

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	安部 潤
論文題目	薬物動態学的アプローチによるヒトにおける農薬・化学品の安全性評価手法に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>殺虫剤、除草剤等の農薬や一般用殺虫剤等の化学品（以下、農化品）は、それぞれ作物の安定した収量の担保や媒介性感染症のリスク低減等を目的として使用され、いずれも人間の生活水準を維持するため重要な位置を占める。これら農化品は医薬品と同様、化合物を登録する上でヒトでの安全性を担保する必要があるが、医薬品とは異なり最終的にヒト臨床試験による確認ができないため、従来より齧歯類における安全用量に安全係数を乗じることによってのみヒトでの安全域を担保してきた。一方、農化品のヒトへの暴露は大部分が受動的であり、また長期間継続して暴露される可能性があることから、短期毒性に加え、変異原性、発癌性、催奇形性や内分泌攪乱作用などについても特に関心が高まりつつある。現状これらの毒性は、ヒト臨床試験を実施できず、かつ齧歯類のデータのみからヒトでのリスクを適切に評価する有効な手法がなかったため、登録に際し非科学的な厳しい基準が一律に課されている。一方近年、動態・感受性の種差について <i>in vitro</i> あるいは <i>in silico</i> 技術を用いた手法により得られる知見が量・質ともに目覚ましく向上しつつある。これら技術は従来、主に医薬品開発や基礎研究において用いられてきたが、最近ではヒトのデータが取得できない農化品においても臨床データの代替として、これら技術をヒト毒性評価に応用することが注目されつつある。そこで本論文では、これら技術を駆使し、農化品の実験動物における動態および毒性発現機構に基づいたヒト安全性評価手法を開発することを計画した。</p>			
第1章：実験動物における動態および毒性メカニズム精緻評価の重要性			
<p>従来、農化品の開発において、齧歯類を用いた代謝試験は哺乳動物における化合物の動態を広く代表するものとして実施されていた。そこで、本研究に際し、農化品のヒト毒性評価における動物代謝試験の位置づけを検討するために、世界的に汎用されるピレスロイド系殺虫剤を対象として、齧歯類での代謝・動態、毒性発現機構を精査した。新規化合物であるメトフルトリンおよびプロフルトリンについてラット代謝試験を実施し、多数の代謝物の構造を同定すると共に、その動態プロファイル全体を明らかにした。特に共通構造である菊酸誘導体部分について、<i>E/Z</i>異性体による代謝経路の違いや、既知の菊酸と比較した代謝反応性の差などに関する知見を得た。これら二つの化合物については急性毒性等に性差の報告はなく、今回の結果はそれに合致するものであった。また、メトフルトリン等でラットにおける長期毒性の原因となる特定の酵素の誘導はヒトでは生じないとのことからも、ピレスロイド系殺虫剤はヒトでの安全性が高いことが予想された。以上の結果から、農化</p>			

品のヒトにおける毒性を評価する場合に、実験動物における代謝・動態や毒性の有無、およびその機構を精査し理解することが有効であることが認められた。

第2章：毒性原因物質の動態および活性種差の精査に基づくヒト安全性評価

フルミオキサジンはラットで催奇形性を示すが、同様の毒性はウサギ等では見られない。そこで、妊娠したラットおよびウサギにて代謝を調べた結果、ラット特有な代謝物は見られず、胎児に移行するのは未変化体および6種の既知代謝物であることが示された。このうち、未変化体および性質の類似した3種の代謝物について酵素阻害試験を行った結果、未変化体の阻害活性が最も強く、胎児中の濃度差と合わせて未変化体が毒性本体であるものと判断した。さらに肝細胞を用いた試験により、その感受性には明確な種差があり、ラットと比較してヒトでの感受性は低く、またウサギやサルはさらに低い感受性を示すことを明らかにした。以上、フルミオキサジンの催奇形性の原因物質は未変化体であり、またその感受性の差からヒトにおけるリスクがラットよりも低いことが裏付けられた。これらの結果から、化合物による毒性の原因物質を特定し、その動態および活性の種差よりヒトの安全性を評価可能であることが示された。

第3章：ヒト肝キメラマウスを用いた動態の解明によるヒト安全性評価

プロシミドンの催奇形性種差の原因は、活性代謝物である水酸化体の動態の種差であり、ラットでは抱合体が腸肝循環を受けて高暴露となるのに対し、ウサギやサルでは抱合体が速やかに尿中排泄されるために水酸化体の暴露量が低くなることが示されている。そこで、プロシミドンおよび水酸化体のヒトでの動態を確認するため、ヒト肝キメラマウスを用いた動態試験および胆汁排泄性試験を実施した。その結果、抱合体の排泄経路は胆汁ではなく尿であり、そのため水酸化体の血漿中暴露は低く、総じてヒトにおける動態はウサギやサルと同様であることが確認され、プロシミドンによる催奇形性はヒトでは生じないことが示唆された。以上の結果から、*in vitro*試験で解明困難な排泄経路の種差が毒性種差を引き起こす化合物について、そのヒト安全性の評価にヒト肝キメラマウスを用いた評価法が有効であることが示された。

以上、本研究は、ヒトでの臨床データが得られない農化学品について、実験動物を用いた薬物動態面からのアプローチによりヒトでの毒性を予測し安全性を評価する手法の開発に成果を収めたものであり、これらの知見は、農化学品の開発および適切な使用に有益な情報を提供するものと考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

農薬や一般用殺虫剤に含まれる化学品等の農化品は、一般医薬品と同様に、ヒトでの安全性を担保する必要があるが、これらはヒト臨床試験による安全性の確認ができないため、それに代わる安全性評価のための新たな技術が望まれている。本論文では、動態・感受性の種差に関するインビトロあるいはインシリコ技術を駆使して、農化品の実験動物における動態および毒性発現機構に基づいたヒト安全性評価手法を開発することを計画した。

第1章では、農化品のヒト毒性評価における動物代謝試験の重要性を検討するために、世界的に汎用されるピレスロイド系殺虫剤を対象として、齧歯類での代謝・動態、毒性発現機構を精査した。その結果、実験動物における代謝・動態や毒性機構を精査することが、農化品のヒトにおける毒性を評価する場合に重要であることが認められた。

第2章では、毒性原因となる物質動態および活性種差の精査に基づくヒト安全性評価のモデルとして、ラットで催奇形性を示すが、同様の毒性がウサギ等では認められないフルミオキサジンを用いて検討を行った。妊娠したラットおよびウサギにて代謝を調べた結果、フルミオキサジンの催奇形性の原因物質は未変化体であり、またその感受性の差からヒトにおけるリスクがラットよりも低いことも証明された。これらの結果から、化合物による毒性の原因物質を特定し、その動態および活性の種差よりヒトの安全性を評価可能であることが示された。

第3章では、ヒト肝キメラマウスを用いた動態の解明によるヒト安全性評価を目的として、プロシミドンモデル化合物を選択して、ヒト肝キメラマウスを用いた動態試験および胆汁排泄性試験を行った。その結果、抱合体の排泄経路は胆汁ではなく尿であり、そのため水酸化体の血漿中暴露は低く、総じてヒトにおける動態はウサギやサルと同様であることが確認され、プロシミドンによる催奇形性はヒトでは生じないことが示唆された。以上の結果から、インビトロ試験では解明が難しい排泄経路の種差が毒性種差を引き起こす化合物について、そのヒト安全性の評価にヒト肝キメラマウスを用いた評価法が有効であることが示された。

以上、本研究は、ヒトでの臨床データが得られない農化品の正確な毒性評価を目的として、実験動物を用いた薬物動態的アプローチを用いて、ヒトでの毒性を予測し安全性を評価する新たな手法の開発に成果を収めたものであり、これらの知見は、農化品の開発および適切な使用に有益な情報を提供するものと考えられる。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年2月15日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。