

氏名	近 藤 孝 浩		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博乙第3010号		
学位授与の日付	平成8年3月25日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文題目	新規抗不安薬pazinaclone の代謝とその光学異性体の体内動態に関する研究		
論文審査委員	教授 齋藤 寛	教授 木村聰城郎	教授 原山 尚
	教授 本水 昌二	教授 吉田 彰	

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

著者は、pazinaclone (PAZ、抗不安薬) を新薬として開発するときの安全性を明らかにするために、動物におけるPAZの光学異性体の体内動態を検討した。

まず、PAZを投与したラット、イヌの血漿中の代謝物をLC/MS/MSで分析し、その構造を明らかにした。次に、PAZと代謝物M-IIの光学異性体の血漿中濃度を測定するためのHPLC定量法を開発し、光学異性体の体内動態を明らかにすることを試みた。その結果、PAZを薬効用量で、ラット、イヌ、サルに投与するとS-PAZとS-M-IIの血漿中濃度とR-体の濃度とで差のあることがわかった。この差は、主に光学異性体の血漿蛋白への立体選択的な結合に基づくものと考えた。また、ラット、イヌで肝毒性を引き起こすとき、毒性の強いR-体の血漿中濃度は、S-体よりも低いことがわかった。以上の結果から、著者は、PAZはラセミ体ではなく、薬理活性を有し、しかも毒性の低いS-体として開発すべきであると結論した。

## 論文審査結果の要旨

本研究では、pazinaclone (PAZ、抗不安薬)を新薬として開発するときの安全性を明らかにすることを目的として、動物におけるPAZの光学異性体の体内動態を検討している。

まず、PAZを投与したラット、イヌの血漿中の代謝物をLC/MS/MSで分析し、その構造を明らかにしている。次に、PAZと代謝物MIIの光学異性体の血漿中濃度を測定するための高速液クロを用いた定量法を開発し、光学異性体の体内動態を明らかにすることを試みている。その結果、PAZを薬効用量で、ラット、イヌ、サルに投与するとS-PAZとS-MIIの血漿中濃度とR体の濃度とに差のあることを明らかにしている。また、ラット、イヌで肝毒性が発現する場合、毒性の強いR体の血漿中濃度は、S体よりも低いことも明らかにしている。これらの結果から、近藤君は、PAZはラセミ体ではなく、薬理活性を有し、しかも毒性の低いS体として開発すべきであるとの結論を得ている。

上記のように、新薬としてのPAZの光学異性体の体内動態などを明らかにすることによって、PAZをS体として開発すべきであると結論をしている。この結論は新薬の安全性に関する重要な知見である。したがって、本研究は博士(薬学)の学位論文に値する。