

氏名	さわ い よね いち 澤 居 米 市
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 683 号
学位授与の日付	平成 15 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	5-フルオロウラシルおよびそのプロドラッグをモデル薬物とした初回通過代謝の新規評価法に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 川 照 眞 教 授 橋 田 充 教 授 高 倉 喜 信

論 文 内 容 の 要 旨

薬物投与後の代謝物の体内動態評価は、代謝変換が単に薬物の消失を意味するだけではなく代謝物自身が親化合物と同様あるいは異なった薬理特性あるいは毒性を有する場合があること、また、代謝物が親化合物そのものの薬効あるいは体内動態を変化させる場合があることなどから極めて重要である。薬物の代謝変換は *in vitro*, *in situ* あるいは *in vivo* のそれぞれのレベルで詳細に研究されている。*in vivo* においては全身系での代謝物の体内動態に関する研究が進んでいるが、臓器レベルでの代謝物の体内動態に関する研究は少ない。例えば経口投与において、薬物が体循環血に到達する以前に初回通過時に代謝物が生成される場合、代謝物の体内動態は複雑な過程をたどるので、その理論的考察は不十分であった。そこで、本研究では薬物の吸収動態解析法として開発された門脈—体循環血中薬物濃度差法を拡張して、消化管における初回通過代謝評価法の確立を試みた。また経口投与時の消化管および肝臓における代謝変換および体循環での代謝変換を分離評価する総合的な解析法を開発した。

I. 門脈—体循環血中濃度差法 (PS 法) による消化管代謝のモーメント解析

薬物の初回通過効果における消化管での代謝は、小腸粘膜での種々の薬物代謝酵素の存在が明らかにされるに伴い、その解析の重要性が高まってきている。従来、消化管における代謝は *in vitro* あるいは腸管灌流法等の *in situ* で検討されてきたが、これらは正常な生理的条件下での消化管代謝を反映していない可能性がある。薬物の消化管から門脈への吸収動態の解析には、門脈と体循環血中薬物濃度を同時に測定する PS 法が開発されている。PS 法は腸間膜動脈から門脈にいたる腸管での薬物の量的時間的变化を、肝臓を含む体循環での変化から分離評価することを可能とする。そこで、この PS 法を薬物の吸収過程において消化管で生成し門脈系に達した代謝物の速度論的評価、即ち消化管代謝の評価に拡張して用いた。

核酸系抗腫瘍薬 5-フルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグである 5'-デオキシ-5-フルオロウリジン (5'-DFUR) をモデル薬物として用いて、覚醒下のラットにおける 5'-DFUR から 5-FU への消化管代謝を検討した。その結果、5'-DFUR は投与量の約 70% が未変化体として吸収され、肝臓での代謝が起らないこと、また吸収過程での代謝変換は極めて早く約 7% が 5-FU として門脈に達することを明らかにした。本法により、親化合物の局所吸収動態を評価するとともに、消化管で生成された代謝物の局所吸収動態 (消化管における初回通過代謝) を、消化管吸収に引き続く肝臓および体循環での代謝変換から分離して、同時に評価することができた。

II. 生物学的利用性の変動に対する消化管および肝臓の寄与率の分離評価

5-FU は経口投与においてバイオアベイラビリティ (F) の個体間変動が大きく、患者毎の用量設定が困難な薬物である。 F は薬物の消化管から門脈への吸収率 (F_a) と肝通過率 (F_h) との積で表されるため、 F の個体間変動が F_a と F_h のどちらの変動に依存するかを分離評価する必要がある。しかし、PS 法では F および F_h の評価には薬物の体循環血への投与が必要で、通常、体循環血中投与および経口投与にはそれぞれ別個体が用いられるため、 F および F_h は各群の平均値として求まり個体毎の評価ができない。そこで、薬物を同一個体に短期間に体循環血中および経口投与して、それぞれの門脈—体循環血中濃度差を求め (PS-DD 法)、 F , F_a および F_h を個体別に評価した。5-FU を体循環血中投与に引き続き経口

投与した実験結果を解析し、5-FUの F は約25%と低く、また F の個体間の変動は主に Fh の変動に起因することを明らかにした。

Ⅲ. 初回通過代謝および体循環代謝の分離評価

薬物を経口投与したときの代謝物の体内動態評価に当たっては、体循環での代謝変換と吸収過程における消化管および肝臓での代謝変換（初回通過代謝）を分離評価する必要がある。そこで、クリアランス概念に基づく体循環での代謝変換のパラメータとともに、PS法によるパラメータを用いることにより薬物経口投与における代謝物の初回通過代謝を記述する新たな関係式を導出した。この関係式を展開することによって、新たに、肝臓における門脈より流入した薬物から生成された代謝物の、肝静脈への到達率のin vivoでの評価が可能となった。

前述の5'-DFURおよび5-FUの結果を本法に適用したところ、経口投与時の代謝物の生成率、肝臓での代謝物の生成率は実験結果と一致し、その妥当性を確認した。

Ⅳ. 消化管吸収過程における薬物間相互作用の解析

薬物間相互作用、特に薬物代謝に関わる薬物間相互作用を予測することは、臨床使用時の副作用を未然に防ぐためにも極めて重要である。薬物代謝に基づく相互作用は主に肝臓での代謝に関して検討が行われてきたが、経口投与時の消化管代謝に起因する薬物間相互作用については知られていない。そこで、第1章で開発したPS法に基づく消化管代謝評価法を適用し、in vivoでの吸収過程における薬物間相互作用の解析法を開発した。

ウリジンは5'-DFURの代謝酵素であるピリミジンヌクレオシドフォスホリラーゼ（PyNPase）を競合的に阻害するため、併用投与により消化管での5-FUの生成を低減させることが期待される。そこで、覚醒ラットに5'-DFURおよびウリジンを同時経口投与し、PS法に基づき各パラメータを求めた。その結果、ウリジンの併用投与により5'-DFURの吸収率が低下したが、代謝物5-FUの F_a の低下は認められず、ウリジンから生成したウラシルによる5-FUの分解阻害が推定された。ウリジンは吸収時にほとんど全てが代謝され、約40%がウラシルとして門脈で検出された。またウラシルは体循環での5-FUの消失を阻害し、血中5-FU濃度の増加をきたすことが明らかとなった。

本法により、薬物併用投与時のin vivoにおける代謝変換に基づく薬物間相互作用の詳細な定量的解析が可能となった。

以上、本研究で確立した門脈—体循環血中薬物濃度差法による消化管における初回通過代謝評価法および薬物経口投与時の代謝物の体内動態解析法は、薬物の吸収過程における詳細な局所代謝動態を明らかにするとともに、プロドラッグの製剤評価、薬物間相互作用あるいは病態時の吸収動態の評価等を可能とするものである。

論文審査の結果の要旨

本論文は、薬物経口投与時の消化管における初回通過代謝評価法および代謝物の体内動態に関する新規解析法の開発と、その応用について研究したものである。薬物投与後の代謝物の体内動態は、代謝物自身が薬理作用あるいは毒性を有する、あるいは代謝物が親化合物の薬効、体内動態を変化させる場合があることなどからその評価は極めて重要である。しかし、in vivoにおける臓器レベルでの代謝物の体内動態に関する研究は少なく、その理論的考察は不十分であった。そこで本論文では、核酸系抗腫瘍薬5-フルオロウラシル（5-FU）のプロドラッグである5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（5'-DFUR）をモデル薬物として用いて、以下の研究を行なった。

Ⅰ. 門脈—体循環血中濃度差法（PS法）による消化管代謝のモーメント解析

消化管での初回通過代謝は、小腸粘膜での薬物代謝酵素の存在が明らかにされるに伴い、その解析の重要性が高まってきた。従来、消化管代謝はin vitroあるいはin situで検討されてきたが、これらは生理的条件下での消化管代謝を反映したものではない。著者は、PS法を拡張して消化管代謝の評価を試みた。

覚醒下のラットにおける5'-DFURから5-FUへの消化管代謝は、5'-DFUR投与量の約70%が未変化体として吸収され、肝臓での代謝が起らないこと、また吸収過程での代謝変換は早く約7%が5-FUとして門脈に達することを明らかにした。本法により、親化合物の局所吸収動態とともに、消化管での初回通過代謝を、肝臓および体循環での代謝変換から分離して、同時に評価することを可能とした。

Ⅱ. 生物学的利用性の変動に対する消化管および肝臓の寄与率の分離評価

5-FUは吸収率 (F) の個体間変動が大きく、患者毎の用量設定が困難な薬物である。 F は薬物の消化管から門脈への到達率 (F_a) と肝通過率 (F_h) との積で表され、その変動が F_a と F_h のどちらの変動に依存するかを分離評価する必要がある。しかし、 F および F_h の評価には薬物の体循環血への投与が必要で、通常、 F および F_h の個体毎の評価ができない。そこで著者は、薬物を同一個体に短期間に体循環血中および経口投与して、それぞれの門脈—体循環血中濃度差を求め (PS-DD 法)、 F 、 F_a および F_h を個体別に評価する方法を開発した。5-FU の実験結果を解析して、その F は約25%と低く、また F の個体間の変動は主に F_h の変動に起因することを明らかにした。

III. 初回通過代謝および体循環代謝の分離評価

薬物経口投与時の代謝物の体内動態評価には、体循環での代謝変換と消化管および肝臓での初回通過代謝とを分離評価する必要がある。そこで著者は、クリアランス概念に基づく体循環での代謝変換パラメータとともに PS 法によるパラメータを用いて、薬物経口投与時の代謝物の初回通過代謝を記述する新たな関係式を導出した。この関係式を展開することによって、新たに肝臓において生成した代謝物の、肝静脈への到達率の *in vivo* での評価を可能とした。前述の 5'-DFUR および 5-FU の結果を本法に適用し、その妥当性を確認した。

IV. 消化管吸収過程における薬物間相互作用の解析

薬物間相互作用の予測は、臨床使用時の副作用を未然に防ぐためにも極めて重要である。薬物代謝に基づく相互作用は主に肝臓で検討が行われてきたが、消化管代謝に起因する薬物間相互作用については知られていない。そこで、第1章で開発した消化管代謝評価法を適用し、*in vivo* での吸収過程における薬物間相互作用の解析法を開発した。

ウリジンは 5'-DFUR の代謝酵素を競合的に阻害するため、併用投与により消化管での 5-FU の生成を低減させることが期待される。そこで、覚醒ラットに 5'-DFUR およびウリジンを同時経口投与し、各パラメータを求めた。その結果、ウリジン併用投与により 5'-DFUR の吸収率が低下したが、5-FU の F_a の低下は認められず、ウリジンから生成したウラシルによる 5-FU の分解阻害が推定された。ウリジンは吸収時にほとんどが代謝され、約40%がウラシルとして門脈で検出され、またウラシルは体循環で 5-FU の消失を阻害し、血中 5-FU 濃度の増加をきたすことが明らかとなった。本法により、薬物併用投与時の *in vivo* における代謝変換に基づく薬物間相互作用の詳細な定量的解析が可能となった。

以上、本研究での成果は、消化管における初回通過代謝評価法および薬物経口投与時の代謝物の体内動態解析法を提供するものであり、今後の医薬品開発において、薬物の吸収過程における詳細な局所代謝動態を明らかにするとともに、プロドラッグの製剤評価、薬物間相互作用あるいは病態時の吸収動態の評価等を可能とするものである。

よって、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成14年12月5日論文内容とそれに関連した事項について諮問を行なった結果合格と認めた。