

氏 名	う え だ し ん や 上 田 真 也
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 480 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 創 薬 科 学 専 攻
学位論文題目	門脈—体循環血薬物濃度差を利用した初回通過効果解析法の確立と応用

論文調査委員 (主 査)
教 授 中 川 照 真 教 授 高 倉 喜 信 教 授 半 田 哲 郎

論 文 内 容 の 要 旨

薬物の初回通過効果を評価することは薬物の経口投与設計に際して重要である。初回通過効果の二つの大きな要因である消化管から門脈系への移行率 (Fa) と肝臓通過率 (FH) を分離して評価することは、Fa と FH のどちらかを改善すれば生物学的利用能 (F) が高くなるかについて情報を与えるので経口投与剤の設計上有用である。すでに経口投与後に門脈血と静脈血を同時に採取することにより Fa を推定し、これを利用することによって初回通過効果を詳細に検討する方法 (PS 法) が提案されている。また、PS 法を改良し、一対体に対し体循環血投与、経口投与を行うことにより、個体固有の F と Fa を、またそれに基づいて FH を算出する方法 (PS-DD 法) も開発されている。そこで本研究では、PS 法、および PS-DD 法を改良、発展させて、従来では比較検討ができなかった Fa, FH が変化した結果、F がどう変化するかを評価することや、従来の PS 法、PS-DD 法では解析が困難であった消失が遅い薬物や、非線型消失を示す薬物についても解析が可能となる方法を開発し、実際にモデル薬物を用いてその評価を試みた。

PS-DD 法を利用した経口投与薬物の体内動態に関する麻酔の影響の解析

F が麻酔薬等の影響で変動した場合、Fa と FH のどちらの変化に起因するものは従来法では明らかとならない。そこで PS-DD 法を利用して、F が変化した原因を明らかにするための検討を行った。ラットを覚醒群とベントバルビタール麻酔群に分け、モデル薬物としてオキサシリンを投与し、麻酔による Fa と FH の変化を調べた。その結果、Fa は覚醒群のほうがやや高い値を示すものの有意差はなく、逆に FH は麻酔群のほうが有意に高い値を示し、その結果 F は麻酔群のほうが有意に高くなった。このことより F が上昇した原因は FH が高くなったためであることを明らかにし、従来解析できなかった初回通過効果の動態要因を詳細に解明することができた。

再循環理論を利用した初回通過効果の解析法。採血時間、および採血回数削減の検討

PS-DD 法は採血時間が長く、採血回数が多くなるため、吸収や消失が遅い薬物に適用することが困難である。そこで採血回数を減らし、採血時間を短くするために、適切なモデルを立てて解析できるかどうかを検討した。消化管から門脈系への薬物の移行には一次吸収モデルを組み込み、体循環系では再循環理論を用いてモデル解析を行った。また、モデル解析を用いることにより、経口投与後の採血回数、採血時間を削減することが可能であるかを検討した。その結果、モデル解析による初回通過効果の指標となるパラメータ値は従来のモーメント解析法と一致し、モデルの正当性が示された。また、経口投与後の採血時間を4分の1に短縮しても初回通過効果の指標となるパラメータ値はほとんど変化せず、モデル化により採血回数、採血時間を減らすことが可能となり、従来の解析法では PS-DD 法に適用できない消失の遅い薬物についても、適用できることを明らかにした。

門脈、体循環、肝静脈三点採血による、新規初回通過効果解析法の確立

PS-DD 法を用いれば個体ごとの Fa, FH を求めることが可能となるが、その解析法は FH の値が一定値、すなわち肝臓での消失が線形であるという仮定に基づいている。一方、薬物によっては FH の値が一定ではなく、血中濃度に依存して変

化する場合がある。このような場合、従来の PS-DD 法では解析は不可能となる。そこで、非線型消失するモデル薬物として 5-フルオロウラシル (5-FU) を経口投与し、門脈、体循環、肝静脈から採血するという初回通過効果を評価する方法 (三点採血法) を新たに開発し、得られた結果を従来の解析法による結果と比較した。また、同時に、薬物の血中濃度と F_H の関係を Michaelis-Menten 型消失であると考え、関数アテハメ計算によるモデル解析を行った。その結果、5-FU の F_H と血中薬物濃度の関係は Michaelis-Menten 型非線型消失を示すことが明らかとなった。また、消化管から門脈系への移行速度の一次モーメントである平均局所吸収時間 (t_a) は平均吸収時間 (MAT) と理論的には一致するが、線形消失を仮定した従来の解析法では有意差が生じたのに対し、非線型消失解析法を用いた場合には一致した値が得られた。このことより、従来解析できなかった非線型消失を起こす薬物についても解析が可能となった。同時に PS-DD 法で非線型消失を示す薬物を解析すると間違っただけの結果を導く危険性が示唆された。また、経口投与の投与量を増やすことにより非線型消失が起こりやすいかどうかについて検討した結果、投与量を増やしても F_a の値は変化しなかったが、有意差はないものの投与量の増大とともに F が増加したことにより、肝臓で非線型消失が起こりやすくなっていることが確かめられた。

以上、本研究は従来の PS 法を改良することにより薬物の初回通過効果を評価する新たな解析法を開発したものであり、薬物動態解析法の発展に大きく寄与するものである。

論文審査の結果の要旨

本論文は、経口投与後の薬物の門脈血中濃度と体循環血中濃度を同時に測定することにより、薬物の門脈系への移行率 F_a を算定し、これを用いて初回通過効果を詳細に検討する方法 (PS 法)、および同一個体に体循環血中投与と経口投与とを間隔をあけて行うことにより、 F_a と個体固有の生物学的利用能 F および肝通過率 F_H を算出する方法 (PS-DD 法) を改良発展させたものである。本論文では PS-DD 法の応用として、従来では比較検討ができなかった F_a および F_H の変化に伴う、 F への影響を評価する方法を開発した。また、PS-DD 法の問題点である消失が遅い薬物や、非線型消失を示す薬物についても解析を可能とする方法を開発し、実際にモデル薬物に適用してその評価を行った。

F が麻酔薬等の影響で変動した場合、 F_a と F_H のどちらの変化に起因するかは従来法では明らかとならない。そこで PS-DD 法を利用して、 F が変化した原因を明らかにするための検討を行った。その結果、 F_a については覚醒群の方がやや高い値を示すものの有意差はなく、逆に F_H については麻酔群の方が有意に高い値を示し、その結果 F は麻酔群の方が有意に高くなった。このことより F が上昇した原因は F_H が高くなったためであることを明らかにし、初回通過効果の動態要因を詳細に解明することができた。

次に、PS-DD 法では多数回の採血を要し、採血時間が長くなるため、吸収や消失が遅い薬物に適用することが困難である。そこで適切なモデル解析を行うことにより、このような欠点を解決できるかどうか、また経口投与後の採血回数を減らし、採血を短い時間で打ち切ることが可能であるかを検討した。その結果、モデル解析による初回通過効果の指標となるパラメータ値は従来のモーメント解析法による結果と一致し、モデルの正当性が示された。また、経口投与後の採血時間を従来の 4 分の 1 に短縮してもパラメータ値はほとんど変化しないことがわかった。このことより、消失の遅い薬物についても、モデル解析を行うことにより PS-DD 法が適用できることを明らかにした。

次に、薬物によっては F_H の値が一定ではなく、血中濃度に依存して変化する場合がある。このような場合、PS-DD 法による解析は不可能となる。そこで、非線型消失するモデル薬物として 5-フルオロウラシル (5-FU) を経口投与し、門脈血、体循環血、肝静脈血を採取し、それらの血中薬物濃度から初回通過効果を評価する方法 (三点採血法) を新たに開発し、得られた結果を PS-DD 法による結果と比較した。また同時に、肝臓に流れ込む血液中の薬物濃度と F_H の関係を Michaelis-Menten 型消失であると考え、関数アテハメ計算によるモデル解析を行った。その結果、5-FU の F_H と血中薬物濃度の関係は Michaelis-Menten 型非線型消失を示すことが明らかとなった。また、局所平均吸収時間 (t_a) は平均吸収時間 (MAT) と理論的には一致するが、線形消失を仮定した従来の解析法では有意差が生じたのに対し、非線型消失解析法を用いた場合には一致した。このことより、従来解析できなかった非線型消失を起こす薬物についても解析が可能となった。同時に PS-DD 法で非線型消失を示す薬物を解析すると間違っただけの結果を導く可能性が示唆された。また、経口投与の投与量を増やすことにより非線型消失が起こりやすいかどうかについて検討した結果、投与量を増やしても F_a の値は

変化しなかったが、有意差はないものの投与量の増大とともにFが増加したことにより、肝臓での非線型消失が起り易くなっていることが確かめられた。

以上、本研究は従来のPS法およびPS-DD法を改良することにより薬物の初回通過効果を評価する新たな解析法を開発したものであり、薬物動態解析法の発展に大きく寄与するものである。

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2月28日論文内容とそれに関連した事項につき諮問を行った結果優秀と認定した。