

氏 名	ひがし 東	もり 森	みつ 光	お 雄
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)			
学位記番号	薬 博 第 457 号			
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 23 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	Quantitative Evaluation Method of Dose-Dependency in Organ Local Disposition of Drug (薬物臓器局所動態における投与量依存性の定量的評価法)			
論文調査委員	(主 査) 教授 中川 照 眞      教授 高倉 喜 信      教授 乾      賢 一			

### 論 文 内 容 の 要 旨

薬物を投与する際、薬効と副作用を考慮した血中濃度のコントロールは非常に重要である。この際、in vivo における薬物全身動態にしばしば飽和現象（非線形性）がみられる。肝臓や腎臓などの臓器における薬物動態の飽和性は in vivo における薬物動態の非線形性と深く関係しているため、臓器局所動態の非線形性を定量的に解析する事は血中濃度のコントロールに重要な意義を持つ。肝臓における代謝酵素による薬物代謝や transporter を介する取り込み、および胆汁排泄などの速度過程は本質的に非線形である。また経口投与された薬物は消化管から吸収された後、肝臓を経て体循環系に流入するため、肝臓での薬物局所動態の飽和性を定量的に取り扱う事は有用であると考えられる。

従来、薬物の肝局所動態の飽和性は infusion や recirculation などの定常状態下における in situ 臓器灌流実験データを well-stirred モデルや parallel-tube モデルを用いて解析することによって評価されてきた。しかし、非定常状態下における臓器局所動態の情報量は定常状態下で得られる情報量より遙かに多く、in vitro で得られた情報から in vivo における全身動態を理解するためには定常条件下における局所動態を評価することがより重要であると考えられる。ところが、非定常状態下における臓器局所動態の解析には well-stirred モデルや parallel-tube モデルより複雑なモデルを必要とするため、飽和領域を考慮した非定常条件下での臓器局所動態の解析は困難であった。そこで本研究では肝臓をモデル臓器として、非定常状態における臓器局所動態の飽和性の新たな解析法を確立する事を目的とした。

#### 第 1 章 Tank-in-series モデルを用いた飽和肝局所動態の評価

Michaelis-Menten 消失を組み込んだ tank-in-series モデルに基づく非定常臓器局所動態解析法を確立するため、飽和局所動態解析プログラム MULTI (TIS) を開発した。モデル薬物として oxacillin、または 5-fluorouracil (5-FU) を用い、これらの薬物を単独で in situ 灌流肝に数段階の投与量で単回瞬時投与した。得られた oxacillin および 5-FU の溶出曲線をそれぞれ MULTI (TIS) により解析した。その結果、oxacillin の肝局所動態は central Michaelis-Menten 型非線形消失過程を含む 2-compartment tank-in-series モデルにより、また 5-FU の肝局所動態は peripheral Michaelis-Menten 型非線形消失過程を含む 2-compartment tank-in-series モデルにより良く表現できる事が分かった。線形モデルでは central および peripheral compartment からの消失は区別して解析することはできなかったが、非線形性を考えることにより、消失部位の特定などの情報が得られることが示された。

#### 第 2 章 有限要素法に基づく飽和肝局所動態の飽和性の評価

Michaelis-Menten 型消失過程を組み込んだ dispersion モデルに基づく臓器局所動態解析法を確立するため、非線形高次微分方程式を取り扱うことのできる有限要素法 (Finite Element Method; FEM) を MULTI に組み込み、局所動態解析プログラム MULTI (FEM) を新規に開発した。第 1 章で用いた oxacillin および 5-FU の肝溶出曲線を MULTI (FEM) を用いて解析した結果、oxacillin の肝局所動態は central Michaelis-Menten 型消失過程を含む 2-compartment dispersion モデルにより、また 5-FU の肝局所動態は peripheral Michaelis-Menten 型消失過程を含む 2-compartment dispersion モデル

により、それぞれよく表現できる事が分かった。また tank-in-series モデルと同じく、dispersion モデルにおいても線形領域では central および peripheral compartment からの消失は区別して解析することはできなかったが、非線形性を考えることにより、消失部位の特定などの情報が得られることが示された。

### 第3章 有限要素法に基づく胆汁排泄における飽和性の評価

MULTI (FEM) による飽和領域における胆汁排泄の速度論的評価を行った。モデル薬物として未変化体として胆汁排泄されることが知られている cefpiramide を用い、in situ 灌流肝に数段階の投与量の cefpiramide を単回瞬時投与した。得られた累積胆汁排泄曲線を、胆管腔膜透過に飽和過程を組み込んだ hepatocellular diffusion モデルを MULTI (FEM) に定義することによって解析した。理論曲線は実験データと良好な一致を示し、cefpiramide が胆管腔膜上に存在する multispecific organic anion transporter (cMOAT) によって能動的に輸送されるという in vitro の実験結果を理論的に説明する事ができた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、非定常状態下における薬物の臓器局所動態の投与量依存性（飽和性）を定量的に評価するための新規解析法の開発と、その適応例について研究したものである。第1章は tank-in-series モデルを定義した解析法による肝局所動態における飽和性の定量的評価、第2章、第3章はそれぞれ dispersion モデル、hepatocellular diffusion モデルを有限要素法に基づいて定義した解析法による肝局所動態、および胆汁排泄における投与量依存性の定量的評価に関するものである。

本論文では肝臓をモデル臓器として、Mortimore 法に基づいた in situ 灌流肝に薬物を数段階の投与量で瞬時投与し、肝静脈側溶出液中または胆汁中の薬物濃度を解析対象とした。

非定常状態下における臓器局所動態を tank-in-series モデルによって解析するために、tank-in-series モデルを Runge-Kutta-Gill 法を基礎とする解析プログラム MULTI (RUNGE) に定義する事によって局所動態解析プログラム MULTI (TIS) を新規に開発した。MULTI (TIS) の信頼性を調べるために、線形肝局所動態を示す 5'-deoxy-5-fluorouridine (DFUR) をモデル薬物として、DFUR の溶出曲線を線形 tank-in-series モデルに基づく MULTI (TIS) および高速ラプラス逆変換を基礎とする解析プログラム MULTI (FILT) によって解析した。その結果、両方法は線形局所動態解析に対して良い一致を示し、MULTI (TIS) の信頼性が確認された。次に oxacillin および 5-fluorouracil (5-FU) の溶出曲線を MULTI (TIS) により解析した。その結果、oxacillin の肝局所動態は central Michaelis-Menten 型非線形消失過程を伴った 2-compartment tank-in-series モデルで、また 5-FU の肝局所動態は peripheral compartment からの Michaelis-Menten 型非線形消失過程を伴った 2-compartment tank-in-series モデルによって、それぞれ良く表現できる事が明らかとなった。線形モデルでは central および peripheral compartment からの薬物の消失は区別して解析することはできなかったが、非線形性を考えることにより、区別して評価できることが示された。

次に、非定常状態下における臓器局所動態を dispersion モデルによって解析するために、dispersion モデルの有限要素法による解法を解析プログラム MULTI に組み込むことによって局所動態解析プログラム MULTI (FEM) を新規に開発した。MULTI (FEM) の信頼性を調べるために、第1章と同様に、DFUR の溶出曲線を線形 dispersion モデルに基づく MULTI (FEM) および MULTI (FILT) によって解析した。MULTI (FEM) による解析結果は MULTI (FILT) による解析結果とよく一致しており、MULTI (FEM) の信頼性が確認された。次に oxacillin および 5-FU の溶出曲線を MULTI (FEM) により解析した。その結果、oxacillin の肝局所動態は central Michaelis-Menten 型非線形消失過程を伴った 2-compartment dispersion モデルで、また 5-FU の肝局所動態は peripheral compartment からの Michaelis-Menten 型非線形消失過程を伴った 2-compartment dispersion モデルによって、それぞれよく表現できる事が明らかとなった。第1章と同様に、線形モデルでは central および peripheral compartment からの薬物の消失は区別して解析することはできなかったが、非線形性を考えることにより、区別して評価できることが示された。

また、第1章と第2章の oxacillin および 5-FU の飽和肝局所動態の解析において、ほぼ同じ解析値が得られた事は、飽和領域における MULTI (TIS) および MULTI (FEM) の信頼性を相補的に説明するものであると考えられた。

第3章では hepatocellular diffusion モデルを MULTI (FEM) に定義する事によって、胆汁排泄の速度論的評価を行っ

た。モデル薬物として未変化体のまま胆汁排泄されることが知られている cefpiramide を用いた。累積胆汁排泄曲線を線形モデルによって解析した結果、胆管腔膜透過における速度定数の投与量依存性が示されたので、胆管腔膜透過に飽和過程を組み込んだ hepatocellular diffusion モデルによって解析した。理論曲線は実験データと良好な一致を示し、cefpiramide が胆管腔膜上に存在する multispecific organic anion transporter (cMOAT) によって能動的に輸送されるという *in vitro* の実験結果を理論的に説明する事ができた。

以上、本研究の成果は非定常状態下における臓器局所動態の投与量依存性の定量的評価法を提供するものであり、今後の医薬品開発において役立つものと考えられる。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。

さらに、平成13年2月27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。