

氏 名	こ ばやし ひろ ゆき 小 林 弘 幸
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 598 号
学位授与の日付	平 成 10 年 11 月 24 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	新規ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤塩酸ベニジピンの立体選択的 体内動態と薬理作用の相関に関する研究

(主査)

論文調査委員 教授 橋田 充 教授 中川照眞 教授 乾 賢一

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の体内動態の解析は、投与設計のみならず治療効果発現の機構解明にも極めて重要な役割を果たしている。高血圧および狭心症治療薬であるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤塩酸ベニジピンは他の構造類似薬に比べ、体内からの消失は速やかであるのに対して、作用発現は緩徐で持続的である。ベニジピンは脂溶性が高い弱塩基性薬物であり、2種の光学異性体からなるラセミ体で、その内の(+)・ α 体が作用本体と考えられており、こうした特性が動態と薬理効果の相関に重要な影響を与えていることが予測されるが、本視点よりカルシウム拮抗剤の動態を論じた研究は例をみない。著者は、ベニジピンの実験動物およびヒトにおける基本的体内動態を検討するとともに血漿中濃度と薬理作用との時間推移における乖離について体内動態面からの解明を試み、また立体選択的な体内動態についても検討を行い、本薬物のラセミ体としての開発の意義について考察した。

I. ベニジピンの基本的体内動態の検討

ベニジピンの ^{14}C 標識体を合成し、ラット、イヌおよびヒトにおける代謝物を含めた体内動態を検討した。ラットに経口投与すると速やかに吸収され、血漿中では99%以上の高い蛋白結合率を示したが、放射能は肝臓に血漿中濃度の約13倍の最も高い分布を示した。ラットおよびヒトに経口投与後、初期から血漿中の未変化体の比率は約1%と低く、主にN-脱アルキルおよびメチルエステルの加水分解を受けた代謝物(M8)およびそのピリジン体(M9)として存在した。また未変化体の尿中排泄は、ラット、イヌ、ヒトとも少なく、本薬物は主として肝代謝によって消失した。ラット、イヌに経口投与後のベニジピンのバイオアベイラビリティは、肝代謝の飽和に基づき用量増加に伴い上昇した。雌雄ラットおよびイヌにおける本薬物の肝固有クリアランスは、*in vivo*での全身クリアランスの序列と同一であったが、*in vitro*からの予測値は*in vivo*の実測値より小さく、遊離型のベニジピンが肝内へ約17~18倍濃縮されている可能性が示唆され、これはまたラットに経口投与後肝内未変化体濃度が血漿中未変化体濃度より約22倍高かった事実と対応した。

II. ベニジピンの血漿中濃度と薬理作用との相関の検討

自然発症高血圧ラット、腎性高血圧犬に経口投与後の最大降圧作用の発現時間には、最高血漿中濃度到達時間に比べ数時間の遅れが認められた。同時に測定した血漿中濃度と降圧作用との相関を検討した結果、降圧作用の時間推移は薬効コンパートメントの存在とHill式に基づく効果発現を仮定したモデルにより説明され、さらに高血圧患者での治療効果も同一モデルで説明可能であった。さらにラットにおいて標的部位である末梢動脈で測定されたベニジピンの平均滞留時間は、計算で得られた薬効コンパートメント中のベニジピンの平均滞留時間とほぼ等しく、薬効コンパートメントの実在が証明された。

III. ベニジピンの光学異性体の体内動態

^{14}C 標識体をラットに経口投与後の各異性体間の吸収、分布には差はほとんど認められなかったが、(+)・ α 体投与後の尿中主代謝物が、N-ベンジルピペリジルエステルの加水分解後のジヒドロピリジン(DHP)環の酸化体であるM3およびM8であったのに対し、(-)・ α 体投与後の尿中主代謝物はM3、M3の2位メチル基のアルコール体であるM4およびN-脱

ベンジル化と5位の脱炭酸、DHP環の酸化を受けたM12と代謝物には差が認められた。またN-脱ベンジル化、DHP環の酸化およびペリジル基の水酸化後のグルクロナイドであるM16は、主に(-)- α 体投与後の胆汁中代謝物として検出された。以上の代謝物の相違を反映し、放射能の尿中排泄は(-)- α 体投与で高かった。ラット、イヌおよびヒトに経口投与後の血漿中濃度は(+)- α 体の方が相対的に高いものの消失半減期には差は認められなかった。血清中での遊離型分率は、(+)- α 体で有意に低く、これはアルブミンとの結合率の相違に基づくものであった。ラット、イヌにおける肝固有クリアランスは、*in vivo*で血漿中濃度が高かった(+)- α 体でむしろ大きく、蛋白結合で補正することにより*in vivo*での結果と対応するようになり、本薬物の立体選択的な体内動態に肝代謝と蛋白結合における立体選択性の両者が関与することが明らかとなった。ラット肝ミクロゾーム代謝に各異性体間で競合阻害が観察され、また各異性体を半量経口投与後の血漿中濃度の和は、ラセミ体投与後に比べ低かったことから、非活性体(-)- α 体の同時投与により、活性体(+)- α 体の代謝が阻害され活性体の濃度が上昇している可能性が示唆された。

以上の結果より、ベニジピン投与後に認められる薬理作用の発現および持続と血漿中濃度推移との乖離は、ベニジピンが血漿中からターゲットであるカルシウムチャンネルに結合し、結合部位から緩徐に消失する事実に起因することが体内動態面から証明された。これらの知見は、本薬物の投与計画策定に有用であると考えられた。さらにラセミ体の形で投与により、不活性体が活性体のバイオアベイラビリティーの向上に寄与していることが推定され、ベニジピンのように代謝を受けやすく不斉炭素有する化合物の開発に有用な指針が得られた。

論文審査の結果の要旨

高血圧および狭心症治療薬であるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤塩酸ベニジピンは他の構造類似薬に比べ、体内からの消失は速やかであるのに対して、作用発現は緩徐で持続的である。ベニジピンは脂溶性が高い弱塩基性薬物であり、2種の光学異性体からなるラセミ体で、その内(+)- α 体が作用本体と考えられており、こうした特性が動態と薬理効果の相関に重要な影響を与えていることが予測されるが、本視点よりカルシウム拮抗剤の動態を論じた研究は例をみない。著者は、ベニジピンの実験動物およびヒトにおける基本的体内動態を検討するとともに血漿中濃度と薬理作用との時間推移における乖離について体内動態面から解析し、また立体選択的な体内動態についても検討を行い、本薬物のラセミ体としての開発の意義について考察した。ベニジピンの ^{14}C 標識体を用いて、ラット、イヌおよびヒトにおける代謝物を含めた体内動態を検討した結果、ラットに経口投与後速やかに吸収され、血漿中では99%以上の高い蛋白結合率を示すと共に、肝臓に血漿中濃度の約13倍の最も高い放射能分布が得られた。ラットおよびヒトにおいて、投与後初期から血漿中の未変化体の比率は約1%と低く、また未変化体の尿中排泄も少なく、本薬物が主に肝代謝によって消失することが明らかになった。また、経口投与後のバイオアベイラビリティーは、肝代謝の飽和に基づき用量増加に伴い上昇した。一方、薬理効果に関しては、自然発症高血圧ラット、腎性高血圧犬に経口投与後の最大降圧作用の発現時間に最高血漿中濃度到達時間に比べ数時間の遅れが認められ、降圧作用の時間推移は薬効コンパートメントの存在とHill式に基づく効果発現を仮定したモデルにより説明された。さらに高血圧患者での治療効果も同一モデルで説明可能であった。一方、ラットにおいて標的部位である末梢動脈で測定されたベニジピンの平均滞留時間は、計算で得られた薬効コンパートメント中のベニジピンの平均滞留時間とほぼ等しく、薬効コンパートメントの実在が証明された。次に各異性体間の体内動態の違いを、 ^{14}C 標識体を用いて検討した結果、経口投与後、吸収、分布に大きな差は認められなかったが、尿中主代謝物と胆汁中代謝物には(+)- α 体と(-)- α 体との間に差が認められ、放射能の尿中排泄も(-)- α 体投与で高かった。血漿中での遊離型薬物分率は、アルブミンとの結合率の相違に基づき(+)- α 体で有意に低く、また異性体間で異なった値を示した*in vitro*肝固有クリアランスが蛋白結合で補正することにより*in vivo*の結果と対応するようになったことから、本薬物の体内動態に肝代謝と蛋白結合における立体選択性が関与することが明らかとなった。一方、ラット肝ミクロゾーム代謝に各異性体間で競合阻害が観察され、各異性体を半量経口投与後の血漿中濃度の和がラセミ体投与後に比べ低かったことから、(-)- α 体の同時投与により活性体(+)- α 体の代謝が阻害され、吸収率が上昇している可能性が示唆された。

以上、本論文は、ベニジピン投与後に認められる薬理作用の発現および持続と血漿中濃度推移との関係を解明し、さらにラセミ体の形で投与が活性体のバイオアベイラビリティーの向上に寄与していることを明らかにしたもので、代謝を受け

やすく不斉炭素を有する薬物の開発に有用な知見を与えるものと思われる。

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。

更に、平成10年9月28日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。