

氏 名	まつ しま ひろし 松 島 浩
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 662 号
学位授与の日付	平 成 14 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	塩酸タムスロシンの体内動態に及ぼす α_1 酸性糖蛋白質の影響に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 佐 治 英 郎 教 授 高 倉 喜 信 教 授 中 川 照 眞

論 文 内 容 の 要 旨

血漿蛋白質との結合は薬物の体内動態における重要な変動要因のひとつである。ところで、最近、 α_1 酸性糖蛋白質 (α_1 -AGP) が種々の薬物と高い結合率を示すこと、またその血漿中濃度が様々な病態で変化することが見出され、臨床効果や安全性への影響を考察する上で、血漿中 α_1 -AGP 濃度と薬物動態との関係を明らかにすることが強く求められている。

そこで、著者は、選択的 α_{1A} 受容体遮断薬で排尿障害改善薬として最近開発された塩酸タムスロシンが、 α_1 -AGP と高い結合率を示すことを見出し、血漿中の α_1 -AGP 濃度の変化、特に上昇した場合の本化合物の体内動態への影響を検討した。

I. 塩酸タムスロシンの動態特性と種差に関する検討

塩酸タムスロシンの動態特性に関する基礎的な情報を得るために、健康なラットおよびヒトにおいて体内動態を検討した。その結果、いずれの場合も尿中への排泄が少なく、本化合物は主に肝臓で代謝される薬物であることが示された。一方、体重あたりの分布容積 (V_{dss})、経口投与時のクリアランス (CL_{oral}) およびバイオアベイラビリティ (BA) にはヒトとラットでは差が認められ、 V_{dss} 、および CL_{oral} はラットの方がそれぞれ10倍および1000倍以上高く、また BA はヒトの場合ほぼ100%であり、それはラットよりも数倍高かった。また、血漿中での遊離型薬物の割合、すなわち非結合率 (f_u) は、ラットの方がヒトの場合よりも約20倍高かった。さらに、 α_1 -AGP の血漿中濃度を測定したところ、ヒトの方がラットよりも高く、また、単離されたラットおよびヒトの α_1 -AGP を用いて本化合物との結合を Scatchard 解析したところ、ヒト α_1 -AGP との結合親和性がラットの場合に比べ高いことが見出された。以上の結果より、塩酸タムスロシンは、ヒトにおいて α_1 -AGP の高い血漿中濃度とそれに対する高い結合親和性のために、体内投与した場合に高い血漿蛋白結合率を示し、それが動態特性がラットと相違する主な原因となっている可能性が示された。

II. テレピン油処置による α_1 -AGP 誘導ラットでの塩酸タムスロシンの体内動態の検討

血漿中 α_1 -AGP 濃度が増加した時の塩酸タムスロシンの体内動態の変化を詳細に検討する目的で、テレピン油の皮下投与により α_1 -AGP を誘導したラットを用いて、血漿中 α_1 -AGP 濃度の増加が本化合物の血漿中の遊離型濃度に及ぼす影響を調べた。テレピン油の投与により、ラットの血漿中の α_1 -AGP 濃度はコントロール群に比べ数倍増加するとともに、本化合物を静脈内投与した時の f_u は有意に低下し、また遊離型の AUC (AUC_u) も低い値となった。一方、本化合物を経口投与した時、テレピン油処置ラットでの AUC_u はコントロール群のそれにほぼ等しかった。これは、 α_1 -AGP 濃度の増加に伴い BA が上昇したためと考えられた。これらの結果より、 α_1 -AGP 誘導ラットにおける本化合物の体内動態の変化は、 α_1 -AGP 濃度の増加に起因する蛋白結合の増加により生じることが示された。

III. 血漿中 α_1 -AGP 濃度が高い腎障害患者での塩酸タムスロシンの体内動態の検討

血漿中 α_1 -AGP 濃度が高い場合のヒトにおける塩酸タムスロシンの動態変化、特に血漿中の遊離型濃度の変化を検討するためには、ヒトでは α_1 -AGP との結合率が高いため、血漿中に微量に存在する遊離型タムスロシンの定量法の開発が必要である。そのために、まず平衡透析により血漿から遊離型画分を回収した後、LC-MS-MS を用いて直接測定する方法を

確立した。次に、この測定法を利用して、肝代謝能に差はないが、血漿中 α_1 -AGP 濃度が増加している腎障害患者について、塩酸タムスロシンの体内動態を健常者の場合と比較検討した、その結果、本化合物の経口投与時の腎障害患者における総濃度の $C_{\max}$ および AUC は、健常者の場合より有意に高く、 $t_{1/2}$ も有意に延長したが、有効性や安全性を考察する上で重要な遊離型の AUC_u に関しては、両群間で有意差がないことが見出された。これは、 α_1 -AGP 濃度の増加により血漿中の非結合率は低下したものの、一方で消失が遅延したためと考えられた。これらの結果より、腎障害患者において観察された本化合物の薬物動態の変化は、血漿中の α_1 -AGP 濃度の増加に起因する蛋白結合の増加により生じることが示された。さらに、これらの結果に基づいて、血漿中 α_1 -AGP 濃度が高い腎障害患者への本化合物の投与設計を目的として、 α_1 -AGP との結合率の変化が本化合物の血漿中遊離型濃度に及ぼす影響をコンピューターシミュレーションにより推定した結果、投与間隔を延長すれば、安全性や有効性への影響は極めて小さいことが見出された。

以上、著者は、血漿中の α_1 -AGP 濃度が上昇した場合において、 α_1 -AGP との結合率の高い塩酸タムスロシンの血漿中での挙動および遊離型濃度の変化を明らかにし、投与間隔を工夫することで、安全性や有効性に影響する遊離型濃度の変動を最小化できる可能性を示した。これらの知見は、 α_1 -AGP との結合率が高い薬物における、蛋白結合率と代謝能との両者の変化を考慮した投与設計の重要性を示すもので、腎障害等の α_1 -AGP 濃度の上昇が懸念される疾患での安全かつ有効な薬物治療のための有用な情報となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

血漿タンパク質との結合は薬物の体内動態における重要な変動要因のひとつである。最近、この血漿タンパク質のひとつである α_1 酸性糖タンパク質 (α_1 -AGP) が種々の薬物と高い結合率を示すこと、またその血中濃度が様々な病態で変化することが見出され、薬理効果や安全性の考察に、血漿中 α_1 -AGP 濃度と薬物動態との関係を明らかにすることが必要となってきた。このような背景のもと、本論文は、選択的 α_{1A} 受容体遮断薬で排尿障害改善薬として最近開発された塩酸タムスロシンが α_1 -AGP と高い結合率を示すことを見出し、その体内動態に対する血漿中の α_1 -AGP 濃度の影響を検討したものである。

著者は、まず、塩酸タムスロシンの動態特性に関する基礎的な情報を得るために、正常ラットおよび健常人において体内動態を検討した。その結果、いずれの場合も尿中への排泄が少なく、本化合物は主に肝臓で代謝される薬物であることが示された。一方、ヒトの動態特性はラットとは相違したが、それは、ヒトにおいて、 α_1 -AGP の高い血漿中濃度とそれに対する高い結合親和性のために、高い血漿タンパク結合率を示すことによる可能性が示された。

次に、病態により血中 α_1 -AGP 濃度が増加した時の塩酸タムスロシンの体内動態の変化を、ラットおよびヒトの場合について検討した。まず、テレピン油の皮下投与により α_1 -AGP を誘導したラットを用いて、血中 α_1 -AGP 濃度の増加が本化合物の血中の遊離型濃度 (AUC_u) に及ぼす影響を調べた。その結果、経口投与時、 α_1 -AGP 濃度の増加に伴いバイオアベイラビリティ (BA) が上昇して体循環への移行量は増加するが、体循環へ移行後は血漿中での遊離型薬物の割合、すなわち非結合率 (f_u) が低下し、結果的に α_1 -AGP 濃度が増加しても AUC_u は変化しないことが示された。

一方、平衡透析により血漿から遊離型画分を回収した後、LC-MS-MS にて微量の遊離型濃度を直接測定する方法を開発し、これを用いて、ヒトにおける血漿中 α_1 -AGP 濃度に対する塩酸タムスロシンの動態変化、特に血漿中の微量な遊離型濃度の変化を定量的に解析することに成功し、血漿中 α_1 -AGP 濃度が増加している腎障害患者において、本化合物の経口投与時の総濃度の $C_{\max}$ および AUC は、健常者の場合より有意に高く、 $t_{1/2}$ も有意に延長したが、遊離型の AUC_u に関しては、両群間で有意差がないことを見出した。ヒトでは BA が高いために血漿中の α_1 -AGP 濃度が増加しても体循環移行量は変化しないことから、腎障害患者で AUC_u が変化しないのは、 α_1 -AGP 濃度の増加に伴って血中の結合型の割合が増加するために $t_{1/2}$ が延長されて血中の総濃度は増加するものの、一方で血中での遊離型の割合が減少したためである可能性が示された。さらに、これらの結果に基づいて、血漿中 α_1 -AGP 濃度が高い腎障害患者への本化合物の投与設計を目的として、 α_1 -AGP との結合率の変化が本化合物の血中遊離型濃度に及ぼす影響をコンピューターシミュレーションにより推定した結果、維持用量を変えずに投与間隔を延長すれば、安全性や有効性への影響は極めて小さいことが見出された。

以上、本研究は、血漿中の α_1 -AGP 濃度の上昇した場合において、 α_1 -AGP との結合率の高い薬物の血漿中での挙動お

よび遊離型濃度の変化を明らかにしたもので、腎障害等の α_1 -AGP 濃度の上昇が懸念される疾患での安全かつ有効な薬物治療のための有用な知見を与えるものと評価される。

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13年11月26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。