

氏名	治田 俊志
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第2224号
学位授与の日付	平成13年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	経口投与後の消化管内薬物移行速度のモニタリングとそれに基づく血漿中薬物濃度推移の予測
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 斎藤 寛 教授 川崎博己

学位論文内容の要旨

薬物の経口吸収性は、消化管粘膜透過性のみならず消化管内薬物移行によっても大きく支配されている。しかしながら、消化管内移行を考慮した経口吸収過程の評価は、あまり行われていないのが現状である。そこで、著者は経口投与された薬物の血漿中濃度を推定するために、消化管内薬物移行動態を考慮した GI-Transit-Absorption Model に基づく新しい予測方法を提案し、その有用性をラットおよびヒトにおいて評価した。

まず、ラットにおいて、消化管内移行の評価は、非吸収性のマーカーである phenol red 投与による回収実験、あるいはガンマシンチグラフィによる非侵襲的方法で行った。得られた消化管各部位の移行パターンは、本移行モデルで良好に描写することができた。さらに、算出された移行パラメータを基に、種々の吸収特性を持つ薬物について経口投与後血漿中薬物濃度推移の予測を行った結果、実測値の間に良好な一致が得られ、本予測法の妥当性が明らかになった。また、本予測法は経口吸収過程に関する多くの有益な情報を提供する。すなわち、初回通過代謝の推定や食事、病態、薬物などによる消化管内移行性変化に起因した経口吸収過程への影響の推定などが挙げられる。

続いて、シンチグラフィを用いて、本手法のヒトへの応用を試みた。ヒト消化管内移行パターンは、本移行モデルで各実験について忠実に描写できた。また、対応する移行パラメータを基に、異なった食事条件における theophylline の血漿中濃度推移を各実験について精度良く予測することができ、ヒトでの有用性が確認された。

以上、薬物の経口吸収過程は消化管内移行性によって複雑に支配されていることが明らかになった。本予測法は、臨床における投与設計や経口製剤の開発スクリーニングにおいても、幅広く応用できるものと確信する。

論文審査結果の要旨

本論文では、経口投与された薬物の血漿中濃度を推定するために、消化管内薬物移行動態に基づく新しい予測方法を提案し、その有用性をラットおよびヒトにおいて評価した研究の詳細が述べられている。

消化管粘膜透過性のみならず消化管内薬物移行は、経口投与された薬物の消化管吸収を制御している極めて重要な因子である。はじめに、消化管内移行を評価するために、非吸収性のマーカーであるフェノールレッドを経口投与し、その回収実験から消化管各部位での薬物移行性を評価した。消化管各部位の移行は、1次速度過程に従うと仮定したモデルで良好に説明することができた。さらにそれに吸収過程を1次速度過程で組み込んだモデルを構築し、これを基にコンボルーション法を用いた経口投与後血漿中薬物濃度推移の予測を試みた。なお、消化管各部位からの吸収性の評価は *insitu* 吸収実験により行った。この予測法について様々な吸収特性を持つ薬物を用いて評価し、妥当性を示した。

さらに、消化管内移行動態に基づく薬物吸収過程をより厳密に評価するために、非侵襲的な移行性の評価法であるガンマシンチグラフィを用いて、消化管内移行と吸収の同時評価を絶食と飽食の両条件下で試みたところ、各個体の移行性評価から、特に胃排出過程で個体差が著しいことを確認した。モデル薬物の各血漿中濃度推移は、実験ごとに得られる固有の移行パラメータを用いた予測で良好に描写することができ、また、各薬物のもつ吸収特性と消化管内移行による影響の受け方について、系統的に把握することを可能とした。

最後に、ガンマシンチグラフィによる移行と吸収の同時評価に関する一連の本研究をヒトに適用し検討した結果、臨床的にも十分応用できることを示した。

以上、本論文は、本予測法が、単に経口投与後の予測及び絶対吸収率の推定のみならず、消化管吸収に関連した種々の有益な情報を得るのに簡単で有用な方法であることを明らかにし、臨床における投与設計や経口製剤の開発スクリーニングにおいても、本法が幅広く応用できることを示した研究成果の詳細が論述されたものであり、博士（薬学）の論文に値するものと判定する。