

氏名	澤 本 泰 治
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1632号
学位授与の日付	平成9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)
学位論文題目	薬物の抱合代謝体の体内動態特性の解析と薬物-代謝体間相互作用に関する研究
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 中山 太二 教授 齋藤 寛 教授 三浦 嘉也 教授 山口 恒夫

### 学位論文内容の要旨

本研究は薬物の代謝体として acetaminophen (APAP) の硫酸抱合体 (APAPS, *p*-位抱合体) およびその位置異性体 (AOAPS, *o*-位抱合体; AMAPS, *m*-位抱合体) を用いて, それらの体内動態特性を解析するとともに親化合物や併用薬物の体内動態に及ぼす影響について基礎的知見を得ることを目的として行ったものであり, 以下のような知見を得た。

まず, 硫酸抱合体の大腸指向性プロドラッグとしての評価の一環として, APAPS の吸収動態について検討した。APAPS は経口投与した時, 一部は小腸より吸収されるが大部分は大腸の腸内細菌により加水分解後 APAP として吸収されることが明らかとなり, 硫酸抱合体の大腸指向性プロドラッグとしての応用の可能性が示唆された。

つぎに, 薬物相互作用評価の一環として各硫酸抱合体の体内動態ならびに親薬物および併用薬物の体内動態に及ぼす影響について検討した。いずれの硫酸抱合体も静脈内投与した時, 未変化のまま尿中に排泄され, 体内動態は1次消失過程を有する2-コンパートメントモデルによりよく説明できた。また, 各硫酸抱合体を APAP および他剤と併用投与したとき, APAPS は APAP および一部の薬物の分布容積および全身クリアランスを増大させたが, AOAPS および AMAPS では顕著な影響は認められず, 相互作用に位置異性体間で差が認められた。このような影響の差はおもに各硫酸抱合体の併用薬物のタンパク結合に対する置換能に依存するものと考えられた。また, APAPS では APAP の油水分配係数の低下さらには生体膜成分であるリン脂質の相転移に対する影響が認められたことから, APAPS 自身の特異的な作用の可能性も推察された。この他, APAPS は APAP の抱合代謝過程および他剤の消化管吸収にも影響を及ぼす可能性が示された。

以上の結果は, 薬物の硫酸抱合体すべてにあてはまるものではないが, 近年問題となっている薬物相互作用を評価するうえで, 薬物-薬物間のみならず代謝体の体内動態特性を考慮した薬物-代謝体間の相互作用も重要であることを示すものであり, 安全かつ有効な薬物投与を行ううえで有用な情報となるものと考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、薬物の代謝体としてacetaminophen (APAP)の硫酸抱合体 APAPS及びその位置異性体を用いて、それらの体内動態特性を解析するとともに、親薬物や併用薬物の体内動態に及ぼす影響について検討した結果を論述したものである。

APAPS は経口投与した時、一部は小腸で吸収されるが、大部分は大腸の腸内細菌により加水分解後 APAP として吸収されることを明らかにし、大腸指向性プロドラッグとしての応用の可能性を示した。静脈内投与した時は、いずれの硫酸抱合体も未変化のまま尿中に排泄され、体内動態は線形であることを明らかにしている。また、各硫酸抱合体をAPAP及び他剤と併用投与した時、APAPS は APAP 及び一部の薬物の分布容積及び全身クリアランスを増大させたが、他の位置異性体では顕著な影響は認められず、相互作用に位置異性体間で差があることを明らかにし、さらにこのような影響の差は主に各硫酸抱合体の併用薬物の血漿タンパク結合に対する置換能に依存することを示した。

本論文で示された現象は薬物の硫酸抱合体すべてに当てはまるものではないが、近年問題になっている薬物相互作用を評価する上で、薬物-薬物間のみならず薬物-代謝体間の相互作用も重要であることを示したものであり、本論文は博士（薬学）の学位論文に値すると判定する。