Osaka University Knowledge Archive

Title	鎮痙性利胆薬trepibutoneの代謝研究
Author(s)	小林, 卓郎
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33741
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【12】

氏名・（本籍）	小林卓郎（こばやし たくお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6253 号
学位授与の日付	昭和 58 年 12 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**鎮痙性利胆薬 trepibutone の代謝研究**
論文審査委員	（主査）教授 田村 恭光 （副査）教授 鎌田 皎　教授 岩田平太郎　教授 岩田 宙造

論文内容の要旨

（緒　言）

薬物代謝研究は，薬物の生体における吸収，分布，代謝，排泄等を明らかにし，その有効性及び安全性の裏付けとなるデータを得ようとするものである。通常，まず動物を用いた実験が行われ，それらの結果をふまえたうえで，ヒトでの代謝研究が行われる。薬物代謝研究において，従来から放射性同位体（ＲＩ）をトレーサーとした方法が用いられてきた。ＲＩ法は放射能を指標とするため特異性が高く，絶対量が簡単に算出できるなど有利な手段であるが，構造に関する情報に乏しく，またヒトに適用できないなどの欠点を有している。近年，ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー（GC−MS）と安定同位体（ＳＩ）を併用した薬物代謝研究法が急速に発展しつつあり，特にヒトへの応用も試みられている。さらに，ＲＩとＳＩで標識した化合物を組み合せて用いる混合二重標識法はＲＩの放射能による選択性の高い検出で，薬物由来の代謝物を見逃すことなく追跡したうえ，ＳＩを指標としたＭＳによって代謝物の化学構造に関する情報を得ることができるので非常に有用な方法である。

Trepibutone は胆道平滑筋弛緩及び利胆作用を示し，臨床的には鎮痙性利胆薬として用いられている。著者はこの薬物の代謝研究に上述の混合二重標識法の応用を試み，従来のＲＩ法をも用いて，動物における生体内運命を明らかにした。次に，ＳＩとＧＣ−ＭＳを併用するイオンクラスター法及びマスクロマトグラフィーの手法により代謝物の同定と定量を行って，ヒトにおける薬物動態についても検討を加えた。これらの知見に基ずいて，動物とヒトにおける trepibutone の生体内運命を比較すると共に，本薬物の代謝と有効性及び安全性との関連についても考察を加えた。

（本　　論）

第1章　ラットにおける代謝物の構造解析と代謝経路

Trepibutone の重水素標識体とGC－MSを併用して構造解析を行い，trepibutoneの代謝経路を明らかにした。

〔^{14}C〕Trepibutone を投与したラット尿中放射能の組成分析を行い，未変化 trepibutone と6種の代謝物（Ⅰ～Ⅵ）が検出された。次いで，d_0－とd_5－trepibutone の等量混合物を投与したラットの尿から代謝物を分離し，誘導化後GC－MS分析を行った。その結果，主成分として3種の代謝物Ⅲ，Ⅴ及びⅥが検出された。これらのマススペクトルはいずれも5質量単位差の二重線を示すことから，trepibutone 由来の代謝物であることが確認された。また，マススペクトルの解析により，ⅢとⅤはphenol型代謝物の異性体であり，ⅥはC4′またはC5′位のalcohol 型代謝物であると推定された。これらの水酸基の位置を決定するために，d_{10}－trepibutoneを投与して同様にマススペクトルを測定した。これらの結果から，ⅢとⅤは各々4′－phenol と5′－phenol であり，Ⅵはその大部分が5′－alcohol であることが明らかとなった。以上の結果からtrepibutoneの主代謝経路を推定した。

第2章　ヒトにおける代謝経路と排泄動態

Trepibutoneを経口投与したヒトの尿中代謝物をイオンクラスター法を用いて検出・同定した後マスクロマトグラフィーを用いて定量し，ヒトにおける排泄動態を検討した。その結果，trepibutoneはヒトにおいて主としてグルクロン酸抱合により代謝されるが，一部は脱エチル化を受けて代謝物ⅢとⅤに変換された後抱合体として尿中に排泄されることが明らかとなった。

第3章　ラット及びイヌにおける単回投与後の生体内動態

〔^{14}C〕Trepibutone を単回投与後のラットとイヌにおける生体内動態を精査し，得られた結果をヒトの結果と比較検討した。

ラットに経口投与したtrepibutone は主として小腸から門脈を介して未変化のまま吸収され，体内の各組織に移行する。Trepibutone はラットの体内でほぼ完全に代謝変換を受け，生成した代謝物は72時間以内に主として尿に，残りは胆汁を介して糞中に排泄される。ヒトにおける trepibutone の血中動態及び排泄パターンはラットの場合に類似していたが，イヌにおける薬物動態は血中からの消失が著しく遅く，また主排泄経路が糞であるなどの点で，ラット及びヒトの場合とは明らかに異っていた。また，代謝経路には種差が認められ，trepibutone はラットでは主として代謝物ⅤとⅥに，イヌではⅢに代謝されるが，ヒトではグルクロン酸抱合体の割合が多かった。

第4章　ラットに連投時の蓄積性，酵素誘導作用と利胆作用

Trepibutone をラットに連投して蓄積性と肝酵素誘導作用を調べ，代謝と利胆作用との関連について検討した。

Trepibutoneを10日間連投してもラットの体内に蓄積する傾向はなく，また酵素誘導作用による代謝促進も見られなかった。また，trepibutone の利胆作用は胆汁酸非依存性画分の促進によるものであり，その程度と作用機序は連投によっても変化を受けなかった。

（結　論）

1. 重水素標識体とガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー（GC−MS）を併用するイオンクラスター法及び混合二重標識法は代謝物の検出と位置異性体の構造解析に非常に有用な方法であることが示された。
2. 鎮痙性利胆薬 trepibutone の生体内運命をラット，イヌ及びヒトについて明らかにし，ラットにおける薬物動態がヒトの場合に近似することを示した。
3. Trepibutone をラットに連続投与しても蓄積性及び肝酵素誘導作用による代謝の促進は認められず，またその利胆作用の程度及び作用機序も影響を受けないことを示し，本薬物の有効性と安全性の一部を薬物代謝の面から明らかにした。

論文の審査結果の要旨

医薬品の代謝研究は，医薬品の生体内での吸収，分布，代謝，排泄などを明らかにするもので，その解明は医薬品の有効性，安全性の保証の上から重要である。本論文は重水素標識体とガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリーを併用するイオンクラスター法及び混合二重標識法が鎮痙性利胆薬トレピブトン（trepibutone）の代謝研究においても極めて有用な方法となることを示し，トレピブトンのラット，イヌ，ヒトに於ける薬物動態を明らかにするとともに本医薬品の有効性と安全性を薬物代謝の面から明らかにしたものである。

これらの業績は学位論文に価するものと認めた。