



Title	抗狭心症作用を有する新規化合物6-Cholro-2-pyridyl-methyl Nitrate の体内動態に関する研究
Author(s)	寺田, 多一郎
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36820
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【7】

氏名・(本籍)	寺 田 多 一 郎
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 8836 号
学位授与の日付	平成元年9月22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	抗狭心症作用を有する新規化合物 6-Chloro-2-pyridyl-methyl Nitrate の体内動態に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 三村 務 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 真弓 忠範 教授 三浦 喜温

論文内容の要旨

本研究の対象である 6-chloro-2-pyridylmethyl nitrate (以下CPMNと略す) は新規に合成された亜硝酸化合物であり、種々の実験動物モデルにおいて抗狭心症作用を有し、さらに耐性発現性の小さいことが既に報告されている。今回著者はCPMNの体内動態を明らかにするために以下の研究を行なった。

CPMNのラットでの体内動態をその代謝産物をも含めて全体像として追跡、計測するために、¹⁴Cで標識したCPMNを経口または静脈内投与したときの吸収・分布・排泄を検討した。¹⁴C-CPMNをラットに経口投与した場合、血中放射能濃度はわずか30分までに最高濃度を示し、また投与された放射能の90%以上が4時間以内に尿中に排泄され、48時間までの排泄率は95%以上であり、糞中排泄はごくわずかにすぎなかった(2%)。これらのことより、経口投与された¹⁴C-CPMNは消化管より速やかにかつほぼ完全に吸収され、また速やかに排泄されることが明らかとなった。放射能の胆汁中への排泄率は静脈内投与(10%)に比べて経口投与(25%)で高かったが、いずれの場合でも投与量の約80%は尿中に排泄されたことより、尿中排泄が主排泄経路であると考えられる。さらに糞中排泄率の著しく低いことを考え合わせると、胆汁中へ排泄された放射能は再び吸収されるものと考えられ、腸肝循環が示唆された。全身への分布も速やかで、投与後5分ですべての臓器で放射能が認められたが、経口投与後の消化管を除いてその放射能濃度推移は血液と同様であり非常に速やかに消失し、蓄積の考えられる臓器はなかった。

ラット尿中代謝物についてその構造解析を行なったところ新規な4個の代謝物(グリシン抱合体:47%, N-アセチルシステイン抱合体:30%, カルボン酸体:6%, グルクロン酸抱合体:6%)を単離・

同定し、さらに代謝経路を推定した。さらに消化管からの吸収がほぼ完全であり、尿中排泄が主排泄経路であるにもかかわらず尿の TLC-ARG で CPMN に相当するスポットが見られなかったことから、CPMN の体内からの消失は主に代謝によるものであると考えた。

生体試料中の濃度測定法としてはキャピラリーガスクロマトグラフィー法により血漿および尿中 CPMN と尿中 M3 を正確に、精度良く定量し得る定量法を確立した。さらに血漿中 M3 と M5 の同時定量法を高速液体クロマトグラフィー法で確立した。

前臨床試験での体内動態についてはラットに CPMN を投与した後の血漿中濃度を測定して薬物速度論的検討をおこなった。未変化体は血漿中より二相性でかつ速やかに消失し、AUC を投与量に比例して増加した。経口投与後の生物学的利用率は 36% であり肝初回通過効果を受けることが明らかとなった。さらに CPMN または代謝物を投与後の血漿中未変化体と代謝物濃度を測定した結果、ラット体内での M5 の生成と、 $CPMN \rightarrow M5 \rightarrow M3$ という新規な経路の存在が証明された。次に投与経路、採血部位の血漿中 CPMN 濃度の及ぼす影響について検討した。臨床での CPMN の投与経路としては経口と舌下が考えられるのでヒトでの経口と舌下投与をラットの門脈内と右心房内への持続注入に置き換えて同一採血部位から得た血漿中 CPMN 濃度を比較したところ、門脈内投与時の濃度は右心房内投与時の $\frac{1}{3}$ と有意に低く、肝での初回通過効果が大きいことが明らかになった。次に臨床での採血部位としては上腕窩静脈と動脈が考えられるのでラットの右心房から持続注入したときの動脈弓と腹部大静脈濃度を比較したところ CPMN の濃度勾配が認められた。最終相での半減期にはほとんど差は見られなかったが、動脈濃度より算出した AUC は静脈よりの AUC に比べて有意に高値を示した。肺通過効果は見られなかった。

臨床試験ではまず健常ヒトに CPMN を経口投与して血液を静脈より、尿は投与 24 時間後まで採取した。その結果、血漿中濃度推移に非常に大きな個体差が認められたが、いずれの場合も消失は速かった。薬物速度論的解析を行なったところ、投与量と AUC との間には比例関係が認められたが、見かけの血漿のクリアランスには個体間で非常に大きなバラツキが認められた。尿中代謝物についても同時に定量したが、M3 が投与量の 61% を占めておりヒトでの主代謝物であり、さらに個体間でのバラツキがわずかであったことから、消化管からの吸収は良好でバラツキも小さいことが示唆された。また尿中で CPMN が検出されなかったことより、ラットの結果と同様に消失は主に代謝によるものと結論した。次に健常ヒトに CPMN を舌下投与して血漿中濃度推移とファーマコキネティックパラメータを算出したところ、ゼロ次吸収過程を含む 2-exponential 関数に良くフィットし、濃度推移のバラツキは小さく、投与量と AUC にもほぼ原点を通る良好な直線関係が得られた。したがって経口投与後の血漿中濃度推移のバラツキは個体間での代謝能の差、特に肝初回通過効果の差に起因することを明らかにした。著者はすでに CPMN を持続注入中のラット動脈濃度が静脈濃度に比べてより高値を示すことを発見した。ここで治療上冠血管造影が必要な虚血性心疾患患者に CPMN を舌下投与し、吸収が持続していると考えられる 7 分後の動脈濃度を測定したところ静脈内濃度に比べて有意に高い値を示したことから、ヒトでの濃度勾配の存在が強く示唆され、採血部位決定の重要性と採血部位記録の必要性が確認された。

論文の審査結果の要旨

6-chloro-2-pyridylmethyl nitrate (以下CPMNと省略) は抗狭心症作用を有し、耐性発現の小さい亜硝酸化合物である。本論文では¹⁴C-CPMNの体内動態をしらべ、ラットに経口投与した場合、吸収は速やかにおこり投与した放射能は大部分が短時間のうちに尿中に排泄された。尿中には数種の新規代謝物が排泄されるが、これらの単離、同定を行ない、CPMNの代謝経路を解明した。さらにこのラットでのCPMNの速やかな消失は肝初回通過効果を受けることによること、末梢動脈-静脈間のCPMN濃度勾配が存在することを発見した。

ヒトに投与した際の動態については、個人の肝代謝機能の差によってデーターのばらつきが大きくみられること、またラットの場合と同様な濃度勾配が存在することを認め、採血部位決定の重要性と採血部位記録の必要性が確認された。

以上の成果は薬学博士の学位授与に値するものと認めた。