

Title	Whole-Body Distribution of Donepezil as an Acetylcholinesterase Inhibitor after Oral Administration in Normal Human Subjects : A 11C-donepezil PET Study
Author(s)	持田, 郁子
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61625
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	持田 郁子
論文題名 Title	Whole-Body Distribution of Donepezil as an Acetylcholinesterase Inhibitor after Oral Administration in Normal Human Subjects: A ^{11}C -donepezil PET Study (健常人におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジルの経口投与後の全身分布の検討について： ^{11}C -ドネペジルを用いた PET 研究)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
健常人において、薬効発現量に相当する塩酸ドネペジル (Donepezil;DNP) を単回経口投与した際の DNP の体内分布と量を評価すること。	
〔対 象 と 方 法(Materials and Methods)〕	
対象：14 名の健常被験者。DNP 経口投与ありの A 群（女性 4 名、平均年齢 57.3 歳）と DNP 経口投与なしの B 群（女性 5 名、男性 5 名、平均年齢 48.3 歳）に分けた。	
検査概要：アルツハイマー病患者に処方される DNP の初期投与量 3mg を参考に薬効発現量を 1mg、マイクロドーズ臨床試験の厚生省提言よりマイクロドーズ量を 30 μg に設定した。A 群に DNP1mg 単回経口投与後と、2 週間以上の間隔をあけて DNP30 μg 単回経口投与後にそれぞれ ^{11}C -DNP の PET (positron emission tomography) を行い、得られた PET 画像に関心領域 ROI (region of interest) を設定、算出した SUV (standardized uptake value) の平均値にて ^{11}C -DNP の組織集積を比較した。B 群 10 名に ^{11}C -DNP の PET を行い、先行研究 (Gjerloff ら) と同一の結果が得られるかを比較した。PET 装置は A 群 Eminence Sophia SET-3000 GCT / X、B 群 Eminence Sophia SET-3000 BCT / X (いずれも Shimadzu) を使用、PET 薬剤は Funaki らの報告に従い大阪大学附属病院内のサイクロトロン CYPRIS HM18 (住友重機械工業株式会社) にて製造した ^{11}C から合成した ^{11}C -DNP を使用した。PET 撮影条件はスライス厚 4.0mm、FOV 512mm、pixel size 4.0mm、matrix 128x128。減弱補正は ^{137}Cs を用いたトランスミッションデータを使用し、3D 収集を行い、Dynamic Row-Action Maximum Likelihood Algorithm (DRAMA) を用いて再構成した。	
ROI を主要臓器である脳、肺、心筋、肝臓、脾臓、他に唾液腺、大腸、骨髄、大腿筋に設定した。PET 撮影中に動脈血化した静脈血採血を ^{11}C -DNP 静注前、静注後 0.5 分、1 分、1.5 分、2 分、3 分、5 分、10 分、30 分、50 分に各 2ml 実施。0.4ml を全血、残りを遠心分離し血漿を得た。全血および血漿中の放射エネルギーをシンチレーションカウンターで測定。注射後 30 分の血漿中の DNP 代謝物を高速液体クロマトグラフィー法で測定した。残血漿中の DNP 濃度を高速液体クロマトグラフィー法、質量分析装置で計測した。	
〔結 果(Results)〕	
A 群の 1mg 内服後と 30 μg 内服後では、経口量に比例した血漿 DNP 濃度となった。1mg 内服後と 30 μg 内服後に、組織集積性に有意差は認められず、単回の 1mg 内服では先行研究 (Okamura ら) で示されていた ^{11}C -DNP 集積の過小評価には生じていないと考えた。 ^{11}C -DNP の血漿中時間放射能曲線は、DNP1mg 内服後、30 μg 内服後、非内服後の間で差は見られず、 ^{11}C -DNP の各臓器への送達に 3 群間に差はないと考えられた。 ^{11}C -DNP 静注後の血漿中の DNP 代謝物は、DNP1mg 内服後後 (16.4%)、30 μg 内服後 (13.8%) で有意差はなかった。過去の報告で示される代謝物量と (Okamura ら：17.5%、Hiraoka ら：9%) とほぼ同等であった。	
考察：本研究では標的臓器である中枢神経系以外に脾臓 (SUVmean=6.5)、心筋 (2.9) に ^{11}C -DNP の高集積が認められ、経口投与なしで行われた先行研究 (Gjerloff ら) の結果と一致していた。ラットの研究 (Watabe ら) ではこれらの臓器に高集積は見られなかったが、副腎への高集積が報告されている (Watabe ら)。しかし本研究では副腎への集積は認めなかった。これらの結果は ^{11}C -DNP の臓器集積に、種差があることを示唆している。	
また、DNP 高血中濃度時との差異からは、DNP の連続服用時には前臨床試験からは予想できない臓器への集積があることを示している。医薬品には前臨床試験から予期できない非標的臓器への集積と、それに起因する副作用の可能性があることが示唆された。	
〔総 括(Conclusion)〕	
健常人において塩酸ドネペジル 1mg を単回投与した際の体内分布と量について PET 画像を用いて評価した。	
DNP1mg 経口投与により ^{11}C -DNP の組織集積は影響を受けいないことを明らかにした。	
DNP1mg 経口投与後の ^{11}C -DNP PET により、DNP1mg 経口投与後の DNP の全身分布と量を測定することが可能である。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			
		持田 郁子	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	畑 澤 俊
	副 査	大阪大学教授	富 山 恵 幸
	副 査	大阪大学教授	倉 智 嘉 久

論文審査の結果の要旨

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の塩酸ドネペジル（以下DNP）を薬効発現量の1mg単回経口投与した際の体内分布と量を、トレーサー法に基づく ^{11}C -DNPを用いたPositron Emission Tomography (PET)により評価することを研究の目的とした。14名の健常人を対象とし、DNP1mg内服時と極微量の30 μg 内服時、DNPの内服なしの3群にわけ、 ^{11}C -DNP PETを行いPET画像と血液データを検討した。結果、DNP1mg内服時と30 μg 内服時の、DNP血中濃度は内服量と正比例していたこと、1mgの単回内服時には組織への ^{11}C -DNP集積抑制がないことを明らかにした。3群間に ^{11}C -DNPの各臓器への送達量に差がないことを確認した。以上の結果 ^{11}C -DNP PETにより、DNP1mg単回経口投与後のDNPの全身分布と量を測定することが可能であった。

本研究は経口投与した医薬品の全身動態を、PETにより可視化できることを明らかにした点に新規性があり学位論文に値すると考える。