The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

[Format-P02]

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30μg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DNP30μg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、膵臓、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能量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30μg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30μg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、30μg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%）、30μg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膵臓（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　順
	副　査	大阪大学教授	富山憲幸
	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30μg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30μg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。