

論文題目 プロドラッグの小腸吸収の定量的解析と小腸初回代謝の予測に関する研究

### 審査内容

本研究は、吸収改善や薬効の持続化を目的に開発されるプロドラッグを経口投与後の小腸初回代謝および膜透過挙動を、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 実験系および空腸 *in situ* single-pass 灌流実験系から解析し、ヒトでの吸収動態予測のための方法論の確立を目的としたものである。

まず、モデルプロドラッグとして Temocapril を選択し、その小腸粘膜細胞への取込み機構および粘膜内加水分解について詳細に検討した。細胞内での加水分解は親薬物が腸管腔へ移行するため、プロドラッグの吸収に対して負の効果をもたらすと考えられていたが、定量的な解析はなされていなかった。今回始めて、細胞系およびラット空腸 *in situ* single-pass 灌流実験系において、親薬物の細胞外移行には、腸管腔側刷子縁膜と血管腔側の側基底膜の膜面積が大きく寄与し、微絨毛の存在する刷子縁膜側に 3~4 倍速く移行することを明らかにした。

さらに、医薬品開発過程で、小腸粘膜で加水分解されにくく吸収率の高いプロドラッグを選択するための予測システムの構築を目指した。数種のプロドラッグの *in vitro* 実験から求めた加水分解固有クリアランスと空腸 *in situ* single-pass 灌流実験から得られた加水分解率の相関性を検討し、小腸細胞における加水分解固有クリアランスが 100  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  S9 protein を上回ると、小腸吸収過程ではほぼ 100%加水分解されることを明らかにした。また、この *in vitro-in situ* 相関を用いることにより、ヒト小腸 S9 における *in vitro* 加水分解活性から、ヒト小腸の初回代謝を予測できることを提案した。

本研究で得られた知見は、プロドラッグのボトルネックとなっている小腸吸収動態を予測する上で、有益な基礎的資料になるものであり、将来への展開が多いに期待できる。本論文は博士の学位論文に十分値するものと判定した。

審査委員 病態薬効解析学分野 教授 今井 輝子 

審査委員 薬剤情報分析学分野 教授 入江 徹美 

審査委員 薬剤設計学分野 教授 有馬 英俊 