

氏名 (本 (国) 籍)	Mohamed Elbadawy Abdelgayed Gad Kewan (エジプト・アラブ共和国)
主指導教員氏名	東京農工大学 教授 下 田 実
学位の種類	博士 (獣医学)
学位記番号	獣医博甲第434号
学位授与年月日	平成27年3月13日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	Drug Absorption Profiles after Oral Administration in Goats (ヤギにおける経口投与後の薬物吸収特性に関する研究)
審査委員	主査 東京農工大学 教授 渡 辺 元 副査 帯広畜産大学 教授 石 井 利 明 副査 岩 手 大 学 教 授 古 濱 和 久 副査 東京農工大学 教授 下 田 実 副査 岐 阜 大 学 教 授 海 野 年 弘

#### 学位論文の内容の要旨

反芻獣では経口経路での薬物投与は適さないと一般に認識されている。しかし、一部の薬物は反芻獣においても経口投与後に速やかに吸収される。このため、反芻獣での経口経路の有用性を明らかにする目的で、物理化学的特性の異なる複数の薬物をシバヤギに経口投与し、投与後の吸収特性を動態学的に検討した。

第1章では溶性は高いがルーメン内容中ではほとんどイオン型で存在するジクロフェナク (DF) と、脂溶性は低いながら30%程度が非イオン型で存在するスルファモノメトキシニン (SMM) の経口吸収を検討した。その結果、DFの平均吸収時間 (MAT) が6時間程度であったのに対し、SMMは15時間であった。また、これに対応してDFの吸収半減期 ( $t_{1/2ka}$ ) が平均で4.13時間であったのに対し、SMMの  $t_{1/2ka}$  は10.5時間とかなり長かった。いずれの薬物も、ルーメン液中では安定であった。以上の結果から、DFはかなりの量が前胃から吸収されるが、SMMは胃排出の影響のために吸収が遅いことを示した。オクタノール/pH6.5の緩衝液の分配係数を測定したところ、SMMが  $1.72 \pm 0.174$  であったのに対し、DFは  $91.8 \pm 9.45$  とはるかに高い値を示した。以上から、脂溶性の極めて高い薬物は反芻獣の前胃から比較的速

やかに吸収される可能性があり、脂溶性の低い薬物では胃排出が経口投与後の吸収の支配要因となる可能性が示唆された。

第2章ではシバヤギの胃排出速度を評価する目的で、アセトアミノフェン (AAP) の経口投与後の吸収について検討した。AAP の MAT と  $t_{1/2ka}$  はそれぞれ 4.93 および 3.35 時間と予想に反してかなり短く、AAP が前胃から比較的速やかに吸収されていることが示唆された。オクタノール/pH6.5 の緩衝液の分配係数で脂溶性を DF や SMM と比較すると、AAP の分配係数は 2.07 (DF のおよそ 1/50) であったことから、DF よりも脂溶性がかなり低く、SMM に匹敵した。以上から、AAP の前胃からの吸収には脂溶性以外の要因が関与している可能性があり、要因としては、DF よりも分子量が小さいこと、また pKa が 9.56 の弱酸のため、消化管内ではそのほとんどが非イオン型で存在することなどが考えられた。AAP は多くの動物種で胃排出評価に用いられているが、シバヤギでは AAP の経口投与後の動態からは、胃排出を評価できなかった。

第3章では物理化学的特性の異なる3つのサルファ剤、スルファメサジン (SMZ, pKa 7.5)、スルファダイアジン (SDZ, pKa 6.5) およびスルファニルアミド (SA, pKa 10.5) の経口投与後の吸収特性を比較した。その結果、SDZ の MAT は 13.2 時間で、SA の 9.09 時間、SMZ の 7.52 時間よりも有意に長かった。この吸収速度の差は、主として脂溶性の差に起因することが示唆された。pH6.5 での分配係数は、SMZ が 1.96、SDZ が 0.468、SA が 0.257 であったことから、本研究に用いたサルファ剤の前胃からの吸収は、その脂溶性に依存することが明らかになった。しかしながら、SA と SDZ を比較すると、SA 脂溶性が低い (分配係数が SDZ のおよそ半分) にもかかわらず、MAT が短かった。この結果は SA の分子量が他のサルファ剤よりも小さいこと、また pKa が 10.5 の弱酸のため、消化管内ではそのほとんどが非イオン型で存在することなどによると考えられた。

以上から、前胃から比較的速やかに吸収される薬物の物理化学的特性として、脂溶性が高いこと、ルーメン内でほとんどが非イオン型で存在する pKa を有すること、分子量が小さいことなどが示され、これらの特性を持つ薬物は反芻獣においても経口投与が有用である可能性が明らかになった。

## 審査結果の要旨

反芻獣では経口経路での薬物投与は適さないと認識されているが、申請者は経口経路の有用性を明らかにする目的で、物理化学的特性の異なる複数の薬物のシバヤギにおける経口吸収を検討した。

まず、脂溶性は高いがルーメン内容中ではほとんどイオン型で存在するジクロフェナク (DF) と、脂溶性は低いながら 30%程度が非イオン型で存在するスルファモノメトキシニン (SMM) の経口吸収を検討した。その結果、DF の平均吸収時間 (MAT) が 6 時間程度であったのに対し、SMM は 15 時間であった。この MAT の差から、DF はかなりの量が前胃から比較的速やかに吸収されるが、SMM は胃排出の影響のために吸収が遅いことを示すとともに、脂溶性の極めて高い薬物は反芻獣の前胃から比較的速やかに吸収される可能性があり、脂溶性の低い薬

物では胃排出が経口投与後の吸収の支配要因となる可能性を示唆した。

つぎに、シバヤギの胃排出速度を評価する目的で、アセトアミノフェン (AAP) の経口投与後の吸収について検討した。AAP の MAT は 4.93 時間とかなり短かいにもかかわらず、オクタノール/pH6.5 の緩衝液の分配係数で脂溶性を DF と比較すると、AAP の分配係数は 2.07 (DF のおよそ 1/50) であったことから、DF よりも脂溶性がかなり低かった。MAT の値は AAP が前胃から比較的速やかに吸収されていることを示唆するが、これには、脂溶性以外の要因が関与している可能性があり、その要因として DF よりも分子量が小さいこと、また pKa が 9.56 の弱酸のため、消化管内ではそのほとんどが非イオン型で存在することなどを示唆した。AAP は多くの動物種で胃排出評価に用いられているが、シバヤギでは AAP の経口投与後の動態からは、胃排出を評価できなかった。

最後に物理化学的特性の異なる 3 種のサルファ剤、スルファメサジン (SMZ, pKa 7.5)、スルファダイアジン (SDZ, pKa 6.5) およびスルファニルアミド (SA, pKa 10.5) の経口投与後の吸収特性を比較した。その結果、SDZ の MAT は 13.2 時間で、SA の 9.09 時間、SMZ の 7.52 時間よりも有意に長かった。この吸収速度の差は、主として脂溶性の差に起因することを示唆した。pH6.5 での分配係数は、SMZ が 1.96、SDZ が 0.468、SA が 0.257 であった。以上から、本研究に用いたサルファ剤の前胃からの吸収は、その脂溶性に依存することを示唆した。しかしながら、SA と SDZ を比較すると、SA 脂溶性が低い (分配係数が SDZ のおよそ半分) にもかかわらず、MAT が短かった。この結果は SA の分子量が他のサルファ剤よりも小さいこと、また pKa が 10.5 の弱酸のため、消化管内ではそのほとんどが非イオン型で存在することなどによると考えた。

以上から、前胃から比較的速やかに吸収される薬物の物理化学的特性として、脂溶性が高いこと、ルーメン内でほとんどが非イオン型で存在する pKa を有すること、分子量が小さいことを示し、これらの特性を持つ薬物は、反芻獣においても経口投与が有用である可能性を明らかにした。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

## 基礎となる学術論文

1) 題 目: Oral pharmacokinetics of the acidic drugs, diclofenac and sulfamonomethoxine in male Shiba goats

著者名: Elbadawy, M., Sakiyama, T., Abohatab, R., Sasaki, K. and Shimoda, M.

学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年: 77 (1): 21-26, 2015