

2013年3月22日

メタアナリシスによる  
経口投与物質の消化管内通過時間の解析

総合研究大学院大学 複合科学研究科 統計科学専攻

博士後期課程（学籍番号 20071502）

小久保 亙

主任指導教員： 松井 茂之 教授

## 目次

図目次	3 ページ
表目次	3 ページ
略語一覧	4 ページ
論文要旨	5 ページ
第 1 章 序論	7 ページ
1.1 本研究の背景と目的	
1.2 既存の関連研究	
第 2 章 資料と収集	18 ページ
第 3 章 絶食時における消化管内物質通過速度の解析	24 ページ
第 4 章 摂食時における消化管内物質通過速度の解析	31 ページ
第 5 章 総合考察	35 ページ
参考文献	41 ページ
補遺	49 ページ
謝辞	79 ページ
本論文を構成する論文	80 ページ

## 図目次

図 1-1: 消化管内通過時間測定の意義	12 ページ
図 2-1: 本研究で行なったメタアナリシスの論文収集フローチャート	21 ページ
図 3-1: 疾患その他の身体的変化による絶食時の OCTT 予測値の違い	30 ページ
図 4-1: 疾患状況による摂食時の OCTT 予測値の違い	34 ページ
図 5-1: 食事及び身体状況の変化による OCTT 推定値の総合比較	36 ページ
補遺 2: 第 1 ステージのノンパラメトリック解析 (一般化加法モデル) の結果	78 ページ

## 表目次

表 2-1: 第 3 章でメタアナリシスにデータを採用した文献とその概要	22 ページ
表 2-2: 第 4 章でメタアナリシスにデータを採用した文献とその概要	23 ページ
表 3-1: 第 1 ステージモデルの解析結果	27 ページ
表 3-2: 第 2 ステージモデルの解析結果	29 ページ
表 4-1: 摂食時 OCTT への第四モデル説明因子の影響	32 ページ
表 4-2: 摂食時における疾病患者の消化管内物質通過速度の解析	34 ページ
表 5-1: 各モデルの変量効果の比較	38 ページ
補遺 1: 使用全データ	49 ページ

## 略語一覧

ADME(absorption, distribution, metabolism and elimination): 吸収、分布、代謝、排出

API(active pharmaceutical ingredient):医薬品の原薬、薬効等の活性を持つ化合物

FDA(food and drug administration):アメリカ食品医薬品局

GET(gastric emptying time):胃排出時間

GI(gastrointestine):胃腸

LHBT(lactulose hydrogen breath test):ラクツロース水素呼気試験

MCTT(mouth-cecum transit time):口盲腸通過時間

OCTT(oro-cecal transit time):口盲腸通過時間

PD(pharmacodynamics):薬力学

PK(pharmacokinetics):薬物動態

SITT(small intestine transit time):小腸通過時間

## 論文要旨

### 目的

医薬品の体内における動態を把握することは安全で有効な医薬品開発において必須の過程である。このために医薬品の物理化学的性質を実験室レベルで十分に調査し、さらに動物や健常人、最後に対象疾患の患者において体内における ADME（吸収、分布、代謝、排出）について研究を重ねて把握していき、その結果として最適な医薬品が患者に届けられるように適切な製剤化デザインが行なわれる。この過程において得られた様々なデータはコンピューターシミュレーションを用いて製剤開発に利用される。

経口投与により服用される医薬品は消化管内を移動しながら吸収され、その結果表れる薬物の血中濃度は時間についての関数で表現されるため、消化管内物質通過速度はこうしたシミュレーションにおいて重要な因子である。しかしながら、消化管内物質通過速度は個人内及び個人間の変動が大きいことからよいモデルが提案されていない。

本研究では様々な消化管内物質通過速度パラメーターのうち OCTT（口盲腸通過時間）について統計モデルを提唱することを目的とした。

### 方法

過去に報告された OCTT に関する論文 192 報を調査し、メタアナリシスの手法により個人レベルのデータを収集して OCTT を推定する統計モデルを構築した。解析する通過時間の測定方法としてはヒトで吸収・消化されない二糖類であるラクツロースを用いた水素呼気試験法（LHBT 法）の論文に限定することによってモデルの精度を上げ、変量効果モデルを用いて解析を行なった。

まず絶食時の健常人においてラクツロースを用いた OCTT の測定データを解析するに際して、ラクツロース量、LHBT 法においてラクツロースと同時に摂取する水の量、通過時間を定義する呼気中の水素濃度の 3 変数の通過時間への寄与を調べてモデルを構築した。次にこのモデルを用いて病気や妊娠といった身体的変化を持つ被験者のデータを解析し、健常者との比較を行なった。

さらに食事を同時摂取した際の通過時間について、健常人のデータに基づいて同様にモデルを検討した。絶食時に調べた 3 因子に加え、食事のカロリーについても検討を行なった。食事摂取時のモデルに

についても病気を因子として加えたモデルを構築し、様々な疾患が OCTT へ与える影響について検討した。

## 結果

絶食時の健常人の OCTT モデルは、測定時の因子としてラクツロース量のみを有意な説明因子とする線形モデルで表すことができた。また、このモデルに基づいて健常人と疾患や妊娠等の身体的に変化がある被験者との間に統計学的な差があることを見出した。検討した疾患の中では嚢胞性線維症やセリアック病において特に顕著な差が認められた。

一方、摂食時の健常人の OCTT モデルにおいては絶食時と異なりラクツロース量は有意な寄与をせず、また、食事の内容もモデルの有意な因子とは判定されなかった。しかしながら、モデルによりいくつかの疾患においては健常人との間に統計学的有意差が示された。最も顕著な差が認められた疾患は糖尿病であった。

絶食時には OCTT の試験間変動は試験内変動の約 10 分の 1、摂食時では逆に試験間変動は試験内変動より大きい値となり、特に絶食時の OCTT の解析におけるメタアナリシスの有効性を示すことができた。

## 結論

個人間の変動を含めた新しい OCTT のモデルを新しく構築した。特に絶食時のモデルは試験間変動が試験内変動に比べて小さく、個々の臨床試験では難しい通過時間の推定をメタアナリシスによってより精度よく推定できることを示すことができた。また、疾患や妊娠等の身体的変化によって統計学的に有意な OCTT の変化が表れ得ることを提示し、今後の医薬品開発の過程における OCTT の前向き臨床研究の有用性を提案した。

## 第1章 序論

### 1-1 本研究の背景と目的

医薬品の開発において化合物は製剤化によって姿を変えて薬局、そして患者のもとへと届けられる。経口投与を行なう医薬品であれば製剤の剤形としては錠剤やカプセル剤が最も一般的で、その他にも散剤（粉末剤）、顆粒剤、トローチ剤、液剤等が用いられている。

製剤が必要な理由としては品質と機能性という2つの面における要求がある。品質面では個々の剤形中に規定量の医薬品が均一に含まれることが必要である。さらに医薬品は有効期限内において安定でなければいけないため、しばしば添加物を加えたり包装形態の工夫を行なうことが必要となる。また、固形製剤であれば体内で吸収されて標的の臓器に到達するためには水溶液中で崩壊し、さらに溶解することが求められる。機能の面から言えば、服用性や識別性が重要なポイントとして上げられる。通常の医薬品の1回当たりの摂取量は mg や  $\mu\text{g}$  といった少量であり、この量を安全・簡便かつ正確にハンドリングし摂取するには製剤の助けが必要になる。一般的には賦形剤を添加して増量することにより、扱いやすい大きさの製剤が作成される。また、複数の医薬品を間違えることなく服用するためには色・形、印刷で識別した製剤化を行なうことが重要である。

以上の観点に加えて、製剤には個々の医薬品が備えている特徴を十分生かし、患者個人に最適な治療効果をもたらす薬物送達システムとしての役割がある。このためには医薬品化合物の物理的・化学的性質を把握し、ヒトの生理学的な特徴を理解した上で慎重な製剤設計を行ない、それを開発過程で検証していくという作業が必要になる。物理的・化学的性質としては融点、沸点、反応性、 $\text{pKa}$ 、膜透過性、温度(熱)・湿度・光・ $\text{pH}$  に対する安定性、固体として開発するのであれば安定な結晶が作成できるかどうか、結晶の色・形、溶解度、物理的強度、固体としての安定性等についての検討が行なわれる。ヒトの生理学的要因としては経口医薬品であれば胃内滞留時間、腸内通過時間、胃腸管内  $\text{pH}$ 、胃腸管内の水

分量、胃腸管内表面積、対象医薬品を分解する代謝酵素の存在・局在、薬物の分布容積、代謝速度、対象医薬品の排出速度等があげられる。中でもそれぞれの医薬品の吸収 (Absorption)、分布 (Distribution)、代謝 (Metabolism)、排泄 (Excretion) に関する挙動は特に頭文字をとって ADME と略称されて重要視され、その全容の解明のために多くの試験が行なわれる(1)。

効率的な薬物送達システムを実現し、安全で最適な治療効果を提供するためにはこれらの情報を組み合わせて望ましい PK/PD(薬物動態学/薬力学)の結果を予測した上での製剤設計が必要となる。この複雑な解析を行なうためにコンピューターシミュレーションが利用され、それぞれの化合物を効果的な製剤へと構築するための重要なステップとなる。本研究で扱う対象は最も簡便で採用頻度の高い薬物送達方法は経口製剤であるが、このとき投与された医薬品は消化管の中を通過する間に溶解し、適当な領域において体内に吸収される。この「溶解」過程が単純であれば問題は極めてシンプルになるのであるが、実際には複雑な要素を考え合わせなければならない。通常の錠剤やカプセルについて考えてみると、まず我々はこうした医薬品をコップ 1 杯の水と共に服用する。製剤に包まれた原薬 (API) は食道を通過して胃に入る。胃内の pH は通常酸性であるため、酸性で高い溶解度を持つ塩基性化合物の多くはコップ 1 杯の水に溶解する。しかし、酸性では低い溶解度を持つ酸性化合物はここでは溶解しない。胃では通常薬物はほとんど吸収されないと考えられている。その原因の一つとしては胃壁の表面積が腸管ほど大きくないことがあげられる。従って、胃の運動に助けられて破碎され、或いは溶解した医薬品は十二指腸へと送られる。十二指腸では胃よりも pH が上昇し、pH4 前後となる。溶解している化合物はここで吸収される場合が多いが、問題は吸収が腸管の上皮細胞から構成される層を通過しなければいけないところにある。細胞の間隙から移動する経路も考えられるが、通常は細胞間が密着して堅固な壁を形成しており、この経路からの吸収は一般に少ないとされている。最も流入が起こるのは細胞膜自体を通過、細胞内を経由して逆側の空間へと移送されるルートである。ここで細胞膜はリン脂質から成っているため、物質は選択的にしか透過できない。化合物が水、或いは胃液に溶解している時にはその構造と pH によってイオン型もしくは分子型のフォームを取るが、細胞膜を通過できるのは主として分子型である。多くの塩基性化合物は pH4 付近で適度な溶解度と分子型含有量を保持するため、十二指腸で吸収がされやす

いのである。化合物がさらに胃腸管を進んで小腸に入るとまた環境は変化してくる。小腸では pH は更に高く、中性に近づく。また、食物の栄養を吸収するために存在する柔突起は広い表面積を提供するため、吸収の機会は多くなる。このことは逆に化合物と共存している水も吸収されやいことを意味し、胃から距離が離れるにつれて水分は減少していく。塩基性化合物は pH 中性環境では水溶液への溶解度が減少していること、溶解度が減少して固形分が析出するとそもそも細胞膜を透過しにくくなることから小腸で化合物を吸収させることは難しくなる。ただし、膜透過性が低い化合物や徐放製剤は必然的に小腸における吸収を狙って開発されるため、時間と共に化合物が移動し、そこで遭遇する環境を想定した上で必要な吸収をデザインした製剤開発が行なわれる(2)。

医薬品開発においては実験室レベルでの研究の後にまず前臨床試験が行なわれ、動物における薬効やその他の効果及び対象医薬品の ADME 試験が行なわれる。この結果に基づいて臨床試験の実施計画が作成され、通常は健常人において同様な試験が行なわれる。健常人の試験において安全性が検討された後に開発の対象である疾患に罹患している少数の被験者における臨床試験が続行され、続いてさらに多くの症例についての研究が続くことになる(3)。こうした臨床開発の進捗に合わせて製剤開発が行なわれるため、製剤もまず実験室レベル、次いで動物、健常人のデータに基づいてタイムリーに研究を進め、最終的には患者に対して最も安全かつ有効な市販製剤を完成させる必要がある。この開発を効率的に進めるためには、順に得られてくるデータを用いて患者に対象医薬品を投与した際の製剤或いはその結果としての血中濃度の挙動をシミュレーションによって予測する必要がある。こうした背景から、健常人と患者との比較において胃腸管内を移動する経口投与医薬品の通過速度のモデルは必要不可欠である(1,4,5)。

ヒトの消化管通過速度は実質的に個人間の差が大きいことが知られており、これまでのモデルではこの点について議論をすることができなかった。広く知られているように消化管内の通過速度は胃や腸の蠕動運動や栄養の摂取履歴等の複雑な生理学的な因子により様々な影響を受ける。さらに言えば、疾患等によっても通過速度は変化し得るわけで、医薬品の開発過程にこうした因子についても考慮をし、薬

物動態のシミュレーションを行なう際に計算に入れることは非常に有用であると考えられる。しかしながら通過速度の個人間のバラつきに関する正確な予測は医薬品の吸収機構の複雑さと相まって一般的には大変難しいと理解されている。例えば下痢によって消化管内の通過時間は変化すると考えられるが、では下痢の症状のある人と健常人の間にその通過時間に関してどれくらいの違いがあるかという統計的な情報を与えてくれるモデルは存在しなかった。そのようなモデルがあれば、特定の疾患に罹患している場合に医薬品の吸収が胃腸管でどのように起こっているのかを推測するにあたって有用であることが期待される（図 1-1）。

OCTT を測定する手法は複数知られている。本研究ではこのうちラクツロース水素呼気測定試験による研究を対象として解析を行なった。この試験はラクツロース（ヒトが分解・吸収できない二糖）を経口で投与すると大腸に到達した時点で微生物により代謝を受け、その際発生する水素ガスを呼気サンプリングで測定することによって消化管通過速度を検出する方法である。非侵襲性であり、かつ検出が安価・簡便に行えるため、報告されている OCTT の評価方法の中では最も論文数が多い。

ラクツロース水素呼気測定試験（LHBT 試験）において、いくつかの重要な試験条件がその結果に影響を与えると考えられる。まず基質であるラクツロースの量、さらにラクツロースとほぼ同時に摂取するチェイサーとしての水の量、そして盲腸に存在する細菌によって分解されたラクツロースから放出される水素の検出レベルである。これらの因子については過去に少数の被験者を用いてその影響を統計学的に検討した例が報告されている(6-8)。本研究のメタアナリシスの最初のステップは、この問題に関してより多くの個人レベルのデータを基にすることにより、さらに統計学的に信頼性の高い解析を行なうことである。続いてこの結果をふまえて、目的である疾患等の身体的な変化が OCTT に与える影響を絶食時、摂食時のそれぞれのケースの場合において評価を行なった。食事の有無に分けて検討した理由は、先行研究において OCTT に対する顕著な影響を持つことが示唆されているためである(9-11)。

個人レベルのデータを用いたメタアナリシスはバイアス(12)の面からも精度(13)の点から言っても最も基本的な手法である(14)。こうした手法を用いることによって、OCTT のそれぞれの報告における平均値と

いった、それぞれのデータをひとまとめにしてしまうアプローチでは達成し得ない知見が得られることが期待できる。このため、この研究では OCTT を測定した過去の医学得論文から絶食時 598 人、摂食時 494 人、計 1092 人にのぼる個人レベルのデータを体系的に集めた。

OCTT の統計モデルの構築にあたっては混合モデルを用い、疾患等の影響を評価するための固定効果、研究間の変動の違いを説明するために未知の因子の関与を考慮するための変量効果の両者を解析対象とした。続いて、疾患や食事の情報を基にした OCTT を予測するモデルを構築し、これらが薬物動態のシミュレーションを通じて製剤の最適化に役立つこと、新しい医薬品の処方デザインにも有用であることを示すことを試みた。解析したのは以下の 4 条件のモデルである。

(第 1 ステージ) 健常人で絶食時のモデル

(第 2 ステージ) 絶食時の疾病等の身体状況の変化についてのモデル

(第 3 ステージ) 健常人で摂食時のモデル

(第 4 ステージ) 摂食時の疾病等の身体状況の変化についてのモデル

# 消化管通過時間測定の意味

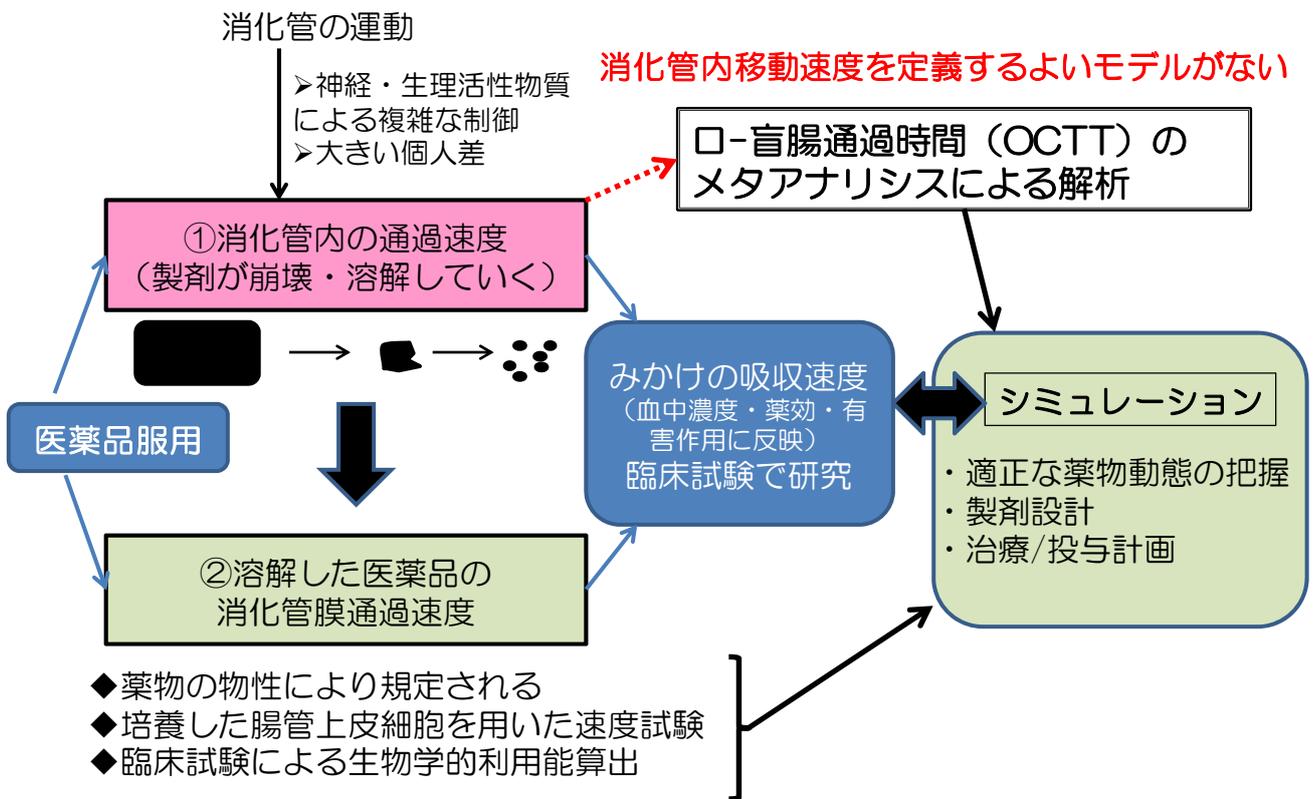


図 1-1 : 消化管内通過時間測定の意味

## 1 - 2 既存の関連研究

### 胃腸管通過時間のモデル

Yu ら(15)は胃腸管をいくつかのコンパートメントに区切り、微分方程式を組み合わせることによって薬物動態を数学的に導き出すプログラムである GastroPLUS™ を提唱した。彼らの用いた消化管内通過速度は 400 人の小腸通過時間データの平均値である固定値 199 分を利用した。一方、Willmann ら(16) はラットにフェノールレッドを経口投与し、この色素の消化管内の経時的な移動を定量することによって通過速度のモデルを提唱した。彼らはこのモデルを拡張してヒトに適用し、PK-Sim®プログラムを作成した。これらのプログラムは市販され、それぞれ医薬品の血中動態のシミュレーションに応用されている優れたモデルである。両プログラムは現実の医薬品開発において利用されているが、シミュレーションの変動要因については根拠が弱い。

### OCTT のいろいろな測定方法

本研究で取り上げる LHBT 試験の他にはシンチグラフィ法 (17)、磁気マーカー法 (18) もしくは 2 種類のアイソトープでラベルした[13C, 15 N]ウレイド-ラクトースを基質として用いた呼気試験(19)等が用いられている。アイソトープは一定の放射線を浴びることから近年リスクが強調されており、高い頻度では使用できない。磁気マーカー法は測定機器の設置がネックになると考えられるが、マーカーを短時間のインターバルで直接モニターできるため今後普及する可能性があると思われる。

### LHBT 試験 (ラクツロース水素呼気測定試験)

ラクツロースはヒトの消化酵素により分解を受けず、吸収もされない二糖である(20)。LHBT 試験はこのラクツロースを経口摂取した後に胃腸管の中を移動して大腸まで到達し、そこに局在するバクテリアによってラクツロースが代謝を受け発生する水素を定量することにより、個人の胃腸管内の移動速度を計測する試験である。従って腸内で細菌の異常増殖が起きている被験者からは正確な OCTT が測定できないという限界がある(21)。また、2009 年にローマで開催されたコンセンサス会議 (22)において、LHBT 試験

によって OCTT を測定する際の障害は、特にラクツロースを液体食と共に投与した際の大きな変動と低い再現性であるとの指摘がなされている。

#### LHBT 試験による OCTT の設定項目

試験方法としては本研究でとりあげたラクツロース量、チェイサーである水の量、測定対象である水素濃度基準の他に試験時の姿勢(11)・口腔内滅菌操作の有無についても選択肢が考えられ、従って説明因子の候補としてあげられる。また、被験者の背景として調べられている因子には女性の月経周期、年齢、性別、居住国、栄養摂取歴、著者バイアス等があるが、これらについては過去の論文において明記されていない場合が多く、本研究の解析対象にはできなかった。今後の OCTT の研究においてこれらの因子についての検討が必要になると考えられる。

#### ラクツロース量・チェイサー（水）の量（浸透圧）

ラクツロースは吸収されないため胃腸管内外に浸透圧差を生みだし、水分を引き込むことによって OCTT を短縮させるため、ラクツロースを用いた方法とシンチグラフィを用いた場合では値に差が生じることが報告されている(23)。Diggory ら(8)は過去に LHBT 試験においてラクツロース量、投与液の浸透圧と OCTT との関係を調べ、それぞれ 500、1000、2000 mOsm/kg のラクツロース溶液を投与して得られた OCTT の違いについて検討したが、データの平均値、分散ともに投与群の間に有意差は認めなかった。同じ報告において、浸透圧を一定（1000 mOsm/kg）にして投与ラクツロース量を 5、10、15 g と変えて同様に試験をした場合、OCTT はラクツロースの量が増えるに従って短くなり、線形性の関係が見られた。Diggory ら(8)は摂取したラクツロース溶液に浸透圧差があっても、空腸上部において水分が流入することにより急激に適当な浸透圧に調整されるために OCTT に影響がないと推測した。一方、ラクツロースの量の多少が腸内で浸透圧差を作り出すことによって通過時間に影響する考えた。

## OCTT を規定する水素レベル

基質であるラクツロースが盲腸に到着すると、そこに存在する細菌によってラクツロースが分解されて水素が発生する。予め被験者の呼気の水素ガスの基底レベルを測定しておき、そのベースラインよりどれくらいの水素の上昇があれば到達したという判定をするかが問題である。従って、その基準水素濃度が高くなると OCTT は長くなることが予想される。そこで、濃度上昇水素濃度レベルが OCTT に与える影響について調べられた(24)。この研究では判定基準の水素濃度が増加すると OCTT が長くなると結論付けている。

## OCTT の変化

例えば疾患にかかる、妊娠をするといったように身体の状態が変化した際に OCTT に変化がみられることについては多くの報告がある。こうした変化には便秘、糖尿病、過敏性腸症候群、胆石症、クローン病、肥満、下痢、妊娠、全身性硬化症等があげられる。

この他、 $\mu$ -オピオイド受容体アゴニスト/アンタゴニスト、抗菌剤、ドーパミン D2 受容体アゴニスト、アドレナリン  $\alpha$ 2 受容体アゴニスト、セロトニン 5-HT4 受容体アゴニスト、ムスカリン受容体アンタゴニスト等の医薬品の投与によって OCTT が変化することについても報告がある(25)。

## OCTT に対する食事の影響

経口医薬品の吸収様式から薬物動態・薬力学へとつながる適切なシミュレーションを行なうためには胃腸管内の物質通過速度を把握しなければならない。このため、様々な製剤を用いて通過時間の測定が行なわれ、報告されている。特に通過時間への食事の影響については Follonier ら(26)が食事のカロリー量と胃排出時間・小腸通過時間について数多くの論文をレビューし考察している。単一の固形製剤を用いた場合、絶食時の胃排出時間は 30 分から 132 分、小腸通過時間は 162 分から 288 分の値、一方摂食時の胃排出時間は 66 分から 1440 分、小腸通過時間は 61 分から 270 分(全て平均値)と記載されている。別の報告では錠剤を服用した時、絶食時と摂食時の小腸通過時間はほぼ同じで 200 分前後とされている(9)。ただし、この時錠剤服用後 45 分で 513kcal の標準的な朝食を摂ると小腸通過時間は 140 分に短縮された。

製剤に用いられる賦形剤が影響するという議論もある(27)。

また、食事の内容(固形食・流動食)が主として胃排出時間に影響して OCTT へ影響を与える可能性も示唆されている(28,29)。

これまでの研究で未検討であった課題の要約

### 1) 胃腸管通過時間のモデルについて

ヒト臨床試験に基づき、群内・群間変動因子を反映した統計モデルは報告されていない。胃腸管通過時間の一つの評価手段として OCTT の測定があり、これは LHBT 試験によって簡便に達成される。この試験の変動を考慮した上で健常児と比較した際の病態時の胃腸管通過時間の変化が検出できるかどうかについては試験の性格上伴われる大きな変動のため評価されていない。

### 2) LHBT 試験

この試験は OCTT の測定において利用されるが、主要な試験設定項目であるラクツロース量・チェイサー(水)の量(浸透圧)・OCTTを規定する水素レベルについてもプロトコルが多様で統一されておらず、試験の変動を考慮に入れた上での結果の評価が行なわれていない。この帰結として、試験間での結果の比較やそれに基づく医薬品の使用への応用研究が十分ではない。また、試験時の待機姿勢や口腔内滅菌操作の有無、女性の月経周期、年齢、性別、居住国、栄養摂取歴、著者バイアス等、様々な因子の試験結果に対する定量的関与については未検討である。

### 3) 病態等における OCTT の変化及びそれに対する食事の影響

様々な疾患等の身体的変化が起こった際に胃腸管内通過時間がどういったケースでどれくらい影響を受けるのかという問題については整理されていない。また、食事を摂取した際には通過時間は摂食時と比較して変化するかどうか、そしてそれは食事の内容やカロリーによって違うのか、或いは病気によって食事の影響の受けやすさに差があるのかどうかについては変動要因を含めた議論が待たれている。

## 本研究の目的

### 1) 胃腸管通過時間のモデルについて

ヒト臨床試験に基づき、群内・群間変動因子を反映した胃腸管通過時間モデルを構築する。解析対象としては簡便で採用頻度が高く、論文報告数も多いラクツロースを利用した OCTT とする。過去に報告された論文を精査し個人データを収集した上でメタアナリシスによって解析することにより、それぞれの報告の群内・群間の変動要因について考察する。

### 2) LHBT 試験

OCTT の一つの測定手法である LHBT 試験において、その主要な試験設定項目であるラクツロース量・チェイサー（水）の量（浸透圧）・OCTT を規定する水素レベルを評価し、異なる条件に基づいて報告されている結果について比較を行なう。

### 3) 病態等における OCTT の変化及びそれに対する食事の影響

LHBT 試験で作成したモデルに病態等の身体的な変化、食事の要因を付け加えたモデルを構築する。それに基づき、様々な疾患等の身体的変化が起こった際、或いは食事の胃腸管内通過時間への影響を変動要因と共に定量的に示す。また、その比較結果に基づき、医薬品開発研究における応用例について提唱する。

## 第2章 資料と収集

### 方法と結果

論文収集は PubMed (2011年7月1日現在) を利用し、PRISMA 声明(30)に基づいて行なった(図2-1)。手法としてラクツロース水素呼気テスト (LHBT 試験) を用いており、英語で報告されている文献に限定して収集した。

まず、基本キーワード (「lactulose」 ∧ 「clinical」) と「通過時間」 (oro-c(a)ecal transit-time, oro-c(a)ecal transit-time, OCTT, oral-c(a)ecal transit time, gastrointestinal transit time, mouth to c(a)ecum transit time, MCTT) の組み合わせ、更に「hydrogen-breath test」と「transit time」の組み合わせで検索した。

キーワードで検索したそれぞれの組み合わせでヒットした文献数を以下に示す。

#### 1) 基本キーワード (「lactulose」 ∧ 「clinical」) との組み合わせ

oroc(a)ecal transit-time	: 35 報
oroc(a)ecal-transit-time	: 15 報
oro-c(a)ecal transit-time	: 13 報
OCTT	: 17 報
oral-c(a)ecal transit time	: 5 報
gastrointestinal transit time	: 7 報
mouth-to-c(a)ecum transit-time	: 19 報
mouth-to-c(a)ecum-transit-time	: 9 報
MCTT	: 1 報

#### 2) hydrogen-breath-test と transit-time : 32 報

また、このうちのレビュー論文の引用文献 16 報を加え、併せて 169 報をリストアップした。また、他の文献から 23 報を見出し、重複を除いた 122 報についてさらに検討を行なった。明らかに OCTT の測定がテーマでないもの、ヒト以外の通過時間について扱っているものは除外し、93 報について全文を精査し

た。絶食時の文献、摂食時の文献に分類し、記載してある被験者の情報をリストアップした。少数ながら子供の通過時間をテーマにしている文献もあったが、子供の成人の明らかな体格の違いによる胃腸管の解剖学的な長さが違うことが懸念されたため、成人のデータのみを対象として解析した。

#### 絶食時の OCTT 測定データ

図 2-1 に示したチャートに従って文献を選別した。個人データが記載されている文献をピックアップし、内容を精査して絶食時の通過時間を測定している論文を絞り込んだ。データが記載されていた 10 報についてはその値を使用した。記載値がなく図のプロットのみで示してあった 21 報においてはデジタルイザー (Engauge, ver4.1, (31)) により通過時間を読み取った値を解析に用いた。最終的に 31 文献からの個人データを解析に利用した。メタアナリシスに用いた文献の概要は表 2-1 に要約した。繰り返し測定を行なっている場合は最初の測定値のみを解析対象として採用した。

第 1 ステージ解析においてはこれらの文献の健常者のデータのみを用いて解析を行なった。さらに、第 2 ステージの解析においては疾患等の身体的変化をもつ被験者のデータを第一ステージのデータベースに追加した。SAS においては同一論文内の健常者群と試験群は同じ試験のクラスに設定をした。疾患等の被験者の特徴は以下の通りであった。

胃腸管アミロイド症の 12 人の患者 (32)、臨床的・生化学的に吸収不良であることが示されており、下痢や体重減少そして脱力を持つセリアック病患者 (33)、体重範囲が 110-160 kg、メディアン値が 130 kg の肥満症患者 (34)、体重範囲が 110-165 kg の糖尿病を罹患していない 10 人の肥満症患者 (35)、病気の経過、臨床検査、高い汗の塩分濃度に基づいて診断された嚢胞性線維症患者(36)、全ての患者に再発性の肺への感染症や痰の産生といった病歴があった。糖尿病患者に関してはインスリン依存性の患者のデータを自律神経障害の有無を区別せずに解析した(37)。過敏性腸症候群 (IBS) のデータは、この病気のために下痢を伴っていた 16 人の患者(38) と内科で IBS と診断された 10 人の患者 (39)のものを用いた。後者のケースも患者は下痢の傾向があることを述べていた。18 人の結石症の患者について著者らは超音波を用いて結石があることを確認した(40)。本研究では結石症と診断された後に胆嚢切除を受けた 14 人の患者データについても一つの試験として解析に含めた。この報告で行なわれた研究では結石症被験者と結

石症の履歴があつて胆嚢を切除した被験者は関係がない他人であつたため、試験内における交差性は生じなかつた。妊娠女性のデータは第 2 期後期、或いは第 3 期の女性のデータを用いた (41)。

#### 摂食時の OCTT 測定データ

摂食時の通過時間を研究している論文の中には食事と共にラクツロースを投与している試験だけを扱っているものと絶食時の研究と併せて結果を記している論文があつた。Staniforth らの報告(11)のみを絶食時・摂食時両方の解析に採用したが、交差性の存在を念頭に置いて精査し、それぞれの研究に異なる被験者が参加していることを確認した。

絶食時の研究に関する論文を選択した手順に準じて図 2-1 に示した通り、論文にデータ記載があるもの 6 報、デジタイザーでグラフから読み取った論文 10 報、計 16 報を第 3 ステージ、第 4 ステージの解析に供した。

糖尿病患者の OCTT の計測は 10 年以上 1 型糖尿病に罹患している患者 20 名によって行なわれた(61)。結石症の患者 8 名は脂肪食によって結石の存在が確認された被験者で、全員胆嚢除去の手術を受けたが、その手術の前後において研究に参加した(66)。従つて、結石症被験者群と胆嚢除去被験者群の間には対応が存在したため、胆嚢除去被験者のデータのみを解析に使用した。Portincasa らの研究(67)では過敏性腸症候群患者が対象であり、100 名の外来患者を対象に試験を行なつた。過敏性腸症候群の診断は ROMEII 診断基準に則つて行なわれた被験者であり、この診断基準はそれまでのものと異なり心理学的な側面や生活の質への影響も考慮されたものである。ヘモグロビンの産生異常をきたす遺伝疾患である  $\beta$ -サラセミアの研究(68)では 23 人の患者の OCTT をラクツロースを含む液体食を投与することによって測定した。Troncon らの報告(71)では、原虫感染症であるシャーガス病患者(13 人)の OCTT が調べられている。患者は血清学的な確認と臨床或いはレントゲン診断によって胃腸管に異常のある被験者が参加した。

本研究では以上の報告結果を基にメタアナリシスを進めた。全てのデータは補遺 1 に示した。

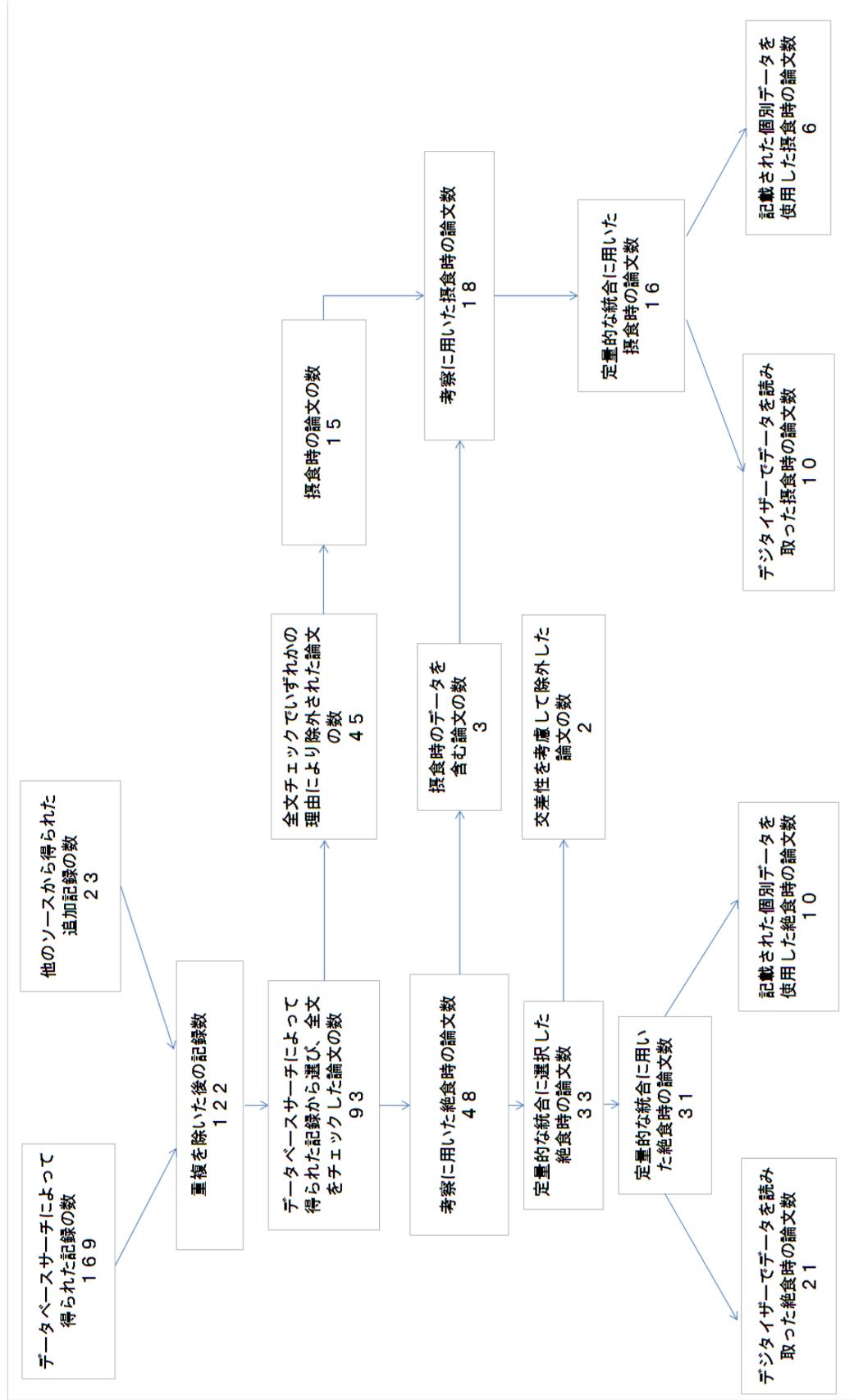


図 2-1 本研究で行なったメタアナリシスの論文収集フローチャート

PubMed ID	著者	発表年	引用した図表	ラクトロース量 (g)	チェイサーとして摂取した水の量 (mL)	水素レベル (ppm) <sup>1)</sup>	被験者群の特徴	被験者数	OCTT データ (分)		引用番号
									平均値	標準偏差	
6412927	Bali A ら	1983	1012ページ、図 2	10	20	30	健常者	15	88	25	36
3608730	Basilisco G ら	1987	836ページ、表 1	10	100	2	健常者	7	250	73	42
2702881	Basilisco G ら	1989	510ページ、図 1	10	100	3	健常者	9	86	36	34
2026339	Beaugerie L ら	1991	393ページ、図 1	10	100	10	肥満	22	82	37	43
2778094	Bryson JC ら	1989	735ページ、表 2	10	240	10	健常者	12	136	34	44
3197582	Camboni G ら	1988	1526ページ、図 1	10	100	3	健常者	6	93	32	35
6365682	Caride VJ ら	1984	716ページ、表 1	10	150	10	肥満	15	85	39	17
9365142	Chiaroni G ら	1997	2102ページ、表 2	10	100	10	健常者	10	113	25	33
7297914	Corbett CL ら	1981	839ページ、図 3	10	100	0.25	セリアック病	16	243	39	38
8038347	Gorard DA ら	1994	162ページ、図 2	13.4	20	10	健常者	20	92	28	39
8174987	Gorard DA ら	1994	498ページ、図 4	13.4	20	10	過敏性腸症候群	16	54	26	45
8944564	Gorard DA ら	1996	553ページ、図 2	13.4	20	10	健常者	28	83	31	46
2095341	Lehtola J ら	1990	556ページ、表 1	26	200	NA <sup>2)</sup>	健常者	10	56	20	47
1748046	Matsumoto T ら	1991	1758ページ、図 2	18	170	10	健常者	12	57	28	32
2604760	Meshkinpour H ら	1989	939ページ、図 1	10	150	10	アミロイド症	12	141	44	48
1439545	Nordgaard I ら	1992	633ページ、図 1	10	100	10	健常者	18	69	23	49
8491234	Pfeiffer A ら	1993	(外れ値のデータ 240 分は除外した)	10	NA	20	健常者	15	92	47	50
8541377	Pilotto A ら	1995	235ページ、図 1/図 2	10	200	15	健常者	10	112	48	40
2929556	Rubinoff MJ ら	1989	373ページ、表 1	10	200	5	結石症後に胆嚢摘除	32	92	32	51
2753406	Rumessen JJ ら	1989	812ページ、図	10	100	10	健常者	18	112	34	52
990859	Scarpello JH ら	1976	1226ページ、図 1	10	130	NA	健常者	14	125	40	37
3691596	Staniforth DH.	1987	56ページ、表 1	13.4	50	15	糖尿病	6	90	16	25
2703140	Staniforth DH ら	1989	173ページ、表 4	13.4	50	15	健常者	8	115	60	11
8868312	Szilagyi A ら	1996	22ページ、図 1	10	100	10	健常者	8	71	21	41
4074618	Van Wyk M ら	1985	480ページ、表 1	10	200	10	妊娠	12	103	46	53
1578101	Vazquez-Olivencia W ら	1992	229ページ、表 1	10	150	10	健常者	14	107	40	54
8612393	Yuan CS ら	1996	471ページ、図 1	10	100	2	健常者	12	85	36	55
9129564	Yuan CS ら	1997	472ページ、図 3	10	100	2	健常者	16	92	49	56
10801249	Yuan CS ら	2000	400ページ、図 1/ 401ページ、図 2	10	100	2	健常者	14	112	35	57
11752106	Yuan CS ら	2002	120ページ、図 1	10	100	2	健常者	15	106	43	58
15831777	Yuan CS ら	2005	541ページ、図 1	10	100	2	健常者	12	91	37	59
計								598			

<sup>1)</sup> 水素レベルはOCTT時間を定義するために定められたベースからの水素濃度の上昇レベルを指す

<sup>2)</sup> データ記載なし

表 2-1 : 第 3 章でメタアナリシスにデータを採用した文献とその概要

PubMed ID	著者	発表年	引用した図表	ラックプローブ ス量 (g)	ラクトースとして採取 した水の量 (mL)	水素シベ ル (ppm) <sup>1)</sup>	食事の内容 (1 液体・2 固 体)	食事のカロ リー (kcal)	被験者群の特徴	被験者数 (人)	OCTTデータ(分)		引用番号	
											平均値	標準偏差		
10651837	Boetema PJら	2000	131ページ、図3	10	350	5	1	400	健康者	9	153.2	59.5	60	
8575655	Folwaczny Cら	1995	572ページ、図3	10	150	NA	2	NA <sup>2)</sup>	健康者	11	80.5	24.3	61	
14510746	Geboes KPら	2003	725ページ、図3	10	NA	10	2	375	糖尿病	20	164.1	94.1	62	
3654077	Keeling WFら	1987	980ページ、図2	30	350	2	1	360	健康者	12	304.2	117.3	63	
2656138	Ladas SDら	1989	921ページ、表1	20	250	10	2	280	健康者	8	83.5	27.1	7	
18852949	Machado WMら	2008	214ページ、表1	12	150	10	1	NA	健康者	11	87.3	34.4	64	
1358233	McIntyre ASら	1992	421ページ、図3	20	NA	NA	1	125	健康者	14	77.6	35.4	65	
9009110	Miller MAら	1997	15ページ、図5	10	300	5	2	282	健康者	8	54.75	10.6	23	
3338354	Penagini Rら	1988	20ページ、図1	16	450	3	1	440	健康者	15	52.9	24.8	66	
14562396	Portincasa Pら	2003	2295ページ、図7	10	200	NA	1	303	胆石症(胆薬切除)	8	84.4	49.6	67	
15285024	Portincasa P	2004	2386ページ、図3	10	NA	10	1	300	健康者 過敏性腸症候群	100	162.3	55.0	68	
3109861	Pressman JHら	1987	692ページ、表2	10	NA	NA	1	NA	健康者 pサラセミア	23	131.6	37.5	69	
2703140	Stanforth DHら	1989	172ページ、表2	13.4	50	15	2	NA	健康者	11	98.6	28.8	11	
2338113	Stanforth DH	1990	163ページ、表3	13.4	NA	15	2	NA	健康者	17	141.2	27.5	70	
8344109	Troncon LEら	1993	1513ページ、図2	18	180	5	1	NA	健康者	18	63.2	16.8	71	
9023461	Wuizke KDら	1997	14ページ、表1	10	100	NA	2	NA	シヤーカー病	13	99.9	46.8	19	
計											494	110.5	28.1	

<sup>1)</sup>水素シベリはOCTT時間を定義するために定められたベースからの水素濃度の一割シベリを指す  
<sup>2)</sup>データを記載なし

表 2-2 : 第 4 章でメタアナリシスにデータを採用した文献とその概要

### 第3章 絶食時の消化管内物質通過速度の解析

絶食時の OCTT について 2 段階に分けてメタアナリシスを行なった。

まず最初の第 1 ステージではラクツロースを用いた OCTT の測定条件に関する 3 つの項目、すなわち摂取するラクツロースの量、チェイサーとしてラクツロースと同時に飲んだ水の量、通過時間を規定するための水素上昇レベルについて、健常人で試験されたデータを用いて検討した。同一の評価手法を用いた論文のみを扱うことにより、手法間の変動を最小限に抑えて質の高いメタアナリシスを行なうことを目指した。

第 2 ステージにおいては疾患等の身体的な変化が OCTT に与える影響について調べた。第 1 ステージに用いたデータに加え、表 2-1 に示す論文からデータを追加して解析を行なった。

#### 3-1 資料と方法

一般的な OCTT の測定プロトコルは以下の通りであった。健常な成人を対象とし、前日夜から絶食（絶食試験）した後にラクツロース、チェイサーである水の順に服用した。この後、呼気を経時的にサンプリングし、水素濃度を測定を行なった。試験結果における小腸通過時間の定義はベースラインからの一定の水素濃度レベルの上昇によって判定した。

身体的に変化がある被験者の絶食時の OCTT 測定データ

健常人の絶食時のデータを採用した論文のうち、疾患や身体的変化をもつ被験者を扱った 10 報のデータをステージ 1 のデータに加えて解析を行なった。

## 線形混合モデルを用いたメタアナリシス

最初の第1段階ではラクツロースを用いた OCTT の測定条件に関する3つの項目、すなわち摂取するラクツロースの量、チェイサーとしてラクツロースと同時に飲んだ水の量、通過時間を規定するための水素上昇レベルについて健常人において試験されたデータを用いて検討した。データは31文献から収集した。個々の文献の被験者数は6人から32人まで様々であり、全部で447人の健常人データを解析した。

本研究では過去の複数の研究報告より収集した個人レベルでのデータを用いたので、個人データを含めた統計モデルが適応できるのが特徴である。OCTT に関しては先行研究でデータの線形性(4,6)と正規性(15,70)に基づいた報告がされているため、これにならって線形混合モデルを用いて解析を行なった。

### 3-2 第一ステージモデル

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_j + \beta' x_j + \varepsilon_{ij} \quad [1]$$

$Y_{ij}$  …… 応答変数 ( $i$ :人、 $j$ :試験)

$m$  ……  $y_{ij}$  の全平均

$\alpha_j$  …… 試験  $j$  の変量効果  $\alpha_j \sim N(0, \tau_1^2)$

$\beta'$  …… LHBT 試験条件の効果

$x_j$  …… LHBT 試験条件に規定されるベクター

$\varepsilon_{ij}$  …… 誤差  $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_1^2)$

統計学的有意差の判定は危険率5%で行なった。計算はREML法により、クラスステートメントによりカテゴリ変数として「試験」を指定して計算した。また、「試験」については本研究の目的であるメタアナリシスにおいてその試験水準毎の値自体に焦点を当てるわけではなく、OCTTの標本群であるという位置付けであるため変量効果要因を指定した。モデルの残差についてはプロットしその分布が正規分布からはずれていないことを確認した。全ての解析にはSASバージョン9.2を用いた。

また、この結果の応答変数と固定効果の線形性についての妥当性を検討するためにノンパラメトリックな回帰モデルである一般化加法モデル (PROC GAM) を用いて感度分析を行なった。平滑化の手法についてはLOESS法、平滑化スプライン法の両者を試した。

### 3-3 第一ステージモデルの解析結果

#### 第一モデル説明変数の解析

表 3-1 に結果を示す。健常人の変量モデルではラクツロース量・チェイサーの量・検出水素レベルを説明変数として投入したが有意 ( $p<0.05$ ) に寄与した変数はラクツロース量のみであった (解析 1)。ラクツロースの 1 次項と 2 次項を含むモデル (解析 2)、ラクツロースの 1 次項、2 次項、3 次項を含むモデル (解析 3) ではどの項もモデルに有意に寄与することはなかった。そこでラクツロースのみを説明変数に持つモデル (解析 4) について計算し、以下の通りの結果を得た。また、データに欠損値が存在したため解析 1 と他の解析では自由度が異なったが、解析 2~4 については同じ自由度で比較することができ、解析 4 の AIC が最も小さく、最適なモデルであることが示された。ただし、ここで検討したラクツロース量は 10 g から 26 g の範囲であることに注意することが必要である。

$$\text{OCTT (分)} = 125.2 - 3.3 \times \text{ラクツロース量(g)}$$

(ラクツロース量は 10~26 g)

一方、ラクツロース量を説明変数とし、コントロール群モデルをノンパラメトリックな一般加法モデル (loess 法・スプライン法) で検討したところ、ラクツロース量は有意な説明変数となり、ラクツロース量と OCTT の間の線形性を裏付ける結果が得られた (補遺 2)。

### 3-4 第一ステージモデルの考察

OCTT とラクツロース量投与量の間には線形性が成立し、ラクツロース量が増加すると OCTT が減少するという結果になった。ラクツロースは吸収されずに消化管内を移動し、浸透圧差により水を吸収するため、消化管通過時間を短くすることが過去に報告されている(19,35)。本研究のモデルはこの知見と一致する。ラクツロースを投与しない時の OCTT は結果の式で外挿値ではあるがラクツロースを 0g とおくことでおよそ 125 分と推定できる。LHBT 法はラクツロースを用いなければ測定ができないためこの値を LHBT 試験により得ることは不可能であるが、健常人の絶食時の OCTT の一つの参考値となると考えられる。

一方、一般化加法モデルによる感度分析においてもラクツロース量と目的変数の OCTT (RWOCCT) の関係はほぼ線形性の関係が認められ、線形混合モデルにおける線形性の解析結果の妥当性が確認できた(補遺 2)。このため、第 2 ステージモデルは健常人の通過時間の線形混合モデルを基に構築を行なった。

表 3-1：第 1 ステージモデルの解析結果

	試験項目 ( $x_j$ )	推定値	標準誤差	p値	自由度	AIC
解析 1	切片	147.0	14.9	<.0001	390	4198
	ラクツロース量	-4.4	1.1	<.0001		
	チェイサー (水) の量	-0.1	0.1	0.1527		
	水素レベル	-0.2	0.5	0.6229		
解析 2	切片	138.7	36.8	0.0007	415	4481
	ラクツロース量	-5.2	5.1	0.3098		
	ラクツロース量*ラクツロース量	0.2	0.4	0.7119		
解析 3	切片	-171.1	175.5	0.3378	415	4482
	ラクツロース量	57.2	34.9	0.1023		
	ラクツロース量*ラクツロース量	-3.9	2.2	0.3098		
	ラクツロース量*ラクツロース量*ラクツロース量	0.1	0.0	0.0718		
解析 4	切片	125.2	8.8	<.0001	415	4479
	ラクツロース量	-3.3	0.7	<.0001		

### 3-5 第二ステージモデル

第2ステージではこれまでに OCTT への影響が検討されている疾患等の身体的変化について、線形モデルに基づいたメタアナリシスによって解析を行なった。様々な身体的条件の変化によって OCTT が影響を受けるとこれまでに報告されているが、本研究では LHBT 試験を採用している論文のみを解析対象とした。本研究では第1ステージの解析で用いた健常人のデータに加えて、アミロイド症、セリアック病、肥満、嚢胞性線維症、糖尿病、過敏性腸症候群、結石症の患者、結石症後に胆嚢切除を行なった被験者、妊娠中の女性、併せて151人のデータを含めて解析した。

メタアナリシスの第2ステージは絶食時において疾患等の身体的変化が OCTT に与える影響を評価することである。従って、こうした変化に関する固定効果の項をモデル[1]に追加した。

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_j + \beta' x_j + \gamma' z_j + \varepsilon_{ij} \quad [2]$$

$Y_{ij}$  . . . 応答変数 ( $i$ :人、 $j$ :試験)

$\mu$  . . . . .  $y_{ij}$ の全平均

$\alpha_j$  . . . . . 試験  $j$  の変量効果  $\alpha_j \sim N(0, \tau_2^2)$

$\beta'$  . . . . . LHBT 試験条件の効果

$x_j$  . . . . . LHBT 試験条件に規定されるベクター

$\gamma'$  . . . . . 疾患等の身体変化の効果

$z_j$  . . . . . 疾患等の身体変化に規定されるベクター

$\varepsilon_{ij}$  . . . . . 誤差  $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_2^2)$

解析は第1ステージと同様に行なった。説明因子にラクツロース量と身体変化因子を加え、クラスステートメントによりカテゴリ変数として「試験」と「身体変化因子」を指定して計算した。また、「試験」についてはランダム効果要因を指定した。

### 3-6 第一ステージモデルの解析結果と考察

結果は表 2-3 に示した。線形混合モデルによってラクツロース量以外の様々な身体的変化が有意な説明因子であることが明らかになった。結石症においては有意差が認められなかった。表 2-4 に健常人 (0 分) に対しての相対的な OCTT を 90%信頼区間によって示した。これによってそれぞれの因子の OCTT に与える影響の違いが視覚的に比較できる。過敏性腸症候群の患者データは OCTT が健常人に比較して短く、また嚢胞性線維症やセリアック病においては健常人よりも平均値で 100 分以上も長い傾向があった。また、データの変動に関しては嚢胞性線維症、糖尿病、アミロイド症において健常人よりも大きく、通過時間の分布が広がっていると考えられた。

この結果の利用法としては例えば、嚢胞性線維症に罹患している患者が糖尿病を併発している場合、表 2-3 を参照すると OCTT の推定平均値は両者の推定値を加算して 338.8 min (124.5+214.3) となり、これは健常人よりも 214.3 min (160.0+54.3) 長い計算になる。実際には病態は複雑であり、単純な加算による消化管通過速度の予測値の精度は必ずしも高くないと考えられるが、こうした予測を行なうことによって OCTT が変化する可能性やその影響に対して予め対策を行なうことが重要であろう。

表 3-2：第 2 ステージモデルの解析結果

因子 ( $x_j$ )	疾患・状態 ( $z_j$ )	推定値	標準誤差	p値
切片		124.5	8.8	< 0.0001
ラクツロース量		-3.2	0.7	< 0.0001
	健常人	0.0	-	-
	セリアック病	135.6	11.1	< 0.0001
	肥満	38.7	9.1	< 0.0001
	<b>嚢胞性線維症</b>	160.2	15.4	< 0.0001
	糖尿病	54.3	16.9	0.0014
	過敏性腸症候群	-33.1	8.4	< 0.0001
	結石症	19.6	10.2	0.0541
	胆嚢切除 (結石症治療)	32.5	11.2	0.0037
	妊娠	24.1	9.5	0.0115
	アミロイド症	79.7	13.1	< 0.0001

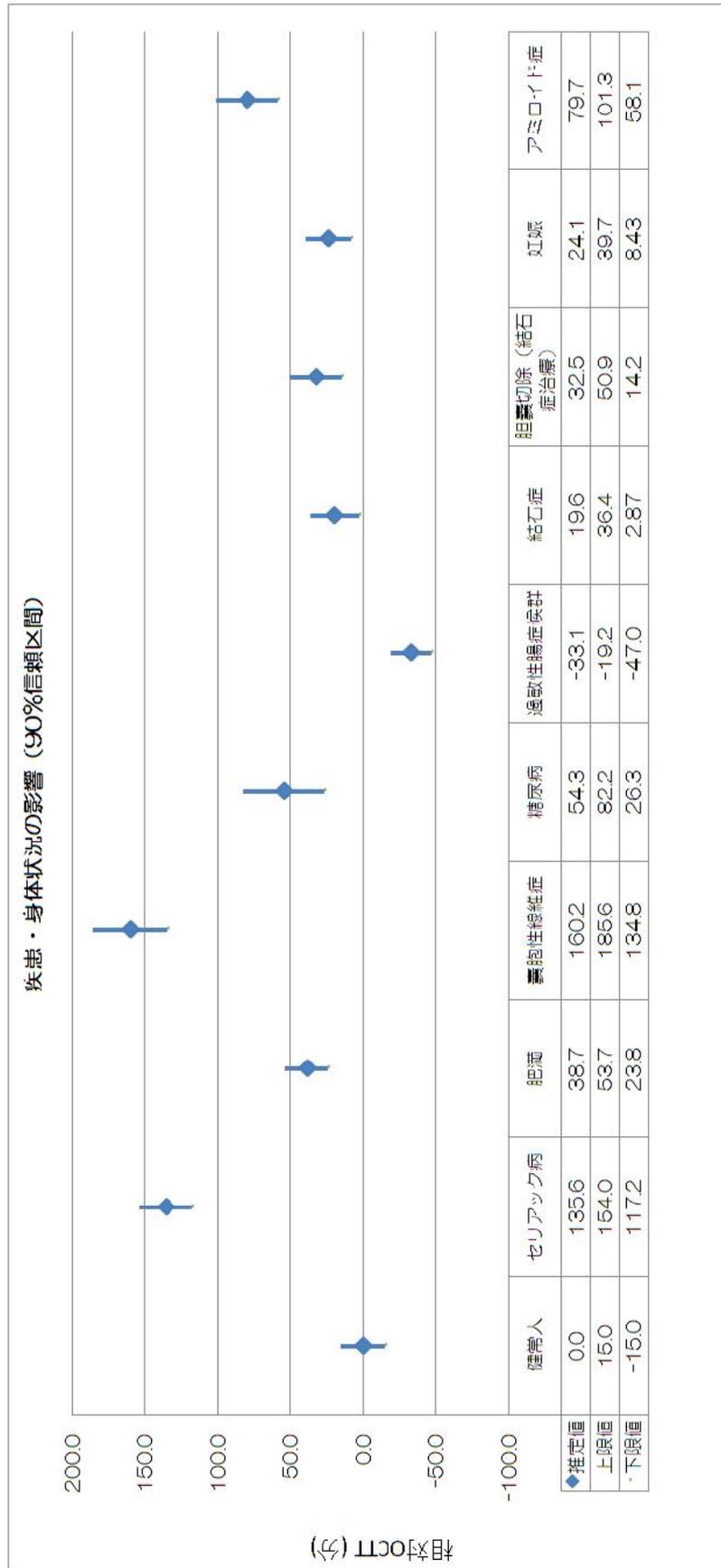


図 3-1 : 疾患その他の身体的変化による絶食時の OCTT 予測値の違い

## 第4章 摂食時における健常人の消化管内物質通過速度の解析

経口医薬品の服用に際しては定期的な時間で服用すること、服用を忘れないこと等のコンプライアンス要因を考慮して食事後に服用を指定する場合が多い。従って、絶食時のモデル以上に OCTT についての摂食時のモデルは重要である。そこで、LHBT 試験を用いて OCTT を測定しており、かつ個人データが読み取れる 16 文献のデータを用いて第 2 章と同様に線形混合モデルによる解析を行なった。

### 4-1 第3ステージモデル

本解析においては 1 試験あたりの被験者は 7 人～100 人であり、説明変数として絶食時モデルと同じようにラクツロース量・投与した水の量、検出水素レベルを検討した。さらに摂食時モデルでは食事を摂るという要因が加わるため、さらに食事の内容が固形食か流動食か、また、食事のカロリー量についても項目として加えて検討を行なった。

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_j + \beta'X_j + \delta'B_j + \varepsilon_{ij} \quad [3]$$

$Y_{ij}$  . . . 応答変数 (i:人、j:試験)

$\mu$  . . . . .  $y_{ij}$  の全平均

$\alpha_j$  . . . . . 試験 j の変量効果  $\alpha_j \sim N(0, \tau_3^2)$

$\beta'$  . . . . . LHBT 試験条件の効果

$X_j$  . . . . . LHBT 試験条件に規定されるベクター

$\delta'$  . . . . . 食事の効果

$B_j$  . . . . . 食事の効果に規定されるベクター

$\varepsilon_{ij}$  . . . . . 誤差  $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_3^2)$

#### 4-2 第3ステージモデルの解析結果

表 4-2 に解析結果を示す。まず解析 1 では第 1 ステージと同様にラクツロース量、チェイサーである水の量、そして OCTT を規定する ppm レベルの水素の上昇量を説明因子として混合線形モデルで解析を行った。SAS の設定は第 1 ステージと全く同様にした。解析の結果、これらのうちどの説明因子もモデルの有意な項として認められなかった。一方、解析 2 では食事と共にラクツロースを投与した場合の食事の内容（液体食・固体食の区別）、及びカロリー量を説明因子として投入し混合モデルによる解析を行った。このとき、1 kcal = 4.1868 kJ、タンパク質は 1g あたり 4kcal、脂肪は 1g あたり 9kcal として計算して入力した。

解析の結果は表 4-1 に示す通りで、食事の内容、カロリー量は共に有意な説明変数にならなかった。

#### 4-3 第3ステージモデルの結果考察

絶食時の場合と異なり、ラクツロース量は有意な説明因子にはならなかった。切片の値は第 1 ステージモデルよりも短時間になっており、強い食事の影響によって OCTT は加速され、ラクツロースの影響が失われてしまっていることが推察される。

表 4-1: 摂食時 OCTT への第四モデル説明因子の影響

解析 1	試験項目 ( $x_j$ )	推定値	標準誤差	p値
	切片	118.0	410.0	0.8218
ラクツロース量	-1.6	4.9	0.7446	
チェイサー（水）の量	0.0	0.8	0.9611	
水素レベル	1.3	20.7	0.9518	
解析 2	試験項目 ( $x_j$ )	推定値	標準誤差	p値
	切片	71.1	108.0	0.5331
	食事内容（液体・固体）	-58.7	57.0	0.3039
	カロリー量	0.2	0.3	0.4331

#### 4-4 第4ステージモデル

第3ステージモデルでは有意なモデルを得ることができなかったが、摂食時において健常人と疾患患者のOCTTに差があることが指摘されている(59, 64, 65, 66, 69)。そこで第2ステージモデルと同様、疾患、身体的変化を因子として追加して解析を行なった。検討した対象は糖尿病、腸過敏症候群、シャーガス病、 $\beta$ -サラセミア（ヘモグロビン異常症）の各患者及び胆石症後に胆嚢切除を行なった被験者である。

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_j + \gamma'z_j + \delta'B_j + \varepsilon_{ij} \quad [4]$$

$Y_{ij}$  . . . 応答変数 (i:人、j:試験)

$\mu$  . . . . .  $Y_{ij}$ の全平均

$\alpha_j$  . . . . . 試験 j の変量効果  $\alpha_j \sim N(0, \tau_4^2)$

$\gamma'$  . . . . . 身体の変化効果

$z_j$  . . . . . 身体の変化効果に規定されるベクター

$\delta'$  . . . . . 食事の効果

$B_j$  . . . . . 食事の効果に規定されるベクター

$\varepsilon_{ij}$  . . . . . 誤差  $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_4^2)$

#### 4-5 第4ステージモデルの解析結果

結果を表4-3に示した。第4ステージモデルでは食事の効果は有意な因子とはならなかったが、切片は有意な項となり、健常人の口胃腸通過時間の推定値は104分となった。各疾患・身体状況の変化においてはどの因子の推定値も健常人より長時間の値となった。特に糖尿病と過敏性腸症候群の被験者の推定値が健常人よりも1時間以上長く、影響の大きさが示された。胆嚢切除後の被験者の推定値は有意にならなかった。図4-1にそれぞれの因子の推定値及び90%信頼区間を図示した。

#### 4-6 第4ステージモデルの結果考察

摂食時においては試験条件の中には有意な説明因子を見出すことができなかったが、健常人と疾患等による身体的変化を持つ被験者との間ではそれぞれの因子に応じた差が認められた。従って、ラクツロースを用いた LBHT 試験は摂食条件下でも有用であると考えられる。

表 4-2: 摂食時における疾病患者の消化管内物質通過速度の解析

因子 ( $x_j$ )	疾患・状態 ( $z_j$ )	推定値	標準誤差	p値
切片		104.2	14.5	< 0.0001
	健常人	0.0	-	-
	胆嚢切除	29.7	18.5	0.1092
	糖尿病	82.4	15.7	< 0.0001
	過敏性腸症候群	67.4	6.0	< 0.0001
	シャーガス病	35.5	15.4	0.0212
	$\beta$ -サラセミア	32.8	10.2	0.0014

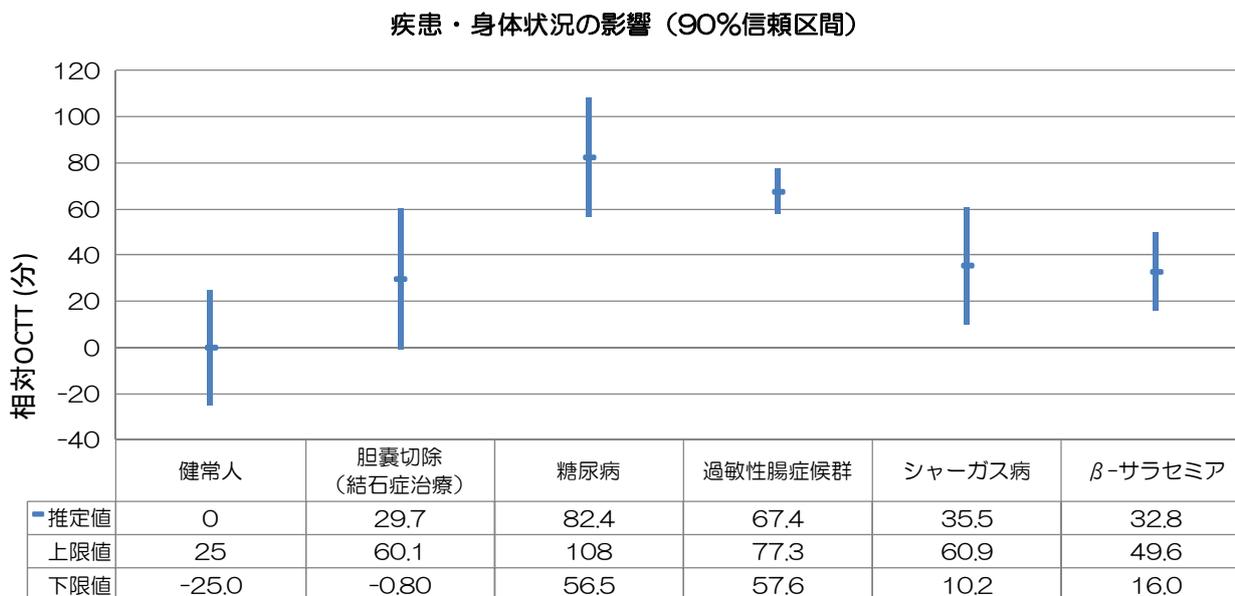


図 4-1: 疾患状況による摂食時の OCTT 予測値の違い

## 第5章 総合考察

消化管内通過時間をラクツロースを説明因子とする変量モデルを構築しメタアナリシスによってデータを解析した結果、種々の疾病が経口投与物質の消化管内通過時間に有意に影響を与えることが明らかになった。

### 5-1 LHBT 試験に関する考察

本研究の絶食時モデルではラクツロース量を説明変数に含む混合モデルを提案した。LHBT 試験を解析対象に選んだのは先行研究報告の数が多く、OCTT を測定するにあたって最も一般的な臨床診断試験であると考えられたからである。おそらく LHBT 試験の簡便さと安全性がその理由であろう。

本研究の結果により、LHBT 試験は変動要因を持つてはいるけれども絶食時の有用な診断テストであることが示された。第1ステージのメタアナリシスにおいては OCTT の試験間変動の推定値( $\tau_1^2$ ) と試験内変動推定値( $\sigma_1^2$ )はそれぞれ 112.0 と 1252.1 であった。この結果はローマコンセンサス会議の結論、すなわち LHBT 試験は薬理学研究において実行可能かつ有用な試験であるとの勧告に沿うものである。

摂食時の OCTT は絶食時と違い、測定の基質であるラクツロース量は有意な説明変数とはならなかった。食事による希釈による効果が考えられる。

ラクツロースに関しては Diggory ら(8)は浸透圧が異なり、胃排出時間に影響を与えることが期待される3種類のラクツロースを用いて OCTT に与える胃排出時間データの変動の影響よりも小腸通過時間データの方が時間としては長く、寄与が大きい可能性について論じた。

本研究においてもラクツロース量と OCTT との間には有意な直線関係が認められ、浸透圧に関してはチェイサーとしてラクツロースと同時摂取する水の量がモデルにおいて有意な説明変数として寄与しなかったことから、Diggory らの研究(8)とよく一致する結果となった。しかしながら、本研究で調査した論文の中で最も多く採用されていたラクツロース・水の量 100 mL 中に 10g (100 mOsm/kg) であり、彼らの調べた範囲ではカバーされていないことは留意する必要がある。

## 5-2 OCTT について

本研究では、過去の医学論文に報告されている個人レベルのデータを用い、OCTT のメタアナリシスを行なった。データの変動は主として胃排出時間と小腸通過時間の影響を受けることになるが、OCTT を使用することの利点はまさにその両者を含む点にある。

OCTT 測定中の被験者の姿勢、女性被験者の月経周期における違い等も過去の論文で検討されてはいたが、こうした因子についてはほとんどの論文で情報が記載されておらず解析不能であったため、除外した。同様に被験者の年齢や性別、民族、著者バイアスについても今回の研究では解析ができなかった。

健常人の OCTT モデルでは食事の有無は有意な説明変数と認められなかった。食事により胃排出時間が変化することは広く知られているが、OCTT に統計的差異が検出できなかったことは興味深い。

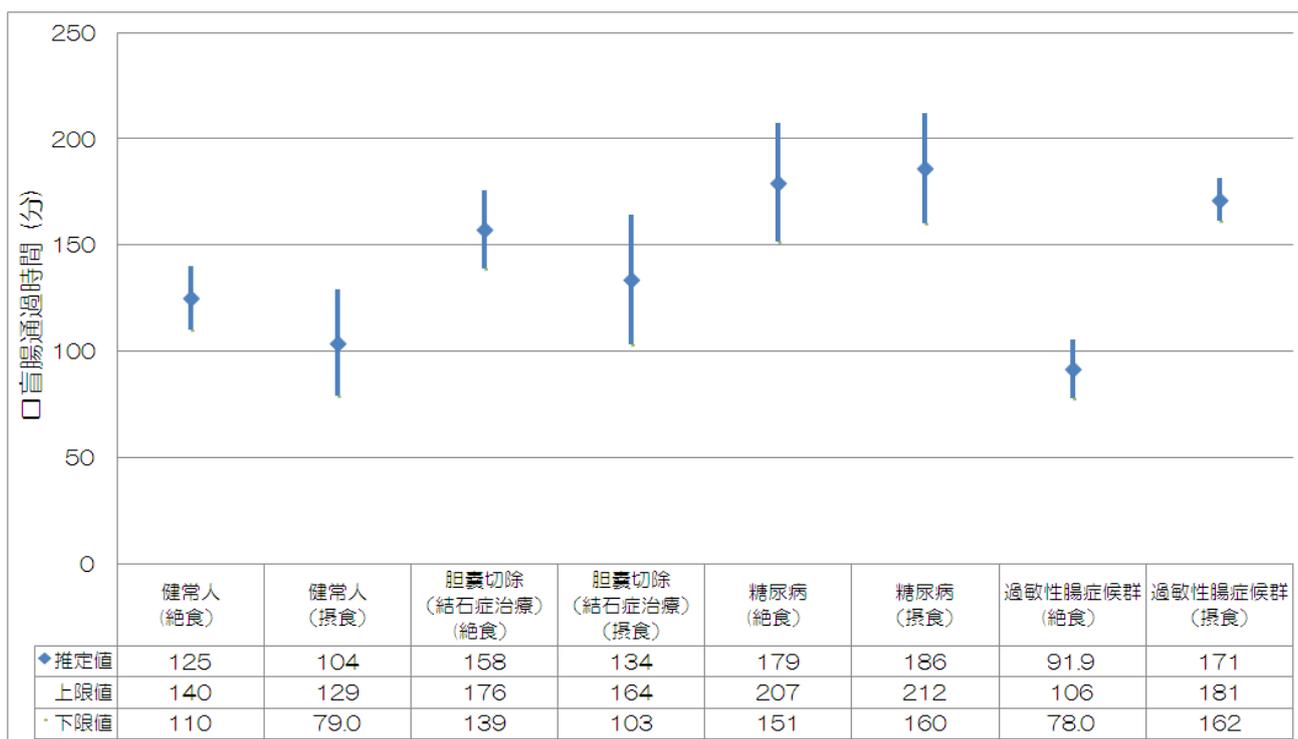


図 5-1：食事及び身体状況の変化による OCTT 推定値の比較

絶食と摂食の疾患モデルの結果の比較を図 5-1 に示した。過敏性腸症候群においては絶食時と摂食時の推定値に大きな差があったが、この疾患においては症状の分類が難しく長年その診断と OCTT との関連について議論されてきている(72)。今回の疾患モデルの結果は少数の研究に基づいて構築したものであるため、食事の影響の有無というよりも解析に用いた研究の患者群の差異に由来するのではないかとも考えられる。過敏性腸症候群を含めた各疾患の統計学的な解析については、最新の医学的な知見に基づく分類とその分類群毎に十分な被験者数を配置した試験が必要であると考えられ、今後の課題であろう。

過敏性腸症候群以外の疾患においては OCTT の推定値に対して食事の影響は小さくなく、有意差はないと考えられる。統計モデルによるこのような知見は報告されておらず、興味深い。現在準備を進めている胃排出時間モデルとの比較検討により、医薬品の吸収挙動におけるモデルの構築を目指したい。

### 5-3 メタアナリシスの手法と結果について

メタアナリシスを用いた手法により、疾患やその他の身体に関するいろいろな変化が OCTT に与える影響を評価した。また、こうした影響についてのより正確な予測値を得ることができた。こうした評価は限定的な因子を扱い、少人数の被験者で行なわれた単一の研究では達成し得ない結果である。メタアナリシスの有効性は表面的には観察されない各研究間の変動の性質と程度に左右される。例えば、医学研究で最もメタアナリシスが適用されるケースであると考えられるランダム化臨床試験において、その結果である薬物効果についての評価を比較する際、胃腸管内における医薬品の吸収についてはそれを理解すること自体は簡単であろうし、その手法についても簡便な方法が確立されている。興味深いことに第 2 ステージのメタアナリシスにおいて OCTT の試験間変動の推定値(モデル(2)の  $\tau_2^2$ ) は 107.1 であり、これは試験内変動の推定値( $\sigma_2^2$ )である 1316.3 と比較するとはるかに小さいことが確認できた。この点からも OCTT の変動を評価するにあたってメタアナリシス手法を導入することが妥当であることがいえる。

表 5-1 に示した通り、推定された OCTT の臨床試験間分散は、絶食時では OCTT の試験内分散（個体差に相当）の約 10 分の 1、摂食時では試験内分散の 2~3 倍程度の値となった。試験内分散の値は 4 種類のどのモデルにおいても同程度であることから、摂食時 OCTT の解析においてはさらに多くの要因を含めて解析・考察することが必要であると推察される。

表 5-1：各モデルの変量効果の比較

	モデルのステージ			
	1次	2次	3次	4次
試験間分散 ( $\tau^2$ )	118.2	107.1	5779.9	3230.2
試験内分散 ( $\sigma^2$ )	1247.5	1316.3	1317.3	1804.4

また、今回の研究においては個人の特性値（年齢、性別、栄養摂取履歴等）の情報を得ることができなかつたため、それぞれの個人レベルのデータは食事や疾患等の身体的変化といったグループの特徴を算出するにとどまった。本研究の結果を各グループの平均値・変動を用いたメタアナリシス結果と比較することにより、個人レベルのデータの重要性について議論することは今後の課題である。

#### 5-4 医薬品開発への応用

医薬品の開発過程においてこうした変化を把握し、投薬する医薬人の ADME における変化を考慮に入れることは重要であると考えられる。OCTT が変化することによって医薬品の吸収様式が変化し、その結果として血中動態、生物学的利用能、有効治療時間等が影響を受けることは検討すべきシナリオであろう。

本研究では特定の身体的状態にある集団において OCTT モデルによって通過時間の推定が可能であることを示した。過去においてはこうした綿密な、かつ統計学に基づいた調査は行なわれていない。まず第 1 ステージの解析において絶食時の健常人の OCTT モデルについて検討し、次のモデルに応用した。すなわち、第 2 ステージにおいては様々な健康状態における OCTT の推定値を計算した。ただし、それぞれの疾患、状態における論文・データの数は限られていてその検出力は低く、結果の一般性に関してはさらに症例を増やして検討する必要があると考えられる。

本研究の結果は特定の疾患における医薬品の薬物動態のシミュレーション、さらには生物学的同等性

試験のデザイン等に役立つことが期待される (73,74)。製剤の観点から言えば経口医薬品の開発において重要になるのは消化管においてどのように吸収されるのかという点である。この回答を得るためには医薬品の物理化学的な性質や、いわゆる ADME と呼ばれる、吸収・分布・代謝・排出の挙動を疾患状態において予測することが重要になる。医薬品の開発は多くの場合健常人での安全性試験から始まり、次いで適応疾患の患者における臨床試験へと進むことから、健常人と疾患状態の OCTT の違いを早期に把握、インプットして他の要素と共にシミュレーションを行なうことにより、医薬品の適切な製剤化がよりスムーズに達成できることが期待できる。特に化合物の溶解度や膜透過性が低く、BCS クラス II (低溶解度、高膜透過性) やクラス IV (低溶解度、低膜透過性) に分類される場合や胃腸管の吸収部位が狭く限定されている場合には特に胃腸管内での通過速度の把握は重要となる。或いは徐放製剤のデザインにおいて効率的に薬物の放出時間と速度を制御し、治療効果の変動を抑制したい場合には OCTT の情報は有用であろう(44)。

一方、生物学的同等性試験のデザインにおいては 個人と製剤もしくは試験群と製剤の相互作用や変動を考慮する必要がある。薬物動態の変動が OCTT の変動からもたらされた製剤の変動によって説明できる場合、OCTT の変動を取り入れたシミュレーションにより適当な検出力をもった生物学的同等性試験のサンプルサイズの計画が可能になることが期待できる(75)。

さらに、胃腸管内に存在する様々な生理学的因子に影響を与える可能性がある医薬品を服用する場合(25)や健康であっても OCTT が通常範囲外の値を取る場合はその影響を把握して対処する必要がある。後者のケースは個別化医療につながる話題である。Hamburg ら(76) はファーマコジェノミクスの観点から医薬品を個人向けにカスタマイズするためには診断テストが必要であると述べている。ある医薬品がその作用機構から胃腸管内通過時間に影響を与える可能性が高いと考えられる場合、LHBT 試験のような診断試験をして OCTT が臨床的に変化するかどうかを確認することも可能であろう。その結果、考慮が必要であると判断されればその医薬品の薬理的な作用機構をさらに追及する際には OCTT に関連する情報を参照しなくてはならない。薬物動態を効果的かつ適切に個々の患者に合わせていくに当たってこうした情報の活用が必要であると思われる。

また、OCTT に関する情報は徐放製剤のデザインや膜透過性の低い医薬品を高用量服用するといったよ

うな通過時間が吸収に依存する可能性が高い場合に特に重要である。これらの医薬品の吸収においては消化管内の各領域において変化する消化管壁の表面積やその場に存在する水分の量も重要な寄与因子であると考えられている(77)。表面積は膜透過性速度に、水分の量は医薬品の溶解性にそれぞれ影響を与えるからである。

さらには医薬品は食後に服用するように処方されることが多いため、OCTT に対する食事の影響を調べることは重要である。食事の有無によって OCTT、ひいては医薬品の吸収に差が生じる場合、服用のタイミングは慎重に設定されなければならない。このため FDA は製薬会社に医薬品の薬物動態に関する食事の影響をみる臨床試験を開発早期に行なうよう求めている(78)。

以上例挙げたように OCTT は経口医薬品の体内挙動において大きな役割を果たしており、医薬品開発の様々なステージにおいて必要不可欠なパラメーターである。

## 5-5 今後の展望

OCTT 時間のモデルは医薬品の薬物動態や薬力学のシミュレーション、治療計画において重要な情報をもたらすことが期待される。本研究で構築したモデルを用い、具体的な医薬品を用いた応用例を示していく。また、胃腸管内通過時間の別の指標である胃からの排出時間に関しても、医薬品化合物の吸収が上部消化管から始まることを考えると吸収速度の変動において重要な影響を与えることが推測されるため、胃排出時間のモデルの構築を準備している。胃腸管の「部分」と「全体」を統計モデルによって把握し、個々の疾患やその治療における吸収モデルを提唱していく予定である。

## 参考文献

1. 辻彰、新薬剤学 2007、南江堂
2. 橋田 充、経口投与製剤の設計と評価 1995、薬業時報社
3. 村川武雄、創薬論 - プロセスと薬事制度 2007、京都大学学術出版会
4. Varum FJ, Merchant HA, Basit AW. Oral modified-release formulations in motion: the relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int J Pharm.* 2010;395(1-2):26-36.
5. Washington N, Washington C, Wilson CG. *Physiological Pharmaceutics*, 2<sup>nd</sup> edition. 2001 Taylor & Francis, UK.
6. La Brooy SJ, Male PJ, Beavis AK, Misiewicz JJ. Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. *Gut.* 1983;24(10):893-6.
7. Ladas SD, Latoufis C, Giannopoulou H, Hatzioannou J, Raptis SA. Reproducible lactulose hydrogen breath test as a measure of mouth-to-cecum transit time. *Dig Dis Sci.* 1989;34(6):919-24.
8. Diggory RT, Cuschieri A. The effect of dose and osmolality of lactulose on the oral-caecal transit time determined by the hydrogen breath test and the reproducibility of the test in normal subjects. *Ann Clin Res.* 1985;17(6):331-3.
9. Fadda HM, McConnell EL, Short MD, Basit AW. Meal-induced acceleration of tablet transit through the human small intestine. *Pharm Res.* 2009;26(2):356-60.
10. Priebe MG, Wachters-Hagedoorn RE, Stellaard F, Heiner AM, Elzinga H, Vonk RJ. Oro-cecal transit time: influence of a subsequent meal. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(6):417-21.
11. Staniforth DH, Rose D. Statistical analysis of the lactulose/breath hydrogen test in the measurement of oro-caecal transit: its variability and predictive value in assessing drug action. *Gut.* 1989;30(2):171-5.

12. Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, Szczech LA, Feldman HI, Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat Med*. 2002;21(3):371–87.
13. Lambert PC, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(1):86–94.
14. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med*. 1995;14(19):2057–79.
15. Yu LX, Lipka E, Crison JR, Amidon GL. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 1996;19(3):359–76.
16. Willmann S, Schmitt W, Keldenich J, Lippert J, Dressman JB. A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans. *J Med Chem*. 2004;47(16):4022–31.
17. Caride VJ, Prokop EK, Troncale FJ, Buddoura W, Winchenbach K, McCallum RW. Scintigraphic determination of small intestinal transit time: comparison with the hydrogen breath technique. *Gastroenterology*. 1984;86(4):714–20.
18. Weitschies W, Kosch O, Mönnikes H, Trahms L. Magnetic Marker Monitoring: an application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(8):1210–22.
19. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C, Richter I, Gülzow HU, Hobusch D. Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-[13C, 15N]ureide 13CO<sub>2</sub>- and the lactulose H<sub>2</sub>-breath test in humans. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(1):11–9.
20. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006;55(3):297-303.
21. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(2):112–22.

22. Basilisco G, Riscato R, Bnazzi P, Di Sario A, Portincasa P. H<sub>2</sub>-breath testing for evaluation of oro-caecal transit time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(Suppl1):1–49.
23. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci.* 1997;42(1):10-8.
24. Hirakawa M, Iida M, Kohrogi N, Fujishima M. Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: comparison with barium meal study. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(12):1361–3.
25. Staniforth DH. Effect of drugs on oro-caecal transit time assessed by the lactulose/breath hydrogen method. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;33(1):55–8.
26. Follonier N, Doelker E. Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms. *STP Pharma Sciences.* 1992;2:141–155.
27. Yuen KH. The transit of dosage forms through the small intestine. *Int J Pharm.* 2010;395(1-2):9-16.
28. Bennink R, Peeters M, Van den Maegdenbergh V, Geypens B, Rutgeerts P, De Roo M, Mortelmans L. Evaluation of small-bowel transit for solid and liquid test meal in healthy men and women. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(12):1560-6.
29. Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML, Remington M, Duenes JA, Thomforde GM, Carryer PW. Intestinal transit of solid and liquid components of a meal in health. *Gastroenterology.* 1984;87(6):1255-63.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis:the PRISMA statement. *PLOS Medicine.* 2010;6(7)e1000097:1–6.
31. Engage Digitizer: 2007. <http://digitizer.sourceforge.net/>
32. Matsumoto T, Iida M, Hirakawa M, Hirakawa K, Kuroki F, Lee S, Nanbu T, Fujishima M. Breath hydrogen test using water-diluted lactulose in patients with gastrointestinal amyloidosis. *Dig Dis Sci.* 1991;36(12):1756–60.

33. Chiarioni G, Bassotti G, Germani U, Battaglia E, Brentegani MT, Morelli A, Vantini I. Gluten-free diet normalizes mouth-to-cecum transit of a caloric meal in adult patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1997;42(10):2100–5.
34. Basilisco G, Camboni G, Bozzani A, Vita P, Doldi S, Bianchi PA. Orocecal transit delay in obese patients. *Dig Dis Sci.* 1989;34(4):509–12.
35. Camboni G, Basilisco G, Bozzani A, Bianchi PA. Repeatability of lactulose hydrogen breath test in subjects with normal or prolonged orocecal transit. *Dig Dis Sci.* 1988;33(12):1525–7.
36. Bali A, Stableforth DE, Asquith P. Prolonged small-intestinal transit time in cystic fibrosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6398):1011–3.
37. Scarpello JH, Greaves M, Sladen GE. Small intestinal transit in diabetics. *Br Med J.* 1976;2(6046):1225–6.
38. Corbett CL, Thomas S, Read NW, Hobson N, Bergman I, Holdsworth CD. Electrochemical detector for breath hydrogen determination: measurement of small bowel transit time in normal subjects and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut.* 1981;22(10):836–40.
39. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(2):159–66.
40. Pilotto A, Franceschi M, Del Favero G, Fabrello R, Di Mario F, Valerio G. The effect of aging on oro-cecal transit time in normal subjects and patients with gallstone disease. *Aging (Milano).* 1995;7(4):234–7.
41. Szilagyi A, Salomon R, Smith BE, Martin M, Seidman E. Determinants of prolonged oral cecal transit time during late phase pregnancy. *Clin Invest Med.* 1996;19(1):20–7.
42. Basilisco G, Camboni G, Bozzani A, Paravicini M, Bianchi PA. Oral naloxone antagonizes loperamide-induced delay of orocecal transit. *Dig Dis Sci.* 1987;32(8):829–32.
43. Beaugerie L, Burger AJ, Cadranet JF, Lamy P, Gendre JP, Le Quintrec Y. Modulation of oro-caecal transit time by hypnosis. *Gut.* 1991;32(4):393–4.

44. Bryson JC, Dukes GE, Kirby MG, Heizer WD, Powell JR. Effect of altering small bowel transit time on sustained release theophylline absorption. *J Clin Pharmacol.* 1989;29(8):733–8.
45. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. 5-Hydroxytryptamine and human small intestinal motility: effect of inhibiting 5-hydroxytryptamine reuptake. *Gut.* 1994;35(4):496–500.
46. Gorard DA, Gomborone JE, Libby GW, Farthing MJ. Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut.* 1996;39(4):551–5.
47. Lehtola J, Jauhonen P, Kesäniemi A, Wikberg R, Gordin A. Effect of erythromycin on the oro-caecal transit time in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(6):555–8.
48. Meshkinpour H, Kemp C, Fairshter R. Effect of aerobic exercise on mouth-to-cecum transit time. *Gastroenterology.* 1989;96(3):938–41.
49. Nordgaard I, Rumessen JJ, Nielsen SA, Gudmand-Høyer E. Absorption of wheat starch in patients resected for left-sided colonic cancer. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(8):632–4.
50. Pfeiffer A, Schmidt T, Höller T, Herrmann H, Pehl C, Wendl B, Kaess H. Effect of trospium chloride on gastrointestinal motility in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(3):219–23.
51. Rubinoff MJ, Piccione PR, Holt PR. Clonidine prolongs human small intestine transit time: use of the lactulose-breath hydrogen test. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(4):372–4.
52. Rumessen JJ, Hamberg O, Gudmand-Høyer E. Influence of oro-caecal transit time on hydrogen excretion after carbohydrate malabsorption. *Gut.* 1989;30(6):811–4.
53. Van Wyk M, Sommers DK, Steyn AG. Evaluation of gastrointestinal motility using the hydrogen breath test. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20(5):479–81.
54. Vazquez-Olivencia W, Shah P, Pitchumoni CS. The effect of red and black pepper on orocecal transit time. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(2):228–31.

55. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Toledano A, Roizen MF, Moss J. Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59(4):469–75.
56. Yuan CS, Foss JF, Osinski J, Toledano A, Roizen MF, Moss J. The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(4):467–75.
57. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Karrison T, Osinski J, Roizen MF, Moss J. Effects of enteric-coated methylnaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(4):398–404.
58. Yuan CS, Wei G, Foss JF, O'Connor M, Karrison T, Osinski J. Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):118–23.
59. Yuan CS, Doshan H, Charney MR, O'connor M, Karrison T, Maleckar SA, Israel RJ, Moss J. Tolerability, gut effects, and pharmacokinetics of methylnaltrexone following repeated intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):538–46.
60. Boekema PJ, Lo B, Samsom M, Akkermans LM, Smout AJ. The effect of coffee on gastric emptying and oro-caecal transit time. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(2):129-34.
61. Folwaczny C, Hundegger K, Volger C, Sorodoc J, Kühn M, Tatsch K, Landgraf R, Karbach U. Measurement of transit disorders in different gastrointestinal segments of patients with diabetes mellitus in relation to duration and severity of the disease by use of the metal-detector test. *Z Gastroenterol.* 1995;33(9):517-26.
62. Geboes KP, Luybaerts A, Rutgeerts P, Verbeke K. Inulin is an ideal substrate for a hydrogen breath test to measure the oro-caecal transit time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(7):721-9.
63. Keeling WF, Martin BJ. Gastrointestinal transit during mild exercise. *J Appl Physiol.* 1987;63(3):978-81.
64. Machado WM, Miranda JR, Morceli J, Padovani CR. The small bowel flora in individuals with cecoileal reflux. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(3):212-8.

65. McIntyre AS, Thompson DG, Burnham WR, Walker E. The effect of alpha-1-adrenoreceptor agonist and antagonist administration on human upper gastrointestinal transit and motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(4):415-26.
66. Penagini R, Spiller RC, Misiewicz JJ, Frost PG, Silk DB. Effect of cholecystectomy on mouth-to-cecum transit of a liquid meal. *Dig Dis Sci.* 1988;33(1):19-22.
67. Portincasa P, Moschetta A, Baldassarre G, Altomare DF, Palasciano G. Pan-enteric dysmotility, impaired quality of life and alexithymia in a large group of patients meeting ROME II criteria for irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2003;9(10):2293-9.
68. Portincasa P, Moschetta A, Berardino M, Di-Ciaula A, Vacca M, Baldassarre G, Pietrapertosa A, Cammarota R, Tannoia N, Palasciano G. Impaired gallbladder motility and delayed orocecal transit contribute to pigment gallstone and biliary sludge formation in beta-thalassemia major adults. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2383-90.
69. Pressman JH, Hofmann AF, Witztum KF, Gertler SL, Steinbach JH, Stokes K, Kelts DG, Stone DM, Jones BR, Dharmasathaphorn K. Limitations of indirect methods of estimating small bowel transit in man. *Dig Dis Sci.* 1987;32(7):689-99.
70. Staniforth DH, Pennick M. Human pharmacology of renzapride: a new gastrokinetic benzamide without dopamine antagonist properties. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(2):161-4.
71. Troncon LE, Oliveira RB, Romanello LM, Rosa-e-Silva L, Pinto MC, Iazigi N. Abnormal progression of a liquid meal through the stomach and small intestine in patients with Chagas' disease. *Dig Dis Sci.* 1993;38(8):1511-7.
72. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2008 ;103(4):958-63.
73. Karalis V, Macheras P, Van Peer A, Shah VP. Bioavailability and bioequivalence: focus on physiological factors and variability. *Pharm Res.* 2008;25(8):1956-62.

74. Jiang W, Kim S, Zhang X, Lionberger RA, Davit BM, Conner DP, Yu LX. The role of predictive biopharmaceutical modeling and simulation in drug development and regulatory evaluation. *Int J Pharm.* 2011;418(2):151–60.
75. Zariffa NM, Patterson SD. Population and individual bioequivalence: lessons from real data and simulation studies. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(8):811–22.
76. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;22, 363(4):301–304.
77. Corrigan OI. The biopharmaceutic drug classification and drugs administered in extended release (ER) formulations. In *In Vitro-in Vivo Correlations.* (ED. by Young *et al.* Penum Press) 1997;111-128.
78. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002.  
<http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126833.pdf>

# 補遺 1

各文献の OCTT データ(単位：分)

1) 絶食時 OCTT データ

Pubmed ID: 641297

ラクツロース量：10g, チェイサーとして摂取した水の量:20mL, 水素レベル：30ppm

健常者	嚢胞性線維症患者
79	243
79	249
88	278
70	160
129	189
147	244
51	389
62	
89	
99	
109	
79	
79	
88	
79	

Pubmed ID: 3608730

ラクツロース量：10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル：2ppm

健常者
50
90
70
130
50
90
150
50
90

Pubmed ID: 2702881

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル: 3ppm

健常者	肥満患者
50	181
89	200
49	159
88	170
59	129
119	120
69	111
39	101
169	100
158	129
129	
99	
80	
50	
89	
39	
118	
69	
59	
49	
89	
49	

Pubmed ID: 2026339

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル: 10ppm

健常者
139
120
91
90
69
50

Pubmed ID: 2778094

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:240mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
60
180
220
60
70
110
120
100
60
80
50
60

Pubmed ID: 3197582

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル : 3ppm

健常者	肥満患者
36	71
48	100
46	100
54	97
51	102
67	109
73	140
90	131
81	120
99	160
90	
92	
121	
171	
151	

Pubmed ID: 6365682

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:150mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
190
38
88
30
74
88
68
115
80
63
57
44
80

Pubmed ID: 9365142

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル : 10ppm

健常者	セリアック病患者
100	250
90	310
110	180
80	200
100	220
100	190
70	240
80	220
140	290
150	270
130	270
120	230
120	210
90	250
110	260
150	300
150	
140	

160	
150	

Pubmed ID: 7297914

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 100mL, 水素レベル: 0.25ppm

健常者	過敏性腸症候群患者
100	40
130	41
100	80
60	69
70	100
65	50
55	20
125	45
40	25
130	40
120	80
81	100
91	69
100	46
80	20
125	40
71	
65	
130	
100	

Pubmed ID: 8038347

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:20mL, 水素レベル : 10ppm

健常者	過敏性腸症候群患者
60	40
80	60
50	70
60	80
70	90
140	30
80	50
150	30
50	50
60	60
70	
100	
110	
120	
130	
40	
90	
141	
80	
90	
110	
50	
60	
70	
80	
60	
70	
60	

Pubmed ID: 8174987

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:20mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
120
80
80
70
60
60
50
40

Pubmed ID: 8944564

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:20mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
72
101
81
61
140
91
72
61
50
131
121
101
81
71
81
61
101
92
50
71
61

Pubmed ID: 2095341

ラクツロース量 : 26g, チェイサーとして摂取した水の量:200mL, 水素レベル : NA

健常者
64
83
36
72
52
52
25
46
55
24
58

Pubmed ID: 1748046

ラクツロース量 : 18g, チェイサーとして摂取した水の量:170mL, 水素レベル : 10ppm

健常者	アミロイド症患者
59	149
28	219
89	178
60	149
109	99
50	149
29	148
18	39
59	168
89	130
29	118
59	147

Pubmed ID: 2604760

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:150mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
44
45
45
45
45
59
59
59
59
74
74
74
74
74
74
89
118
119

Pubmed ID: 1439545

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
67
72
161
186
41
110
75
57
39
36
134
132
128

67
72

Pubmed ID: 8491234

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: NA, 水素レベル: 20ppm

健常者
200
165
142
116
88
83
80
76
52

Pubmed ID: 8541377

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 200mL, 水素レベル: 15ppm

健常者	結石症患者	結石症後胆嚢切除被験者
89	93	178
78	83	110
97	121	72
30	100	92
58	130	130
88	61	160
42	141	188
108	93	149
78	188	83
89	149	100
118	73	122
69	169	110
50	83	178
97	121	72
78	100	
108	130	
127	93	
88	82	

58		
157		
70		
137		
118		
97		
167		
78		
108		
127		
50		
69		
97		
118		

Pubmed ID: 2929556

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 200mL, 水素レベル : 5ppm

健常者
80
70
100
110
100
80

Pubmed ID: 2753406

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 100mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
60
69
85
90
97
106
165
240

Pubmed ID: 990859

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:130mL, 水素レベル : NA

健常者	糖尿病患者
68	76
64	45
37	63
61	69
98	84
102	75
64	82
66	100
	141
	145
	177
	181

Pubmed ID: 3691596

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:50mL, 水素レベル : 15ppm

健常者
170.0
85.0
140.0
100.0
140.0
190.0
100.0
60.0
90.0
90.0
120.0
75.0
55.0
85.0

Pubmed ID: 2703140

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:50mL, 水素レベル : 15ppm

健常者
50
90
50
140
60
70
65
135
70
60
80
150

Pubmed ID: 8868312

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル : 10ppm

健常者	妊婦
40	99
49	70
59	120
79	90
30	59
100	180
120	150
40	80
50	99
160	120
70	40
20	70
30	130
59	59
80	90
49	191
41	21
	140
	150

	99
	40
	69
	179
	80
	120
	90
	60
	120
	70
99	

Pubmed ID: 4074618

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:200mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
70
41
64
41
83
97
53
70

Pubmed ID: 1578101

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:150mL, 水素レベル : 10ppm

健常者
90
60
60
75
45
75
90
180
105
135
75

75
45
120
210
30

Pubmed ID: 8612393

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル: 2ppm

健常者
155
140
136
125
125
80
65
95
65
95
110
65

Pubmed ID: 9129564

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル: 2ppm

健常者
182
145
125
100
85
135
75
62
108
106
121
54
135

138

Pubmed ID: 10801249

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル: 2ppm

健常者
135
105
120
134
120
104
179
164
134
119
74
59
44
45
44

Pubmed ID: 11752106

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル: 2ppm

健常者
90
87
89
90
44
105
45
45
75
120
150
150

Pubmed ID: 15831777

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:100mL, 水素レベル : 2ppm

健常者
150
136
121
118
108
105
93
90
88
60
46
106

2) 摂食時 OCTT データ

Pubmed ID: 10651837

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 350mL, 水素レベル: 5ppm

食事の内容: 液体、食事のカロリー: 400kcal

健常者
126
270
115
161
210
156
105
55
181

Pubmed ID: 8525655

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 150mL, 水素レベル: NA

食事の内容: 固体、食事のカロリー: NA

健常者	糖尿病患者
84	62
44	40
103	177
83	111
74	234
59	267
128	59
83	153
102	71
43	254
83	124
	179
	299
	364
	233
	109
	268
	177

	38
	62

Pubmed ID: 14510746

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:NA, 水素レベル : 10ppm

食事の内容 : 固体、食事のカロリー : 375kcal

健常者
333
442
227
104
287

Pubmed ID: 3654477

ラクツロース量 : 30g, チェイサーとして摂取した水の量:350mL, 水素レベル : 2ppm

食事の内容 : 液体、食事のカロリー : 360kcal

健常者
15
22
23
28
72
72
83
83
90
90
97
125

Pubmed ID: 2656138

ラクツロース量 : 20g, チェイサーとして摂取した水の量:250mL, 水素レベル : 10ppm

食事の内容 : 固体、食事のカロリー : 280kcal

健常者
59
80
96

66
77
59
83
148

Pubmed ID: 18852949

ラクツロース量 : 12g, チェイサーとして摂取した水の量:150mL, 水素レベル : 10ppm

食事の内容: 液体、食事のカロリー : NA

健常者
140
40
50
150
100
50
60
90
80
100
100

Pubmed ID: 1358233

ラクツロース量 : 20g, チェイサーとして摂取した水の量:NA, 水素レベル : NA

食事の内容: 液体、食事のカロリー : 125kcal

健常者
55
46
106
79
166
46
51
54
77
59
65
88

141
54

Pubmed ID: 9009110

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 300mL, 水素レベル: 5ppm  
 食事の内容: 固体、食事のカロリー: 282kcal

健常者
44
45
44
54
49
64
64
74

Pubmed ID: 3338354

ラクツロース量: 16g, チェイサーとして摂取した水の量: 450mL, 水素レベル: 3ppm  
 食事の内容: 液体、食事のカロリー: 440kcal

健常者	胆石症後胆嚢切除被験者
35	97
84	189
25	37
56	66
45	26
35	117
15	47
94	96
75	
85	
25	
55	
45	
84	
35	

Pubmed ID: 14562396

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 200mL, 水素レベル: NA

食事の内容: 液体、食事のカロリー: 303kcal

健常者	過敏性腸症候群患者
87	160
87	190
87	110
97	89
87	200
98	159
87	190
87	130
98	211
99	111
87	99
77	201
99	160
88	151
77	89
88	211
99	191
119	131
77	180
98	99
88	160
109	111
78	89
67	201
119	171
129	150
99	180
88	261
67	130
119	79
108	191
78	141
88	252
99	211

129	110
67	99
109	90
78	302
119	59
99	170
88	160
58	151
129	241
78	221
139	202
119	261
109	211
68	79
99	191
88	180
57	271
129	141
119	130
78	120
68	252
108	60
139	151
98	241
88	111
59	100
128	89
109	201
78	302
68	170
119	160
98	220
88	251
129	130
78	212
109	191
69	180
119	140

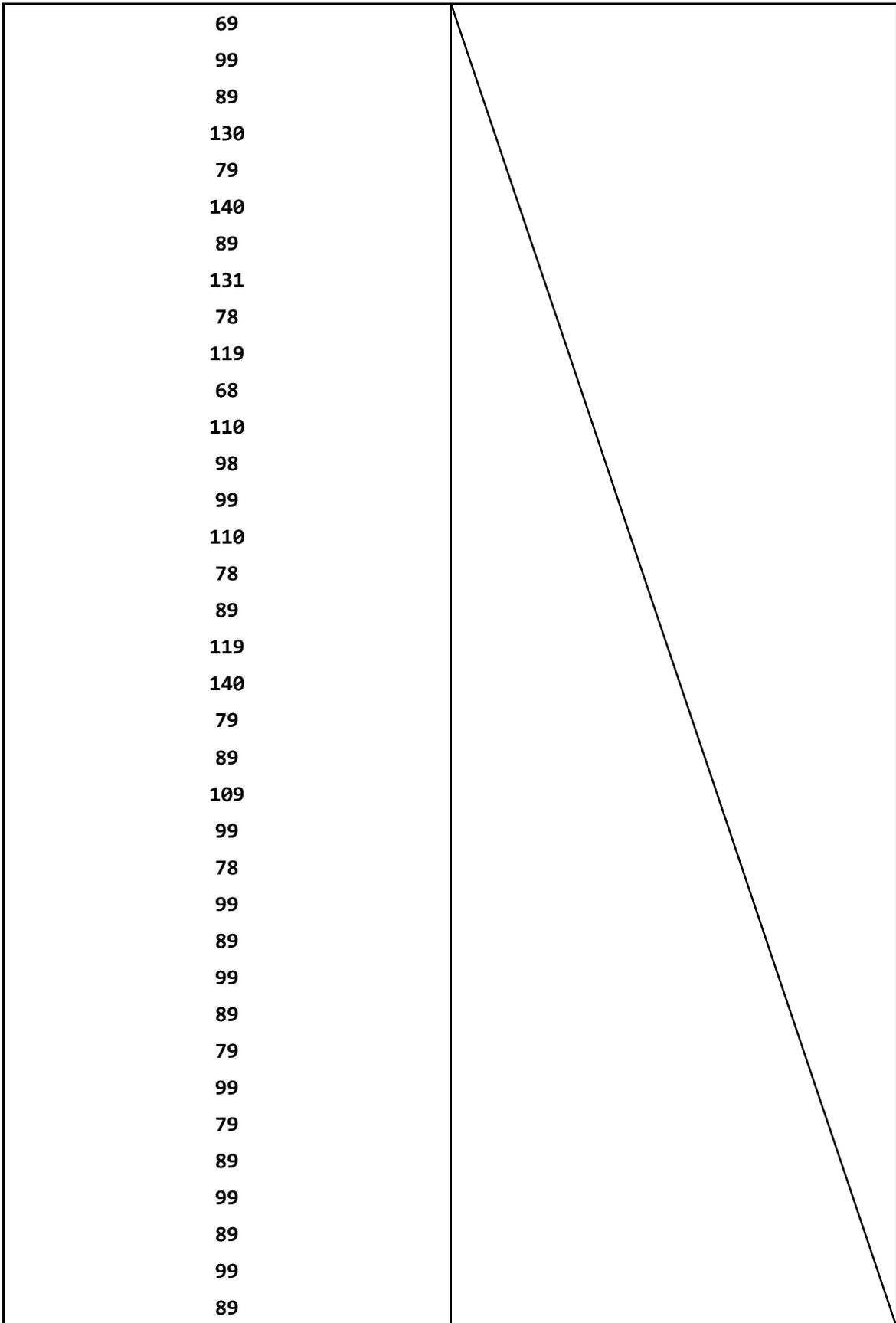
129	79
89	261
99	161
119	111
109	101
68	89
77	200
98	171
88	150
78	211
119	191
89	130
98	180
78	110
98	100
88	160
78	90
98	202
88	150
88	130
98	191
98	212
88	110
99	160
88	90
88	201
89	192
88	160

Pubmed ID: 15285024

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: NA, 水素レベル: 10ppm

食事の内容: 液体、食事のカロリー: 300kcal

健常者	$\beta$ サラセミア患者
89	119
98	119
99	99
89	190
99	68
89	160
89	109
99	171
79	119
109	130
140	221
78	191
119	140
99	171
89	68
68	159
109	109
89	99
78	119
98	119
140	109
119	118
131	119
68	
109	
140	
79	
99	
89	
119	
119	
109	
59	
140	



Pubmed ID: 3109861

ラクツロース量 : 10g, チェイサーとして摂取した水の量:NA, 水素レベル : NA

食事の内容: 液体、食事のカロリー : NA

健常者
75
75
127
112
112
83
203
128
98
68

Pubmed ID: 2703140

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:50mL, 水素レベル : 15ppm

食事の内容: 固体、食事のカロリー : NA

健常者
65
75
95
120
90
120
70
110
90
80
170

Pubmed ID: 2338113

ラクツロース量 : 13.4g, チェイサーとして摂取した水の量:NA, 水素レベル : 15ppm

食事の内容: 固体、食事のカロリー : NA

健常者
160
110
120
100
170
110
160
110
205
120
140
155
130
155
175
135
145

Pubmed ID: 8344109

ラクツロース量 : 18g, チェイサーとして摂取した水の量:180mL, 水素レベル : 5ppm

食事の内容: 液体、食事のカロリー : NA

健常者	シャーガス病患者
60	69
60	59
71	49
40	198
50	79
80	159
60	140
71	150
99	119
35	99
90	59
60	49

40	70
49	/
73	
80	
60	
59	

Pubmed ID: 9023461

ラクツロース量: 10g, チェイサーとして摂取した水の量: 100mL, 水素レベル: NA

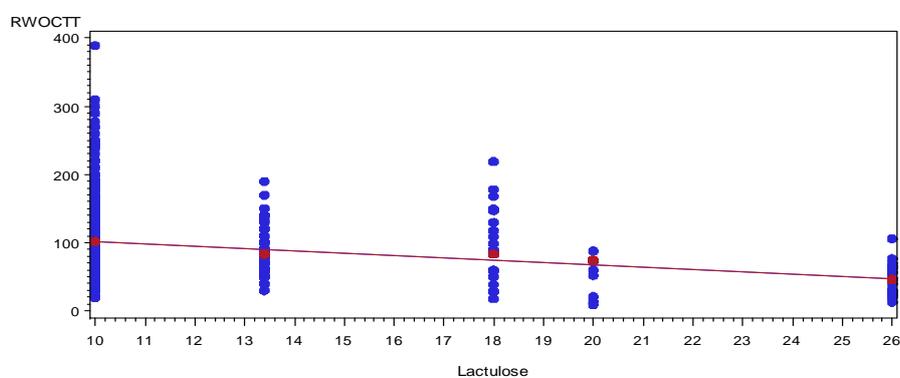
食事の内容: 固体, 食事のカロリー: NA

健常者
90
135
135
90
75
75
90
165
105
135
120

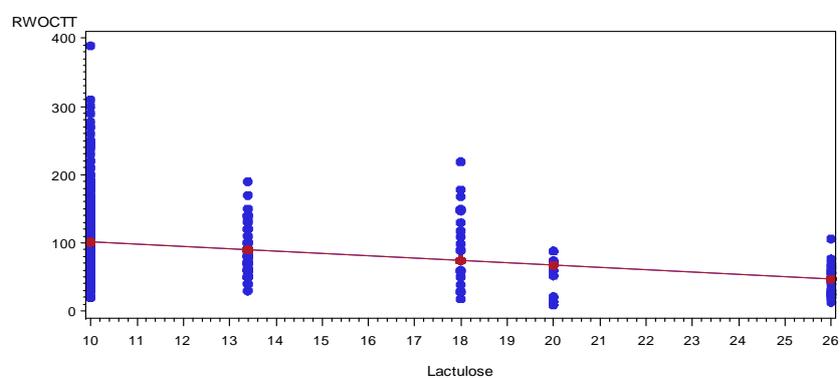
## 補遺 2

第1ステージモデルにおけるノンパラメトリック解析（一般化加法モデル）の結果

	偏差平方和	$\chi$ 自乗	p値
一般化加法モデル (Loess 法 (ラクツロース))	98033	41.0	<0.0001



	試験項目	推定値	標準誤差	p値
一般化加法モデル (平滑化スプライン法)	切片	135.2	6.8	<0.0001
	ラクツロース	-3.4	0.6	<0.0001



## 謝辞

本論文の作成にあたり、終始適切な助言を賜りまた丁寧に指導して下さいました松井茂之先生に深謝致します。特に研究の進め方にあたって、データの整理の仕方、統計的問題に対しての優先順位付けに関して様々な面からご教授いただきました。

また、石黒真木夫先生には身近な話題から発展した統計学全般に関する知識・理論を毎週のセミナーでご指導をいただきました。ここに感謝いたします。

最後に、統計数理研究所の研究協力係、図書係の方々を始めスタッフの皆様には本当にお世話になりました。ここに記して感謝申し上げます。

本論文を構成する論文

掲載済み論文 — 査読付き

[1] Tohru Kokubo, Shigeyuki Matsui, Makio Ishiguro, Meta-analysis of Oro-cecal Transit Time in Fasting Subjects. Pharmaceutical Research (February 2013, Volume 30, Issue 2, pp 402-411, DOI: 10.1007/s11095-012-0882-6, 2012年9月28日 オンライン先行掲載)

準備中論文

[2] Tohru Kokubo, Shigeyuki Matsui, Meta-analysis of Oro-cecal Transit Time in Non-fasting Subjects.