



Title	Diclofenac坐剤に関する薬剤学的研究
Author(s)	柳沼, 英哉
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33434">https://hdl.handle.net/11094/33434</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

【2】

氏 名・(本籍)	柳 沼 英 哉
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 7 2 6 号
学位授与の日付	昭和 57 年 5 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	<b>Diclofenac坐剤に関する薬剤学的研究</b>
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 皎 (副査) 教 授 近 藤 雅 臣 教 授 岩 田 平 太 郎 教 授 青 沼 繁

論 文 内 容 の 要 旨

序 論

薬物の坐剤による直腸投与に関する研究および実用化については、欧米に比べ余り注目されなかった。この理由として、日本人の生活習慣に適さない、人の潔癖感などに左右されやすいこととされている。<sup>1)</sup> そのため我が国における坐剤の多くは痔疾患用を中心に局所作用を目的としたものが大部分を占めてきており、全身作用を期待した使用が主流の欧米とは異なった状況にあった。しかしながら最近の筋肉内注射による事故、特に筋短縮症等が多発し<sup>2)</sup> 大きな社会問題となって以来注射にかわる投与方法として、全身作用を目的とした直腸内投与が注目されるようになってきた。

現在小児科領域における解熱、鎮痛、鎮痙の多くを坐剤が占めており、また気管支拡張坐剤、鎮吐坐剤、非ステロイド系消炎坐剤、抗生物質坐剤など多数開発されてきた。<sup>3)</sup> さらに我が国独自の治療法として制癌剤の坐剤が開発され、経口投与に問題のある癌患者の治療に使用し注目されるまでに致った。<sup>4)</sup> このように全身作用坐剤の利用が増加したのは、この剤形の有する多くの利点が見直されたことにほかならない。この理由を臨床上から考えると胃腸疾患のため経口投与や注射に問題のある患者、たとえば老人や子供や外来患者の自宅投与に適している。味、臭の点で経口投与が不適当な薬物の投与に適している。薬物が直腸から吸収された後肝臓を通過しない部分があるため体内での不活化が小さい、基剤や添加剤の種類濃度をかえることにより治療目的に応じた製剤が可能である。<sup>5)</sup>

しかしながら、このような利点の反面欠点もないわけではない。投与量に限りがあり、また坐剤投与後薬物の分泌液への高濃度の溶解による直腸粘膜障害などの副作用の発生。<sup>6)</sup> また基剤によっては粘膜の刺激や急激な吸収を引き起し、薬物血中濃度の急激な増加による副作用の発生や、<sup>7)</sup> 逆に薬物によ

っては吸収が遅延するため用量の増加をはからなければならないなどである。

ところで、消炎鎮痛薬は直腸から速かに吸収され高いbioavailabilityを有することから、すでに述べた様に小児用を中心に坐剤とし常用されている。しかしながら消炎鎮痛薬はその共通する副作用として胃粘膜に対する刺激作用がある。<sup>8)</sup>この刺激作用は経口投与のみならず直腸投与においても発生しており、サリチル酸やインドメタシン等で報告されており、これらの副作用を防止すると同時にbioavailabilityの増大を図る有効適切な方法が望まれている。そこで、本研究では消炎鎮痛薬の直腸粘膜に対する刺激作用について検討すると同時に、それらを抑制し、臨床へ利用できる有効な方法について検討した。

## 本 論

### 第一章 消炎鎮痛薬の高速液体クロマトグラフィーによる定量法

消炎鎮痛薬の血中動態を検討する目的で、HPLCによる血漿中の薬物の定量法を確立した。本研究に使用した消炎鎮痛薬は、主としてdiclofenac (DC)であるが、比較検討に indomethacin (IM), salicylic acid (SA), phenylbutazone (PB), mepirizole (MP)を使用した。DC, IM, PB, SAのナトリウム塩は、Naを付して略記する。これらの化合物の血中濃度の測定法は、ガスクロマトグラフ(GC)法とRI法を中心とした方法である。<sup>9)</sup>またMPは、GC-質量分析(GC-MS)法による方法が報告されているのみである。<sup>10)</sup>GC法は生体成分の混入による妨害ピークの発生、再現性、精度に難点があり抽出操作も複雑である。GC-MS法は、一般的方法と言い難い。

分析装置として最近常用される様になったHPLCによる方法の開発を試みた。血漿からの抽出操作方法と測定条件をFig. 1, Table Iに示す。感度において従来の方法に匹敵し、操作が簡便でかつ迅速な分析法を確立した。

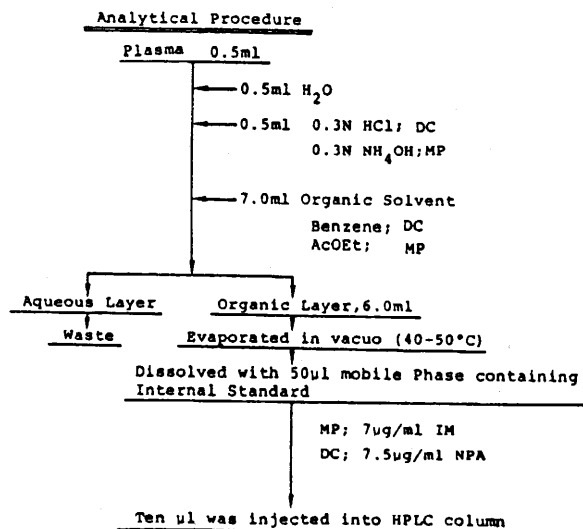


Fig.1 Extracting Procedure for DC and MP from Plasma Sample

Table I. Analytical Conditions of High-Performance Liquid Chromatography for the Determination of DC, IM, SA, PB, and MP

	IM	DC	SA	PB	MP
Mobile Phase	0.01M PBS, pH7.4 containing 0.03 mole NaNO <sub>3</sub>	0.01M PBS, pH7.0 containing 0.2 mole NaNO <sub>3</sub>	0.01M PBS, pH6.5	0.01M PBS, pH6.0	MeOH-0.02M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 25 : 15
Detector	UV 268 nm	UV 275 nm	UV 295 nm	UV 275 nm	UV 250 nm
Retention time	Sample 3.8 min I.S. 5.5 min	Sample 5.8 min I.S. 4.8 min	Sample 4.0 min I.S. 6.0 min	Sample 4.8 min I.S. 6.8 min	Sample 10.2 min I.S. 12.4 min
I.S.	DC	NPA	SNS	NPA	IM

Instrument ; JASCO-TRIOTAR-II, Column ; (a) 500 x 3.15 (mm), (b) 200 x 4.6 (mm),  
Packing Material ; (a) Permaphase AAX, (b) JASCO-SS01, Flow Rate ; 1.0 ml/min,  
PBS ; Phosphate Buffer, I.S. Internal Standard, NPA ; N-Phenylanthranilic acid,  
SNS ; Sodium 1-naphthalenesulfate

## 第二章 水溶性抗生物質の直腸吸収に対する消炎鎮痛薬の影響

薬物の直腸吸収は、pH 分配仮説<sup>11)</sup> に従うことが報告されており、水溶性薬物は単独では吸収されないことが多い。従って直腸に適用される薬物は、限られたものとなっている。そのため、現在までに有用な水溶性薬物を直腸から吸収させる目的で界面活性剤などを併用して直腸からの吸収を促進することが検討されている。<sup>12)</sup>しかしながら界面活性剤などによる吸収促進は、直腸粘膜変化によると推定されており、強い刺激によって吸収促進効果を示すのではないかと考えられている。最近サリチル酸およびその誘導体が難吸収性の水溶性薬物の直腸からの吸収を促進することが報告されている。<sup>13)</sup>

消炎鎮痛薬は、すでに述べた様に胃腸障害の多いことが認められており、直腸に適用した場合も発生することが報告されている。これらのことから、まず各種消炎鎮痛薬の直腸粘膜に対する影響を検討する目的で Ampicillin sodium (ABPCNa), Cephalexin sodium (CETNa) の直腸吸収に対する影響について検討した。

### (2-1) 消炎鎮痛薬による吸収促進効果

DCNa, IMNa, SANa, PB および MP の吸収促進効果について検討した結果を、Fig. 2 に示す。この結果から、DCNa と IMNa が非常に強い効果を示すことがわかった。しかしながら、その濃度がある一定以上になると吸収促進効果はプラトーになった。また、吸収促進効果は、薬理効果とも相関があるのではないかと示唆を得た。

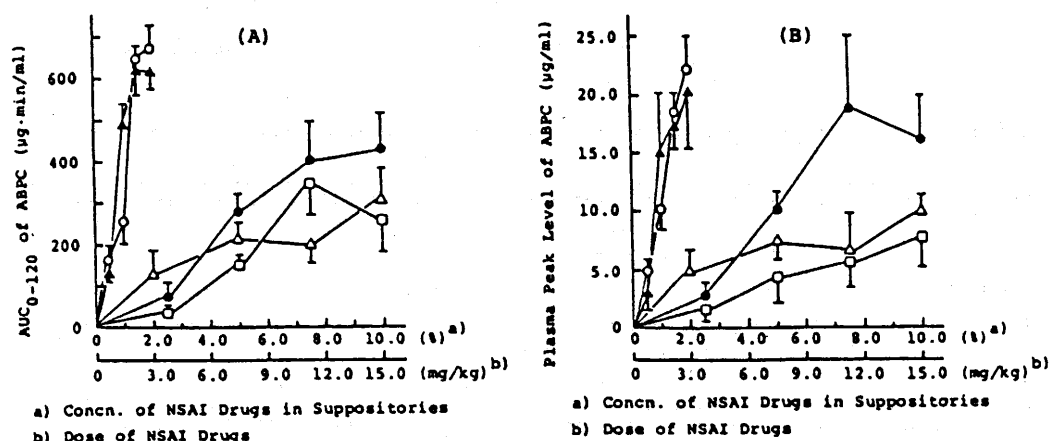


Fig. 2. AUC<sub>0-120</sub> (A) and Peak Plasma Level (B) for ABPC after Administration of Suppositories containing 10 % ABPCNa and Various Concentrations of NSAID Drugs

—○— DCNa, —▲— IMNa, —●— SANA, —□— PB, —△— MP

Dose of ABPCNa ; 15 mg/kg.

Each point represents the mean±S.D. of six animals.

## (2-2) 吸収促進効果の種差

吸収促進効果の家兎と犬を対比した結果がFig. 3であるが、犬においても同様な傾向の吸収促進効果を示した。しかしながら、その効果は、家兎の $\frac{1}{2}$ 以下に低下しており、犬の直腸粘膜は一般に影響を受けにくいことの事実と一致する結果であった。

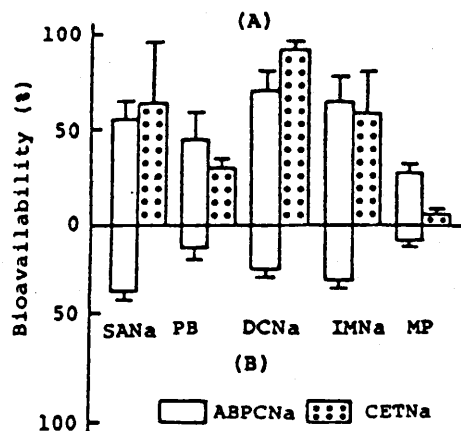


Fig. 3. Bioavailability of ABPC and CET following Administration of Suppositories containing 10% ABPCNa or CETNa and one of NSAID Drugs (1.5% for IMNa and DCNa, 10% for SANA, 7.5% for PB, or 5% for MP) in Rabbits (A) and Dogs (B)

Dose ; 15 mg/kg for ABPCNa or 15 mg/kg for CETNa.

Each histogram represents the mean±S.D. of six animals.

### (2-3) 消炎鎮痛薬とABPCの血中動態

家兎の結果で BPCNaに対する吸収促進効果が飽和に達する消炎鎮痛薬の添加濃度での各薬物の血中動態について、家兎と犬について検討した(Fig. 4, 5)。DCNaとSANAの結果についてのみ示したが、ABPCNaの吸収の速さから考え直腸粘膜は、投与後非常に早い時期に変化を受け透過を亢進するものと考えられる。

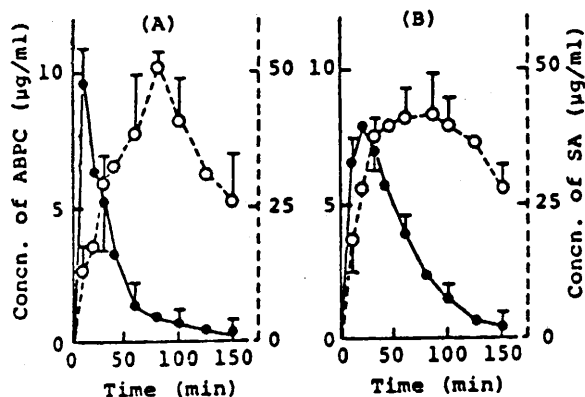


Fig. 4. Time Course of Plasma Concentrations of SA and ABPC following Administration of Suppositories containing 10% ABPCNa and 10% SANA in Rabbits(A) and Dogs(B)

---○--- SA, —●— ABPC

Dose; 15mg/kg for ABPCNa and 15mg/kg for SANA.

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of six animals.

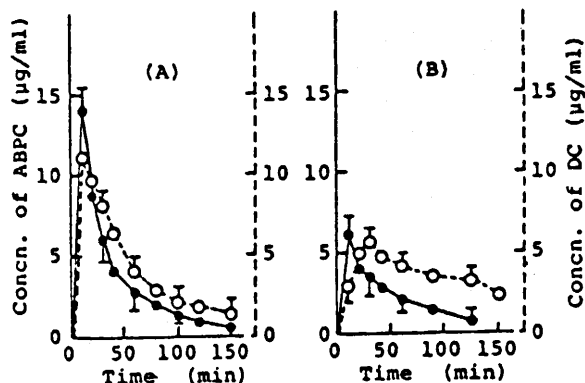


Fig. 5. Time Course of Plasma Concentrations of DC and ABPC following Administration of Suppositories containing 10% ABPCNa and 1.5% DCNa in Rabbits(A) and Dogs(B)

---○--- DC, —●— ABPC

Dose; 15mg/kg for ABPCNa and 2.3mg/kg for DCNa.

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of six animals.

(Table II, Fig. 6)。消炎鎮痛薬の油水分配率との間に相関関係を認めなかったが、薬理効果との間には、 $r=0.942$  と良い相関を認めた。これらの結果から、消炎鎮痛薬が吸収される過程において薬理

効果に起因する生体系への関与が示唆されたものとする。

Table II. Physicochemical and Biological Parameters

Drugs	Concn.		B (%) <sup>c)</sup>	$\log A_{\text{bio}}$ <sup>d)</sup>	$\log p$ <sup>e)</sup>	$\log k$ <sup>f)</sup>	$\log 1/ED_{50}$ <sup>g)</sup>
	a)	mmol/g (M) <sup>d)</sup>					
DCNa	1.5	0.047	75.6±19.7	3.20	1.18	1.36	2.13
IMNa	1.5	0.039	69.7±29.6	3.25	0.69	1.10	1.84
PB	7.5	0.244	41.5±28.1	2.23	0.55	0.08	0.79
SANa	10.0	0.725	54.6±29.1	1.88	-1.86	1.33	-0.75
MP	5.0	0.241	25.6±17.6	2.08	1.34	1.18	0.40

a) Percent of NSAID drugs in suppositories.

b) M ; amount (mmol) of NSAID drugs in one gram of suppositories.

c) B (bioavailability) ;  $[AUC_{0-120}(\text{rectal})/AUC_{0-120}(\text{i.v.})] \times 100$ , the mean±S.D. of six animals.

d)  $A_{\text{bio}}$  (corrected bioavailability) ; B/M.

e) p ; apparent partition coefficient ( $C_{\text{n-octanol}}/C_{\text{H}_2\text{O}}$ ).

f) k ; dissolution constant,  $Q = k\sqrt{t} + C$  (cf. Fig. 18).

g) Carageenan-induced paw edema inhibition.

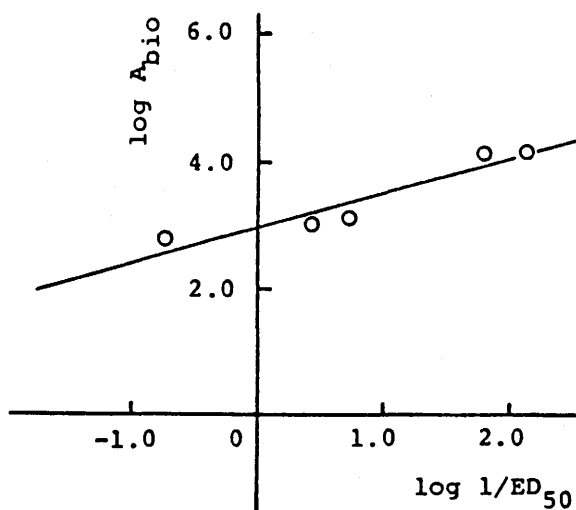


Fig. 6. Correlation between  $\log A_{\text{bio}}$  and  $\log 1/ED_{50}$  (cf. Table V)

$$\log A_{\text{bio}} = 0.5263 \log 1/ED_{50} + 2.064$$

$$r = 0.941$$

#### (2-5) 直腸病理組織検査

吸収促進効果を検討した消炎鎮痛薬の直腸粘膜への影響を病理組織学的に検討した。この結果によると吸収促進効果の強いものほど組織への影響が強くなり、またその変化は極めて短時間で発生し被吸収

促進薬物の吸収の速さとも一致した。

### 第三章 Diclofenac 塩基性アミノ酸塩の直腸吸収

すでに述べた様に消炎鎮痛薬は、強い吸収促進作用を有する。この効果は、直腸難吸収性薬物の bioavailability を高める目的に使用できる可能性がある。しかし、この吸収促進作用がそれら薬物の直腸粘膜に対する刺激作用が一因となっていることを合せ考えると問題が多い。この様な観点から考えると、消炎鎮痛薬の直腸吸収の bioavailability を高めると同時に粘膜障害を防止する有効適切な方

Table III. The Plasma Level of Unchanged Diclofenac after the Rectal Administration of Diclofenac and Its Salts in Dogs (10 mg/kg equivalent for DCNa)

Drug Administered		Peak Time	Peak Level	AUC <sub>0-240</sub> <sup>c)</sup>	Bio. <sup>d)</sup>	n
Route	Salt	(min)	( $\mu\text{g/ml}$ )	(min· $\mu\text{g/ml}$ )	(%)	
Rectal	DC	60	7.9 $\pm$ 3.5 <sup>a)</sup>	1400 $\pm$ 707 <sup>a)</sup>	26 $\pm$ 14 <sup>a)</sup>	5
	DCNa	30	13.8 $\pm$ 0.6	2478 $\pm$ 279	46 $\pm$ 5	5
	DC-Lys	40	23.5 $\pm$ 4.4 <sup>a,b)</sup>	3414 $\pm$ 304 <sup>a,b)</sup>	63 $\pm$ 6 <sup>a,b)</sup>	5
	DC-Arg	90	14.7 $\pm$ 4.1	2590 $\pm$ 107	48 $\pm$ 3	5
	DC-His	60	13.7 $\pm$ 6.6	2239 $\pm$ 468	41 $\pm$ 9	5
Oral	DCNa	60	13.0 $\pm$ 2.3	2045 $\pm$ 935	38 $\pm$ 17	5

a)  $p < 0.05$  Significant difference from DCNa (rectal route).

b)  $p < 0.05$  Significant difference from DCNa (oral route).

c) Obtained from Fig. 1 of 0-240 min.

d) Bioavailability.

The values are means $\pm$ S.D.

The oral dosage form was hard gelatin capsules.

法を見出すことは、この薬物の直腸投与剤型開発にとって重要な課題と考えられる。

#### (3-1) Diclofenac 塩基性アミノ酸塩の直腸吸収

DC の塩基性アミノ酸(Arg, Lys, His) 塩(DC-Arg, DC-Lys, DC-His) を合成し、犬による直腸吸収について検討した結果を Table III, Fig. 7 に示す。直腸投与で最も高い bioavailability を示したのは、DC-Lys であった。この値は経口投与と比較しても勝れている。一般的に直腸投与は、経口投与に比し 2 倍の投与量で同等の bioavailability を示すと言われているが、この DC-Lys は同投与量で経口投与より勝れており、有用な製剤として利用が期待される。

#### (3-2) 投与量と AUC<sub>0-240</sub>

投与量と AUC<sub>0-240</sub> の関係を DC の塩類について検討した。投与量に従って直線的に AUC<sub>0-240</sub> は増加し、いずれの塩も受動的に吸収されているものと考えられる。



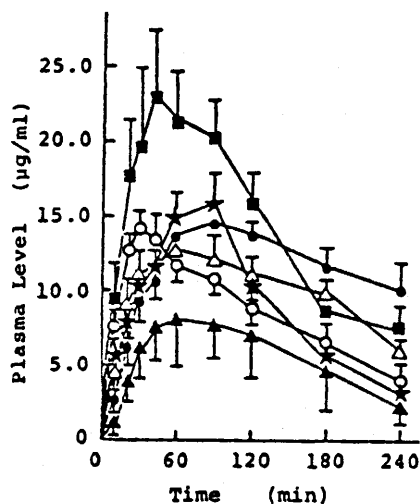


Fig. 7. The Plasma Concentration of Unchanged Diclofenac after the Rectal Administration of Diclofenac and Four Diclofenac Salts in Dogs

—▲ DC, —○ DCNa —■ DC-Lys, —● DC-Arg,  
—△ DC-His, —★ DCNa (P.O.)

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of five animals.

Dosage amount is 10 mg/kg in terms of DCNa.

### (3-3) 坐薬からの溶出特性

坐剤基剤はWitepsol H-15のみを使用した。DCとその塩類の坐剤基剤からの溶出特性について検討した結果をFig. 8に示す。各薬物の溶出は、見かけ上一次の過程で推移したが、最もbioavailabilityの高かったDC-Lysが最も速く溶出されていた。坐剤基剤からの溶出速度の違いもbioavailabilityの差異に寄与しているものと考えられる。

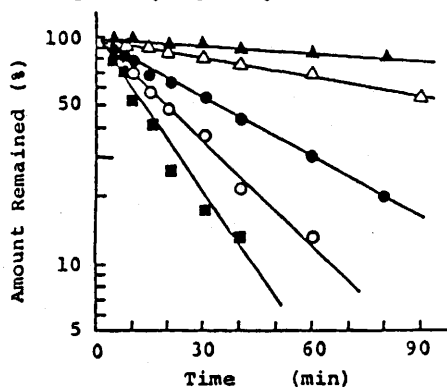


Fig. 8. Dissolution of Diclofenac and Its Salts from Suppositories

—▲ DC, —○ DCNa, —■ DC-Lys, —● DC-Arg  
—△ DC-His

### (3-4) 直腸粘膜への作用

ラットを使用し、DCの各塩の坐剤直腸投与後の直腸を採取し、常法に従って組織検索を行なった。組織障害の程度は、DC-Arg, DC-Lys, DC-His, DCNaの順に増加した。特にDCNaは他の塩類に比較し、非常に強いものであった。塩基性アミノ酸塩類は、直腸からDCNaと同等もしくはそれ以上に吸収されるが、粘膜変化は少なく非常に良い物性を有していることがわかった。

### (3-5) 直腸吸収促進効果

すでにのべた様にDCNaは、ABPCNaあるいはCETNaに対し強い吸収促進効果を示し、また粘膜刺激作用も強かった。そこで直腸粘膜刺激作用の低下している塩基性アミノ酸基についてABPCNaに対する吸収促進効果について検討し、DCNaのそれと比較検討した。

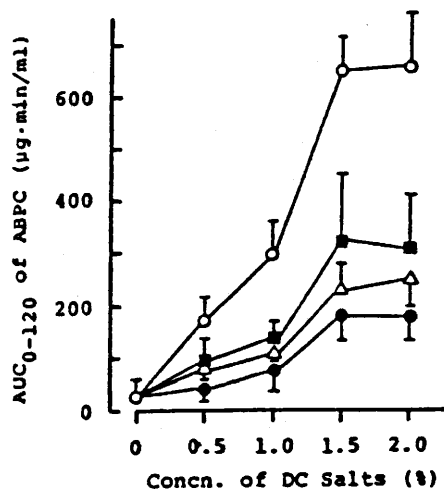


Fig. 9.  $AUC_{0-120}$  for ABPC following Administration of Suppositories containing 10% ABPCNa and Various Concentrations of DC Salts in terms of DCNa in Rabbits

—○— DCNa, —■— DC-Lys, —△— DC-His, —●— DC-Arg

Dose of ABPCNa ; 15 mg/kg.

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of six animals.

Fig. 9と10はそれらの結果を示したものであるが、Fig. 9は、DCNaに換算した各塩の配合濃度に対する吸収促進効果を示したものである。塩基性アミノ酸塩は、吸収促進効果が減少しており、DC塩類の場合ABPCNaに対する吸収促進効果と粘膜変化がある程度相関するとの結果を得た。Fig. 10は吸収促進効果の持続について検討したもので、塩基性アミノ酸塩は刺激回復の面でも改善されているのではないかと示唆を得た。

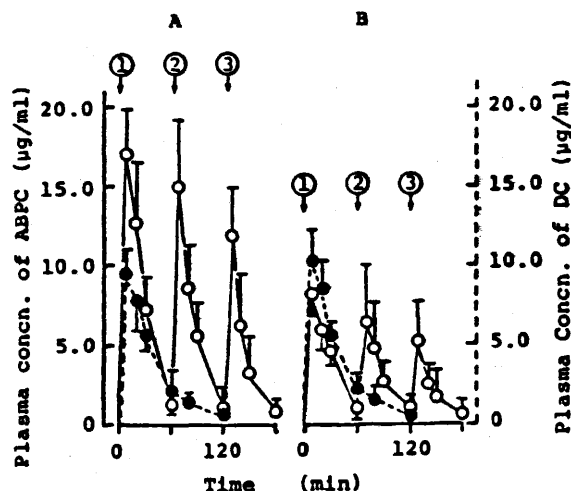


Fig. 10. The Time Course of Plasma Concentration  
Repeated Administration of Suppositories containing  
ABPCNa with DC Salts and ABPCNa alone in Rabbits

—○— ABPC, —●— DC.

A; After the first administration of the suppository containing 10% ABPCNa and 1.5% DCNa (①), the second and third suppositories containing 10% ABPCNa alone were administered at intervals of 60 min (②, ③).

B; After the first administration of the suppository 10% ABPCNa and DC-Lys of 1.5% in terms of DCNa (①), the second and the third suppositories containing 10% ABPCNa alone were administered at intervals of 60 min (②, ③).

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of eight animals.

#### 第四章 Diclofenac sodium とアミノ酸の併用効果

DC の塩基性アミノ酸塩が直腸投与剤型として bioavailability および粘膜刺激防止の面で勝れていることを見出した。しかしながら、塩形成とのわずかな変更であっても新規化合物として扱われ、実際の利用には問題がある。さらに利用できるアミノ酸も限定される。そこで DCNa と各種アミノ酸との併用による直腸粘膜障害防止作用などについて検討した。

##### (4-1) DCNa と各種アミノ酸併用による吸収促進効果

吸収促進効果と直腸粘膜刺激の指標となると示唆されたことから、DCNa の吸収促進効果に与えるアミノ酸の併用効果を家兎で、被吸収促進物質として ABPCNa を使用し検討した。Table IV に結果を示す。この結果からアミノ酸の併用は ABPCNa の DCNa による吸収促進効果を抑制することを認めた。L-Met と L-Phe が最も強い抑制効果を示した。また一部 D 体のアミノ酸についても検討したが、L 体で示した様な抑制効果を示さず興味ある結果であった。一方、DCNa の吸収は併用により

Table IV. Effect of Amino Acids on Rectal Absorption of ABPCNa in the Presence of DCNa in Rabbits

Amino Acids	AUC <sub>0-120</sub> of ABPC		AUC <sub>0-120</sub> of DCNa	
	L-form	D-form	L-form	D-form
Arg·HCl	460±57	446±64	337±59	288±69
Lys·HCl	359±61	471±70	330±59	309±36
Met <sup>a)</sup>	234±64	466±130	317±35	330±37
Phe <sup>a)</sup>	246±40	534±104	317±26	316±37
Leu	380±116	536±120	344±80	303±98
Gly	378±78		298±19	
Ile	491±59		354±60	
Asp	389±44		294±54	
Blu	457±52		343±28	
Glu·NH <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	539±88		312±62	
Control <sup>c)</sup>	628±51		347±64	

Dose of ABPCNa and DCNa were 15 mg/kg and 2.3 mg/kg, respectively. Each suppository contains 10% ABPCNa, 1.5% DCNa and amino acid of 4 times moles of DCNa. AUC<sub>0-120</sub> ; µg·min/ml. Each value represents the mean±S.D. of six animals.

a) Significant difference between L- and D-forms in AUC<sub>0-120</sub> of ABPC ( $p < 0.05$ ).

b) Glutamine.

c) Suppository contains 10% ABPCNa and 1.5% DCNa without amino acid.

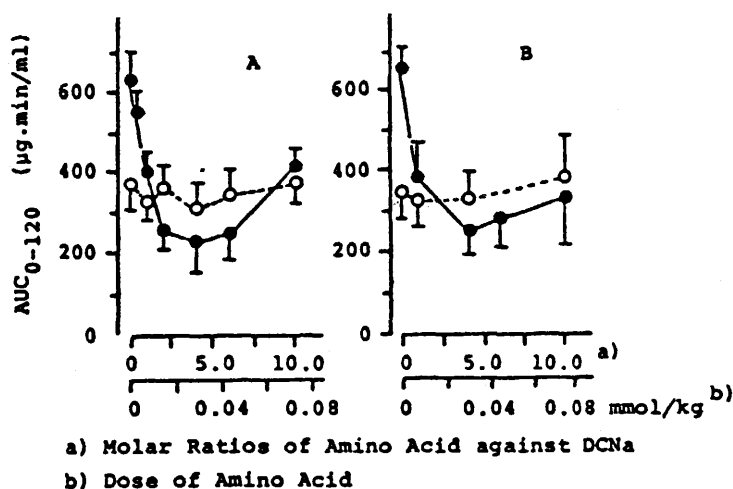


Fig.11. AUC<sub>0-120</sub> for ABPC or DC following Administration of Suppositories containing 10% ABPCNa, 1.5% DCNa and Various Concentrations of L-Met (A) and L-Phe (B) in Rabbits

—●— ABPC, —○— DC.

Dose of ABPCNa ; 15 mg/kg.

Each point represents the mean±S.D. of six animals.

全く影響を受けなかった。Fig. 11 にアミノ酸の併用量を変化させた時の吸収促進効果の変化を Met, Phe の場合について示したが、DCNa の 4～5 倍モル併用が最も強い抑制を示した。これは消炎鎮痛薬の胃潰瘍形成防止にアミノ酸を併用した場合、消炎鎮痛薬の約 2 倍モル併用から効果を示し 5～6 倍モルで顕著な効果を示す事実と一致し興味深い。<sup>14)</sup>

#### (4-2) DCNa とアミノ酸併用投与による直腸病理組織検査

併用投与により吸収促進効果が低下したことからラットを使用し、併用投与による直腸粘膜変化について病理組織検査により確認した。併用投与量を DCNa の 1 倍モル～10 倍モルと変え、Met, Phe, Arg·HCl, Lys·HCl について検討したが、いずれも L- 体の 4 倍モル付近が最も変化が少なかった。アミノ酸との併用によっても直腸粘膜変化を防止でき、製剤としての利用が可能と考えられる。

#### (4-3) アミノ酸併用投与後の直腸粘膜組織中の遊離アミノ酸の検討

各種処方の坐剤投与後の直腸粘膜組織中の遊離アミノ酸パターンの変化について、ラットを使用し検討した。Met についての結果を Fig. 12 に示したが、Met の濃度は、D, L 両方とも 10～15 倍の上昇を示した。一方 DCNa 単独では、全体に低下しており細胞の委縮、障害などによっていることが考えられる。さらに D 体は吸収されているにもかかわらず、それほど刺激低下を示していないことなどから、恐らく Rainsford らの<sup>15)</sup> 経口投与による結果と類似の機構により刺激低下作用を示すと推定される。しかし詳細については、今後の検討が必要である。

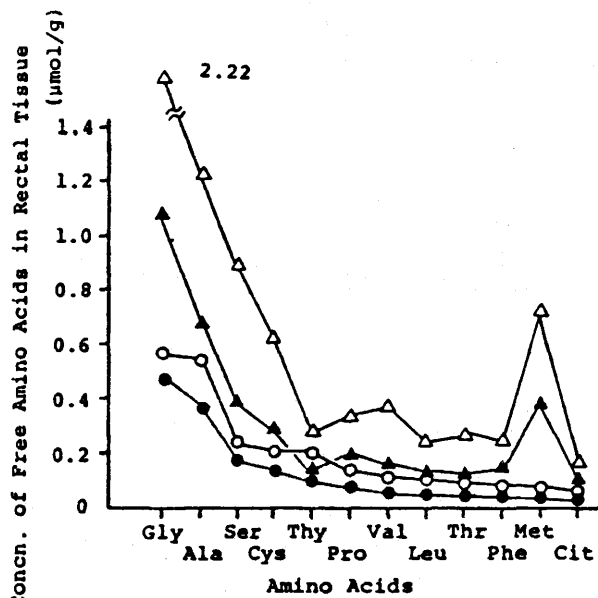


Fig. 12. Aminogram of Neutral Amino Acids in the Rectal Tissue of Rats at 1 h after Administration of Various Suppositories

- control.
- DCNa alone suppository.
- △ DCNa and L-Met suppository.
- ▲ DCNa and D-met suppository.

Dose of suppository is 50 mg/head.

Each point represents the mean of four animals.

## 結 論

- (1) HPLC による血中の消炎鎮痛薬の定量法について検討し、操作性に勝れGC法に匹敵する感度の定量法を開発した。
- (2) 消炎鎮痛薬の水溶性抗生物質(ABPCNa, CETNa)に対する吸収促進効果について検討し、酸性系の消炎鎮痛薬、なかでもDCNaやIMNaは特に強い吸収促進効果を示すことを明らかにした。この吸収促進効果は、薬理活性とある程度相関関係のあることも明らかにした。吸収促進効果は直腸難吸収性医薬品のbioavailabilityの改善に利用できる可能性のある反面、直腸に存在する本来吸収されてはならない物質の吸収をも引き起すとの可能性もあり、解決しなければならない問題が多いと考えられる。
- (3) 安全性も高く、bioavailabilityも高い消炎鎮痛薬の直腸投与製剤を検討するため、DCを選択し塩基性アミノ酸塩を合成し検討を行なった。Bioavailabilityの面では、DC-Lysが勝れ、直腸粘膜障害防止の面では、DC-Argが勝れていることを明らかにした。DC-Lysは、DCNaの経口投与より勝れたbioavailabilityを有していながら直腸への刺激が少ない勝れた性質を持っていることが分った。また、これらの塩基性アミノ酸塩は、ABPCNaに対する吸収促進効果も減少させることを明らかにし、直腸粘膜刺激と吸収促進効果がある程度関係あるとの示唆を得た。
- (4) 実用上の見地からDCNaとアミノ酸との併用投与による直腸粘膜障害防止効果について検討し、併用投用によっても、アミノ酸は、DCNaの直腸粘膜刺激を低下させることを明らかにした。この併用効果は、L体のアミノ酸が顕著にその効果を示し、D体のアミノ酸は低いとの興味ある結果であった。
- (5) アミノ酸の粘膜刺激防止効果について若干の検討を加え、Rainsfordらの経口投与の結果と類似の作用であるとの示唆を得た。

## 引用文献

- 1) 村西昌三, 月刊薬事, **14**, 1671 (1972)
- 2) 森谷光夫, 臨床整形外科, **12**, 447 (1977)
- 3) 榊渕幸吉, 月刊薬事, **14**, 1977 (1972)
- 4) 森田健一, 須藤晴雄他, 応用薬理, **15**, 597 (1978)
- 5) 藤井俊有, 臨床成人病, **8**, 304 (1978)
- 6) D. L. Woolf, Brit. Med. J., **1**, 1497 (1965)
- 7) N. Levy, E. Gaspar, Lancet, **1**, 577 (1975)
- 8) R. T. Taylor, E. C. Huskisson et al, Brit. Med. J., **4**, 734 (1968)
- 9) D. G. Ferry, D. M. Ferry et al, J. Chromatog. **89**, 110 (1974), U.P. Geiger, P. H. Degen, et al, J. Chromatog. **111**, 293 (1975)
- 10) Y. Tanaka, M. Sano, Chem. Pharm. Bull., **24**, 1305 (1976)

- 11) K. Kakemi, T. Arita, S. Muranishi, Chem. Pharm. Bull. **13**, 861 (1965)
- 12) 西岡 豊, 川邑 年四郎, 薬剤学, **37**, 119 (1977)
- 13) T. Nishihata, J. H. Rytting, T. Higuchi, J. Pharm. Sci., **69**, 744 (1980)
- 14) S. Okabe, K. Takeuchi et al, Arzneim. -Forsh., **26**, 534 (1976)
- 15) K. D. Rainsford, M. W. Whitehouse, Biochim. Pharmacol., **29**, 1281 (1980)

### 論文の審査結果の要旨

多くの非ステロイド系消炎鎮痛薬は経口投与で胃障害を併発するため、直腸坐剤として繁用されている。これら消炎鎮痛薬の直腸粘膜に対する影響を検討するために、従来から採られている組織学的方法に代る方法について検討した。難吸収性水溶性 $\beta$ -ラクタム抗生物質の直腸吸収に対する促進効果が組織学的変化と相関することを見出した。さらに、Diclofenacの直腸粘膜に対する刺激作用を低下せしめる方法として数種のアミノ酸の併用が有効であることを見出した。これらの研究は臨床的に実用化できるもので、薬剤学領域において注目すべき成果を得たものと言える。