

Title	吸収促進剤によるInsulinの直腸吸収に関する薬剤学的研究
Author(s)	金, 淳二
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33865
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・（本籍）	きん 金	じゅん 淳	じ 二
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	6 4 3 2	号
学位授与の日付	昭和 59 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	吸収促進剤による Insulin の直腸吸収に関する薬剤学的研究		
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

本研究は、insulin の注射投与に代わる直腸投与に注目し、難吸収性水溶性薬物の直腸吸収を促進する非界面活性剤であるアミノ酸の enamine を用い、insulin の直腸吸収を試みた。さらに実用できうる insulin 直腸投与製剤の設計を目的に基礎的な製剤的検討を行なった。また、その促進作用機構についても検討した。また、enamine 以外に新たに glycerol 誘導体を合成し、insulin に対する新しい吸収促進剤を検討した。

アミノ酸の enamines を用いて、insulin の直腸吸収を家兎および犬において検討した所、insulin の直腸からの吸収を有意に促進した。アミノ酸の enamines の内、insulin の直腸吸収促進作用と安全性の点で sodium phenylalanine ethylacetoacetate (Phe-EtAA Na) が選ばれた。ちなみに、Phe-EtAA Na のラットにおける LD₅₀ (i. v.) は、約 1,500 mg/kg であった。一方 Phe-EtAA Na より強い insulin の直腸吸収促進作用を持つ、同程度の強さの sodium phenylglycine diethylmethylenemalonate や sodium phenylglycine ethylacetoacetate は、LD₅₀ (i. v.) が、500 mg/kg と 750 mg/kg であった。

次に、製剤修飾による insulin 坐剤の開発を行なった。安全性の高い Phe-EtAA Na を用い、以下の実験を行なった。最初に insulin の基剤からの溶出を検討した結果、insulin を配合した基剤からの insulin の溶出は、ほとんど見られなかった。そこで、insulin を水溶液として調製し配合した基剤からの溶

出は、先に述べた結果と比べ、顕著に改善されていた。この事は insulin の溶出が、insulin の直腸吸収において重要な因子であることが分った。次に実際に各直腸投与製剤を動物において検討した所、直腸

内での microenema の拡散を防ぐ、しいては Phe-EtAA Na の希釈を防ぐ gelatin microenema が insulin が水溶液になっていることなどより、insulin の直腸吸収において蒸留水 microenema や triglyceride 坐剤（結晶 insulin 配合）の結果と比べ著明に改善されていた。

しかし、前述した各直腸投与製剤は、insulin の吸収が一過性で短時間で終了するため、実用できる insulin の bioavailability に達していない。そこで insulin を水溶液に調製して insulin の吸収を改善したにも拘わらず、insulin の吸収が短時間であったのは、insulin 側の問題でなく、Phe-EtAA Na 側にあると考え、Phe-EtAA Na の直腸内動態をラット in situ loop 法を用い、検討した結果 Phe-EtAA Na は、5 分以内で 90% 以上が消失しており、insulin の吸収が短時間であることが示された。そこで、この問題を解消するため、Phe-EtAA Na を通常投与以外に新たに追加投与することにより、Phe-EtAA Na を作用の持続を計った結果、insulin の直腸吸収が Phe-EtAA Na の追加投与で新たに起こり、insulin の吸収の持続が認められた。そして、この方法を用いて糖尿病動物において実用できるかどうか検討を行なった。前臨床段階でよく用いられている糖尿病モデルである膝摘犬を使い、上記の Phe-EtAA Na を追加投与する方法で、insulin の直腸投与及び血糖値の降下を検討した結果、正常犬の場合と同様、insulin の吸収持続が認められ高い値を示していた血糖値も insulin 坐剤一回投与時に比べ、著明に降下させ、正常値域まで制御していた。（最高血中濃度： $91.5 \pm 9.0 \mu\text{U}/\text{mL}$ 、血糖値：投与前 $500 \text{mg}/\text{dL}$ 、3 時間値 $150 \text{mg}/\text{dL}$ ）そして、その時の筋注に対する bioavailability は、約 35% であり、一回投与時の約 3 倍の改善を認めた。

次に、enamine による insulin の直腸吸収促進機構について検討した。従来の非界面活性吸収促進剤である EDTA やクエン酸は、膜構成に重要な因子である Ca がキレート作用により細胞内から除去される結果、薬物の透過性を増大すると考えられている。この事より enamine と Ca との結合能を測定した結果、EDTA などと同程度の結合能を持っていることを認め、その結合能の強さに比例して insulin に対する吸収促進作用も強いことを認めたが、Ca の添加実験により、EDTA の様に 100% 抑制されないことから、enamine の吸収促進作用は、Ca との結合が重要な因子であるが、それだけの因子ではない事を示唆した。この差違については、EDTA が水溶性キレート剤であるのに対して、enamine が脂溶性キレート剤である事から生じていると思われる。つまり過去の実験で報告されている enamine は、膜を透過する際に作用を発現す（もちろん EDTA の様に表在 Ca とも結合する）ことなどから、細胞内 Ca との相互作用をもつことが、Ca 添加で 100% 抑制されない原因だと考えられる。さらに enamine の Ca 塩（膜の透過性が変らない）が吸収促進作用を持たない事実もその考えを支持している。

次に、enamine 以外の insulin の直腸吸収を促進する化合物として、新たに glycerol 誘導体を合成し、検討した。この化合物は、acetoacetate エステルであり、insulin に対して直腸吸収を促進したのは、glyceryl 1,3-diacetoacetate と 1,2-isopropylidenediglycerol 3-acetoacetate であった。その作用は、enamine と比べ特効性で、insulin の最高血中時間は、1 時間目であり、血糖値の降下作用時間は約 4 時間であった。

Glycerol 誘導体の insulin 吸収促進作用は、enamine と同様 Ca との相互作用が重要な因子であることを認めた。しかし glycerol 誘導体の有用性を示唆したが、精製の困難さや経費の面で実用化には困難で

あると思われる。

以上、結論として1)種々アミノ酸のenamine誘導体は、insulinの直腸吸収を有意に促進した。2)全てのenamineの内、安全性やinsulinの直腸吸収促進作用の点で、Phe-EtAA Naが選ばれた。3)Insulinを水溶液にして配合した坐剤からのinsulinの溶出は、結晶insulinを配合した時の溶出よりも著明に改善された。4)Phe-EtAA Naの追加投与によりinsulinの直腸からの吸収時間が持続し、bioavailabilityが約3倍改善された。5)この改善されたbioavailabilityの結果は、再現性が良く、insulinの直腸投与製剤が実用化できる可能性がある。6)Enamineの吸収促進作用においてCaとの結合が重要な因子である。7)他の吸収促進剤を検討したglycerol誘導体は、特効性のinsulin吸収促進作用を持っていた。そしてこの促進作用もCaとの相互作用が重要な因子であることを認めた。

論文の審査結果の要旨

Insulinは重症糖尿病の治療に不可欠のホルモンである。その投与は注射による以外の投与経路はない。いわゆるself-medicationが可能な投与経路として坐剤による直腸投与が注目されている。Insulinは単独では直腸から全く吸収されないが、これを適当なadjuvantと共に投与すると吸収されることが分っている。アミノ酸エナミン及びグリセリンエステル類の効果について検討し、更に製剤的要因について検討している。本研究は薬剤学領域において高く評価されるものである。