

Title	非イオン性界面活性剤によるゲンタマイシンの直腸吸収促進に関する研究
Author(s)	戸谷, 治雅
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34863
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）	と 戸	や 谷	はる 治	まさ 雅
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6692	号	
学位授与の日付	昭和60年1月25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	非イオン性界面活性剤によるゲンタマイシンの直腸吸収促進に関する研究			
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

本研究は非イオン性界面活性剤 (Polyoxyethylen(POE)alkyl ether 系列) ゲンタマイシン (GM) 直腸吸収促進効果において、生体側因子 (種差, 性差, 年齢差, etc.), 製剤因子 (基剤etc.) の吸収に及ぼす影響および, POE alkyl etherのGM直腸促進機作について検討したものである。

(1) 生体側因子の影響

4種の実験動物で検討した結果, 促進効果は家兎>ラット>ビーグル犬 \geq 雑犬であった。さらに成人男子を被験者としてBioavailability (BA), Cmaxを指標とし, 各実験動物との相関性を検討した結果, ビーグル犬において著しく高い相関性が得られ, ラット, 家兎ではかなり相関性が低いことがわかった。

この結果, スクリーニング動物としては犬 (ビーグル犬) がもっとも適切であることが示されたので, 以後の実験では主にビーグル犬を用いて検討を行なった。

次に性差について検討を行なったところ, 雄の方が吸収速度が大きい傾向が見られたが, BAにおいては雌雄差は見られなかった。さらにコントロールした雌犬を用いて生理周期の吸収に及ぼす影響について検討したところ, Kinetic parameterの変化は殆んど見られなかった。

次に幼若犬, 成犬, 老齢犬の3群について促進効果の影響を検討したところ, 幼若犬において, 他の2者よりもやや高いBAが得られたが成犬, 老齢犬間では大きな違いは見られなかった。さらに幼若犬では促進剤無添加の場合でもGMの投与量を大きくすることによってMIC以上の血中濃度を得ることが可能であることがわかった。

以上の結果, GMの直腸吸収は経皮製剤と同様, 生体側の因子によりある程度の影響をうけ臨床時

においてはこのような因子も考慮に入れることが必要であることが示された。

(2) 製剤因子の影響

いくつかの基剤について促進効果を検討したところ、脂溶性基剤を用いた方が、水溶性基剤よりも明らかに高い促進効果が得られることがわかった。さらに脂溶性基剤の中でもWitepsol系の基剤がもっとも高いBAを示すことが明らかとなった。このような基剤間における差はGMの坐剤からの溶出や直腸管腔内における坐剤の展延性の違いなどが原因ではないかと推察される。

次に坐剤の大きさについて5種類（0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0 ml）の坐剤を試作し検討したところ、坐剤容積が増すにつれ、 C_{max} は小さくなる傾向であったが、より持続性を示すようになり、BAではいずれの坐剤間でも有意差は認められなかった。

(3) 促進機作に関する検討

POE alkyl ether系列の26ヶの界面活性剤を用いて促進効果を検討したところ、促進効果は界面活性剤の代表的な特性値であり、生体膜との親和性の指標となるHLB値と密接な関係があることがわかった。さらに油水分配率の側定および平衡透析法によりGM-界面活性剤間の相互作用を示唆する結果は得られず、促進機作は界面活性剤が直接直腸粘膜に作用し、膜の透過性が亢進すると考えられる。

このことから、活性剤が作用時に粘膜中の構成成分の含量変化があり、膜の透過性が変化するのではないかと考え、膜透過性を支配する因子について検討を行なった。

雑犬を用い、活性剤作用後の粘膜中過酸化脂質の含量を測定したところ、吸収促進効果の大きな活性剤において、過酸化脂質の生成量はより高いことがわかった。このことから活性剤が粘膜に作用後過酸化脂質が生成し、このことが促進効果に関係するものであると考える。

論文の審査結果の要旨

経口投与による消化管吸収が期待できない薬物の多くは注射により投与されている。しかし、注射にともなう多くの欠点から、他の投与経路の開発が要望されている。アミノ配糖体系抗生物質は消化管から吸収されない水溶性薬物であるが、製剤工夫により直腸から吸収させるための問題点について検討した。その結果エーテル形非イオン性界面活性剤によるゲンタマイシンに対する吸収促進効果を研究し、臨床的に実用可能な添加剤についての基礎的事項および吸収促進機構について検討を加えた。薬剤学領域において高く評価されるものである。