The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	吸収促進剤併用時の直腸からの Gentamicin 吸収に関する研究
Author(s)	松本, 宜明
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3052240
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【15】

氏名・（本籍）	松本宜明（まつもと よしあき）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 9428 号
学位授与の日付	平成 2 年 12 月 4 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	**吸収促進剤併用時の直腸からの Gentamicin 吸収に関する研究**
論文審査委員	（主査）教授 真弓 忠範 （副査）教授 近藤 雅臣　教授 岩田平太郎　教授 三村 務

論文内容の要旨

吸収促進剤の研究は粘膜を経由する投与経路において多く研究されている。その中で特に直腸における吸収促進剤の併用は，小腸に比べ多くの利点があり近年盛んに研究され，実際に医療用として直腸投与製剤は増加の傾向にある。従来の基剤中に医薬品を添加する坐剤（通常型坐剤）は，薬物の一部分が基剤に留り放出されない等の問題が生じる場合がある。そこでこれらの問題点を回避できる剤形として医薬品と基剤とが分離され，医薬品のみ含む中空部を持つ中空坐剤がある。そこで propranolol（ＰＰＬ）を用い中空坐剤と通常型坐剤の in vitro，in vivo における放出の比較を行ない，また中空坐剤と経口投与後のウサギにおける bioavailability を比較し，中空坐剤の製剤特性について検討を行なった。その結果，in vitro での放出試験において，中空坐剤から１５分以内にほぼ完全なＰＰＬの放出が認められたことから，中空坐剤は基剤側壁部の一部が融解すれば直ちに放出が始り，薬物のほぼ完全な放出を可能とする剤形と考えられる。一方，ＰＰＬは肝臓において初回通過効果を大きく受ける薬物として知られている。直腸下部は一般に初回通過効果を回避できる投与部位と考えられている。通常型坐剤に比べ水溶液または粉末で充塡した中空坐剤において高いAUCo－∞が得られたことは，放出が速いため直腸上部へ拡散するＰＰＬの量がより少なく，結果として初回通過効果をより回避したものと考えられる。従って，中空坐剤は，主薬の放出に与える基剤の相違による影響を考慮することなく直腸粘膜面に投与できる剤形と考えられ，難吸収性薬物の gentamicin（ＧＭ）の吸収改善におよぼす吸収促進剤の影響を，吸収促進剤の物理化学的性質を考慮し添加形態，併用方法を評価する上で有用な剤形と考えられるため，吸収促進剤の効果に及ぼす製剤学的要因の検討を中空坐剤を用いて行なった。

吸収促進剤を併用する場合，吸収促進剤の物理化学的性質により坐剤への併用は制限される。すなわち

油性基剤に親水性の薬物または吸収促進剤を溶解もしくは均一分散させることは通常難しい。そこで中空坐剤を用いて，水溶性の吸収促進剤および水溶性の難吸収性薬物 gentamicin（ＧＭ）を基剤と分離した状態で，吸収促進剤３０㎎（sodium salicylate（ＳＡ），sodium octanoate（C_8））の添加形態（粉末または水溶液（200－600μ 1.15－5%））による吸収促進効果を比較した。さらに中空坐剤からの放出方向を限定した場合の影響を検討した。吸収促進剤を併用せずに単独でＧＭ60㎎を粉末または水溶液で直腸投与すると，いずれの場合でもＧＭ吸収は認められなかった。しかし，ＳＡまたはC_8を併用するとＧＭの吸収量は著しく増大することを認めた。また吸収促進剤の添加量は一定でもその濃度を変えると吸収促進効果は異なった。ＳＡは放出を後部方向の一部分に限定する剤形により，直腸内での拡散が少なく直腸粘膜面の濃度を高く維持できるためＧＭ吸収量が増大したと考えられる。ＳＡの場合は放出方向を限定した粉末併用，C_8の場合は放出を限定しない7.5%水溶液併用においてＧＭ吸収量が最大となり，これはＳＡとC_8の吸収促進機構の違いと見られる。従って，両者の有効な併用方法は異なることが明らかになった。

吸収促進剤を中空坐剤へ併用する場合，主薬と吸収促進剤を中空部に充塡する方法の他に，主薬を中空部に吸収促進剤を基剤部へ混和する方法も可能である。親油性吸収促進剤の脂肪酸モノグリセリドである glyceryl -1- monooctanote（MO）は脂肪酸トリグリセリドからなる基剤と任意の割合で容易に混和できる。またMOは難吸収性薬物の小腸，直腸からの吸収を改善し，経口，直腸投与において毒性が低いことが報告されている。そこでＧＭを中空部に充塡し，MOを基剤部に混和した中空坐剤と，ＧＭとMOをともに中空部に充塡した中空坐剤とをそれぞれ調製し，ＧＭ吸収量の比較を行なった。MO300㎎を基剤部に混和した場合，ＧＭ6㎎という少量投与においても血漿中ＧＭ濃度は認められ，明らかにＧＭは吸収された。このことはMOを併用しＧＭの投与量を変えることにより血漿中ＧＭ濃度の調節が可能となり，ＧＭの治療がより有効に行なえる製剤の実用性が示唆された。基剤部にMO（３０㎎～２０００㎎）を混和した場合は，ＧＭ吸収量に有意差が認められなかったが，中空部にMO（３０㎎～３００㎎）を充塡した場合は有意差が認められた。このことはMOを中空部に充塡した場合は基剤部に混和した場合に比べMOは基剤に保持されず放出されるため，MOの併用量の違いによるＧＭ吸収量の変化が明確に表れたと考えられる。

次に吸収促進剤の吸収促進効果持続時間の検討を行なった。このことは吸収促進剤による直腸粘膜のバリアー機能の低下についての時間的な情報を得ることができるとともに，その安全性を知る上で有用と考えられる。そこで吸収促進剤のみを充塡した中空坐剤を投与し，一定時間後にＧＭのみを充塡した別の中空坐剤を投与し，ＧＭ吸収量の変化から吸収促進剤の吸収促進効果持続時間（持続時間）を調べた。吸収促進剤の持続時間についてＳＡ，C_8，sodium hexanoate（C_6）またはMOを用い，併用量を0.18 mmole と一定し粉末充塡中空坐剤で直腸内投与し検討した。あらかじめ吸収促進剤を投与しておいても，吸収促進効果は認められるが，その持続時間は吸収促進剤により異なった。しかし，吸収促進剤投与後24時間経過すると，直腸粘膜のバリアー機能は回復していると見られ，これら吸収促進剤の安全性を強く示唆するものと考えられる。

以上より，吸収促進剤を併用した中空坐剤は，難吸収性薬物の直腸吸収を改善し製剤化が期待できる。

その場合，難吸収性薬物のみならず吸収促進剤が有する固有の促進効果とともに物理化学的性質，製剤学的特性に基づく製剤設計が必要である。

論文審査の結果の要旨

難吸収性医薬品の消化管吸収を改善する方法として，薬物自体の物理化学的性質，製剤化などの薬物側の要因を変更する方法，または生体側の要因である粘膜の透過性を変化させる方法等の検討がなされている。なかでも吸収促進剤を併用する後者の方法は，粘膜の透過性を変化させ，薬物の透過速度，透過量を増大せしめる方法として，近年特に注目されている。

本論文は，難吸収性医薬品の直腸投与製剤開発における吸収促進剤の併用方法を研究する目的で，剤形としては中空坐剤を用い，まず中空坐剤の放出特性と直腸内投与後の吸収挙動を通常坐剤と比較した。その上で難吸収性医薬品である Gentamicin Sulfate（GM） を用い，種々吸収促進剤を用いてＧＭとの，より効果的な併用方法について種々検討を行なった。

その結果，吸収促進剤を併用した中空坐剤は，ＧＭの直腸吸収を高めること。吸収促進剤の中空坐剤中空部への併用は，粉末添加または水溶液添加により吸収促進効果は変動し，添加方法の選択により吸収促進効果を高めることが可能となること。吸収促進剤の中空坐剤への配合方法（基剤部または中空部）により吸収促進効果に差を生じ，目的に応じた添加方法により，吸収促進効果をより速く発現する製剤が開発できることなどを明らかにした。

以上の成果は，難吸収性医薬品の吸収促進を目指した製剤設計に重要な示唆を与えており，薬学博士の学位を授与するにふさわしいものである。