

Title	経皮吸収促進剤の分類及び作用機構について
Author(s)	堀, 光彦
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37610">https://hdl.handle.net/11094/37610</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	ほり 堀	みつ 光	ひこ 彦
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	9 4 2 5	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	経皮吸収促進剤の分類及び作用機構について		
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣		
	(副査) 教授 真弓 忠範    教授 岩田平太郎    教授 西原 力		

### 論文内容の要旨

最近の新規医薬品開発には膨大な時間、資金、労力が必要とされる。そこで従来の薬をより効率よく、適所へ効果的に転送する Drug Delivery System (DDS) という概念が生れてきた。DDS には、経粘膜吸収(経鼻、経眼、直腸、口腔内)をはじめ、モノクローナル抗体を用いたミサイル療法など、多岐にわたって研究されているが、なかでも皮膚を介しての経皮吸収は今日最も広く研究開発されている手法である。経皮投与された薬物は、皮膚最表層の角質層、表皮を透過した後、表皮と真皮の境界である基底膜下に存在する毛細血管より吸収され全身血流へと分布される。従って注射と同様、肝臓による一次代謝を受けない。また薬の放出速度、皮膚への透過速度を規定することにより、一定の血中濃度を長時間にわたって維持することが可能となる。この為一日何度も投薬が不必要となり、煩雑さがなく患者のコンプライアンスが受けられやすいなどの点から、経口投与、注射に続く第三の投与方法として注目を集めている。経皮投与は、従来は局所に於いて消毒、殺菌等に使われていたが、今日では局所に於いては消炎、鎮痛等の目的に、また全身的な目的としては、心臓病、高血圧等の治療に応用され始めている。しかしながら、皮膚の最上層である角質層は経皮吸収にとっては強固なバリアーであるため、多くの薬物にとっては有効な血中濃度を得ることが非常に困難である。従って薬物の透過性を上昇させるためには、経皮吸収促進剤が必要となる。文献等に於いて、多くの促進剤が報告されているが、経皮吸収促進剤の分類と言ったものはなく、薬物の透過性を上昇させる化合物は全て促進剤として報告されているのが現状である。本研究では、先づ第一に有機概念図を用いて促進剤の分類を行ない、次に分類の妥当性を証明する為、この分類に基づいて新規促進剤を合成した。最後に分類された促進剤の薬物選択性及びその作用機構について検討した。

その結果、〔1〕経皮吸収促進剤は有機概念図上に於てエタノール、ジメチルスルホキシドなどの溶媒型の促進剤Ⅰと、長い炭素鎖をもつオレイン酸、azoneなどの促進剤Ⅱとに分類された。このⅠとⅡの促進剤を組合せることにより、相乗効果が得られる。この分類を基にピロリドンカルボン酸ラウリル、ニコチン酸ラウリルといった化合物を合成し、高い促進効果を得た。従って、ランダムスクリーニングを行うことなしに新しい促進剤をデザインすることが可能となった。

〔2〕促進剤と薬物との関係について検討したところ、アルカン類など一連の炭化水素化合物は水溶性薬物の塩酸プロプラノロールと脂溶性薬物のジアゼパム双方の皮膚透過性を促進した。これに対して、極性基を有するテルペン類やノナノールは、塩酸プロプラノロールの透過のみを強く促進した。このことから、促進剤による薬物の選択性が示された。

〔3〕促進剤の効果には飽和現象が観察された。促進剤の作用をLineweaver-Burk plotを用いて解析すると、促進剤Ⅱに含まれる促進剤は、傾きは異なるがほぼ同様のy切片を示したところから、効果の強さには差があるものの、最終的には同程度に皮膚のバリアー能を引下げると考えられる。今後 Lineweaver-Burk plot は促進剤の相対比較や、キネティックな解析にとって、有効な手段となると考えられる。

〔4〕薬物および溶媒の透過性は、促進剤の濃度依存的に増加した。キネティックパラメーターの解析から、薬物と溶媒の透過定数、分配パラメーター、皮膚中濃度には高い相関が得られたが、拡散パラメーターには相関はみられなかった。従って、促進剤の作用機序としては、促進剤Ⅱが促進剤Ⅰの皮膚中濃度を上昇させ、上昇した促進剤Ⅰが薬物の分配定数を変化させることにより、薬物の皮膚透過性を上昇させていることが明かとなった。即ち、促進剤は薬物の拡散定数の変化よりは主に分配定数を増加することにより作用を発現していると結論された。

## 論文審査の結果の要旨

経皮吸収促進剤を有機概念図上において溶媒型促進剤Ⅰと、長い炭素鎖をもつ促進剤Ⅱとに分類できることを明らかにし、ⅠとⅡを組合せることにより相乗効果が得られることが判明した。この結果をもとに新しい促進剤をランダムスクリーニングを行なうことなしにデザインすることが可能となり、促進剤の開発に新しい知見を加えた。また、これらの促進剤の作用機構について検討し、促進剤Ⅱが促進剤Ⅰの皮膚中濃度を上昇させ、上昇した促進剤Ⅰが薬物の分配定数を変化させることにより薬物の皮膚透過性を上昇させることを明らかにした。これらの研究成果は薬物の経皮吸収に際しての促進剤開発に重要な知見を得たものとして、学位授与に値するものと判定した。