



Title	歯周病治療剤に関する薬剤学的研究
Author(s)	東, 清次
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37866
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	ひがし 東	きよ 清	つぐ 次
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (薬 学)		
学 位 記 番 号	第 9896 号		
学 位 授 与 年 月 日	平成 3 年 9 月 12 日		
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学 位 论 文 名	歯周病治療剤に関する薬剤学的研究		
論文審査委員	(主査) 教 授 真弓 忠範		
	(副査) 教 授 近藤 雅臣 教 授 西原 力 教 授 三村 務		

論 文 内 容 の 要 旨

歯周病は、プラーク (dental plaque) 中の細菌、主として嫌気性のグラム陰性菌および運動性微生物によって発症および進行する局所感染症であることが明らかにされている。

近年、Drug Delivery System に関する研究の進歩に伴い、抗菌剤含有の徐放性局所投与製剤による歯周病の化学療法の試みが行われつつある。しかしながら、これら局所投与製剤による治療法についての生物薬剤学的な検討は、未だ殆どされておらず、また、この種の製剤の設計を行うにあたっての、製剤的要因についても未だ明らかにされていない。

そこで、徐放性のフィルム状歯周ポケット挿入剤の製剤設計を行うにあたっての、薬物投与部位としての歯周ポケットの性質、また、製剤的要因と歯周ポケット内薬物動態の関係を明らかにする為に、歯周病誘発ビーグル犬を用いて基礎的に検討した。

in vitro 溶出試験により、薬物放出様式が Fick 拡散放出あるいは〇次放出に分類され、薬物放出速度が異なる 5 種類のフィルム状歯周ポケット挿入剤をビーグル犬の歯周ポケットに投与し、これら製剤の歯周ポケット内における薬物放出について検討した。その結果、歯周ポケット内における製剤からの薬物放出は、非攪拌条件下での in vitro 溶出試験により求めた薬物放出特性に対し、薬物の放出様式そのものに変化を示さず放出速度が相対的に遅くなること、また、Fick 拡散型製剤においては、in vitro - in vivo 薬物放出速度に高い相関関係が成立することを見いだした。これらの結果は、in vivo における薬物放出挙動を in vitro 溶出試験により予測が可能であることを示唆するものであり、製剤の設計において極めて有益な情報を与えるものと考えられた。

また、歯周ポケット挿入剤投与後の歯周ポケット内薬物動態について検討を行い、ポケット内液薬物濃度の推移は、歯周ポケット挿入剤の薬物放出特性、即ち、薬物放出様式と放出速度により異なる

こと、さらに、歯周ポケット内の薬物は、擬1次式に従って消失することを確認し、歯周ポケット内薬物濃度の推移は、擬1次消失過程に基づく1コンパートメントモデルで近似できることを薬物速度論的解析によって明らかにした。これらの結果は、歯周ポケット挿入剤の設計においては、薬物の放出速度のみならず、その薬物放出様式を適正に設計することの重要性を示すものであり、薬物を有効に送達するための薬物放出様式としては、O次放出が好ましいと考えられた。また、歯周ポケット内薬物濃度は、歯周ポケットからの薬物消失速度に支配されることから、歯周ポケットからの薬物消失をコントロールすることも重要な要因であると考えられた。

次に、以上の基礎的知見を基に、薬物として歯周病関連性菌に対して強い抗菌活性を有する合成抗菌剤 ofloxacin (OFLX) を含有し、臨床適用を目的としたフィルム状の歯周病治療剤 (PT-01) の製剤設計を行い、その有用性を軽度歯周病患者を用いて生物薬剤学的に評価した。なお、本製剤の設計においては、局所に対する安全性に優れ、かつ、製剤投与後初期では、ポケット内細菌に対して確実に殺菌作用し得る量で OFLX を放出し、その後は細菌の増殖あるいは再感染を防ぐことの可能な薬物量をO次放出にて長時間にわたって維持できる薬物放出特性を具備することを目標に定めた。

PT-01を軽度歯周病患者に投与し、単回投与における有効濃度の維持期間について検討した。その結果、PT-01は、1歯あたり約0.5mgのOFLX投与量で、約1週間にわたって有効な濃度を維持することが明らかとなった。しかも、歯周ポケット内でのOFLX濃度は、二相性の推移、即ち、投与後1日間にわたって歯周ポケット内細菌を殺菌することが可能と思われる高濃度を、その後7日目まで細菌の増殖を阻止あるいは再感染を防ぎ得る、有効な濃度を示した。

さらに、PT-01の局所および全身に対する安全性について検討した結果、PT-01は、きわめて安全性の高い薬剤であることが明らかとなった。

一方、OFLX 200mg の単回経口投与における歯周ポケット内液 OFLX 濃度について歯周病患者を用いて検討した結果、その有効濃度維持期間は、約10時間であった。このことより、OFLX の経口投与により有効な OFLX 濃度を歯周ポケット内で長時間維持するには、1日2~3回の投与が必要と考えられ、OFLX の経口投与による歯周病治療は、臨床的治療効果が期待されるものの、副作用発現の危険性が高く、安全な治療法とは考え難いと判断された。また、OFLX 水溶液の歯周ポケット内局所投与における OFLX 濃度の変化について検討した結果、有効濃度の維持時間は、きわめて短く、口腔疾患に対して一般的に用いられてきた薬物局所投与法、即ち、口腔含嗽剤やポケット内洗浄は、歯周病治療において実用的でないものと判断された。

今回開発した PT-01 は、副作用の発現を最小限に抑え、しかも、OFLX の持つ作用を最大限に活用した歯周病治療剤と判断され、歯周病の新しい治療手段として大きく期待できるものであった。また、本研究の過程で得られた基礎的知見は、この種の製剤の開発において極めて有益な情報となり得るものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年, Drug Delivery System に関する研究の進歩にともない, 抗菌剤含有の徐放性局所投与製剤による歯周病の化学療法の試みが行われつつあるが, これら局所投与製剤による治療法についての生物薬剤学的な検討が殆どなされていないばかりでなく, この種の製剤の設計を行うにあたっての製剤的要因についても未だ明らかにされていない。

本論分は, 徐放性フィルム状歯周ポケット挿入剤の製剤設計を行うための薬物投与部位としての歯周ポケットの性質, さらに製剤的要因と歯周ポケット内薬物動態の関係などを明らかにするため, 歯周病誘発ビーグル犬を用いて種々検討を行っている。

その結果, 歯周病ポケット内におけるフィルム状ポケット挿入剤からの薬物の放出に関して *in vivo* - *in vitro* 薬物放出速度に良好な相関関係が成立すること, 歯周ポケット内薬物濃度推移は擬1次消失過程にもとづく1コンパートメントモデルで近似できる等の基礎的データを得た。本データを基に, Reservoir Type の薬物送達システムを新規に考案し, 徐放性歯周ポケット挿入剤の製剤設計を行った。従来形製剤 200mg の経口単回投与における歯周ポケット内薬物有効濃度の維持期間は, 約10時間であったのに対して, 本製剤の1歯当たり僅か 0.5mg の単回投与により, 1週間にわたって有効薬物濃度を維持することが判明した。

以上の成果は, 本製剤が, 副作用の発現を最小限に抑え, しかも薬物の有する作用を最大限に活用した歯周病治療剤であると判断され, 歯周病の新しい治療手段として多大の期待が寄せられるものであり, 博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものである。