OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Development of Pharmaceutical Preparation of Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Research of its Pharmacokinetic Behavior
Author(s)	大石, 雅子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54182
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【139】

氏名	大石雅子（おおいしまさこ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　23313　号
学位授与年月日	平成21年8月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Development of Pharmaceutical Preparation of Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Research of its Pharmacokinetic Behavior （硝子体注射用トリアムシノロンアセトニド院内製剤開発と薬物動態研究）
論文審査委員	（主査） 教授　黒川　信夫 （副査） 教授　不二門　尚　　教授　前田　直之

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

トリアムシノロンアセトニド（TA）はプレドニゾロンの1.25倍の抗炎症作用のある合成ステロイドで、その硝子体注入は交感性眼炎、ブドウ膜炎、加齢黄斑変性症、糖尿病網膜症に伴う黄斑浮腫などに有効とされている。4mg程度の眼内投与が推奨されており、

過量投与の副作用として眼圧上昇や白内障の進行が報告されているので、適切な分量を投与する必要があるが、市販TA製剤は筋注用40mg製剤のみであり分割する必要がある。また主薬のTAが水にほとんど溶解しないことから、市販製剤は添加物により安定化された懸濁注射剤であり、無痛化剤として眼毒性のあるベンジルアルコールも添加されているため、眼内投与するには添加剤を除去することが必要となる。これまでに複数の添加物除去法と分割法が報告され臨床使用されてきたが、既報は手順が複雑で効果のばらつきが大きいため、分割精度を検証するとともに、簡易で安全な臨床使用を目標に新規にTA院内製剤の開発を試みた。また当該院内製剤の安全性を検証するとともに、ラット硝子体内に投与して薬物動態を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

市販TA注（40mg筋注用）を既報２種の「沈殿法」と「ろ取洗浄法」で精製し、４mgへの分割を試みた。まず「沈殿法」では、市販製剤を１mLシリンジに吸引し垂直に10分放置し上清を捨て、次に生理食塩水を吸引し懸濁させた。これを3回繰り返してTA粒子を洗浄し、最後に生理食塩水１mLに再懸濁し、容器に10分割しエタノールで溶解して高速液体クロマトグラフィにてTA含量を測定した。次に「ろ取洗浄法」では市販製剤１mLを、孔径5μmのシリンジフィルタに通してTAを捕集し、生理食塩水による洗浄を3回繰り返した後、生理食塩水１mLに再懸濁し、先法と同様に分割してTA含量を測定した。期待値TA含量4mgのところ、「沈殿法」では平均3.66mg、SD1.13、CV30.8%で回収率91.6%、「ろ取洗浄法」では平均2.38mg、SD2.20、CV92.6%で回収率59.5%であり、2法とも精度が低いことがわかった。精製法をさらに検討したが改善は困難だったので、TA院内製剤を開発することとした。

TAは持効性を期待して懸濁剤で眼内に注射するので、日本薬局方の眼科用製剤の粒子規定により75μm以下の無菌的原料が必要である。しかし入手可能な原料末は試薬であり、純度は保証されているが粒子径、異物、無菌性、エンドトキシンについては保証されていない。そこでまず原料を精製することとし、無菌環境で原料を無水エタノール注射剤に一旦加温溶解し、荷電フィルタ（孔径0.2μm）で無菌ろ過と同時にエンドトキシンを除去し、エタノールを蒸発除去し、残渣TAを滅菌した篩（200mesh＝75μm）で篩過して75μm以下の精製無菌原料末を得た。正荷電フィルタは高圧蒸気滅菌を併用することでエンドトキシン除去に有効であることを報告している（参考論文1）。懸濁溶媒としては硝子体構成成分で粘度が高い0.5%ヒアルロン酸（HA）水溶液を用いた。調製は、精製TAをHA水溶液に添加し十分に懸濁させた後ガラスアンプルに分注し、溶封して100度30分加熱滅菌する。容量調節のために8mg製剤を調製し、TA含量を測定したところ、平均8.20mg、SD0.24、CV2.9%と均一性の高い製剤であった。また製剤の常温保存3ヵ月後のTA含量は97%以上であった。市販製剤、院内製剤および未精製原料末の性状を光学顕微鏡で観察したところ院内製剤は整粒されて分散がよく、市販製剤と原料は粒子径のばらつきと凝集がみられた。

次に、製剤の薬物動態を検証する為、院内製剤と市販製剤を同じラットの左右の硝子体内に投与し、1ヶ月まで眼球内のTA含量を測定して薬物動態を観察し薬動力学的パラメータを算出したところ、院内製剤は２コンパートメントモデルに近似される安定した動態を示し、1ヶ月以上の持続性もあることがわかった。一方市販製剤は眼内含量が安定せず、持続性はあるが不安定な動態を示し、臨床使用するためには精製分割過程を必要とすることから、さらに不安定要因が大きくなり臨床使用は危険といえることが明らかとなった。

〔　総　　括　〕

TAの安全な臨床使用を目標に、市販製剤の精製分割工程を含む2種のTA投与法の精度を検証し、その危険性を明らかにした。また新しいTA院内製剤の開発を試み、製剤品質を検証するとともにラット硝子体内に投与して薬物動態を検証し、当該製剤が臨床使用に際して安全であることを明らかにした。以上のように従来の投与方法を検証し、汎用可能な製剤技術を開発・応用してさらに有用な院内製剤を開発することは有効で安全な医療を実現する上で臨床的意義が大きいものと考える。

論文審査の結果の要旨

トリアムシノロンアセトニドは、抗炎症作用のある合成ステロイドで、重症眼炎症への有効性が多数報告されている。現在、筋肉・関節腔内用注射製剤しか市販されておらず、眼内投与に際して医師により市販製剤の精製・分割が行われてきた。しかし手技が煩雑で臨床結果に差異があることが問題となり、薬剤部に製剤化検討が依頼された。本研究では、まず定量により従来の精製法の精度が低いことを明らかにし、種々検討の結果、新規に院内製剤を開発した。続いて当該製剤の無菌性、安定性、均一性について品質試験を行い、さらに動物実験により臨床上の安全性と持続性を確認した。当該製剤は、現在、臨床に不可欠な院内製剤として実用されている。本研究は、臨床現場からの製剤依頼に端を発して従来法の危険性を科学的に検証し、無菌製剤調製技術を駆使して新規な院内製剤を開発し、安全性を検証したものであり、有効で安全な医療を進展させる上で臨床的意義が大きい。以上により本研究論文は博士（医学）の学位授与に値する。