

## 学位論文題名

フロセミドを中心としたループ利尿薬の  
体内動態および製剤設計に関する研究

## 学位論文内容の要旨

種々の疾患に伴う浮腫の治療には、第一選択薬として利尿薬が用いられるが、中でもフロセミド、フメタニドなどのループ利尿薬は、利尿作用が強力で、作用発現が速やかなため汎用されている。これら薬物の体内動態を把握することは、薬物治療の上で極めて重要である。ところが、フロセミドに関しては、研究グループ間で薬動力学パラメータが大幅に相違している。パラメータ変動の原因が、フロセミドおよび代謝物のフロセミドグルクロナイド(FG)の安定性あるいはフロセミド投与後の胆汁中排泄後の再吸収によるものと考え、これらについての基礎的な検討を行った。さらに、得られた結果をもとにフロセミド投与後の体内動態と利尿との関係を検討した。利尿薬を投与すると、急激な利尿に伴う副作用が認められる。副作用を軽減するには徐放性製剤が望ましいが、市販製剤は腸溶性タイプのみであることから、消化管からの吸収性の変動を受けにくいタイプの徐放性製剤を検討した。また、病態によっては速やかな利尿を要する場合も多いが、利尿薬の投与剤形は注射剤と経口製剤に限られている。そこで、嚥下困難な患者への投与剤形として、直腸吸収を目的とした坐剤の調製についても検討した。

## 【安定性および胆汁中排泄挙動についての検討】

フロセミドおよびFG(フロセミド投与後のヒト尿中より単離)の安定性については、種々のpH緩衝液を用いて加水分解および光分解について速度論的な検討を行った。いずれも、みかけの一次速度式に従って分解した。フロセミドはpH 3以下の酸性域で、 $H^+$ 触媒作用により加水分解され、分解物として4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid (CSA)を生じた。FGはpH 3以下で $H^+$ 触媒作用を、pH 6以上では $OH^-$ 触媒作用を受けることが示された。pH 3以下で、FGの加水分解によりフロセミドを生じ、フロセミドはさらにCSAに分解された。pH 6以上では数個のacyl migrationによる異性体(FG-iso)およびフロセミドを生じた。FGの加水分解とFG-isoの生成および消失は溶液のpHに大きく依存した。FGは血液、尿および胆汁などの生体試料中でも、容易にFG-isoおよびフロセミドを生じた。光分解実験は自然光に近い条件とするため、Daylight lamp<sup>®</sup>を照射した。フロセミドおよびFGは加水分解が同時に起きているが、光分解速度定数は加水分解のそれに比較して極めて大きかった。これらの結果、フロセミドおよびFGは、溶液中で容易に加水分解あるいは光分解を受けることが示された。とくに、FGは生体のpH領域でFG-isoおよびフロセミドに変化し、フロセミドの定量値に影響を与えることが明らかとなった。正確なフロセミド濃度の測定には、フロセミドおよびFGの安定化が重要であることが示された。

ウサギを用いたフロセミドの胆汁中排泄実験の結果、胆汁中にはFGが排泄され、胆汁中でフロセミド、FGおよびFG-isoに変化することが示された。また、ウサギ十二指腸切片のホモジネ

ート上澄液中でFGは瞬時にフロセミドに加水分解され、十二指腸内の酵素により加水分解されるが、FG-isoは腸内酵素に対して安定であることが示唆された。これらの結果から、十二指腸に移行したフロセミドは腸肝循環を繰り返すものと考えられる。しかし、従来の腸肝循環とは異なり、各フラクションの割合はFGが胆汁中に存在する時間の影響を受けるため、再吸収されるフロセミドの割合は一定とはならないものと考えられる。このことは、フロセミド投与後の薬動学パラメータ変動の要因となる可能性が示唆された。

#### 【フロセミドの体内動態】

ヒトにフロセミド20 mgを静脈内および経口投与した結果、血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)より算出した経口投与時の生物学的利用能および尿中フロセミド排泄率は、静注時のそれぞれ40および50%と低かったが、尿の累積量は1.5時間目以降、有意差は認められなかった。

2種類の経口フロセミド製剤(速放性の錠剤および徐放性カプセル剤)を用いて体内動態の比較を行った結果、錠剤投与時におけるAUC、最高血漿中濃度( $C_{max}$ )は徐放性フロセミド投与時に比較して有意に高かった。徐放性フロセミド投与後の尿中フロセミド累積量は、錠剤のわずか2分の1であった。尿中には両製剤ともにFGおよびFG-isoが総排泄量の約30%を占め、従来報告されているフロセミドの尿中累積量は代謝物を含めた値に近いことが示された。錠剤投与後、フロセミドの速やかな吸収により急激な利尿が生じ、利尿が最大となる1時間前後に大きな利尿効果が得られ、それ以降は尿中フロセミド排泄速度が大きいにもかかわらず利尿は低下した。一方、徐放性フロセミドは尿中フロセミド排泄速度が徐々に増加し、低濃度でも十分な利尿効果が得られることが示された。これらの結果、薬物濃度と利尿との関係が一致しないことが示された。利尿薬の作用により細胞外液の水分量が急激に減少すると、細胞の恒常性維持のために、利尿の低下がおこるものと考えられる。これらの結果から、利尿薬の体内動態を検討するには、生物学的利用能を比較するより利尿効果の点から判断するのが適当と考えられる。

#### 【利尿薬の製剤設計】

徐放性ブメタニド顆粒(徐放性ブメタニド)は、製剤添加物とブメタニドを種々の重量比で混合・溶解した後、溶媒法により調製した。その結果、ブメタニド/ $\gamma$ -シクロデキストリン/エチルセルローズ(1:4:2)から成る徐放性ブメタニドが*in vitro*溶解実験より、ブメタニドの溶出性を適度に抑制した製剤であることが示された。さらに、この製剤は示差走査熱分析および粉末X線回折測定の結果、固体分散体を形成していることが示された。

調製した徐放性ブメタニドをヒトに経口投与し(硬カプセルに充填)、市販の錠剤と体内動態を比較した結果、錠剤は利尿速度が最大となる1時間前後に急激な利尿効果があったが、徐放性ブメタニドは徐々に利尿速度を増し、利尿効果は4時間持続した。さらに、錠剤投与時に認められた脱力感・倦怠感などの副作用は、徐放性ブメタニドには認められず穏やかに利尿効果を持続したことから、徐放性製剤としての有用性が示唆された。

坐剤の調製にはマクロゴールを基剤に用いた。薬物の吸収性を高めるために坐剤に弱酸を配合する検討を行った結果、坐剤からのブメタニドの放出性は極めて良好であった。

弱酸配合坐剤をウサギに投与した結果、 $C_{max}$ は弱酸を加えないブメタニド坐剤(コントロール坐剤)の3倍以上を示し、 $T_{max}$ も30分以内であった。弱酸配合坐剤投与後、10~30分まで直腸内のpHは酸性側に移行し、以後正常なpHに回復していた。これらの結果、弱酸配合坐剤は直腸からのブメタニドの吸収性を増大し、速やかに $C_{max}$ に達したものと考えられる。

ヒトに上記坐剤を投与した結果、弱酸配合坐剤投与後の血漿中および尿中ブメタニド濃度は錠剤投与時よりは低いものの、コントロール坐剤に比較して有意に高かった。また、弱酸配合坐剤投与後の利尿速度は、投与後1時間まで錠剤投与時との間に有意差は認められず、投与後

速やかに利尿効果が得られることが示された。これらの結果から、経口投与が困難な患者に対し、弱酸配合坐剤は錠剤に代わる製剤としての有用性が示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 栗 原 堅 三

副 査 教 授 徳 光 幸 子

副 査 教 授 野 村 靖 幸

副 査 教 授 宮 崎 勝 巳

学 位 論 文 題 名

## フロセミドを中心としたループ利尿薬の 体内動態および製剤設計に関する研究

申請者は、長年利尿薬に関する研究を行ってきたが、今回フロセミドを中心とした利尿薬に関する研究をまとめ、学位論文を申請した。

種々の疾患に伴う浮腫の治療には、第一選択薬として利尿薬が用いられるが、中でもフロセミド、ブメタニドなどのループ利尿薬は、利尿作用が強力で、作用発現が速やかなため汎用されている。これら薬物の体内動態を把握することは、薬物治療の上で極めて重要である。ところが、フロセミドに関しては、研究グループ間で薬動力学パラメータが大幅に相違している。パラメータ変動の原因が、フロセミドおよび代謝物のフロセミドグルクロナイドの安定性あるいはフロセミド投与後の胆汁中排泄後の再吸収によるものと考え、これらについての基礎的な検討を行った。さらに、得られた結果をもとにフロセミド投与後の体内動態と利尿との関係を検討した。利尿薬を投与すると、急激な利尿に伴う副作用が認められる。副作用を軽減するには徐放性製剤が望ましいが、市販製剤は腸溶性タイプのみであることから、消化管からの吸収性の変動を受けにくいタイプの徐放性製剤を検討した。また、病態によっては速やかな利尿を要する場合も多いが、利尿薬の投与剤形は注射剤と経口製剤に限られている。そこで、嚥下困難な患者への投与剤形として、直腸吸収を目的とした坐剤の開発を行った。

【安定性および胆汁中排泄挙動についての検討】

フロセミドおよびフロセミドグルクロナイド(フロセミド投与後のヒト尿中より単離)の安定性については、種々の pH 緩衝液を用いて加水分解および光分解について速度論的な検討を行った。いずれも、みかけの一次速度式に従って分解した。フロセミドおよび FG は加水分解が同時に起きているが、光分解速度定数は加水分解のそれに比較して極めて大きかった。これらの結果、フロセミドおよび FG は、溶液中で容易に加水分解あるいは光分解を受けることが示された。とくに、FG は生体の pH 領域で FG-iso およびフロセミドに変化し、フロセミドの定量値に影響を与えることが明らかとなった。

ウサギを用いたフロセミドの胆汁中排泄実験の結果、胆汁中には FG が排泄され、胆汁中でフロ

セミド、FG および FG-iso に変化することが示された。また、ウサギ十二指腸切片のホモジネート上澄液中で FG は瞬時にフロセミドに加水分解され、十二指腸内の酵素により加水分解されるが、FG-iso は腸内酵素に対して安定であることが示唆された。これらの結果から、十二指腸に移行したフロセミドは腸肝循環を繰り返すものと考えられる。

#### 【フロセミドの体内動態】

ヒトにフロセミド 20 mg を静脈内および経口投与した結果、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)より算出した経口投与時の生物学的利用能および尿中フロセミド排泄率は、静注時のそれぞれ 40 および 50%と低かったが、尿の累積量は 1.5 時間目以降、有意差は認められなかった。

2 種類の経口フロセミド製剤 (速放性の錠剤および徐放性カプセル剤)を用いて体内動態の比較を行った結果、錠剤投与時における AUC、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)は徐放性フロセミド投与時に比較して有意に高かった。徐放性フロセミド投与後の尿中フロセミド累積量は、錠剤のわずか 2 分の 1 であった。一方、徐放性フロセミドは尿中フロセミド排泄速度が徐々に増加し、低濃度でも十分な利尿効果が得られることが示された。これらの結果から、利尿薬の体内動態を検討するには、生物学的利用能を比較するより利尿効果の点から判断するのが適切と考えられる。

#### 【利尿薬の製剤設計】

徐放性ブメタニド顆粒 (徐放性ブメタニド)は、製剤添加物とブメタニドを種々の重量比で混合・溶解した後、溶媒法により調製した。その結果、ブメタニド/ $\gamma$ -シクロデキストリン/エチルセルロース (1:4:2) からなる徐放性ブメタニドが *in vitro* 溶解実験より、ブメタニドの溶出性を適度に抑制した製剤であることが示された。

調製した徐放性ブメタニドをヒトに経口投与し(硬カプセルに充填)、市販の錠剤と体内動態を比較した結果、錠剤は利尿速度が最大となる 1 時間前後に急激な利尿効果があったが、徐放性ブメタニドは徐々に利尿速度を増し、利尿効果は 4 時間持続した。

弱酸配合坐剤をウサギに投与した結果、C<sub>max</sub> は弱酸を加えないブメタニド坐剤 (コントロール坐剤) の 3 倍以上を示し、T<sub>max</sub> も 30 分以内であった。これらの結果、弱酸配合坐剤は直腸からのブメタニドの吸収性を増大し、速やかに C<sub>max</sub> に達したものと考えられる。

ヒトに上記坐剤を投与した結果、弱酸配合坐剤投与後の血漿中および尿中ブメタニド濃度は錠剤投与時よりは低いものの、コントロール坐剤に比較して有意に高かった。また、弱酸配合坐剤投与後の利尿速度は、投与後 1 時間まで錠剤投与時との間に有意差は認められず、投与後速やかに利尿効果が得られることが示された。これらの結果から、経口投与が困難な患者に対し、弱酸配合坐剤は錠剤に代わる製剤としての有用性が示唆された。

以上のように、本論文は利尿薬の体内動態と製剤設計に関する有用な知見を含んでおり、博士(薬学)の称号を与えるのにふさわしい論文であると判断した。