

氏名	片岡 誠
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4147号
学位授与の日付	平成18年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	難溶解性薬物の経口吸収性評価のための新しい <i>in vitro</i> システムの構築とその有用性に関する研究
論文審査委員	教授 木村聡城郎 教授 黒崎勇二 教授 齋藤 寛

学位論文内容の要旨

近年、製薬企業で新しく合成・選択された医薬品候補化合物において、水に対する溶解性が乏しく、経口剤としての開発が困難となるケースが数多く報告されている。そこで、本研究では難溶解性薬物の経口投与後の吸収率を *in vitro* において精度良く予測することを目的として、消化管内での溶解と膜透過を一連の過程として同時に評価できる新しい吸収性評価システム(dissolution/permeation system: D/P system)を考案し、その有用性に関して詳細な検討を行った。

D/P system は side-by-side 型の chamber から成り、その中央にヒト消化管上皮粘膜層のモデル膜として Caco-2 単層膜を装着して用いた。D/P system の管腔側溶液に、様々な溶解性・膜透過性を有する 13 種類の薬物を固形剤として添加し、一定時間内に漿膜側へ透過した薬物の膜透過量を測定した結果、各薬物の膜透過率とヒト経口吸収率との間に sigmoid 型の良好な相関性が認められた。この相関関係を用いることにより、難溶解性薬物のヒトにおける吸収率を *in vitro* において精度良く予測出来ることが明らかとなった。さらに、管腔側に絶食時および摂食時の消化管内モデル液を適用し、難溶解性薬物の経口吸収に及ぼす食事の影響について検討を行ったところ、albendazole や quazepam の様に食事によって経口吸収率が增大する薬物の吸収率の変動を定量的に評価することが可能であった。また、極めて溶解性の低い danazol の自己乳化型製剤を作成し、製剤化による吸収改善効果について D/P system を用いて検討を行ったところ、*in vivo* での臨床試験と一致した結果が得られた。

以上の結果より、著者が構築したD/P systemは、難溶解性薬物のヒトにおける経口吸収性及び食事や製剤化の影響を、*in vitro*で簡便かつ定量的に評価出来る極めて有用なシステムであると考えられた。

論文審査結果の要旨

近年、製薬企業で新しく合成・選択された医薬品候補化合物において、水に対する溶解性が乏しく、経口剤としての開発が困難となるケースが数多く報告されている。本論文は、難溶性薬物の経口投与後の吸収率を *in vitro* において精度良く予測することを目的として、消化管内での溶解と膜透過を一連の過程として同時に評価できる新しい吸収性評価システム (dissolution/permeation system: D/P system) を考案し、その有用性に関して詳細な検討を行った研究結果をまとめたものである。

D/P system は side-by-side 型の chamber から成り、その中央にヒト消化管上皮粘膜層のモデル膜として Caco-2 単層膜を装着して用いた。D/P system の管腔側溶液に、様々な溶解性・膜透過性を有する 13 種類の薬物を固形剤として添加し、一定時間内に漿膜側へ透過した薬物の膜透過量を測定した結果、各薬物の膜透過率とヒト経口吸収率との間に sigmoid 型の良好な相関性を認めた。この相関関係を用いることにより、難溶性薬物のヒトにおける吸収率を *in vitro* において精度良く予測出来ることを明らかにした。さらに、管腔側に絶食時および摂食時の消化管内モデル液を適用し、難溶性薬物の経口吸収に及ぼす食事の影響について検討を行ったところ、albendazole や quazepam の様に食事によって経口吸収率が増大する薬物の吸収率の変動を定量的に評価することが可能であることを示した。また、極めて溶解性の低い danazol の自己乳化型製剤を作成し、製剤化による吸収改善効果について D/P system を用いて検討を行ったところ、*in vivo* での臨床試験と一致した結果を得た。

以上、本論文は、著者が構築した D/P system が、難溶性薬物のヒトにおける経口吸収性及び食事や製剤化の影響を、*in vitro* で簡便かつ定量的に評価出来る極めて有用なシステムであることを示したもので、博士（薬学）の論文に値するものと判定する。