

氏 名 永原 直樹

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位授与番号 博甲第3400号

学位授与の日付 平成19年 3月23日

学位授与の要件 自然科学研究科生体機能科学専攻

(学位規則第4条第1項該当)

学位論文の題目 胃粘膜付着性細粒剤に関する研究

論文審査委員 教授 木村聰城郎 教授 齋藤 寛 助教授 檜垣 和孝

### 学位論文内容の要旨

本研究では小腸上部に吸収部位特異性のある薬物の徐放性製剤化、胃局所で効果を発現する *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌薬の直接作用増強を目的に胃内滞留型製剤の開発を試みた。シングルユニット型製剤に比べ胃排泄速度のバラツキが少ないマルチプルユニット型の製剤として、薬物と付着性ポリマーをワックスマトリックス細粒中に均一に分散させた胃粘膜付着能を有する経口徐放性細粒剤 (胃粘膜付着性細粒剤, Adhesive Micromatrix System ; AdMMS) を開発し、システムの有効性評価に関する研究を行った。

まず、ヒトにおける AdMMS の有効性を確認することを目的に、吸収部位特異性を有するモデル薬物 (フロセミドまたはリポフラビン) を含有する AdMMS をヒトに投与後の吸収性を、同様の放出特性を示す非付着性製剤 (MMS) の吸収性と比較した。その結果、両薬物とも AdMMS 投与群は MMS 投与群に比べて顕著に高い吸収を示した。これは AdMMS 化によって薬物の胃内滞留時間が延長したことによると考えられ、ヒトにおける有効性を確認することができた。

次に、AdMMS のヒト有効性を予測することのできるモデル動物の選択および AdMMS からの薬物放出機構の解明を試みた。ヒトでの有効性評価で用いたフロセミド含有 AdMMS と MMS の吸収性比較をラット、イヌおよびサルを用いて行った。その結果、サルはヒトと全く異なる結果を示し、AdMMS を評価するモデル動物としては適していない事が明らかとなった。一方、ラットおよびイヌはヒトと同様の結果を示し、AdMMS のヒトでの有効性を予測することのできるモデル動物であることが確認できた。ラットは取り扱いの簡便さから初期検討段階における処方スクリーニングに有用であり、イヌはカプセル剤などのヒト用製剤を投与できることから、非臨床試験段階における製剤の最終確認に有用であると考えられた。また、AdMMS からの薬物放出速度は外部攪拌力の影響は受けないが、薬物の溶解性には依存すること、および、AdMMS からの薬物放出機構は AdMMS 粒子内部の拡散が律速であることが明らかとなった。

最後に、薬物の AdMMS 化による胃内での直接作用増強の可能性を検討した。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌作用を有するアモキシシリンを AdMMS 化することで胃内滞留時間が延長する事を確認した後、*H. pylori* 感染砂ネズミ胃炎モデルに投与した結果、AdMMS 投与群は対照とした懸濁液投与群に比べ *H. pylori* 除菌効果を有意に高めることが明らかとなった。また、*H. pylori* を完全除菌することで胃炎を完全治癒することも確認できた。

本研究結果から、AdMMS は消化管からの吸収に部位特異性がある薬物を有効に徐放化できるシステムでありその作用はヒトにおいても有効であること、AdMMS を評価するモデル動物としてはラットおよびイヌが有用であることを明らかにできた。また、AdMMS 化によってアモキシシリンの抗 *H. pylori* 効果が増強したことから、薬物の胃内での直接作用を高めることができることも証明できた。今後、AdMMS はヒトにおける *H. pylori* 除菌療法において安全で有効なシステムとなることが期待された。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、小腸上部に吸収部位特異性のある薬物の徐放性製剤化、胃局所で効果を発現する *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌薬の直接作用増強を目的に胃内滞留型製剤の開発を試み、その結果を論述したものである。

シングルユニット型製剤に比べ胃排泄速度のバラツキが少ないマルチプルユニット型の製剤として、薬物と付着性ポリマーをワックスマトリックス細粒中に均一に分散させた胃粘膜付着能を有する経口徐放性細粒剤（胃粘膜付着性細粒剤、Adhesive Micromatrix System ; AdMMS）を開発し、システムの有効性評価に関する研究を行った。

まず、ヒトにおける AdMMS の有効性を確認することを目的に、吸収部位特異性を有するモデル薬物（フロセミドまたはリポフラビン）を含有する AdMMS をヒトに投与後の吸収性を、同様の放出特性を示す非付着性製剤（MMS）の吸収性と比較した結果、両薬物とも AdMMS 投与群は MMS 投与群に比べて顕著に高い吸収を示し、ヒトにおける有効性を確認することができた。

次に、AdMMS のヒト有効性を予測することのできるモデル動物の選択および AdMMS からの薬物放出機構の解明を試みた。ヒトでの有効性評価で用いたフロセミド含有 AdMMS と MMS の吸収性比較をラット、イヌおよびサルを用いて行った。その結果、サルはヒトと全く異なる結果を示し、AdMMS を評価するモデル動物としては適していない事が明らかとなった。一方、ラットおよびイヌはヒトと同様の結果を示し、AdMMS のヒトでの有効性を予測することのできるモデル動物であることが確認できた。

さらに、薬物の AdMMS 化による胃内での直接作用増強の可能性を検討した。*H. pylori* 除菌作用を有するアモキシシリンを AdMMS 化することで胃内滞留時間が延長する事を確認した後、*H. pylori* 感染砂ネズミ胃炎モデルに投与した結果、AdMMS 投与群は対照とした懸濁液投与群に比べ *H. pylori* 除菌効果を有意に高めることが明らかとなった。また、*H. pylori* を完全除菌することで胃炎を完全治癒することも確認できた。

以上のように、本論文は、AdMMS が消化管からの吸収に部位特異性がある薬物を有効に徐放化できるシステムでありその作用はヒトにおいても有効であること、AdMMS を評価するモデル動物としてはラットおよびイヌが有用であることを明らかにし、また、AdMMS 化によってアモキシシリンの抗 *H. pylori* 効果が増強したことから、薬物の胃内での直接作用を高めることができることも証明するなど優れた論文であり、博士（薬学）の論文に値すると判定する。