

氏名	古林 呂之
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4214号
学位授与の日付	平成19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	薬物の経鼻吸収性評価システムの開発とその有用性に関する研究
論文審査委員	教授 木村聰城郎      教授 黒崎 勇二      准教授 檜垣 和孝

#### 学位論文内容の要旨

本研究は、生理的条件に基づいた実験方法を用いて、鼻腔内投与後の薬物吸収動態を詳細に検討し、得られた結果に基づいて、鼻腔内投与後の薬物吸収性評価システムを開発することを目的としている。鼻腔内投与後の薬物は、鼻粘膜から吸収されると同時に、鼻腔内に存在する mucociliary clearance (MC) と呼ばれる排出機構により、投与液とともに咽頭側へ排出され、その後、消化管からも吸収される。吸収性評価システムを構築するためには、鼻腔内投与後の薬物吸収動態の詳細を明らかにする必要がある、まず、鼻腔内投与後の吸収率を求め、鼻腔及び消化管からの吸収率への分離評価を試みた。鼻腔からの吸収率と Caco-2 培養細胞層透過性との間に良好な相関関係を有することを明らかにし、細胞層透過性から経鼻吸収性を推定できる可能性を示した。また、消化管からの吸収率と細胞層透過性との関係から、薬物経鼻吸収性に MC が深く関わっていることを明らかにした。次に、MC を速度論的に解析した結果を組み込んだ吸収率推定モデルを考案し、薬物の細胞層透過性のみから経鼻吸収性を評価できるシステムを構築した。さらに、投与液粘性の MC に対する影響について検討した結果、投与液の粘性により MC が質的に変化することが示されたが、評価システムはこの MC の変化にも対応可能であることを明らかにした。吸収率の変化を検討したところ、粘性の増大に伴い吸収率の改善が観察されたが、粘性が非常に高い場合、吸収が低下することが明らかとなった。投与液の粘性の影響を *in vitro* 透過実験により詳細に検討した結果、膜表面における薬液の広がりへの抑制に伴う有効吸収表面積の減少が、吸収低下の原因の一つであることを明らかにした。本研究で得られた知見は経鼻投与型剤の開発にとって重要な情報であり、開発推進の一助となることを期待する。

## 論文審査結果の要旨

本論文では、生理的条件に基づいた実験方法を用いて、鼻腔内投与後の薬物吸収動態を詳細に検討し、得られた結果に基づいて、鼻腔内投与後の薬物吸収性評価システムを開発することを目的として行った研究結果が論述されている。鼻腔内投与後の薬物は、鼻粘膜から吸収されると同時に、鼻腔内に存在する mucociliary clearance (MC) と呼ばれる排出機構により、投与液とともに咽頭側へ排出され、その後、消化管からも吸収される。吸収性評価システムを構築するためには、鼻腔内投与後の薬物吸収動態の詳細を明らかにする必要がある。まず、鼻腔内投与後の吸収率を求め、鼻腔及び消化管からの吸収率への分離評価を試みている。鼻腔からの吸収率と培養細胞層透過性との間に良好な相関関係を有することを明らかにし、細胞層透過性から経鼻吸収性を推定できる可能性を示している。また、消化管からの吸収率と細胞層透過性との関係から、薬物経鼻吸収性に MC が深く関わっていることを明らかにした。次に、MC を速度論的に解析した結果を組み込んだ吸収率推定モデルを考案し、薬物の細胞層透過性のみから経鼻吸収性を評価できるシステムを構築している。さらに、投与液粘性の MC に対する影響について検討した結果、投与液の粘性により MC が質的に変化することが示されたが、評価システムはこの MC の変化にも対応可能であることを明らかにした。吸収率の変化を検討したところ、粘性の増大に伴い吸収率の改善が観察されたが、粘性が非常に高い場合、吸収が低下したため、投与液の粘性の影響を *in vitro* 透過実験により詳細に検討した結果、膜表面における薬液の広がりや抑制に伴う有効吸収表面積の減少が、吸収低下の原因の一つであることを明らかにした。これらは経鼻投与型製剤の開発にとって重要な情報であり、開発推進に貢献できる研究結果をまとめたもので、博士(薬学)の論文に値すると判定する。