

氏名	綱島 大介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博乙第 4455 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	難水溶性薬物タクロリムスの徐放性固体分散体顆粒製剤の設計に関する研究
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 (主査) 教授 成松 鎮雄 准教授 上田 真史

学位論文内容の要旨

タクロリムスは藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）により開発された免疫抑制剤であり、その速溶性製剤 Prograf[®]カプセル（Prograf）は通常 1 日 2 回投与で臓器移植時の拒絶反応抑制剤として使用されている。しかしながら、免疫抑制剤のように治療効果が生死にかかわる薬剤でさえ、薬物治療に対する低アドヒアランスが原因と考えられる死亡例や再移植例が報告されている。そこで、著者は経口投与後の製剤からの薬物放出を徐放化し、血中薬物濃度を持続化させて服薬回数を 1 日 1 回とすることで服薬アドヒアランス向上させるタクロリムスの徐放性製剤を設計することを目的に研究を行った。

ヒト消化管からのタクロリムスの吸収特性を評価したところ、タクロリムスは小腸上部での吸収が他の部位と比較して若干低下する傾向があるものの、十二指腸から大腸まで部位によらず、ほぼ同程度の吸収性である事が示唆された。従って、製剤の徐放化により血中濃度を持続化させるというタクロリムスの徐放性製剤化のコンセプトは妥当であると考えられた。

またタクロリムスは難水溶性の薬物であるため、徐放性製剤設計においては製剤への薬物徐放性能の付与と共に、薬物の溶解度改善も必要と考えられた。そこで、徐放性基剤であるエチルセルロースを担体として固体分散体とすることにより、タクロリムスの徐放性能と溶解度改善を両立させた徐放性固体分散体顆粒（ERG）を調製することを考案した。調製した ERG は放出試験において持続的な薬物放出を示し、その放出プロファイルは Higuchi 式

で説明されたことから、薬物放出は製剤内の薬物の拡散により律速されているものと推定された。薬物放出速度と処方中の乳糖配合量の間には比例関係が認められ、乳糖配合量により薬物放出速度を任意に調整出来ることが明らかとなった。また、過飽和試験においては、結晶タクロリムスの溶解度を大きく（5倍以上）超える過飽和溶解特性を示し、特に、ヒドロキシプロピルセルロースを配合した処方においては、試験開始後24時間後でも過飽和が維持されていた。カニクイザルを用いた経口吸収性試験では、Prografと比較して、最高血中濃度（ C_{max} ）の低下、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）の遅延、血中平均滞留時間（MRT）の延長を示しつつ、かつPrografと同等の血中濃度-時間曲線下面積（AUC）を示し、同ERGがin vivo環境においても、薬物の持続的な放出と過飽和維持による、吸収の持続、改善が達成できていることが示唆された。

ヒト適用製剤の設計においては、まず文献値などを参考に確立した製剤経口投与後の血中濃度推移予測モデルに基づき、製剤性能の目標（ C_{max} はPrografの2分の1以下、AUCはPrografと同等）を満足すると推定された2処方について、製品化/工業化を考慮して最適なERG粒子径範囲を設定した。調製した2種類のヒト適用製剤と対照としてPrografについて、ヒトにおいて経口吸収性を検討したところ、いずれの製剤もAUCはPrografと同等のAUC、 C_{max} は2分の1以下となる、目標を満たすものであった。試験した2製剤のうち、特にin vitroでの放出が遅い製剤の方が、AUC値がよりPrografに近く、 C_{max} の低下も大きかったことから、最適な製剤と考えられた。

論文審査結果の要旨

1) 研究目的の評価

本研究は、免疫抑制剤タクロリムスの1日1回投与を可能にする徐放性経口投与製剤の製剤設計に向けて、合理的な研究を実施し、その成果を論文として取り纏めたもので、研究目的は博士（薬学）の学位論文として十分に妥当である。

2) 研究手法に関する評価

上記目的のために、ヒト消化管部位吸収試験、徐放性固体分散体顆粒の調製と評価、サル経口吸収試験、ヒト経口吸収試験などを系統的に行っており、研究方法も妥当である。

3) 研究の結果と考察の評価

提出された学位論文は、免疫抑制剤タクロリムスの1日2回投与の市販製剤Prografと同等のAUCを示し、かつ最高血中濃度が2分の1以下になることを目指した徐放性固体分散体顆粒から成る徐放性経口投与製剤の製剤設計を進める研究過程について詳述されており、研究結果に関する考察は的確であった。審査委員からの論文内容に関する質問に対する質疑応答も的確であった。論述されている知見は、ヒト消化管部位吸収特性を踏まえた徐放性製剤の設計という点で新たな製剤化指針となる得る知見であった。

4) 審査結果

以上のように本論文は今後の徐放性経口投与製剤研究に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士（薬科学）の学位に値するものと判断した。