

氏名	五味 真人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学専攻
学位授与番号	博甲第 7124 号
学位授与の日付	令和 6 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	クロスカルメロースナトリウムの塩基性環境下における高吸水性ゲル化を利用した新規徐放化システムの開発
論文審査委員	教授 上田 真史 (主査) 准教授 井上 剛 准教授 松本 准

### 学位論文内容の要旨

徐放性製剤は、血中濃度の維持と服用回数の軽減を可能とすることから、その有用性は高い。一方で、理想的な経口徐放性製剤の開発には、1) 薬物制御機能の付与、2) 経時保管後の薬物放出性の維持、3) 胃などの機械的ストレスに対する十分な強度の維持、4) 消化管下部における優れた薬物放出及び吸収、の各課題がある。

そこで、本研究では、上記の課題を克服可能な徐放性製剤の開発を目指し、錠剤に速やかな崩壊機能を付与する崩壊剤として用いられるクロスカルメロースナトリウム (CCS) が塩基性環境下でゲル構造を形成する点に着目し、CCS を用いた新規徐放化システム (Alkalized CCS-HPMC (ACSH) SR システム) を構築し、種々の検討を行い、以下の結果を得た。

- CCS とアルカリ化剤を組み合わせることで、製剤からの薬物の放出が制御された。
- 適切な量のアルカリ化剤を配合することで、CCS を含む製剤の放出安定性の課題を克服できることが示唆された。
- CCS とアルカリ化剤を組み合わせた製剤に HPMC を加えること (ACSH SR システム) で、酸性条件下での崩壊試験において錠剤は崩壊せず、経口投与後、胃など蠕動運動による物理的・機械的ストレスに耐えうる十分な強度を有することが推定された。
- ACSH SR システムは、中性条件のみならず酸性条件下においても薬物の放出が抑制されたことから、生理学的 pH 下で広く放出制御可能であることが示唆された。
- ACSH SR システムからのアセトアミノフェンの放出は、数理学モデルによる Fitting 解析により、表面付近に分布するアセトアミノフェンの初期における急速な溶解と、その後の錠剤中に形成されたゲル層内の拡散によって、放出制御されているものと考えられた。
- ACSH SR システムは酸性薬物であるイブプロフェン及び塩基性薬物であるニカルジピン塩酸塩においても薬物放出の制御が可能であったことから、広範な薬物に適用可能であると考えられた。一方で、ニカルジピン塩酸塩の薬物放出は、アセトアミノフェン及びイブプロフェンと異なっていたため、ACSH SR システムの塩基製薬物への適用においては、薬物に対する製剤中のアルカリ化剤の効力を考慮する必要があり、錠剤中のアルカリ化剤の配合量について、薬物ごとにより詳細な検

討を行う必要があると考えられた。

- ACSH SR システムは、消化管水分環境の不良な消化管下部においても優れた吸水性及び浸水性を示すとともに、適度な徐放性を維持することから、広範な消化管領域において薬物吸収を可能とする有用な徐放性製剤であると考えられた。
- ビーグル犬を用いた *in vivo* 経口吸収試験において、ACSH SR システムにより中性モデル薬物アセトアミノフェンの血中濃度が持続化されることを明らかにした。

本研究により得られた知見は、徐放性製剤の設計において有益な情報を提供するものと考えられ、複数の医薬品に適用し、患者の服薬アドヒアランス向上に繋がるものと期待される。

### 論文審査結果の要旨

提出された学位論文初稿は、個々の研究結果に対する考察はなされていたものの、得られた研究成果の発展性・一般化可能性や限界についての言及がない、考察の一部に誤りがある、統計解析に基づかない主観的な主張が散見されるなど、改訂が必要と判断された。7月29日に口頭試問を実施し、論文内容の詳細を確認するとともに、上記懸念点を伝えて改訂版の提出を求めた。提出された改訂版では、概ね適切な修正がなされていたが、用いられている統計解析手法の妥当性についての疑義があり、再度の改訂を求めた。

再改訂版では、これまでに指摘した事項の全てに適切な修正が行われており、博士論文としての質・量がともに担保されたものであった。予備審査（発表会）に対する審査報告に記載した通り、研究成果については新規性・進歩性があり、当該研究領域のさらなる進展に貢献するものである。これまでの審査過程を通じて、主たる論文内容が申請者の研究成果であることも確認できたことから、審査結果を「合」と判断した。