

氏名	前 田 弘 雄
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2607号
学位授与の日付	平成15年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	医療用高分子を用いた薬物放出制御製剤の設計と特性解析に関する研究
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 教授 木村 聰城郎 教授 川崎 博己

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

医療用高分子であるシリコンおよびコラーゲンを担体として用いた薬物放出制御製剤について、薬物放出を支配する因子の把握および薬物物性を考慮した放出制御設計方法の構築の過程を通じて、製剤技術としての体系化を目指した。本研究では、動物用駆虫薬イベルメクチン (IVM)、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子 (rhG-CSF) および遺伝子組換えヒト骨形成タンパク質-2(rhBMP-2)の放出制御製剤の設計とその特性解析を行なった。

IVMの放出制御製剤の設計では、“薬物を含有するシリコンマトリックスを内層成分とし、その側面をシリコンの外層で被覆した二重構造を有する円柱状のカバードロッドタイプの徐放性製剤” (CRシリコン製剤) を設計し、直線的な長期の放出を実現した。イヌでの持続性と感染防御効果が確認された。さらにIVMの製剤設計を発展させて、効率的なCRシリコン製剤の設計方法の確立を目的に、放出制御因子についての解析を行なった。新規に設計した二方向性溶出セルによる放出試験などにより、放出挙動とその制御因子の関連を明確にし、製剤設計の要点を示した。また、製剤開発で製剤評価を迅速化する必要から、放出特性の加速評価方法の確立を行なった。メタノール添加系が、リン酸緩衝液系を反映する加速試験法として有用であることを明らかとし、製剤設計の迅速化を可能とした。

初期バーストを回避した持続性に優れたrhG-CSF放出制御製剤の設計を目的に、コラーゲンを担体としたマトリックスタイプの徐放性製剤“ミニペレット (MP) の側面をコラーゲンで被覆した二重構造ミニペレット (DL-MP) を新たに設計した。被覆と添加剤の効果により、正常ラットの血中濃度をほぼ1週間維持し、白血球の持続的な増加促進効果を達成した。さらにこのDL-MPの種々のタンパクへの適用に対して効率的な製剤設計方法の確立を目的に、放出制御因子について解析し、放出プロファイルを特徴づける因子を明らかとした。さらに、生理条件で難溶性のrhBMP-2に対する新規な放出制御方法の設計を行い、特定の添加剤により生体内投与後のMPの崩壊性とrhBMP-2の溶解性を付与することによる放出促進効果を見出した。続いて放出性と骨形成効果の関係を明らかにし、今後の骨折治療や骨折予防への応用が期待される製剤であることを示した。

以上のように、3種の放出制御製剤を設計し、さらに薬物の放出を支配する因子について解析することで、薬物物性とシリコンやコラーゲンの物性の双方の関連性を明らかにした。本研究において設計および解析を行なった被覆 (二重) 構造の剤形および添加剤による薬物放出制御方法は、種々の薬物に適用可能であることから、今後、多種多様な薬物療法に展開されると考える。

論文審査結果の要旨

本研究では、医療用高分子を用いた長期間持続放出制御可能な Drug Delivery System (DDS)として、シリコーンを用いた“薬物を含有するシリコーンマトリックスを内層成分とし、その側面をシリコーンの外層で被覆した二重構造を有する円柱状のカバードロッドタイプの徐放性製剤 (CRシリコーン製剤) ”、および“コラーゲンを用いたミニペレット製剤 (MP) の側面をコラーゲンで被覆した二重構造ミニペレット製剤 (DL-MP製剤) ”を新規に考案し、これら放出制御型DDSからの薬物放出機構とその制御方法について系統的な研究を行い、以下の新知見を明らかとしている。1) 動物用駆虫薬イベルメクチンを含有するCRシリコーン製剤を設計し、被覆層と薬物の溶解性の修飾により長期間のゼロ次放出が可能であることを示し、本剤におけるイヌでの長期血中薬物濃度の維持およびノミに対する感染防御効果を確認した。2) 新規に設計した二方向性溶出セルを用いて、製剤断面からの薬物放出と薬物溶解性、および製剤側面からの薬物放出と薬物のシリコーン膜透過性、がそれぞれ良好な相関性を有することを明らかにした。3) 放出特性の*in vitro*加速評価方法を開発した。4) DL-MP製剤とすることにより単層のMP製剤で問題となっていたrhG-CSFの初期バーストを効果的に抑制し、コンドロイチン硫酸の添加で放出動態を制御できることを明らかにした。5) DL-MP製剤では外層のコラーゲン密度が放出制御機構に深く関係することを明らかにした。6) 難溶性の薬物 (rhBMP-2) にMPを応用する場合の放出制御方法としてグルタミン酸などの添加剤による製剤の崩壊性とrhBMP-2の溶解性向上が有効であることを見出した。

以上、本研究は医療薬学分野における高機能DDS医薬品開発に関する新規な知見を与えるものであり、本研究の学術的意義は高く、博士 (薬学) の学位に値するものと判断した。