

氏名	藤岡 由嗣
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3606 号
学位授与の日付	平成 20 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 1 項該当)
学位論文の題目	難溶解性薬物グリセオフルビンの経口吸収動態の速度論的解析・予測 及びその製剤学的改善に関する研究
論文審査委員	教授 木村 聡城郎 教授 齋藤 寛 教授 黒崎 勇二

### 学位論文内容の要旨

近年開発されている多くの新薬候補化合物には、溶解性や吸収性に乏しいものが少なくなく、経口製剤としての開発が困難となる場合が多い。そこで本研究では、Biopharmaceutics Classification System (BCS) において class II (難溶解性・易吸収性) に属するグリセオフルビンをモデル薬物として選択し、粉末としてラットに経口投与した際の吸収動態について、速度論的な解析・予測を試みた。

吸収動態の解析と予測は、消化管内の薬物移行性と、消化管各部位における吸収性に基づいた解析を可能とする GI-Transit-Absorption model (GITA model) を用いて行った。GITA model を用いた解析の結果、グリセオフルビンの平均血漿中濃度推移は、新たに考案した溶媒である MREVID (medium reflecting *in vivo* dissolution) より求めた溶解速度定数を利用することにより、良好に予測することができた。更に、大きな個体間変動を示した個々のラットの血漿中濃度推移も、各ラットの盲腸到達時間より推定した消化管内移行速度定数や deconvolution 法を利用することにより求めた *in vivo* 溶解速度定数を GITA model に適用することにより、良好に描写することに成功した。

しかし、依然として、大きな個体間変動を示すグリセオフルビンの吸収挙動を個々に予測することは非常に困難であると考えられた。そこで、吸収動態における大きな個体間変動の主な原因と考えられる *in vivo* 溶解挙動を改善するために、溶解性を改善する製剤学的手法である Self-microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) を利用したグリセオフルビン製剤を調製し、バイオアベイラビリティの改善と共に吸収動態における個体差の軽減を試みた。また、SMEDDS 製剤の消化管内移行性、及びマイクロエマルジョンからの薬物放出性にも着目し、より *in vivo* を反映した GITA model を構築し、SMEDDS 製剤経口投与後の血漿中グリセオフルビン濃度時間推移の予測を行った。

その結果、SMEDDS 製剤化することにより粉末経口投与時に観察された溶解過程に依存する大きな個体間変動を軽減し、かつバイオアベイラビリティの改善に成功した。また、新たに構築した GITA model を用いることにより、SMEDDS 製剤投与後の吸収挙動のより正確な予測に成功した。

以上、本研究で得られた結果は、BCS class II に属する難溶解性・易吸収性薬物の *in vivo* 吸収挙動の評価と予測、更にはその経口製剤としての製剤設計に対し、有益な情報を提供できるものと考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、Biopharmaceutics Classification System (BCS) において class II (難溶解性・易吸収性) に属するグリセオフルビンをモデル薬物として選択し、粉末としてラットに経口投与した際の吸収動態について、速度論的な解析・予測を行った結果を論述している。

GI-Transit-Absorption model (GITA model) を用いた解析の結果、グリセオフルビンの平均血漿中濃度推移は、新たに考案した溶媒である MREVID (medium reflecting *in vivo* dissolution) より求めた溶解速度定数を利用することにより、良好に予測することができた。更に、大きな個体間変動を示した個々のラットの血漿中濃度推移も、各ラットの盲腸到達時間より推定した消化管内移行速度定数や deconvolution 法を利用することにより求めた *in vivo* 溶解速度定数を GITA model に適用することにより、良好に描写することに成功した。

しかし、依然として、大きな個体間変動を示すグリセオフルビンの吸収挙動を個々に予測することは非常に困難であり、吸収動態における大きな個体間変動の主な原因と考えられる *in vivo* 溶解挙動を改善するために、溶解性を改善する製剤学的手法である Self-microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) を利用したグリセオフルビン製剤を調製し、バイオアベイラビリティの改善と共に吸収動態における個体差の軽減を試みた。また、SMEDDS 製剤の消化管内移行性及びマイクロエマルジョンからの薬物放出性にも着目し、より *in vivo* を反映した GITA model を構築し、SMEDDS 製剤経口投与後の血漿中グリセオフルビン濃度時間推移の予測を行った。その結果、SMEDDS 製剤化することにより粉末経口投与時に観察された溶解過程に依存する大きな個体間変動を軽減し、かつバイオアベイラビリティの改善に成功した。また、新たに構築した GITA model を用いることにより、SMEDDS 製剤投与後の吸収挙動のより正確な予測に成功した。

以上、本論文は、BCS class II に属する難溶解性・易吸収性薬物の *in vivo* 吸収挙動の評価と予測、更にはその経口製剤としての製剤設計に対し、新規性に富む内容を論述したもので、本研究領域の進歩に貢献できるものであり、博士（薬学）の論文として合格と判定する。