

氏名	成瀬 守
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位記授与番号	博乙第 4418 号
学位授与の日付	平成 26 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	新規 N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬 CNS5161 の経皮吸収型製剤化に関する研究
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 (主査) 教授 森山 芳則 准教授 上田 真史

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

難治性の神経因性疼痛治療のための新規 NMDA 受容体拮抗薬 CNS5161 を経皮吸収型製剤として実用化することを目的に種々の検討を行った。まず、CNS5161 とその塩酸塩の物理化学特性を検討した結果、CNS5161 がその塩酸塩に比べて良好な経皮吸収性が期待できることが確認された。次に、物理化学特性の異なる 6 種の感圧粘着剤 (Pressure-Sensitive Adhesive: PSA) について、物理化学特性、薬物放出性及び皮膚透過性を検討した結果、Silicone PSA が十分な粘着性を持ち、放出性及び皮膚透過性において最も優れていることが明らかとなった。次に、CNS5161 の添加濃度の最適化のため 1~14% の 8 濃度の CNS5161 を含有した Silicone PSA について検討した。その結果、薬物濃度が 1~8% の Silicone PSA では、定常状態での皮膚透過速度が放出速度定数に比例して上昇したが、薬物濃度が 8% 以上では放出速度定数が上昇したにも関わらず、定常状態での皮膚透過速度は増加しなかった。そこで、皮膚中薬物濃度に対する皮膚透過クリアランスを求めたところ、CNS5161 の添加濃度 2~14% まで 0.2h^{-1} とほぼ一定であり、皮膚中の薬物濃度が、駆動力として CNS5161 の皮膚透過性を制御していることが示唆された。次に、種々の吸収促進剤を用いて CNS5161 の皮膚透過性を検討した結果、Propylene Glycol (PG, 1.5%)、Diisopropyl Adipate (DIA, 3%)、Polyvinyl-pyrrolidone (PVP, 5%) を含む 3 成分系 (PG-DIA-PVP 製剤) で、コントロールに対して、約 1.8 倍と高い皮膚透過性が得られた。同製剤適用時には、皮膚透過クリアランスがコントロールの約 2.6 倍と有意に高く、皮膚中の CNS5161 の拡散性を高めることが透過改

善につながったものと考えられた。また、ヒトに貼付後、定常状態において有効血中薬物濃度を得るために必要な製剤面積を推定したところ、57 cm²と見積もられ、より利便性に優れた経皮吸収型製剤を得ることができた。次に、神経因性疼痛モデルを用いて薬理的有効性を評価した結果、PG-DIA-PVP 製剤が最大の薬理作用を示した。同製剤は、皮膚一次刺激性の評価においても、軽度の紅斑や浮腫が生じたのみで、プラセボ群と共に“軽度刺激性”に分類され、安全性も高いことが明らかとなった。

以上、神経因性疼痛治療薬 CNS5161 の経皮吸収型製剤化を目指し、最適な PSA として Silicone PSA を選択し、薬物濃度の最適化及び吸収促進剤の利用により、十分な皮膚透過性、薬理的有効性を示す PG-DIA-PVP 製剤を見出すことに成功した。同製剤は皮膚刺激性も許容されるレベルを示し、実用可能な有望な製剤であることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

1) 研究目的の評価

本研究は、新規N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬CNS5161の経皮吸収型製剤を製剤設計する際の粘着剤組成物の最適化に関し、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、各種粘着剤組成物について、CNS5161の放出特性、皮膚透過特性、神経因性疼痛モデルを用いた鎮痛効果評価、皮膚刺激性評価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、神経因性疼痛治療薬CNS5161の経皮吸収型製剤化を目指し、最適な感圧粘着剤（PSA）としてSilicone PSAを選択し、薬物濃度の最適化および新規配合の吸収促進剤の添加により、ヒトに適用した際に十分な皮膚透過性および薬理的有効性が期待される有望な製剤組成物を見出す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。論文中に述べられている知見は、PSAに新たな製剤学的機能を付与する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経皮吸収型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（薬学）の学位に値するものと判断した。