

氏名（本籍）	菱川 慶裕（秋田県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第166号
学位授与年月日	平成28年9月20日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	経口ゼリー剤からの薬物放出制御技術に関する研究
論文審査委員	主査 近藤 伸一 副査 北市 清幸 副査 寺町 ひとみ

論文内容の要旨

近年、世界規模で高齢化率が上昇している。そのような背景の中、医薬の分野においては、服薬コンプライアンスやアドヒアランスの向上を目的とした、易服用性製剤の開発が盛んに進められている。中でも経口ゼリー剤は、適度な流動性と容易な咀嚼性から嚥下機能が低下した高齢者でも服用し易い優れた剤形の一つとして注目されている。本研究では、優れた服用性を有しつつ、ゲルからの薬物放出制御が可能な経口ゼリー剤を設計することを目指し研究を行った。まず、ゲルからの薬物放出の制御と関係が深いと思われた網目構造の解析を行い、モデル薬物の拡散係数との関係を明らかにした。その結果を踏まえ、製剤化候補化合物のゲル放出の抑制の可能性を評価し、ゲル処方により放出抑制、苦味マスキングの可能性を見出した。

1. ゲルの網目構造と薬物放出特性の関係性評価

医薬品添加物として実績のあるカンテン（Ag）、キサントガム（Xa）及びローカストビーンガム（Lo）でゲルを設計し、ゲルの網目構造の違いを解析した。その結果、Agは網目が粗く、Xa-Loは密な構造であることが明らかとなった。Agゲル、Xa-Loゲルのいずれの場合もゲル強度と網目サイズ（架橋点間距離）は反比例の関係にあった。また、粗及び密な網目構造を持つAg及びXa-Loそれぞれにおいて、ゲルの網目構造がゲルからの薬物放出挙動に及ぼす影響を確認するため、これらゲル中にモデル薬物のアセトアミノフェンを含むさせ、放出挙動を評価した。その結果、Agは即放性であったのに対し、Xa-Loゲルは放出性が遅くなった。これらの結果から、放出特性は網目サイズの影響を受けることを確認し、ゲルを組み合わせることで放出挙動を制御できる可能性を見出した。

2. ゲル中の薬物拡散挙動の評価と制御

Agゲルを膜状化し、モデル物質の拡散挙動を評価した。Ag濃度とゲル強度は比例関係にあったが、拡散係数は一定の値を示した。一方、モデル物質の分子量との関係について評価した結果、分子の拡散において一般的に確認されている分子量との反比例の関係はAgゲル中においても成立することを明らかにした。さらに、Agに対し、Xa-Loの配合比率を変えて拡散挙動を評価した結果、Xa-Loの配合割合に比例し、拡散係数が小

さくなることを明らかにした。モデル物質を包含したゲルキューブで放出特性を検証した結果、種々のモデル物質において、Ag に対し Xa-Lo の配合割合が高くなるほど物質の放出が遅くなることを確認した。これまで即放性を示していたゲルにおいて、放出性を遅延させるようにコントロールできることが明らかとなった。

3. 経口ゼリー剤に対する薬物放出制御技術の適用可能性検討

強い苦味を有するレボフロキサシンを Xa-Lo ゲル及び Ag ゲル中に包含し、苦味マスキング効果を確認した。味認識装置による評価では、Ag ゲルで苦味応答が認められたのに対し、Xa-Lo ゲルは苦味応答が認められず、有意にマスキング効果が得られていることを明らかにした。

以上、Ag と Xa-Lo が構築するゲルの物性と網目構造ならびに拡散挙動を評価し、ゲル基剤の配合割合を変えることで、薬物の放出制御が可能であることを見出した。また、実用面においても苦味マスキングとして有効に活用できることを明らかにした。本研究で得た知見は、包含させる薬物種に限定されることなく放出制御が可能となる点で、経口ゼリー剤の製剤設計において、非常に有効な手法として活用が期待される。

論文審査の結果の要旨

経口ゼリー剤は、適度な流動性と容易な咀嚼性から易服用性製剤の一つとして注目されている。本申請者は、優れた服用性を有しつつ、ゲルからの薬物放出制御が可能な経口ゼリーの開発を目指し本研究に着手した。医薬品添加物としての実績のあるカンテン (Ag)、キサンタンガム (Xa) およびローカストビーンガム (Lo) でゲルを調製し、ゲルの網目構造を評価したところ、Ag は網目が粗く、Xa-Lo は密な構造であることが明らかとなり、いずれのゲルもゲル強度と網目サイズは反比例の関係にあることを見出した。Ag に対して種々の配合比で Xa-Lo を加えたゲルの拡散挙動は、Xa-Lo の配合割合に比例し拡散係数が小さくなるとともに、種々のモデル物質において Xa-Lo の配合割合が高くなるほど放出速度が遅くなることも明らかとなった。強い苦味を有するレボフロキサシンを含有した各種ゲルについて苦味マスキング効果を味認識装置で検討したところ、Ag ゲルでは苦味応答が認められたのに対し Xa-Lo ゲルは苦味応答が認められず、有意なマスキング効果が得られていることを明らかにした。

以上、本研究で得た知見は、包含される薬物種に限定されることなく放出制御が可能となる点で経口ゼリー剤の製剤設計において非常に有用な手法としての応用が期待され、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。