

学位論文審査の要旨

申請者は、薬物の経口製剤の品質・機能の評価を目的として、種々の *in vitro* 試験法を開発し、その有用性に関して詳細な検討を行った。特に、本論文の主題である経口製剤の生物学的同等性 (BE) 評価について、製剤のヒト消化管内移行に伴う生理的環境の変化を簡便に再現するため、製剤を適用したチャンバー内の溶液の pH、組成および容量を経時的に変化させると言う新たな手法を考案した。また、小腸に移行した薬物の吸収を評価する目的で、octanol への薬物の分配を利用した膜透過評価法を開発した。最終的に、これら手法を一つのシステムに組み込んだ“BE チェッカー”を構築することによって、普通錠及び口腔内崩壊錠 (OD 錠) の BE 評価への有用性を明らかとした。本研究で開発したシステムは、医薬品開発の効率化及び高品質な製剤の安定的供給に役立つものと期待される。

第 1 章では、まず製剤を含む vessel 内の溶液の pH、組成及び容量を経時的に変化させることで、製剤や薬物自体を移動させることなくその消化管内移行を再現する Stomach-to-intestine fluid changing system (SIFC system) を構築した。本システムを用いて薬物の吸収における個体内変動を検証した結果、ヒト経口投与後の最高血中濃度 (C_{max}) の変動が大きい Terbinafine の製剤では、胃内 pH の違いがその要因の 1 つであることを示した。また、Telmisartan の製剤では、投与量が多くなるほど個体内変動が大きくなり、その原因として製剤に含まれる pH 調節剤の効果の違いが示唆した。次に、簡便な膜透過性評価システムとして、receiver 相を octanol とし、donor と receiver チャンバーの間に親水性 filter を装着した Biphasic D/P system (BiDP system) を構築した。BiDP system におけるヒト吸収率の予測性を、従来のヒト大腸癌由来の培養細胞単層膜による試験法と比較したところ、BiDP system の予測性は培養細胞と同等以上であった。これらの結果より、本章で開発した二つの *in vitro* システムは、製剤からの薬物の吸収及びその変動を簡便かつ定量的に評価可能であり、製剤開発の様々な場面で有用と考えられた。

第 2 章では、第 1 章で構築した二つのシステムを組み合わせることによって、主として製剤の BE 評価を目的とした BE チェッカーを構築した。BE チェッカーにおいて、胃内 pH、胃から小腸への排出時間、及び消化管内の攪拌力に相当する各実験条件 (胃模擬液 pH、濃縮した小腸模擬液の注入時間、及び donor 側のパドルの回転速度) を様々に組み合わせることにより、消化管の生理的環境の異なる患者における薬物の吸収性、さらには製剤の BE を簡便に評価出来ることを明らか

とした。実際にヒトでの BE が確認されている Naftopidil の普通錠と OD 錠を用いて製剤間差の評価を試みた結果、健常成人では二つの製剤の類似性が示されたのに対し、胃内の pH が高い患者、あるいは胃の攪拌力が弱い患者では、これら二つの製剤が非同等となる可能性が示唆された。これは、健常成人で BE であると判定された製剤であっても、高齢者や胃に疾患を有する患者などでは製剤間で有効性や安全性に違いが生じる可能性を意味している。以上の結果は、製剤の品質評価における BE チェッカーの有用性を示すとともに、特殊な患者集団における BE 検証の重要性を明らかにするものと考えられる。

さらに第 3 章では、BE チェッカーの donor 側の溶液量を少なくすることによって、OD 錠水なし服用時の薬物の溶出および膜透過率を評価可能なシステムを構築した。新たなシステムを用いて、弱塩基性薬物である Naftopidil、Memantine 及び弱酸性薬物の Pitavastatin の普通錠と OD 錠について、薬物の溶出及び膜透過過程を観察したところ、いずれの製剤についても膜透過率プロファイルが類似と判定された。これらの結果により、BE チェッカーを応用することで、これまで *in vitro* での評価が困難とされてきた水なし条件下での薬物の溶出と透過過程、さらには BE を簡便に評価可能であることを示した。

以上のように申請者は、経口製剤からの薬物吸収性及び製剤間の BE を *in vitro* で簡便かつ精度よく予測する手法の構築を試みた結果、最終的に新規な評価システムとして BE チェッカーの開発に成功し、その有用性を明らかにした。本研究の成果は、今後、有効かつ安全な医薬品の開発とその品質保証に大きく寄与するものと期待される。この様な観点から、申請者は博士（薬学）にふさわしいと認定した。