

氏 名	お ち まさのり 越 智 幹 記
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	薬博甲 第27号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位授与の年月日	平成28年3月24日
学 位 論 文 題 目	メロキシカムの経口吸収性ならびに物性改善を 指向した薬剤学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山 下 伸 二 (副査) 教 授 佐久間 信 至 (副査) 教 授 橋 本 直 文

論 文 内 容 の 要 旨

難水溶性薬物であるメロキシカム（MEL）は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）に分類され、関節リウマチ、骨関節炎、術後の鎮痛に使用されている。MEL は強い抗炎症作用を持ち消化管における副作用は弱いという優れた薬理学的性質を持つが、MEL は難水溶性で経口投与後の吸収に時間を要するため薬効が発現するまでに時間がかかるという欠点を持つ。さらに、MEL の服用患者のうち関節リウマチ及び骨関節炎の患者は気圧の変化やウィルス性疾患の罹患などによる病態の急性増悪によって強い痛みを伴うが、強い痛みは消化管の運動低下を誘発し、薬物の吸収がさらに遅延することが報告されている。従って、関節リウマチや骨関節炎の患者の MEL 服薬後、速やかに薬効が得られるようにするためには MEL の溶解性を改善することが重要である。

近年、新規に上市される医薬品に占める難水溶性薬物の割合が増加する傾向にあるため、難水溶性薬物の溶解性改善は医薬品開発において重要な位置づけとなっており、数多くの難水溶性薬物の溶解性改善アプローチが盛んに研究されている。ナノ粉碎は簡便かつ迅速に溶解性および経口吸収プロファイルを改善する手法の一つであり、ナノ粉碎技術を用いた医薬品は既に数品目上市されているが、ナノ粉碎物の粒子径は数百ナノメートルであるため、さらなる改善の余地がある。また、製薬業界では動物での毒性試験にもナノ粉碎技術が広く使用されており、ナノ粉碎技術は製薬業界において注目されている技術である。ナノ製剤のメリットとして溶解性改善に加えて、薬物の吸収が食事による影響を受けにくくなることが報告されている。MEL を服用する関節リウマチや骨関節炎などの重篤な痛みを抱える患者では食欲が低下している場合があるため、薬物の吸収が食事の影響を受けにくい製剤の開発は患者の QOL 改善に役立つ。

そこで、本研究ではナノ粉碎技術を MEL に応用した溶解性及び経口吸収プロファイルの改善を目的とし、各種検討を行った。本研究では薬物の過飽和溶液中でのポリマーによる薬物結晶成長阻害作用のスクリーニング法である anti-precipitant スクリーニングを用いてナノクリスタル製剤を安定化させるポリマーを絞り込み、湿式粉碎によって調製した 3 種類の MEL ナノクリスタル製剤の物理化学的性質を評価した。本研究で調製した 3 種類の MEL ナノクリスタル製剤の溶解プロファイルはいずれも著しく改善したが、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、POVACOAT Type F と共に粉碎したナノクリスタル製剤では保存後に凝集物の増加が認められた。ポリビニルピロリドン (PVP) と共に粉碎したナノクリスタル製剤 (MEL/PVP) では長期保存後も凝集物はほとんどなく、薬物の過飽和溶液において薬物の結晶核形成または結晶成長を抑制するポリマーはナノクリスタル製剤の凝集を抑制できる傾向にあった。MEL/PVP の懸濁液をラットに経口投与した結果、未粉碎の MEL 懸濁液と比較して吸収が速やかになり、MEL/PVP の C_{\max} 及び AUC_{0-2} は未粉碎の MEL を経口投与後と比較してそれぞれ 6.7 及び 5.0 倍増加した。また、 T_{\max} は 2.0 時間短縮した。これらの結果から、MEL のナノクリスタル製剤は関節リウマチや骨関節炎の患者における薬効発現までの時間を短縮し、患者の QOL 改善に貢献することが期待できる。

アモルファス固体分散体 (ASD) 化技術は難水溶性薬物の溶解性および経口吸収性の改善のために最も使用される手法の一つである。また、ジェネリック医薬品メーカーでは先発医薬品の結晶形の特許を回避するための重要な技術として注目されている。しかしながら、アモルファス固体分散体化による問題の一つとして、長期保存時の ASD 中の薬物の結晶化がある。ASD 中の薬物の結晶化が起ると、溶解性が低下し、バイオアベイラビリティが低下するため、本研究では長期保存時も安定で溶解性及び経口吸収性を改善した MEL の ASD 開発を目的とし、各種検討を行った。本研究では 3 つの ASD を調製し、物理化学的性質を評価した。調製した全ての ASD で日本薬局方溶出試験第 1 液の酸性溶液での著しい溶解性の改善が認められ、特に Eudragit E PO と MEL の ASD である MEL/EPO で最も著しく溶解プロファイルが改善した。また、40°C/75% RH で 4 週間保存後、MEL/EPO に結晶は認められなかった。フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) 解析及びプロトン核磁気共鳴分光法 ($^1\text{H-NMR}$) 解析の結果、MEL/EPO では相互作用によるピークシフトが認められ、ASD 中の MEL と EPO が相互作用していることが示唆された。一方、PVP 及び HPC では FT-IR 及び $^1\text{H-NMR}$ とともに著しいピークシフトは認められなかったことから、MEL と EPO の分子間相互作用が MEL/EPO の安定化に寄与していることが示唆された。MEL/EPO をラットに経口投与後の MEL の吸収性は原薬の結晶 MEL と比較して増加し、MEL/EPO の C_{\max} 及び AUC_{0-8} は原薬と比較

し、それぞれ 2.5 倍及び 2.3 倍の高値となった。これらの知見から、MEL/EPO も重篤な痛みを抱える患者において速やかに薬効を発現する製剤開発への貢献が期待できる。これまで酸性薬物と Eudragit E PO のアモルファス固体分散体は報告されているが、MEL は酸性の官能基と塩基性の官能基をあわせ持つ薬物であるため、Eudragit E PO による固体分散体化のアプローチは酸性薬物のみならず、酸性と塩基性の官能基を併せ持つ薬物への応用が期待できる。

以上 2 つの検討結果は、MEL の物性及び経口吸収性の改善のみならず、新規の難水溶性医薬品候補化合物の開発推進に寄与できるものとする。