

学位論文審査結果の要旨

申請者は、難水溶性薬物であるメロキシカムの溶解性および経口吸収性を改善することを目的として、ナノ製剤化およびアモルファス固体分散体化による効果を *in vitro* および *in vivo* で検証するとともに、安定な製剤の調製に適切なポリマーの迅速かつ簡便な選択法を提唱した。以下に本学位論文の審査結果を示す。

メロキシカム (Meloxicam, MEL) は非ステロイド性抗炎症薬に分類され、関節リウマチ、骨関節炎、術後の鎮痛等に使用されている。MEL はインドメタシンなどと比較して強い抗炎症作用にもかかわらず、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、難水溶性であるため服薬後の吸収に時間を要し、薬効が発現するまで時間がかかるという欠点を持つ。関節リウマチや骨関節炎などの強い痛みを抱える患者が MEL 服薬後に速やかな薬効を得ることができ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。

MEL のナノ粒子化の検討において、申請者はまず、迅速かつ簡便な anti-precipitant スクリーニングを用いてナノ粒子製剤を安定化させるポリマーの絞り込みを行い、Polyvinylpyrrolidone (PVP) K-30, Hydroxypropyl cellulose (HPC)-SSL 及び Povacoat Type F の3種類の異なるポリマーを用いた MEL ナノ粒子製剤を湿式粉碎により調製した。それぞれのナノ粒子の物理化学的性質を評価した結果、3種類の MEL ナノ粒子製剤の溶解プロファイルはいずれも著しく改善した、中でも PVP K-30 を含有する MEL/PVP では、一定期間保存後も凝集物の増加はほとんどなく、過飽和溶液において過飽和を維持するポリマーはナノ粒子製剤保存時の凝集を抑制できることを明らかとした。さらに、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となり、吸収量も有意に増加することを認めた。以上の結果から、ナノ粒子化のアプローチは、関節リウマチや骨関節炎等の患者における MEL の経口吸収性改善及び速やかな薬効発現に有効なアプローチであり、本研究で用いた anti-precipitant スクリーニング法を用いることによって、長期間保存可能なナノ粒子製剤を効率よく調製可能であることを示した。

次に申請者は、アモルファス固体分散体 (ASD) 化による MEL の経口吸収性改善を目的として各種検討を実施した。ASD 化による問題の一つとして、長期保存時の薬物の結晶化があることから、ASD の安定化アプローチとして薬物とポリマー間の相互作用による結晶化の抑制を試みた。結晶化の抑制に最適なポリマーを探索するにあたり、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 ($^1\text{H-NMR}$) 解析を行

った結果、Eudragit EPO を用いて調製した MEL の ASD (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 Eudragit EPO が相互作用していることが示唆された。さらに、40°C/75% RH で 4 週間保存後も MEL/EPO は結晶化が認められなかったことから、MEL と EPO 分子間相互作用が MEL/EPO の安定化に寄与しているものと推察した。一方、PVP 及び HPC を用いて調製した ASD では FT-IR 及び ¹H-NMR とともに著しいピークシフトは認められず、また、40°C/50% RH で 30 日間保存後に無水 I 型に特徴的なシャープなピークが認められたことから、保存時に MEL の結晶化が起こっていると考えられた。*In vitro* での溶出試験において、MEL/EPO からの MEL の溶出速度は、MEL 原薬や他のポリマーを用いた ASD 製剤に比べて最も速いことが示された。さらに、MEL/EPO をラットに経口投与後の MEL の血漿中濃度の立ち上がりは、原薬の MEL と比較して有意に改善されたことから、EPO を用いて MEL の ASD を調製することにより、MEL の溶解性改善とアモルファスの安定化を両立させた ASD 製剤が得られることを明らかとした。

以上のように、申請者は難水溶性薬物であるメロキシカムの溶解性および経口吸収性を製剤化技術によって改善することに成功した。これらの研究成果は、既存の医薬品のみならず、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期待される。このような観点から、申請者は博士（薬学）にふさわしいと認定した。