

論文題目 難溶解化合物の効率的な経口剤開発を目的とした吸収ポテンシャル評価法の構築

審査内容

難溶解化合物の経口剤開発において、吸収ポテンシャルを精度良く予測することは重要であるが、消化管での溶解、胆汁酸ミセルへの取り込み、拡散、膜透過過程等の複雑な吸収プロセスを総合的に評価する方法は未だ確立されていない。特に、吸収飽和は、医薬品開発を左右する問題であるが、その予測方法は確立されていない。

本論文では、難溶解化合物の胆汁酸ミセル共存下での膜透過機構を評価し、薬物が胆汁酸ミセルから粘膜へ直接分配するルートの存在を実験的に検証した。さらに、薬物の溶出過程と膜透過過程を再現した D/P システム (Dissolution/Permeation System) を利用して、市販の数種の難溶解化合物の吸収ポテンシャルを評価した。その結果、D/P システムは臨床試験における投与量増加に伴う線形性を精度よく予測することができ、本法が難溶解化合物のヒト小腸における吸収ポテンシャルを予測する上で、簡便かつ精度の高い *in vitro* 評価システムであることを明らかにした。最後に、自社開発品について、種々の吸収予測法と実際のヒト臨床における吸収飽和を比較した。その結果、D/P システムはヒト臨床試験で認められた吸収飽和を精度よく予測し、さらに、食事による吸収量の増加を定量的に予測した。一方、*in vitro* パラメータから算出した MAD (最大吸収量) は吸収飽和を過小評価し、ラットの吸収ポテンシャルはヒトよりも大きいことを確認した。難溶解化合物の経口剤としての開発の可能性を決定する際に、D/P システムは有用な消化管吸収予測方法であることを明らかにした。

以上のように本論文は、難溶解化合物の経口剤開発において、最も大きな問題である吸収ポテンシャルの評価法を詳細に検討したものであり、博士の学位論文に値するものと判定した。

審査委員 薬物送達学分野

教授

今井 輝子



審査委員 薬剤情報分析学分野

教授

入江 徹美



審査委員 製剤設計学分野

准教授

本山 敬一

