

氏 名	山 下 富 義
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 526 号
学位授与の日付	平成 7 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	皮膚拡散モデルに基づく吸収促進剤の機構解析と吸収動態予測 に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 橋 田 充	教 授 宮 嶋 孝 一 郎	教 授 乾 賢 一
--------	--------------------	---------------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

薬物の経皮投与は、局所のみならず全身治療を目的とした投与形態として注目を集めている。しかしながら、その製剤設計は大部分試行錯誤的に行われており、薬物の経皮吸収動態を精度よく解析し予測する手段の確立が強く望まれている。そこで、皮膚の生理学および解剖学的特性を考慮した皮膚拡散モデルを構築し、薬物吸収および吸収促進剤による吸収促進の機構を解析することによって、薬物の物性と皮膚透過、さらに吸収促進効果との関連について総合的に検討した。

I. 皮膚拡散モデルの構築と経皮吸収動態解析への応用

皮膚の生理学および解剖学的特性に基づいて皮膚を角質層とそれ以下の層の二層からなると考えた皮膚拡散モデルおよびこれにさらに角質層に並列に存在する極性および非極性経路を仮定したモデルを構築し、薬物透過を表すラプラス次元の式を誘導して、高速ラプラス逆変換アルゴリズムによる数値計算と組み合わせた経皮吸収解析法を確立した。また、吸収挙動を総合的に評価する目的で、平均皮膚内通過時間(MTT)などのモーメントパラメータの計算式を誘導した。最初に本解析の応用性を単純な系で検討する目的で、モデル薬物 6-mercaptopurine の正常および角質層除去モルモット皮膚における *in vitro* 透過曲線を直列二枚膜皮膚モデルを用いて解析した結果、角質層中ではそれ以下の層に比べて非常に拡散が遅く、さらに MTT の算出により吸収の各過程の中で基剤から角質層への移行に最も時間を要することが明らかとなった。次に本モデル解析法を局所薬物濃度の評価に応用し、acyclovir をラットに経皮および静脈内投与した後の尿中排泄パターンを解析することによって、皮膚中薬物濃度の時間推移を算出することに成功した。

II. 皮膚拡散モデルに基づく吸収促進剤の作用機構解析

本解析を吸収促進剤の作用機構解析に適用し、対象薬物の物性と吸収促進効果との関連性を整理した。親油性の異なる 7 種類の薬物の *in vitro* 皮膚透過に及ぼす吸収促進剤 1-geranylazacycloheptan-2-one (GACH) の影響を検討した結果、対象薬物の octanol/ 水間分配係数と促進効果との間にベル型の関係が

認められた。これは単純な二枚膜モデルでは説明できず、角質層の中に極性経路が存在することが示唆された。そこで極性および非極性経路を組み込んだ二枚膜拡散モデルに基づき解析を行った結果、GACHは主として非極性経路に対する薬物の分配を増大させることにより吸収を促進することが明らかとなった。さらに線形自由エネルギー相関の考えに基づいた解析により、GACHは非極性経路をより親水的な環境に変化させることが示唆され、こうした機構に基づいて各種薬物に対する促進効果をシミュレートすることに成功した。次に単環モノテルペンの *d*-limonene と不飽和脂肪酸の oleic acid の作用機構をモデル解析した結果、いずれの促進剤も主として非極性経路に作用するが、*d*-limonene は高投与量域で拡散パラメータを増大させ、一方 oleic acid は投与量依存的に拡散および分配の両パラメータを増加させることが示された。以上、本モデル解析法により吸収促進剤の作用機構を吸収の各素過程のレベルで解明することが可能となり、各種促進剤の効果を作用点、作用様式の違いに基づき整理することが可能となった。

Ⅲ. 経皮吸収における動物種差および in vitro/in vivo 間の差の解析

薬物経皮吸収における種差および in vitro/in vivo 差を解析する目的で、ラットとモルモットを用いて吸収実験を行い結果をモデル解析した。両動物に対する in vitro 皮膚透過パラメータを比較した結果、ラットのほうが極性経路および角質層以下の層に対する分配パラメータが大きいたことが明らかになったが、非極性経路の薬物透過性および吸収促進剤に対する感受性には種差が認められなかった。また、ラットにおける in vivo 実験の結果を解析し in vitro との違いを皮膚透過パラメータのレベルで比較検討した結果、in vitro 条件では角質層の水和が亢進し見かけ上極性経路が拡大していること、また in vivo 条件では角質層以下の層の拡散距離が短いことが明らかとなった。一方、GACH の作用機構は全ての実験系を通じて基本的に同じであるが、見かけ上の促進効果は角質層水和の程度や真皮拡散距離の違いによって in vitro と in vivo 間で異なることが明らかとなった。また、oleic acid を用いた検討においても同様の結論が得られた。以上、吸収を構成する各素過程のレベルで動物間および in vitro/in vivo 間の違いを整理することによって、薬物吸収および吸収促進効果に関する総合的な理解が得られた。

以上、皮膚拡散モデルに基づいて吸収促進剤の作用機構を解析し、作用機構を物理化学的視点より解明すると共に、吸収促進効果発現における種差および in vitro/in vivo 差に関して系統的な整理を行った。本研究で得られた知見は、薬物吸収動態の精度の高い予測を可能とし、吸収促進剤を利用した経皮吸収剤の設計、開発に対して有益な指針を提供するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

近年、薬物の経皮投与は局所のみならず全身治療を目的とした投与形態としても注目を集めており、経皮投与と製剤の設計を合理的に行うため、薬物の経皮吸収を解析し精度よく予測する手段の確立が望まれている。著者は、皮膚の生理学的・解剖学的特性を考慮した皮膚拡散モデルを構築し、薬物吸収および吸収促進剤による吸収促進の機構を解析することによって、薬物の物性と皮膚透過、さらに吸収促進効果との関連について総合的に考察した。解析は、皮膚を角質層とそれ以下の層の二層から成ると考えさらに角質層に並列に存在する極性および非極性経路を仮定した皮膚拡散モデルを構築し、薬物透過を表すラプラス次元の式を誘導して高速ラプラス逆変換アルゴリズムによる数値計算と組み合わせることにより行った。

吸収促進剤 1-geranylazacycloheptan-2-one (GACH) の作用機構を対象薬物の物性と関連づけて解析するため、親油性の異なる7種類の薬物の *in vitro* 皮膚透過に対する影響を検討した結果、対象薬物の octanol/水間分配係数と促進効果との間にベル型の関係が認められ、構築したモデルによりこれらの現象が説明できることが明らかとなった。そこでモデルに基づき各移行過程に及ぼす GACH の影響を解析した結果、GACH が主として角質層の非極性経路に対する各薬物の分配を増大させることにより効果を示すことが明らかとなり、さらに線形自由エネルギー相関の考えに基づく解析により GACH が非極性経路をより親水的な環境に変えていることが証明された。次に単環モノテルペンの *d*-limonene と不飽和脂肪酸の oleic acid の作用機構を解析し、前者が薬物の拡散パラメータを増大させ、一方、後者は拡散および分配の両パラメータに影響を与えることを確認し、本モデル解析法により吸収促進剤の作用を作用点、作用様式の違いに基づき整理できることを明らかにした。さらに、本モデル解析法が薬物経皮吸収における種差および *in vivo*/*in vitro* 差の解析にも有用な手段となることを証明した。

以上、本論文は皮膚拡散モデルに基づいて吸収促進剤の作用機構を解析し、作用機構を物理化学的視点より解明すると共に、薬物吸収動態の精度の高い予測を可能としたものである。

よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。更に、平成7年2月16日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。