

氏名	青柳伸男 あおやぎのぶお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第334号
学位授与の日付	昭和61年3月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	グリセオフルビン製剤のバイオアベイラビリティ評価に おけるヒト、動物間の比較研究

論文調査委員 (主査) 教授 瀬崎 仁 教授 堀 了平 教授 高木博司

論文内容の要旨

医薬品製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験において、常にヒトを対象として試験することは難しく、実験動物を用いてそれらを適切に評価、予測することが必要である。しかし、ヒト、動物間のバイオアベイラビリティの関連性については未知の点が多く、なお多くの検討すべき課題が残されている。著者は *in vivo* 試験に汎用されるビーグル犬、生理的特徴がヒトと類似しているといわれるゲッチング種ミニブタ、また胃内容物排出速度の改善された胃排出調整家兎を対象とし、難溶性薬物であるグリセオフルビンを中心に、バイオアベイラビリティ並びに生物学的同等性試験の立場から実験動物の有用性について検討を行った。

1. グリセオフルビン製剤のバイオアベイラビリティの比較

グリセオフルビンは難溶性の故にヒト、動物間の生理的相違がバイオアベイラビリティに反映されやすいと考えられる。4種の市販微粒子製剤のバイオアベイラビリティに関して比較検討を行ったところ、ヒトと家兎、ミニブタとの間には良好な相関性がみられた。イヌにおいて高いバイオアベイラビリティを示したポリエチレングリコール製剤を除き、ヒトとの間に良好な相関性がみられた。イヌにおけるポリエチレングリコール製剤の高いバイオアベイラビリティは、消化管内における速やかな崩壊、分散によるものと考えられるが、*in vitro* 溶出実験においてもこれを裏付ける結果が得られた。また、このような強い崩壊性は、インドメタシン、ナリジクス酸など他の医薬品製剤を用いた試験においても認められた。

グリセオフルビンについて、異なる製剤間のバイオアベイラビリティを比較した場合、溶出の遅い製剤の血中濃度時間曲線下面積は、ヒト、ミニブタに比較しイヌ、家兎で相対的に低くなる傾向がみられ、両動物では薬物が十分溶出されないうちに製剤が吸収部位を通過してしまうこと、すなわち製剤の速やかな吸収部位通過、吸収部位の短さが示唆された。他方、製剤間の最高血中濃度の差は、ヒト及び他動物に比べミニブタでは小さくなる傾向がみられた。これはミニブタでは吸収にラグがみられ最高血中濃度到達時間も遅いこと等から、胃内滞留時間が長く製剤の崩壊が十分に進行するためと考えられる。

2. バイオアベイラビリティに影響を及ぼす因子

In vitro における溶出速度の早い製剤ほど、ヒト、動物いずれにおいても高いバイオアベイラビリティを示したことから、溶出速度がバイオアベイラビリティを支配する製剤的に重要な要因となることは明らかである。これに対し、胃液酸度、薬物投与時の水の量はバイオアベイラビリティに影響を与えなかったが、食事は有意な影響を及ぼし、食後投与した場合、絶食時投与に比べヒト、動物共、薬物吸収が促進された。また、ヒト、家兎においては食事による製剤の崩壊促進効果が認められた。一方、最高血中濃度到達時間はイヌではいずれの製剤でも早く、ミニブタでは反対に遅くなる傾向がみられた。また、ミニブタでは製剤間にバイオアベイラビリティの差がでにくくなっているなど胃内容物排出速度の重要性が明らかとなった。そこで更にアスピリン腸溶錠、腸溶顆粒及び硫酸バリウムの錠剤及び顆粒を用いて胃内容物排出速度を測定した結果、グリセオフルビン同様、イヌ<ヒト<ミニブタ、家兎の順に胃内容物排出速度が遅くなる傾向がみられ、それらが血中濃度推移についてはバイオアベイラビリティ評価にも影響を及ぼすことを認めた。

3. 統計的検出力の比較

ヒト、動物におけるバイオアベイラビリティ評価のパラメータについて、統計的検出力の観点から比較した報告はこれまで全くない。バイオアベイラビリティ評価にとって重要な最高血中濃度等のパラメータについて検出力を比較した結果、ヒトに比べ動物はいずれも検出力の点で問題があり、特に家兎では最高血中濃度、イヌでは血中濃度時間曲線下面積の検出力が劣ることが明らかとなり、消化管内生理的条件の相違が検出力低下の一要因となることが示唆された。

本研究に用いた動物は、検出力の点ではいずれもヒトより劣り、吸収と関係の深い胃内容物排出速度や消化管の長さ等の点では、ヒトにおける製剤間のバイオアベイラビリティの絶対値の差を問題にする同等性試験には必ずしも適当ではない。しかし、製剤間の相対的な評価やヒトにおけるバイオアベイラビリティの予測という点では、イヌで、崩壊性のわるい製剤のバイオアベイラビリティを高く見積る可能性があることを除けば、いずれの動物もヒトとの相関性は良好であり、それぞれ充分有用性があるものと思われる。

以上の知見は、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験における動物を用いての製剤評価法に有用な資料となると考えられる。

論文審査の結果の要旨

医薬品の有効性、安全性ならびに品質保証に対する要求水準は年ごとに高くなってきているが、中でも、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の在り方が注目を集めている。

本論文の著者は、各種のグリセオフルビン製剤について、実験用動物を用いてバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討し、ヒトにおける結果との比較を試みた。動物としては、ヒトと同じ剤形が投与可能な家兎、イヌ及びミニブタを用いたが、バイオアベイラビリティについては、消化管の解剖学的及び生理学的な違いにもとづく要因、たとえば吸収部位の長さ、製剤の消化管内通過速度等の差違にもかかわらず、両者の間には比較的高い相関性が得られることを見出した。また、バイオアベイラビリティの評価に影響を及ぼす各種の製剤学的、生理学的要因についても検討し、製剤の崩壊時間、溶出速度、胃液酸

度、服用水量、食事・胃内容物排出速度等の影響の現れ方が、ヒトと動物によって異なること及びそれらのコントロールによって適切な製剤評価を行うことが可能なことを明らかにした。

著者はさらに、対照及び被験製剤が統計的に同等であることを証明しなければならない生物学的同等性試験についても検討し、試験に必要な各パラメータ共、ヒトに比して統計的検出力が劣ることを明らかにした。

以上の知見は、製剤評価に実験動物を用いる場合の条件設定について新知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、昭和61年2月24日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果、優秀と認定した。