

氏 名	渡 辺 康 わた なべ やすし
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 205 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 9 月 25 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	ヒトでの Bioavailability からみた内用固形製剤の製剤 評価に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 瀬 崎 仁 教 授 岡 田 壽 太 郎 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

近年、製剤評価上の重要な特性値として Bioavailability (生物学的利用性) が注目を集めつつある。特に、内用固形製剤においては Bioavailability が製剤あるいは品質評価面のみならず、主薬の有効性や安全性にも大きな影響を及ぼすところから臨床上の重要性が指摘されている。

しかしながら、実験が困難なこともあって、ヒトのレベルにおける研究、特に Bioavailability に影響を及ぼす種々の製剤学的要因については、なお多くの解明すべき問題が残されている。

著者はこれまでわが国において、ほとんど検討されていなかった内用固形製剤のヒトにおける Bioavailability の組織的検討を行うとともに、Bioavailability に影響を及ぼす各種の製剤学的要因を明らかにし、内用固形製剤の品質改良、製剤化研究について有益な新知見を得ることができた。

(I) 市販内用固形製剤のヒトにおける bioavailability の実態

ヒトにおける bioavailability は諸外国で製剤学的にも医療上、行政上からも大きな問題となっているが、わが国においては種々の制約もあり、組織的な検討はこれまで全く行われていなかった。

著者はわが国で初めて1群20名以上の健康人を用い、市販クロラムフェニコール (以下 CP) 錠を対象として銘柄別の血中濃度を測定してみたところ、諸外国と同様わが国の製品にも bioavailability に著しい差のあることを認めた。

そこで、さらに in vitro の溶出試験を行い、溶出試験値と血中濃度の相関を調べたところ、溶出試験によって製剤間の非等価性製品を識別することが可能であることをみいだした。

次いで、製剤学的にも問題の多い腸溶性製剤として市販エリスロマイシン (以下 EM) 錠を選び、1群20名の健康人で5製品について血中濃度を測定してみたところ、CP の場合と同様、腸溶製剤においても bioavailability が有意に小さく、生物学的非等価の製品の存在することが明らかとなった。

公的な試験規格に適合したり、国家検定に合格しているロットの中にも生物学的非等価の製品があることは bioavailability を支配する製剤学的要因を明らかにし、適切な試験法を確立することの重要性を示

している。

(II) Bioavailability に影響を及ぼす製剤学的要因の解析

(I) で得られた結果をもとに CP, EM, およびスルファメトキサゾール錠について、製剤学的に特に問題があると思われる剤皮、結合剤及びこれらと関連する製剤法を中心に検討を行った。

その結果、CP 錠に関しては bioavailability と製造因子との間には製造方法、糖衣膠衣の差では特に関係はみとめられなかったが、防水膜の有無及びその選択が bioavailability に極めて大きな影響を与えていることを明らかにすることができた。また、製剤学的に問題の多い腸溶製剤である EM 錠に関しては、溶解 pH を異にする種々の剤皮を施したモデル錠を試製し、実際にヒトに投与して剤皮の物性、製剤法と bioavailability との関連性を種々検討し、剤皮の溶解 pH が EM の総吸収量のみならず、吸収の早さという点でも著しい影響を及ぼすことを見出した。これらの知見は腸溶性製剤の試験規格という点からも重要なものである。さらに、スルファメトキサゾールについては、混合末、細粒剤及び結合剤濃度の異なる錠剤を試製し、製剤加工度と bioavailability との関係を調べたところ、主薬の性質、添加物及びその量並びに製剤加工度によっては従来一般的に認められている、製剤加工度と bioavailability とは併行するという知見に反する興味ある結果を得ることができた。

(III) Bioavailability の測定並びに評価上の問題点

Bioavailability の測定法については、多くの研究報告があるがその大部分は分析法、薬物動力学的手法に関するものであり、最も重要と思われる被験者の選定に関する報文はほとんど見当たらない。僅かに米国薬学会のヒトにおける bioavailability 測定法の指針に若干触れられているにすぎない。

一方、得られた結果の解釈も生物学的同等性 (bioequivalency) を論じたものが大部分であり、bioavailability の良、不良を薬物の作用という立場、特に副作用の観点から取り上げたものは皆無に等しい。そこで、著者は CP, EM 錠について被験者の選択基準を、いわゆる標準体重並びに体表面積の観点から検討し、体重による被験者選択基準に関する有用な新知見を得ることができた。また、EM 錠について bioavailability が医薬品の既知の副作用発現の頻度並びに程度に大きな影響を与えていることを明らかにした。

以上、著者はこれまでわが国においてほとんど検討されていなかった内用固形製剤のヒトでの bioavailability 並びにそれに影響を及ぼす製剤学的要因の一端を明らかにすることができた。本研究は、内用固形製剤の製剤処方化、製造、品質評価などの諸問題に寄与し得たものと考えらる。

論文審査の結果の要旨

本論文は経口投与剤形の評価上重要な Bioavailability について、ヒトのレベルから検討を加え、種々の製剤学的要因との関連を明らかにしたものである。

ヒトにおける医薬品の Bioavailability は医療上、行政上からも大きな問題となっているが、我が国においては種々の制約もあり、組織的な検討はこれ迄ほとんど行われていなかった。そこでまず、モデル製剤としてクロラムフェニコール錠、エリスロマイシン腸溶錠をえらび、ヒトに投与したあとの血中濃度について薬物動力学的検討を加え、市販製剤に生物学的非等価の製品が存在することを明らかにした。さら

に、Bioavailability の点で問題のあった製品について、用いられている製剤添加物、製剤加工法について検討を加えクロラムフェニコール錠については防水膜およびその選択が大きな影響を与えていることを明らかにした。一方、エリスロマイシン腸溶錠については、溶解 pH の異なる剤皮を施した錠剤を試製し、実際にヒトに投与して検討を加えた結果、初期の溶解性すなわち剤皮の溶解 pH の重要性を明らかにすることができた。また、スルファメトキサゾールについては、種々の固型製剤を調製しその Bioavailability を比較することによって製剤加工度との間の興味ある関係を明らかにすることができた。さらに、Bioavailability 測定の実験者の選択基準ならびに Bioavailability と副作用の関係についても検討し、Bioavailability が副作用発現の頻度ならびにその強度に大きな影響を与えることを明らかにした。これらの知見は医薬品製剤の品質評価ならびに製剤設計に寄与するところ大である。

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。