

氏名	竹村 栄生		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位記授与番号	博甲第 4752 号		
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	新規抗凝血薬 YM466 の低経口吸収性の要因解明および吸収改善に関する基礎的研究		
論文審査委員	教授 岡本 敬の介	准教授 埴岡 伸光	准教授 杉本 幸雄
	教授 檜垣 和孝		

学位論文内容の要旨

新規抗凝血薬YM466は、強力な抗factor Xa 活性および高い安全性を兼ね備えているが、低い経口吸収性が製剤化の障壁となっている。本研究において、YM466の低経口吸収性の要因を解明する目的で、本薬物の経口吸収に影響を及ぼし得る諸因子の解析を行った結果、消化管管腔に存在する胆汁が、YM466の吸収性を抑制する重要な要因であることを明らかとした。YM466に種々の濃度の胆汁あるいは胆汁酸を添加・混合して得られた溶解度プロファイルを評価した結果、YM466は胆汁あるいは胆汁酸と相互作用することが明らかとなり、ヒト消化管管腔内環境においても難溶性の複合体を形成しているものと考えられ、本相互作用がYM466の吸収に抑制的に影響する可能性が示唆された。NMRにより、YM466と胆汁酸との相互作用を分子レベルで評価した結果、YM466のナフタレン環と胆汁酸のステロイド骨格との間で相互作用していることが示唆された。この胆汁との相互作用を回避・軽減することが、本薬物の経口吸収の改善に有用と考えられたことから、本相互作用を抑制する添加剤の探索を行った。結果、メタクリル酸系合成高分子の1種、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (AAM copolymer E) が顕著に難溶性複合体の形成を抑制することが明らかとなった。In vitro限外ろ過法による相互作用の検討結果より、AAM copolymer EはYM466とではなく胆汁酸と相互作用することで、YM466と胆汁酸の難溶性複合体形成を抑制しているものと考えられた。ラットにYM466およびAAM copolymer Eの同時経口投与を行った結果、薬物量に対し3倍のAAM copolymer Eを投与することにより、YM466の血中濃度は約3倍の有意な増大を示すことが明らかとなった。本結果より、AAM copolymer Eは、経口投与後においても消化管管腔内において、YM466と胆汁の相互作用を抑制し、難溶性複合体の形成を防ぐことで、YM466の吸収を改善しているものと考えられた。AAM copolymer Eは主に苦味マスキングの為のコーティング剤として用いられている経口製剤用添加剤であり、十分に安全性の確認されている添加剤であるという観点からも非常に有用であると考えられた。これらの知見は、YM466および胆汁との相互作用により吸収性が低下するその他の薬物に対して、その経口製剤処方設計に有益な情報を提供するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本論文は新規抗凝血薬である YM466 の経口吸収性の改善に関する基礎的研究の成果を著述している。研究は理論だつて丁寧に展開されており、使用している研究手法、研究結果の判断、考察も妥当である。本論文の完成度は高く、質・量ともに博士論文として担保されていると判断した。また本結果は胆汁との相互作用により吸収が阻害される薬物の処方設計の進展に役立つ情報を提供し、本分野の更なる進展に貢献する。本論文の内容は提出論文の関連専門分野の学術誌である Journal of Pharmaceutical Sciences に、学位論文提出者が第一著者として発表している。それ故本論文は博士論文として合格であると判定した。