

論文提出者氏名 有働 功一 論文審査の要旨

論文題目 シクロデキストリン結合体を利用した抗炎症薬および抗癌剤の大腸送達システムの構築と評価

審査内容

シクロデキストリン (CyDs) の水酸基に薬物を共有結合させた薬物/CyD 結合体は、胃や小腸で分解されず、大腸で分解して薬物を放出する大腸送達性プロドラッグである。本研究では、薬物/CyD 結合体の遅延放出特性に着目して、放出時間制御型製剤の設計を企図した。炎症性腸疾患への応用を想定し、モデル薬物には非ステロイド系抗炎症薬ケトプロフェン (KP) を用いて α -CyD とのエステル結合体を調製した。KP/ α -CyD 結合体は、ラット盲腸ホモジネート中でほぼ 100% 薬物を放出することが示唆された。KP/ α -CyD 結合体をラットに経口投与すると、約 4 時間のラグタイムを経て血漿中濃度が上昇する遅延放出パターンを示した。さらに、KP と CyDs の包接複合体および製剤添加物との固体分散体を調製し、KP/ α -CyD 結合体と併用した場合の薬物放出挙動は、反復放出および持続放出パターンを示し、カラゲニン足蹠浮腫モデルラットに対して、それぞれの薬物放出パターンに一致した抗炎症効果を示した。

一方、大腸癌治療の現場では化学療法の外來治療への移行に従い、QOL や利便性、医療経済学の観点から有効で副作用の少ない経口製剤の開発が望まれている。本研究では、CyD 結合体の特性を利用して 5-フルオロウラシル (5-FU) の大腸特異的送達システムの構築を企図した。まず、5-FU の誘導体である 5-FU-1-Acetic Acid (5-FU-1-AA) を合成し、 β -CyD とのエステル結合体を調製した。ヒト結腸腺癌由来 Caco-2 細胞に対して 5-FU、5-FU-1-AA は抗細胞増殖作用を示した。酸・アルカリ液中においてエステル結合体は加水分解を受けにくいことが示唆された。5-FU-1-AA/ β -CyD 結合体はラットに経口投与後、 α -アミラーゼにより小糖類結合体に分解された後、カルボキシエステラーゼにより加水分解され、5-FU-1-AA を大腸選択的に放出することが示唆された。

以上のように、KP/ α -CyD 結合体の遅延放出特性を利用すると、様々な薬物放出パターンを有する経口 DDS 製剤の構築が可能なが示唆された。また、経口投与により 5-FU-1-AA/ β -CyD 結合体は大腸内で選択的に 5-FU-1-AA を放出することが示された。これらの知見は薬物と CyD との結合体が大腸送達に利用した大腸局所放出型および放出時間制御型製剤の設計を行う際の有用な基礎資料になるものと考えられる。

審査委員 製剤設計学分野 教授 有馬 英俊






審査委員 薬剤情報分析学分野 教授 入江 徹美



審査委員 病態薬効解析学分野 教授 今井 輝子



試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	有 働 功 一
試験担当者	<p>教授 有馬 英俊 </p> <p>教授 入江 徹美 </p> <p>教授 今井 輝子 </p>		
(成績)			
合格・不合格			
(試験の結果の報告)			
<p>試験担当者全員は、有働 功一 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p>			