



Title	難溶性制がん剤H0-221の経口吸収改善に関する研究
Author(s)	近藤, 伸夫
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38601">https://hdl.handle.net/11094/38601</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	近藤伸夫
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第11081号
学位授与年月日	平成6年2月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	難溶性制がん剤 HO-221の経口吸収改善に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 真弓 忠範 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 三村 務 教授 西原 力

### 論文内容の要旨

ベンゾイルフェニルウレア系化合物はキチン質の合成阻害に基づく昆虫成長抑制作用を有する農薬として商品化または開発が進められているものである。その過程で合成された一連の化合物の中から制がん作用を有する化合物が発見された。それらの化合物を基に制がん剤としてのスクリーニングを続け、選ばれたのが N-[[(4-(5-Bromo-2-pyrimidinyloxy)-3-chlorophenyl] amino] carbonyl]-2-nitrobenzamide, HO-221である。HO-221の制がん剤としての作用機序は DNA ポリメラーゼ $\alpha$ の阻害作用で、トポイソメラーゼの阻害作用も併せ持ち、既存の制がん剤と交差耐性を示さない新規の作用機序を有する薬剤である。

HO-221は水に極難溶性で、その溶解度は37°Cにおいて0.055 μg/mlと極度に低いものである。この HO-221の性質は医薬品として本剤を開発する上で、大きな障害となった。すなわち、溶解度が低いことから注射剤としての開発は難しく、経口剤としても、その難溶性ゆえに消化管からの吸収は制限されることが容易に予想された。薬剤の特性を明確にするためには注射剤としての開発を先行するのが望ましく、種々の界面活性剤や溶剤について本剤の可溶化を検討したが臨床投与が可能と考えられる製剤を得ることはできなかった。そこで経口投与製剤について検討することとした。

経口投与の場合、薬物は溶解して、主として分子状、場合によってはイオン状で吸収される。難溶性薬物はその溶解過程が吸収の律速となり、吸収改善のためにはその溶解過程を改善しなければならない。そのためには薬物の溶解速度を上げることと、溶解度を上げることが考えられる。薬物の溶解速度はその表面積に比例することから、溶解速度を改善するためには粒子径を小さくすること、すなわち粉碎することが考えられる。本研究ではその方法として、サブミクロン領域までの微粒子化を媒体攪拌ミルを用いた湿式粉碎により検討し、その方法を確立した。さらに懸濁液で得られる粉碎液をその溶出性および吸収性を保持した状態で乾燥、粉末化する方法も確立した。このような微粒子化の例は製薬分野では報告されていない。

結果的にこの粉碎による方法では吸収の改善は不充分なものであった。しかし、従来からある乾式粉碎製剤に比べ、吸収は高く、そのばらつきも少ないとから、この製剤を用いることにより本剤の薬効、毒性および体内動態の検討

が可能となり本薬物の評価に大きく貢献した。特に体内動態については、極難溶性の薬物の吸収、分布、代謝および排泄についての新しい知見を得ることができた。すなわち、吸収が緩徐なこと、線型の用量相関性を示さないこと、摂食の影響を大きく受けること、血漿蛋白への結合は可逆的であるが99%以上と高いこと、組織中へ移行し易く、そこからの遊離も緩徐なこと、水溶性の代謝物になりにくいため、血漿からの消失も緩徐なこと等が難溶性に起因する特徴として上げられた。本剤のような極難溶性の薬物の体内動態についての報告は貴重と考えられた。

体内動態の検討の中で、摂食、特に脂肪食の摂取により吸収が増加したことは、胆汁分泌による溶解度の増加によるものと考えられ、溶解過程の改善のもう一つの方法である溶解度を上げる方法が有用であることが示唆された。そこで過飽和の高い溶解性が期待される非晶形製剤について検討することとした。種々の高分子との共沈物について検討したところ、水溶性のPVP、copolovidoneおよび腸溶性のHP-55について非晶形製剤を得ることができた。共沈物からのHO-221の溶出は、一過性の高い過飽和濃度を示し、HP-55では腸溶性の性質も併せもつものであった。イヌにおける吸収は水溶性共沈物で、約60%のバイオアベイラビリティを示し、溶解度を上げることによる吸収の改善は確認された。さらに、腸溶性の共沈物ではほぼ100%のバイオアベイラビリティを示した。いずれの共沈物も一過性の過飽和溶出のパターンを示すことおよび吸収部位が小腸であることから、水溶性共沈物の場合、吸収されるまでに過飽和濃度に溶解したHO-221の一部が結晶として析出している可能性が強く示唆された。非晶形製剤について吸収部位に到達するまでに結晶化が起るとの報告はこれまでみられないが、難溶性の程度によっては考慮する必要があると考えられた。また、腸溶性の非晶形製剤は吸収部位で高い過飽和濃度を示すことから、難溶性薬物の吸収改善の方法として広く適用可能な新しい有用な製剤的手段と考えられた。

HO-221の腸溶性の非晶形製剤は充分な吸収性を示し、その安定性も優れていると考えられることから、臨床応用可能な製剤と考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

N-[[[4-(5-Bromo-2-pyrimidinyloxy)-3-chlorophenyl] amino] carbonyl]-2-nitrobenzamideは制ガン剤として開発され、その作用機序はトポイソメラーゼの阻害作用も併せ持ち、既存の制がん剤と交差耐性を示さない新規の作用機序を有する薬剤である。しかしながら水に極めて難溶性で、その溶解度は37°Cにおいて0.055 μg/mlと極度に低いものである。この性質は医薬品として本物質を開発する上で大きな障害となった。すなわち、溶解度が低いことから注射剤としての開発は難しく、経口剤としても、その難溶性ゆえに消化管からの吸収は制限されることが容易に予想された。種々の界面活性剤や溶剤について本剤の可溶化を検討したが臨床投与が可能と考えられる製剤を得ることはできなかった。

そこで著者は、本物質の経口投与後の吸収性改善のため、まず湿式粉碎法によるサブミクロン領域までの微粒子化を検討し、その方法を確立した。得られた微粒子化製剤を用い、ラット、イヌ、サルの吸収性、体内動態を検討し、難溶性に起因すると考えられる特徴的な動態を明らかにした。これら一連の研究の中で、消化管内での溶解度を上げることでより大きな吸収の改善が認められることが示唆された。そこで消化管内での溶解度の増加が期待される非晶形製剤の検討を行った。その結果、腸溶性高分子を用いた非晶化により、消化管からの吸収はほぼ完全で約100%のバイオアベイラビリティーを示し、安定性も優れた製剤を得ることが出来た。腸溶性高分子を用いた非晶形製剤の検討は種々報告されているが、経口吸収性の改善のために行われた例は本研究が初めてであり、今後難溶性薬物の吸収改善の方法として広く適用可能な新しい有用な製剤的手段を提示している点、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものである。