

氏 名（生年月日） ^あ足 ^{だち}立 ^{まさ}昌 ^し資（1978 年 11 月 25 日）

学 位 の 種 類 博 士（薬 科 学）

学 位 記 番 号 博薬科 第7号

学位授与の日付 2017 年 3 月 18 日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学 位 論 文 題 目 pH 調整剤として有機酸を用いた難水溶性化合物ケトコナゾールの溶出性及び経口吸収性の改善ならびにその製剤の製造方法に関する研究

論 文 審 査 委 員 （主査） 教 授 山 本 昌
（副査） 教 授 斎 藤 博 幸
（副査） 教 授 北 出 達 也

論 文 内 容 の 要 旨

現在、多くの新規医薬品候補化合物が難水溶性を示すことから、これら化合物の溶解性及びバイオアベイラビリティを改善し、治療効果を発現させるため、化合物の可溶化が強く望まれている。これまで化合物の可溶化を実現する技術が多く開発されてきたが、その多くは製剤中の化合物の安定性に問題があり、また新たな設備投資を要するため、その製剤開発に多大な人的及び物的資源の増大を伴うことが考えられる。そこで、より簡便な方法を用いて薬物の溶解性や吸収性を改善できる製剤の開発が望まれている。

これら難溶解性薬物のうち、ケトコナゾール（KZ）は弱塩基性化合物（ $pK_a = 2.9, 6.5$ ）で pH 依存的な溶解度プロファイルを示す。すなわち、3 より低い pH を示す溶液には非常に溶けやすいが、pH 4 以上の溶液中では溶解度が劇的に低下し、pH 7 から 8 の中性から弱アルカリ性の溶液中での溶解度は非常に低い（0.002 mg/mL）。従って、経口投与された KZ は、通常、酸性環境下である胃内（pH 1.5-2）では投与量のほぼ全量が溶解する。しかし、胃から pH 6-7 の小腸に移行する際、溶解度の低下に伴い KZ が再結晶することが予想される。また、高齢、体質、薬剤併用の影響で胃酸分泌量の低下した患者においては、胃内 pH の上昇（pH 5.5-6）により、投与した KZ の一部しか溶解しない。これらの結果、患者に KZ を経口投与しても吸収量及びバイオアベイラビリティの低下及び変動が予想される。そこで本研究では、KZ の可溶化を実現できる簡便な方法として各種有機酸を pH 調整剤として含有する KZ 製剤を開発し、これらの製剤からの KZ の溶出性及び経口吸収性の改善について評価した。また、これら製剤を種々の汎用的な製造方法で開発し、KZ の可溶化に適した製造方法についても検討した。

第 1 章 KZ 溶出改善作用に及ぼす各種有機酸の物性の影響

本研究では製剤開発への実用性を鑑み、既に医薬品の添加剤として用いられており、かつ、室温下で固体の有機酸である酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸及びアスパラギン酸を用いた。KZ、有機酸、賦形剤及び結合剤を含有する顆粒製剤を撹拌混合造粒法で製した。1 製剤当りの KZ 含有量は 200 mg で、KZ と等重量の有機酸を配合した。pH 6.0 リン酸緩衝液を試験液とする溶出試験を 120 分間実施し、製した顆粒製剤からの KZ の溶出性を評価した。有機酸を配合しない顆粒製剤を評価した

ところ、その溶出率は 10%にも満たない値であった。これに対して、有機酸を配合することで KZ の溶出率は増大したが、配合した有機酸の種類に依存してその改善の度合は異なっていた。すなわち、各種有機酸併用時の KZ の溶出率は、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸及びアスパラギン酸の順に高い値となった。また、クエン酸を配合した顆粒からの試験開始 120 分後の KZ の溶出率は、有機酸を配合しない顆粒の溶出率の 8.5 倍であった。試験終了後の試験液の pH を測定した結果、いずれの顆粒の試験液も pH は 6 のままであった。したがって、有機酸を用いた KZ の可溶化は過飽和によるものであることが示唆された。また、その過飽和は顆粒近傍のミクロな環境の pH の変動が必須のため、限られた量の試験液に速やかに溶解できるクエン酸のような溶解度の高い有機酸がより高い溶出改善効果を示す結果となった。さらに、クエン酸は配合顆粒の製造性に問題が認められなかったため、各種有機酸の中で最も効果的な pH 調整剤であると考えられた。

クエン酸を配合した KZ 顆粒製剤をラットに経口投与 (KZ 投与量は 35 mg/kg) して、投与後 8 時間まで KZ の消化管吸収性を評価した。その結果、KZ の AUC はクエン酸を配合することにより 2.1 倍増加した。また、低胃酸処理したラットに同じクエン酸配合顆粒を投与して得られた AUC 値は、前処理をしなかったラットに KZ のみを投与して得られた AUC 値と同等 (0.9 倍) だった。したがって、クエン酸を配合することで、胃酸分泌量に依存せず KZ の吸収量を改善できることが明らかとなった。

第 2 章 KZ 溶出改善作用に及ぼす各種製造方法の影響

次にクエン酸配合顆粒を、攪拌混合造粒法、流動層造粒法、乾式造粒法及び物理混合法で製し、KZ 溶出改善作用に及ぼす各種製造方法の影響について検討した。また、顆粒製剤に崩壊剤と滑沢剤を添加後、圧縮成形した錠剤も併せて製した。前章と同様に溶出試験で KZ の溶出性を評価したところ、攪拌混合造粒法、乾式造粒法、流動層造粒法、物理混合法の順に高い溶出率を示した。また、顆粒と比較して錠剤はより高い溶出改善効果を示した。これらの結果より、KZ とクエン酸の位置関係が密接な製剤を製することで、KZ 近傍の pH を酸性にシフトし、効果的に KZ を過飽和状態にできることが示唆された。攪拌混合造粒法で製した錠剤の崩壊時間は、他の製法で製した錠剤と比較して長かった。そのため、クエン酸の試験液への拡散が抑制され、試験開始後 120 分においても KZ の溶出率低下は認められなかった。KZ とクエン酸の密接な位置関係を長時間保持することで、KZ の過飽和状態も保持され再結晶による経時的な溶出率低下を抑制できたと考えられる。

攪拌混合造粒法で製した顆粒製剤と物理混合法で製した製剤を、前章と同様にラットに経口投与して、KZ の消化管吸収性を評価した。KZ の AUC 値を比較したところ、攪拌混合造粒法で製した製剤は物理混合品の 1.7 倍の値を示した。低胃酸処理したラットにおいても同様の経口投与実験を実施したところ、物理混合品と比較して攪拌混合造粒法で製した顆粒は 2.0 倍の AUC 値を示した。また、攪拌混合造粒法で製した顆粒を低胃酸処理したラットに投与した結果、KZ 血中濃度は試験終了時 (8 時間後) においても大きく低下することなく、低胃酸環境下での KZ 吸収抑制の改善に寄与していることが認められた。

結論

本研究で、新たな設備投資を必要としない汎用的な技術を用いて、有機酸を pH 調整剤として含有する KZ 製剤を製造できた。有機酸が製剤近傍の pH を酸性にシフトすることで KZ を過飽和させていることから、溶解度の高い有機酸が可溶化に有利であった。また、KZ と有機酸が密接な位置関係にあり、その位置関係が長く保持されることが、効果的な KZ 溶出改善の必要条件であり、本研究で検討した製法の中では攪拌混合造粒法がその条件を満たすことができた。さらに、本研究で開発した製剤をラットに経口投与して、胃酸分泌量に依存せず KZ の吸収性を改善できたことから、有機酸を用いる本技術は低胃酸症患者における治療効果の改善にも有益であると考えられる。

審査の結果の要旨

現在、多くの新規医薬品候補化合物が難水溶性を示すことから、これら化合物の溶解性及びバイオアベイラビリティを改善するため、化合物の可溶化技術が強く望まれている。これまで化合物の可溶化を実現する技術がいくつか開発されてきたが、その多くは製剤中の化合物の安定性に問題があり、また新たな設備投資を要するため、その製剤開発に多大な人的及び物的資源の増大を伴うことが考えられる。そこで、より簡便な方法を用いて薬物の溶解性や吸収性を改善できる製剤の開発が望まれている。

これら難溶解性薬物のうち、ケトコナゾール (KZ) は弱塩基性化合物で pH 依存的な溶解度プロファイルを示すことが知られている。従って、経口投与された KZ は、通常、胃内 (pH 1.5-2) では投与量のほぼ全量が溶解するが、胃から pH 6-7 の小腸に移行する際、溶解度の低下に伴い KZ が再結晶することが予想される。また、高齢、体質及び薬物併用の影響で胃酸分泌量の低下した患者においては、胃内 pH の上昇 (pH 5.5-6) により、投与した KZ の一部しか溶解せず、患者に KZ を経口投与してもバイオアベイラビリティの低下及び変動が予想される。そこで本研究では、KZ の可溶化を実現できる簡便な方法として各種有機酸を pH 調整剤として含有する KZ 製剤を開発し、これらの製剤からの KZ の溶出性及び経口吸収性の改善について評価した。また、これら製剤を種々の汎用的な製造方法で開発し、KZ の可溶化に適した製造方法についても検討した。

本研究では KZ、有機酸、賦形剤及び結合剤を含有する顆粒製剤を撹拌混合造粒法で製造し、pH 6.0 リン酸緩衝液を試験液とする溶出試験を 120 分間実施し、顆粒製剤からの KZ の溶出性を評価した。有機酸を配合しない顆粒製剤を評価したところ、その溶出率は 10% にも満たない値であった。これに対して、有機酸を配合することで KZ の溶出率は増大したが、配合した有機酸の種類に依存してその改善の度合は異なっていた。すなわち、各種有機酸併用時の KZ の溶出率は、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸及びアスパラギン酸の順に高い値となった。

次にクエン酸配合顆粒を、撹拌混合造粒法、流動層造粒法、乾式造粒法及び物理混合法で製し、KZ 溶出改善作用に及ぼす各種製造方法の影響について検討した。溶出試験で KZ の溶出性を評価したところ、撹拌混合造粒法、乾式造粒法、流動層造粒法、物理混合法の順に高い溶出率を示した。これらの結果より、KZ とクエン酸の位置関係が密接な製剤を製することで、KZ 近傍の pH を酸性にシフトし、効果的に KZ を過飽和状態にできることが示唆された。撹拌混合造粒法で製した錠剤の崩壊時間は、他の製法で製した錠剤と比較して長かった。そのため、クエン酸の試験液への拡散が抑制され、試験開始後 120 分においても KZ の溶出率低下は認められなかった。

最後に、クエン酸を配合した撹拌混合造粒法で製した KZ 顆粒製剤をラットに経口投与 (KZ 投与量は 35 mg/kg) して、投与後 8 時間まで KZ の消化管吸収性を評価した。その結果、KZ の AUC はクエン酸を配合することにより顕著に増加した。また、低胃酸処理したラットに同じクエン酸配合顆粒を投与して得られた AUC 値は、前処理をしなかったラットに KZ のみを投与して得られた AUC 値と同等だった。したがって、クエン酸を配合することで、胃酸分泌量に依存せず KZ の吸収量を改善できることが明らかとなった。

以上のことから、有機酸を pH 調整剤として含有する KZ 製剤を用いることにより、胃酸分泌量に依存せず KZ の吸収性を改善できたことから、有機酸を用いる本技術は KZ の溶出性及び経口吸収性の改善に有用であることが認められた。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬科学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。