

論文内容の要旨

博士論文題目

Development of Novel Drug Delivery System Using Silicone
(シリコーンを用いる新規な薬剤放出システムの開発)

氏名

梶原 匡子

(論文内容の要旨)

【背景】薬を必要な部位に必要な量だけ送達するための、いわゆるドラッグデリバリーシステム(DDS)の概念は近年定着し、医薬品の開発研究において重要な位置を占めるようになった。DDS 製剤の中でも、薬効の持続を目的とするコントロールドリリースシステムは、初期より検討が行われ、現在では実際に医療現場で有効に使用されている例も多い。しかしそれらの多くは、適用薬物が限定される場合が殆どであり、様々な薬物に対して適用可能な汎用技術ではなかった。

【目的】生体適合性が良く、温和な条件で製剤化可能なシリコーンを用い、水溶性で高分子量の生理活性蛋白質、脂溶性薬物、不溶性物質の新規な放出システム創成と薬物放出メカニズムの解明を目的とした。

【結果】蛋白性薬物の例としてインターフェロン(IFN)を用い、シリコーンからの放出制御について検討した。ヒト血清アルブミン(HSA)を添加物として用いることでシリコーンから水溶性のIFNが徐放化可能であった。IFNの放出はHSAが溶解して形成されるチャンネルングとクラッキングを介して放出されることが示唆された。IFN/シリコーン製剤はヌードマウスに作製した腫瘍の増殖を90日間に亘って抑制した。シリコーン中に蛋白質性薬物が均一に分散したマトリックス型製剤の側面を、チャンネルを形成しないシリコーン層で被覆したカバーロッド型製剤は、一定速度で蛋白質性薬物を放出することが分かった。

また、モデル抗原のアビジンまたは市販の破傷風トキソイドを抗原として、アジュバント作用を持つIL-1 β とともにシリコーン製剤としてヒツジに投与すると、極めて高い抗体産生が得られた。その抗体産生量は、現在標準的に使用されているアジュバントよりも高く、感染防御に十分な免疫を獲得させることができた。さらに、シリコーン製剤の剤形を選択することで、二種類の水溶性薬物を同じ挙動で、あるいは異なる挙動(速放と徐放)で放出可能であった。

微量で高い活性を示す脂溶性薬物の場合、副作用の発現を回避するために放出速度を精密に制御する必要がある。そこで活性型ビタミンD₃(VD₃)を例に、シリコーン中の拡散挙動に着目して、放出制御を試みた。その結果、①HSAを添加する、②薬物拡散速度の遅いシリコーン素材で製剤表面を被覆する、あるいは③中空のシリコーンカプセル中に薬物溶液を封入する、などの方法により、VD₃を一定速度で放出可能であった。

水にも有機溶媒にも溶解しない不溶性物質は、単独ではシリコーンから放出されないが、炭酸水素ナトリウムとクエン酸を添加剤として使用し、製剤中で両物質が反応して生成するCO₂ガスをドライビングフォースとすることで、初めてシリコーンから放出可能であることを示した。

【結論】本研究によって、シリコーンを用いたDDS製剤が、脂溶性薬物だけでなく、様々な物理化学的性質の薬物の長期間の放出制御が可能であること、生体内でも放出された薬物が生理活性を保持していることなどが明らかとなり、その実用性と有効性が示された。

また、本研究によって確立された薬物放出制御技術は、様々な医療分野で慢性疾患の治療や疾患部位局所の治療を効率的に行える可能性があり、新しい医療の実現に貢献することが期待される。

(論文審査結果の要旨)

DDS 技術は薬剤の有効性を高め、患者の負担を軽減するための重要な技術である。従来、DDS は個々の薬剤について個別に設計される場合が多く、性質の異なる様々な薬剤に対して汎用的な技術とは成り難かった。本論文では生体内埋植材料として広く用いられているシリコーン樹脂を基材として、様々な性質の薬剤に適用可能な新しい放出技術の確立をテーマとして、以下に示す成果を挙げた。

- (1) シリコーン樹脂から水溶性の蛋白質薬剤を効率的に放出する例は知られていなかったが、ヒト血清アルブミン (HSA) を添加物として用いることにより、生理活性蛋白質の長期間の徐放を達成した。この放出機構は HSA の溶解によって生じるチャンネル形成と微小クラックの形成であると推定した。また、2種類の薬剤を同挙動で、あるいは異なる挙動で放出する2層性製剤技術を確立した。
- (2) 従来不可能であった不溶性の菌体などを放出できる機構を、クエン酸と NaHCO_3 を含有する製剤によって、世界で初めて実現した。クエン酸と NaHCO_3 が製剤中で反応して生じる CO_2 ガスを放出のドライビングフォースとするものである。動物実験による安全性の確認などの今後の検討が必要ではあるが、画期的なワクチン投与製剤開発の基盤技術となることが期待される。
- (3) 微量の脂溶性薬剤の放出を精密に制御するため、マトリクス中の拡散バリアとして HSA の添加、マトリクスを緻密な拡散バリア層となる被膜で覆うこと、リザーバ型の剤形とすることを考案した。これらの組み合わせにより、目的とする精密な放出制御が達成された。

以上のように本論文は、シリコーン樹脂を基材として、様々な薬物の放出に適用可能な、新規な汎用的放出機構を提案するものであり、その有効性と達成度から、学術上および実用上の貢献が大である。よって、審査委員一同は本論文が博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認めた。