

氏名	山 縣 豊
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3987号
学位授与の日付	平成16年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	タンパク質を長期間安定に保持可能な注射用徐放システムの開発 およびその評価系構築に関する研究
論文審査委員	教授 木村聰城郎    教授 齋藤 寛    教授 黒崎勇二

#### 学位論文内容の要旨

本研究はタンパク質を長期間安定に保持し徐放する注射剤の開発を目的として行った。また、設計した徐放剤の薬理効果を評価するための動物モデル構築も検討した。

拡散制御型薬物徐放システムとして、生体内分解の遅い基剤であるポリグリセリン脂肪酸エステル(PGEF)を用い溶融混合・押出し成型法によりヒトインターフェロン- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )凍結乾燥粉末を封入した円柱状のマトリックスを調製した。製剤調製中 IFN- $\alpha$ は失活することなく PGEF マトリックスに封入された。In vitro 放出試験より IFN- $\alpha$ の放出は拡散制御型であり、PGEF の選択により放出速度を制御可能であることが示された。In vivo 放出試験より、マトリックス投与後の availability は高かったため、拡散制御型システムではタンパク質は変性し難いことが示された。TGDP マトリックスをマウスに単回投与後の 2-5AS 活性は水溶液連日投与と同等以上に推移したことから、薬理効果の面でも 1 週間持続型であった。

基剤分解制御型薬物徐放システムとして、乳酸グリコール酸共重合体(PLGA)-酸化亜鉛複合体を用い S/O/W 型エマルジョン溶媒除去法にて遺伝子組換えヒト成長ホルモン(rhGH)凍結乾燥粉末を封入したマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中の rhGH は高い 2 次構造を保持しており、製剤製造中の変性は小さかった。酸化亜鉛を PLGA/ジクロロメタン溶液に溶解後、溶媒を除去して得られた固形物は PLGA-酸化亜鉛複合体であると示唆された。マイクロカプセルをラット皮下投与後に血中移行した rhGH 量は、PLGA のみからなるマイクロカプセル投与後のものに比べ有意に高かったことより、マイクロカプセル中の rhGH が亜鉛により安定化されたことが示された。マイクロカプセル単回投与後の、ホルモン補充した免疫抑制・脳下垂体摘出ラットの体重・体長および IGF-I は、rhGH 水溶液連日投与と同等以上に増加したことから、薬理効果の面でも 2 週間持続型であった。

## 論文審査結果の要旨

本論文はタンパク質を長期間安定に保持し徐放する注射剤の開発を目的として行った研究結果及び設計した徐放剤の薬理効果を評価するための動物モデル構築の検討結果を論述している。

拡散制御型薬物徐放システムとして、生体内分解の遅い基剤であるポリグリセリン脂肪酸エステル(PGEF)を用い熱溶融法によりヒトインターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) を封入した円柱状のマトリックスを調製した。IFN- $\alpha$ は凍結乾燥粉末として封入することにより製剤調製中失活することなく PGEF マトリックスに封入可能であった。In vitro 放出試験より、IFN- $\alpha$ の放出は拡散制御型であり、PGEF の選択により放出速度を制御可能であることが示された。In vivo 放出試験より、マトリックス投与後の availability は高かったため、拡散制御型システムではタンパク質は変性し難いことが示された。TGDP マトリックスをマウスに単回投与後の 2-5AS 活性は水溶液連日投与と同等以上に推移したことから、薬理効果の面でも 1 週間持続型であることを明らかにした。

基剤分解制御型薬物徐放システムとして、乳酸グリコール酸共重合体(PLGA)-酸化亜鉛複合体を用いS/O/W型エマルジョン溶媒除去法にて遺伝子組換えヒト成長ホルモン(rhGH)凍結乾燥粉末を封入したマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中のrhGHは高い2次構造を保持しており、製剤製造中の変性は小さかった。酸化亜鉛をPLGA/ジクロロメタン溶液に溶解後、溶媒を除去して得られた固形物はPLGA-酸化亜鉛複合体であると示唆された。マイクロカプセルをラット皮下投与後に血中移行したrhGH量は、PLGAのみからなるマイクロカプセル投与後のものに比べ有意に高かったことより、マイクロカプセル中のrhGHが亜鉛により安定化されたことが示された。マイクロカプセル単回投与後の、ホルモン補充した免疫抑制した脳下垂体摘出ラットの体重・体長およびIGF-Iは、rhGH水溶液連日投与と同等以上に増加したことから、薬理効果の面でも2週間持続型であることを明らかにした。

以上、本論文はタンパク質を長期間安定に保持し徐放する注射剤の開発を目的として研究を行い、製剤調製中の変性及び生体内投与後の変性を回避する方法を見出し、また徐放効果を確認可能な動物モデル構築に成功した研究成果の詳細が論述されたものであり、博士(薬学)の論文に値するものと判定する。