

## 論文要旨等報告書

氏名	友安 弓子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 4 0 9 7 号
学位授与の日付	平成 2 2 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再建・再生科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	経口用ミダゾラム封入リポソームの開発

論文審査委員 教授 宮脇 卓也 教授 北山 滋雄 教授 保田 立二

### 学位論文内容の要旨

緒言：歯科麻酔の分野において、抗不安薬であるミダゾラムは鎮静を目的とした前投薬としてよく用いられている。その投与方法としてはミダゾラムの経口投与が最も多い。しかし、ミダゾラム注射薬は非常に苦く、小児や知的障害者に経口投与するのは困難である。その苦味を和らげるために、様々な工夫がなされているが十分ではない。そこで、ミダゾラム注射薬の苦味を改善した、他の形状の経口用ミダゾラムの開発が必要であると考えた。リポソームは内側に水相をもつ脂質二重層で構成されており、様々な薬物を封入できる小胞として用いられている。リポソームは生体組織の成分であるホスファチジルコリンとコレステロールから構成されているため、毒性もなく、免疫上の問題もないという優れた特性を持ち、薬物を封入したリポソームは薬物担体としてヒトへの臨床応用もされている。そこでミダゾラムをリポソームに封入することで苦味を減少させ、また口腔内ではリポソームに封入したミダゾラムが放出せず、逆に酸性の胃内で放出し、消化管内で吸収される機能を付与できるのではないかと考えた。そこで本研究では、生理的な pH では安定しており、消化管内でミダゾラムを放出する経口用ミダゾラム封入リポソームを作製し、ウサギを用いた *in vivo* の実験においてその薬物動態を評価することを目的とした。

**方法：**ミダゾラム封入りリポソームはホスファチジルコリン、コレステロール、ジパミルトイルホスファチジン酸およびミダゾラムで作製した。リポソームへのミダゾラムの封入率、生理的な pH での安定性、酸性環境下でのリポソームからのミダゾラムの放出率を *in vitro* の実験で評価した。さらに、ミダゾラム封入りリポソーム溶液をウサギに経口投与し、血中のミダゾラムの濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。薬物血中動態の分析は非線形二乗法に基づいた薬物動態解析を行った。2 群間の統計は、unpaired t-test もしくは one-way ANOVA followed by a *post hoc* Dunnett's multiple comparison test を用いた。

**結果：**0.1N 塩酸溶液で懸濁することにより、リポソームへのミダゾラムの封入率は 80% 以上得られ、生理的 pH においては 1 週間安定していた。また、*in vitro* の実験において、酸性環境下でミダゾラムはリポソームから急速かつ高率に放出されることが示された。さらに、ウサギにミダゾラム封入りリポソームを経口投与した *in vivo* の実験において、ミダゾラム溶液を投与した場合と比べて、ミダゾラムの最高血中濃度到達時間は遅かったが、最高血中濃度および血中濃度曲線下面積は高かった。

**結論：**本研究において、高い封入率をもち、生理的 pH では安定し、かつ酸性環境下で急速かつ効率的にミダゾラムが放出されるミダゾラム封入りリポソームを作製した。さらに、ウサギを用いた *in vivo* 実験において、作製されたミダゾラム封入りリポソーム溶液を経口投与したところ、ミダゾラムの血中濃度が上昇することが示された。本研究結果から、作製されたミダゾラム封入りリポソームが、経口投与における新しい薬物担体として、臨床応用可能であることが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、抗不安薬であるミダゾラム注射薬をリポソームに封入することでその苦味を改善し、かつ胃内ですばやく放出し、小腸での吸収を高めるような機能を満たした経口用ミダゾラム封入りリポソームを作製し、更に *in vivo* 実験においてその薬物動態を評価したものである。

ミダゾラム封入りリポソームはホスファチジルコリン、コレステロール、ジパミルトイルホスファチジン酸およびミダゾラムで作製した。リポソームへのミダゾラムの封入率、生理的なpHでの安定性、酸性環境下でのリポソームからのミダゾラムの放出率を *in vitro* 実験で評価した。さらに、ミダゾラム封入りリポソーム溶液をウサギに経口投与し、血中のミダゾラムの濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬物動態の評価を行った。その結果、ミダゾラム封入りリポソーム作製時に塩酸溶液で懸濁することにより、リポソームへのミダゾラムの封入率は80%以上の成績が得られ、生理的pHで保存した場合封入率は1週間安定していた。またこの封入りリポソームを酸性環境下に置くことでミダゾラムはリポソームから急速かつ効率的に放出されることが示された。さらに、ウサギにミダゾラム封入りリポソームを経口投与した結果、急速な血中ミダゾラム濃度の上昇が観察され、ミダゾラムが胃で速やかにリポソームから放出され、腸で吸収された可能性が示唆された。これらのことより、本研究で開発したミダゾラム封入りリポソームが、経口投与における新しい薬物担体として臨床応用可能であることが示唆された。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。