

論文審査並びに最終試験の要旨及び担当者

<p>課程博士</p> <p>論文博士</p>	<p>学位申請者氏名</p> <p>小島 穂菜美</p>	
<p>論文題目 高齢者を対象とした医薬品の苦味マスキング法および易嚥下性ゲル製剤の調製に関する研究 - The study of bitterness masking in medicines and preparation for gel formulation with ease of swallowing for geriatric-</p>		
<p>(論文審査要旨) 本博士論文では、高齢者の有病率が高い睡眠障害や高血圧症治療薬で、かつ苦味を呈する薬物を対象とし、服薬アドヒアランスの向上を目的として苦味マスキング法の検討を行った。さらに、嚥下機能の低下している高齢者を想定して苦味マスキング機能および易嚥下性を兼ね備えたゲル製剤の開発を目的に検討を行った。第1章では、睡眠障害改善薬の苦味軽減に着目し、非ベンゾジアゼピン系の睡眠障害改善薬であるゾピクロン (ZOP) およびその光学異性体であるエスゾピクロン (ESZ) に対する各種飲料の苦味抑制効果を評価した。ZOP 錠および ESZ 錠に 5 種飲料を混合・懸濁した試料について味覚センサ測定とヒト官能試験を行い、スポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースが両薬物の苦味を抑制することを明らかにした。苦味を抑制した飲料に共通して含まれているクエン酸を ZOP に混合した試料について味覚センサで測定し、クエン酸の添加濃度依存的な ZOP の苦味抑制を確認した。さらに、¹H-NMR スペクトル解析では、ZOP にクエン酸を添加することで ZOP 分子内の窒素原子とクエン酸に含まれるカルボキシ基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用を生じ、その結果、ZOP の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値および苦味強度の低下が生じる苦味抑制機序が推定された。第2章では、アムロジピンベシル酸塩 (AML) に 5 種降圧薬をそれぞれ混合した場合、他方の降圧薬が AML の苦味に及ぼす影響を味覚センサで予測した結果、ベナゼプリル塩酸塩 (BEN) は AML の苦味を増強し、バルサルタン (VAL) は AML の苦味を抑制した。¹H-NMR スペクトル解析では、AML に VAL を添加することで AML 分子内の窒素原子と VAL 分子内のテトラゾリル基から電離したプロトンとの間に分子間相互作用を生じた結果、AML の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。第3章では、村上らの方法に従いγ-ポリグルタミン酸 (PGA) および L-リシンを用いて PGA ゲルを合成しその物理化学的性質を評価した。乾燥状態の PGA gel は吸水性に優れていることを明らかにした。TPA 試験による評価では、「えん下困難者用食品」の許可基準 II に相当し、基準をクリアしていた。同ゲルは不快な味を呈さなかった。また、PGA gel 中の AML が AML 単独の溶出性と差異がないことから AML のバイオアベイラビリティに影響しないことが示唆された。AML および複数の薬物含有 PGA gel は味覚センサ、ヒト官能試験で優位に苦味抑制が確認された。PGA gel による苦味抑制効果は、AML 特異的ではなく、AML と同じ塩基性官能基を有する薬物の BEN およびアンプロキシール塩酸塩 (AMB) や酸性官能基を有する薬物のジクロフェナクナトリウムおよびエトドラクでも生じることが確認され、酸性官能基を有する薬物より塩基性官能基を有する薬物において苦味をより効果的に抑制することが示された。¹H-NMR スペクトル解析により、塩基性官能基を有する薬物である AML、BEN および AMB においては、PGA gel との間分子間相互作用を生じている可能性が考えられた。</p> <p>以上より、本研究の結果は嚥下機能が低下している患者に対する剤形開発研究に有益な知見を与えるものと考えられる。研究方法および研究結果の解釈や考察についても妥当性が認められる。研究成果は 4 報の英語論文として専門誌に掲載済みである。博士論文発表会では、研究内容を纏め発表し質問にも一定の対応を行った。また最終試験を行い、学位論文の関連領域の知識、関連技術や結果解析において実力を有していることを口頭試問等で確認した。以上、論文審査結果および最終試験結果より、本論文は、博士論文に相応しく、申請者は本学博士号を与えるに相応しいと判断した。</p> <p>2020 年 2 月 19 日</p>		
<p>主査</p> <p>内田 享弘</p>	<p>副査</p> <p>岡村 昇</p>	<p>副査</p> <p>川崎 郁勇</p>
	<p>副査</p>	<p>副査</p>