




論文題目 親水性シクロデキストリンによるインスリングルルギンの製剤特性の改善に関する基礎的研究

審査内容

インスリングルルギン ( $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$ 、分子量 6063) は、明瞭な血糖値のピークを示さない一日一回投与の基礎インスリンとして 2000 年に上市された遺伝子組換えヒトインスリンアナログであり、持続性インスリン製剤においてトップの販売シェアを占めている。しかし、その効果をさらに延長させ、また、時間-血糖降下作用プロファイルをより平坦にすることができれば、画期的な基礎インスリン製剤になり得る。さらに、インスリングルルギンは、特許消失後のバイオ後続品の上市を念頭においたライフサイクルマネジメントが望まれており、新たな付加価値の創出に迫られている。

そこで、本論文では親水性  $\beta$ -シクロデキストリン ( $\beta$ -CyD) 誘導体のうち、注射剤としての応用実績があるスルホブチルエーテル  $\beta$ -CyD (平均置換度 (DS) 3.9 の SBE4- $\beta$ -CyD および DS 6.5 の SBE7- $\beta$ -CyD) ならびに、その応用が期待されている硫酸エステル  $\beta$ -CyD (Sul- $\beta$ -CyD, DS 14.7) およびマルトシル  $\beta$ -CyD ( $G_2$ - $\beta$ -CyD, DS 1.0) の 4 種を用いて、インスリングルルギンの製剤特性の改善を行うことを目的とし *in vitro* および *in vivo* において様々な検討を行なった。その結果、今回用いた 4 種類の  $\beta$ -CyD 誘導体は、インスリングルルギンの各種製剤特性を改善可能であることが示唆され、特に、SBE4- $\beta$ -CyD や SBE7- $\beta$ -CyD はインスリングルルギンの吸収性の改善や遅延放出を行う際に有用であり、また、 $G_2$ - $\beta$ -CyD はインスリングルルギンのほぼ平坦な時間-血糖降下作用プロファイルを可能にすることが示唆された。このように、各種親水性  $\beta$ -CyD 誘導体を使い分けることにより、目的に応じてインスリングルルギンの時間-血糖降下作用プロファイルを改善可能であることが示唆された。本研究で得られた知見は、各種  $\beta$ -CyDs を用いたタンパク質性バイオ医薬品の製剤特性の改善に有用な基礎的資料になるものと考えられることから、本論文は博士論文 (甲) に十分値するものと判定した。

審査委員	製剤設計学分野	教授	有馬 英俊	
審査委員	薬剤情報分析学分野	教授	入江 徹美	
審査委員	薬物治療学分野	教授	中川 和子	
審査委員	病態薬効解析学分野	教授	今井 輝子	