

—総説—

プラナルカスト水和物の経口持続性製剤化を目指した 胃内滞留性製剤の設計に関する研究

杉原光*, 竹内洋文

要約: 難吸収性薬物であるプラナルカスト水和物について、1日1回服用型の経口持続性製剤としての設計を目指して検討を行った。プラナルカスト水和物は難溶解性、難膜透過性薬物であることから、製剤設計の方向性を見極めるためにヒト消化管の吸収部位差を評価したところ、遠位小腸および結腸からの吸収性は非常に乏しく、吸収部位が小腸上部に限定されることが明らかとなり、プラナルカスト水和物を経口持続性製剤化するためには、製剤を胃内に滞留させて徐放する必要があることが分かった。胃の生理的なストレス存在下でも十分な大きさに膨潤して、かつ薬物を徐放できる胃内膨潤性製剤 (GSS) の設計検討を実施した。ヒトにおいて製剤設計コンセプトを確認するため、GSS を経口投与後の体内挙動をガンマシンチグラフィーによって評価したところ、胃内に10時間以上滞留することが確認でき、十分な胃内滞留機能を有していることを明らかとした。また、市販品であるオノン®カプセルに比べて血中濃度は明らかに持続する結果が得られた。GSS を夕食後投与したところ吸収性が更に増大し、夕食後投与において効果が最も発揮されることが分かった。これらの結果から、GSS はプラナルカスト水和物のように、消化管の吸収部位が限定される薬物の経口持続性製剤化に有用な技術であることを提示することができた。

索引用語: 胃内滞留性製剤、胃内膨潤性製剤、持続性製剤、ガンマシンチグラフィー、難吸収性薬物

Development of a Gastric Retentive System as a Sustained-release Formulation of Pranlukast Hydrate and its Subsequent *In Vivo* Verification in Human Studies

Hikaru SUGIHARA*, Hirofumi TAKEUCHI

Abstract: In a human site-of-absorption study pranlukast hydrate was demonstrated to have extremely poor absorption properties in the lower gastrointestinal tract. The ratios of AUC₀₋₂₄ in the distal small bowel and colon compared to stomach delivery were approximately 1/7 and 1/70, respectively. As a consequence, a gastroretentive double-layered tablet formulation (gastric swelling system; GSS), consisting of a swelling layer and a drug release layer, was developed for once-daily dosing. To study the gastric retention of the optimized GSS, an *in vivo* gamma scintigraphic study was carried out in nine healthy volunteers. The transit profiles demonstrated that the GSS was retained in the stomach for more than 10 hr. The plasma profile was prolonged, especially following administration after an evening meal. The human data validated the design concept and suggest that GSS could be a promising approach for the development of a sustained-release formulation for drugs with a limited absorption window in the upper small bowel.

Key phrases: gastric retention, swelling, sustained-release, human gamma scintigraphy

1. 緒言

新薬開発においては、従来から経口製剤の開発に非常に

重点が置かれている。医薬品製剤として経口製剤が望まれる理由として、食物の摂取と同じ経路であることから投与が自然で簡便であり、普段の生活でも違和感がないこと、

また、消化管が薬物吸収に適した構造をとり吸収表面積が大きいことなどが挙げられる。しかし、医薬品の開発候補化合物の中で経口投与に理想的な生物薬剤学的性質を有するものは数少なく、十分な経口吸収性が得られないため多くの候補化合物がドロップアウトしてしまう^{1)~7)}。経口投与による薬物の吸収を制限あるいは阻害することが知られている要素として、消化液中での溶解度不足、不安定性、また消化管上皮細胞における低透過性、特定の消化管部位における酵素的あるいは非酵素的分解、代謝、さらに消化管に存在する金属イオンとのキレート形成などが挙げられる。特に近年創出される医薬品候補化合物の多くは難溶解性、難膜透過性のいずれか、或いは両方の問題を抱えており^{8)~11)}、医薬品の薬理作用を十分に発揮させるために薬物吸収性を改善する必要がある。

ドラッグデリバリーシステム (DDS) の概念が提唱されて以来、DDS に関する基礎研究が積み重ねられ、化合物が抱える難溶解性、難膜透過性という問題点を製剤学的に改善する試みがなされている。経口投与された薬物の吸収性及び血中動態を改善する方法として、製剤の消化管内動態を積極的に制御し、薬物吸収性が適した消化管部位への滞留時間を増大させて、難吸収性薬物の吸収性及び血中動態を改善しようとする消化管滞留性製剤が期待を集めており、その代表的な製剤として、胃内滞留性製剤が挙げられる。

胃内滞留型持続性製剤は、胃内に長時間滞留して薬物を徐放化する技術であり、吸収ウィンドウを有するような薬物に対して革新的な経口持続性製剤化法になり得る製剤技術である。実際、消化管全体を通して十分に吸収される薬物は比較的少なく、大多数の薬物の透過性は近位小腸から大腸へと下降するにつれて低下し、L-ドーパやシプロフロキサシンのような化合物は上部腸では吸収ウィンドウが狭いことが示されており、その応用には期待が持たれている。胃内滞留型製剤化には大きく3つのアプローチがあり、その1つとして、胃及び小腸壁に付着して製剤の消化管内挙動を制限する粘膜付着性製剤、次に投与製剤の比重を小さくして胃内に浮遊させて幽門から遠ざけ、胃から排出されにくくする胃内浮遊性製剤、そして胃内水分を吸収して膨潤し、幽門通過を遅延させる膨潤性製剤が挙げられる。胃内滞留性製剤化を企図して、多くの臨床試験に関する報告がそれぞれ、粘膜付着性^{12)~16)}、浮遊性^{17)~29)}及び膨潤性製剤^{30)~32)}についてなされているが、上市されている製品は非常に限られており、GLUMETZA® Tablets (metformin hydrochloride, Depomed Inc.)、GRALISE® Tablets (gabapentin, Depomed Inc.)及びJANUMET® XR (sitagliptin and metformin HCl, Depomed Inc.)の3品のみである。したがって、胃内滞留性製剤として製剤設計を実施することは、チャレンジングな試みであると言える。

オノン®カプセル 112.5 mg (一般名：برانلカスト水

和物) は小野薬品工業株式会社が開発した世界初のシステムニルロイコトリエン (cysLTs) 受容体拮抗剤であり、1995年に日本で認可を受けて上市している。本剤は気管支喘息およびアレルギー性鼻炎を対象疾患として1日2回朝、夕食後にそれぞれ2カプセルずつ服用する製剤であるが、同効能の薬剤として、SINGULAIR® (Merck) 及び ACCOLATE® (AstraZeneca) がそれぞれ上市されており、特に SINGULAIR®は半減期が長いこと1日1回投与型製剤である。このため、患者さんの QOL 改善のみならず、市場における商品的価値の向上という点からもبرانلカスト水和物を1日1回服用型の経口持続性製剤へと改良することは意義深い。

1日1回服用型製剤として設計する際、製剤の消化管滞留時間を十分に考慮する必要がある。健康成人男性においては非崩壊性のカプセルを服用後、大腸には5時間以内に移行し、その後大腸での滞留時間は平均30時間以上(13~68時間)であることから³³⁾、経口製剤の主たる滞留部位は大腸であり、経口持続性製剤は大腸において薬物を持続的に放出し、吸収されるように設計する必要がある。しかしながら、持続放出製剤は大腸において持続放出性あるいは吸収性が十分に達成できないことがある。その1つの理由として、製剤の大腸における滞留時間は30時間以上と長いものの、薬物が溶解するために必要な水分量が限られており、特に難水溶性薬物は小腸において十分に溶解しないことが挙げられる。برانلカスト水和物は水への溶解度が非常に低く、そのためبرانلカスト水和物の処方設計を合理的に実施するためには大腸における吸収性を見積もる必要がある。しかし、ヒトとげっ歯類、イヌ、霊長類などの動物のバイオアベイラビリティの相関性は広範囲の薬剤において非常に乏しく、動物実験ではヒトの吸収性を予測することは非常に困難である³⁴⁾。したがって、大腸における薬物吸収性をヒトにおいて見極めることが必要である³⁵⁾。

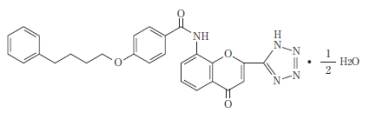
本稿ではبرانلカスト水和物の1日1回投与型製剤としての開発を目指して検討を行った内容について詳述する。まず、製剤の設計コンセプトを明確にするために難溶解性薬物であるبرانلカストのヒト消化管吸収部位差について評価し、その結果に基づいて胃内滞留性製剤化検討を実施した。次に、膨潤性及び薬物放出性が異なる種々製剤を用いて、動物を用いた設計コンセプトの検証及びヒトにおける機能性評価を行い、胃内膨潤性製剤としての可能性を検討した。

2. برانلカスト水和物の物理化学的性質

برانلカスト水和物の物理化学的性質を Table 1 に示した。برانلカスト水和物は白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味はない。本化合物の水に対する溶

解度は 1.2×10^{-3} mg/mL であり、ほとんど溶けない。また、日本薬局方溶出試験第1液及び第2液に対する溶解度もそれぞれ 0.1×10^{-3} 及び 0.8×10^{-3} mg/mL である。更に、Caco-2 (ヒト結腸癌由来株化細胞) 膜透過性も低く、Biopharmaceutical Classification System において Class IV に分類される難溶解性、難膜透過性化合物であることから、経口持続性製剤として処方設計を実施する際にはその物性に十分留意して検討を進める必要があると言える。

Table 1. Physicochemical properties of pranlukast hydrate

Structure	
	
Molecular formula	$C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1/2 H_2O$
Molecular weight	490.51
Melting point	231~235 °C
Solubility	1.2×10^{-3} mg/mL (25 °C, Water)
Caco-2 permeability	$1.52 \pm 0.02 \times 10^{-6}$ cm/sec

3. ヒト消化管の吸収面積、消化管滞留時間

ヒト成人の消化管の生理的機能、長さ及び表面積について Table 2 に示した。小腸は長さ約 6 m、直径 3-5 cm であり、上部から十二指腸、空腸及び回腸の 3 つの部分に分けられ、それに続く大腸は長さ約 1 m、直径は 3-9 cm である。部位によってこれらの表面積には著しい差があり、大腸は 1.3 m^2 であるのに対して空腸は 180 m^2 、回腸は 280 m^2 である。一般的に小腸では吸収能力が大きい、これは表面積が大きいことに起因している。

一方、ヒトの消化管の各部位における液体及び固形食物の滞留時間を Table 3 に示した。これより、固形物の場合は胃における滞留時間は 1~3 時間程度であり、胃から排泄された後は速やかに空腸、回腸へと移行し、それらの領域における滞留時間は 4 時間程度である。その後大腸へと移行するが、大腸における滞留時間が 20~50 時間と長いことがわかる。このことから、消化管滞留時間の 85% は大腸に費やされ、吸収表面積が大きく吸収に適した消化管領域への滞留時間はわずか 15% であることが分かる。

経口持続性製剤は 1 日複数回投与の即放錠で維持していた有効血中濃度を 1 回の服用で長時間にわたって血中濃度を維持する必要があることから、大腸において持続的に薬物を放出し、吸収させる必要がある。しかし、大腸は薬物が溶解するための水分量が少ないことと、表面積も小さいことから、薬物吸収性に適した部位であるとは言いがたい。したがって、特に pranlukast 水和物のような難溶解性、難膜透過性薬物を経口持続性製剤として開発するためにはヒト消化管下部における薬物吸収性を見積もり、開発戦略を早期に決定することが必要であると考えられた。

Table 2. Function, morphology and physiology of the gastrointestinal tract ^{36), 37)}

Segment	Function	Size Diameter x length, (cm)	Surface area (m^2)	pH
Stomach	Digestion of foods	15 x 20	3.5	1-3.5
Duodenum	Neutralization of acids	3-5 x 20-30	2	4-6.5
Jejunum	Absorption of nutrients	3-5 x 240	180	5-7
Ileum	Absorption of nutrients	3-5 x 360	280	6-8
Colon	Absorption of water	3-9 x 90-125	1.3	6-8

Table 3. Transit time in segment of the gastrointestinal tract ³⁷⁾

Segment	Type of food	
	Liquid	Solid
Stomach	10-30 min	1-3 h
Duodenum	< 60 sec	< 60 sec
Jejunum & ileum	3 ± 1.5 h	4 ± 1.5 h
Colon	-	20-50 h

4. ガンマシンチグラフィによるヒト消化管吸収部位差の評価

pranlukast 水和物が難溶解性、難膜透過性薬物であることから、経口持続性製剤としての製剤設計方針を決定するために pranlukast 水和物のヒト消化管吸収部位差について検討を行った。ヒト消化管吸収部位差を評価する方法として、消化管の任意の部位において封入した薬物を放出できる Enterion™ カプセルを用いた。Enterion™ カプセルは、¹¹¹In で標識されており、ガンマ線カメラを用いることによってヒト消化管内での移動をリアルタイムで追跡することが可能である。225 mg の pranlukast 水和物を封入した Enterion™ カプセルを健康成人に経口投与後、胃、遠位小腸及び結腸にて pranlukast 水和物を放出した後の pranlukast 血中濃度プロファイルを図 1 に示した。胃において放出した後は、投与 2 時間後に最高血中濃度 (C_{max}) 545.7 ng/mL を示し、遠位小腸及び結腸にてそれぞれ放出した後は、投与 1.5 時間後に C_{max} がそれぞれ 143.4 及び 3.6 ng/mL を示した。また、投与後 24 時間までの AUC は (Fig. 2)、胃で放出した場合は 2816.8 ng*hr/mL、遠位小腸では 427.3 ng*hr/mL、結腸では 39.7 ng*hr/mL となり、胃で放出した場合の吸収性に比べて遠位小腸及び結腸における吸収性はそれぞれ、1/7 及び 1/70 に低下することが分かった。

遠位小腸や結腸に pranlukast 水和物を送達した場合は、胃において放出させた場合に比べて有意に低い吸収性を示す結果となり、pranlukast はこれらの部位においては十分吸収されず、吸収ウィンドウがあることが分かった。したがって、pranlukast 水和物の経口持続性製剤設計としては胃内滞留性製剤化のアプローチによってのみ達成しうることが明らかとなった。

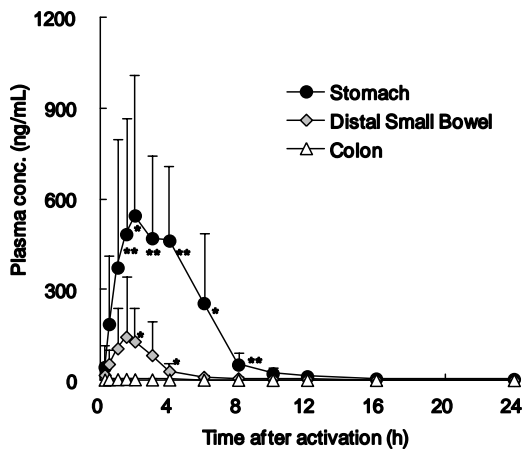


Fig. 1. Plasma concentration profiles of pranlukast in healthy volunteers after releasing 225 mg of pranlukast hydrate in the stomach, distal small bowel and colon, respectively. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: significantly different from the colon. Each value is the mean \pm S.D. ($n=6$).

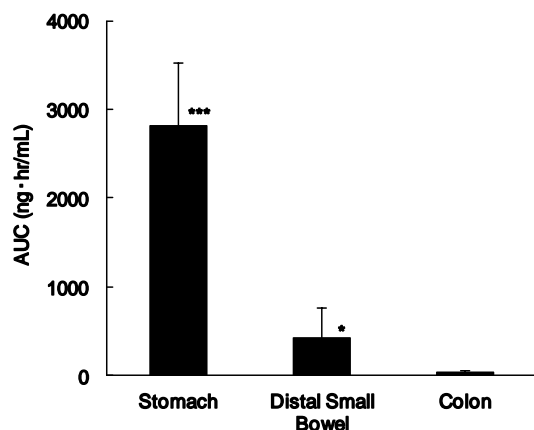


Fig. 2. Area under the plasma concentration time curve (0-24 h) of pranlukast in healthy volunteers after releasing 225 mg of pranlukast hydrate in the stomach, distal small bowel and colon, respectively. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$: significantly different from the colon. Each value is the mean \pm S.D. ($n=6$).

5. 胃内滞留性製剤の設計検討

胃内滞留性製剤としては、主に粘膜附着性製剤、胃内浮遊性製剤及び胃内膨潤性製剤の3つの製剤化アプローチが知られているが、プラナルカスト水和物の投与量が多く、1日合計450 mg服用することから、最も服用体積が小さい胃内膨潤性製剤 (Gastric Swelling System: GSS) について検討を実施した。GSSの製剤設計としては、GSSを胃内に十分な時間滞留させるために、胃幽门から容易に排出されないように胃内において十分な大きさに膨潤させることが必要である。一方、胃の生理機能は食物の消化であることから、膨潤後の膨潤層は胃の生理機能によって生じる物理的なストレスにも耐えうる強度を保持する必要が

ある。そこで、胃の食物消化を模倣した機械的ストレス下において膨潤層の膨潤性評価を行った。

水溶性添加剤とゲル化剤の含有率が異なるGSS6及びGSS18の膨潤層を日局第一液 (pH 1.2) に入れ、ガラスビーズ共存または非共存下において3時間振とうさせた後の膨潤率についてFig. 3に示した。ガラスビーズ非共存下の場合、GSS6及びGSS18の膨潤率はそれぞれ、165.2及び257.3%と十分な膨潤性を示したのに対して、ガラスビーズ共存下の場合は、45.1及び166.0%となり、GSS6では顕著に膨潤率が低下した。ガラスビーズ共存下においては、膨潤後に形成されるゲル層の破壊が顕著に起こる様子がGSS6については観察されたのに対して、GSS18のゲル層は機械的ストレス下においても破壊されず、膨潤性を保つことが確認できた。

GSS18の膨潤層処方中に占めるゲル化剤の割合は90%以上と高く、また高分子量のゲル化剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 90SH-30000F) を含有するのに対して、GSS6のゲル化剤の割合は70%であり、また水溶性添加剤である乳糖を含有している。したがってGSS18の膨潤層は膨潤後も高粘性を保持することができ、機械的ストレスに対して構造的に安定であったものと考えられた。本結果より、GSS18は胃の過酷な生理条件下においても膨潤し、胃幽门直径よりも大きく膨潤することによって胃排出が遅延し、胃内に長時間滞留することが期待された。

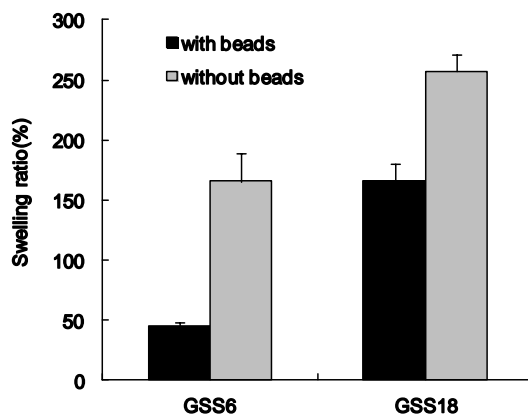


Fig. 3. Swelling ratio of the GSS6 and GSS18 swelling layers after 3 hr shaking with or without glass beads in the first fluid (pH 1.2) of the disintegration test. Each value is the mean \pm S.D. ($n=3$).

プラナルカスト水和物は難溶性薬物であり、第2節にて示したように日本薬局方溶出試験第1液に対する溶解度は 0.1×10^{-3} mg/mLと非常に乏しいため、薬物放出メカニズムとしてはDiffusionではなく、Erosionとなると考えられる。したがって、単層錠として設計すると膨潤機能と放出制御機能の両立が困難であることから、膨潤層と薬物

放出層を有する二層錠として製剤設計を実施した。薬物放出層についても胃の機械的ストレス存在下においてプランルカスト水和物を持続的に放出する必要がある。そこで、日本薬局方溶出試験法のパドル法において、パドル回転速度として 200 rpm の過酷な条件下で薬物放出性を評価した。

即崩壊錠及び二層錠である GSS6、GSS18 について日局第 1 液中におけるプランルカスト放出プロファイルを図 4 に示した。GSS6 はパドル回転速度 100 rpm において 6 時間でプランルカストをすべて放出したが、200 rpm の過酷な条件下では 3 時間でプランルカストをすべて放出する結果となった。一方、GSS18 はパドル回転速度 200 rpm の過酷な条件下においても 18 時間以上にわたってプランルカストを持続的に放出することが確認できた。

GSS18 が過酷な *in vitro* 薬物放出試験条件においてもプランルカストを持続放出できた要因としては、処方中の放出制御剤である HPMC 含量が 30% と高いことが挙げられる。この高い含量の HPMC によって放出層に形成されるゲル強度が向上し、過酷な条件下においても長時間にわたってプランルカストを持続放出することができたものと考えられた。

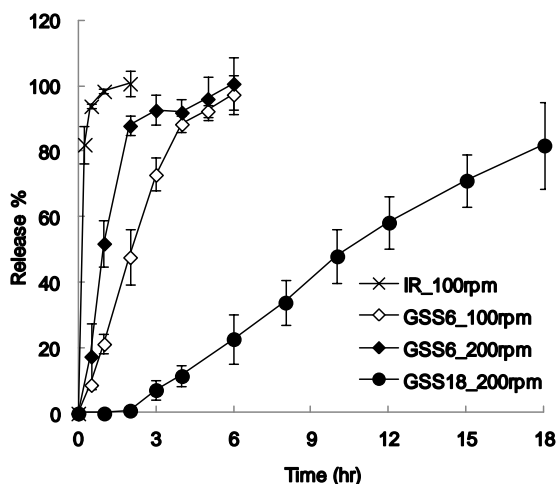


Fig. 4. *In vitro* release profiles of IR tablet, GSS6 and GSS18 at 100 or 200 rpm in the first fluid (pH1.2) of disintegration test. Each value is the mean \pm S.D. (n=3)

6. ビーグル犬に経口投与後の薬物吸収性評価

GSS は膨潤層と薬物放出層からなる二層錠であり、経口投与後胃内水分を吸収して膨潤し、幽門からの排出を遅延させて胃内に長時間滞留させ、プランルカストを持続的に胃内にて放出させるコンセプトである (Fig. 5)。そこで本項では GSS の胃内滞留性と持続吸収性の基本コンセプトを確認するために、ビーグル犬に経口投与してプランルカスト血漿中濃度プロファイルの評価した。なお、ポジティブコントロールとして非膨潤層と GSS18 の放出層からなる 2 層錠 (non-GSS18) を用いた。非膨潤層は水不溶性の

エチルセルロースを用いていることから、胃内で崩壊せず、胃の機械的ストレスにも耐えうる。また、non-GSS18 の錠剤サイズは 18×9 mm であり、ビーグル犬の幽門直径はおよそ 7 mm³⁹⁾ であることから、non-GSS18 はビーグル犬の幽門直径よりも十分大きく、長時間ビーグル犬胃内に滞留するものと考えられる。

即放錠、non-GSS18、GSS6 及び GSS18 をビーグル犬に胃内投与後 12 時間までの血漿中プランルカスト濃度推移について Fig. 6 に示した。GSS6 を投与して 6 時間後以降はプランルカスト血漿中濃度が低下し、即放錠に比べて血中濃度の十分な持続化が認められなかったが、non-GSS18 及び GSS18 はいずれも投与 6 時間後以降においてもプランルカストが血漿中に検出され、血中濃度が持続することが確認できた。薬物動態学的パラメーターについて Table 4 に示した。non-GSS18 及び GSS18 の T_{max}、平均滞留時間 (MRT) はいずれも即放錠に比べて有意に延長し、また AUC についても即放錠の 2.3 倍以上となり、有意に吸収性が向上した。本結果より、non-GSS18 及び GSS18 はプランルカストの吸収性を改善し、かつ持続吸収機能も有することが確認できた。

本実験とは別に GSS6 をビーグル犬に胃内投与して、開腹して胃内滞留挙動を確認したところ、投与 2 時間後においては GSS6 が胃内から排出されており、投与 1 時間後においてはのみ、胃内に確認することができた。この観察結果は GSS6 が即放錠に比べて十分な血漿中濃度の持続化を示さなかった結果とよく一致した。また、投与 1 時間後に観察された GSS6 の形状は投与前に比べて明らかに小さく、胃の生理的なストレスによって膨潤層が破壊されていた。本結果は、Fig. 3 に示したガラスビーズを用いた *in vitro* 膨潤性評価及び Fig. 4 に示したパドル回転速度 200 rpm における *in vitro* 薬物放出試験の結果をよく説明した。一方、non-GSS18 の非膨潤層は投与後 6 時間においても形状が変化することなく胃内に滞留していることがビーグル犬開腹実験によって確認できた。この結果から、幽門直径よりも十分に大きくかつ十分な強度があれば胃内に滞留することが確認でき、non-GSS18 が胃内に滞留している間、胃の運動性と胃内容物によって薬物放出層からプランルカストが Erosion により徐々に放出されたものと考えられた。また、GSS18 と non-GSS18 を投与後のプランルカスト血漿中濃度プロファイルは同様であることから、GSS18 は胃内水分によって膨潤し、膨潤後も胃の生理的なストレスに対して十分なゲル強度を有したため、胃内に十分な時間滞留したものと考えられた。

以上より、ビーグル犬を用いた動態評価において GSS18 が胃内に長時間滞留し、難溶解性薬物であるプランルカストを持続的に吸収させる機能を有することが確認でき、GSS の製剤設計コンセプトが確認できた。

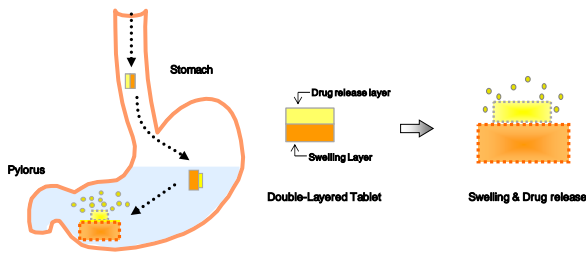


Fig. 5. Schematic image for basic concept of GSS for gastric retention and drug release in stomach.

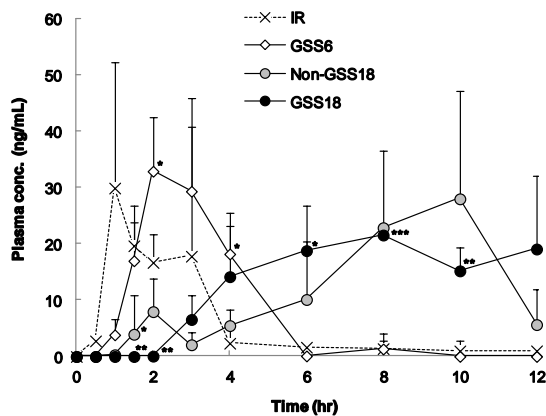


Fig. 6. Plasma concentration-time profiles of pranlukast after intragastric administration of IR, GSS6, Non-GSS18 and GSS18 to beagle dogs (75 mg/body). Each value is the mean \pm S.D. (n=4). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001: significantly different from result for IR.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of Pranlukast after intragastric administration of IR, GSS6, Non-GSS18 and GSS18 to beagle dogs (75 mg/body). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001: significantly different from result for IR. Each value is the mean \pm S.D. (n=4)

	Tmax hr	Cmax ng/mL	AUC ng/mL · hr	MRT hr
IR	1.8 \pm 1.0	42.4 \pm 13.9	65.0 \pm 19.2	2.8 \pm 0.5
GSS6	2.5 \pm 0.6	36.3 \pm 8.9	82.2 \pm 21.6	2.9 \pm 0.4
Non-GSS18	9.0 \pm 1.2***	36.5 \pm 11.2	146.4 \pm 27.4**	7.9 \pm 0.8***
GSS18	8.7 \pm 3.1*	27.0 \pm 3.0	158.4 \pm 22.4**	7.7 \pm 0.4***

7. ヒト投与用胃内滞留性製剤の *in vitro*薬物放出性評価

GSS18 をビーグル犬に投与後の十分な血中薬物濃度持続性が確認できたが、ヒトに経口投与後の *in vivo* における薬物放出性を予測することは困難であることから、GSS を投与後に持続的な血漿中濃度プロファイルを得るために、2種類の大きく異なる徐放性を示す製剤で探索臨床試験を実施することとした。GSS12 と GSS24 をパドル回転速度 200 rpm の条件下で放出試験を実施した結果を Fig.7 に示した。GSS12 及び GSS24 はそれぞれプラナルカスト

を約12及び24時間に渡って徐々に放出する結果を示した。この徐放速度の違いは、GSS12、24 それぞれ、HPMC 90SH-100 及び HPMC 90SH-4000 を用いており、HPMC のグレードを変更することによって制御している。なお、GSS12、24 の膨潤層はビーグル犬で十分な血中濃度持続性を認めた GSS18 の膨潤層と同様の膨潤性を示すことを *in vitro* 膨潤性評価にて確認している。これら2処方方をヒトに経口投与して胃内滞留挙動と血漿中濃度プロファイルを評価し、いずれの処方方がヒトにおいて十分な血中動態を示すか明らかにすることとした。

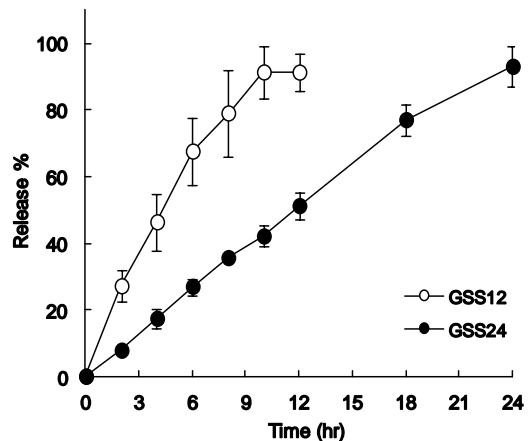


Fig. 7. *In vitro* release profiles of GSS12 and GSS24 at 200 rpm in the first fluid (pH1.2) of the disintegration test. Each value is the mean \pm S.D. (n=6).

8. ヒト投与用胃内滞留性製剤の 胃内滞留性、血中動態評価

薬物放出時間が異なる GSS12 及び GSS24 について、服用後の胃内滞留性を評価するために、健康人においてガンマシンチグラフィを用いた生体内挙動評価を実施した。なお、放射ラベル (^{153}Sm) は膨潤層に含有させ、摂取カロリーを一定にするために、FDA の規定する高脂質含有高カロリー朝食を摂取した後、5分以内に GSS を投与した。

GSS24 を健康人に投与した後の胃及び大腸における挙動をガンマシンチグラフィによって解析した写真を Fig. 8 に示した。投与 7.65 時間までは GSS24 が2錠とも胃内に形状を保って滞留していることが確認され、12.13 時間後に大腸へと移行している様子が確認された。GSS12 及び GSS24 の胃排出時間をそれぞれ Table 5 に示した。GSS12 の平均胃内滞留時間は 8.53 時間であり、健康人 9 例中 6 例において、胃内滞留時間が 8 時間以上を示す十分な滞留性を示した。一方、GSS24 においても同様に 9 例中 6 例において胃内滞留時間が 8 時間以上を示し、平均胃内滞留時間は 10.12 時間であった。経口持続

性製剤を食後投与した際の一般的な胃内滞留時間は 2.7 ± 1.5 時間と報告されていることから³⁹⁾、GSS12 及び GSS24 両製剤共に長時間胃内に滞留していることが明らかとなり、特に GSS24 は GSS12 に比べて滞留時間が延長することが分かった。一方、GSS24 は投与後 24 時間までに胃から排出或いは崩壊することから、GSS が胃内に蓄積されてゆく可能性は低いことが示唆された。

経口投与製剤の胃内滞留時間に最も影響を及ぼす要因は、食事条件である^{40), 41)}。食事成分中の脂質含量が胃からの内容物の排出性などの生理機能に影響を及ぼし、高カロリー食は低カロリー食に比べて胃内容物の排出を遅延させることが知られており⁴²⁾、結果として製剤の胃内滞留性に影響する。食事を摂取した直後は胃の幽門は閉じた状態となり、胃内容物の消化の進行と共に胃から内容物を排出する際に開口し、その幽門開口直径は 12.8 ± 0.7 mm⁴³⁾である。加えて、幽門は括約筋であるため、加わる力によって伸縮し、幽門直径よりも大きい内容物であっても生理的な強制排出作用によって排出されてしまう。したがって、胃内滞留性製剤は食後投与が必須であり、胃に十分な時間滞留するために膨潤後は十分な大きさと強度となって胃排出を回避する必要がある。今回の結果から、高カロリー食を摂取後の投与条件において GSS は十分な胃内滞留機能を有することが明らかとなった。

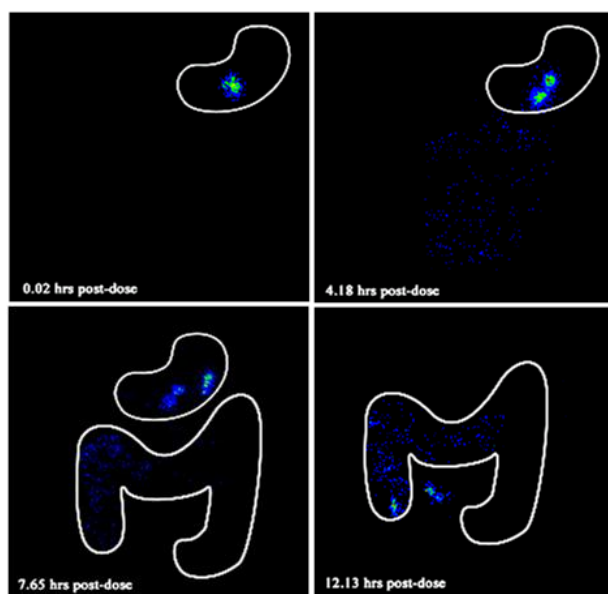


Fig. 8. Scintiscan images of two GSS24 tablets each containing 225 mg (total of 450 mg) pranlukast hydrate, radiolabelled with approximately 0.5 MBq ¹⁵³Sm administered to subject No.6 after a standard high calorie, high fat breakfast.

Table 5. Gastric emptying of two tablets each containing 225 mg (total of 450 mg) pranlukast hydrate GSS12 and GSS24, after a standard high calorie, high fat breakfast.

Subject No.	Gastric emptying (hours post-dose)	
	GSS12	GSS24
1 (1)	15-24 ^{*1}	13.43 ^{*2}
1 (2)	15-24 ^{*1}	13.43 ^{*2}
2 (1)	9.63	12.35 ^{*2}
2 (2)	9.63	12.35 ^{*2}
3 (1)	4.38	4.29 ^{*2}
3 (2)	4.38	4.29 ^{*2}
4 (1)	4.63	4.38
4 (2)	4.63	4.38
5 (1)	9.33	15-24 ^{*1}
5 (2)	9.33	15-24 ^{*1}
6 (1)	4.69	10.86
6 (2)	5.03	11.87
7 (1)	8.45	10.87
7 (2)	11.04 ^{*2}	10.87
8 (1)	9.27	11.89
8 (2)	9.63	13.58 ^{*2}
9 (1)	9.78 ^{*2}	5.78
9 (2)	9.78 ^{*2}	7.46
Mean	8.53	10.12
S.D.	3.35	3.90

*1: Gastric emptying and complete disintegration occurred during the interval between 15 and 24 hr. A value of 15 hr was used for calculation of the mean and S.D.; *2: Complete disintegration time (complete disintegration occurred before gastric emptying).

FDA の規定する高脂質含有高カロリー朝食を摂取した後、5 分以内に GSS12 及び GSS24 を健常人に経口投与した後の血漿中濃度プロファイルについて Fig. 9 に示した。また、薬物動態学的パラメーターについて Table 6 に示した。GSS12 を投与後はプラナルカスト血漿中濃度 Tmax が 6.2 時間を示し、その後速やかに血漿中濃度が低下した。一方で GSS24 を投与後の MRT は 9.2 時間となり、GSS12 に比べて持続時間が長い結果となった。GSS24 の血中濃度が持続した要因としては、薬物放出時間が長いことに加え (Fig. 7)、胃内滞留時間が長いこと (Table 5) が挙げられる。なお、プラナルカスト血漿中濃度 MRT と GSS24 の胃排出時間の相関について Fig. 10 に示すように、胃排出時間が長い程、持続時間が延長する傾向にあることが分かり、本結果をよく説明した。

また、投与量と食事条件は異なるものの、オノン®カプセルを服用して 12 時間後の血漿中プラナルカスト濃度は 6.8 ng/mL であり、MRT は 4.4 時間であった。GSS24 を服用して 12 及び 15 時間後の血漿中プラナルカスト濃度はそれぞれ、103.7 及び 84.3 ng/mL であることから、GSS24 の血漿中濃度はオノン®カプセルに比べて顕著に持続していることが確認できた。

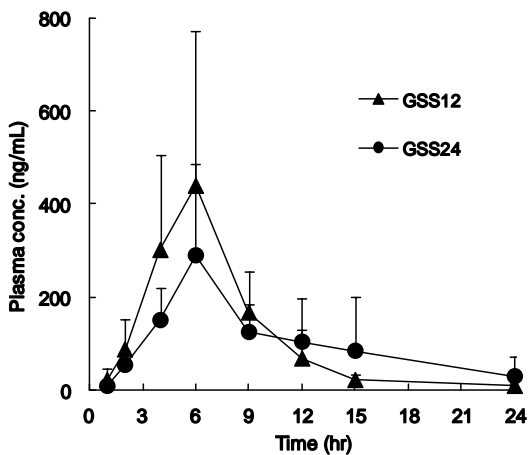


Fig. 9. Plasma concentration-time profile of pranlukast after oral administration of GSS12 or GSS24 to healthy volunteers. Each value is the mean \pm S.D. (n=9).

Table 6. Pharmacokinetic parameters of pranlukast after oral administration of GSS12 or GSS24 to healthy volunteers. Each value is the mean \pm S.D. (n=9).

	After breakfast administration	
	GSS12	GSS24
Tmax (hr)	6.2 \pm 1.8	7.1 \pm 2.8
Cmax (ng/mL)	411.8 \pm 231.1	302.5 \pm 184.7
AUC (ng/mL \cdot hr)	2718.9 \pm 1190.1	2427.2 \pm 930.0
MRT (hr)	7.2 \pm 1.3	9.2 \pm 2.3

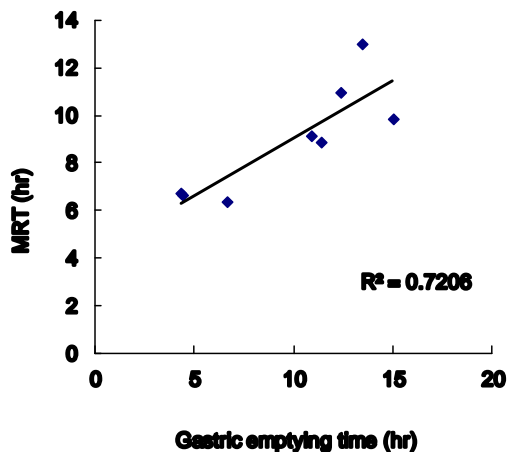


Fig. 10. The correlation between plasma pranlukast MRT and gastric emptying time after breakfast administration of GSS24 to healthy volunteers. (n=9).

次に、夕食後投与した際の血漿中動態について評価した。FDAの規定する高脂質含有高カロリー食を21:00に摂取した後、GSS24を服用した際の血漿中濃度推移についてFig. 11に示した。夕食後にGSS24を服用した場合、朝食後投与のプロファイルに比べて投与9~12時間後の血漿中薬物濃度は有意に高い結果となった。また、薬物動態学的パラメーターをTable 7に示した。夕食後投与時のTmax及びAUCはそれぞれ、10.5時間及び3241.5 ng \cdot hr/mLと

なり、MRTはいずれの投与条件でも同様であったが、夕食後投与の方がTmaxは延長し、AUCが増大する結果となった。

夕食後投与において吸収性が増大した要因の一つとして、夜間は消化管活動が低下することが知られており⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、夕食後投与の場合は胃からの製剤排出時間がより延長した可能性が考えられた。また、夕食後投与においてAUCが約1.3倍増大したことから、夕食を摂取した後にGSS24を服用することによってGSS24の胃内滞留時間がより延長し、最も吸収されやすい小腸上部における薬物吸収性を最大限に活用できたものと考えられた。

以上の結果から、GSSはプラナルカスト水和物のように消化管の吸収部位が限定される吸収ウィンドウを有する化合物の経口持続性製剤化に有用な技術であることが明らかにできた。

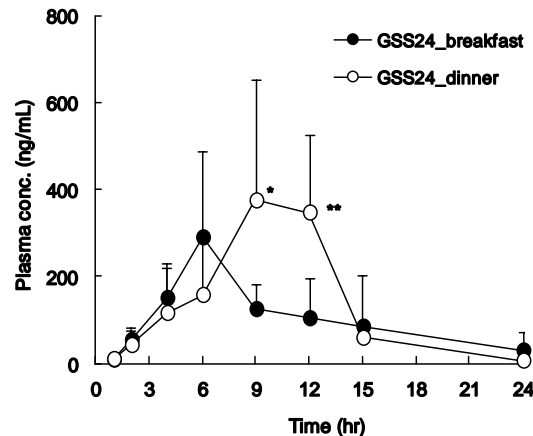


Fig. 11. Comparison of plasma concentration-time profiles of pranlukast after breakfast or evening meal administration of GSS24 to healthy volunteers. *P<0.05, **P<0.01: significantly different from GSS24_breakfast. Each value is the mean \pm S.D. (n=9).

Table 7. Pharmacokinetic parameters of pranlukast after breakfast or evening meal administration of GSS24 to healthy volunteers. **P<0.01, significantly different from breakfast. Each value is the mean \pm S.D. (n=9).

	GSS24	
	Breakfast	Evening meal
Tmax (hr)	7.1 \pm 2.8	10.5 \pm 1.6**
Cmax (ng/mL)	302.5 \pm 184.7	509.5 \pm 230.7
AUC (ng/mL \cdot hr)	2427.2 \pm 930.0	3241.5 \pm 1078.8
MRT (hr)	9.2 \pm 2.3	9.4 \pm 1.2

9. 結論

本研究では、難吸収性薬物であるプラナルカスト水和物の経口持続性製剤化を目指して検討を行った。プラナルカスト水和物のヒト消化管吸収部位差を評価し、製剤を胃に滞留させて徐放化させる必要があることを明らかとした。

胃内滞留性製剤の設計を行い、胃の生理的ストレス下においても膨潤し、かつ持続的に薬物を放出する GSS を設計した。GSS をビーグル犬に投与して血中動態を評価したところ、即放錠に比べて経口吸収性が有意に向上することを明らかとした。健康人に GSS を投与後の胃内滞留挙動を評価したところ、胃に 10 時間以上にわたって滞留することが明らかとなり、製剤設計のコンセプトが確認できた。また、その血中濃度は、市販品であるオノン®カプセルに比べて明らかに持続することを確認し、消化管の吸収部位が限定される吸収ウィンドウを有する薬物の経口持続性製剤化に有用な技術であることを提示することができた。

10. 謝辞

本研究の遂行にあたり、御指導と御鞭撻を賜りました小野薬品工業株式会社研究本部水無瀬研究所製剤研究部西浦昭雄博士、安部和也博士に深謝致します。また、探索臨床試験を実施するにあたり、ご尽力頂いた Quotient Clinical 社 Ian Wilding 博士、Alyson Conner 氏に深謝致します。本研究全般にわたりご協力頂きました岐阜薬科大学製剤学研究室の各位に感謝致します。

11. 引用文献

- 1) Venkatesh S., Lipper R. A., *J. Pharm. Sci.*, **89**, 145-154 (2000).
- 2) Van De Waterbeemd H., Smith D. A., Beaumont K., Walker D. K., *J. Med. Chem.*, **44**, 1313-1333 (2001).
- 3) Ajay, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2**, 1273-1286 (2002).
- 4) Kerns E. H., Di L., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2**, 87-98 (2002).
- 5) Alanine A., Nettekoven M., Roberts E., Thomas A. W., *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **6**, 51-66 (2003).
- 6) Gardner C. R., Walsh C. T., Almarsson O., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 926-934 (2004).
- 7) Lombardino J. G., 3rd Lowe J. A., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 853-862 (2004).
- 8) Sakaeda T., Okamura N., Nagata S., *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 935-940 (2001).
- 9) Wenlock M. C., Austin R. P., Barton P., Davis A. M., Leeson P. D., *J. Med. Chem.*, **46**, 1250-1256 (2003).
- 10) Vieth M., Siegel M.G., Higgs R. E., *J. Med. Chem.*, **47**, 224-232 (2004).
- 11) Leeson P. D., Davis A. M., *J. Med. Chem.*, **47**, 6338-6348 (2004).
- 12) Khosla R., Davis S.S., *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 47-49 (1987).
- 13) Harris D., Fell J. T., Sharma H. L., Taylor D. C., *J. Control. Release*, **12**, 45-53 (1990).
- 14) Jackson S. J., Bush D., Perkins A. C., *Int. J. Pharm.*, **212**, 55-62 (2001).
- 15) Säkkinen M., Tuononen T., Jürjenson H., Veski P., Marvola M., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **19**, 345-353 (2003).
- 16) Säkkinen M., Marvola J., Kanerva H., Lindevall K., Lipponen M., Kekki T., Ahonen A., Marvola M., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 133-143 (2004).
- 17) Ingani H. M., Timmermans J., Moës A., *Int. J. Pharm.*, **35**, 157-164 (1987).
- 18) Timmermans J., Moës A. J., *J. Pharm. Sci.*, **83**, 18-24 (1994).
- 19) Phuapradit W., Bolton S., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 1097-1107 (1991).
- 20) Agyilira G. A., Green M., duCret R., Banker G. S., *Int. J. Pharm.*, **75**, 241-247 (1991).
- 21) Hilton A. K., Deasy P. B., *Int. J. Pharm.*, **86**, 79-88 (1992).
- 22) Oth M., Franz M., Timmermans J., Moës A., *Pharm. Res.*, **9**, 298-302 (1992).
- 23) Gabr K. E., Borg T. M., *S. T. P. Pharm. Sci.*, **10**, 181-186 (2000).
- 24) Chavanpatil M., Jain P., Chaudhari S., Shear R., Vavia P., *Int. J. Pharm.*, **304**, 178-184 (2005).
- 25) Bechgaard H., Christensen F. N., Davis S. S., Hardy J. G., Taylor M. J., Whalley D. R., Wilson C. G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 718-721 (1985).
- 26) Kawashima Y., Niwa T., Takeuchi H., Hino T., Ito Y., *J. Control. Release*, **16**, 279-289 (1991).
- 27) Atyabi F., Sharma H. L., Mohammad H. A. H., Fell J. T., *J. Control. Release*, **42**, 105-113 (1996).
- 28) Whitehead L., Fell J. T., Collett J. H., Sharma H. L., Smith A. -M., *J. Control. Release*, **55**, 3-12 (1998).
- 29) Swicki W., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **53**, 29-35 (2002).
- 30) Fix J. A., Cargill R., Engle K., *Pharm. Res.*, **10**, 1087-1089 (1993).
- 31) Gusler G., Gorsline J., Levy G., Zhang S. Z., Weston I. E., Naret D., Berner B., *J. Clin. Pharmacol.*, **41**, 655-661 (2001).
- 32) Klausner E. A., Lavy E., Barta M., Cserepes E., Friedman M., Hoffman A., *Pharm. Res.*, **20**, 1466-1473 (2003).
- 33) Hardy J. G., Wilson C. G., Wood E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 874-877 (1985).
- 34) Grass G. M., Sinko P. J., *Drug Discovery Today*, **6**, S54-S61 (2001).
- 35) Wilding I. R., *PHARMA TECH JAPAN*, **20**, 67-80 (2004).
- 36) Mrsny R., *Controlled Drug Delivery. Challenges and Strategies*, K. Park, Ed., Washinton DC: American Chemical Society, 107 (1997).
- 37) Parr A., *39th Annual International Industrial Pharmaceutical Research and Development Conference*, 39, Ch 3 (1997).
- 38) Hinder R. A., Kelly K. A., *Am. J. Physiol.*, **233**, E335-340 (1977).
- 39) Chawla G., Gupta P., Koradia V., Bansal A. K., *Pharm. Tech.*, **27**, 50-68 (2003).
- 40) Sangekar S., Vadino W. A., Chaudry I., Parr A., Beihn R., Digenis G., *Int. J. Pharm.*, **35**, 187-191 (1987).
- 41) Hou S. Y. E., Cowles V. E., Berner B., *Crit. Rev. Ther. Drug.*

Carr. Syst., **20**, 461-497 (2003).

42) Davis S. S., Hardy J. G., Taylor M. J., Whalley D.R.,
Wilson C.G., *Int. J. Pharm.*, **21**, 331-340 (1984).

43) Timmermans J., Moës A. J., *J. Pharm. Sci.*, **82**, 854-859
(1993).

44) Coupe A. J., Davis S. S., David F. E., Wilding I. R., *J.*
Control. Release, **20**, 155-162 (1992)

45) Coupe A. J., Davis S. S., Evance D. F., Wilding I. R., *Int. J.*
Pharm., **78**, 69-76 (1992).

12. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 152 号）の内容を
中心にまとめたものである。