

シクロスポリン A 新規易溶化粉末吸入製剤に関する動態制御学的研究

○佐藤 秀行¹, 橋本 直文², 石倉 望², 水元 隆博³, 川端 洋平¹, 尾上 誠良¹

(¹静岡県大薬, ²摂南大学薬, ³伊藤ライフサイエンス)

【目的】近年, 免疫抑制剤シクロスポリン A (CsA) は気道組織における好酸球浸潤を抑制することから, 喘息に対する治療効果が強く期待されている. しかしながら, CsA の経口投与による使用は腎毒性を惹起し, 加えて溶解性が低いために限られた生物学的利用能が課題となる. これらを解決するため, 本研究では (1) CsA を新規粉末吸入製剤 (DPI) として低用量局所投与し, (2) Wet-Mill を用い処方最適化することで物性改善を試みた. さらに, OVA 感作喘息モデル動物に対し DPI を経気道投与し, その抗喘息作用についても併せて評価した.

【方法】Wet-mill 法により調製した CsA 製剤 (WM) は, 走査型電子顕微鏡観察, 粉末 X 線回折, 熱分析, 溶出試験により各種物性を評価した. WM 凍結乾燥粉末を Jet-mill にかけて作製した DPI (WM-DPI) の特性はレーザー回折, カスケードインパクトにより評価した. そして, OVA 感作動物に対し, WM-DPI を気道内投与し, 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中総細胞数, 肺の組織学的解析により薬効評価した. また, DPI 投与後の CsA 血中濃度を評価し, 血中移行性を精査した.

【結果・考察】物性評価から, CsA は Wet-mill 処理により溶解性が顕著に改善され, WM 中でアモルファスとして存在していることが確認された. 喘息モデル動物を使用した薬効評価においても, WM-DPI は薬物非投与群における気道好酸球浸潤を 85% 有意に抑制し, Physical mixture 投与群と比較してより強い抗炎症作用を認めた. 本知見より, Wet-mil 法を用いることで, 難溶性薬物の物性改善につながり, 薬効発現においてもその有用性が示された. また, 調製した製剤を DPI として使用し, 局所作用を指向することで, 全身暴露による副作用のリスクを軽減できることが確認された.