

29N-am07S

Tranilast の機能性ならびに安全性向上を指向した新規粉末吸入製剤の開発

○鈴木 寛貴¹, 湖城 吉紀¹, 松永 沙織¹, 弓樹 佳曜², 橋本 直文², 尾上 誠良¹, 山田 静雄¹(¹静岡県大薬, ²摂南大薬)

【目的】Tranilast (TL) は肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制による抗アレルギー作用を有する。そのため、TL は気管支喘息の予防薬として有用であるが、TL の低い溶解性および全身性副作用の発現が臨床使用上の課題となっている。そこで本研究では、TL の溶解性改善を指向し self-micellizing solid dispersion (SMSD/TL) を開発し、さらに SMSD/TL を粉末吸入製剤 (SMSD/TL-RP) へと応用することで全身性副作用発現リスクの低減を試みた。

【方法】SMSD/TL は poly[MPC-co-BMA] を用いて wet-milling system により調製した。SMSD/TL とエリスリトールの混合物を jet-mill 処理後、ラクトースキャリアーと混合し SMSD/TL-RP を得た。SMSD/TL-RP (100 μ g-TL/rat) を喘息/COPD モデルラットに気道内投与後、TL の抗炎症作用ならびに体内動態を精査した。

【結果・考察】SMSD/TL は TL の溶出挙動を大幅に改善した。薬物含量の高い製剤は酸性条件において過飽和を維持できなかったが、薬物含量を 15% にすることで長期的な過飽和の維持を可能とした。SMSD/TL は水に分散後、平均粒径が約 138 nm の均一なミセルを形成した。¹H-NMR スペクトル解析によりポリマーと TL 間に相互作用の存在を示唆し、この相互作用がミセルの安定形成に寄与すると推察する。SMSD/TL-RP 及び TL 原末の粉末吸入製剤 (TL-RP) を気道内投与した結果、TL-RP と比較し SMSD/TL-RP は肺浸潤炎症性細胞数及び炎症性バイオマーカーを有意に低下させた。また、薬効発現用量の SMSD/TL-RP を気道内投与した際の血漿中 TL 濃度は臨床用量の TL (1.67 mg/kg) を経口投与した際と比して極めて低値を示した。本知見より、SMSD/TL-RP は TL の機能性ならびに安全性向上に寄与し、TL の有用性を高める新規投与形態の 1 つとして期待できる。