

27C-am06

体内動態制御および炎症性呼吸器疾患治療を指向した新規 celecoxib 吸入粉末剤
○當波 諒¹, 鈴木 寛貴¹, 佐藤 秀行¹, 世戸 孝樹¹, 尾上 誠良¹ (静岡県大薬)

【目的】抗炎症薬 celecoxib (CEL) の吸入粉末剤への適用は呼吸器内での抗炎症作用発現, さらに全身曝露量を抑えることで CEL の副作用である心血管系リスク低減が期待できる. そこで CEL 固体分散体 (CEL/SD) の吸入粉末剤 (CEL/SD-RP) による呼吸器内での抗炎症作用, 薬物動態および心血管系リスクを精査した.

【方法】微細化した CEL/SD と lactose carrier の混合により CEL/SD-RP を調製し, 各種物性を評価した. 肺炎症モデルラットに CEL/SD-RP 気道内投与後の抗炎症作用ならびにラットに CEL/SD-RP 気道内投与および CEL 経口投与後の全身曝露量, さらに心血管系リスクの指標として血液凝固能を精査した.

【結果・考察】擬似肺液中において CEL/SD は CEL の溶出挙動を大幅に改善し, cascade impactor 解析にて CEL/SD-RP は優れた *in vitro* 吸入特性を示した. CEL/SD-RP (20 μg -CEL/rat) 気道内投与は気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞数増加および myeloperoxidase 活性上昇をそれぞれ 75% および 60% 抑制し, 呼吸器内での抗炎症作用を認めた. 毒性発現量の CEL (10 mg/kg) 経口投与と比較し, 薬効発現量の CEL/SD-RP (20 μg -CEL/rat) 気道内投与は CEL の全身曝露量が低かった. 毒性発現量の CEL (10 mg/kg) の 5 日間連続経口投与は投与日数に応じた血液凝固能の亢進を示し, 最終投与 24 時間後に血液凝固時間は連続投与開始前の約半分まで短縮した. 一方, 同実験条件下で薬効発現量の CEL/SD-RP (20 μg -CEL/rat) 気道内投与は実験期間中において control 群と同様の血液凝固能の推移を示した. 以上の知見により, 吸入粉末剤を CEL に適用した CEL/SD-RP 気道内投与は呼吸器内において低投与量での抗炎症作用を示すとともに, 心血管系リスクの低減に寄与しうる CEL の新規投与形態の一つであると期待する.