

氏名（生年月日） 田中 晶子（1984年11月23日）

学位の種類 博士（薬科学）

学位記番号 博薬科 第10号

学位授与の日付 2018年3月17日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 処方設計による粉末製剤化医薬品の経鼻吸収性の最適化  
— 賦形剤・結合剤による薬物吸収性の制御の可能性 —

論文審査委員 (主査) 教授 山本 昌

(副査) 教授 北出 達也

(副査) 教授 村木 優一

## 論文内容の要旨

### はじめに

近年、全身作用を期待する薬物の投与部位として鼻腔が注目を集めている。鼻腔内に投与される剤形として、溶液製剤、ゲル製剤、粉末製剤などがあるが、中でも粉末製剤は投与量の確保、保存時の薬物安定性などの利点が多い。粉末製剤を鼻腔内投与した場合、鼻腔内で粉末医薬品が溶解過程を経て溶液状態となり、溶解した薬物が全身循環血へ吸収される。したがって、鼻腔内での溶解が吸収を決定する因子として重要である。一方、鼻粘膜に投与された溶液製剤や固体薬物粒子は表面を覆う粘液とともに、繊毛上皮細胞の繊毛運動により後方に運ばれ、消化管へ移行する。この繊毛運動による異物の除去は *mucociliary clearance* (MC) と呼ばれ、鼻腔内投与後の薬物吸収を支配する因子として重要である。粉末製剤には製剤添加物が含まれることが多く、製剤添加物はこのような鼻腔内投与後の吸収を支配する薬物の溶解性や MC に影響を与える可能性が高い。さらに、製剤添加物は鼻粘膜表面に直接投与されるため、薬物吸収に対する影響が消化管吸収以上に大きいと考えられる。そこで本研究では、製剤添加物による薬物吸収の制御の可能性を評価するために、鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす製剤添加物の影響を詳細に検討した。具体的には、賦形剤として乳糖を、結合剤として、*sodium carboxymethyl cellulose* (CMC-Na)、*hydroxypropyl cellulose* (HPC) を用い、溶解性・膜透過性の異なる *warfarin* (WF、高溶解性&高膜透過性)、*piroxicam* (PXC、低溶解性&高膜透過性)、*norfloxacin* (NFX、高溶解性&低膜透過性) あるいは *sumatriptan* (STP、高溶解性&低膜透過性) を鼻腔内投与した後の吸収に及ぼす影響を系統的に評価した。

### 第1章 鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす乳糖の影響（粘膜表面水分量に及ぼす影響）

鼻粘膜上の水分量はきわめて少なく、水分量の僅かな変化が粉末医薬品の溶解に影響を与えて、吸収が変動する可能性が高い。そこで第1章では、粘膜表面水分量に影響を与えると考えられる賦形剤として乳糖を用い、様々な物性の低分子薬物 (WF、PXC、NFX) の吸収に及ぼす影響を系統的に評価した。ラット鼻腔内投与後の PXC の吸収は乳糖により改善され、さらに NaCl による改善がより顕著であった。NFX の吸収は、PXC と同様、乳糖、NaCl によって改善され、特に乳糖の影響がより顕著であった。対照的に、WF の吸収は両添加物を添加しても変化しないか、若干低下する傾向が観

察された。これらの現象のメカニズムを検討するために、イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の *madin-darby canine kidney cell* (MDCK) 細胞単層膜を用いて薬物透過実験を行った。MDCK 細胞は、ヒト気道上皮細胞である Calu-3 細胞と比較して短期間で培養でき、さらに、以前の研究により MDCK 細胞と Calu-3 細胞で薬物透過の相関性を確認しているため、本研究では MDCK 細胞を用いた。乳糖、NaCl により、3 種類すべてのモデル薬物膜透過量が増大した。また、細胞表面水分量は乳糖、NaCl の添加により増大し、特に NaCl による増大の程度が大きかった。一方、*in vivo* 鼻腔内滞留性を検討したところ、10 分後の平均分子量約 70000 の fluorescein isothiocyanate-labeled dextran (FD70) の鼻腔内残存率は薬物原末で約 50%、乳糖添加で 20%、NaCl で 0% であった。したがって、乳糖、NaCl により、鼻腔からの薬物の消失が促進されることが明らかとなった。以上の結果より、乳糖及び NaCl による鼻粘膜表面の水分量の増大は薬物の溶解や膜透過には有利に作用するが、鼻腔内滞留性を低下させるために、薬物によっては吸収低下を惹起する可能性が示された。

## 第 2 章 鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす結合剤 CMC-Na の影響

結合剤として CMC-Na を用い、モデル薬物の鼻腔内投与後の吸収への影響を評価した。CMC-Na を含む粉末製剤をラット鼻腔内投与した後の PXC、NFX の吸収は CMC-Na により有意に増大したのに対し、WF の吸収は低下した。一方、細胞層上に薬液を添加せず、空気に触れさせた状態の MDCK 単層膜に粉末製剤を噴霧し、その後の薬物透過性を検討した。その結果、薬物透過量に対する CMC-Na の影響は観察されなかった。そこで、粉末製剤の *in vivo* 鼻腔内滞留性を評価したところ、CMC-Na により薬物の鼻腔からの消失が遅延する傾向が観察された。したがって、CMC-Na による吸収増大は少量の粘性に CMC-Na が溶解することで、製剤の粘度が高まり、鼻腔内滞留性が亢進した結果と考えられる。次に、insulin 及び FD4 などの高分子薬物の経鼻吸収性に及ぼす CMC-Na の影響についても検討を行った。その結果、低分子薬物と同様、CMC-Na によりこれら高分子の吸収促進が認められた。以上の知見から、CMC-Na は薬物の鼻腔内滞留性を向上させ、薬物の経鼻吸収を改善可能であることが示された。

## 第 3 章 鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす重合度の異なる HPC の影響 (鼻腔内滞留性に及ぼす影響)

第 2 章の検討に基づき、第 3 章では、薬物の鼻腔内滞留性に及ぼす結合剤の影響を詳細に評価するため、重合度の異なる 3 種類の結合剤 HPC (SL、M、H) の影響を検討した。ラット鼻腔内投与後の WF の吸収性はいずれの HPC を添加した場合においても低下した。また、PXC の吸収性は HPC (M) 添加時に最も増大した。一方、STP の吸収性は HPC (H) を添加した場合に最も増大した。これらの検討を通じて、薬物吸収に対する HPC の影響が薬物により異なることが明らかとなった。次に、これらの現象のメカニズムを検討するために、各種 HPC 溶液内における薬物の拡散性を比較・検討した。PBS と比較して、HPC 溶液中での拡散性は低下し、さらに、その低下の程度は HPC の重合度の増大に伴い、より顕著であった。ラットを用いて薬物の *in vivo* 鼻腔内滞留性を評価したところ、PXC 単独投与の場合、投与 10 分後の FD70 の鼻腔内残存率は 20% にまで低下したのに対して、HPC を添加した場合、HPC の重合度の増大に伴い、鼻腔内滞留性は顕著に向上した。HPC の溶解による製剤の粘性変化に伴い、鼻腔内滞留性、基剤内拡散性、有効表面積などの様々な因子が変動すると考えられ、こうした変動が薬物吸収性に影響した結果と考えられる。以上の知見より、薬物吸収に対する HPC の影響には、正の影響 (鼻腔内滞留性の改善) と負の影響 (溶解した製剤における薬物拡散性の低下) があり、薬物の生体膜透過性に応じて、両者の影響の程度が異なるために、薬物吸収に対する HPC の影響が薬物によって異なる可能性が明らかとなった。

## 総括

以上の結果より、鼻腔内投与後の薬物吸収は製剤添加物により制御可能であることが示された。鼻粘膜上の水分量を変化させる乳糖などの製剤添加物は鼻腔内における薬物の溶解性改善に有用であるが、水分量増大による MC 促進の影響も考慮する必要がある。一方、結合剤である CMC-Na や HPC は鼻腔内滞留性を向上することで薬物吸収性を改善可能であるが、鼻腔内における薬物の溶解性や膜透過への影響を考慮する必要がある。すなわち、鼻腔内投与後の薬物吸収は鼻腔内における薬物の溶解性や膜透過性、鼻腔内滞留性により大きく影響を受け、吸収を制御するためには、薬物の物性に応じた適切な製剤添加物を選択する必要があることが示された。本知見は、経鼻用粉末製剤の製剤設計に有用な情報を提供するものと考えられる。

## 審査の結果の要旨

近年、全身作用を期待する薬物の投与部位として鼻腔が注目を集めている。鼻腔内に投与される粉末製剤には製剤添加物が含まれることが多く、こうした製剤添加物は鼻腔内投与後の薬物吸収に影響を与える可能性が高い。さらに、製剤添加物は鼻粘膜表面に直接投与されるため、薬物吸収に対する影響が消化管吸収以上に大きいと考えられる。そこで本研究では、製剤添加物による薬物吸収の制御の可能性を評価するために、鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす各種製剤添加物の影響について系統的に検討した。製剤添加物として、賦形剤である乳糖、結合剤である sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na)、hydroxypropyl cellulose (HPC) を用い、溶解性・膜透過性の異なる warfarin (WF、高溶解性&高膜透過性)、piroxicam (PXC、低溶解性&高膜透過性)、norfloxacin (NFX、高溶解性&低膜透過性) 及び sumatriptan (STP、高溶解性&低膜透過性) を鼻腔内投与した後のこれら薬物の吸収に及ぼす影響について評価した。

まず、鼻腔内投与後の WF、PXC、NFX の吸収に及ぼす乳糖の影響について検討した。その結果、ラット鼻腔内投与後の PXC の吸収は、乳糖により改善され、NaCl の併用によりさらに顕著に改善された。また、NFX の吸収は、PXC と同様、乳糖及び NaCl により改善され、特に乳糖により顕著に改善された。一方、WF の吸収は、両添加物を添加しても変化しないか、若干低下する傾向が観察された。これら現象のメカニズムを検討するために、イヌ腎臓尿管上皮細胞由来の *mdin-darby canine kidney cell* (MDCK) 細胞単層膜を用いて薬物透過実験を行ったところ、乳糖及び NaCl により、鼻腔からの薬物の消失が促進されることが明らかとなった。以上の結果より、乳糖及び NaCl は、鼻粘膜表面の水分量を増大させ、薬物の溶解性や膜透過性を改善する作用を有することが認められたが、一方で鼻腔内滞留性を低下させ、薬物によっては吸収低下を惹起する可能性が示された。

次に、鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす結合剤 CMC-Na の影響について評価した。その結果、ラット鼻腔内投与した後の PXC、WF の吸収は CMC-Na により有意に増大したのに対し、WF の吸収は低下した。一方、MDCK 単層膜に粉末製剤を噴霧し、その後の薬物透過性を検討したところ、薬物の鼻腔からの消失が CMC-Na により遅延する傾向が観察された。以上の知見から、CMC-Na は薬物の鼻腔内滞留性を向上させ、薬物の経鼻吸収を改善することが示された。

最後に、鼻腔内投与後の薬物吸収に及ぼす重合度の異なる HPC (SL、M、H) の影響について検討した。ラット鼻腔内投与後の WF の吸収性は、いずれの HPC を添加した場合においても低下した。また、PXC の吸収性は HPC (M) 添加時に最も増大した。一方、STP の吸収性は HPC (H) を添加した場合に最も増大した。次に、これら現象のメカニズムを検討するために、各種 HPC 溶液内における薬物の拡散性ならびにラットを用いた薬物の *in vivo* 鼻腔内滞留性を評価したところ、HPC の溶解

による製剤の粘性変化に伴い、鼻腔内滞留性、基剤内拡散性、有効表面積などの様々な因子が変動し、これら変動が薬物吸収性に影響することが認められた。

以上の結果より、各種製剤添加物は、鼻腔内投与後の薬物の溶解性や膜透過性、鼻腔内滞留性が大きく変動させ、吸収を制御することが認められた。本知見は、経鼻用粉末製剤の製剤設計に有用な情報を提供するものと考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬科学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。