

経口徐放性製剤の場合、投薬後から速やかに崩壊して吸収される即放性製剤とは異なり長時間にわたって消化管内を移動しながら薬物を持続放出するため、目標とする血中濃度プロファイルを一回の臨床試験で達成させることは極めて難しい。従って、徐放性製剤の開発を効率的かつ適切に進めるためには、より優れた製剤開発システムを用いて候補製剤を設計・選別し、ヒト試験での成功確率を高めることが重要である。製剤開発のためのシステムは、主に徐放性製剤化技術を用いて製剤を設計するパートとその試作製剤を評価するパートから構成されるが、このシステムをより優れたものにするためには、まず設計面では幅広い薬物の徐放性製剤化に対応できるように剤形のラインナップを充実させることが重要であり、試作製剤の評価段階においてはヒトでの吸収挙動を的確に予測できるような評価方法を構築することが重要となる。本研究では、徐放性製剤の開発を効率的かつ適切に行うための優れたシステムの確立を目的とし、高溶解性薬物に適した新規剤形の設計並びに試作製剤のヒト吸収挙動が予測可能なビーグル犬（イヌ）における新規吸収性評価法の構築を試みた。まず、高溶解性薬物のモデルとして塩酸セビメリン（CE）を用いて有核錠を設計し、高溶解性薬物の徐放性製剤としての有用性について評価した。次に、徐放性製剤のための新規イヌ消化管吸収性評価法として、錠剤の糞中排出時間を利用した経口吸収性評価法、並びに内視鏡を利用した大腸吸収性評価法を考案し、それらの適用可能性について評価した。また、徐放性製剤の大腸吸収性を評価する場合、適用薬物自身の大腸吸収性についても把握することが重要と考えられるが、徐放性製剤では放出機構の違いによって種々の速度で薬物を放出するため、実際の消化管腔内で薬物は様々な濃度で存在すると考えられる。そこで今回、濃度の異なる薬物溶液を大腸内に投与し、薬物の大腸吸収性に及ぼす大腸管腔内の薬物濃度の影響についても検討を加えた。以下に本研究で得られた知見を要約する。

- 1) CE と徐放基剤が均一に分散されたシンプルなマトリックス錠からの *in vitro* 薬物放出は拡散律速に従うことが明らかとなり、本剤形では初期の薬物放出速度を十分に抑制することは困難であることが確認された。一方、剤形を有核錠とすることにより、初期の薬物放出速度を抑制した放出プロファイルの実現が可能であることが確認された。さらに、有核錠中の内核錠と外殻層の処方比率の組み合わせにより種々の薬物放出パターンを示す処方設計することが可能であり、その成分比を最適化することで放出初期から終了時までほぼ一定速度で薬物を放出する擬 0 次放出の達成が可能であることが確認された。
- 2) 絶食下のイヌにおいて、マトリックス錠からの *in vivo* 薬物放出プロファイルは *in vitro* のそれと類似したパターンを示し、経口投与後 3 時間で 50% 以上の薬物が放出されることが明らかとなった。一方、有核錠の場合、経口投与後 8 時間までは *in vivo* と *in vitro* の挙動に良好な相関が認められ、実際の *in vivo* においても初期の放出速度を抑制した持続的な薬物放出プロファイルを示すことが確認された。また、機械的シェアがかかると考えられる飽食下のイヌにおいても有核錠からの薬物放出は擬 0 次放出に従うことが確認され、複雑な環境の消化管内においても本製剤からの薬物放出は pH や機械的シェアの影響を受けにくいことが確認された。しかしながら、消化管が短いとされるイヌでは製剤投与 8 時間以降の吸収挙動の評価が困難であり、有核錠の *in vivo* 吸収挙動について十分に把握することは困難であった。

- 3) 徐放性製剤のイヌ経口投与試験において、薬物の血漿中薬物濃度推移と錠剤の糞中排出時間を組み合わせて評価する方法を構築した。本手法を用いることにより、投与した徐放性製剤が *in vivo* において徐放性を示すかどうかを適切に判断できることが確認された。また、製剤の消化管滞留時間が再現良く長いイヌと短いイヌが存在することが明らかとなったことから、イヌにより徐放性製剤の経口吸収性評価を行う場合、あらかじめ適切なプラセボ錠を用いて消化管滞留時間が長いイヌを選抜しておけば、イヌ試験をより効率的に進めることが可能であると考えられた。
- 4) 内視鏡とその関連医療器具を組み合わせ、徐放性製剤のイヌ大腸吸収性を評価するための手法を構築した。本手法を用いて上市されている徐放性製剤 5 製品の大腸吸収性を評価した結果、得られたイヌ大腸吸収プロファイルは文献等で報告されているヒト試験結果を反映したことから、本手法は試作製剤のヒト大腸吸収性を予測する手段として有用な投与方法であると考えられた。
- 5) 錠剤の糞中排出時間を利用したイヌ経口吸収性評価法を用いて試作した CE 有核錠の経口吸収性を評価した結果、本製剤は消化管内に滞留している限りは *in vivo* においても持続的な薬物放出を示すことが確認された。さらに、構築したイヌ大腸吸収性評価法により本有核錠の大腸吸収性を評価した結果、本製剤は市販の徐放性製剤に劣らない良好な大腸吸収性を示すことが確認された。このことから、本有核錠が徐放性製剤として有望な資質を有することが示唆された。
- 6) ジクロフェナック、メトフォルミン及び CE 水溶液の大腸吸収率（経口投与時に対する相対バイオアベイラビリティ：rBA）は消化管腔内の薬物濃度にかかわらず同等の値を示したが、ジルチアゼムにおいては、その吸収率は薬物濃度の低下に伴い小さくなることが明らかとなり、薬物によって大腸吸収の濃度依存性は異なることが確認された。
- 7) ジルチアゼム低濃度水溶液の場合、ベラパミル併用により P-糖タンパク質（P-gp）及び Cytochrome P450（CYP）の機能を阻害した時の rBA は、ベラパミル非存在下時と比較して約 3 倍増大することが確認された。さらに、フェキソフェナジン併用系の検討から、この大腸吸収率の低下には P-gp よりも CYP による代謝の方が強く影響している可能性が示唆された。このことから、ジルチアゼム自身の膜透過性が良好であるにもかかわらず、本薬物の徐放性製剤の大腸吸収性が予想されたものよりも低かった原因として、消化管腔内の薬物濃度が低下し、主に CYP による代謝が促進されたためと推察された。

以上述べたように、今回設計した有核錠は高溶解性薬物の放出速度を十分にコントロールすることが可能であり、また経口投与のみならず大腸内投与においても持続的な薬物吸収を示すことが確認され、本剤形が高溶解性薬物の徐放性製剤として有望な資質を有することが示唆された。また、今回構築したイヌ経口吸収性評価法及びイヌ大腸吸収性評価法は、特殊な薬剤や外科的手術や装置などを必要としないシンプルな方法であり、特に初期段階の製剤設計段階においては試作製剤のヒト吸収挙動を予測する手段として有用なツールであると考えられた。さらに、より優れた徐放性製剤を効率的に設計するためには、これらの 2 つの新しいイヌ消化管吸収性評価法による試作製剤の評価に加え、徐放性製剤に適用する薬物については、薬物濃度の異なるいくつかの条件で大腸吸収性を確認し、その吸収挙動を詳細に評価すべきであることが示された。本研究を通じて見出した手法を有効活用して候補処方を設計・選別することにより、その後のヒト臨床試験での成功確率も高くなり、結果的に製剤開発のスピードやコストの削減にも繋がるものと考えられる。本研究で得られた知見は、製剤開発に費やすことが許される時間とコストが限られた状況下において、より優れた徐放性製剤を効率的かつ適切に開発するための有用な基礎資料になるものと考えられる。