

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：35413

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18946

研究課題名(和文) 消化管内で過飽和溶解を示す薬物の新規消化管吸収性予測法の開発

研究課題名(英文) Development of novel prediction method for intestinal absorption of a drug from supersaturated state

研究代表者

田中 佑典 (Tanaka, Yusuke)

広島国際大学・薬学部・助教

研究者番号：10435068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では消化管内で過飽和溶解を起こす薬物の消化管吸収性を予測するための方法論の構築を最終的な目的として、薬物の消化管内挙動を評価し、吸収に及ぼす主要因を明らかにした。シンナリジンを用いた検討では、その吸収に及ぼす主要因は再溶解であった。また、析出により過飽和の吸収への寄与は減少し、in vitro析出試験で認められた結果はin vivoには反映されなかった。またピオグリタゾンを用いた検討では、消化管内における過飽和溶解からの薬物吸収性は析出および吸収速度のバランスにより決定され、従来の溶出試験のようなclosedな系では析出過程を過大評価してしまう可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to clarify the key factors to determine oral absorption of supersaturated drugs, and applying the knowledge to in vitro predictive methodology and/or physiologically based pharmacokinetic model. In the case of study using cinnarizine, it was clarified that the re-dissolution was key process for the intestinal absorption. Also, since cinnarizine rapidly precipitated in the duodenum, different supersaturation stabilities in different doses observed in in vitro precipitation experiment was not reflected to in vivo absorption. The study using pioglitazone revealed that the absorbed amount of a supersaturated drug is determined by the balance between the absorption and precipitation rate in the GI tract, and therefore there is possibility that precipitation process may be overestimated if evaluated in a closed dissolution system. We believe that our findings are of significance in the development of an ideal PBPK model and in vitro predictive dissolution tool.

研究分野：薬剤学、製剤学

キーワード：過飽和溶解 消化管吸収 難溶解性薬物

1. 研究開始当初の背景

近年、難溶性薬物の溶解性を改善する手法として過飽和現象の利用が注目を集めているが、過飽和製剤からの薬物吸収性の予測は極めて困難である。

過飽和製剤からの薬物吸収性を精度よく予測するためには、実際の消化管内過飽和溶解挙動を十分理解し、その知識を *In vitro* predictive model や Physiologically based pharmacokinetic model に反映させることが重要である。しかしながら、消化管内における薬物の過飽和/析出/吸収挙動は依然として不明な点が多く、十分明らかにされていない。

2. 研究の目的

本課題では 難溶性塩基性薬物としてシンナリジン(CNZ)を用い、自己過飽和現象が薬物吸収に及ぼす影響を評価した。さらに ピオグリタゾン(PG)、およびその塩酸塩(PG-HCl)を用いて過飽和製剤における消化管内過飽和溶解挙動を評価し、その吸収に及ぼす要因を明らかにした。

3. 研究の方法

CNZ を用いた検討

高濃度 (1694 µg/mL) および低濃度 (372 µg/mL) の CNZ 塩酸溶液をそれぞれラットに 1 mL 経口投与し、経時的に消化管各部位の固体および溶解 CNZ 濃度を定量した。また、同時に頸静脈より採血を行い、CNZ 静注後の血漿中濃度データを用いてデコンポリューションすることにより、Bioavailability(BA)の経時変化を算出した。また、*in vivo* データとの比較のため、*in vitro* pH-shift 法に CNZ の析出挙動も評価した。

PG および PG-HCl を用いた検討

非吸収性化合物である fluorescein isothiocyanate dextran (FD-4, MW4000) 溶液(200 µM)に PG を 0.5 mg/mL または塩酸塩をフリー体換算で 0.5 または 3 mg/mL の濃度となるよう懸濁し、直ちにラットに 1 mL 経口投与した。続いて、消化管各部位から水分を直接採取し、水分中の FD-4、固体 PG 濃度および溶解 PG 濃度を測定した。さらに、それらの消化管内濃度のデータを基に、下式により総 PG 濃度の Normalized AUC_{GI} を算出した。

$$\text{Normalized AUC}_{\text{GI}(\text{total PG})} = \frac{\text{AUC}_{\text{GI}(\text{total PG})}}{\text{AUC}_{\text{GI}(\text{total PG, free form})}} \times \frac{\text{AUC}_{\text{GI}(\text{FD-4, free form})}}{\text{AUC}_{\text{GI}(\text{FD-4})}}$$

ここで、AUC_{GI(total PG)} および AUC_{GI(total PG, free form)} は各 PG 投与群およびフリー体投与群における総 PG の消化管内濃度-時間曲線下面積 AUC_{GI} であり、AUC_{GI(AUC_{GI(FD-4)})} および AUC_{GI(FD-4, free form)} は各 PG 投与群およびフリー

体投与群における FD-4 の AUC_{GI} である。本解析は、フリー体として投与した時の各部位の PG 残存率を 1 とし、塩酸塩として投与することにより残存率がどの程度変化したかを表している。

また、同時に頸静脈より採血を行い、PG 静注後の血漿中濃度データを用いてデコンポリューションすることにより、Bioavailability(BA)の経時変化を算出した。また、*in vitro* pH-shift 法により PG の析出挙動も評価した。

4. 研究成果

CNZ を用いた検討

pH-shift 法において、CNZ の高濃度溶液添加群では低濃度溶液添加群よりも析出速度が顕著に高く、経口投与した場合、低投与量の方が高い吸収性を示すことが予想された(図1)。

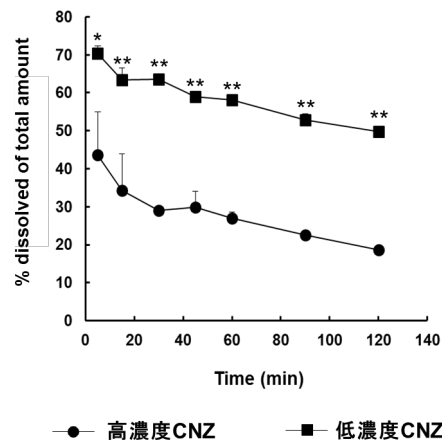


図1 pH-shift法によるin vitro析出試験 (n=3)

*P<0.05,
**P<0.01.

しかしながら、実際には 2 種の CNZ 薬液経口投与後の Bioavailability(BA_{sol})に大きな差は見られなかった(図2)。これは、実際の消化管内において、両投与群共に大部分の CNZ が十二指腸で析出してしまったため、過飽和の吸収への寄与が小さくなったことが原因と考えられた。一方、両 BA_{sol} の値は CNZ を懸濁液(pH7.2: 過飽和/析出/再溶解挙動なし)として投与した時の Bioavailability(BA_{sus})よりも顕著に上昇した(図2)。これは CNZ が消化管内で析出後、析出物の粒子径が原末よりも小さくなったため、速やかに再溶解したことが原因と考えられた。

以上、CNZ の吸収に及ぼす主要因は再溶解であった。また、析出により過飽和の吸収への寄与は小さくなり、*in vitro* で認められた過飽和安定性の差は *in vivo* には反映されなかった(吸収に線形性が見られた)。本研究は塩基性薬物の製剤設計や吸収予測モデル構築のための基礎情報として有用であると考えられ

る。

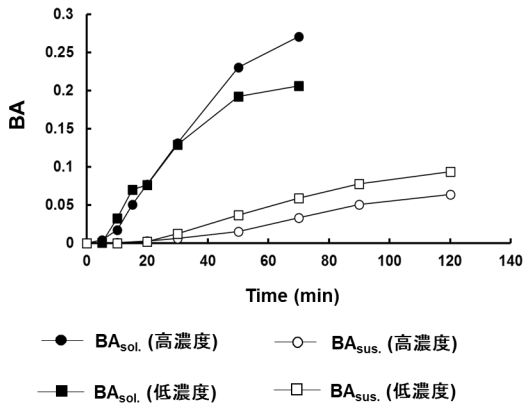


図2 Deconvolution法により算出したCNZの Bioavailabilityの経時変化

PG および PG-HCl を用いた検討

A. *In vitro* pH-shift 法による PG の析出挙動

pH-shift 後、人工腸液中において PG は過飽和濃度にかかわらず速やかに析出し、特に高過飽和度の場合、1 分で 98.6% もの PG が析出した。従って、本 *in vitro* 析出試験の結果からは PG の塩製剤化による *in vivo* 消化管吸収性の改善は見込めないものと推察された。

B. デコンポリューション法による BA の経時変化の評価

PG(0.5 mg) のフリー体経口投与後 70 分の BA は約 18.6% であった。塩酸塩 0.5 mg (PG として) 投与群では BA が約 70% まで上昇し、20 分までにほぼ完全に吸収が完了していた。一方、塩酸塩 3 mg 投与群では、塩酸塩 0.5 mg 投与群と比べ BA 値が顕著に低下した。これは投与量増加により消化管内で析出が促進され、PG が吸収不良を起こしたためと考えられた。しかしながら、両塩酸塩投与群において、その吸収性改善効果は *in vitro* 析出試験からの予測よりも顕著に高かった。

C. 消化管各部位における総 PG の Normalized AUC_{GI} (図 3)

両 PG-HCl 投与群はフリー体投与群と比べ、共に胃内溶解率は顕著に高かった。また、PG の溶解率は投与量にかかわらずほぼ同程度であったため、PG の胃内での過飽和安定性

はその過飽和濃度に影響されにくいものと考えられた。十二指腸では、塩酸塩 0.5 mg 投与群の Normalized AUC_{GI(total PG)} の値が顕著に低下し、また同時に溶解 PG 量も減少していることから、胃内で溶解していた PG は十二指腸へ移行後、析出する前に吸収されたものと考えられた。一方、塩酸塩 3 mg 投与群では、Normalized AUC_{GI(total PG)} の値はフリー体投与群と比較して低下はしているものの、その値は塩酸塩 0.5 mg 投与群の 2 倍近くに増加していることから、十二指腸で吸収される前に析出したものと考えられた。また、上部以降では、両塩酸塩投与群とフリー体投与群の Normalized AUC_{GI(total PG)} の差に大きな変化は見られず、PG の塩製剤化による吸収改善効果は十二指腸における析出挙動によりほぼ決定されることが示された。

以上、消化管内における過飽和溶解からの薬物吸収性は析出および吸収速度のバランスにより決定され、本 *in vitro* 試験のような closed な試験系では析出過程を過大評価してしまう可能性が示された。また、PG のような BCS class IIb 化合物の過飽和製剤を開発する場合、薬物が胃内である程度溶解し、かつ十二指腸を通過する間、過飽和を維持できよう設計すれば、かなりの吸収改善が期待できるものと考えられる。

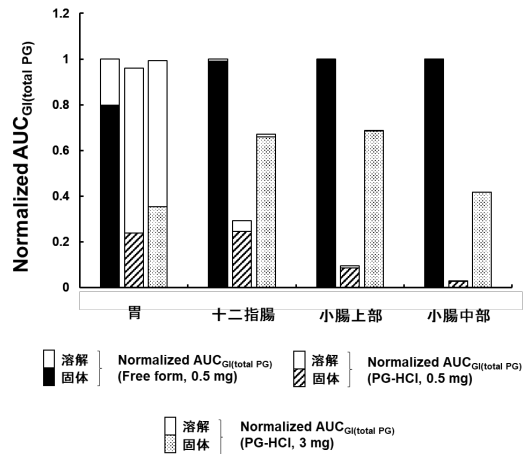


図3 消化管各部位における総PG濃度のNormalized AUC_{GI}

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Tanaka Y, Kawakami A, Nanimatsu A, Horio M, Matsuoka J, Wada T, Kasaoka S, Yoshikawa H. Eur J Pharm Sci. 2017 1;96:464-471.

Tanaka Y, Suihara M, Kawakami A, Imai S, Itou T, Murase H, Saiki K, Kasaoka S, Yoshikawa H. Eur J Pharm Sci. 2017 Aug 30;106:431-438.

田中佑典, PHARMSTAGE, 17 巻, 2017, pp.25-28.

〔学会発表〕(計 3 件)

日本薬学会第 31 年会

発表者：田中佑典

発表標題：消化管内における弱塩基性薬物シ
ンナリジンの過飽和/析出挙動

発表年：2016 年

第 22 回創剤フォーラム若手研究会

発表者：田中佑典

発表標題：消化管における Cinnarizine の過
飽和/析出/再溶解挙動の評価：その吸収にお
ける Key Process

発表年：2016 年

日本薬学会第 7 回経口吸収 FG 合宿討論
会

発表者：田中佑典

発表標題：消化管内における難溶解性薬物の
過飽和溶解挙動の評価

発表年：2016 年

6 . 研究組織

(1)研究代表者

田中 佑典 (TANAKA, Yusuke)

広島国際大学・薬学部・助教

研究者番号：10435068