

# 老年期精神疾患患者のコンプライアンス向上を目指した抗精神病薬の非経口製剤化

小川 法子、上井 優一  
(医療生命薬学研究ユニット)

## 背景と目的

日本では年間 2 万人を超える自殺者があり、中でも高齢者の自殺率は諸外国と比較しても高い。高齢者の自殺の背景には、うつ病などの精神疾患が存在していることが多いことから、老年期の精神疾患は大きな問題であるといえる。精神疾患の治療の中で、薬物治療は重要な役割を担っており、現在までに多岐にわたる抗精神病薬が開発され、使用されている。多くの抗精神病薬は、その複雑な構造により著しく水に溶けにくい性質をもち、安定性や水への溶解性を向上させるために塩として用いられている。しかし、遊離体は塩と比較して脂溶性が高いため、生体へ速やかに吸収されると考えられる。したがって、遊離体の安定性や水への溶解性を製剤化により改善することで、塩よりも少量で高い治療効果を得ることができ、かつ副作用を軽減できることも期待される。

精神疾患の薬物治療では、病識の欠如や心理的な抵抗によりコンプライアンス不良となり、再発を繰り返す患者が多いことから、再発を防ぐ薬物療法が求められている。こうした背景のもと、患者が自分に合った剤形を選ぶことで持続的な薬物治療を行うことができるように、抗精神病薬には、錠剤や内用液、細粒剤などの経口剤や持効性注射剤といった、複数の剤形が開発されている。中でも持効性注射剤は、1 回の注射で効果が 2~4 週間続くことから、再発のリスクが少ないというメリットがある。一方で、持効性注射剤は、注射剤であるため、痛みを伴うことが患者の負担となっている。抗精神病薬の持続性注射剤では、抗精神病薬の多くが著しく難溶性であることから、油性基剤やコソルベントが利用されており、投与部位への負荷がより少ない製剤が望まれる。

これまでに我々は、シクロデキストリン (CD) 類により抗精神病薬であるクエチアピン遊離体 (QTP) を可溶化できることを報告している<sup>1,2)</sup>。また、QTP が $\beta$ -CD と包接複合体結晶を形成することを確認しており<sup>3)</sup>、CD 包接による薬物の徐放化も見込める。そこで本研究では、QTP をモデル薬物として、CD 類を使用した非経口水性製剤化を試みた。

## 実験方法

### 【薬物遊離体の調製と脱塩の確認】

QTP は、クエチアピソフマル酸塩 (QTPF) より塩の除去を行うことで調製した。脱塩の確認は NMR により行った。

### 【薬物遊離体と CD 類の複合体調製】

QTP にモル比が 1 : 2 となるように $\beta$ -CD 溶液を添加し、25°C、120 rpm にて 1 週間振とうし、得られた共沈物の懸濁液を 85°C で加熱後に自然冷却することで、複合体結晶を得た。得られた複合体結晶を母液とともに超音波にて粉碎後、凍結乾燥して用時懸濁型非経口製剤 (QTP\_ $\beta$ -CD\_FD) を調製した。また、一定過量の QTP にスルホブチルエーテル $\beta$ -CD (SBE- $\beta$ -CD, Captisol<sup>®</sup>, Ligand. Technology) 水溶液を添加し振とうした後、上清を分取して凍結乾燥することで、用時溶解型の非経口製剤 (QTP\_SBE- $\beta$ -CD\_FD) を調製した。FD 試料中の QTP 含有量は、HPLC 法により確認した。

### 【結晶性の確認】

QTP\_SBE- $\beta$ -CD\_FD と QTP\_ $\beta$ -CD\_FD の結晶性は、粉末 X 線回折測定により確認した。

#### 【温度感受性高分子溶液の調製と評価】

温度感受性高分子の混合比率の異なる水溶液を調製し、ゲル化する温度を測定した。また、調製した溶液に SBE- $\beta$ -CD を添加し、ゲル化する温度の変化を評価した。

#### 【*In vivo* 評価】

QTPF の注射用水懸濁液、コソルベント溶液、温度感受性高分子溶液 (GEL) 懸濁液、QTP\_ $\beta$ -CD\_FD を注射用水に懸濁させた製剤、そして QTP\_SBE- $\beta$ -CD\_FD を注射用水に溶解させた製剤を雄性ラット (Wistar、9 週齢) に皮下投与し、経時的に採血した。血漿中の薬物濃度は、メタノールによる除タンパク後に HPLC 法により定量した。

### 結果と考察

#### 【結晶性の確認】

粉末 X 線回折測定の結果、QTP- $\beta$ -CD\_FD の結晶性は低く、包接複合体結晶由来と考えられる回折ピークが微量に検出された。これは、調製の際に結晶に超音波照射を行ったことで、結晶性が低くなったためと考えられる。一方、QTP\_SBE- $\beta$ -CD\_FD はハローパターンを示したことから、非晶質であることを確認した。

#### 【温度感受性高分子溶液の調製と評価】

GEL は、45°C でゲル化した。SBE- $\beta$ -CD を添加することでゲル化温度が変化した。これは、温度感受性高分子の水溶液に SBE- $\beta$ -CD を添加することで、CD 環に高分子鎖が一部包接され、超分子が形成されたことでゲル化温度に変化が生じたと推察される。

#### 【*In vivo* 評価】

*In vivo* 評価の結果、コソルベント溶液投与群では、注射用水懸濁液投与群よりも平均薬物血中濃度が高い傾向を示したことから、薬物可溶化が薬物血中濃度に影響する可能性がある。また、GEL 懸濁液投与群では、注射用水懸濁液投与群と比較して、低い AUC を示したことから、GEL により薬物が徐放化されたと考えられる。QTP\_ $\beta$ -CD\_FD の注射用水懸濁液では、ほぼ一定の薬物血中濃度を示したことから、 $\beta$ -CD による QTP の包接複合体化が徐放化に有用であることが明らかとなった。また、QTP\_SBE- $\beta$ -CD\_FD の注射用水溶液投与群では、QTPF のコソルベント溶液投与群と同様の QTP の血中濃度推移を示したことから、SBE- $\beta$ -CD による非経口水性製剤化が有用であることを見出した。以上より、QTP\_ $\beta$ -CD\_FD と QTP\_SBE- $\beta$ -CD\_FD を混合することで、薬物血中濃度の制御が可能になることが考えられる。さらに、CD 類による非経口水性製剤に GEL を適用することで、より持続的な効果が期待される。

### 参考文献

- 1) Ogawa N. et al, Quetiapine free base complexed with cyclodextrins to improve solubility for parenteral use, *Chem. Pharm. Bull.* 6, 809-815 (2013).
- 2) 小川法子、石原慎太郎、安永峻也、山本浩充、非経口製剤化を目指した抗精神病薬遊離体とシクロデキストリンの相互作用評価、日本薬剤学会第 34 年会, 2019 年 5 月
- 3) Ogawa N. et al, Crystallographic evaluation of the conformation of quetiapine included in  $\beta$ -cyclodextrin, *Int. J. Pharm.* 587, 119625 (2020).