The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ペプチド性薬物の経鼻吸収を目指した新規製剤設計に関する研究
Author(s)	松山, 貴広
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/2166
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【５】

氏　　名	松（まつ）　山（やま）　貴（たか）　広（ひろ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　２１６０６　号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 9 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	**ペプチド性薬物の経鼻吸収を目指した新規製剤設計に関する研究**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　中川　晋作 （副査） 教　授　山元　　弘　　教　授　松田　敏夫　　教　授　土井　健史

論 文 内 容 の 要 旨

近年、多くの生理活性ペプチドが医薬品として臨床の場に供されるようになったが、これらペプチド性薬物の多くは、分子量が比較的大きいため吸収されにくく、蛋白分解酵素で速やかに分解されるため、投与経路はほとんど注射に限られているのが現状である。しかしながら、注射は患者に苦痛を強いることから、注射に替わる投与ルートの探索がさかんに行われており、それらのルートの中で経鼻投与ルートは、薬物の吸収部位である鼻粘膜が血管系に富んでおり、細胞間隙が比較的ルーズであるため、薬物が吸収されやすく、さらに、吸収された薬物は肝初回通過効果を受けることがなく、また、患者のセルフメディケーションも可能であるため、コンプライアンスの改善にもつながるなど、多くの利点を有している。筆者らの研究グループでは、強力な粘液溶解剤である N-アセチル-L-システイン（NAC）と、非イオン性界面活性剤を共に作用させたとき、ペプチド性薬物の粘膜吸収が大幅に改善されることを見出した。NAC は粘液ムコ蛋白の S-S 結合を開裂させ、速やかに粘液層を液状化させるため、粘膜上へ薬物が効率よく拡散し、吸収が促進されると考えられる。このような吸収促進メカニズムのため、鼻粘膜への刺激性や傷害性が少ないことが期待され、実際に、長年の臨床使用経験により、NAC の粘膜投与時の安全性は十分に確立されている。今回、ペプチド性薬物の吸収に有利な点の多い鼻腔に着目し、本技術の適用可能性をサケカルシトニン（SCT、分子量 3432）をモデルペプチドとして用いて検討した。

ペプチド性薬物の経鼻製剤を設計するにあたって、ペプチド性薬物の安定性に有利に働く粉末製剤を選択し、基材として医薬品の賦形剤として汎用されており、安全性に問題のないエチルセルロース（EC）を用い、SCT と NAC を含む粉末製剤を調製した。この製剤をラットに経鼻投与したところ、投与後５分で速やかな吸収ピークが認められ、30%という高い BA を示した。一方、NAC を含まない単純溶液では顕著な吸収ピークは認められず、BA も７%であった。また、同じ投与量で皮下投与したとき、吸収ピークは投与後 20 分に遅延し、BA は 47%であった。このように NAC を含む粉末経鼻製剤は、皮下投与よりも迅速に循環血中に吸収され、皮下投与に匹敵する BA が得られることが明らかとなった。また、イヌにおいても同様の吸収改善効果が認められ、BA は 25%であった。さらに、SCT 以外のペプチド性薬物であるヒト副甲状腺ホルモン 1-34（PTH、分子量 4118）及びヒトインスリン（INS、分子量 5750）についても、ラットに経鼻投与した時の BA はそれぞれ 28%と 23%であり、SCT と同様に吸収が大幅に改善されることが示された。また、本製剤の粘膜刺激性を評価するために、ウサギを用いて鼻粘膜の病理組織学的、及び眼粘膜への一次刺激性の評価を行ったところ、８日間連続投与後の鼻粘膜の病理組織学検査では、鼻粘膜の異常は全く認められなかった。また、眼粘膜への刺激性も全く認められなかったことから、本製剤はペプチド性薬物の経鼻投与に広

く適用できることが示唆された。

NAC を含む粉末製剤を鼻腔に投与すると、NAC の粘液溶解作用によって鼻粘膜を覆っている粘液層の粘度が低下し、薬物がより効果的に粘膜表面へ接近することが可能となり、さらに、鼻粘膜の吸収部位近傍に薬物の局所高濃度による濃度グラジエントが生じると考えられる。すなわち、NAC の粘液溶解作用と、薬物の高い濃度グラジエントの組み合わせによって、薬物の高い BA が達成されると考えられる。このメカニズムによる吸収改善効果を最大化するためには、賦形剤の選択は重要である。なぜならば、吸水性の高い賦形剤を用いれば、鼻粘膜上の水分が賦形剤に吸収されて、薬物や NAC が速やかに溶解せず、高濃度グラジエントを達成できない可能性があるためである。そこで、本製剤によるペプチド性薬物の経鼻吸収メカニズムの検証を行うとともに、製剤処方の最適化を行うために、種々の賦形剤を用いた粉末製剤を調製して SCT の経鼻吸収性を調べた。賦形剤として硬化ヒマシ油、炭酸カルシウム、タルク、結晶セルロース、マイクロセラック、EC を用い、NAC を含む粉末製剤をラットに経鼻投与したところ、吸水性がゼロかほとんどない賦形剤は 20～30%の高い BA を示し、吸水性が大きくなる程 BA は低下することが認められた。このように賦形剤の吸水性がペプチド性薬物の経鼻吸収に大きな影響を与えることが明らかとなり、上記のメカニズムを支持する結果が得られた。

粉末製剤を鼻腔に投与したとき、一部の粉末粒子が咽頭を経由して肺に達し、気管支炎の患者などでは発作を起こす危険性がある。このことを避けるために粉末製剤ではなく液体製剤についても、ペプチド性薬物の吸収を改善できる処方設計を行った。溶液製剤では薬物の局所高濃度が達成できないので、NAC 以外にもう１成分非常にマイルドな非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレン（C25）ラウリルエーテル（Laureth-25）を添加した。その結果、FITC デキストラン（FD-4）の吸収は NAC のみ、または Laureth-25 のみを含む溶液と比べて大幅に改善（BA＝40%）し、NAC と Laureth-25 の組み合わせにより、大幅な吸収改善効果が得られることが明らかになった。また、FD-4 以外に SCT をモデル薬物として用いた場合も、FD-4 と同様に BA が改善することが確認された。さらに、本溶液製剤の鼻粘膜への刺激性を評価するために、溶血活性と鼻粘膜から遊離したリン脂質濃度を測定したところ、Laureth-25 は５%の濃度でも溶血活性を示さず、また、本溶液製剤による鼻粘膜における遊離リン脂質濃度は生理食塩水と同等であったことから、本溶液製剤は鼻粘膜刺激性が小さく安全性が高いことが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、ペプチド性薬物の経鼻吸収改善を目的に N-アセチル-L-システイン（NAC）の粘液溶解作用を利用した新規経鼻製剤の創製を試み、以下の結論を得た。

１．エチルセルロースを賦形剤として用い、NAC を吸収促進剤として含む粉末製剤が、ペプチド性薬物の経鼻吸収を大幅に改善できることを見出した。

２．本粉末製剤を投与したとき、鼻粘膜への刺激性や傷害性は全く無いか、あってもほとんど無視できる程度であることを、病理組織学検査及び眼粘膜への一次刺激性試験より明らかにし、本処方がペプチド性薬物の経鼻投与に広く適用可能であることを示した。

３．粉末経鼻製剤において吸水性の小さい賦形剤を用いるほど、ペプチド性薬物の吸収が上昇することを示し、製剤設計する上で賦形剤の選択が重要であることを明らかにした。また賦形剤の選択以外に、NAC 量や粉末の粒子径が、製剤処方を最適化する上で重要な因子であることを明らかにした。

４．液体製剤においては、NAC 以外にマイルドな非イオン性界面活性剤 Laureth-25 を、吸収促進剤としてもう１成分加えることにより、粉末製剤と同等の吸収改善効果が得られることを見出し、本溶液製剤の鼻粘膜刺激性や傷害性も非常に小さいことを明らかにした。

以上、本研究により得られた知見は、今後様々な生理活性ペプチドの経鼻製剤を開発する上で、有益な情報とヒントを提供するものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと考える。