

## 博士(薬学)(論文)2001年9月

### 高分子薬物の鼻粘膜からの吸収に関する研究

宮本 操

鼻粘膜は、生理活性ペプチドおよびタンパク性薬物デリバリーに有用なルートのひとつとして注目され、点鼻製剤として酢酸ナファレリン、酢酸ブセリン、酢酸デスマプレシンなどが日本をはじめ、諸外国においてすでに臨床的に使用されている。しかしながら、注射剤に比較してこれら点鼻製剤の生物学的利用率は必ずしも高いとはいえず、限られた成分に限定されているため、より高分子量ペプチドおよびタンパク性薬物の鼻粘膜吸収製剤の開発がさらに望まれている。そのためには、ペプチドおよびタンパク性薬物製剤の合理的設計において、吸収性の適切な改善が求められている。吸収速度の増大および制御策として、代謝酵素阻害剤を用いた安定化、微粒子システムや粘性ゲルを用いた鼻腔内滞留性の改善および吸収促進剤を用いた吸収制御があげられる。吸収促進剤のスクリーニングはいままで多くの研究者により検討されてきたが、吸収の大幅な増加がみられる反面、粘膜障害が起こり、ほとんどの促進剤は安全性の点で課題を有していて実用化に至っていないのが現状である。

そこで本研究において著者はこれまでの研究結果を総合的に解析して、カチオン性物質がペプチド薬物の鼻粘膜吸収において吸収促進剤になり得ると考え、以下の検討を行った。1) In vitro 系における高分子薬物の経鼻吸収性改善へのアプローチ法、2) 実用性の高い理想的な経鼻吸収促進剤の開発アプローチとして、カチオン性化合物のスクリーニングによる新しいタイプの経鼻吸収促進剤の発見および見出ししたポリ-L-アルギニンによる経鼻吸収性の最適化、3) 実用化の製剤設計に必要な薬動学/薬力学モデリング、4)  $\beta$ -hANP 等をモデル薬物として用いたポリ-L-アルギニン併用投与による in vivo 薬理効果、による実用化へのアプローチである。以下、本研究により得られた知見の概略を示す。

(1) 鼻腔内投与での薬物の分子量と薬物透過性との関係を in vitro にて検討した結果、モデル高分子薬物 FITC-dextran (FD; 分子量 4.4 ~ 71.2 kDa)、イプラトロピウム、およびクロモグリク酸ナトリウムの Log P 値は Log MW と直線的な関係を示し、この直線関係はそれら薬物が paracellular を透過することを仮説により検証した。吸収促進剤として胆汁酸塩 STDHF をモデル促進剤として用いた場合、得られた直線は y 切片のみが大きくなり、STDHF は主に有効透過面積を増加させたと考えられた。しかし、鼻粘膜の著しい損傷を伴っていたことから、安全に経鼻吸収性を高めるためには鼻粘膜細胞を損傷することなく paracellular route の吸収を促進できる手段が必要であることが示された。

(2) 実用性の高い理想的な経鼻吸収促進剤の開発アプローチのベースとして、古典的な吸収促進剤の特徴を検討した。安全性の評価として、ラット赤血球溶血性およびウサギ鼻粘膜からの構成成分の漏出性を検討した結果、古典的な吸収促進剤は鼻粘膜吸収性が高いと膜損傷を強く引き起こすという相関関係を見出した。一方、種々カチオン性化合物のスクリーニングの結果、ポリ-L-アルギニンがラット赤血球溶血性とウサギ鼻粘膜成分の漏出作用を示さず、モデル高分子薬物 FD-4 (4.4 kDa) 吸収を著しく向上させることを見出した。

(3) ポリ-L-アルギニンによる経鼻吸収性の最適化の検討を行い、分子量が 45.5 ~ 92 kDa のポリ-L-アルギニンは平均分子量が 4.4 ~ 167 kDa までのモデル薬物 FD の経鼻吸収を *in vivo* ラットモデルで著しく促進し、FD 経鼻吸収の改善効果すなわちバイオアベイラビリティの向上は極めて高いことがわかった。モデル薬物の分子量とバイオアベイラビリティとの関係に及ぼす影響を検討した結果、製剤開発上、有効なバイオアベイラビリティ 10%と仮定した場合、ポリ-L-アルギニン併用投与によって分子量 20 kDa までのペプチドおよびタンパク性薬物の経鼻吸収製剤の実用化を可能にした。

(4) 経鼻吸収製剤の実用化に向けて経鼻吸収されたモデルペプチドの血漿プロファイルと薬理効果のモデリングを行うことで投与設計の最適化がはかれると考え、モデル薬物として  $\beta$ -hANP を選び、薬理効果(利尿作用)のシミュレーション方法を検討した。ラットでの  $\beta$ -hANP 経鼻投与における利尿作用が薬効コンパートメントや生態恒常性システムを持たせた PK-PD モデルで推測できることを示した。この PK-PD モデルは  $\beta$ -hANP の *i.v.*と *i.n.*投与でどの投与量においても利尿作用の推移を表現できた。吸収速度とバイオアベイラビリティを変化させたときの  $\beta$ -hANP の *i.n.*投与での薬理効果(利尿効果)をシミュレーションにより推定できたことから、経鼻吸収製剤の製剤設計の最適化手法として有用であることが示唆された。

(5) ポリ-L-アルギニンを用いることで高分子量モデル薬物 FD の経鼻吸収性を改善でき、PK-PD モデルから薬理効果への反映が明確に示せたことから、実用モデル薬物として  $\beta$ -hANP、カルシトニンおよび rhG-CSF を選び、経鼻吸収製剤の実用化の可能性を *in vivo* 薬利作用を調べることで確認した。その結果、実用モデル薬物の3種とも実用化に求められる吸収に達していて、薬理的なバイオアベイラビリティは  $\beta$ -hANP およびカルシトニンで静注に匹敵し、十分な薬理効果が得られることを示した。ポリ-L-アルギニンを吸収促進剤として併用投与することで高いバイオアベイラビリティおよび薬理効果が確保され、安全性が高い理想的な経鼻吸収製剤が実用化できると結論付けられた。

以上、ペプチドおよびタンパク性医薬品の経鼻吸収製剤として実用化が可能な投与設計に対する基盤研究ができたことから、今後益々開発要求が高まると思われる経鼻粘膜投与製剤の開発研究において、本研究は有用な知見を与えたものと考えられる。