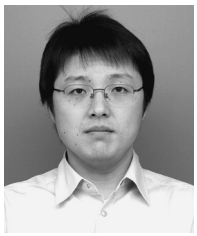
薬 剤 学, **68** (6), 422–426 (2008)

≪若手研究者紹介≫



粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による難吸収性薬物の経粘膜吸収改善

高 塚 慎 也* Shinya Takatsuka
田辺三菱製薬株式会社 CMC 研究センター製剤研究部

1. は じ め に

近年のバイオテクノロジー及び遺伝子組み換え技術の進歩により，微量で強力な生理活性を有するペプチド性薬物が，医薬品として医療の場に供されるようになってきた．一般に，ペプチド性薬物は高分子で且つ水溶性であり，経口投与しても殆ど吸収されないため，筋肉投与や皮下投与などの注射による投与に限られているのが現状である．しかしながら，注射による投与には，患者への痛み，頻回投与によるアレルギーや局所部位への障害性等の問題があるため，QOL の観点から注射に代わる経粘膜投与可能な製剤の開発が望まれている．

ペプチド性薬物をはじめとする難吸収性薬物の経粘膜吸収に対しては，粘液バリアー，透過バリアー及び酵素バリアーと言った解剖学的及び物理的な複数のバリアーが存在するため，効果的な吸収改善を達成するには，これらバリアーに対する透過性を合理的に高める必要がある．すなわち，各々のバリアーに対する透過性を亢進させる添加剤を適切に組み合わせて使用することにより，効果的な吸収改善が得られると考えられる．しかしながら，これまでは，ひとつのバリアーのみに着目し，そのバリアーに対する透過性を改善する研究が中心であり，複数のバリアーに対する透過性を同時に改善した場合の効果については殆ど研究されていない．酵素バリアーに関しては，薬物の蛋白質分解酵素による分解の受けやすさに依存すると共に，分解に関与する蛋白質分解酵素も薬物特異的であるため，体系的な研究を行うことが難しい．そこで，我々は，透過バリアーと粘液バリアーに着目し，この２つのバリアーのそれぞれに対する透過性を改善する添加剤を併用した場合を中心に，ペプチド性薬物をはじめとする難吸収性薬物の経粘膜吸収改善について検証した．本稿では，このアプローチによる研究成果を紹介したい．

*〒532–8505 大阪市淀川区加島 3–16–89
TEL: 06–6300–2831，FAX: 06–6300–2582
E-mail: takatsuka.shinya@mp.mt-pharma.co.jp
筆者紹介：1995 年 3 月京都大学薬学部製薬化学科卒業．1997 年 3 月京都大学大学院薬学研究科修士課程修了．同年 4 月旧田辺製薬株式会社（製剤研究所）に入社後，DDS 研究，固形製剤の設計・開発に従事．2008 年 3 月京都大学にて博士（薬学）を取得．趣味：ゴルフ，野球．モットー：研究は楽しみながら真剣に．

2. 研 究 成 果

2.1 粘液溶解剤と吸収促進剤の併用による難吸収性薬物の消化管吸収改善[1,2)]

難吸収性モデル薬物として，FITC（fluorescein isothiocyanate）標識デキストラン（FD-4）を用い，粘液バリアーに作用する粘液溶解剤と透過バリアーに作用する吸収促進剤の併用による FD-4 のラット消化管吸収改善効果を調べた．粘液溶解剤には N-アセチルシステイン（NAC）を用いた．また，吸収促進剤には，脂肪酸からカプリン酸ナトリウム（C10），有機酸から酒石酸（TA），胆汁酸からタウロデオキシコール酸ナトリウム（TDC），陰イオン性界面活性剤からドデシル硫酸ナトリウム（SDS），非イオン性界面活性剤からトリトン X-100（TX-100）をそれぞれ選定した．その結果，図 1 に示すように，吸収促進剤単独の場合，TA，TDC 及び SDS におい

て，コントロールに比べて有意なバイオアベイラビリティ（BA）の改善が認められたが，C10 及び TX-100 では BA の改善は得られなかった．次に，粘液溶解剤と吸収促進剤を併用した場合，C10，TDC 及び SDS において，NAC との併用による有意な BA 改善効果は認められなかったが，TA や TX-100 では，NAC との併用により有意に BA が改善された．特に，TX-100 では劇的な併用効果が観察され，コントロールに比べて 20 倍以上の BA 改善効果が得られた．

そこで，粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の組み合わせに関して，吸収促進に必要な物理化学的又は化学構造的要件を系統的に評価した．その結果，非イオン性界面活性剤に関しては，アルキル鎖長（C12 ～ C18）及びエチレンオキシド鎖長（POE4 ～ POE25）が異なる種々の一本鎖ポリオキシエチレンアルキルエーテルを用いることで，適度な親水性 / 親油性バランスを有する非イオン性界面活性剤が有用であることを確認した．また，粘液溶解剤に関しては，TX-100 との併用下にて，S-カルボキシメチルシステイン等の SH 基を有しない種々の誘導体と NAC とを比較検討した結果，NAC のような SH 基を有する粘液溶解剤が有用であることを見出している．

NAC と TX-100 の併用による相乗的な吸収促進効果に関して，推定メカニズムを図 2 にまとめた．先ず，TX-100 単独では，粘液層による拡散バリアーが存在するため，薬物が上皮細胞近傍に効率的にアク

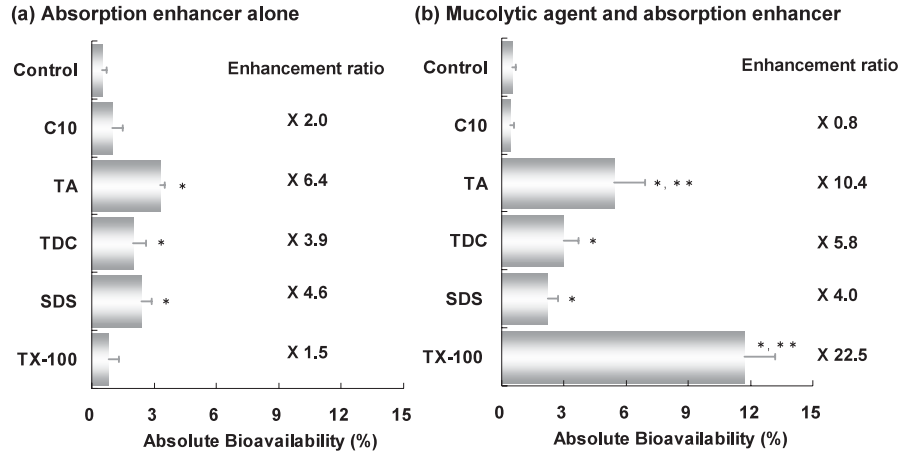


図 1　粘液溶解剤と吸収促進剤の併用による FD-4 の消化管吸収改善効果
（a）吸収促進剤単独時のバイオアベイラビリティ．（b）粘液溶解剤と吸収促進剤併用時のバイオアベイラビリティ．(*) : $p < 0.05$，コントロールに対して．(**)$p < 0.05$，吸収促進剤単独に対して．
平均値 ± S.D.（$n = 3 \sim 11$）．

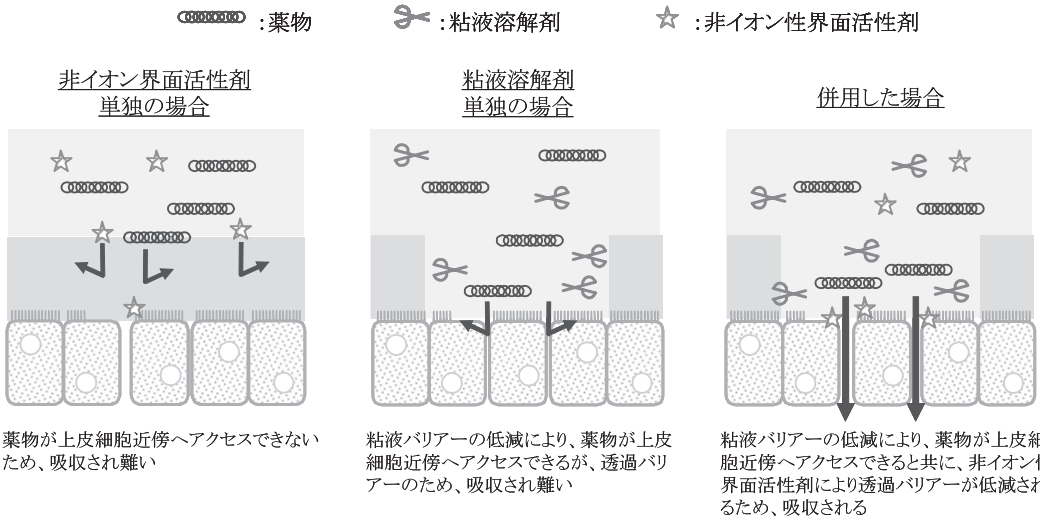


図 2　粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による吸収改善の推定メカニズム

セスすることができず，吸収性が低かったものと考えられる．また，NAC 単独の場合，NAC の粘液溶解作用により粘液層の拡散バリアー能が消失又は減弱し，薬物が上皮細胞近傍にアクセスできる結果，上皮細胞近傍で薬物の濃度勾配が形成され，ある程度の吸収改善が得られたと思われる．しかしながら，上皮細胞の透過性を亢進させる TX-100 が上皮細胞近傍に同時に存在せず，上皮細胞の細胞間経路のタイトジャンクションにより，薬物の透過性が制限されるため，それ以上の吸収改善効果が得られなかったものと考えられる．一方，NAC と TX-100 を併用した場合では，NAC により粘液層の拡散バリアー能が消失又は減弱する結果，薬物が上皮細胞近傍にアクセスできる．更に同時に，上皮細胞近傍に TX-100 が効果的に存在し，上皮細胞の透過性を亢進させる結果，薬物の吸収性が劇的且つ相乗的に改善されたものと推定される．

以上の結果，透過バリアー及び透過バリアーに着目し，複数のバリアーに対する透過性を同時に高めることにより，難吸収性薬物の消化管吸収を効果的に改善できることが示された．

2.2 粘液溶解剤と吸収促進剤の併用によるペプチド性薬物の消化管吸収改善及び粘膜障害性の評価[3)]

FD-4 で得られた結果を基に，粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用によるペプチド性薬物の消化管吸収改善効果を調べた．モデルペプチドとしてサケカルシトニン（SCT）を用いた．図 3 に示すように，NAC 単独投与では，SCT の有意な吸収改善が認められ，BA はコントロール群の 2.8 倍上昇した．

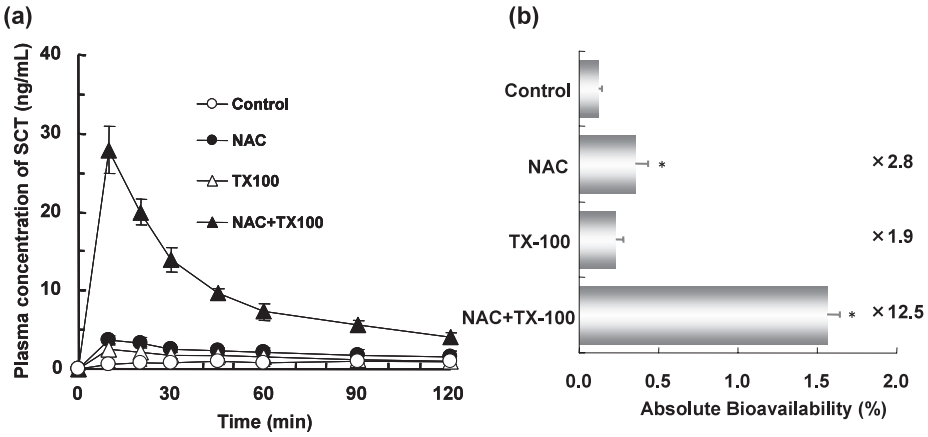


図 3　粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による SCT の消化管吸収改善効果
（a）血漿中濃度推移．（b）バイオアベイラビリティ．（*）：$p < 0.05$，コントロールに対して．
平均値 ± S.D.（$n = 3$）．

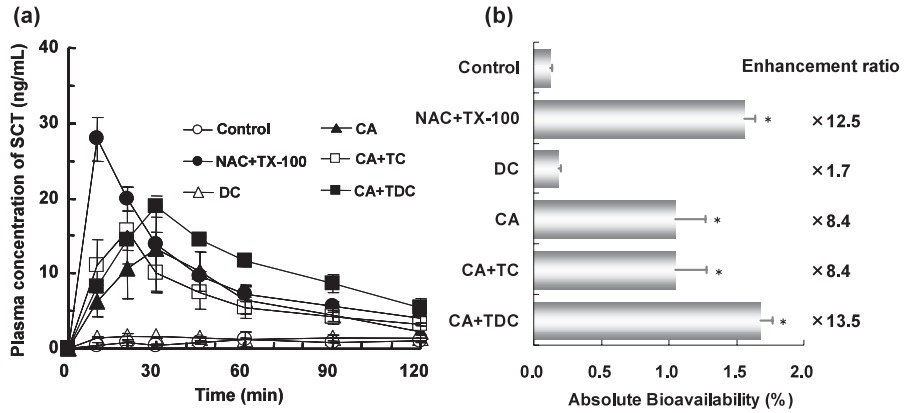


図 4　粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用と各種吸収促進剤との吸収促進効果の比較
（a）血漿中濃度推移．（b）バイオアベイラビリティ．（*）：$p < 0.05$，コントロールに対して．
平均値 ± S.D.（$n = 3$）．

また．TX-100 単独投与では，BA はコントロール群の 1.9 倍上昇したものの，有意な増加ではなかった．NAC と TX-100 を併用した場合，SCT のラット消化管吸収は劇的に改善され，BA はコントロール群の 12.5 倍上昇した．この促進比は NAC 単独や TX-100 単独の促進比を大きく上回っていることから，NAC と TX-100 の併用による吸収促進は，相乗的な効果によるものと考えられた．

更に，NAC と TX-100 の併用による SCT の消化管吸収促進効果を，これまでに報告されている吸収促進剤による効果と比較した．その結果，図 4 に示すように，NAC と TX-100 の併用は，デオキシコール酸ナトリウム（DC），クエン酸（CA），及びクエン酸とタウロコール酸ナトリウムの併用（CA + TC）に比べて，高い吸収改善効果を示した．ただ，クエン酸とタウロデオキシコール酸ナトリウムの併用（CA + TDC）では同程度の BA 改善効果が得られたが，これに関しては，文献値に従い決定した CA の添加濃度が 15% と高く，その影響を受けたのではないかと推察している．NAC と TX-100 は，5% の添加濃度で良好な改善効果が得られているため，より少ない添加量で，既報の吸収促進剤と同等若しくはそれ以上の吸収促進効果を発揮すると考えられた．

NAC と TX-100 の併用によるラット消化管粘膜障害性を評価したところ，図 5 に示すように，TX-100 に起因すると思われる急性の粘膜障害が一部認められたが，この粘膜障害は速やかに回復し，可逆的であった．

以上のことより，障害性の低減化に向けた更なる検討が必要であるものの，粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用は，ペプチド性薬物の消化管吸収改善に対しても有効であることが示された．

2.3 粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による難吸収性薬物の各種粘膜部位からの吸収改善[4)]

ペプチド性薬物をはじめとする難吸収性薬物の注射に代わる非侵襲的な新規投与経路として，経口投与以外にも，鼻，肺及び大腸といった種々の粘膜部位を利用する研究が盛んに進められている．これら

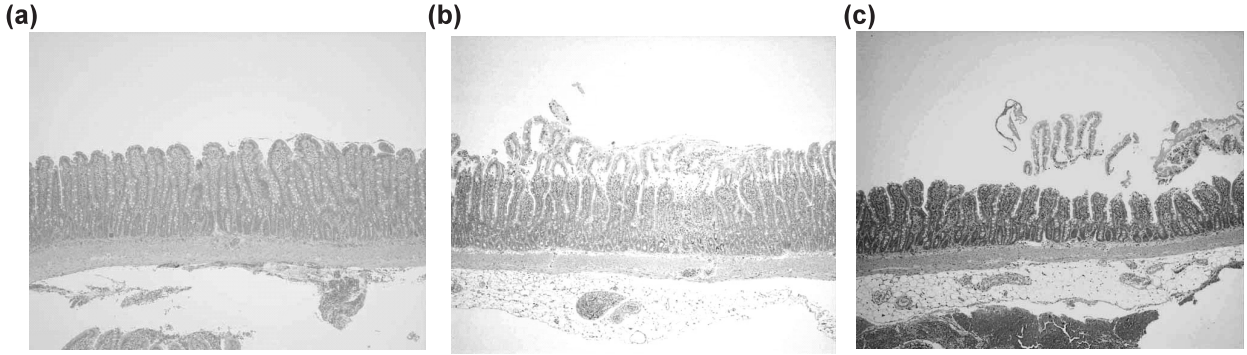


図 5　粘液溶解剤と非イオン性界面活性併用による粘膜障害性の評価
（a）コントロール．（b）投与 20 分後．（c）投与 2 時間後．

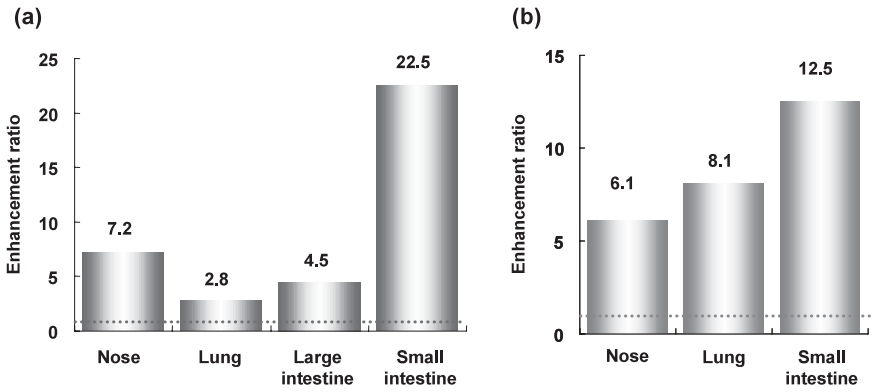


図 6　粘液溶解剤と非イオン性界面活性併用の各種粘膜部位に対する吸収促進効果の比較
（a）FD-4．（b）SCT．

粘膜部位は，小腸同様，粘液層と上皮細胞から成る解剖学的特徴を有していることから，粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用は，各種粘膜部位にも広く適用できる可能性がある．そこで，NAC と TX-100 の併用による難吸収性薬物の鼻，肺及び大腸からの吸収改善効果を検証した．その結果，図 6 に示すように，NAC と TX-100 の併用により，FD-4 については，鼻，肺並びに大腸からの吸収が，SCT に関しては，鼻及び肺からの吸収がそれぞれ有意に改善された．また，小腸を含めた各粘膜部位と吸収促進比との関係を整理すると，NAC と TX-100 による吸収改善効果は，粘膜部位により大きく異なり，部位特異性が高いことが分かった．更に詳細な検証が必要であるものの，この部位特異性に関しては，粘液層の厚みの違いが関係しているものと推察している．

これらのことから，粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用は，種々の粘膜部位からの難吸収性薬物の吸収改善にも広く適用できることが示唆された．

3. 最　後　に

本稿では，粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による難吸収性薬物の経粘膜吸収改善に関する筆者の研究を紹介した．この粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による吸収改善は，生体が兼ね備えているバリアー能に着目し，これを合理的に克服したことにより得られたものと考える．本研究は基礎的な段階であり，実用化に向けては，吸収促進と粘膜障害の両方の観点からの最適化検討，生体において吸収改善効果を確実に発揮させるための製剤学的検討等の課題も多いが，今回の知見は，難吸収性薬物の経粘膜吸収改善技術の開発に有益な基礎的情報を与えるものと考える．

最後に，本研究及び学位論文の作成に際し，直接御指導，御助言を賜りました京都大学大学院薬学研究科・佐治英郎教授，並びに本研究の遂行にご支援を頂きました田辺三菱製薬株式会社の皆様に心から御礼申しあげます．

引　用　文　献

1) S. Takatsuka, T. Kitazawa, T. Morita, Y. Horikiri, H. Yoshino, Enhancement of intestinal absorption of poorly absorbed hydrophilic compounds by simultaneous use of mucolytic agent and non-ionic surfactant, *Eur. J. Pharm. Biopharm*., **62**, 52–58 (2006).
2) S. Takatsuka, T. Morita, Y. Horikiri, H. Yamahara, H. Saji, Influence of various combinations of mucolytic agent and non-ionic surfactant on intestinal absorption of poorly absorbed hydrophilic compounds, *Int. J. Pharm*., **349**, 94–100 (2008).
3) S. Takatsuka, T. Morita, A. Koguchi, Y. Horikiri, H. Yoshino, Synergistic absorption enhancement of salmon calcitonin and reversible mucosal injury by applying a mucolytic agent and a non-ionic surfactant, *Int. J. Pharm*., **316**, 124–130 (2006).
4) S. Takatsuka, T. Morita, Y. Horikiri, H. Yamahara, H. Saji, Absorption enhancement of poorly absorbed hydrophilic compounds from various mucosal sites by combination of mucolytic agent and non-ionic surfactant, *Int. J. Pharm*., **337**, 87–96 (2007).