

総説

ペプチド・タンパク性医薬品の 消化管ならびに経粘膜吸収性の改善

山本 昌*

京都薬科大学 薬剤学分野

一般にペプチド、タンパク性医薬品をはじめとする水溶性薬物や高分子薬物の経口投与後の吸収性は、これら薬物の低い粘膜透過性によりきわめて悪いことが知られている。そのため、これら難吸収性薬物の臨床での投与は、現在、注射による投与に限定されている。しかしながら、注射による頻回投与は、患者に苦痛を強いたり、重篤な副作用を発現したりする可能性がある。したがって、最近まで消化管において難吸収性薬物の低い吸収性を克服するため、種々の方法が試みられている。それらを大別すると、(1) 製剤添加物の利用、(2) 薬物の化学構造を修飾する方法、(3) 難吸収性薬物に剤形修飾を施す方法、(4) 経口や注射に代わる薬物の新規投与経路を開発する方法がある。著者らは、これらアプローチを利用することにより、多くの難吸収性薬物の消化管、経粘膜吸収性の改善に成功してきた。これらアプローチは、ペプチド及びタンパク性医薬品を含む難吸収性薬物の経口・経粘膜吸収改善に対し、有用な基礎的な情報を提供するものと思われる。

キーワード：ペプチド・タンパク性医薬品、インスリン、消化管吸収、経粘膜吸収、吸収改善

受付日：2023 年 1 月 26 日，受理日：2023 年 3 月 9 日

1. 緒言

近年、遺伝子組み換え技術や細胞融合などの技術の進歩に伴い、多くのペプチド・タンパク性医薬品が開発され臨床応用されている。また、最近では数多くの抗体医薬品なども開発されてきており、従来の低分子医薬品が中心であった医薬品の開発は、高分子医薬品がかなりの割合を占めるようになってきている。しかしながら、一般に、ペプチド及びタンパク性医薬品は、経

口投与後、消化管内の消化酵素やタンパク分解酵素により速やかに分解を受け、また高い水溶性を有し高分子であるため消化管粘膜を透過しにくいことが知られている¹⁻⁵⁾。このため、これら医薬品の経口投与後の吸収率は十分でなく、これら医薬品の投与法は、臨床上ほとんど全てが筋肉投与や皮下投与などの注射に限られているのが現状である。しかしながら、一般に注射による投与は、患者に苦痛を伴い、また重篤な副作用を発現するという欠点を有する。そこで最近では経口ならびに経粘膜投与後のこれら医薬品の吸収率を改善するため、種々の方法が試みられているが、それらを大別すると、(1)

*連絡先：

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 薬剤学分野

吸収促進剤などの製剤添加物の利用⁶⁻²⁴⁾、(2) 薬物の分子構造修飾²⁵⁻³⁸⁾、(3) 薬物の剤形修飾³⁹⁻⁴²⁾に分類できる。また、消化管からきわめて吸収されにくいペプチド及びタンパク性医薬品に対しては、(4) 薬物の新規投与経路の開発を試みる方法⁴³⁻⁵²⁾も有力な方法の一つである。そこで本稿では、これらペプチド及びタンパク性医薬品の経口・経粘膜吸収改善に関するこれら4つの方法について紹介する。

2. 製剤添加物の利用

ペプチド及びタンパク性医薬品をはじめとする難吸収性薬物の消化管ならびに経粘膜吸収性を改善する一つの方法として、消化管やその他の吸収部位におけるこれら薬物の粘膜透過性を一過性に上昇させる添加物を利用するが多い。こうした作用を有する添加物を総称して吸収促進剤 (absorption enhancers, absorption promoters) と呼ぶ。現在までに多くの物質が吸収促進剤として利用されているが、代表的なものには界面活性剤、胆汁酸、キレート剤、脂肪酸などが挙げられる。これらの吸収促進剤は、従来、消化管吸収経路に対して用いられていたが、最近では、経鼻、経肺、口腔、直腸、経皮

などの各種粘膜吸収経路についても利用されている¹⁻⁵⁾。

表1に難吸収性薬物の消化管吸収改善に利用される各種吸収促進剤の例を示しているが、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ラウリルマルトシドなどに代表される界面活性剤、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸などの胆汁酸、サリチル酸、EDTAなどのキレート剤、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸などの脂肪酸が典型的な吸収促進剤として用いられている¹⁻⁵⁾。また、最近では、一酸化窒素(NO)供与体^{6-8, 14)}、ポリアミン類⁹⁾、キトサンオリゴマー¹⁰⁾、PAMAMデンドリマー¹¹⁾、膜透過ペプチド¹²⁾及びクローディンモジュレーター¹³⁾などの新しいタイプの吸収促進剤もいくつか開発されている。

このように、吸収促進剤の利用は、難吸収性薬物の消化管吸収を改善する有用な方法の一つであると考えられるが、これまでに吸収促進剤が実際に臨床応用された例としては、アンピシリン及びセフキゾキシムの小児用坐剤に添加されたカプリン酸ナトリウム及びGLP-1の誘導体であるセマグルチドの経口投与製剤に添加されたサルカプロザートナトリウム (Sodium N [8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate: SNAC) が知られているが、その実用例は少ない。この

表1 薬物の消化管吸収改善に用いられる各種吸収促進剤の分類

(1) 界面活性剤	ポリオキシエチレンエーテル類、ラウリル硫酸ナトリウム、サポニン、アルキルサッカライドなど
(2) 胆汁酸塩類	グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸など
(3) キレート剤	EDTA、サリチル酸ナトリウム、有機酸など
(4) 脂肪酸類	カプリン酸ナトリウム (C10)、ラウリン酸ナトリウム (C12)、オレイン酸、リノール酸、混合ミセル、カプリン酸関連化合物、Labrasol 関連製剤など
(5) その他	シクロデキストリン類、ポリカチオン類 (ポリアルギニン、ポリエチレンジイミン)、一酸化窒素供与体、ポリアミン類、キトサン類、デンドリマー、膜透過ペプチド、クローディンモジュレーター、N-アシルアミノ酸、N-アシルタウリンなど

ように基礎研究では優れた吸収促進効果を有しながら臨床応用されている吸収促進剤が少ない要因として、促進効果が強い吸収促進剤は同時に粘膜障害性や刺激性がみられるものが多く、有効かつ安全性の高い吸収促進剤の開発がきわめて難しいことが挙げられる¹⁻⁵⁾。したがって、今後、吸収促進剤が臨床応用されるためには、促進効果が強くなおかつ粘膜障害性の少ない理想的な吸収促進剤の開発が期待される。

このような有効かつ粘膜傷害性の低い吸収促進剤の候補物質として、近年、一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) が細胞間経路のタイトジャンクションを開口させ、水溶性薬物の透過性を増大させることが報告されている^{6-8, 14)}。すなわち、インスリンの直腸吸収が、S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) などの NO 供与体を併用することにより増大することが認められている¹⁴⁾。また同様に NO 供与体が水溶性薬物や生理活性ペプチドの小腸を含む各種消化管部位からの吸収性を顕著に増大させることも明らかになっている⁶⁻⁸⁾。図 1 は、各種消化管部位におけるインスリンの消化管粘膜透過性の指標である見かけの透過係数 (Papp) に及ぼす NO 供与体の影響について検討したものである。図に示すように、空腸、回腸及び結腸のいずれの部位においてもインスリンに NO 供与体を併用することによりインス

リンの透過性が顕著に増大することが認められ、中でも SNAP の吸収促進効果が顕著であることが認められた⁷⁾。こうした現象は、*in vivo* 腸管吸収実験においても観察され、NO 供与体は、*in vitro* 及び *in vivo* 両実験系において優れた吸収促進作用を有することが明らかになっている⁷⁾。一方、これら NO 供与体の消化管粘膜への障害性は、臨床応用されているカプリン酸ナトリウムよりも軽微であることも報告されている^{6, 14)}。したがって、NO 供与体は、今後、有効かつ安全性に優れた吸収促進剤になる可能性があると思われる。

また、吸収促進剤による促進効果は、吸収促進剤を適用する消化管の部位によって大きく左右されることが知られている。すなわち、消化管に吸収促進剤を適用した場合、大腸における吸収促進効果が小腸に比べ顕著に発現することが一般的に報告されている¹⁻³⁾。特に、脂肪酸の一種であるカプリン酸ナトリウムや非イオン性界面活性剤であるラウリルマルトシドなどの吸収促進剤の大腸における促進効果は、小腸に比べきわめて強いことが知られている¹⁻³⁾。しかしながら、薬物の消化管吸収性を効率よく改善するためには、消化管の中で広い表面積を有する小腸において強い促進効果を示す吸収促進剤が望ましく、こうしたタイプの促進剤の開発

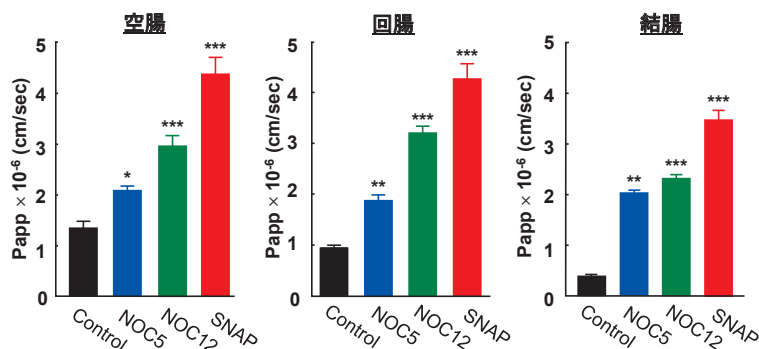


図 1 消化管各部位におけるインスリンの透過性に及ぼす各種 NO 供与体の影響

インスリンの透過性は、*in vitro* Ussing chamber 法により評価した。各値は、3 例の平均値 ± 標準誤差を示す。それぞれのシンボルは、コントロールに比べ、(***) $P < 0.001$, (**) $P < 0.01$, (*) $P < 0.05$ で有意差があることを示す。

が期待されている。最近、我々は検討した新規吸収促進剤のうち、polyamidoamine (PAMAM) dendrimers が小腸特異的に薬物の吸収性を顕著に改善することを見出している¹¹⁾。すなわち、dendrimers は中心から規則的に分岐した構造を持つ樹状高分子であり、最近、細胞内に遺伝子を導入するキャリアーとしての応用が注目されているが、これら dendrimers のうち、PAMAM dendrimers が小腸において難吸収性薬物の消化管吸収性に対しきわめて優れた吸収促進効果を有することが明らかとなっている¹¹⁾。

図 2 は、小腸ならびに大腸における 5(6)-carboxyfluorescein (CF)、カルシトニン、平均分子量約 4,000 の fluorescein isothiocyanate-labeled dextran (FD4)、インスリン、平均分子量約 10,000 の fluorescein isothiocyanate-labeled dextran (FD10) の消化管吸収性に及ぼす分岐数 2 の PAMAM dendrimer (G2) の吸収促進効果と各薬物の分子量との関係を示している。その結果、CF の小腸吸収に対する 0.5% G2 の吸収促進効果はきわめて大きく、吸収促進比率は

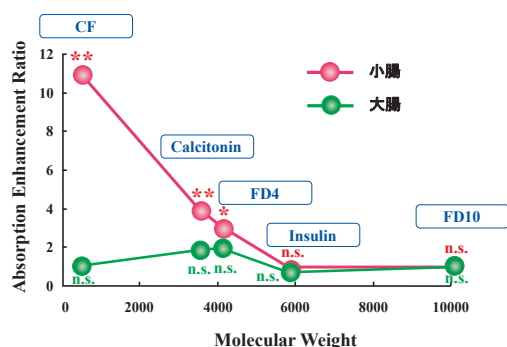


図 2 PAMAM dendrimer を併用した際の各種薬物の吸収促進比率と分子量の相関性
縦軸は、PAMAM dendrimer を併用した際の各種薬物の消化管吸収性を薬物単独投与時の消化管吸収性で割った吸収促進比率を示す。図中の CF は 5(6)-carboxyfluorescein を、また FD4 及び FD10 は、それぞれ平均分子量約 4,000 及び 10,000 の fluorescein isothiocyanate dextran を示す。シンボルは、コントロールに比べ、(**) $P < 0.01$, (*) $P < 0.05$ で有意差があることを示す。また、(n.s.) は、not significant の略で、コントロールに比べ、有意差なしを示す。

約 11 倍となることが明らかとなった¹¹⁾。しかしながら、これら薬物の小腸吸収性に対する G2 の吸収促進効果は、用いた薬物の分子量の増大と共に低下することが認められた¹¹⁾。一方、大腸におけるこれら薬物の吸収性は、0.5% G2 を併用しても全く増大せず、大腸では G2 の吸収促進効果は見られないことが明らかとなった¹¹⁾。以上のことから、PAMAM dendrimers は、従来あまり顕著な促進効果を発現しない小腸部位においてきわめて強い促進効果を有することから、小腸できわめて有効な新規吸収促進剤としての利用が期待できると思われる。

一方、消化管できわめて不安定なペプチドに対してはタンパク分解酵素阻害剤の利用が有力な方法の 1 つになると思われる。すなわち、ペプチド・タンパク性医薬品の低い吸収性の要因の一つとして、消化管内に存在する消化酵素やタンパク分解酵素などによる分解が挙げられるが、タンパク分解酵素阻害剤は、これら酵素の活性を低下させることによりペプチド・タンパク性医薬品を安定化させ、二次的にこれら医薬品の消化管吸収性を改善させることが期待できる。我々はペプチド・タンパク性医薬品のうち、インスリン及びカルシトニンに着目し、これら医薬品の消化管吸収性ならびに安定性が、いくつかのタンパク分解酵素阻害剤の併用により改善されることを明らかにしており²²⁻²⁴⁾、これらタンパク分解酵素阻害剤の利用は、吸収促進剤の利用と共にペプチド・タンパク性医薬品の吸収改善に有用であると考えられる。

3. 薬物の分子構造修飾

吸収促進剤などの添加物を利用する方法は、基本的にはいずれのタイプの難吸収性薬物にも適用しやすく、難吸収性薬物の吸収改善にきわめて有用なアプローチであるが、上述のように

これら添加物がしばしば粘膜に対して障害性や刺激性を有することが多い。また対象薬物以外のバクテリアや毒素などの有害物質の吸収が吸収促進剤により増大する可能性もあり、薬物の選択的な吸収改善という点では十分とは言えない。そこで最近、薬物の分子構造自体を何らかの修飾基によって化学修飾し、プロドラッグやアナログを合成することにより、これら薬物の消化管吸収を改善する試みがなされている。本方法は、すでに実用化された例が多く、アンピシリンのプロドラッグであるピバンピシリンやタランピシリンなどが経口吸収の良好な薬物として利用されている。

化学修飾を利用した難吸収性薬物の消化管吸収性の改善方法は、大別すると (1) 薬物の脂肪酸修飾, (2) 薬物の糖修飾 (グルコーストランスポートの利用), (3) 薬物の胆汁酸修飾 (胆汁酸トランスポートの利用), (4) 薬物のジペプチド化 (PEPT1 の利用), (5) 薬物のトランスフェリンによる修飾, (6) 薬物の塩基性アミノ酸による修飾 (Tat peptide, オリゴアルギニンなどによる修飾) などに分類できる。これら方法のうち, (1) に示す薬物の脂肪酸修飾を用いた方法は, 我々が従来から研究してきた手法であり, 本来水溶性が高いペプチド性医薬品の分子構造に各種鎖長の異なる脂肪酸を導入し, これら医薬品の脂溶性を高め, 消化管吸収改善を試みた方法である。本方法を用いたところ, インスリン, カルシトニン, エンケファリン, テトラガストリン, thyrotropin releasing hormone (TRH) などの各種生理活性ペプチドの消化管吸収性が顕著に改善されることが既に明らかになっている²⁵⁻³⁴⁾。

これらペプチド・タンパク性医薬品の脂肪酸修飾による消化管吸収改善についてインスリンを例にして紹介すると, まずインスリン (bovine insulin; MW = 5730) に鎖長の異なる脂肪酸を導入することによりアシルインスリンを合成し

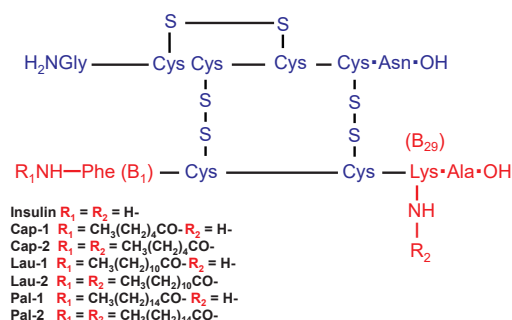


図3 インスリン及びそのアシル化誘導体の化学構造
 本研究では、脂肪酸として、カプロン酸、ラウリン酸、パルミチン酸を選択し、インスリンのB鎖N末端のB1部位あるいはB29部位にこれら脂肪酸を導入し、アシル化誘導体を合成した。なお、本化学構造においては、インスリンのアミノ酸配列の一部を省略して記載している。

た。この際、脂肪酸としてC6のカプロン酸, C12のラウリン酸, C16のパルミチン酸を選び, これら脂肪酸をアジド法によりそれぞれ1あるいは2分子導入したCap-1, Cap-2, Lau-1, Lau-2, Pal-1, Pal-2を合成した^{26, 28)} (図3)。脂肪酸修飾を施した後のペプチドの残存活性は, それぞれの未修飾ペプチドを静脈内投与後の薬理活性(血糖降下作用)を100%として評価した。その結果, 全体的に脂肪酸の個数及び炭素鎖長の増大に伴い, それらの活性は低下する傾向を示したが, Cap-1, Cap-2及びLau-1は比較的高い活性を保持していることが確認された²⁶⁾。

そこで次に薬理活性が比較的保持されていたインスリンのカプロイル誘導体を選び, これら誘導体の消化管吸収性を検討した。その結果, 小腸でのCap-1及びCap-2の薬理学的利用能 (Pharmacological availability %; PA%) は, 未修飾インスリンと比較して4.8倍, 7.2倍とそれぞれ高い値を示したが, それらのPA%は約0.16%であり, 脂肪酸修飾により吸収は改善されたものの十分な吸収率は得られなかった。一方, Cap-2の大腸ルーブ投与後のPA%は, もとのインスリンと比べ11.7倍高い値を示し, 約1.06%にまで改善された²⁸⁾。

次にこれらカプロイル化インスリンの粘膜透過性について *in vitro* Ussing chamber 法を用いて検討した。図 4 はインスリン及びカプロイル化インスリンの十二指腸ならびに結腸粘膜透過性を示したものである。十二指腸，結腸ともにこれらペプチドの透過性は Cap-2 > Cap-1 > インスリンの順となり，*in situ* ループ内投与実験の結果と同様の傾向が確認された。また十二指腸における Cap-1 及び Cap-2 のみかけの透過係数 (Papp) はインスリンと比較してそれぞれ 2.1 倍，3.4 倍，また結腸におけるこれら誘導体の透過係数はそれぞれ 4.4 倍，7.8 倍の値を示した²⁸⁾。以上の結果から，こうしたインスリンの粘膜透過性は脂肪酸修飾による脂溶性の増大により顕著に改善されることが明らかとなった。

さらに，こうした脂肪酸修飾されたペプチド性医薬品の吸収促進機構を解析したところ，テトラガストリンの場合，脂肪酸修飾による薬物の脂溶性の増大と共に各種タンパク分解酵素に対する安定性が増大することが明らかとなった^{25, 32)}。一方，担体輸送により輸送される TRH³⁰⁾，phenylalanyl-glycine (Phe-Gly)³¹⁾ の透過性も脂肪酸修飾により増大し，刷子縁膜小胞 (brush border membrane vesicle: BBMV) を用いた取り込み実験から，脂肪酸修飾 Phe-Gly は，元の化合物と同様，小腸に存在するオリゴペプチドトランスポーターを介して一部輸送されて

いる可能性が示唆された³¹⁾。したがって，脂肪酸修飾によるアプローチは，受動輸送で輸送されるペプチドの消化管吸収改善のみならず，担体輸送で輸送されるペプチドに対しても有効な方法であると思われる。

また，最近，分子生物学の発展に伴い，消化管に各種のトランスポーターが存在することが明らかになっているが，上で述べたように，グルコース，胆汁酸及びペプチドトランスポーターの基質となるように薬物の分子構造を変化させ，消化管吸収性を改善する試みがなされている。玉井らは，消化管吸収の低い L-dopa にフェニルアラニンなどのアミノ酸を結合させ，消化管に存在する PEPT1 を利用して L-dopa の透過性を改善できることを報告している³⁵⁾。また，生体内に存在するレセプターを利用して薬物の消化管吸収改善を試みる方法も報告されており，vitamin B12 のレセプター，トランスフェリンレセプターなどを利用した薬物の消化管吸収改善が試みられている。

一方，最近，HIV-1 Tat タンパク由来のペプチド Tat-(48-60) やオリゴアルギニンなどの塩基性ペプチドをある種のタンパクに導入すると，これらタンパクの各種細胞内への取り込みが増大することが報告されている³⁶⁾。このような塩基性ペプチドは，一般に“膜透過性ペプチド (cell penetrating peptide: CPP)”ともよばれ，

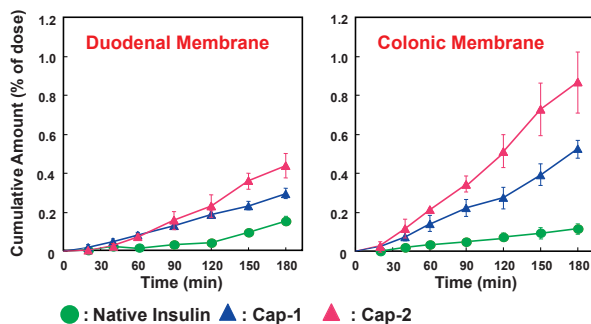


図 4 十二指腸及び結腸におけるインスリン及びそのカプロイル誘導体の透過性
(a), (b) は，それぞれ十二指腸及び結腸の透過性のデータを示す。各値は，3～4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

細胞内に導入したいタンパク分子や遺伝子の細胞内への透過性改善に用いられている。このように、タンパク分子及び遺伝子などの細胞内導入法や細胞内デリバリー法として、膜透過性を有する塩基性ペプチドを利用した例は既に数多く報告されているが、最近では難吸収性薬物の分子構造にこれら細胞膜透過性を有する塩基性ペプチドを修飾して、これら医薬品の消化管からの吸収性を改善しようとする試みもなされている^{37, 38)}。これら膜透過ペプチドの利用は、ペプチド性医薬品の消化管吸収を改善できる新たな方法になりうる可能性があると考えられるが、今後、難吸収性薬物の消化管吸収に対するこれら膜透過ペプチドの吸収促進機構の解明が期待される。

4. 薬物の剤形修飾

薬物が消化管やその他の粘膜吸収部位において分解されやすい場合、投与部位に存在する分解酵素との接触を防止する剤形修飾が一つの有力な方法となる。こうした剤形修飾を試みる場合、通常、薬物を脂質分散系であるリボソームやエマルションに包含させることが多い。こうした剤形にインスリンなどの薬物を封入し、経口投与すると水溶液では消化管内で分解されやすい薬物が安定化され吸収される。特に、最近、こうした生理活性ペプチドを消化酵素などのタンパク分解酵素が少なく分解されにくい大腸に特異的に送達し、大腸から薬物を吸収させる試みがなされている³⁹⁻⁴²⁾。こうした方法には pH 依存型の放出制御製剤や時間依存型の放出制御製剤や大腸で親薬物に変換するプロドラッグが用いられている場合が多い。また、大腸に豊富に存在する腸内細菌の酵素により分解するアゾポリマーでコーティングしたペレットを用いてインスリンの大腸特異的送達を試みる例も報告

されている⁴⁰⁾。

一方、最近では大腸に存在する腸内細菌により特異的に崩壊するキトサンを素材としたカプセルを用い、インスリンの大腸からの吸収性が改善できることが報告されている³⁹⁾。すなわち、キトサンは、エビやカニの甲羅から取れる天然の多糖類であり、現在手術の縫合糸などの材料にも用いられているきわめて安全性の高い物質であるが、この物質は大腸に豊富に存在する腸内細菌により特異的に崩壊することが知られている³⁹⁾。したがって、このキトサンを用いてカプセルを調製すれば、このカプセルは腸内細菌の少ない胃や小腸では崩壊せず、大腸部位で特異的に崩壊し、内容薬物を放出することが期待できる。図 5 は、キトサンカプセルの断面図を示しており、本研究では分子量約 43,000、脱アセチル化度 83% のキトサンを用いてカプセルを調製した。また、本研究では、キトサンカプセルが経口投与後、胃の酸性条件下で崩壊するのを防ぐため、カプセル表面に腸溶性コーティングを施した。

まず、キトサンカプセル内に生理活性ペプチドのモデルとしてインスリンを封入し、インスリンの大腸からの吸収性を評価した³⁹⁾。その結果、インスリンを封入したゼラチンカプセルを経口投与した結果、ほとんど血漿中インスリンのピーク及び血糖値の降下は確認されなかった³⁹⁾。しかしながら、インスリンを封入したキトサンカプセルを経口投与した場合、血漿中インスリンピークは観察されなかったが、若干の血糖値の低下が観察された³⁹⁾。一方、インスリン及び吸収促進剤であるグリココール酸ナトリウムを同時に封入したキトサンカプセルを経口投与した結果、顕著な血漿中インスリン濃度が観察された³⁹⁾。また、この場合、インスリンの吸収に伴い顕著な血糖値の低下が観察された³⁹⁾。さらに、我々は、インスリンにグリココール酸ナトリウム以外の添加物をキトサンカプセ

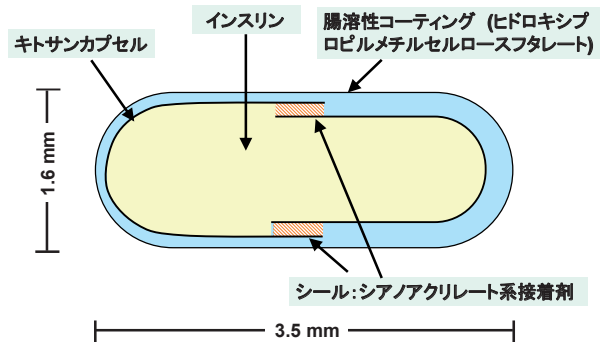


図5 キトサンカプセルの断面図

本研究では分子量約43,000、脱アセチル化度83%のキトサンを用いてカプセルを調製した。また、本研究では、キトサンカプセルが経口投与後、胃の酸性条件下で崩壊するのを防ぐため、カプセル表面にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートにより腸溶性コーティングを施した。

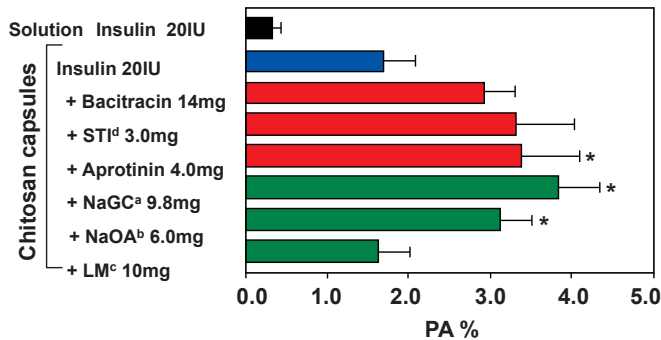


図6 ラットにインスリン及び各種吸収促進剤またはタンパク分解酵素阻害剤を封入したキトサンカプセル経口投与後のインスリンの薬理的利用率 (Pharmacological availability, P.A. %)

(a) Sodium glycocholate (グリココール酸ナトリウム), (b) Sodium oleate (オレイン酸ナトリウム), (c) n-Dodocyl b-D-maltopyranoside (ラウリルマルトシド), (d) Soybean trypsin inhibitor (大豆トリプシンインヒビター) 各値は、5例の平均値±標準誤差を示す。シンボルは、インスリン単独でキトサンカプセルに封入した場合に比べ、(*) $P < 0.05$ で有意差があることを示す。

ルに封入した場合についても検討した。図6にインスリン及び各種添加剤を封入したキトサンカプセル経口投与後の血糖降下率 (D%) から算出した pharmacological availability (PA%) をまとめた。インスリン及び各種タンパク分解酵素阻害剤、各種吸収促進阻害剤を併用した場合にインスリン単独に比べて PA% の増加が認められた³⁹⁾。その効果は、吸収促進剤ではグリココール酸ナトリウム>オレイン酸ナトリウム>ラウリルマルトシド、タンパク分解酵素阻害剤ではアプロチニン≒大豆トリプシンインヒビ

ター>バシトラシンの順となった³⁹⁾。中でもキトサンカプセルにインスリン 20 IU, グリココール酸ナトリウム 9.8 mg を封入した場合、最も大きい血糖降下作用 (PA% = 3.49%) を示し、インスリン 20 IU のみをキトサンカプセルに封入した場合に対して有意な PA% の増加が確認された³⁹⁾。同様の結果が、キトサンカプセルにウナギカルシトニンを封入して吸収実験を行った場合にも観察されている⁴¹⁾。したがって、こうしたキトサンカプセルを用いた大腸特送法を用いれば、インスリン、カルシトニンを

はじめとする生理活性ペプチドの経口投与製剤の開発につながる可能性があると思われる。

この他に、こうした生理活性ペプチドを不飽和脂肪酸で調製したエマルション、表面修飾リポソーム、ナノパーティクル、ナノスフェアなどの剤形を利用して吸収改善した例も報告され、こうした方法も有力な方法になりうると思われる。

5. 薬物の新規投与経路の開発（経肺吸収ならびに経皮吸収）

従来、経口投与でほとんど吸収されない薬物は、注射により投与されることが一般的であったが、注射は患者に苦痛を伴い、また頻回投与のさいのアレルギー反応や局所組織への障害性などの副作用が発現する可能性がある。そこで現在、こうした経口や注射に代わる投与経路として、鼻、口腔、眼、肺、膈、直腸などの各種粘膜吸収経路を利用する研究が進められている。こうした粘膜吸収部位は消化管と形態学的に異なり、また消化酵素による分解を受けないため、経口投与で吸収されにくい薬物でも吸収される可能性がある。また経粘膜から吸収された薬物は肝臓を経ることなく直接全身循環に到達するため、肝臓での初回通過効果を受けやす

い薬物にとっても好都合である。

これら投与経路のうち、薬物の経肺吸収は、比較的高分子薬物に対しても透過性が良好であることから生理活性ペプチドの全身作用を期待した投与経路として注目されている⁴³⁻⁴⁸⁾。薬物の経肺吸収性が良好な原因は、肺の上皮細胞が非常に薄い構造を有しており、肺胞腔内と毛細血管との間の距離はきわめて短いことと肺胞の数は非常に多く、その総表面積はきわめて広いことによると考えられている。

このように、薬物の経肺吸収は、薬物特に高分子薬物の吸収にきわめて有利な経路であるが、静脈内投与に比べるとその吸収率は十分でなく、吸収促進剤などの製剤添加物を利用するなどしてさらなる吸収改善を達成する必要があると考えられる。図7は、C型肝炎治療薬であるインターフェロン α の経肺吸収に及ぼすキトサンオリゴマーの影響を示したものである。その結果、インターフェロン α の経肺吸収は、これらキトサンオリゴマーの併用により増大することが明らかとなり、中でもキトサンヘキサマーを添加した場合、最も高い血中インターフェロン α 濃度の上昇が認められた⁴⁶⁾。こうした結果は、従来消化管からほとんど吸収されない生理活性ペプチドをはじめとする高分子薬物や難吸収性薬物の臨床適用に際し、新しい投与

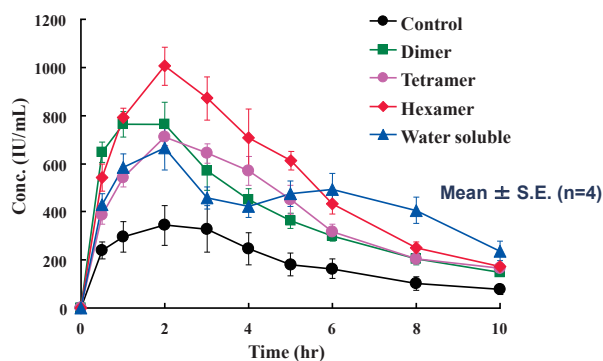


図7 インターフェロン α の経肺吸収性に及ぼすキトサンオリゴマー（0.5%）の影響
各値は、4例の平均値 \pm 標準誤差を示す。

方法の可能性を示唆するものと考えられる。

一方、薬物の経皮投与は、従来から低分子でなおかつ脂溶性の高い薬物の投与経路として利用されてきたが、最近では様々な経皮吸収促進方法が開発され、従来はほとんど吸収されなかった高分子薬物の新たな投与経路としても注目されている。特に、新しい経皮吸収促進方法として、皮膚の最大の透過バリアーである角質層に穴を開けるアレイ状の微細針であるマイクロニードルが注目されている⁴⁹⁻⁵²⁾。本方法は、既に1970年頃から用いられてきたが、従来のマイクロニードルの素材は金属やシリコンであり、皮膚に適用した際に残留した場合の安全性に問題があった。そこで最近、我々はマイクロニードルの素材として、生体内分解性であり生体適合性に優れたヒアルロン酸に着目し、本物質を素材としたアレイ状マイクロニードルを作製し（図8）、マイクロニードル内にインスリンを封入した⁴⁹⁾。本マイクロニードルは、皮膚に適用後、主にヒアルロン酸で構成される微細針が体液により速やかに膨潤、溶解される自己溶解型のマイクロニードルであることが特徴である。また、本研究で用いたヒアルロン酸を素材としたマイクロニードルをラット皮膚に適用後のマイクロニードルの形状変化を経時的に観察したところ、本マイクロニードルは30分で針全体の約3/4が溶解し、1時間で針全体が溶解することが確認されている。したがって、本マイクロニードルは人に適用後に速やかに溶解し、内容薬物を放出できることが認められた⁴⁹⁾。一方、これまでの研究で微細針に含有されたインスリンの安定性は保持されており、高温条件下の安定性試験においても品質に問題は生じないことが明らかになっている。さらに、ラットを用いた体内動態試験では、インスリン含有マイクロニードルの適用により、きわめて良好なインスリンの経皮吸収性が見られることが示されている。図9は、含有量の異なる3種類のイ

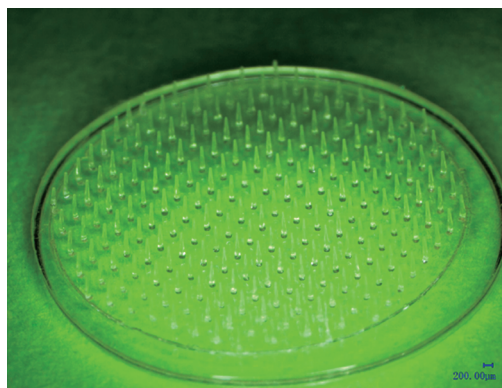


図8 ヒアルロン酸で調製したインスリン封入マイクロニードルの形状
マイクロニードルの長さは800 μm 、パッチの直径は1 cmであり、パッチ1枚あたりに約190本のマイクロニードルが均等な間隔で並んでいる。また、マイクロニードルの構成成分であるヒアルロン酸は皮膚で溶解するので、本マイクロニードルは、皮膚適用後に速やかに溶解し、内容薬物であるインスリンを放出する。

ンスリンマイクロニードルをストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの皮膚に適用後の血漿中インスリン濃度ならびに血糖降下作用を示している⁴⁹⁾。図から明らかなように、インスリン含有マイクロニードル適用後のインスリンの経皮吸収は速やかであり、濃度依存的な血漿中インスリン濃度の上昇ならびに血糖値の低下作用が観察されている。さらに、インスリンマイクロニードル適用後のインスリンの血漿中濃度は、皮下注射の場合とほぼ同等の吸収性がみられ、なおかつ持続性がみられることが認められた。したがって、今後マイクロニードルを用いたペプチド・タンパク性医薬品の経皮吸収改善ならびに治療効果の増強が期待できると思われる。

6. おわりに

以上、本稿では、ペプチド及びタンパク性医薬品の消化管ならびに経粘膜吸収改善について紹介した。現在、これら医薬品は主に筋肉注射

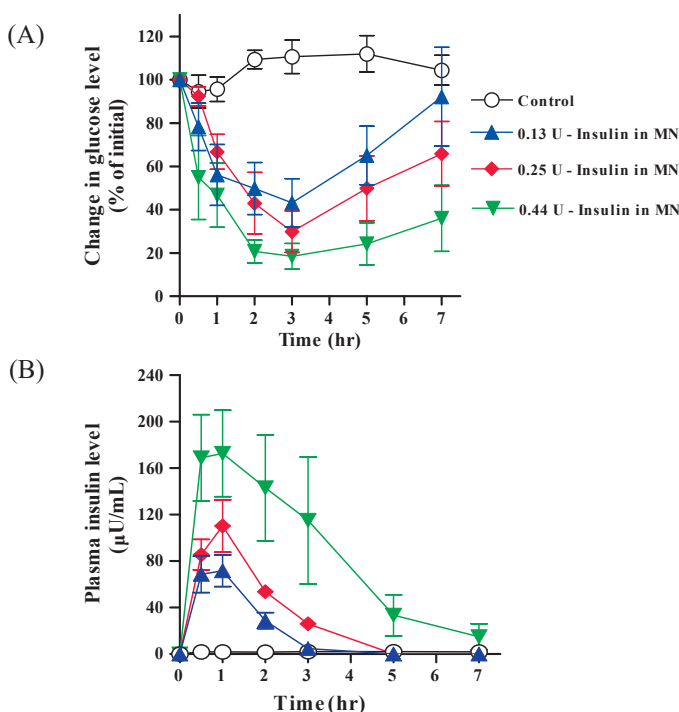


図9 ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにインスリン封入マイクロニードルを経皮投与後の血糖値 (A) 及び血漿中インスリン濃度 (B) の経時変化
マイクロニードルへのインスリンの封入量は、0.13～0.44 IU とし、各値は、6例の平均値±標準誤差を示す。

や皮下注射などで臨床応用されているが、注射は患者に痛みを伴い、またアレルギー反応などの副作用を発現しやすいことが知られている。したがって、今回紹介したペプチド・タンパク性医薬品の投与形態が開発されれば、従来の注射の代わる投与形態となる可能性があり、患者の QOL の改善にとっても有用であると思われる。

一方、今後、ポストゲノム時代を迎えて新規タンパク、抗体、遺伝子及び核酸などの次世代型の高分子医薬品が益々多く登場することが予想されるが、これら新規医薬品の臨床応用においては投与経路を考慮した最適な投与形態の開発が重要になるとと思われる。本稿で紹介したペプチド・タンパク性医薬品の消化管ならびに経粘膜吸収改善法は、こうした次世代型医薬品の開発においても有用な方法になると考えられる。

【謝辞】

上記の研究テーマを遂行するに当たり、御指導、御助言を賜りました故瀬崎 仁先生（京都大学名誉教授）、村西昌三先生（京都薬科大学名誉教授）、Vincent H.L. Lee 先生（元南カリフォルニア大学）に心から御礼申し上げます。また、研究に御協力頂きました多くの教員、大学院生、学部生、現教室員及び共同研究者の方々に感謝申し上げます。なお、該当となる倫理的配慮及び開示すべき利益相反はありません。

【引用文献】

- 1) 山本 昌. ペプチド・タンパク性医薬品の新規 DDS 製剤の開発と応用. **2011**, メディカルドゥ, 大阪, 30-40, 86-96, 148-157, 193-198, 214-219.
- 2) 山本 昌. 難吸収性薬物の吸収性改善と新規投与製剤の開発. **2012**, シーエムシー出版, 大阪, 41-53, 119-125, 220-227, 250-256.
- 3) Akira Yamamoto, Hiroki Ukai, Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi. Approaches to improve intestinal

- and transmucosal absorption of peptide and protein drugs. *Pharmacol. Ther.* **2020**, 211, 107537.
- 4) Vincent H.L. Lee, Akira Yamamoto: Penetration and enzymatic barrier to peptide and protein absorption. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1989**, 4, 171–207.
 - 5) Vincent H Lee, Akira Yamamoto, Uday B Kompella. Mucosal penetration enhancers for facilitation of peptide and protein drug absorption. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1991**, 8(2), 91–192.
 - 6) Akira Yamamoto, Hiroyuki Tatsumi, Masato Maruyama, Tomomi Uchiyama, Naoki Okada, Takuya Fujita. Modulation of intestinal permeability by nitric oxide donors: implications in intestinal delivery of poorly absorbable drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296(1), 84–90.
 - 7) Gihan Fetih, Fawsia Habib, Naoki Okada, Takuya Fujita, Mohammed Attia, Akira Yamamoto. Nitric oxide donors can enhance the intestinal transport and absorption of insulin and [Asu^(1,7)]-eel calcitonin in rats. *J. Control. Release.* **2005**, 106(3), 287–295.
 - 8) Gihan Fetih, Fausia Habib, Hidemasa Katsumi, Naoki Okada, Takuya Fujita, Mohammed Attia, Akira Yamamoto A. Excellent absorption enhancing characteristics of NO donors for improving the intestinal absorption of poorly absorbable compound compared with conventional absorption enhancers. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2006**, 21(3), 222–229.
 - 9) Yang Gao, Lin He, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Takuya Fujita, Akira Yamamoto. Improvement of intestinal absorption of water-soluble macromolecules by various polyamines: Intestinal mucosal toxicity and absorption-enhancing mechanism of spermine. *Int. J. Pharm.* **2008**, 354(1–2), 126–134.
 - 10) Yang Gao, Lin He, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Takuya Fujita, Akira Yamamoto. Improvement of intestinal absorption of insulin and water-soluble macromolecular compounds by chitosan oligomers in rats. *Int. J. Pharm.* **2008**, 359(1–2), 70–78.
 - 11) Yulian Lin, Takeo Fujimori, Naoko Kawaguchi, Yukiko Tsujimoto, Mariko Nishimi, Zhengqi Dong, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Polyamidoamine dendrimers as novel potential absorption enhancers for improving the small intestinal absorption of poorly absorbable drugs in rats. *J. Control. Release.* **2011**, 149(1), 21–28.
 - 12) Mariko Morishita, Noriyasu Kamei, Junpei Ehara, Koichi Isowa, Kozo Takayama. A novel approach using functional peptides for efficient intestinal absorption of insulin. *J. Control. Release.* **2007**, 118(2), 177–184.
 - 13) Masuo Kondoh, Akane Masuyama, Azusa Takahashi, Nagayoshi Asano, Hiroyuki Mizuguchi, Naoya Koizumi, Makiko Fujii, Takao Hayakawa, Yasuhiko Horiguchi, Yoshiteru Watanabe. A novel strategy for the enhancement of drug absorption using a claudin modulator. *Mol. Pharmacol.* **2005**, 67(3), 749–756.
 - 14) Naoki Utoguchi, Yoshiteru Watanabe, Takao Shida, Mitsuo Matsumoto. Nitric oxide donors enhance rectal absorption of macromolecules in rabbits. *Pharm. Res.* **1998**, 15(6), 870–876.
 - 15) Yuka Nakaya, Mayu Takaya, Yuta Hinatsu, Tammam Alama, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Enhanced oral delivery of bisphosphonate by novel absorption enhancers: Improvement of intestinal absorption of alendronate by N-acyl amino acids and N-acyl taurates and their absorption-enhancing mechanisms. *J. Pharm. Sci.* **2016**, 105(12), 3680–3690.
 - 16) Tammam Alama, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Absorption-enhancing effects of gemini surfactant on the intestinal absorption of poorly absorbed hydrophilic drugs including peptide and protein drugs in rats. *Int. J. Pharm.* **2016**, 499(1–2), 58–66.
 - 17) Tammam Alama, Hiroko Katayama, Sachiko Hirai, Shizuka Ono, Ayumi Kajiyama, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Enhanced oral delivery of alendronate by sucrose fatty acids esters in rats and their absorption-enhancing mechanisms. *Int. J. Pharm.* **2016**, 515(1–2), 476–489.
 - 18) Xinpeng Li, Sachiyo Uehara, Kasirawat Sawangrat, Masaki Morishita, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Improvement of intestinal absorption of curcumin by cyclodextrins and the mechanisms underlying absorption enhancement. *Int. J. Pharm.* **2018**, 535(1–2), 340–349.
 - 19) Hiroki Ukai, Arisa Kawagoe, Erika Sato, Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto. Propylene glycol caprylate as a novel potential absorption enhancer for improving the intestinal absorption of insulin: Efficacy, safety, and absorption-enhancing mechanisms. *J. Pharm. Sci.* **2020**, 109(4), 1483–1492.
 - 20) Hiroki Ukai, Kazuki Iwasa, Takamasa Deguchi, Masaki

- Morishita, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto. Enhanced intestinal absorption of insulin by Capryol 90, a novel absorption enhancer in rats: Implications in oral insulin delivery. *Pharmaceutics*. **2020**, 12(5), 462.
- 21) Hiroki Ukai, Ayako Imanishi, Ayaka Kaneda, Erika Kimura, Miku Koyama, Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto. Absorption-enhancing mechanisms of Capryol 90, a novel absorption enhancer, for improving the intestinal absorption of poorly absorbed drugs: Contributions to trans- or para-cellular pathways. *Pharm. Res.* **2020**, 37(12), 248.
 - 22) Akira Yamamoto, Toshio Taniguchi, Kaori Rikyuu, Tomoko Tsuji, Takuya Fujita, Masahiro Murakami, Shozo Muranishi. Effects of various protease inhibitors on the intestinal absorption and degradation of insulin in rats. *Pharm. Res.* **1994** 11(10), 1496–1500.
 - 23) Hideyuki Tozaki, Tomokazu Odoriba, Tomoya Iseki, Ttoshio Taniguchi, Takuya Fujita, Masahiro Murakami, Shozo Muranishi, Akira Yamamoto. Use of protease inhibitors to improve calcitonin absorption from the small and large intestine in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, 50(8), 913–920.
 - 24) Tomomi Uchiyama, Atsushi Kotani, Takeshi Kishida, Hiroyuki Tatsumi, Aya Okamoto, Takuya Fujita, Masahiro Murakami, Shozo Muranishi, Akira Yamamoto. Effects of various protease inhibitors on the stability and permeability of [D-Ala²,D-Leu⁵] enkephalin in the rat intestine: comparison with leucine enkephalin. *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87(4), 448–452.
 - 25) Takehiro Tenma, Etsuo Yodoya, Shigeru Tashima, Takuya Fujita, Masahiro Murakami, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Development of new lipophilic derivatives of tetragastrin: physicochemical characteristics and intestinal absorption of acyl-tetragastrin derivatives in rats. *Pharm. Res.* **1993**, 10(10), 1488–1492.
 - 26) Hiroyuki Asada, Takayuki Douen, Yoshiko Mizokoshi, Takuya Fujita, Masahiro Murakami, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Stability of acyl derivatives of insulin in the small intestine: relative importance of insulin association characteristics in aqueous solution. *Pharm. Res.* **1994**, 11(8), 1115–1120.
 - 27) Etsuo Yodoya, Kazuyo Uemura, Takehiro Tenma, Takuya Fujita, Masahiro Murakami, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Enhanced permeability of tetragastrin across the rat intestinal membrane and its reduced degradation by acylation with various fatty acids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 271(3), 1509–1513.
 - 28) Hiroyuki Asada, Takayuki Douen, Mitsunori Waki, Sayo Adachi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Absorption characteristics of chemically modified-insulin derivatives with various fatty acids in the small and large intestine. *J. Pharm. Sci.* **1995**, 84(6), 682–687.
 - 29) Takuya Fujita, Tadashi Fujita, Keiko Morikawa, Hiroko Tanaka, Osamu Iemura, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Improvement of intestinal absorption of human calcitonin by chemical modification with fatty acids: Synergistic effects of acylation and absorption enhancers. *Int. J. Pharm.* **1996**, 134(1–2), 47–57.
 - 30) Kohichiro Tanaka, Takuya Fujita, Yoshihiro Yamamoto, Masahiro Murakami, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Enhancement of intestinal transport of thyrotropin-releasing hormone via a carrier-mediated transport system by chemical modification with lauric acid. *Biochim. Biophys. Acta.* **1996**, 14, 1283(1), 119–126.
 - 31) Takuya Fujita, Yutaka Morishita, Hitomi Ito, Daisuke Kuribayashi, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Enhancement of the small intestinal uptake of phenylalanylglycine via a H⁺/oligopeptide transport system by chemical modification with fatty acids. *Life Sci.* **1997**, 61(25), 2455–2465.
 - 32) Takuya Fujita, Iichiro Kawahara, Ying-Shu Quan, Koji Hattori, Kayo Takenaka, Shozo Muranishi, Akira Yamamoto. Permeability characteristics of tetragastrins across intestinal membranes using the Caco-2 monolayer system: comparison between acylation and application of protease inhibitors. *Pharm. Res.* **1998**, 15(9), 1387–1392.
 - 33) Tomomi Uchiyama, Atsushi Kotani, Hiroyuki Tatsumi, Takeshi Kishida, Aya Okamoto, Naoki Okada, Masahiro Murakami, Takuya Fujita, Youichi Fujiwara, Yoshiaki Kiso, Shozo Muranishi, Akira Yamamoto. Development of novel lipophilic derivatives of DADLE (leucine enkephalin analogue): intestinal permeability characteristics of DADLE derivatives in rats. *Pharm. Res.* **2000**, 17(12), 1461–1467.
 - 34) Akira Yamamoto, Yutaka Morishita, Shinichi Sugishita, Teruko Hayami, Naoki Okada, Takuya Fujita, Shozo Muranishi. Enhanced permeability of phenylalanyl-glycine (Phe-Gly) across the intestinal membranes by chemical modification with various fatty

- acids. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2003**, 18(1), 23–32.
- 35) Ikumi Tamai, Takeo Nakanishi, Haruki Nakahara, Yoshimichi Sai, Vadivel Ganapathy, Frederick H. Leibach, Akira Tsuji. Improvement of L-dopa absorption by dipeptidyl derivation, utilizing peptide transporter PepT1. *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87(12), 1542–1546.
- 36) Shiroh Futaki. Arginine-rich peptides: potential for intracellular delivery of macromolecules and the mystery of the translocation mechanisms. *Int. J. Pharm.* **2002**, 245(1–2), 1–7.
- 37) Yoshio Hayashi, Kentaro Takayama, Yuka Suehisa, Takuya Fujita, Jeffrey-Tri Nguyen, Shiroh Futaki, Akira Yamamoto, Yoshiaki Kiso. Development of oligoarginine-drug conjugates linked to new peptidic self-cleavable spacers toward effective intestinal absorption. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17(18), 5129–5132.
- 38) Jun F Liang, Victor C Yang. Insulin-cell penetrating peptide hybrids with improved intestinal absorption efficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 335(3), 734–738.
- 39) Hideyuki Tozaki, Junta Komoike, Chika Tada, Takako Maruyama, Akira Terabe, Tsutomu Suzuki, Akira Yamamoto, Shozo Muranishi. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: improvement of insulin absorption from the rat colon. *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86(9), 1016–1021.
- 40) Hideyuki Tozaki, Junko Nishioka, Junta Komoike, Naoki Okada, Takuya Fujita, Shozo Muranishi, Sooh Ih Kim, Hiroshi Terashima, Akira Yamamoto. Enhanced absorption of insulin and (Asu^(1,7))eel-calcitonin using novel azopolymer-coated pellets for colon-specific drug delivery. *J. Pharm. Sci.* **2001**, 90(1), 89–97.
- 41) Gihan Fetih, Habib Fausia, Naoki Okada, Takuya Fujita, Mohammed Attia, Akira Yamamoto. Colon-specific delivery and enhanced colonic absorption of [Asu^(1,7)]-eel calcitonin using chitosan capsules containing various additives in rats. *J Drug Target.* **2006**, 14(3), 165–172.
- 42) Gihan Fetih, Sara Lindberg, Katsuhito Itoh, Naoki Okada, Takuya Fujita, Fawsia Habib, Per Artersson, Mohammed Attia, Akira Yamamoto. Improvement of absorption enhancing effects of n-dodecyl-beta-D-maltopyranoside by its colon-specific delivery using chitosan capsules. *Int. J. Pharm.* **2005**, 293(1–2), 127–135.
- 43) Akira Yamamoto, Shinji Umemori, Shozo Muranishi. Absorption enhancement of intrapulmonary administered insulin by various absorption enhancers and protease inhibitors in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **1994**, 46(1), 14–18.
- 44) Takahiro Morita, Akira Yamamoto, Yoshinobu Takakura, Mitsuru Hashida, Hitoshi Sezaki, Improvement of the pulmonary absorption of (Asu^{1,7})-eel calcitonin by various protease inhibitors in rats. *Pharm. Res.* **1994**, 11(6), 909–913.
- 45) Akira Yamamoto, Shigeki Okumura, Yoshimi Fukuda, Mayu Fukui, Kanae Takahashi, Shozo Muranishi, Improvement of the pulmonary absorption of (Asu^{1,7})-eel calcitonin by various absorption enhancers and their pulmonary toxicity in rats. *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86(10), 1144–1147.
- 46) Keigo Yamada, Masaaki Odomi, Naoki Okada, Takuya Fujita, Akira Yamamoto. Chitosan oligomers as potential and safe absorption enhancers for improving the pulmonary absorption of interferon-alpha in rats. *J. Pharm. Sci.* **2005**, 94(11), 2432–2440.
- 47) Lin, He, Yang Gao, Hidemasa Katsumi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto, Improvement of pulmonary absorption of insulin and other water-soluble compounds by polyamines in rats. *J. Control. Release.* **2007**, 122(1), 94–101.
- 48) Zhengqi Dong, Khuriah Abdul Hamid, Yang Gao, Yulian Lin, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Polyamidoamine dendrimers can improve the pulmonary absorption of insulin and calcitonin in rats. *J. Pharm. Sci.* **2011** 100(5), 1866–1878.
- 49) Shu Liu, Mei-na Jin, Ying-shu Quan, Fumio Kamiyama, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. The development and characteristics of novel microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, and their application in the transdermal delivery of insulin. *J. Control. Release.* **2012**, 161(3), 933–941.
- 50) Shu Liu, Dan Wu, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Improvement of transdermal delivery of exendin-4 using novel tip-loaded microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid. *Mol. Pharm.* **2016**. 13(1), 272–279.
- 51) Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Ryota Sakai, Rie Hayashi, Yuka Hirai, Yutaro Tanaka, Kaori Hitomi, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Keigo Yamada, Shun-ichiro Sumida, Kazumasa Kishi, Katsunori Hashiba, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Devel-

opment of a drug-coated microneedle array and its application for transdermal delivery of interferon alpha. *Biofabrication*. **2016**, 8(1), 015006.

- 52) Chihiro Naito, Hidemasa Katsumi, Tomoko Suzuki, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Toshiyasu Sakane,

Akira Yamamoto. Self-dissolving microneedle arrays for transdermal absorption enhancement of human parathyroid hormone (1–34). *Pharmaceutics*. **2018**, 10(4), 215.

Improvement of intestinal and transmucosal absorption of peptide and protein drugs

Akira Yamamoto

Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University

It is well known that the oral bioavailability of hydrophilic and macromolecular drugs is generally very poor due to their poor membrane permeability characteristics. Among these poorly absorbed drugs, peptide and protein drugs are typical poorly absorbed drugs which have low stability and poor permeability in the gastrointestinal tract. Consequently, the clinical administration of poorly absorbed drugs including peptide and protein drugs is presently limited to administration by injection. However, such frequent administration subjects the patients to considerable pain, and there is also the possibility of the manifestation of serious side effects. Therefore, various approaches have been examined to overcome the poor absorption characteristics of these drugs. These approaches include (1) to use additives, (2) to modify the chemical structure of poorly absorbed drugs, and (3) to apply dosage forms to these drugs, (4) to develop a novel administration method for these drugs that can serve as an alternative to oral and injection administration. We demonstrated that intestinal and transmucosal absorption of various poorly absorbed drugs could be improved by using these approaches. These approaches may give us useful basic information to improve the intestinal and transmucosal absorption of poorly absorbed drugs including peptide and protein drugs.

Key words: peptide and protein drug, insulin, gastrointestinal absorption, mucosal absorption, absorption enhancement