

氏名(生年月日) 鵜飼 裕紀 (1992年8月25日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博薬第202号

学位授与の日付 2021年3月20日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 難吸収性薬物の消化管吸収改善作用を有する医薬品添加剤の評価ーカプリン酸類似化合物及び Labrasol® 関連製剤の有用性と吸収促進機構の解析ー

論文審査委員 (主査) 教授 山本 昌

(副査) 教授 栄田 敏之

(副査) 教授 西口 工司

論文内容の要旨

序章

従来から難吸収性薬物の消化管吸収性を改善するために、製剤技術の開発が活発に行われてきた。その中でも製剤添加物 (e.g. 吸収促進剤) は、多くの医薬品に簡便かつ低コストで適用できることから、有力なアプローチの一つである。吸収促進剤の実用化例としては ampicillin や cefixime の坐剤の添加物として適用される脂肪酸のカプリン酸 (C10) や、semaglutide の経口投与製剤に添加されている中鎖脂肪酸誘導体 sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]caprylate (SNAC) が挙げられる。しかしながら、吸収促進剤は安全性などの観点から臨床応用されることは少なく、実用化例は上記のものに留まる。著者は C10 が実用化されていることに注目し、C10 の化学構造に類似した化合物は有効性や安全性の観点から実用化につながる可能性があると考えた。本研究では、脂肪酸 3 種類と脂肪酸エステル 6 種類を選択し、ペプチド性医薬品である insulin の消化管吸収性に及ぼすこれらカプリン酸類似化合物の影響を評価すると共に、これら化合物の吸収促進機構について検討した。

一方、Labrasol® は、その構造に polyglycolysed C₆-C₁₄ glycerides を含む製剤添加物であり、従来から溶解補助剤として microemulsion 等の処方利用されている。また、Labrasol® は一部の難吸収性薬物の消化管吸収性を改善することが報告されていることから、近年注目を集めている添加剤の一つである。しかしながら、Labrasol® に類似した製剤の吸収促進効果の報告は少なく、その吸収促進機構に関しても未だ不明な点が多い。本研究では、5(6)-carboxyfluorescein (CF)、fluorescein isothiocyanate dextrans (FDs)、alendronate (ALN) 及び insulin を難吸収性モデル薬物として選択し、消化管における Labrasol® 及びその関連製剤の吸収促進効果ならびにその吸収促進機構について検討した。

第1章 Insulin の消化管吸収性に及ぼすカプリン酸類似化合物の影響ならびに吸収促進機構に関する検討

Insulin は消化管内で分解されやすいこと、膜透過性が低いことから、消化管からの吸収性が極めて低い医薬品として知られている。本章では C10 とその類似化合物を用いて insulin の消化管吸収の改善を試みた。その結果、insulin の大腸からの吸収は、脂肪酸エステルの一つである propylene glycol caprylate (NIKKOL Sefsol-218® 以下 Sefsol-218 と略す。) の併用により顕著に増大することが認められた。また、1% Sefsol-218 併用時の乳酸脱水素酵素 lactate dehydrogenase (LDH) 活性値は control 群に比べ有意な差は認められなかったのに対し、同濃度の C10 は LDH 活性値を有意に増大させた。したがって、新規吸収促進剤である Sefsol-218 は、既に実

用化されている C10 と比較した場合、安全性の面において優れていることが示唆された。次に、Sefsol-218 による吸収促進機構を、既に実用化されている C10 と比較しながら検討した。まず、円二色性スペクトルを用いて insulin の会合性に及ぼす Sefsol-218 の影響を評価した結果、Sefsol-218 は insulin の会合性にはほとんど影響を与えない一方、C10 は会合性を低下させることが明らかになった。また、消化管粘膜ホモジネート中の insulin 残存量は、Sefsol-218 ならびに C10 の存在下においても変化しなかったことから、これら化合物の吸収促進機構には insulin の安定性に対する改善作用は関与しないことが示唆された。次に、消化管粘膜のバリア機能に対する Sefsol-218 の影響を評価した。一般に薬物の消化管からの吸収過程は、消化管上皮細胞の tight junction (TJ) から側方細胞間腔を透過する paracellular route と、刷子縁膜から上皮細胞内を透過する transcellular route に大別される。まず、Sefsol-218 の吸収促進機構における transcellular route の寄与を評価するため、蛍光偏光解消法を用いて膜の流動性を測定したところ、Sefsol-218 は主に脂質内部層の膜流動性を増大させることが認められた。したがって、Sefsol-218 の吸収促進機構には transcellular route を介した薬物透過性増大作用が関与することが示唆された。一方、Sefsol-218 は Caco-2 細胞の transepithelial electrical resistance (TEER) 値を低下させると共に、Western blot 法、免疫染色法による検討の結果、大腸における TJ 関連タンパク質 (Claudin-4) の発現量を低下させた。したがって、Sefsol-218 は TJ 開口作用により paracellular route を介した薬物の吸収ならびに透過性も増大させることが示唆された。

第 2 章 Labrasol® 及びその関連製剤による難吸収性薬物の消化管吸収性改善ならびに吸収促進機構の解析

本章では新たな製剤群として、Labrasol® とその関連製剤 6 種類を選択し、難吸収性モデル薬物 (CF, FDs, ALN, insulin) の消化管吸収性に及ぼす影響を評価した。モデル薬物の消化管からの吸収性は、Labrasol® 及びその関連製剤の併用により改善することが示された。特に Capryol™ 90 (以下 Capryol 90 と略す。) が最も高い吸収促進作用を示し、CF, ALN の area under the curve (AUC) をそれぞれ 23.6、9.8 倍に、insulin の area above the curve (AAC) を 12.7 倍に増大させた。一方、各種 Labrasol® 関連製剤併用群の LDH 活性及びタンパク質漏出量は control 群と比較して有意な差がみられなかったことから、これら製剤は比較的安全性が高いことが示された。さらに Capryol 90 の insulin に対する吸収促進効果は可逆的であること、また、酸性条件下において吸収促進作用が増大する特性があることが明らかとなった。次に、Capryol 90 の吸収促進機構について検討した。安定性試験ならびに会合性評価から、Capryol 90 は酸性条件下においてのみ insulin の安定性を増大させること、低 pH 条件では insulin の会合性が抑制されることが認められた。上述の Capryol 90 の吸収促進効果が酸性条件下において高いという特性には、これら因子が関与している可能性が考えられる。さらに Capryol 90 は脂質膜内部、外部、及び膜タンパク質の流動性を増大させること、ラット小腸粘膜細胞の TJ 関連タンパク質 (Claudin-4, Occludin, ZO-1) の発現量を減少させることが示された。すなわち、Capryol 90 の吸収促進機構には transcellular route 及び paracellular route の両経路を介した薬物透過性増大作用が関与することが示唆された。また、各製剤の吸収促進効果と Ca^{2+} に対する親和性に正の相関がみられたことから、これら製剤は腸管上皮細胞近傍の Ca^{2+} に作用することで TJ を開口する可能性が考えられた。

結論

本研究では、Sefsol-218 ならびに Capryol 90 が難吸収性薬物の消化管吸収性を改善する新たな吸収促進剤となり得ることを示した。本知見は、難吸収性薬物の消化管吸収性を改善する上で、有用な基礎的情報を提供するものと考えられる。

審査の結果の要旨

緒言

一般に、難吸収性薬物の消化管吸収性を改善するためには様々な方法があるが、そのうち、吸収促進剤の利用は、多くの医薬品に簡便かつ低コストで適用できることから、有力な方法の一つであると考えられる。しかしながら、吸収促進剤は安全性などの観点から臨床応用されることは極めて少なく、実用化例はカプリン酸ナトリウム (C10) やその関連化合物に限定されている。そこで本研究では、実用化されている C10 に化学構造が類似している脂肪酸エステル (カプリン酸類似化合物) 及び Labrasol® 関連製剤に着目し、insulin をはじめとする難吸収性薬物の消化管吸収性に及ぼすこれら吸収促進剤の影響について評価すると共にこれら吸収促進剤の吸収促進機構について検討した。

審査結果の要旨

まず、insulin の消化管吸収性に及ぼす C10 類似化合物の影響について評価した。その結果、insulin の大腸からの吸収は、propylene glycol caprylate (Sefsol-218) の併用により顕著に増大することが認められた。また、1% Sefsol-218 併用時の乳酸脱水素酵素 lactate dehydrogenase (LDH) 活性値は control 群に比べ有意な差は認められなかったのに対し、同濃度の C10 は LDH 活性値を有意に増大させた。したがって、Sefsol-218 は、既に実用化されている C10 と比較した場合、安全性の面において優れていることが示唆された。次に Sefsol-218 の吸収促進機構における transcellular route の寄与を評価するため、蛍光偏光解消法を用いて膜の流動性を測定したところ、Sefsol-218 は主に脂質内部層の膜流動性を増大させることが認められた。したがって、Sefsol-218 の吸収促進機構には transcellular route を介した薬物透過性増大作用が関与することが示唆された。一方、Sefsol-218 は Caco-2 細胞の transepithelial electrical resistance (TEER) 値を低下させると共に、Western blot 法、免疫染色法による検討の結果、大腸における tight junction (TJ) タンパク質の発現量を低下させた。したがって、Sefsol-218 は TJ 開口作用によって paracellular route を介した薬物の吸収を増大させることが示唆された。

次に、中鎖脂肪酸類を多く含む Labrasol® 関連製剤に着目し、難吸収性薬物の消化管吸収性に及ぼす Labrasol® 関連製剤の影響について検討した。その結果、insulin 及び alendronate (ALN) 等の難吸収性薬物の消化管吸収性は、Labrasol® 関連製剤の併用により改善し、特に Capryol 90 が最も高い吸収促進作用を示した。一方、各種 Labrasol® 関連製剤併用群の LDH 活性及びタンパク質漏出量は control 群と比較して有意な差がみられなかったことから、これら製剤は比較的安全性が高いことが示された。さらに、Capryol 90 の吸収促進機構について検討した結果、Capryol 90 は脂質膜内部、外部、及び膜タンパク質の流動性を増大させること、ラット小腸粘膜細胞の TJ 関連タンパク質 (Claudin-4, Occludin, ZO-1) の発現量を減少させることが示された。すなわち、Capryol 90 の吸収促進機構には transcellular route 及び paracellular route の両経路を介した薬物透過性増大作用が関与することが示唆された。

結論

本研究では、Sefsol-218 ならびに Capryol 90 が難吸収性医薬品の消化管吸収性を改善する新たな吸収促進剤となり得ることを示した。本知見は、経口投与製剤などの処方設計する上で、有用な基礎的情報を提供するものと考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士 (薬学) の学位論文としての価値を有するものと判断する。