

## 総説

# ドラッグデリバリーシステムを利用した経鼻投与による 中枢作用薬の可能性

安東賢太郎

千葉科学大学薬学部臨床医学研究室

**要約**：生理活性化合物がそのまま医薬品になっていることはまれで、様々な技術を用いて製剤化されて初めて医薬品となる。そうした技術分野にドラッグデリバリーシステム (drug delivery system) があり、吸収改善、放出制御、ターゲティングの3つの基本技術に大別できる。目や鼻に局所投与された薬物が吸収されて、全身性に作用することが知られていることから、これら感覚器は薬物の吸収部位として利用できる。さらに経鼻投与は、極めて吸収が早いだけでなく、ある程度の薬物が血液-脳関門を通過して直接的に脳内に送達されていることもわかっている。経鼻投与は点眼よりも投与が簡便なので、ドラッグデリバリーシステムを用いて効率的に薬物を脳内に送達できれば、薬物による治療満足度の低いアルツハイマー病や脳腫瘍の画期的な新薬となる可能性がある。

東邦医学会誌 66(2) : 108-110, 2019

**KEYWORDS** : drug delivery system, intranasal administration, blood-brain barrier

医薬品の服用時に、ただか数ミリメートルの錠剤に多くの精密な技術が含まれていることに想いを巡らせる人などほとんどいないであろう。しかしながら、薬物の結晶の物理化学的な性状や消化管内で錠剤を崩壊させるための最適な硬さ、その硬さを実現させるための薬物以外の配合物、光や湿気から含有された薬物を守る錠剤へのコーティングや包装など、錠剤には多くの技術が詰め込まれている。勿論、その他の製剤も錠剤と同様であり、こうした医薬品の研究分野を薬剤学という。この薬剤学の重要な研究課題にドラッグデリバリーシステム (drug delivery system) がある。医薬品は、生理活性物質で薬効を示す「薬物」に、生理活性を有しない様々な添加剤やコーティングなどを加えて、初めて患者に投与できる「薬剤」となるのである。

## ドラッグデリバリーシステム

ドラッグデリバリーシステムは日本語では「薬物送達シ

ステム」と訳されているが、英単語の頭文字を用いて DDS と表記されることが多い (本稿でも以下は DDS と表記する)。DDS は「必要な部位に、必要な薬物量を、必要時間だけ作用させるような最適化を目的に設計された投与システム」と定義されている<sup>1)</sup>。この目的を達するために DDS は大きく吸収改善、放出制御、ターゲティングの3つの基本技術に分類でき、それぞれに対してさらに細分化された多くの技術が存在する<sup>2)</sup>。吸収改善は薬物をいかに生体内に取り込ませるかということで、プロドラッグ化や吸収促進剤含有などの技術が含まれる。放出制御は、薬物の薬効には望ましい血中濃度とそのパターンがあるので、製剤からの薬物の溶出 (放出) を希望のパターンになるように制御することである。ターゲティングは目的とする部位へ有効量の薬物を送達することである。

## 感覚器の薬物治療に用いる DDS

感覚器としての眼科、耳鼻科領域の疾患には点眼、点耳あるいは点鼻投与される薬剤がほとんどであるが、眼科領域では DDS のうちの放出制御、ターゲティングに課題が残されている。かつてピロカルピン塩酸塩を含んだ層を高分子膜で挟んだ構造の下まぶたに挿入する放出制御に優れた眼科用 DDS 製剤が存在した。この DDS 製剤は 1 週間にわたってピロカルピン塩酸塩を持続的に放出するので、患者は頻回な点眼から解放される画期的なものであったが、異物感による使用勝手の悪さから本邦ではあまり普及しなかった。また、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症、網膜色素変性症などの患者数が増加しているが、こうした後眼部疾患に対するターゲティングは点眼では困難である。眼球への注射はこうした部位へ確実に薬物を送達できるが、眼球への障害性や患者が自己投与できないなどの問題点がある。これを克服する手段としてリボソーム内に薬物を封入した点眼剤が考案されており、網膜色素上皮に受容体が発現しているトランスフェリンを利用したリボソームの修飾<sup>3)</sup>やターゲティングに最適なりボソーム粒子径の検討<sup>4)</sup>が行われている。

鼻腔は複雑な内部構造のために表面積が大きく、粘膜下には血管叢が発達しており薬物の吸収には有利であるが、薬物を長時間にわたって滞留させることが難しいので放出制御には課題がある。この課題を克服する DDS として粘膜付着性のステロイド製剤がアレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎の治療薬として販売されている。

## 感覚器を吸収部位に利用した DDS

眼や鼻への薬剤投与は放出制御に課題があるものの、その一方で吸収部位としては注目に値する。例えば、緑内障治療薬のチモロールマレイン酸塩などのβブロッカー含有の点眼剤が喘息の悪化や低血圧などの全身性の副作用を惹起することが知られている。これは目への局所投与でも、有害作用惹起に十分な血中濃度を達成し得ることを意味している。こうした全身性の作用を企図した投与部位として目以上に期待されているのが鼻である。前述のように鼻腔は表面積が大きく、粘膜下には血管叢が発達しており、薬物吸収性は良好であるので、ペプチド類でも吸収され得る。さらに、吸収された薬物は直接的に体循環に入るので、経口投与のように胃酸の存在を気にしなくて良く、肝初回通過効果も受けない。また、点眼よりも経鼻の方が投与も簡便である。実際に中枢性尿崩症の治療薬である、バソプレシン誘導体のデスマプレシン酢酸塩水和物が点鼻液、点鼻スプレーとして販売されている。デスマプレシン酢酸塩水和物は分子量が 1,183.3 のポリペプチド塩であり、点鼻投与後、鼻粘膜より投与量の約 10% が吸収されると推定さ

れている。この点鼻スプレーの最高血中濃度到達時間はおよそ 30 分、半減期は 2 時間半から 3 時間である。片頭痛治療に用いられる低分子薬のスマトリプタン点鼻液の血漿中濃度は二峰性を示し、最初のピークは 10 分後でその濃度は経口投与の場合と差がない。ポリペプチドの医薬品である性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体のプセリン酢酸塩やナファレリン酢酸塩も点鼻液として使用されており、いずれも経鼻投与による吸収は極めて早い。

## 経鼻投与による中枢作用薬の可能性

異物侵入防御機構である血液-脳関門の存在により、静脈内投与や経口投与による全身循環血流を介する脳へのターゲティングは困難である。一般的に分子量 500 以上の脂溶性低分子化合物や一部の栄養素以外の高極性の化合物、ペプチドや核酸などの水溶性高分子化合物の脳内への移行は期待できない。しかしながら、前述のデスマプレシンは経鼻投与後、血液-脳関門を通過し、脳脊髄液へ移行すると推定されている。さらに、メチル化ポリエチレングリコールの誘導体である MPEG-PCL 高分子ミセルに脂溶性蛍光物質を封入して脳腫瘍モデルラットに尾静脈内および経鼻投与したところ、静脈内投与に比較して経鼻投与では血中濃度は極めて低い一方で、脳内濃度は高い結果が得られた<sup>4)</sup>。これは、高分子ミセルを担体とした経鼻投与は直接的に脳に送達されること、全身性の副作用の低減が図れることを意味する。

鼻腔内に投与された物質は、①嗅神経への移行、②三叉神経への移行、③毛細血管やリンパ管への移行、④脳脊髄液 (CSF) への移行、⑤鼻粘膜繊毛運動による排泄などの経路を介し、各組織へ分布したり、体内から排泄されたりする<sup>4)</sup>。ラットにおいては経鼻投与後の脳内への薬物は、嗅覚経路では嗅神経の軸索輸送や嗅神経と嗅覚髄鞘細胞間隙の間隙を経て脳前方に、三叉神経経路では脳後方の脳幹や脊髄に、鼻粘膜から CSF 中に移行した場合には脳全体に薬物が分布すると考えられている (図 1)<sup>4)</sup>。経鼻投与によって血液-脳関門を通過できる新規の DDS を用いた薬剤は脳腫瘍やアルツハイマー病などの中枢神経系疾患に対する画期的な治療薬になるかもしれない。

一方で、経鼻投与は 1 回あたりの適用容量が少なく、わずかな生体環境の違いが薬物吸収に影響しうる。また、鼻粘膜は大気中に存在する微生物や塵埃、アレルゲンとなる様々な微粒子などから生体を防護している。こうした有害な物質が吸収されることなく、薬物だけを安定的に吸収させる技術も経鼻投与の DDS に不可欠であろう。

普通錠の後に口腔内崩壊錠が登場してきたように、新薬開発が伸び悩む中で DDS の技術を付加すれば既存薬の利便性が高まる。製薬企業には吸収性の悪さやターゲティングの困難さから開発を断念した生理活性の高い相当数の化

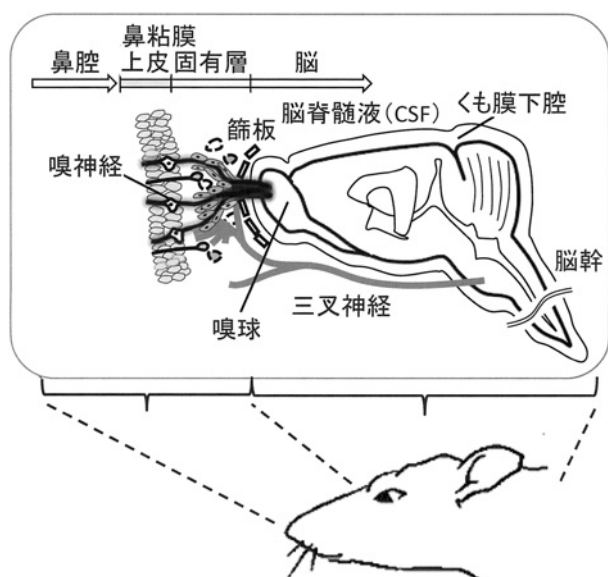


図1 ラットにおける経鼻投与後の鼻腔粘膜から脳内への移行経路の概念図 (文献4, 5より引用, 改変)

化合物が眠っているはずなので, DDS 研究の進展によって

こうした化合物がよみがえるかもしれない。DDS 研究はもっぱら薬学部や製薬会社の研究者によって行われているが, 投薬に関わる医師の DDS 研究への参画はこの分野の発展に大いに寄与すると考えている。

**Conflicts of interest** : 本稿作成に当たり, 開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

## 文 献

- 1) 日本薬学会 薬学用語解説, <https://www.pharm.or.jp/dictionary/> 2018年12月17日アクセス.
- 2) 橋田 充, 橋田 充監修, 高倉喜信編. 図解で学ぶ DDS 第2版. 東京: じほう; 2016.
- 3) 瀬田康生. 患者に優しい製剤を目指して. 薬剤学 2013; 73: 356-61.
- 4) 金沢貴憲, 高島由季. 高分子ミセルをキャリアとする経鼻投与による脳への薬物・核酸デリバリー. *Drug Delivery System* 2013; 28: 318-27.
- 5) Murphy DJ, Renninger JP, Gossett KA. A novel method for chronic measurement of pleural pressure in conscious rats. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1998; 39: 137-41.