新薬開発への薬剤学的アプローチ

永井恒司

星薬科大学薬学部, 〒142 品川区荏原 2-4-41

An Approach to Development of New Drugs from Drug Delivery Researches

TSUNEJI NAGAI

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University,
Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142, Japan*

The recent advances in pharmaceutical technology have been promoted in a strong relation to taking the data to prove the efficacy and safety in drug development activities and also to designing new dosage forms with high stability and suitable bioavailability.

The development of pharmaceutical technology may be divided historically as follows: a) pre-pharmaceutical (without consideration on bioequivalence); b) first generation (conventional or regular preparations); c) second generation (regular controlled release preparations); d) third generation (precisely controlled release preparations, *i.e.*, drug delivery systems (DDS) and transdermal therapeutic systems (TTS)); e) fourth generation (drug targeting, missile). We can find materialized ones on d) the third generation, as it may be promising on e) the fourth generation in future. In a wide sense, the above-mentioned d) and e) are classified into drug delivery systems (wide-DDS), as the former may be the first generation of wide-DDS and the latter the second generation of wide-DDS.

Noticeable ones in recent advances in pharmaceutical technology are concerned with developments of DDS and TTS. Generally these technologies are formed on the basis of utilization of interactions of drugs with surrounding components such as on a) inter-molecular level; b) particle coating; c) particle-particle interactions d) miscellaneous. The surrounding components thereby include body tissues and organs, and thus a triple interaction among drug, dosage form components and body components should be considered.

We have investigated several topical membrane adhesive dosage forms containing hydroxypropyl cellulose and Carbopol to find such an advanced technology as mentioned above. Here will be described: (1) topical dosage form for carcinoma colli, (2) oral mucosal dosage form for the absorption of insulin, (3) adhesive tablet for aphthous stomatitis, and powder dosage form of nasal absorption of insulin.

Keywords drug development; pharmacy research; bioavailability control; pharmaceutical interaction; drug delivery system; topical membrane adhesive dosage form; hydroxypropyl cellulose; carbomer

1. はじめに

薬学の使命の中で、薬をつくるということは大きな部分を占める。薬学を学ぶ者なら誰でも薬を作ることを考え、生涯に何か1つ薬を世に出してみたいと願うのは当然であろう。星薬科大学の亀谷哲治学長は、4年前に東北大学を退官されるとき、「シルクロードの旅」というテーマで最終講義をされた。講義を聞くまでは何を話されるかと思っていたが、内容は良い薬を作るためにローマへ向かって自分が歩んできた道を話されたのだった。恐らく亀谷学長は神様の次にたくさんの化合物をつくった人ではないかと思うが、いつも薬をつくろうと思って、そのようなたくさんの化合物を合成してきたということである。そして、それを薬にすることは大変難しいことだということを最後に述べられた。現在まだローマへ向かって邁進しているという、我々が手本にすべき薬学者だと言えよう。

医薬が、“物質”の持つ“生物活性”を人間の病気の子防・治療・診断の手段として“適用”できる形に仕立てたものである以上、いろいろな立場から薬を作ることを考えることができるはずである。

上述のように薬は、物質、生物活性、適用の3要素からなるシステムである。人類は物質を利用することによって今日の文明を築き上げてきたわけであるが、医薬品もその物質の利用を目標とした結果として生まれてきたものである。したがって、医薬品はまず化学物質であるということが最初の条件である。このようなことから、新規物質の発明・発見が医薬開発へのアプローチの最初にあげられるのは当然であろう。現に数々の新有効成分が合成されてきた。また、化学物質を薬として利用するのは、その物質の持つ生物活性を利用することである。したがって新しい生物活性の発見が新薬の誕生をもたらすことはしばしばある。そして、最終的に人間の病気の治療に使える医薬品として仕立てることを分担する領域からも新薬が生まれる可能性も多いにある。これら新薬開発に関りをもつ領域は主に薬物化学、薬理学、薬剤学の3つに分類されるが、この3つの領域はまさに不可分であって、互いに密接な連携を保ちながら成り立つものである。つまり、薬がこれらの学問・技術の集積・調和により1つのシステムとして仕立てられた時、初めて医薬品になると考えられる。新薬開発への薬剤学的なアプローチも、薬物化学、薬理学にまたがりながら試みられていかなければ、実りある成果は得られないことをあらためて強調したい。

2. 規制上の新薬の分類と薬剤学

医薬品は人間に使われるものであるため、作られたものが医療の場で用いられるためには、行政当局の審査を経なければならない。行政の立場からは、Table I のような8つの分類がなされている。

薬物化学的な立場からは、Table I の1に相当するものが大きな部分を占める。薬理学的には4、つまり、効能の追加というようなことが入る。薬剤学的な見地から配合剤を開発することも十分可能である。3、5、あるいは7は、薬剤学の独壇場である。6に相当する新薬は、薬理学と薬剤学の領域での開発活動が活発になったときに可能になる。1とか、あるいは4にも薬剤学の領域から関与することができる。たとえば、プロドラッグを作るというようなことは薬剤学者の大きな関心の的になるわけであるが、これは1に入る。それから、薬剤学的手法をこらすことによって新しい効能が見つかるということもある。そういうことを考えると1から7の中に薬剤学が新薬の開発に果たし得る部分がたくさんあるように思う。

TABLE I. Regulatory Classification of New Prescription Drugs

- 1) Drugs of new active ingredients
- 2) New fixed combination
- 3) New route of administration
- 4) New indications
- 5) New dosage forms
- 6) New dosage (content)
- 7) Additional dosage forms
- 8) Miscellaneous

Fig. 1. Fields Concerned with Pharmacy and Pharmacology

3. 剤形についての新しい認識—剤形は薬物の体内での動きの出発点

物質を医薬品として使う場合に、我々は剤形として作り上げる。Fig. 1 に示すように、剤形に含まれる薬物が体の中に入り、そして作用点に達し、作用点に何らかの影響を及ぼすことによって生物反応が現れる。この生物反応を我々は利用することになる。それで、用の済んだ薬物は、体の外へ出ていく。Fig. 1 に示される体の中での薬の動きの部分は、物理化学的な観点から解析できる面が多いであろう。このような体内での薬の動きの部分が薬剤学に関係する。そして生体内の機構に従って現れてくる生物反応が、薬理学において追求する対象となるものであると言える。

薬の効果は、作用点にいったらどのような作用を現すかという薬物固有の薬理作用 (A) がまず要因となる。このような作用があっても、薬物が作用点に行かなければ作用は現れない。したがって、作用点にどのようにいか (C) という点、これが薬剤学の領域に関与する部分である。薬理学では、biological response, あるい

は pharmacological response という用語があり、それに対する言葉として、薬剤学の領域では bioavailability という言葉を使う。先般の日本薬学会の薬学用語の制定に当たり、bioavailability に対し「生物学的利用能」という日本語が与えられた。これは、“薬”という言葉を使わない薬学独特の用語の代表的なものと言えよう。

薬理反応 (A) と生物学的利用能 (C) に加えて、薬物を受け入れる生体側の条件 (B) として、性、年齢、種差、症状などが、効果に影響を及ぼす要因として重要であることは、良く知られているところである。この要因も更に解析していくと、多くの場合 A 又は C に関わる要因であることが分かる。

薬理学の領域で用いられる薬力学 (pharmacodynamics) に対し、薬剤学では薬動学 (pharmacokinetics) という言葉がある。このようなことから、薬理学と薬剤学は薬の効果や副作用を理解する重要な柱である。

しかしながら、過去においては、薬剤学が薬効の理解にまで足をふみ入れるという習慣は確立されていなかった。これは端的に表現すれば、剤形が薬物の体内での動きの出発点であるという認識が無かったことである。つまり、“剤形”と“薬物の体内での動き”を追求する努力の間に段落があったと言えよう。たとえば、錠剤を作る場合にきれいな錠剤を作るとか、そういうことが研究の対象として重要視されたことがあった。一方、体の中の薬物の動きだけを追究するというようなことも良くありがちなことであった。

一度体内に入った薬物の動きは、制御しようとしても手の届かないところにある。しかし、薬の体内での出発点にある剤形に適切に対処することによって、我々は体の中の薬の動きを制御することが可能になる。ここでいう剤形は、その実体の部分ばかりを意味するのではなくて、どういうふうに利用するか、つまり投与量とか投与間隔をどのように設定するかというようなことも含めて成り立つものであることを忘れてはならない。医薬品がシステムであるというのは、まさにそういうことを意味する。

4. 生物学的利用能の理解と制御

薬剤学は生物学的利用能を理解するための科学とそれを制御する技術からなる。したがって薬剤学の立場から新薬開発へアプローチするのは、薬物の生物学的利用能を把握し、それを的確に制御することが目標になる。生物学的利用能が医薬品の有効性、安全性にかかわりを持つということは、例えば血中濃度が急に高くなれば危険であり、上がらなければ効かないということでも充分証明できる。

生物学的利用能をどのようにに把握すべきかということが、良い薬を作る基本である。今日では多くの薬物の血中濃度を測ることができるようになって、生物学的利用能を議論することがかなり簡単になってきた。現段階では血中に入った薬物の時間的推移を追跡することが検討の対象になっているが、本来薬が効く部位での生物学的利用能が問題である。局所投与等では、投与部位での副作用のようなことは、血中濃度の議論とは別の観点から取り上げなければならないものがある。したがって、局所での生物学的利用能 (topical bioavailability) を議論できるところまで発展することが望まれる。体内部位での薬物濃度を測定する技術が進歩することによって、多くの可能性が見出されるようになるであろう。

かくして生物学的利用能の十分な理解が進めば、それを制御する技術の開発へ向けた努力が展開されることになる。そのような制御は大別して、a) 薬物放出の制御と、b) 薬物の体内動態の制御が考えられる。a) は通常の剤形開発が中心となるが、経口投与に限らず注射や外用にも範囲が広がる。b) は a) の二次的な効果として期待できることもあるであろうが、他成分を用い配合剤として薬物体内の動きの機構や速さを調節し、例えば特定部位へのターゲティングも考えられる。

TABLE II. Pharmaceutical Approach to Development of New Drugs
Control of Bioavailability

a)	Chemical modification of active ingredients
Prodrug; ante-drug; immobilization
b)	Modification of interactions between drug and surrounding components (1) Inter-molecular interactions: complex formation; molecular dispersion (2) Particle coating: particle coating; microcapsules (3) Particle-particle interactions: matrix; tablets; capsules (4) Miscellaneous: combination of two or three of the above; with devise
c)	Modification of triple interactions among drug, dosage form components and body components

具体的な手法としては、Table II のように a) 主薬の化学修飾と、b) 主薬とそれを取りまく成分との相互作用を利用することが考えられる。ここでいう主薬を取りまく成分とは、剤形中に含まれる成分のみでなく、体内に存在するものまで包含して考えなければならない。例えば体内の電解質の存在で剤形が発効することなどがあるからである。

薬物自体に修飾を加えるのは、例えば有効成分の場合、プロドラッグにしたりアンテドラッグにする。アンテドラッグは、用が済んだ後、吸収される過程で無効な成分になるもののことである。特にステロイド系の抗炎症薬の場合に、最近こういう言葉が使われるようになった。酵素の固定化に試みられているような化学結合の手法を利用するものもある。しかし、このような化学修飾によってもたらされるものは、規制上新規化合物としての開発方式が要求されるため、薬剤学的な面以外からの開発活動が重要視されがちである。

主薬とそれを取りまく成分との相互作用を利用する場合、この相互作用はまず分子レベルの相互作用、例えばコンプレックスをつくるとかあるいは分子分散、マトリックスを利用するものがある。さらに粒子レベルでの相互作用を利用する場合、マトリックスやマイクロカプセル、粉末コーティングがある。さらに粒子が大きくなると粉末レベルでの相互作用を利用するものとして、顆粒剤とか錠剤などの固形剤がある。

5. 生物学的利用能を制御する技術の発展の過程

既に Tomlinson (チバガイギー社) らによって述べられていることなども参考にし筆者の考えも入れて、Table III にまとめてみた。過去において、生物学的利用能などは全然配慮されず、化学的に分析して表示成分が含まれていれば医薬品として認められる時代があった(製剤前期)。それが第二次大戦後米国から非常に優れた薬が導入されるようになり、医薬品の崩壊性のようなことを考えなければならないことが起こり(第一世代製剤)、今日良く使われている通常の製剤が作られるようになった。これは最初に生まれた製剤だとは言え、決して古いだけという意味ではない。古くて新しいものである。それをさらに徐放化するとか、そういうことが起こって、第二世代製剤が生まれてきた。そして、より精密なコントロールを行うということによって生まれてきたのが第三世代製剤である。これが薬物送達システム (drug delivery system, DDS) や経皮吸収治療システム (transdermal therapeutic system, TTS) である。さらに将来、薬物ターゲティングやミサイル薬物療法など第四世代製剤が登場してくる可能性が高い。

TABLE III. Historical Development of Pharmaceutical Technology

a) Pre-pharmaceutical (without consideration of bioequivalence)
b) First generation (conventional or regular preparations on disintegration test level)
c) Second generation (regular controlled release preparations on dissolution test level)
d) Third generation (precisely controlled preparations; DDS; TTS)
First generation of wide-DDS
e) Fourth generation (drug targeting; entrapping; missile)
Second generation of wide-DDS

6. 薬物送達システム

DDS, TTS, 薬物ターゲティングのような新しい言葉は、まだ十分な定義づけがなされておらず、これらすべてを広義にとらえて DDS (Wide-DDS) と呼ぶことが少なくない。そして、第三世代製剤を第一世代 DDS、第四世代製剤を第二世代 DDS と呼ぶこともある。またターゲティングの方から着目して、病的部位周辺に薬物を送達するのを第一次ターゲティング、さらにより高度に選択的に病的部位に近づけるのを第二次ターゲティングと呼ぶこともある。大きなビルの一室のゴミ箱に煙草の吸いがらによって火がついたとき、ビル全体を水びたしにするのが従来の薬物療法にたとえられ、その一室だけに水を放出するのが第一次ターゲティング、ごみ箱の火を消すために必要な水を持って行くのが第二次ターゲティングに相当することになる。

DDS は言葉としては新しいかもしれないが、本来的には、薬物を体内の病的部位や組織により選択的に送達せしめることを目標に発展してきた薬剤学そのものである。ところが、最近急に脚光を浴び、これによりすぐ新薬が生まれるかもしれない、と安易な考えを抱く向きもあるように感ぜられる。実際の DDS には、液状のもの、固形のもの、半固形のもの、あるいはデバイスを用いるものなどがある。投与経路にしても経口、注射、局所投

与(直腸なども)などがある。どれを見ても剤形としては今までに皆存在するものである。体の機構が変わるはずは無いので、従来の剤形と分類学的には大して変わらない。どこが変わるかと言うと、生物学的利用能をより精密に制御することができるようになるという点である。科学全般に精密技術が発達しており、例えば、生物活性を追求する人達にしてみると、ハチの毒の構造決定に過去においては数十匹のハチを必要としたが、今日では1匹か2匹で構造が決まるという。このような精密技術の進歩が薬剤学の中にも浸透してきて DDS が生まれ、今後も発展が期待される。しかし、このようにして生まれて来る DDS の恩恵が患者に適格に及ぶようにするには、技術以外の環境条件が整備されねばならない。例えば、薬価面等で何かメリットがなければ製薬企業は DDS の開発を進めることはしないであろう。更に薬が使われる医療の現場における薬剤師の役割の果たし方にも関係がある。DDS は通常の製剤以上に効果の現われ方が異なると考えられるから、十分な理解を持った薬剤師の適用指導が必要である。

DDS の研究はまさに発展途上にある。1984 年に“Journal of Controlled Release”という国際誌が創刊された。また、1985 年には2月に 2nd International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery System (米国ユタ州ソートレークシティ)、6月に 1985 International Pharmaceutical R & D Symposium「Advances in Transdermal Controlled Drug Administration for Systemic Medication」(米国ニュージャージー州ニューブランズウィック)、7月に 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Material とたて続けに DDS 関係の国際学会が開催され、我が国でも6月に DDS 研究会(東京)、7月に第1回経皮吸収型製剤シンポジウム(東京)が開催された。このように研究が活性を帯びてくれば、それですぐに薬が出るということにはならないであろうが、何か新しいものが出て来るであろうことを期待することはできよう。

7. 局所粘膜付着性製剤—著者らの経験

著者らは、新剤形の開発を指向した検討の中で、局所粘膜によく付着する固形剤(錠剤や粉末)を考案し、その一部が既に実用化され医療に供されるという経験を持っているので、以下にその内容を述べてみたいと思う。

7.1. 子宮粘膜付着性剤形—子宮ガンへの適用 我が国では子宮ガンが女性のガンの約 25% を占め、その約 90% が子宮頸ガンで、残りが子宮体ガンと言われる。通常この種のガンの治療は手術して全子宮を取り除くことによる。手術後に転移を抑える目的で薬物が用いられることはあるが、あくまでも補助の手段の域を出ない。しかし、子宮を取り除くことが女性にとって肉体的にも精神的にも好ましくないことは言うまでもない。そこで、もし、薬物をガン病巣に選択的に配送し、正常細胞にあまり害を与えずにガン細胞を死滅させることができれば、

Fig. 2. Relation between the Release of BLM from the Disk-Type Preparation into the Agar Plate and the Concentration of HPC

Data are expressed as the mean ($n=3$).

Fig. 3. Relationship between the Water Absorbed by the Disk-Type Preparation and Concentration of CM

■, 6 h; △, 24 h; ●, 48 h; ○, 72 h.
Data are expressed as the mean of 3 determinations.
a) (weight of water absorbed/weight of disk before swelling) × 100.

Fig. 4. Disk-Type Preparation Placed on Cervix, Partly Inserted into Cervical Canal of a Patient

Fig. 5. Swollen Disk-Type Preparation Taken out from a Patient after 24 h

Fig. 6. Rod-Shaped Preparations Inserted into the Cervical Canal of a Patient

Fig. 7. Swollen Rod-Shaped Preparation Taken out from a Patient after 4 d

わざわざ子宮を取らなくても子宮ガンを治療することが可能になる。特に初期ガンではガン細胞は上皮部に存在しているから、プレオマイシンのように上皮ガンに有効な薬物を用いれば、かなりの効果が期待できると考えられる。従来、そのような試みが坐剤を用いてなされてはいるが、剤形に問題があって成功していない。

著者らはヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の持効性製剤への応用に関する一連の研究¹⁾の中で、カーボポール (カーボマー, CM) を配合した直接圧縮錠が粘膜に接触すると体液を吸収して膨潤しながらそこに付着することを発見した。²⁾ HPC は局方に収載されており, CM も化粧品や軟膏に用いられていて, 局所適用に関しては安全性が確立されている。これら2種を配合したいわば新配合添加剤を子宮ガン適用剤形に応用する検討を開始した。基礎実験としては HPC と CM の配合比を決めることが重要であった。HPC が増すと Fig. 2 のように薬物放出が早くなり, また成形性もよくなる。一方, CM を増すと Fig. 3 のように水分吸収量が多くなり, ひいては粘膜付着性がよくなる。In vitro の実験データから, HPC と CM の等量配合又は CM を少し多くしたのが良好であろうと予想された。そして, ディスク状 (直径 13 mm, 厚さ 2 mm, IR 吸収スペクトル測定用 KBr 錠成形器による)³⁾ とスティック状 (直径 2 mm, 長さ 40 mm, 特殊設計の成形器による)³⁾ の2種の製剤を作り, 臨床医と協力して臨床試験を行った。まず健康な篤志志願者で試みたところ, 特別の副作用は現れなかった。

子宮頸部に適用したディスク製剤 (Fig. 4) は, 体液を吸収し, 膨潤して付着し, 約2倍の大きさになり, Fig. 5 のように 24 時間後にそのままの形で取り出すことができた。²⁾ 取り出したとき, 外側はゲル化しているが, 中心部は白く固形 (未膨潤の粉末状) のままに残っている。このことから薬物放出は 24 時間以上持続できると考えられる。子宮口より中に挿入したスティック製剤 (Fig. 6) で4日後に同様に取り出すことができた (Fig. 7)。³⁾

TABLE IV. Result of Clinical Trial in Patients with Cervical Cancer: Treatment with BLM Disk-type Mucosal Adhesive Preparation for 2—3 Weeks

Patient	Stage of disease	Total dose (mg)	Cancerous foci found
Y.K.	0	195	nil
K.O.	0	180	2
Y.M.	0	120	2
A.O.	0	150	2
K.S.	Ia	90	nil
J.K.	Ia	180	4
M.K.	Ia	120	4
T.S.	Ib	150	5
T.I.	Ib	180	nil

篤志願患者を対象とした試験で、手術前の 2—3 週間、ブレオマイシン・カーボコン・5-Fu などを含む製剤を適用したところ、Table IV 及び V に示すように、いずれの例でもガン細胞は減少し、完全にガン細胞が消失した例も多かった。適用期間をさらに延長して試験できるような状況が与えられるとすれば、完全消失例の率はもっと向上するであろうことが期待された。副作用については、Table VI のように、ウィテップゾール坐剤による投与に比べて有意に低い発現率であった。⁴⁾ このような臨床試験例は既に 100 例を超えている。しかし、ガン細胞は消失したとしても、いずれも手術によって子宮を取り除いているため、厳密に薬物療法のみで子宮ガンを治療した証明にはならない。将来、子宮ガンの早期発見のシステムが普及すれば、薬物療法のみで治療しようとする状況も生まれ、このような薬剤の有用性を評価する機会が増すと期待される。

7.2. 口腔粘膜適用剤形—インシュリンの吸収

上述の粘膜付着性の剤形は広範な用途が期待できることから、口腔粘膜からの薬物適用に応用すること

を考えた。それには、経口投与できない薬物に応用できたら有意義であると考え、インシュリンを選んだ。⁵⁾ 半球状の錠剤 (直径 13 mm) をつくってビーグル犬の口腔粘膜に適用したところ (Fig. 8), 膨潤して付着し (Fig. 9), その状態で約 6 時間保たれた。しかし単純な半球状ではインシュリンは全然吸収されなかった。そこで、カカオ脂を用いた直腸坐剤からインシュリンが吸収されたという報告⁶⁾ を参考にして、Fig. 10 のような、インシュリンを含むカカオ脂を内殻 (直径 5 mm) とする錠剤 (球状のゆで卵を半分にしたような形) を作って適用した。外殻は粘膜付着と内殻内容物被覆の役割を果たす。しかし、ここで、Fig. 11 のようにカカオ脂とインシュリンだけでは吸収はみられなかった。吸収促進剤としてグリコール酸ナトリウムを添加したとき吸収された。注射に比べ、吸収量は約 0.5% であるから、改良すべき点は多々あるが、インシュリンの口腔粘膜吸収を報告した最初の例だと思う。

7.3. アフタ治療用付着性 2 層錠—アフタッチ[®]

上述の 1 及び 2 の研究の発展として、トリアムシノロン

TABLE V. Result of Clinical Trial in Patients with Cervical Cancer: Treatment with BLM, CQ and 5-FU Rod-shaped Mucosal Adhesive Preparations for 2—3 Weeks

Stage	Drug	Total dose (mg)	Disappeared ^{a)}
0	BLM	30—270	(5/8)
	CQ	18—45	(2/4)
	5-FU	300—1300	(4/4)
Ia	BLM	60—210	(2/10)
	CQ	16—33	(1/3)
	5-FU	800—1400	(1/3)

a) No cancerous foci found in the cervix.

TABLE VI. Comparison of Side-Effects Observed in Treatment of Cervical Cancer with Mucosal Adhesive Dosage Form and Vaginal Glyceride Suppository of BLM

Side-effect	BLM glyceride suppository	BLM mucosal adhesive form ^{a)}
Vaginal erosion	7	—
Erosion of external genitalia	3	—
Exanthema of external genitalia	3	1
Micturition pain	1	1
Headache	1	2
Fever	5	—
Chills	4	—
Nausea	1	1
Exanthema of skin	2	—
Induration of fingers	2	1
Deformity of nail	1	—
Side-effects/Number of cases	21/42	5/25

a) Rod-shaped mucosal adhesive dosage form.

Fig. 8. Mucosal Dosage Form Stuck to the Oral Mucosa in a Beagle Dog

Fig. 9. Swollen Dosage Form Stuck Tightly at 6 h after Administration

Fig. 10. Schematic Illustration of the New Mucosal Dosage Form of Insulin

(a) dosage form, (b) application on mucosal membrane.

Fig. 13. Application of the Adhesive Tablet to Aphtha

Fig. 11. Change of Plasma Insulin Levels and Plasma Glucose Levels after Mucosal Administration of the New Mucosal Dosage Form of Insulin in Beagle Dogs

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E. ($n=9$). $\triangle$, control; $\blacksquare$, insulin (10 mg); $\bullet$, insulin (10 mg) + Na-glycocholate.

Fig. 12. Adhesive Tablet for Aphtha

アセトニド (以下 TAA) を含むアフタ治療用付着性 2 層錠の開発がすすめられた。⁷⁻⁹⁾

もし、粘膜付着部だけの錠剤だとすると、実際に患部にうまく適用できない。つまり唾でぬらした指先にこの錠剤をつけて患部につけようとしたとき、指を離すと一緒に戻ってくる。そこで Fig. 12 に示すように 1 層を乳糖とする 2 層錠 (直径 7 mm) にした。この乳糖部分 (厚さ 0.7 mm) を指先につけて患部に付着部 (厚さ 0.4 mm) を接触させ数秒間おさえていればよく付着する (Fig. 13)。ラットの舌に適用したときの TAA の分布状態を ^3H -TAA を含む製剤で検討したところ、既存の軟膏に比べ、付着錠の方が、薬物を舌の表面 (Fig. 14) 及び組織 (Fig. 15) に高い濃度でしかもはるかに長い間保持し得ることが示された。¹⁰⁾ このことは Fig. 16 に示すように、マイクロオートラジオグラムによっても確認された。¹¹⁾

第 III 相の臨床試験では、既存の同種軟膏との比較試験で、Table VII に示すように極めて良好な結果が得られた。⁹⁾ またプラセボとの二重盲検試験でも有効率 90.5% となり、この製剤の高い有用性が示された。⁹⁾ ここでプラセボも 79.8% の有効率を示したことは大変興味あることであり、この剤形が膨潤したゲル層でアフタを

Fig. 14. Amount of ^3H -TAA Remained on the Surface of Tongue in Rats

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E. ($n=5$).
—○—, adhesive tablet (25 μg ^3H -TAA), —●—, existing ointment (25 μg ^3H -TAA).

Fig. 15. Amount of ^3H -TAA Remained in the Tissue of Tongue in Rats

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E. ($n=5$).
—○—, adhesive tablet (25 μg ^3H -TAA), —●—, existing ointment (25 μg ^3H -TAA).

Fig. 16. Schematic Summary of Concentration of Silver Particles on Autoradiogram of the Tissue of Tongue in Rats with the Lapse of Time after Application

EP: epidermis, CT: connective tissue, ML: muscular layer.

保護する作用があることによるのであろう。この製剤は既に実用化されて医療に供されており、これに対し 1984 年全国発明賞が授与された。

7.4. インシュリンの鼻粘膜投与を目的とした粉末剤形 粉末剤形によるインシュリンの鼻粘膜投与法の開発を目的として種々の実験を行った。¹²⁾ Fig. 17 のようにビーグル犬に投与し、既に報告されている液状剤形と比較した結果、生物学的利用能の観点から粉末剤形による投与の方が有利であることが分かった。また、各種賦形剤を添加すると、その吸収率は向上する傾向にあり、賦形剤の性質による吸収性の相違が認められた。さらに、生物学的利用能の改善を目的として考案した Fig. 18 のような調製法による粉末試料を用いたところ、著しい改善が認められ Fig. 19 のような結果が得られた。これは用量・反応曲線が直線的であると仮定すると、静脈注射の 1/3 の吸収が起こったことになり、吸収促進剤を添加することなしに、現在糖尿病治療薬として用いられているインシュリン注射剤の代替として用い得るかも知れないことを示唆する結果である。また、今後さらに調製法などの点

Fig. 17. Nasal Administration of Powder Dosage Form of Insulin

TABLE VII. Comparative Clinical Trial in Aphthous Stomatitis

	Adhesive tablet	Ointment
Average amount administered ^{a)} ($\mu\text{g/d}$)	47.5	495.0
Side-effects	None	None
Improvement (%) ^{b)}	92.0	67.4
	$t=3.98$ ($p<0.001$)	
Usefulness (%) ^{c)}	92.0	72.1
	$t=3.99$ ($p<0.001$)	

a) Average per day administered until cured.

b) Proportion of the number of patients whose therapeutic consequence is "effective" and "very effective."

c) Proportion of the number of clinicians whose global judgement is "useful" and "very useful."

Fig. 18. Method of Preparation of Mucosal Adhesive Powder of Insulin (Formula H, I, J and K)

Formula	X	Y
H	0	90
I	10	80
J	50	40
K	90	0

Fig. 19. Total Decrease in Plasma Glucose of Powder Dosage Forms, H-K (3 IU/kg), and Intravenous Administration, i.v. (0.5 IU/kg), of Insulin

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E. ($n=4-5$).

で製剤学上の改良を加えることにより、インシュリン以外の薬物について鼻粘膜投与が薬物吸収のコントロール可能な投与方法として、利用し得ることが期待される。

引用文献

- 1) Y. Machida, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1652 (1978).
- 2) Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, S. Ito, M. Iwata, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 93 (1979).
- 3) Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, M. Iwata, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1125 (1980).
- 4) H. Masuda, Y. Sumiyoshi, Y. Shiojima, T. Suda, T. Kikyo, M. Iwata, N. Fujiyama, Y. Machida, T. Nagai, *Cancer*, **48**, 1899 (1981).
- 5) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810 (1981).
- 6) B. Brahn, M. T. Langer, *Tijdschr. Geneeskunde*, **83**, 3784 (1939).
- 7) 永井恒司, 町田良治, 鈴木嘉樹, 井倉 宏, 日本特許 1177734, 5月13日, 1983; U.S. Patent 4226848, October 7 (1980); U.S. Patent 4250163, February 10 (1981); West Germany Patent 2908847 August 14 (1981); France Patent 79-05845, May 17 (1982); British Patent 2042888, September 28 (1983); Swiss Patent 638987, October 31 (1983).
- 8) 鈴木嘉樹, 井倉 宏, 山下源太郎, 永井恒司, 日本特許 1138989, 3月11日, 1983; U.S. Patent 4292299, September 29 (1981); E.P.C. Patent 20777, May 23 (1984).
- 9) Teijin Ltd., Aftach: Adhesive topical preparation for treatment of aphthous stomatitis, Teijin Ltd. Pharmaceutical Division (Uchisaiwai-cho, Chiyoda-ku, Tokyo), 1982.
- 10) 久保順嗣, 山本 勝, 山口久夫, 橋本喜信, 井倉 宏, 鈴木嘉樹, 基礎と臨床, **16**, 4599 (1982).
- 11) 久保順嗣, 山本 勝, 山口久夫, 橋本喜信, 井倉 宏, 鈴木嘉樹, 基礎と臨床, **16**, 4603 (1982).
- 12) T. Nagai, Y. Nishimoto, N. Nambu, Y. Suzuki, K. Sekine, *J. Controlled Release*, **1**, 15 (1984).