

特別講演 1

ラットを用いた薬物の経鼻吸収実験と吸収動態解析

古林 呂之

就実大学 薬学部薬学科

鼻腔粘膜の表面積は三つの鼻甲介により拡大されており、呼吸の際、外部から吸気する空気は鼻甲介に接触することで体温の75%程度まで加温される。これは、鼻粘膜下に毛細血管網が発達しているが故の機能であるが、この豊富な血流は薬物吸収にとっても好条件となっている。さらに鼻粘膜から吸収された薬物は消化管及び門脈を介さずに全身循環血中に移行するため初回通過効果を受けやすい薬物の投与部位として、また、比較的分子量の大きな薬物についても良好な吸収を示すことからペプチド性医薬品などの投与部位として注目されてきた。鼻腔への投与は注射のように投与時の痛みを伴わず、投与自体が簡便なことから、要介護患者や嚥下困難な高齢患者及び消化器疾患等で経口摂取できない患者に対して介護者による投与が可能であり、患者のQOL改善を考える上でも有用な投与方法である。

鼻粘膜上皮層は、多数の繊毛を有する繊毛細胞、繊毛を持たない非繊毛細胞、粘液を分泌する杯細胞などから構成され、鼻粘膜表面は杯細胞から分泌される糖タンパク質（ムチン）を含有する粘液層で覆われている。この粘液層は、繊毛細胞の繊毛が周期的に繰り返す前後運動を駆動として外鼻孔から咽頭方向に移動する。繊毛細胞による粘液層の移動は *mucociliary clearance* (MC) と呼ばれ、鼻腔内に浸入した病原体や花粉などのアレルゲン、埃などを咽頭から消化管へ移行させる、あるいは痰として排除する生体の防御システムとして機能している。鼻粘膜の前部に付着した異物が後鼻腔に到達する時間は約10-15分とされているが、鼻腔内に投与された薬物及び製剤もこのMCにより鼻腔から咽頭側へ排出され、その後、消化管に移行する。胃酸や消化酵素に対して不安定な薬物や消化管粘膜及び肝臓における初回通過効果を受けやすい薬物など、消化管吸収が望めない薬物にとってはMCによる鼻腔からの排出の影響が鼻腔内投与後の吸収率を決定する大きな要因となる。

このように、鼻腔内投与後の薬物吸収の特徴は吸収性の異なる2つの部位、つまり、鼻腔と消化管から吸収されることであるが、ラットによる薬物経鼻吸収性評価の報告の多くでは、Hiraiらの方法に代表されるように、吸収部位を鼻腔内に限定するためにMCによる排出機能は反映されず、薬物の鼻粘膜に対する吸収性に焦点が絞られてきた。それに対して我々は、生理条件下における吸収動態を詳細に検討することを目的として、MCを確保したラットによる実験手法並びにその解析法を系統的に検討し、得られた経鼻吸収性と培養細胞層に対する薬物の膜透過性の関係から、ラット経鼻吸収性を推定できるシステムを構築した。ヒトへの外挿という点では乗り越えるべき障壁は残されているが、鼻腔内投与型医薬品としての開発の可能性を評価できる動物実験の代替システムとして、これまでの研究の一端を紹介させて頂く予定である。