

平成 21 年 3 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590143
 研究課題名（和文） 限局的作用発現を目的とする薬物送達システムの評価と開発
 研究課題名（英文） Evaluation system for local pharmacokinetics of topically delivered drugs guaranteeing regionally confined drug action

研究代表者
 黒崎 勇二（KUROSAKI YUJI）
 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：90161786

研究成果の概要：

限局された局所にあらかじめ企画された薬物濃度推移での薬物療法を実践するための薬物投与概念として「局所送達放出制御型薬物送達システム（DDS）」の開発が想定される。このような新しい機能を有するDDS製剤の機能を特徴づけ、これを保証する科学的な評価法として、微小透析法を駆使することで筋肉内局所に定速投与された薬物の筋肉組織内側方拡散と全身循環血への移行動態を分離評価できる実験系の構築に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物動態，ドラッグデリバリー，製剤学

1. 研究開始当初の背景

再生医療など先端薬物療法においては、局所に限局した薬効発現を高度に保証することが臨床応用への重大な課題と考えられる。限局された局所に（薬物療法の空間的制御）あらかじめ企画された薬物濃度推移で（薬物療法の時間的制御）薬物療法を実践するための

薬物投与概念として「局所送達放出制御型薬物送達システム（DDS）」の開発が想定されるが、このような新しい機能を有するDDS製剤の機能を特徴づけ、これを科学的に保証する評価法は開発されていない。

2. 研究の目的

「局所送達放出制御型DDS」の開発に不可欠となる送達部位からの薬物の拡散・移行・消失過程の解析評価系を考案する。この際に標的組織中の総薬物濃度推移だけでなく、治療効果（および副作用）に直結すると考えられる非結合形薬物濃度の合理的な薬物送達プロファイルを作成しえる新規薬物送達法の設計を支援する評価系であることが求められる。

3. 研究の方法

(1) 局所薬物動態評価系の構築と各種モデル薬物の筋肉内拡散動態評価

薬物送達用微小透析プローブを用い、ラットにおける局所に定速送達された薬物の筋肉内の拡散・移行・消失過程を薬物供給源から任意の位置に留置した複数のモニタ用微小透析プローブを用いてモニタし、適用局所からの側方への拡散過程を評価する。薬物間で筋肉組織内の拡散・滞留特性が異なることを明らかにする。

(2) 局所血流が薬物の筋肉内拡散動態に及ぼす影響を評価するための実験系の構築

血管収縮薬であるフェニレフリンを用いて局所血流動態を人為的かつ局所的に低下させる評価系を構築する。「局所送達放出制御型DDS」からの薬物の筋肉組織内側方拡散と限局性に及ぼす局所血流の影響を考察する。

(3) 局所薬物動態評価への脂肪乳剤を透析液とする微小透析法（Lipo-MD法）の応用

脂肪乳剤を透析液とする微小透析法

（Lipo-MD法）を用いる際の親油性の高い薬物の局所薬物濃度変化に対するモニタ（追跡）特性を従来のリンゲル液による微小透析法と比較し、局所薬物動態評価上の利点を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 複数の微小透析プローブを用いたラットにおける筋肉内拡散動態評価系の概要を図1に示す。

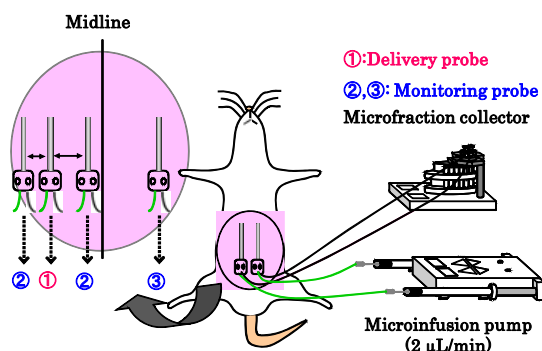


図1 ラットin vivo筋肉内拡散動態評価系

アセトアミノフェンのラット筋肉内の濃度は、薬物送達用プローブから10 mm離れた位置では全身循環系を介した分布と差異がなく、限局性は「10 mm未満」であった（図2）。また、送達用プローブから遠い位置ほど定常状態となるのに時間を要した（図2）。同様に検討したサリチル酸では、限局性は「7.5 mm未満」であった（図3）。サリチル酸では、血漿中半減期が長いため（d）に示す血漿中濃度の経時的な上昇のため定常状態が得られなかった。

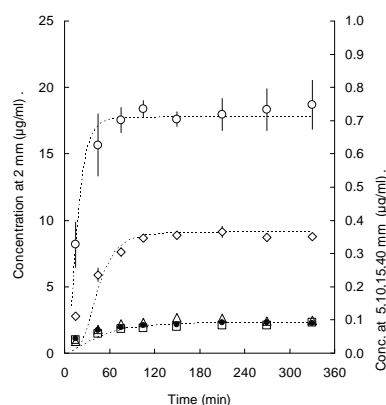
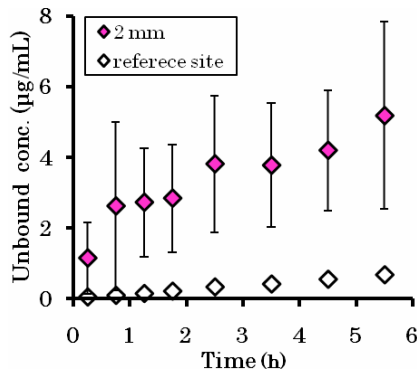
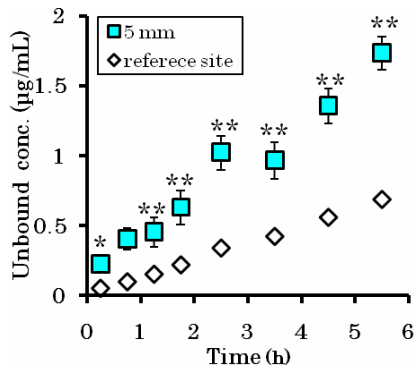


図2 アセトアミノフェンのラット筋肉内濃度推移（○：2 mm，◇：5 mm，△：10 mm，□：15 mm，●：40 mm）

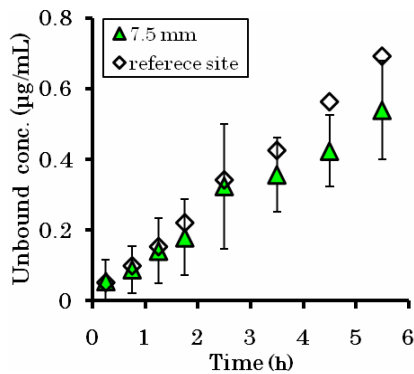
(a)



(b)



(c)



(d)

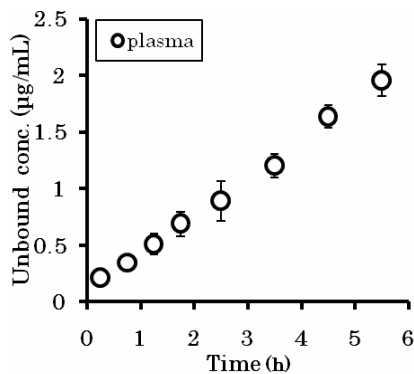


図2 サリチル酸のラット筋肉内濃度推移 (◇ : 対照部位, ○ : plasma)

(2) 送達用プローブによるフェニレフリン筋

肉内送達時の各位置での局所血流量変化をレーザードップラー血流計により測定した (図3)。送達部位および2 mmの位置では局所血流量の減少が認められたが、5 mmおよび10 mmの位置、対照部位では血流量変化が認められなかった。逆微小透析によるフェニレフリンの筋肉内定速送達は、送達部位近傍に限局した領域の血流量を実験的に減少させることが可能であり、薬物の筋肉組織内における限局性に及ぼす局所血流量の寄与を研究する上で有用であることが示唆された。

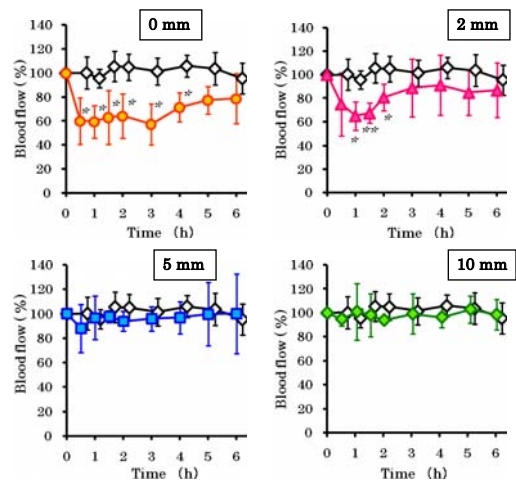


図3 フェニレフリン送達時の局所血流変化 (◇ : 対照部位)

フェニレフリンを筋肉内に共送達した時のモニタリング部位における非結合形アンチピリンの濃度推移をアンチピリン単独送達時のものと比較した。図4 (a) に示すように送達部位から2 mmの位置では、1.75時間以降のフェニレフリン共送達時の非結合形アンチピリン濃度は、アンチピリン単独送達時に比べ上昇した。しかし、10 mmおよび15 mmの位置では、実験時間を通してアンチピリン単独送達時よりも低いアンチピリン濃度となった。送達部位近傍の局所血流低下により血流低下領域とそれ以遠の領域では薬物拡散動態が大きく異なることを明らかにした。

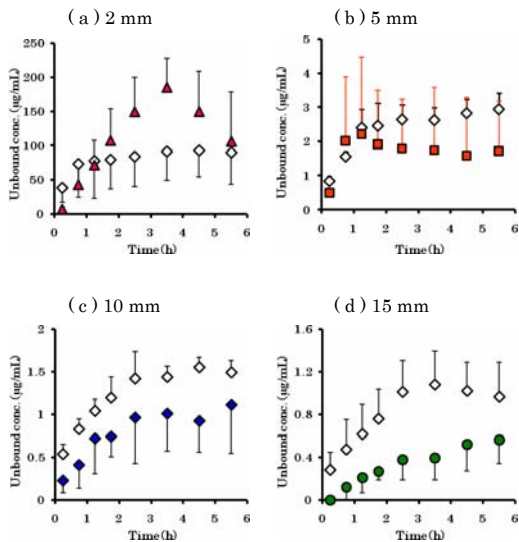


図4 アンチピリンの局所濃度変化に及ぼすフェニレフリン共送達の影響
(closed symbol: phenylephrine (+), open symbol: phenylephrine (-))

(3) 脂溶性薬物に対する回収率が增大する静注用脂肪乳剤を用いた微小透析法 (Lipo-MD法) により、試料溶液中の脂溶性薬物の濃度変化をモニタし、in vitroにおける追従特性を従来のMD法と比較した。Lipo-MD法では、短い時間間隔での動態評価が可能であり、試料溶液中の薬物濃度推移と比較して濃度下降相ではやや遅れがあったものの、濃度上昇相では遅れを生じることなくモニタすることができることを明らかにした。

5. 主発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Yuji Kurosaki, Masahiro Tagawa, Akiho Omoto, Hiroshi Suito, Yukiko Komori, Hiromu Kawasaki, Tetsuya Aiba, Evaluation of intramuscular lateral distribution profile of topically administered acetaminophen in rats, *Int. J. Pharm.*, 343 (1-2), 190-195 (2007), 査

読有

[学会発表] (計2件)

- ① 柴田麻佑, 神田梢恵, 合葉哲也, 黒崎勇二 微小透析法を用いた薬物の局所動態評価: フェニレフリンの筋肉内拡散動態と局所血流変化, 第47回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2008年11月9日, 岡山市
② 神田梢恵, 微小透析を用いた薬物の筋肉組織内拡散過程の評価, 日本薬剤学会第23年会, 2008年5月20日, 札幌市

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒崎 勇二 (KUROSAKI YUJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 90161786

(2) 研究分担者

川崎 博己 (KAWASAKI HIROMU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 60125151

合葉 哲也 (AIBA TETSUYA)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 00231754

(3) 連携研究者

なし