

注射に代わる経鼻投与デバイスを用いた ペプチド医薬品の開発

育成研究：JST イノベーションサテライト宮崎 平成 18 年度採択課題
「注射に代わる経鼻投与デバイスを用いた糖尿病と肥満に対する
ペプチド医薬品の開発」

代表研究者：宮崎大学医学部内科学講座
神経呼吸内分泌代謝学分野
教授 中里雅光



研究概要

医薬品として生理活性ペプチドを臨床応用する場合、通常は注射による投与が必要であるが、患者に苦痛のない経鼻投与できる製剤化技術と投与デバイスの開発を行い、糖尿病や肥満に対する新規治療薬としての実用化を目指す。

研究内容、研究成果

Glucagon-like peptide (GLP)-1 は、膵細胞からのインスリン分泌増強や食欲抑制作用などを持つペプチドで、低血糖をきたさない新たな糖尿病治療薬として期待されている。本研究では、遺伝子組換え型ヒト GLP-1 経鼻製剤の実用化を手がかりに、効率的で安全なペプチド製剤の経鼻製剤化技術と経鼻投与デバイスの開発を試みた。ヒト GLP-1 のペプチド充填カプセル製剤を新規に開発（図 1）するとともに、新規の経鼻投与デバイスを開発し（図 2）、充填カプセル製剤とのコンパティビリティの検証、精度・耐久試験を行い、十分に臨床使用に耐える製品であることを確認した。平成 20 年 4 月 1 日より 2 型糖尿病患者を対象として、今回開発した GLP-1 製剤と経鼻投与デバイスを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を医師主導試験として開始し、平成 21 年 3 月 31 日に計 26 例で治験を終了した。GLP-1 投与群ではプラセボ群に比べて投与早期の血中 GLP-1 濃度上昇（図 3）とインスリン分泌亢進、グルカゴン過剰分泌抑制を認め、2 週間連続で投与することにより血糖コントロールの改善（グリコアルブミン値の有意な低下）を認めた（図 4）。忍容性も良好で、重篤な有害事象はみられなかった。

これと並行して、ヒト GLP-1 経鼻製剤の単純性肥満者への臨床応用を目指して、以下の基礎研究を行った。GLP-1 の摂食抑制作用のメカニズムを明らかにする目的で、各種摂食調節ペプチドとの機能連関を GLP-1 の中枢または末梢投与実験、免疫二重染色などにより検討中である。GLP-1 の膵細胞に対する直接作用を検討する目的で、膵細胞株である MIN6 の糖脂肪毒性モデル（高グルコース、高パルミチン酸を負荷）を用いて、GLP-1 が MIN6 のアポトーシスを抑制すること、この効果は核内転写因子 FoxO-1 のリン酸化抑制を介して得られること、また GLP-1 の FoxO-1 のリン酸化抑制は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による FoxO-1 リン酸化抑制作用と相加的に作用することを確認した。

今後の展開、将来の展望

今回開発した GLP-1 製剤と経鼻投与デバイスは、GLP-1 以外の生理活性ペプチドを医薬品として臨床応用する際にも、患者に苦痛を与えない投与方法として有用と考えられる。摂食抑制作用を持つペプチド YY などのペプチドは抗肥満薬や抗生活習慣病薬として、一方、摂食亢進作用や成長ホルモン分泌促進作用を持つグレリンは癌や慢性閉塞性肺疾患といったカヘキシアをきたす患者への治療薬となり得る。

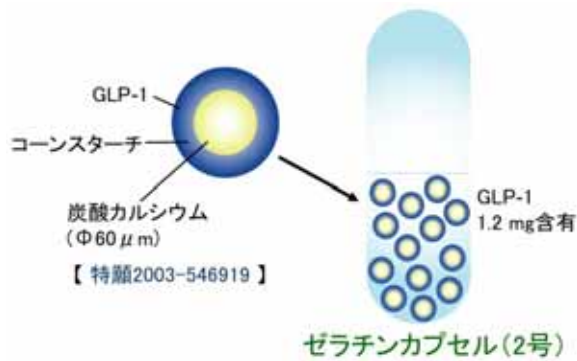


図1 GLP-1 経鼻製剤

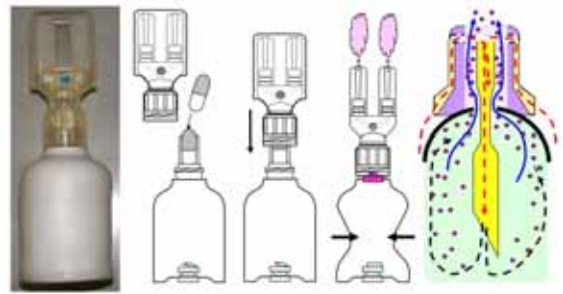


図2 経鼻投与デバイスと製剤噴霧のメカニズム

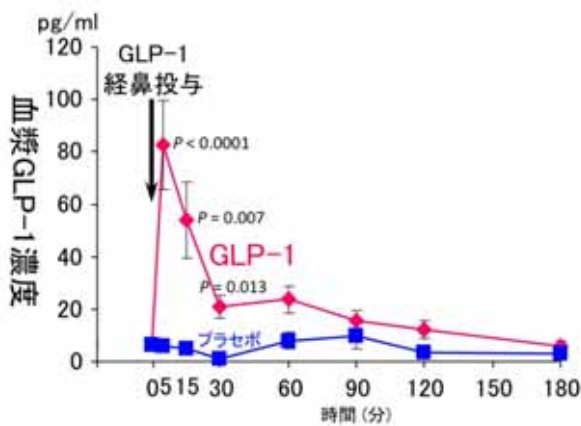


図3 GLP-1またはプラセボを経鼻投与した際の血漿GLP-1濃度

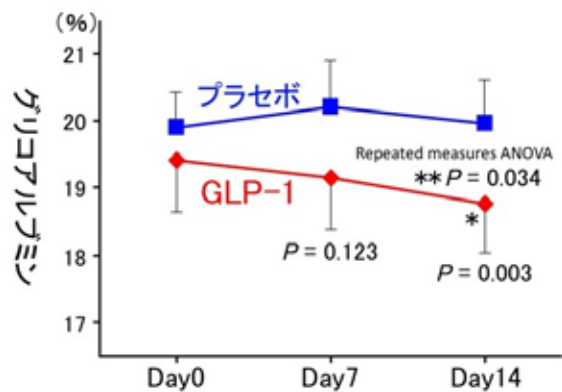


図4 GLP-1またはプラセボを2週間連続で経鼻投与した際のグリコアルブミン値 (正常値は12.3~16.5%)

研究体制

代表研究者

宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野 教授 中里雅光

研究者

水田雅也、上野浩晶、山口秀樹、米川忠人、十枝内厚次、椎屋智美 (宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野)、中島昇、藤原光輝 (SPGテクノ株式会社)

共同研究機関

アスピオファーマ株式会社、SPGテクノ株式会社

研究期間

平成19年4月 ~ 平成22年3月