

PEG 修飾技術を用いた作用持続型 VIP 誘導体粉末吸入製剤の開発

○加藤 尚視¹, 松井 卓也¹, 水元 隆博², 尾上 誠良¹, 山田 静雄¹ (¹静岡県大業,
²ILS)

【目的】近年, 喘息/COPD の新規治療薬候補として, 血管作動性腸管ペプチド (VIP) が注目されているが, 低い生体内安定性が臨床応用において課題となっている. 配列改変を行った安定型 VIP 誘導体 [Arg^{15,20,21}, Leu¹⁷]-VIP-GRR (IK312532) においても, 作用時間には限界があり 1 日数回の投与が必要となる可能性がある. そこで本研究では IK312532 のさらなる作用時間持続化を指向し, polyethylene glycol (PEG) 化 VIP 誘導体 (IK312532-PEG) 粉末吸入製剤の開発を試みた.

【方法】IK312532-PEG の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中での安定性試験, 円偏光二色性分析を用いた高次構造解析, および *in vitro* での薬理活性評価を行った. IK312532-PEG を Jet-mill にて微細化後, キャリアーと混合して IK312532-PEG 粉末吸入製剤 (IK312532-PEG/RP) を作成し, その物理化学的性質, 吸入特性, および喘息/COPD モデルラットにおける炎症抑制作用を評価した.

【結果・考察】IK312532 は PEG 修飾によっても高次構造の変化を認めず, また IK312532-PEG は IK312532 と比較して BALF 中での安定性が約 2.7 倍向上した. IK312532-PEG/RP は cascade impactor 分析における Fine particle fraction が約 36.5% であり, 優れた吸入特性を有することを示唆した. IK312532-PEG/RP (150 μg-IK312532/rat) は, 喘息/COPD モデルラット気道内に前投与することで, 急性炎症反応誘発の 24 時間後に採取した BALF 中における細胞数の増加および各種バイオマーカー値の上昇, さらに, 肺組織における細胞浸潤の増加および組織の肥厚をそれぞれ抑制した. 以上より本製剤は PEG 修飾による VIP 誘導体の安定性向上により, 投与回数の減少が期待でき, 喘息/COPD の吸入療法における治療コンプライアンスの高い治療法の提供に寄与できるものと考えられる.