

27J-pm05S

自己脱離型 PEG 修飾 VIP 誘導体の開発ならびに粉末吸入製剤への応用

○鈴木 寛貴¹, 薬師寺 恵介¹, 水元 隆博^{2,3}, 世戸 孝樹¹, 尾上 誠良¹ (¹静岡県大薬, ²ILS, ³American Peptide Company)

【目的】 Vasoactive intestinal peptide (VIP) は炎症性呼吸器疾患治療薬としての応用が期待される一方で、代謝安定性の低さが問題となっている。化合物の代謝安定性を向上させる手法に PEG 修飾が挙げられるが、PEG 化により VIP 本来の機能が低減する可能性がある。さらに VIP 受容体は生体内に広範囲に分布しているため全身性副作用が懸念されている。これらの問題点を同時に克服すべく、自己脱離型 PEG 修飾 VIP 誘導体 (PEG-IK312548) 粉末吸入製剤の開発を試みた。

【方法】 PEG-IK312548 の物理化学的、生化学的評価を行った。その後 jet-mill により粉碎し、ラクトースキャリアーと混合することで PEG-IK312548 粉末吸入製剤 (PEG-IK312548/RP) を得た。PEG-IK312548/RP の吸入特性評価を行い、さらに喘息/COPD モデルラットを用いて PEG-IK312548/RP の抗炎症作用を精査した。

【結果・考察】 気管支肺胞洗浄液 (BALF) を用いた安定性評価の結果、IK312548 の半減期約 3.1 時間に対し、PEG-IK312548 は約 7.2 時間と優れた安定性を示した。カスケードインパクトにより吸入特性を評価したところ、PEG-IK312548 の fine particle fraction は約 34% と算出され、良好な吸入特性を有することを示唆した。喘息/COPD モデルラットへの PEG-IK312548 (50 μ g-IK312548/rat) 気道内投与は OVA 暴露による BALF 中炎症性細胞数の上昇を約 77% 抑え、特に好中球数の増加を抑制した。さらに BALF 中 myeloperoxidase 活性はコントロール群とほぼ同程度を示した。しかしながら、IK312548 (50 μ g-IK312548/rat) では十分な抗炎症作用を発揮せず、OVA 惹起による炎症反応の有意な抑制を認めなかった。以上より、PEG-IK312548 は VIP の持つ問題点を克服し、気管支喘息や COPD などの呼吸器疾患に対する治療薬として有用であると期待する。