

DRUG DELIVERY SYSTEM

# 図解で学ぶDDS

第2版

薬物治療の最適化を目指す先端創薬技術

監修

橋田 充

編集

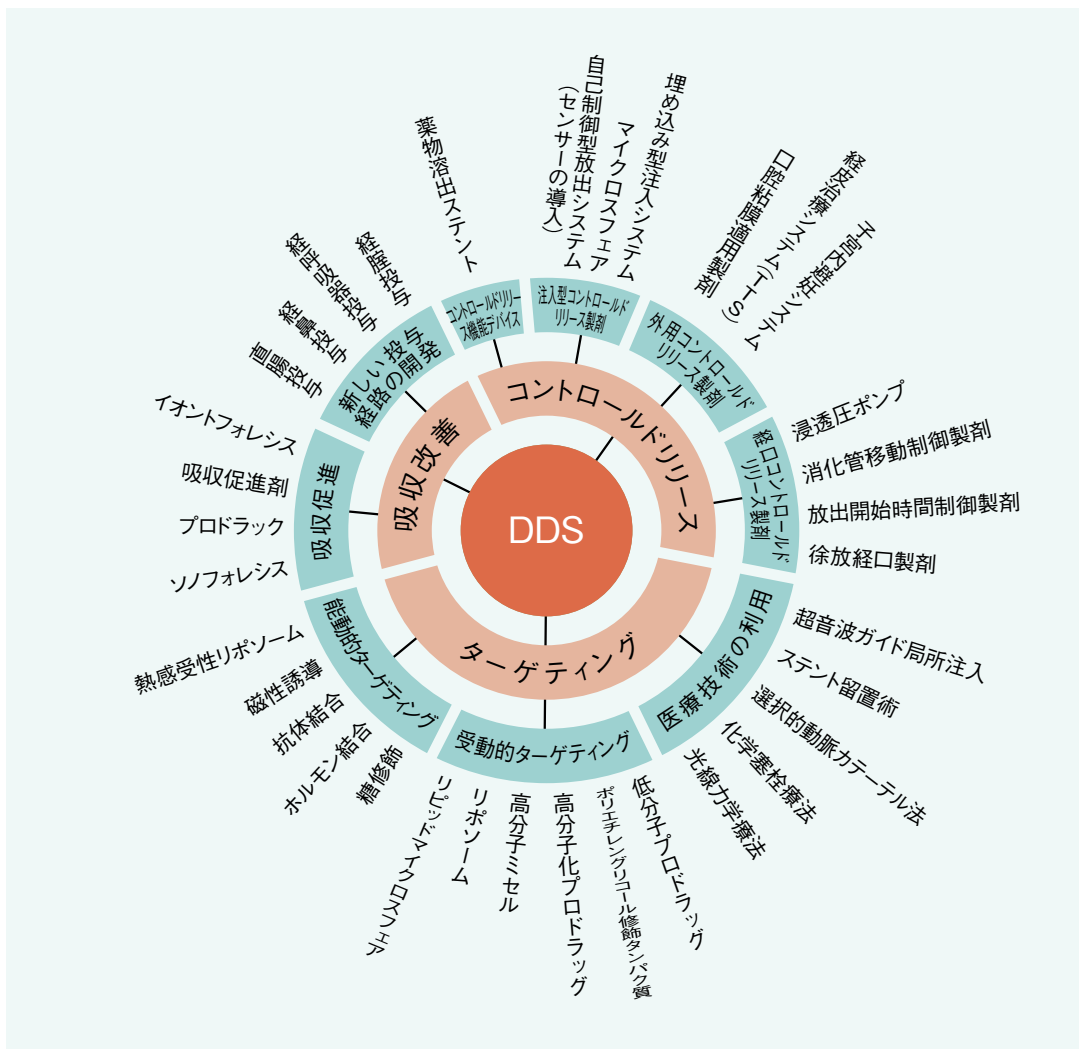
高倉喜信

Controlled release  
Absorption improvement  
Drug targeting

じほう

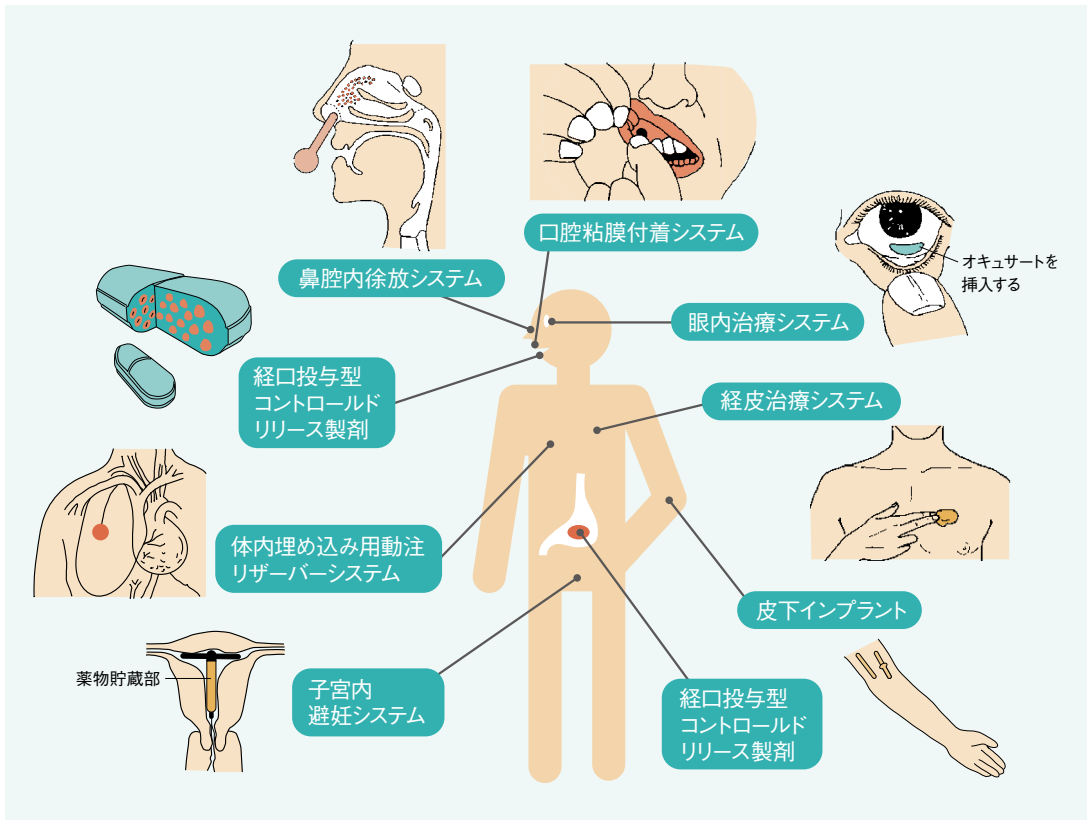
## 4 DDS の方法論

DDS は多くの場合、治療目的に応じて、図1-8のように、①生体に対する薬物供給、②生体表面吸収障壁の通過、③臓器、組織間での分布の振り分け、のいずれかの過程の制御を主目的として開発されている。



DDS 開発の目的と方法論・技術 【図1-8】

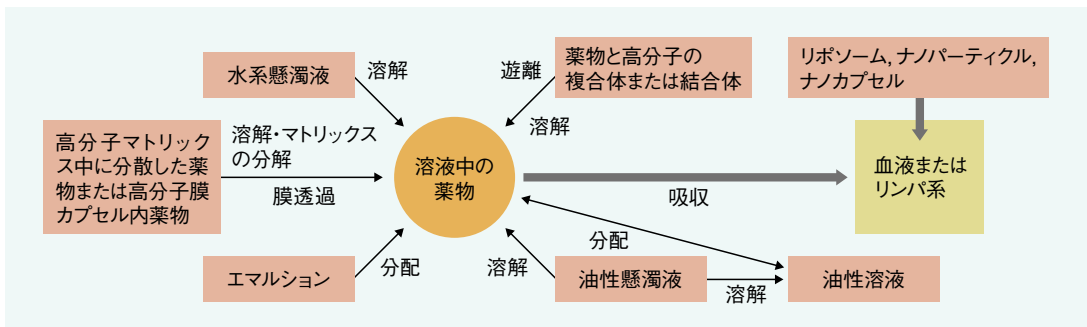
薬物治療において、多くの場合、投与された薬物はまず最初に消化管や皮膚など身体の表面を覆う障壁を効率よく通過しなくてはならないが、薬物の中には生体の内部には到達できないものが多数存在することから、薬物の対象部位からの効率よい吸収を目指してさまざまな検討が行われている。吸収性改善を目的とした薬物の分子構造修飾、主薬の吸収を促進する製剤添加物の開発、あるいは吸収障壁能の低い新しい投与部位を探す試みはその例である。薬物によっては生体にコント



実用化されているコントロールドリリース型 DDS 【図 2-11】

## 2 注射・注入型コントロールドリリース製剤

注射剤は直接血管内または組織内に投与されるため、薬物が速やかに作用点に達し、速効性でかつ利用率が高いことが特長である。しかし、薬物のなかには、体内からの消失が速いため頻回投与を必要とするもの、投与直後の血中濃度が高くなりすぎると副作用が現れる危険性が高いもの、また、薬効増強のために一定の血中濃度を長時間持続させることが必要なものがある。これらの薬物の有効性を増大させるために、さまざまなタイプの注射・注入型コントロールドリリース製剤が開発されている(図 2-12)。以下では、例として実用化されているもの、あるいは研究段階のものを併せて示す。



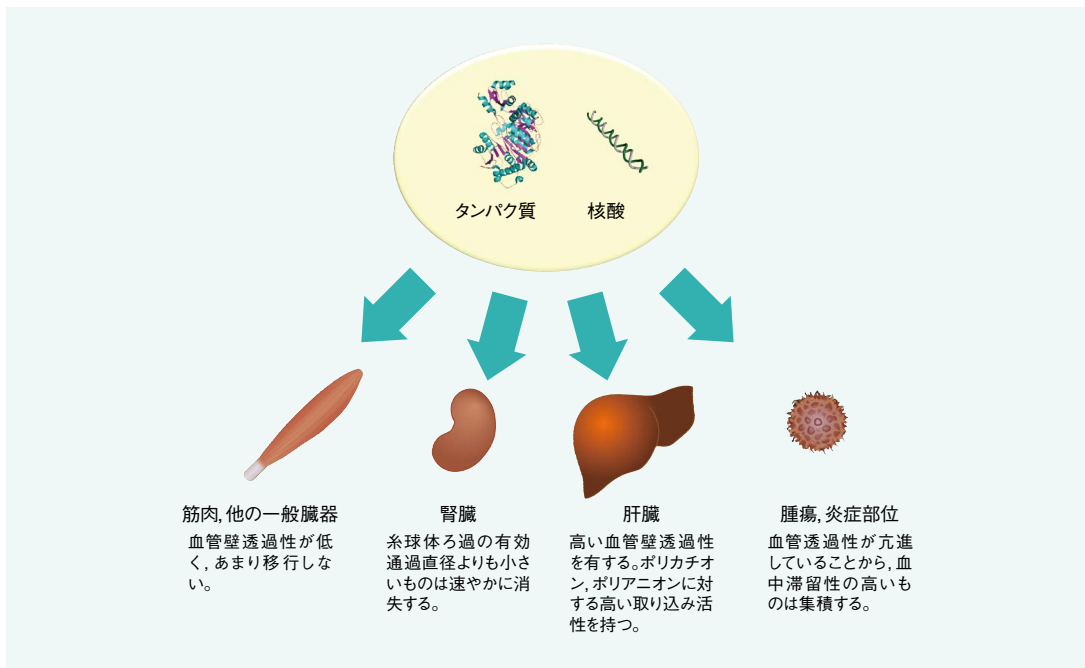
各種注入型コントロールドリリース製剤における薬物吸収プロセスと吸収の遅延化の機構 【図 2-12】

# 高分子医薬品と高分子特性を利用した DDS

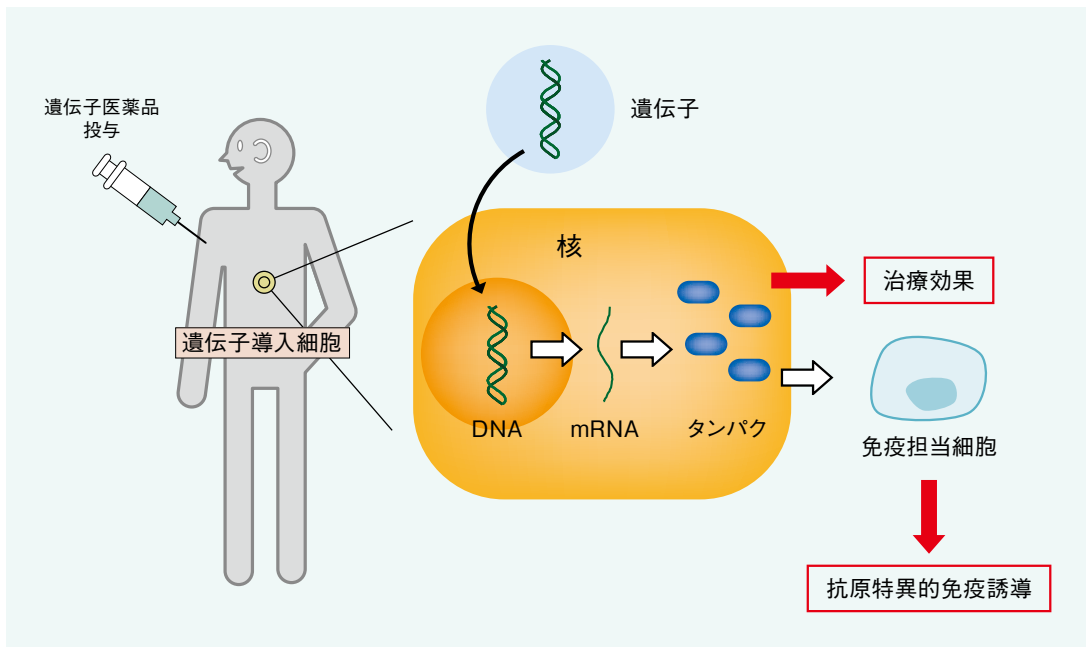
高分子特性を利用することで、タンパク質や核酸などの高分子医薬、または抗がん剤などの高分子化医薬の特定部位への送達が可能である。

## 1 高分子医薬

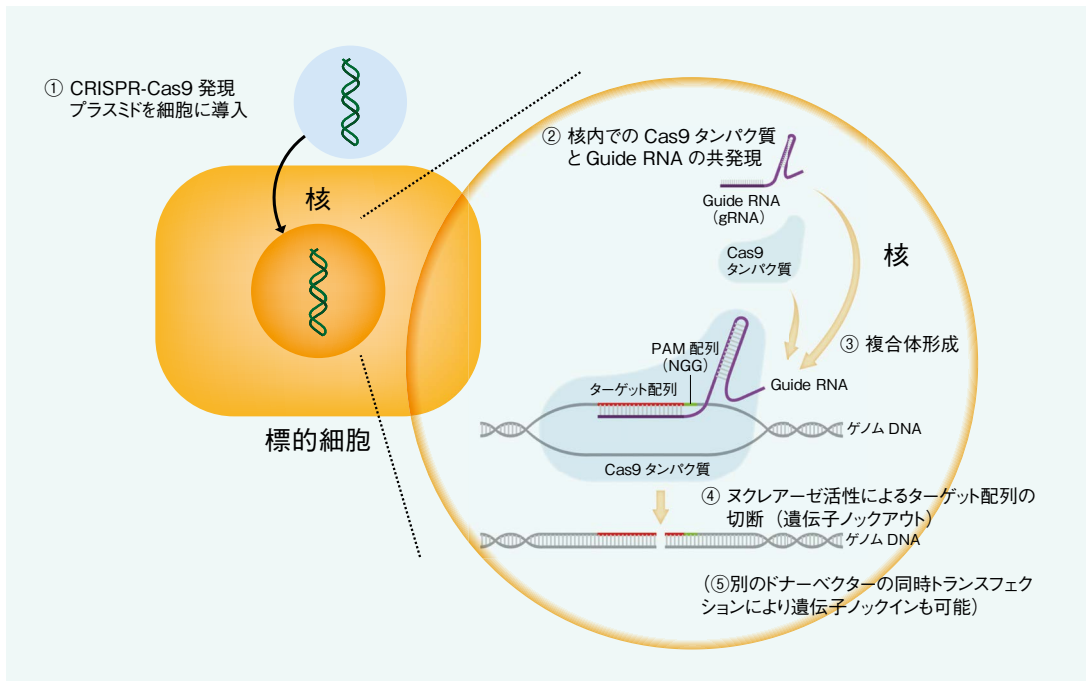
タンパク質や核酸、多糖に代表される高分子は、低分子物質とは異なる高分子に特徴的な体内動態特性を有する。中でも重要な性質として、血管壁の透過性が制限されるために、不均一な体内分布を示すことがあげられる(図6-1)。この特性を利用することで、生体内で特定の部位に選択的に送達できる可能性がある。多くの高分子が医薬品として実用化されており、サイズと電荷に代表される物性に依存した体内動態を示す。サイトカインなどの比較的分子量の小さいタンパク質の場合には、腎糸球体ろ過を受けることで速やかに消失することから、血中滞留性の増大を目的に他の高分子で修飾された誘導体が開発されている。アンチセンスオリゴやアプタマー、デコイ DNA 等の核酸医薬品も分子量は数万程度であり、高分子としての体内動態を示す。核酸はリン酸基に由来する負電荷が連続するポリアニオンであることから、ポリアニオンに対する取り込み活性の高い肝臓に速やかに取り込まれる傾向にある。



高分子・高分子医薬の体内動態特性 【図6-1】



遺伝子治療の基本原則【図8-1】

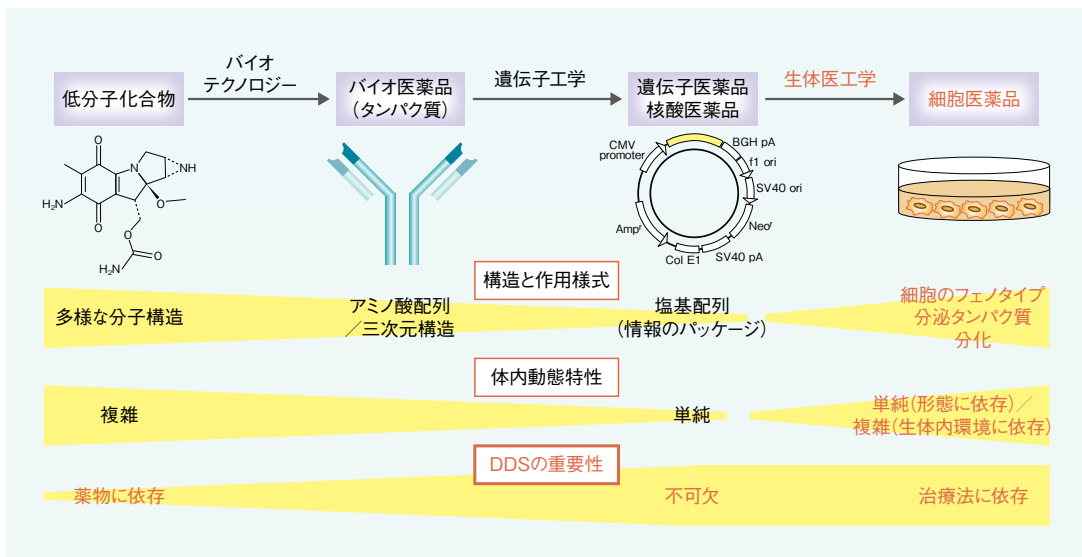


CRISPR-Cas9による標的的特異的遺伝子改変【図8-2】

# 再生医療，細胞治療と DDS

## 1 DDSの対象薬物：低分子から高分子， そして細胞へ

医薬品の開発は，歴史的に見ると，低分子化合物(化学合成品)から，バイオテクノロジーの発展に伴いバイオ医薬品(遺伝子組み換えタンパク質)へと変遷した。その後，バイオ医薬品をコードした遺伝子医薬品(プラスミドDNA)や遺伝子発現を制御する核酸医薬品も“医薬品”の概念に相当する物質として扱われている。このような医薬品の開発の歴史的な流れの中で，DDSは，これら3つのまったく性質の異なる対象物質(低分子薬物，バイオ医薬品，遺伝子・核酸医薬品)の体内動態の制御を実現するための方法論として重要な役割を果たしてきた。さらに最近では，再生医療や細胞治療に使われる細胞そのものも“細胞医薬品”として位置付けられるようになっており(図9-1)，この領域でもDDSは重要なテクノロジーと考えられている。



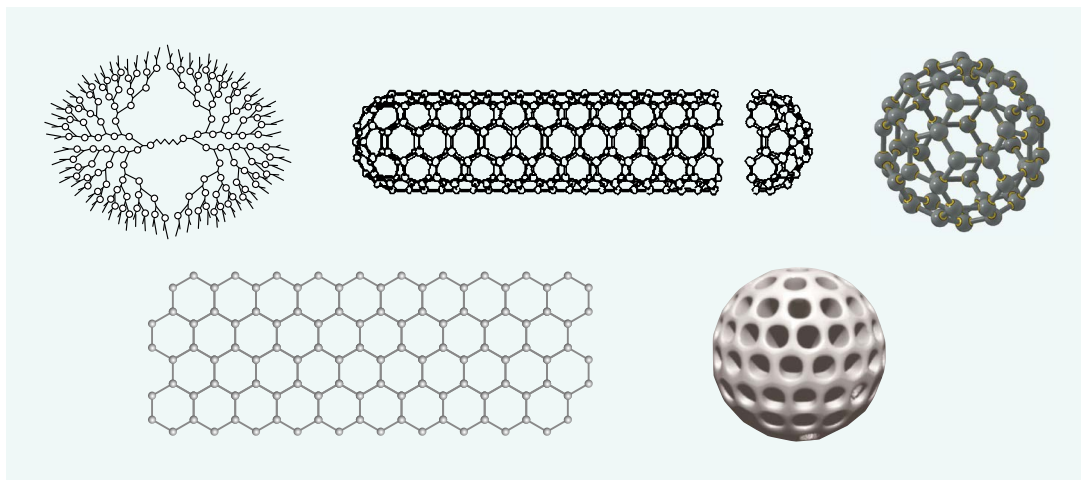
薬物治療の発展と DDS 【図9-1】

次世代型の DDS 技術として、新規素材を用いた DDS、外部刺激と組み合わせた DDS、イメージングとの融合技術を紹介する。

## 1 DDS に使われる新材料

これまでに、DDS のデバイスや薬物キャリアとして天然・合成を問わず、有機・高分子材料を中心に多彩な材料が使われてきた。材料の物性が DDS システムの性能に大きく影響する場合も多い。したがって、従来にない物性を有する新規材料を DDS に応用することが積極的に研究されている。

1980年代以降に注目されている新規材料の代表が図10-1に示す dendrimer、カーボンナノチューブ、フラーレン、グラフェン、金ナノ粒子、シリカナノ粒子であり、これらすべてについて DDS への応用が研究されている。本項では4つの例を紹介する(金ナノ粒子は10.2項で解説する)。

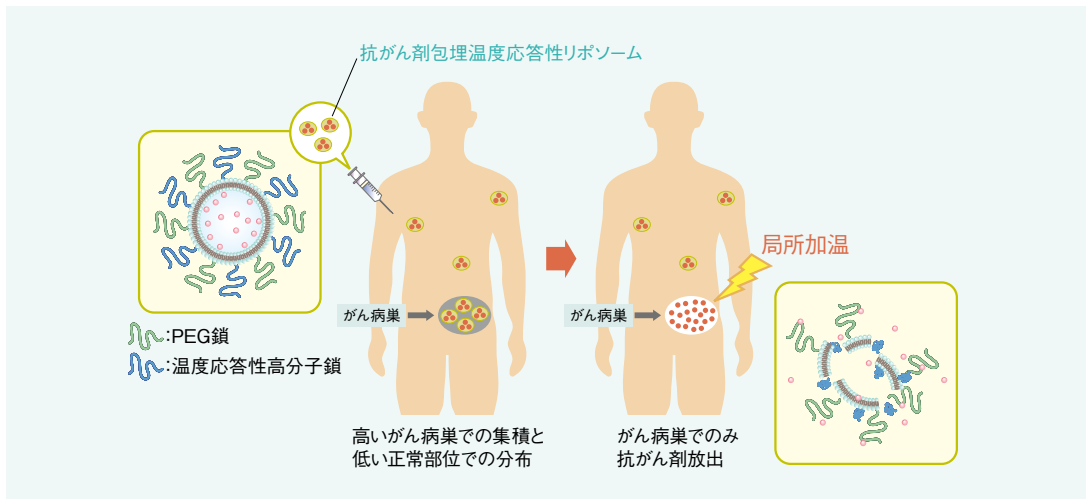


注目の新規材料 左上から dendrimer、カーボンナノチューブ、フラーレン、グラフェン、メソポーラスシリカナノ粒子【図10-1】

最初の例は dendrimer を用いた MRI (核磁気共鳴画像) 用の造影剤である。通常の合成高分子材料は、分子量が小さい分子と大きい分子の混合物である場合が多いが、図10-2左上に示す樹状の合成高分子である dendrimer は天然のタンパク質分子と同様に、単一の分子量からなる特徴を有する。

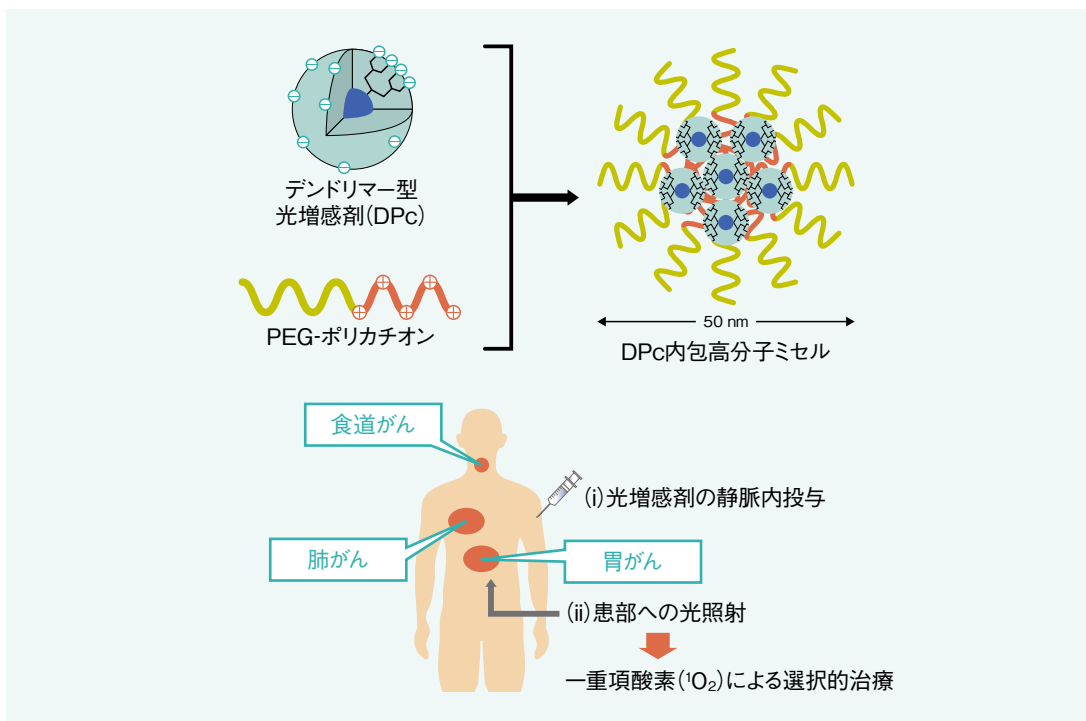
血管内に投与された造影剤が組織に移行する速度および腎臓から排泄される速度は分子量に大きく依存する。最良の画像を得るためには、目的とする臓器・組織に造影剤が高濃度で存在すると

ることで高い選択性の抗がん剤治療が可能になる。また、このシステムの優れている点は、短い加温で「瞬時に」薬物がほぼ全量放出できることにある。機能性高分子の巧みな応用といえよう。



温度応答性高分子で修飾したリボソーム【図10-9】（大阪府立大学・河野健司先生より提供）

第2の例は図10-10に示す光を外部刺激として使うもので、 dendrimer型の光増感剤を内包した高分子ミセルである。この光増感剤を高分子ミセルキャリアに内包させることで、固形がん組織にターゲティングした後、がん部位に光照射を行うと、光増感剤から一重項酸素を発生させてがん細胞を殺傷する。



デンドリマー型光増感剤内包高分子ミセルと光照射によるがん治療【図10-10】（東京大学・片岡一則先生より提供）



第97～101回の薬剤師国家試験に出題された DDS 分野の問題の概要【表1】

薬剤師国家試験の回数	問題番号	問題の概要	本書の該当ページ
第97回	問54	経口製剤の徐放化の目的を問う問題	Section 3, 78ページ
	問55	各種微粒子キャリアの中から設問の定義に該当するキャリア(リボソーム)を選択する問題	Section 2, 53ページ
	問283	各種医薬品添加剤の中から腸溶性コーティング剤を選択する問題	Section 3, 81ページ
	問285	特定の薬物(エリスロマイシンエチルコハク酸エステル)のプロドラッグ化の目的(消化管内での安定化)を問う問題	Section 1, 21ページ
第98回	問49	各種プロドラッグの中から特定の薬物(フルオロウラシル)のプロドラッグを選択する問題	Section 1, 21ページ
	問179	Higuchi 式に従って薬物を放出する放出制御型製剤の特徴を問う問題	Section 2, 38ページ
	問180	リボソームの特徴を問う問題	Section 7, 121ページ
	問281	特定の製剤(デバケン R 錠)を題材にマトリクス拡散制御システムの特徴を問う問題	Section 2, 38ページ, Section 2, 42ページ
	問283	特定の製剤(フェントステープ)の特徴を問う問題	Section 11, 176ページ
	問285	特定の製剤(アドエアエアゾール)を題材に経肺投与型製剤の特徴を問う問題	Section 5, 99ページ, Section 5, 100ページ, Section 11, 174ページ
第99回	問55	各種プロドラッグの中から設問の目的(消化管障害の軽減)に該当するプロドラッグを選択する問題	Section 1, 21ページ
	問178	ターゲティングの説明を求める問題	Section 2, 45ページ
	問179	特定の薬物を含有する製剤(DDS を含む全身あるいは局所製剤)の中から設問の目的(局所作用)に該当する製剤を選択する問題	Section 2, 30ページ, Section 4, 93ページ
	問283	特定の薬物(ベグインターフェロンアルファ-2b)を題材に PEG 化の目的を問う問題	Section 6, 111ページ
第100回	問55	各種放出制御技術の中から0次放出を示す技術(浸透圧ポンプシステム)を選択する問題	Section 2, 38ページ
	問281	特定の製剤(ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー)を題材に経肺投与型製剤の粒子設計の特徴を問う問題	Section 5, 100ページ
	問283	特定の薬物(バラシクロビル)のプロドラッグ化の目的(吸収改善)を問う問題	Section 1, 21ページ
第101回	問55	マトリクス拡散制御システムからの薬物放出プロファイル(Higuchi 式)を問う問題	Section 2, 38ページ
	問179	放出制御膜を持つ経皮吸収型製剤からの薬物放出プロファイル(0次式)を問う問題	Section 4, 95ページ
	問180	EPR 効果の説明を求める問題	Section 2, 53ページ
	問277	特定の薬物(インスリン)の懸濁性注射剤の特徴と血中薬物濃度推移を問う問題(水性注との比較)	Section 2, 34ページ
	問281	特定の薬物(フェンタニル)の貼付剤を題材に経皮吸収型製剤の特徴を問う問題	Section 4, 94ページ, Section 11, 176ページ