

## 特集②

## ドラッグデリバリーシステム (DDS) の研究開発動向

客員研究官 丸山 典夫\*  
 材料・製造技術ユニット 多田 国之



## 1. はじめに

病気を抱える人に、その対症療法として外科的な手術あるいは薬物療法による治療が行われている。これまで薬物は定期的な服用や筋肉および静脈への注射によって全身へ投与されている。注射による投与は疼痛や組織傷害を引き起こすことがあり、経口投与は性別、年齢および病状など個体差に応じた投与が困難である。また、投与された薬物は患部のみでなく正常細胞（組織）にも分布し、肝臓の代謝などにより減少する。このため、投与量のごく一部しか患部に達して作用せず、正常細胞に分散した薬物は、副作用の原因となる。そのため、薬物の1回の服用や注射だけでは長時間有効な血中濃度を維持できず、必要量よりはるかに多くの量を繰り返し投与しなければならない。

近年、薬物の過剰投与および副作用を抑制して、より安全に、効

果的に薬物投与を行う手段として、“必要最小限の薬物を、必要な場所に、必要なときに供給する”ドラッグデリバリーシステム（Drug Delivery System, DDS）の研究が活発に行われている。DDSには薬物を体内でゆっくり溶かすことを目的とする方法と血流に乗せて目的とする患部まで薬物を送る方法がある。これらの方法の実用化には、薬物の改良だけでは困難であり、薬物を担持する高分子材料あるいは無機材料などマトリックス材料の開発が必要となる。また、薬物を血流に乗せて患部の毛細血管まで運ぶ場合、毛細血管の直径は約5  $\mu\text{m}$ であること、薬物の吸収性は薬の粒子径が小さいほど高いことを考えると、薬物とマトリックス材料を含めた大きさを数nmから最大でも200 nm（1 nmは10億分の1 m）にする必要がある<sup>1)</sup>。

がんおよび再生医療などを対象としたDDSについては、薬物を担持する高分子ミセルあるいはリポソームなどを利用する研究が著しく発展し、数々の臨床試験が行われている。消化器系を対象とした生体内診断・治療およびDDSについて、実用可能なMEMSが開発されている。このように現在DDSの研究開発は大きく実を結ぼうとしている。さらに、DDSは厚生労働省の科学技術政策において「先端科学技術の開発と応用」（ナノメディシンプロジェクト）で取り上げられるなど、研究開発において大きく飛躍する時期を迎えている。

そこで、本報告では、DDS研究開発の現状を紹介するとともに、将来のDDS像を考え、そのための研究開発の必要性および研究体制の整備の必要性を論じる。

## 2. DDSにより期待される効果

治療および医薬品開発の立場からDDS技術によってもたらされる効果として次のような効果が期待される<sup>2)</sup>。

- ①特定の作用だけを取り出すことや、特定の作用の発現を抑え込むことができる。（作用の分離）
- ②効果がよりの確なものとな

- り、投与量の削減や適用拡大が期待できる。（効果の増大）
- ③副作用のためドロップアウトした化合物を薬として蘇らせることもできる。（副作用の軽減、安全性の増大）
- ④医療従事者や患者の負担が軽減し時間的ゆとりの解消になる。（使用性の改善）
- ⑤製品のライフサイクル延長、

医療費の軽減が可能となる。（経済性）

また、DDSの研究開発は生体メカニズムの理解の深まりと材料設計技術の高まった結果、新しい治療法である遺伝子治療、再生医療およびゲノム製剤の利用においても、より効果的に、より安全に治療できることが期待されている。

### 3. これまでのDDS

DDSには図表1<sup>3)</sup>に示すようなさまざまな仕組みが考えられ、いくつかのDDSが実用の段階に到達している。DDSを考える上で薬剤を担持する材料が重要であり、特に血中投与の場合薬物を担持する材料には次の特性が必要とされる。

- ①小さな粒径(100 nm)で大きな薬物容量。
- ②高い水溶性。
- ③高い構造安定性。
- ④役割を果たした後の、生分解性、生体吸収性。

このような特性を兼ね備えた高分子あるいは無機材料が開発され、以下に紹介するDDSが現在までに実用化されている。DDSは大きく分けて薬物を一定期間にわたって一定速度で放出する徐放化(薬物の徐放化)と目的とする患部に選択的に輸送するターゲッティング(薬物のターゲッティング)に分類できる。

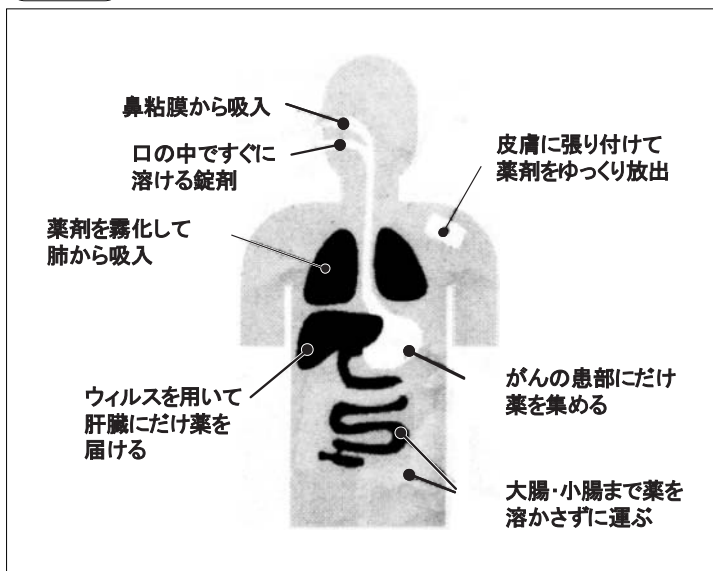
#### (1)薬物の徐放化

薬物徐放の目的は薬物の血中濃度を長期間一定に保つことである。薬物徐放の基本原理には、図表2に示すようなリザーバー型と、モノリシック型がある。

リザーバー型は薬物を包んでいる高分子膜の薬物透過性により透過量を制御する方法であり、モノリシック型は薬物を高分子あるいは無機物マトリックス中に分散させることにより薬物の拡散を制御する方法である。

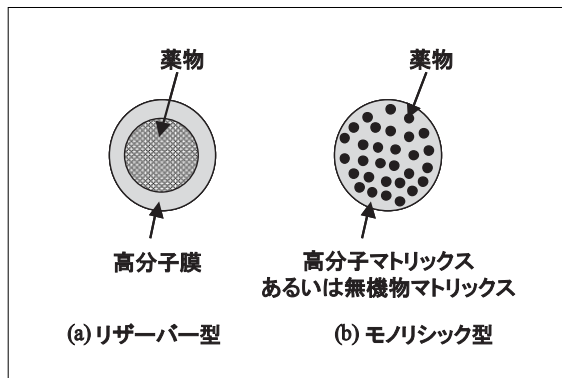
通常の方法で投与された薬物の血中濃度は、時間とともに投与回数に応じて、図表3に示すようにのがざり刃状に変化する。薬物を投与した直後には血中濃度が急激に高まり、場合によっては薬物の副作用の危険性がある濃度にまで

図表1 さまざまなDDSの仕組み



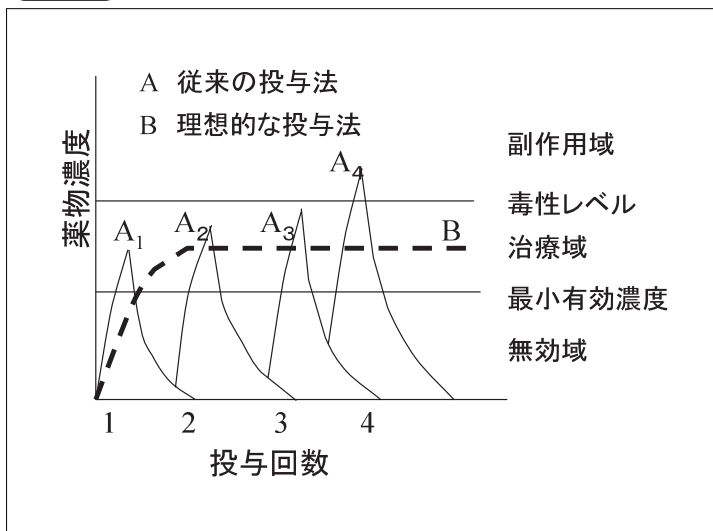
(日経ホームページ <http://www.nikkei4946.com/today/0105/12.html>)

図表2 薬物徐放の基本メカニズム



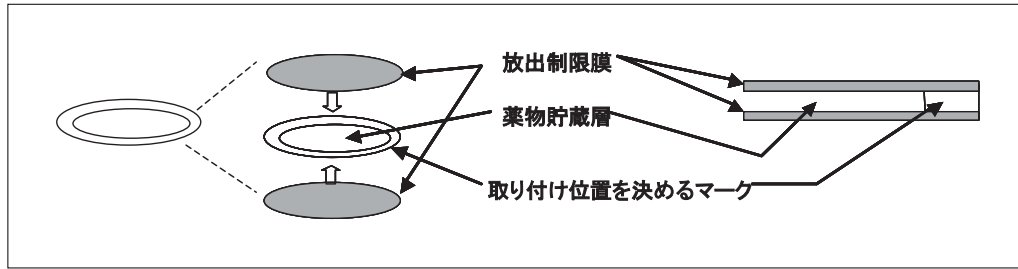
(科学技術動向研究センター作成)

図表3 薬物の血中濃度の時間的変化



(科学技術動向研究センター作成)

図表4 Ocusart システム (緑内障治療)



(科学技術動向研究センター作成)

達する。一方、血中の薬物は各組織で代謝され、また排泄などにより濃度は減少する。必要最低限の濃度を下回ってしまうと治療効果は全くなくなってしまう<sup>4)</sup>。

T. Higuchi (ユタ大学) と A. Zaffaroni (Alza社) らは、図表4に示すように緑内障の治療薬である Pilocarpine をエチレン-酢酸ビニル共重合体(EVA)に包含させ、それをコンタクトレンズのように装着すると薬物の効果が4日から7日持続できる Ocusert システムを1974年実用化させ、日本では1981年に上市された。このシステムの売上高は全世界で年間600億円以上である。その他に貼り薬のように皮膚からの吸収を制御する PEVA 膜に取り組んだ経皮吸収システム (Transdermal Therapeutic System, TTS) である狭心症薬のニトログリセリンや高血圧症薬のクロニジン (Catapres-TTS) などが1989年に実用化されている。さらに、最近では禁煙を助けるような TTS (ニコチネル TTS) も1998年に実用化されている。このタイプの DDS は副作用などの不都合が生じた場合、簡単に使用を中止することができるなどの利点があるため、実用化まで急速に進んだものと思われる。

前立腺がん治療薬として武田薬品は4週間薬物の血中濃度を保持することができるリュープリンを1992年に実用化した。それは、世界70カ国以上で使用され、年間売り上げは1500億円以上にのぼる。さらに、薬物を封入する材料

を替えることにより12週間薬物の血中濃度を保持することができるリュープリンSR注射キット11.25が2002年8月に実用化された<sup>5)</sup>。

糖尿病患者はインスリン注射を毎日数回余儀なくされている。しかし、1953年にノボ社 (デンマーク) の易溶性と難溶性2種類のインスリン結晶を混合することにより、注射の回数を1日1回にすることが可能となった。インスリンの場合、過剰に投与されて血中グルコース濃度が低くなりすぎると脳に機能障害を起こすなど生命が極めて危険な状態 (低血糖症) となるため、グルコース濃度に応じて適量のインスリン投与を行う必要がある。そのために、血中グルコース濃度に応じてインスリンを放出する材料およびシステムの研究開発がなされているが、実用化には至っていない<sup>4)</sup>。

## (2) 薬物のターゲッティング

薬物のターゲッティングはミサイル療法ともいわれ、炎症部位やがん細胞などを標的として薬物を効率よく送って薬効を発揮させる方法である。水島裕 (東京慈恵会医科大学・DDS研究所) は、多重構造の人工リン脂質膜内部に薬物を封じ込めた微粒子 (リポソーム) を用いたリポ製剤を1988年に開発した。これは世界初のターゲッティング製剤として注目された。リポ製剤は脂肪の微粒子が動脈硬化の起きている血管や炎症部位によく集まる性質を利用してお

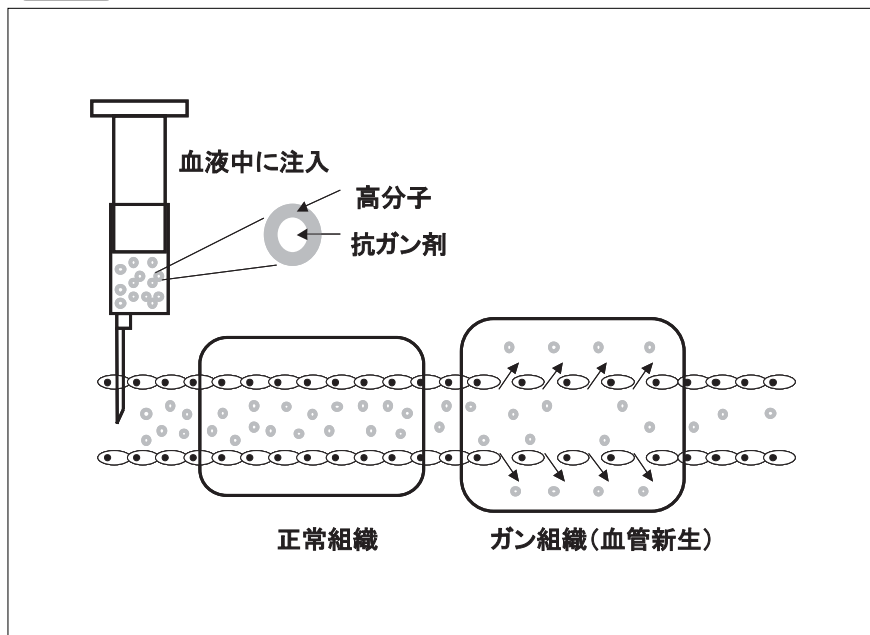
り、脂肪微粒子の中に動脈硬化によく効くプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) を封入したり PGE<sub>1</sub> 製剤 (第1世代) が実用化された。1992年以降最近まで我が国での、年間売上高は約350億円を維持している。PGE<sub>1</sub> 製剤は薬物を大豆油中に封入し、表面をレシチンにより被覆したものである。上記製剤以外にステロイドホルモン、非ステロイド性鎮痛消炎剤が実用化されている。現在、PGE<sub>1</sub> をエステル化した第2世代の PGE<sub>1</sub> 製剤に関して、三菱ウェルファーマ(株) が米国および日本国内において、臨床第2相および第3相試験中である<sup>6)</sup>。

一方、がん細胞への薬物のターゲッティングの研究開発は、これまでがん細胞との抗原-抗体反応を利用し抗がん剤をがんに集積させようとするアクティブターゲッティングの原理に基づいて行われてきた。実験室レベルでにおいて一定の成果が得られているが、動物実験においては成功していない。それは、目標とするがん抗原に類似の抗原が血液中および他の正常細胞表面に存在するので、目標部位に必要な量の薬物を集中できないためである。

1986年に前田浩 (熊本大学大学院医学研究科) らによって EPR 効果 (Enhanced Permeation and Retention effect) が提唱されてからは、固形がんに対するターゲッティング研究は大きく変化した。図表5に示すようにがん組織にある新生血管は正常組織の血管に比

べて物質透過性が高いため、分子サイズの大きな高分子化合物がより多くがん組織に透過・移行する。さらに、がん組織ではリンパ管による高分子化合物の回収機構が不完全なため、高分子化合物はがん組織内に滞留し易い<sup>7)</sup>。これをEPR効果という。本効果により、がん細胞に血中の薬物を取り込ませるパッシブターゲッティングが行えるようになった。これにより、1986年以降の固形がんに対するターゲッティングは、それまでの抗原-抗体反応によるアクティブターゲッティングに対し、肝臓、腎臓での代謝を抑えることおよび徐放を利用したパッシブターゲッティングとして新たなスタートをきった。

図表5 抗がん剤の固形がん部位への選択的デリバリー (EPR効果)



(科学技術動向研究センター作成)

## 4. 現在のDDSの研究開発状況

先に述べたように、これまでのDDSの研究開発は薬物の徐放と目的とする患部へのターゲッティングに分けられ、それぞれ個別に行われてきたと考えられる。しかし、固形がんのターゲッティングにおいてEPR効果が提唱されてから、単なるがん細胞へのターゲッティングのみでなく徐放機能を伴ったシステムの研究開発が行われるようになった。

### 4-1

#### 我が国のDDSの研究開発状況

##### (1)がん細胞へのターゲッティング

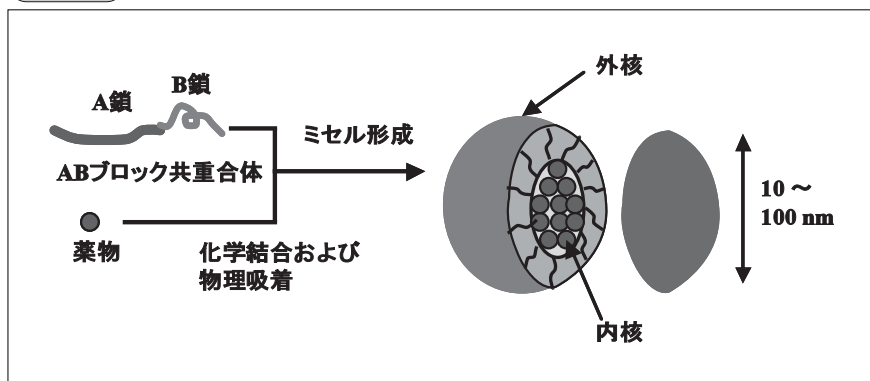
片岡一則(東京大学大学院工学研究科 兼任 物質・材料研究機構生体材料研究センター)らは、抗がん剤のアドレマイシンを内包した高分子ミセルを用いて生体内での抗がん活性の著しい増進を得、がん組織への選択性の高い集積を確認している。これは、図表6に示すようにアドレマイシンをA鎖にポリエチレングリコー

ル、B鎖にポリアスパラギン酸を用いたブロック共重合体のB鎖部分に化学的に結合させて、A鎖を外殻とする直径数十nmの粒子径の揃った高分子ミセル(集合体)を形成させ、その内核にもアドレマイシンを物理的にも吸着させたものである。

ヒトの大腸がん細胞を移植したマウスにアドレマイシンを内包した高分子ミセルを含む水溶液を投与すると、EPR効果によりがん細胞でのアドレマイシンの集積度はアドレマイシンだけを投与

した場合の集積度に比べ十数倍と高く、高い制がん効果を確認している。現在、臨床第1相試験が進行しており、固形がんへのターゲッティングDDSとして高く期待されている。さらに、高分子ミセルのシステムは、シスプラチンや他の難水溶性抗がん剤にも容易に適用できる汎用性の高いシステムである。本システムは治療用タンパク質をコードしている遺伝子をミセルに内包し、目的とする細胞内に効率よく運搬する遺伝子治療材料としても研究されている。

図表6 薬物を内包した高分子ミセル



(科学技術動向研究センター作成)

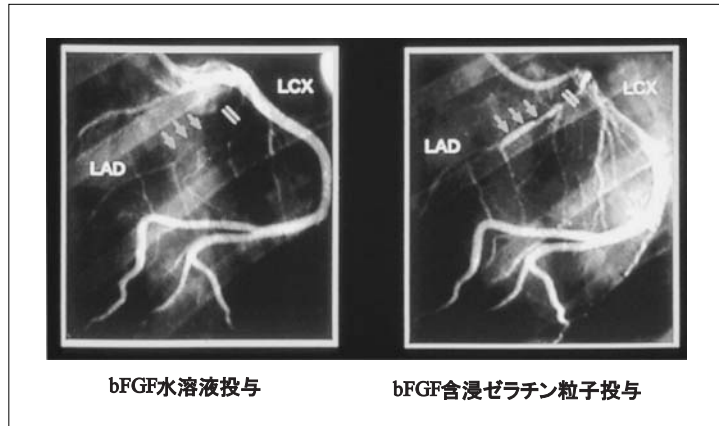


**(2)再生医療への応用**

血液細胞以外のほとんどの細胞は、生体内では細胞外マトリックスと呼ばれる増殖・分化のための足場材料に接着している。生体組織が大きく欠損した場合、この足場も失われるため、欠損部に細胞のみを補填しても組織の再生は望めない。そこで、組織を再生させるためには、欠損部において細胞の仮の足場を提供するとともに、その細胞を増殖させるための細胞増殖因子を用いる必要がある。しかしながら、細胞増殖因子はタンパク質であり、生体内での寿命は短く不安定である。これらのことを解決する方法として、生体吸収性材料に細胞増殖因子あるいはその関連遺伝子を内包させ、再生部位で徐放化すれば組織の再生が促進されると考えられている。DDSを利用した再生医療の研究は活発に行われており、ここではその一部を紹介する。

①生体吸収性高分子ハイドロゲルを用いた細胞成長因子の徐放化  
ゼラチンやコラーゲンあるいはヒアルロン酸、アルギン酸などの高分子混合物を架橋することによりハイドロゲルを作製し、細胞成長因子の水溶液を凍結乾燥高分子ハイドロゲル内に

図表7 bFGF含浸ゼラチン粒子の心冠動脈に対する効果



(京都大学再生医科学研究所 生体組織工学研究部門 生体材料学分野 田畑研究室ホームページ <http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/te02/studies/research/heart.html>)

固定化する手法である。生体内でハイドロゲルは時間とともに分解するが、その分解速度はハイドロゲルの架橋の程度によってコントロールできる。

田端泰彦(京都大学再生医科学研究所)らは、生体内に毒性の小さい生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを利用した細胞増殖因子の徐放化の研究を進めている。血管新生因子の1つである塩基性繊維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)をゼラチンハイドロゲルから徐放することにより、血管新生を誘起することができると考えている。心臓の冠動脈の再生を試みるため、イヌの心臓の左前下行枝分岐部を結紮した

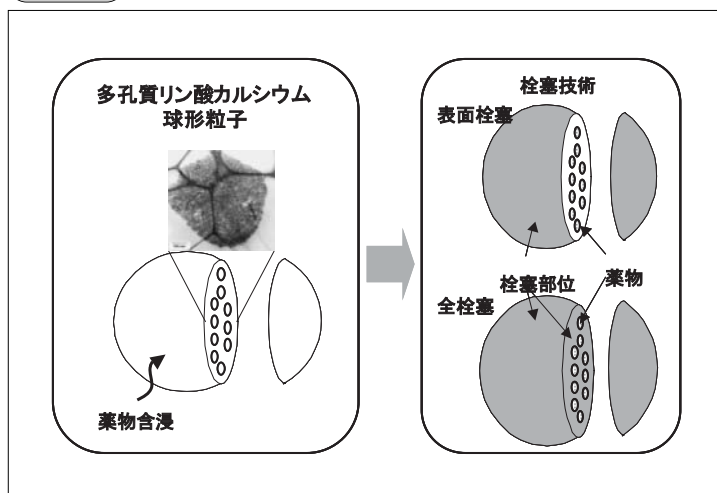
1週間後にbFGF含浸ゼラチンハイドロゲル粒子を投与すると、図表7<sup>8)</sup>に示すように投与1週間後に心筋内で血流の再開があり、血管新生が起きていることが確認されている。この手法は虚血疾患あるいは移植細胞への酸素および栄養を供給し、機能維持のために極めて有用な手法である<sup>9)</sup>。

②生体吸収性無機材料を用いた細胞成長因子の徐放化

水島裕、田中順三(物質・材料研究機構生体材料研究センター)らは、リン酸カルシウムや炭酸カルシウムのような生体内の硬組織中に存在する材料を用いた再生医療用の担体材料の開発を行っている。これらは生体内で薬物を徐放した後に、担体が生体内で溶解し、かつ溶解後に生体内に毒性を示さないことが特徴である。炭酸カルシウムを用いた製剤ではステロイドホルモンや塩基性タンパク質の徐放に成功している。

さらに、近年、生体硬組織(特に骨)に存在するアパタイト微粒子(1~10 μm)多孔体への薬物除法(栓塞)技術を開発している。これは図表8に示すようにリン酸カルシウム微粒子多孔体中に薬物を封入した後、表面および内部の孔を多糖

図表8 無機材料を用いた徐放システム



(科学技術動向研究センター作成)

類や炭酸カルシウムなどの生体毒性のない材料で塞ぎ、徐放性を高めたものである。皮下および筋中でのタンパク質製剤の徐放、局所投与、局所滞留性徐放などの再生医療用薬剤への応用が可能である。赤血球を増加させるエリスロポエチンや脳の線条体ニューロンの生存に必須な脳由来神経栄養因子の2週間にわたる徐放などに成功している。これらの製剤はリン酸カルシウムの優れたタンパク質吸着特性に着目した製剤であり、今後数多くのタンパク質製剤への応用が期待されている。

### (3) 遺伝子治療への応用

現在、遺伝子治療において多くの場合、遺伝子導入剤（運び役）として無毒化したウイルスが用いられている。しかし、ウイルスの毒性を完全にとり除けなかったり、ウイルスが後から突然変異を起こして毒性を獲得する場合がある。このようなことから非ウイルス性遺伝子導入剤の研究開発が進められている。

片岡一則らは遺伝子を取り込んだリン酸カルシウムの周りを、生体になじみやすいポリエチレングリコールを主成分とする高分子で覆った非ウイルス性遺伝子導入剤を開発している。これをヒトの培

養細胞と一緒に混ぜ合わせると遺伝子導入剤は自然に細胞に取り込まれる。カルシウム濃度が低い細胞内において、取り込まれた遺伝子導入剤からリン酸カルシウムが溶けだし、遺伝子を放出することが期待できる。試験管実験でこの遺伝子導入剤は細胞に遺伝子を導入することができ、細胞に対する毒性がないことも確認されている。今後マウスなどの動物実験を始める予定である。

中西真人（産業技術総合研究所 ジーンファンクション研究ラボ）らは、センダイウイルスの膜融合活性を利用した膜融合リポソームにより、ヒトの遺伝子治療に必要な新しい遺伝子導入系を開発することを狙っている。センダイウイルスは宿主細胞を殺すことなく、非常に安定に感染を続けることができる性質を持っている。そのセンダイウイルスを使って作られた膜融合リポソームは、その外膜がセンダイウイルス由来で、細胞膜に直接融合するためにその内部の物質を細胞に送り込むことができる。

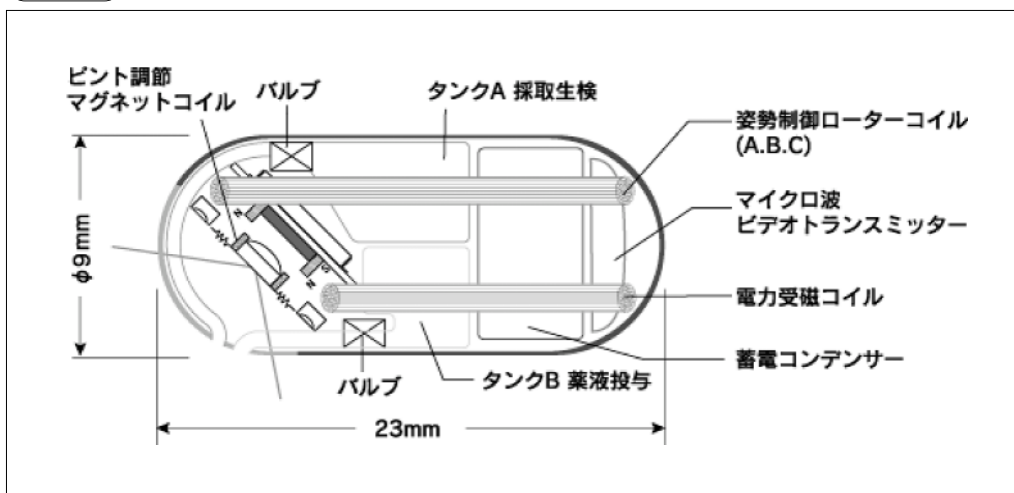
### (4) 薬物ターゲティング MEMS

MEMS (Micro Electro-Mechanical Systems) を用いた薬物のターゲティングに関しては、図表9に示すような「ロボット潜水艇

が体内に入り診断と治療を行う」というキャッチフレーズで、カプセル型のバッテリーレスの消化器系内視鏡「NORIKAv3」<sup>10)</sup> が医療用カメラメーカーのアールエフ社（日本）によって2002年秋発表された。NORIKAv3は図に示すように、9φ×23mmのカプセルに電力受磁コイル、蓄電コンデンサーを内蔵し、患者の体外から電波でカプセルおよびカメラの駆動制御を行うことができる。撮影イメージセンサーにCCD素子を採用し、白色と赤外線ライトに加えて波長の異なる照明を組み合わせることにより、ホームビデオ並の高画質の動画を観察することができる。さらに、カプセル内に全体積の40%を占める2つのタンクが装備されており、専用のバルブ制御により任意の位置で薬液を投与することができ、消化器系のDDSとしての機能も持っている。NORIKAv3は、カプセルの価格が100米ドル、体外コントロール装置が1万ドル程度で販売される予定である。2002年12月には臨床試験に向けてサンプル出荷される。

一方、循環器系を対象とするMEMSに関しては、毛細血管の直径が5 μmと細いため、MEMSの大きさは数百nmでなければならない。このようなサイズのMEMSを作製することは現在の

図表9 消化器系 MEMS



(アールエフ株式会社ホームページ <http://www.RFNORIKA.com/index1.html>)

ナノテクノロジーを駆使しても困難であると考えられる。そこで、ナノ構造体の形態変化を利用したナノマシンをリポソームや高分子ミセルなどに修飾することで薬物ターゲティングナノマシンとする研究がなされている。この場合、薬物放出を制御するバルブが分子の形態変化などにより開閉することなどが考えられている。

#### 4 - 2

### 欧米のDDSの研究開発状況

DDSの研究開発は、欧米においても日本と同様にがん治療、遺伝子治療、再生医療およびエイズ治療への応用を目指して活発に進められている。各国のDDSの研究においても、用いられている高分子構造は、ミセル、 dendritic (樹状構造) およびリポソームなどである。これらの高分子構造は他の構造に比べ多量の薬剤を運搬することができるという特徴がある。高分子構造と薬物の組み合わせによって目的とする患部へのターゲティングおよび徐放の研究が行われている。例として次のようなものがあげられる<sup>11)</sup>。

#### (1)がん細胞へのターゲティング

●英国の R. Duncan (Cardiff Univ.) らは、ポリエチレングリコールおよびN-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリル

(親水性ポリマー) に抗がん剤をペプチド結合させ、血液中を24時間循環するようにして、固形がんおよび転移性がん組織への抗がん剤を開発している。

- 米国の James R. Baker Jr. (Univ. of Michigan), Jean M. J. Frechet (Univ. of California, Berkeley) らは、数nmと粒子径が小さいためより組織に到達しやすい考えられている dendritic (樹状構造) に、抗がん剤のシスプラチンやメソトキセートを結合させての使用をすでに検討している。
- 米国の Glen. S. Kwon (Univ. of Wisconsin) らは、ポリエチレングリコール-ポリ(L-アスパラギン酸アミド)の直径30-50nmのミセルと抗エイズ薬剤アンフォラリシンBとの組み合わせによって、エイズ治療への使用を検討している。

#### (2)再生医療への応用

- スイス工科大学の Jeffrey A. Hubbell (ETH) らは、フィブリンのように生体内で液体からゲル化する材料を用い、その中に細胞の増殖に必要な因子(VEGFなど)を取り込むことにより、血管新生、骨再生および神経再生などの再生医療への応用を検討している。

#### (3)遺伝子治療への応用

- 英国の Alexander T. Florence (Univ. of London) らは、 dendritic (樹状構造) や dendritic (樹状構造) スなどの dendritic (樹状構造) マー凝集体(複合体)を作り、DNAを結合させ遺伝子導入剤としての応用を試みている。

#### (4)薬物ターゲティングMEMS

- イスラエルのギブニイメージ社は、電池駆動式のカプセルカメラ「M2A」を2002年5月に発表した。しかし、画像解像度、電池の寿命およびカプセルが体内に残留した場合、電池の化学物質の影響などいくつかの指摘を受け、それを解決するには数年かかるかとされている。

上述のように、欧米においてもDDSに関する研究開発は広範囲に活発に行われている。我が国のDDS研究開発の一般的評価は、DDSの概念が生まれた1950年代頃においては、新薬の開発に対する評価の方が高く、DDSに対しての評価が適切になされなかった。そのためDDS研究開発の水準は欧米と比較して一歩遅れていた。しかし、新規なDDSに対する評価が広く認められるようになった1980年代以降著しい発展がみられ、現在では欧米に劣ることなく、同等あるいはそれ以上の水準と思われる。

## 5. 国の取り組み

1980年代から1990年代においてDDSの研究開発は、主に文部省科学研究費補助金(科研費)で行われていた。なかでも1982年から6年間特定研究(鶴田禎二:東京大学名誉教授)らによってDDS用の材料研究開発が行われた。さらに1999年度から3年間「特定領域研究(A)」、「バイオターゲットングのための生体分子

デザイン」(領域代表者小林猛:名古屋大学大学院工学研究科)において、ターゲティング機能を化学的視点からとらえ、工学的に構築し直す研究が行われた。

2002年度の厚生労働省における科学技術政策の研究課題「先端科学技術の開発と応用(ナノテクを医療に应用するナノメディスンプログジェクト)」において取り上げ

られている。ナノテクノロジーの医療分野への応用として循環器疾患などの病体の解明や細胞レセプターの機能解明によるDDS開発、ナノデバイスの医療分野への応用として小型精密治療機器の研究開発が国際競争力強化の観点からも重要なものとして進められている。

科学技術振興事業団では戦略的創造研究推進事業(CREST)の



研究領域「化学・生物系の新材料等の創製」において、「ナノスケールでの化学や生物系の革新的な機能材料、分子機械、バイオ素子、バイオセンサ技術の創製を目指して」(研究総括相澤益男;東京工業大学)の一環として平成13年度に「遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製」が片岡一則らによって提案され取り上げられている。この研究は、遺伝子を始めとする様々な医薬品を体内の狙った組織に運び、治療や診断を行う安全で高機能の「遺伝子ベクター」を、合成高分子や脂質分子的に確かな自己組織化に基づいて作り出すことを目的としている。

さらに、平成14年度においても「ソフトナノマシンの高次機能構造体の構築と利用」(研究総括宝谷紘一;名古屋大学大学院理学研究科)において原口徳子(独立行政法人通信総合研究所)らの提案「遺伝子デリバリーシステムとしての人工細胞核の創製」が取り上げられている。この研究は、染色体の周りに核膜が形成される機構を明らかにし、この原理を利用して特殊機能を持った人工細胞核を創ることにより、遺伝子治療や薬物投与などに役に立つ特殊機能を持った遺伝子デリバリーシステムの開発を目指している。

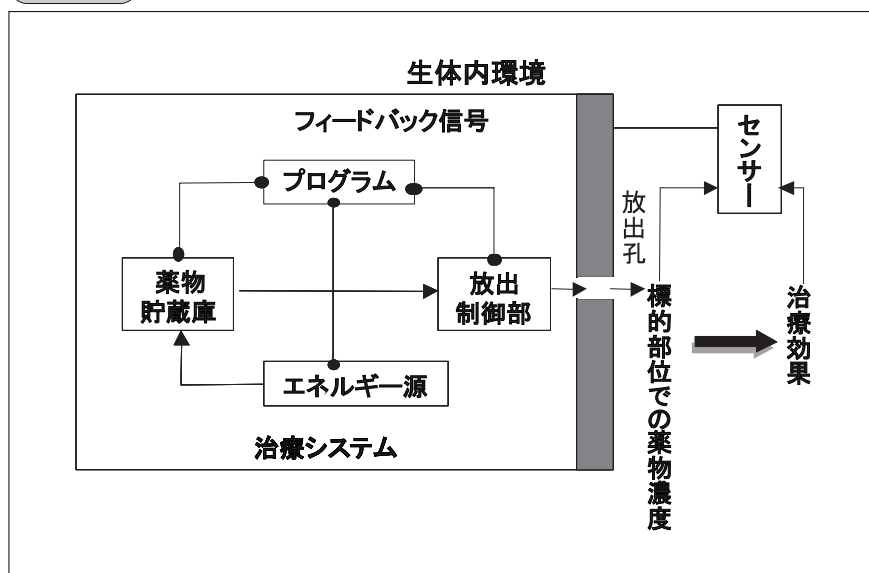
また、独立行政法人物質・材料

研究機構では、高度医療社会の実現を目指して平成13年10月に生体材料研究センターが発足した。同センターでは、DDSに関しても、高分子ミセル構造のがんへのターゲティングおよび遺伝子治療への応用、無機材料の再生医療への応用を考えた研究開発を行うなど、幅広く総合的に生体材料の研究開発を行っている。現在、工学系20大学(海外4)、医学系15大学(海外2)および企業15社(海外2)との共同研究を進めており、日本の生体材料研究開発の中心的拠点となることを目指している<sup>12)</sup>。

## 6. 将来のDDS像

将来のDDSに望まれることは、生体内での薬物の移行や反応を患者の個体差に応じ、どれだけの量を、どの様な速さで、どこで、いつ薬物を放出するかを制御することである。例えば、糖尿病治療の場合、先に述べたように血中のグルコース濃度に応じてインスリンを放出する必要がある。そのための理想的な薬物制御放出システムとして図表10に示すようなシステムが考えられている。その実現には次のような機能を併せ持つ必要がある。

図表10 理想的な薬物制御放出システム



(科学技術動向研究センター作成)

- ①治療効果および薬物濃度に対するセンシング機能(センサー開発)
- ②情報処理、放出パターンを設定できる機能(情報処理開発)
- ③上記設定に基づく精密放出機能(精密放出装置開発)

これら①から③の機能を保持する材料の信頼性・安全性が保たれることも必要条件である。

そのためには薬物と組み合わせ

る高分子および無機材料などの材料科学の研究開発が重要であることはもちろん、センシング機能や微量分析、精密機械工学などの発展が必要となり、次のような研究開発の取り組みが考えられる。

- ナノ構造体の形態変化を利用したナノマシンをリポソームや高分子ミセルなどに、薬物

およびセンシング機能をもつタンパク質などを修飾し、分子の形態変化によるバルブを伴うターゲティング用ナノマシンの開発研究。

- センシング機能、情報処理および精密放出装置を伴う薬物放出MEMSの研究開発。



## 7. DDS製剤の審査の現状

厚生労働省における「DDS製剤の審査」についてはあまり検討されていない。「DDS製剤の審査」の現状は下記の通りである<sup>13)</sup>。

- 平成11年4月の局長通知では、新有効成分、新配合剤、新投与経路、新効能、新剤形、新用量の規定はあるが、特にDDS製剤について定めたものはない。
- DDS製剤にもっとも関連があると思われる新剤形については、毒性試験、薬効薬理・一般薬理試験が不要となっているが、すぐれたアイデア・

技術により効果が著しくなったDDS製剤の場合、これらの試験は必要である。

- DDS製剤の後発品に関して、製剤成分が異なっている場合でも、通常の後発品と同じように審査・認可されている。
- 徐放製剤の評価のガイドラインは昭和63年にだされているが、以降検討されていない。

などである。

このような背景から日本DDS学会は1999年7月に「DDS製剤審査のガイドライン案」を厚生省に提出した。このガイドラインは

DDS製剤の特徴をよく把握し、論理的に必要な基礎・臨床試験は十分行うことはもちろん、不必要なものは省略して審査期間を短縮することを示すものである<sup>13)</sup>。

現実問題として製薬メーカーが開発した新薬に関しては、我が国における新薬の審査期間が長いため、欧米で審査を経て逆輸入する場合もある。我が国の新薬の審査期間が長いことが製薬の実用化を遅らせ、さらには医療産業競争力が欧米に比べて低い原因となっていると思われる。

## 8. おわりに

これまで述べたようにDDSの研究開発は、徐放型では容易に開発可能なものはほぼ出そろい実用化されている。これまで停滞していたがん細胞などへのターゲティングに関して、最近飛躍的に発展しており、その成果が臨床応用されるに至っている。再生医療や遺伝子医療においては、遺伝子のみならず細胞までもが薬物と考えられ、目的とする患部までこれらを運ぶシステムが求められている。また、消化器系のDDSとして使用することが可能なMEMSが開発された。このような状況の中、厚生労働省における科学技術政策の研究課題（ナノテクを医療に应用するナノメディシンプロジェクト）や科学技術振興事業団の戦略的創造研究推進事業においてもDDSに関するプロジェクトが取り上げられ進められている。さらに、2002年11月に(社)日本経済団体連合会が公表した「ナノテクが創る新産業」—n-Plan2002—の中で、今後発展が期待されるナノ医療分野において我が国の高い技

術競争力を維持するためには、国がナノ医療分野の研究開発を進めるとともに医療関連制度の見直しと迅速な運用などの環境整備、医工連携に取り組むべきであると提言されている。

DDSの研究開発は、学際領域であるため、医学、薬学、材料科学、生物工学、精密機械工学、電子工学、情報科学などの連携が必要である。このような幅広い分野の連携は、一企業、一大学、一研究所では達成が期待できない。したがって、できるだけ早い時期に連携の中心となる組織を国の強い主導で構築し、優れた研究者のもとで、環境・体制を整えDDSの研究開発を産学官の共同で進め、日本の高い技術競争力レベルを維持・発展させることが必要である。こうした状況の中で、「バイオテクノロジー戦略会議」の大綱案は、バイオ研究費の増額（5年で倍増）、新薬審査期間の短縮などの規制緩和をすることを提示した。この大綱案はDDS研究開発を促進する上でも重要な政策である。

### 謝 辞

本稿をまとめるに当たって、片岡一則教授（東京大学大学院工学研究科 兼任 物質・材料研究機構生体材料研究センター）には、ご指導をいただくとともに、最新の情報を提供していただきました。ここに深甚な感謝の意を表します。

### 参考文献

- 1) 「21世紀を切り開く先端医療」東京女子医科大学医用工学研究施設 編、ニュートン プレス (1999) .
- 2) 月刊薬事 Vol.44.No4. (2002) .
- 3) 日経ホームページ <http://www.nikkei4946.com/today/0105/12.html>
- 4) 「バイオマテリアル」中林宣男、石原一彦、岩さき泰彦共著、コロナ社、(1999) .
- 5) 武田薬品工業株式会社ホームページ <http://www.takeda.co.jp/press/02083001j.htm>
- 6) 株式会社LTT研究所ホームページ

- ジ <http://www.ltt.co.jp/index.html>
- 7) 東京女子医科大学先端医科学研究所ホームページ <http://www.twmu.ac.jp/LAB/r-10.htm>
- 8) 京都大学再生医科学研究所 生体組織工学研究部門 生体材料学分野 田畑研究室 ホームページ <http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/te02/studies/research/heart.html>
- 9) 「再生医工学」筏 義人編 (化学同人), (2001)
- 10) アールエフ株式会社ホームページ <http://www.RFNORIKA.com/index1.html>
- 11) CHEMICAL&Engineering News, Vol.80 No34 (2002) .
- 12) 独立行政法人物質・材料研究機構生体材料研究センター <http://www.nims.go.jp/>
- 13) Drug Delivery System No1 (2000).

