微粒子を用いたDDS

Microparticulate DDS

從 二 和 彦*, 関 俊 暢*, 夏 目 秀 視**, 森 本 雍 憲**

Kazuhiko JUNI, Toshinobu SEKI, Hideshi NATSUME and Yasunori MORIMOTO

Key Words : Drug Delivery System, Microspheres, Nanospheres, Microparticles

はじめに

ドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System=DDS)という概念が紹介され、強く認識されるようになった1970年代初頭から20年を経る。DDSという考え方が製剤関連の分野のみならず、医薬品創製から臨床の先端に至る広い範囲でその重要性が認識されるようになり、薬物投与の最適化を目的とする「製剤学的アプローチ」という広い定義そのものも必要がなくなっている感がある。この間、ファーマコキネティクス(薬動学、薬物速度論)を駆使しての

薬物の生体内挙動の把握、ファーマコダイナミクス(薬力学、標的組織・受容体レベルでの薬理作用の発現・強度など)の測定といった生体機能の詳細な解明、病気の診断、病因(病態)の解明などが各種の高性能測定技術の発達により飛躍的に進み、これらの情報に基づいた高度な治療の選択が可能となってきた。DDSの設計も製剤素材の開発及び利用技術などを含む、これら周辺科学領域の急速な進歩が総合されたかたちで具体化されつつあるといつてよい。既に本邦でDDS製剤として開発され臨床に供されているものもある現在、「微粒子を用いたDDS」に限ってもエマルション(リピッドマイクロスフェアを含む¹⁾、リポソーム²⁾、マイクロカプセル、ナノ粒子^{3,4)}などそれぞれについて優れた成書があり、詳細については譲るとして、本稿では固体微粒子であるマイクロスフェアを中心に、DDSとしての特徴、製法及び応用例について述べる。

1. 微粒子型DDS製剤の特徴

1.1 マイクロカプセル、マイクロスフェア

これらの名称の厳密な定義はないが、マイクロカプセルは一般にその大きさが μm オーダーの固体微粒子を指し、狭義にはさらに外層が被膜となった構造をとるものに用いられるようである。球形のみならず、不定形の粒子も含まれる。一方マイクロスフェアは球形で μm オーダーの大きさの固体粒子の総称として用いられる。ただ、「微小な」という意味でナノ粒子を含めてマイクロカプセル(スフェア)として扱っている例も散見される。これらは薬物を結晶として、あるいは基剤マトリックス中に溶解したかたちで含有させた

1993年 3月 25日 受付

* 城西大学薬学部薬剤学教室

(〒350-02 埼玉県坂戸市けやき台1-1) TEL. 0492-71-7669

** 城西大学薬学部製剤学教室

(〒350-02 埼玉県坂戸市けやき台1-1) TEL. 0492-71-7685

〈著者紹介〉

從二和彦

昭和49年北海道大学薬学部卒、北海道大学助手、熊本大学医学部付属病院助教授、城西大学助教授を経て、平成4年から城西大学教授、薬学博士。

専門：薬剤学、薬物の放出制御・輸送担体としての高分子の利用に関する研究を行っている。

関 俊暢

昭和59年城西大学薬学部卒、同大学院修士課程を経て、昭和62年から城西大学助手、薬学博士。

専門：薬剤学、製剤からの薬物放出制御の理論に関する研究を行っている。

夏目秀視

昭和58年城西大学薬学部卒、同大学院修士課程を経て、昭和60年から城西大学助手、薬学博士。

専門：薬剤学、微粒子担体を用いたDDS製剤に関する研究。現在微粒子システムを用いた薬物の標的化等の研究を行っている。

森本雍憲

昭和41年北海道大学薬学部卒、北海道大学助手、城西大学助教授を経て昭和61年より城西大学教授、薬学博士。

専門：薬剤学、経皮吸収型製剤の研究開発、薬物担体を用いた抗癌剤の標的化等の研究を行っている。

担体として、用途にもよるが50～300 μm の範囲のものを利用する例が多い。一般に被膜物質の溶解、マトリックス基剤の溶解・分解、薬物の被膜あるいはマトリックス基剤実質部分での拡散、あるいは微細な空隙に侵入した水中での拡散などが単独あるいは同時に寄与して、含有薬物の放出が起こる。したがって薬物及び基剤物質の物理化学的性質の違い、調製法の違いによるマトリックス構造の変化などが薬物放出性に大きく影響するため、ある目的薬物に対しての基剤物質あるいは調製法の選択が重要となる。後で述べるように、天然及び合成高分子で生体適合性に優れた種々の高分子が基剤として検討されている。マイクロカプセル(スフェア)は経口徐放性(持効性)製剤、筋肉内・皮下への注射剤、また癌の化学塞栓療法における動脈内注射剤として用いられる。

一般にこのような形態とすることにより、薬物自身の酸化、加水分解などに対する安定性も向上する場合が多いが、基剤によってはその酸性度、塩基性度により逆に分解が促進される場合もあり、注意が必要である。

1.2 ナノ粒子

大きさがnmオーダーの個体粒子で、球形の場合には特にナノスフェアと呼ばれる。マイクロカプセル(スフェア)に比べ、調製において粒度制御、薬物の高い含有率を得るには、より高度の技術が要求される。さらに次項で述べるように、ナノ粒子ではマイクロカプセル(スフェア)に比べて生体内のより広い範囲への分布、例えば循環血中での長時間滞留、毛細血管壁を通過しての血管外組織への送達、さらには細胞内への送達を目的とする点から、基剤自身にもより高い安全性が求められ、これまで検討されている基剤物質も比較的限られており、アルブミン^{5,6)}、ゼラチン⁷⁾、ポリ乳酸^{8,9)}、ポリアルキルシアノアクリレート^{10,11)}、メタクリル酸系ポリマー¹²⁾、ポリアクリルアミド¹³⁾などの例がある。

ナノ粒子はその製法の違いにより、被膜型あるいはマトリックス型のものが得られるが、薬物を被膜内部のコア部分あるいはマトリックス中に溶解したかたちで含有させるか、あるいは粒子に吸着したかたちで保持させた担体として利用される。

1.3 微粒子の生体内分布

微粒子製剤は多くの場合、注射剤としての適用を目的としている。粒子径が12 μm 以上の粒子を動脈内に投与すると、その末梢部分で塞栓を起こして留まり、その場で薬物を放出するため、肝臓や腎臓に対する癌

化学塞栓療法に利用される。この粒子を静脈内に投与すると、そのほとんどが肺の毛細血管床に捕捉される。径が0.1～3 μm の粒子を動脈内あるいは静脈内に投与すると、肺での捕捉は逃れ、肝臓のKupffer細胞あるいは脾臓のマクロファージによる貪食により取り込まれる。

臓器内、組織間隙に局所注入した場合には、10 μm 以下の粒子では毛細リンパ管に吸収され所属リンパ節に分布するようになるが、これ以上大きな粒子では注入部位に留まる。さらに小さい100nm以下の粒子でも、静脈内投与されると通常は大部分が肝臓、脾臓に分布するが、10nm以下の粒子になると骨髄への分布が増大することが知られている¹⁴⁾。

上記のような微粒子の貪食細胞による積極的な取り込みは、粒子表面へIgG、補体、フィブロネクチンなどの血液成分が吸着し、マクロファージによる認識を受けやすくなる、いわゆるオプソニン作用を介しているものと理解されている¹⁵⁾。

以上のように、注入部位組織、リンパ系、肺、肝臓、脾臓などが標的部位である場合には、粒子径を制御することにより微粒子をそれらの部位へターゲティングすることは、ある程度可能となっていることが分かる。しかし標的部位がこれらの組織以外にある場合には、上記の各組織での取り込みを回避する必要がある。

近年、リボソームでも類似の検討がなされているが、ナノ粒子表面をポリオキシエチレン鎖を有する界面活性剤などでコーティングすることにより、骨髄への分布増大、あるいは長時間循環血中に滞留させることが報告されている¹⁶⁾。微粒子表面に存在するポリオキシエチレン鎖のような親水性の高い吸着層が、生体成分の吸着・細胞との相互作用に対するバリアーとなり、肝臓、脾臓などの細網内皮系への粒子の取込が低下するものと考えられている。肝臓、脾臓、骨髄には洞様毛細血管があり、その内皮細胞は不連続で100nm程度の間隙がある。循環血中に存在する微粒子の一部はこの間隙を通して組織の実質へ移行、蓄積する。また炎症部位や癌組織では毛細血管の透過性が亢進していることが知られており、100nm以下の微粒子を循環血中に長時間滞留させることにより、これら血管外の組織、病巣へ効率よく微粒子を送達することが可能となろう。これらは生体の機構を利用した受動的ターゲティングと呼ぶことができる。

最近、ナノ粒子の経口投与への応用の可能性が示され興味を持たれる¹⁷⁾。インスリンを含有するナノ粒子

をラットに経口投与したところ、数日間にわたる血糖効果作用が得られ、ナノ粒子が非常にゆっくりと消化管から吸収された結果と考えられた。ナノ粒子が消化管、腔内から細胞間ルートを経て血中へ移行する現象は他でも認められており、ペプチド性医薬品などの経口投与剤形としてもナノ粒子の有用性が期待される。

2. 微粒子の調製

2.1 微粒子調製の処方設計

各微粒子の具体的な調製方法に関しては、紙面の都合で他の成書に譲るとして、ここでは材料の選択を含めた処方設計の基本的な考え方について著者らの馴染みが深いマイクロスフェアを中心に述べる。

マイクロスフェアを形成する主要な成分は主薬と基剤であるが、それが治療を目的としたDDSとして用いられる以上、薬物を中心に捉えなければならない。この際重要になる薬物の性質としては、物理化学的性質として、分子量、溶解性、安定性、油水分配率、薬理学的性質として、最低有効濃度、最低副作用発現濃度、作用の持続が必要な時間、作用の時間依存性/濃度依存性などがある。基剤としては高分子を用いることが多いが、調製に際して一般に固化過程が必要である。固化方法としては、調製時にモノマーを重合する方法、たん白質などを熱変性させる方法、架橋剤を用いる方法、高分子の有機溶媒溶液から溶媒を蒸発させる方法などがある。含有させる薬物が決まれば、用いることができる固化方法が限られ、したがって基剤の選択の範囲も決まってくる。例えば、熱に不安定な薬物には熱変性法は使用できず、有機溶媒に不溶な薬物であれば溶媒蒸発法が用いられないことが多い。また、重合剤や架橋剤の使用に際しては、薬物の活性への影響を十分考慮する必要がある。このように、調製したマイクロスフェアの中に活性な薬物が効率的に取り込まれるか否かについてだけでも考慮すべきことは多いが、実際にはその有効性や安全性にも配慮しなければならない。図1にDDSとして用いられる代表的なマイクロスフェアである、アルブミンマイクロスフェアとポリ乳酸マイクロスフェアのそれぞれの調製方法と調製上の問題点を示した。

2.2 生体適合性と生体内分解性

基剤として用いられる高分子には、生体適合性が必要であるし、多くの場合生体内分解性も要求される。生体適合性を考えた場合、抗原性などが十分調査された材料を用いると共に、調製に用いられる架橋剤や有機溶媒の残存にも注意が必要となる。また、体内に投

図1 マイクロスフェア(MS)の調製方法

与された微粒子は異物であるので、生体内で消化分解されることが望ましい場合が多い。実際、現在までに研究されている多くのマイクロスフェアが生体内分解性を有する材料で調製されたものである。しかし、その分解する速度の重要性に関しては、用いる薬物の種類によって異なる。比較的低分子量の薬物であり、マイクロスフェア中から放出される薬物の場合、薬物が抜けて空になったマイクロスフェアのその後の分解速度はさほど重要ではないが、比較的高分子量の薬物でマイクロスフェア基剤中に薬物が移動できない場合、マイクロスフェアの分解速度が薬物放出速度と等しくなるため、その分解速度は厳密に制御される必要がある。その制御は、用いる基剤の種類や分子量の選択、架橋剤の種類や量を調整することで、一般に達成される。

2.3 薬物放出性

薬物がマイクロスフェアの分解に依存して放出するのではなく、マイクロスフェア内を拡散などにより移動して放出する場合でも、その速度はマイクロスフェアの基剤の選択と調製方法によりほぼ決定される。DDSとして用いられる微粒子が十分な薬理効果を発現するためには、薬物放出速度を最適に制御する必要がある、この面でも処方及び調製方法の設定には細心の注意が必要である。

図2に球形マトリックスからの種々の薬物放出メカニズムとその放出速度式を示す。重要なことは、放出メカニズムが異なると放出速度を表す数式が異なり、その速度を決定する要因が異なることにある。したがって、処方段階で薬物の放出速度を理想的に設定

図2 マイクロスフェアからの放出メカニズム

しようとする場合、あらかじめ調製されるマイクロスフェアからの薬物放出メカニズムを知っている必要がある。例えば、式(1)に従うメカニズムであれば、高分子を軟化させ、 D を上昇させることにより放出速度を速めることができるが、式(3)に従うメカニズムであれば、高分子の D には放出が依存せず他の要因(例えば曲路率の変化)により放出速度が変化する。放出メカニズムを理解した上ならば、放出促進剤などの他の添加剤の使用も薬物放出速度を制御するための有効な手段となり得る。

2.4 薬物放出メカニズムの研究

これまで述べたように、微粒子の調製における処方設定は、有効かつ安全なDDSとするために注意深く行わなければならないが、そのためには薬物の放出機構に関する基礎研究が不可欠である。そこで薬物と高分子それぞれの物理化学的性質と薬物の放出メカニズムの関係に関して我々が行った研究を紹介する¹⁸⁾。

モデル薬物としては、代謝拮抗性の抗癌剤である5-フルオロデオキシウリジン(FUdR)とその糖水酸基に種々の長さのアシル基を導入した誘導体を用いた(図3)。これらの誘導体は、化学的には安定であるが、生体内では比較的速やかに加水分解され、FUdRとなる。マイクロスフェアの調製方法は、図1中のBと同様な、O/W型のエマルジョンを経る液中乾燥法を用いた。

表1に分子量6,000のL-ポリ乳酸(L-PLA)を用いた場合の処方と薬物含有率及び放出性の結果を示す。親水性のFUdRは、L-PLAが溶解するジクロロメタンよりは水に溶解しやすいため、調製時のマイクロス

Compound	mp, (°C)	log PC ^{a)}	Solubility, (µg/ml) ^{b)}
FUdR	150	—	70,000
Dipropionyl (C3-FUdR)	77	2.26	5700
Dibutyl (C4-FUdR)	117	3.49	100
Divaleryl (C5-FUdR)	59	4.19	140
Dicaproyl (C6-FUdR)	oil	5.34	20

a) クロロホルム/0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)での分配係数(PC)
b) 37℃における水への溶解度

図3 5-フルオロデオキシウリジンとその誘導体の構造式と物性

フェア中への取込み効率が非常に低い。一方、FUdR誘導体は、その親油性に依存して取込み効率が増加している。この結果は薬物の物理化学的性質を考慮した調製方法を選択することの重要性を示している。これらのマイクロスフェアからのin vitro放出を図4に示す。グラフの直線性から図2の式(2)もしくは式(3)に従うメカニズムが推察できる。さらに、表1中に示したC5-FUdRにおける放出速度定数(図4プロットの傾き)の値が薬物含有率が高い場合に大きいことから、式(3)の妥当性が支持される。式(2)では放出速度は含

表1 ポリ乳酸マイクロスフェアの調製時の組成、薬物含有率と放出速度定数

Code	Drug	Amount (mg)	PLA (mg)	Drug Content(%)	$k, (h^{-1} \times 10^4)^{a)}$
A	FUdR	20.0	100	0.45	—
B	C3-FUdR	20.0	100	1.60	0.27±0.02
C	C4-FUdR	20.0	100	9.83	16±2
D	C5-FUdR	20.0	100	14.2	57±3
E	C6-FUdR	20.0	100	15.4	49±3
F	C5-FUdR	1.0	100	0.7	0.10±0.03
G	C5-FUdR	5.0	100	3.6	0.78±0.09
H	C5-FUdR	10.0	100	6.9	8.4±1.5
I	C5-FUdR	12.5	100	8.8	9.3±0.6
J	C3-FUdR	50.0	100	8.8	20±3
K	C4-FUdR	15.5	100	8.8	7.6±0.2
L	C6-FUdR	11.5	100	8.8	6.6±0.9

a) 放出速度定数, 3例の平均値±SE

△: 1.6% C3-FUdR(B), ▲: 9.83% C4-FUdR(C),
○: 14.2% C5-FUdR(D), ●: 15.4% C6-FUdR(E).
20mgの薬物と100mgのポリ乳酸によりマイクロスフェアを調製。
各データは3例の平均値±SEで示した。

図4 算出された各時間における $\frac{3}{2}[1-(1-F)^{2/3}]-F$ の値

有率に依存しないが、式(3)では含有率の違いから曲
路率の違いが生じ、放出が異なると考えられる。L-
PLAのマイクロスフェアが式(4)の放出メカニズム
を示す理由は、L-PLAの高い結晶性にあると推察さ
れる。マイクロスフェアの生成過程でL-PLAは薬物
を排除しながら析出していく、最後に薬物のみを含む
放出路が形成されたと考えられる。

上記の結論が正しければ、基剤としてL-PLAでは
なく、ゴム系の高分子を用いれば全く異なった結果が
得られるはずである。そこで基剤としてエチレンー
酢酸ビニル共重合体(EVA)を用いて同様の実験を試
みた¹⁹⁾。図5に種々のFUdR誘導体を用いて調製した、
含有率の異なるマイクロスフェアからの50%放出時

○: C3-FUdR, ●: C4-FUdR, △: C5-FUdR,
▲: C6-FUdR

図5 初期の薬物含有率と50%放出時間($t_{50\%}$)の関係

間を、薬物初期含有率に対してプロットした。結果は、
L-PLAの場合と異なるばかりか、薬物間でも異なっ
ており、放出速度が含有率に依存しないC6-FUdRに
は図2中の式(1)が、含有量の増加により放出が遅く
なるC3-FUdRには式(2)が、C4-及びC5-FUdRには低
含有率時に式(1)が、高含有率時に式(2)がそれぞれ適
合すると考えることができる。

3. 微粒子を用いたDDSの応用

これまで、マイクロスフェアを中心に処方設計、調
製法、薬物放出メカニズムなどについて述べたが、こ
こでは微粒子を用いたDDSの応用例について紹介す
る。

表2に疾病別に用いられる微粒子及び薬物を挙げた。
微粒子を用いるDDSの目的は、病巣部への薬物のター

表2 微粒子型DDSの疾病別応用例

●癌治療	
用いられる微粒子	含有また併用する薬物
アルブミンMS*,ゼラチンNS**,ゼラチンMS*	アドリアマイシン,マイトマイシンC
デンプンMS*,ポリ乳酸NS**,ポリ乳酸MS*	シスプラチンBCNU,シタラビン,
ポリアルキルシアノアクリレートNS,アガロースMS*	塩酸アクリラルビシン,5-FU
ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体MS*	
エチルセルロースMC***,リポソーム,エマルション,リピッドMS*	
●炎症,関節リュウマチ治療	
用いられる微粒子	含有する薬物
アルブミンMS*,ゼラチンMS*,リポソーム,リピッドMS*	トリウムシノロン,プレドニゾロン
	デキサメタゾン,プロスタグランジン
●その他(性機能改善,診断等)	
用いられる微粒子	含有する薬物
アルブミンMS*,リポソーム,デンプンMS*	プロゲステロン,インターフェロン
	^{99m} Tc,インスリン

*: マイクロスフェア ** : ナノスフェア *** : マイクロカプセル

ゲティングや生体内への薬物放出の制御の、一方又は両方を達成することにある。

一般的に微粒子による薬物のターゲティングには、①微粒子自体は標的細胞との親和性は持たないが投与手技や生体の機能を巧みに利用した受動的ターゲティングと、②微粒子自体に標的指向能力を付与した能動的ターゲティング、が考えられよう。

表2に示した癌治療あるいは炎症の治療などに用いられる微粒子の多くは①によるターゲティングに用いられ、②によるターゲティングの研究例も多い。

以下に代表的なDDSについて解説する。

3.1 受動的ターゲティング

3.1.1 化学塞栓療法

1980年代の前半から消化器系の固形癌に対して、臨床的に利用されている治療法である。治療法の模式図を図6に示した²⁰⁾。まず、カテーテルを動脈に入れ、先端を患部(癌組織)近傍まで誘導する。抗癌剤の溶液と塞栓物質、または生理食塩液と抗癌剤を封入した塞栓物質(=化学塞栓物質と呼ぶ)をカテーテルを通して注入する。この(化学)塞栓物質として微粒子が用いられる。注入された(化学)塞栓物質は、その大きさ(粒子径、10~200 μ m程度)に応じて血管を塞ぐようにして留まり、抗癌剤の溶液又は化学塞栓物質に封入された抗癌剤が高濃度で患部付近に滞留する。この治療法

図6 動脈内投与されたマイクロカプセル、マイクロスフェアの塞栓状態と制癌薬放出の模式図

によるターゲティングは投与手技、すなわちカテーテル先端を超選択的に標的部位近傍に誘導することと、微粒子の粒子径に支配されている。

この治療法に用いられる塞栓物質には、デンプンマイクロスフェア^{21,22)}やゼラチンスポンジ、ポリ乳酸マイクロスフェア^{23,24)}、エチルセルロースマイクロカプセル^{25,26)}などがある。抗癌剤としてマイトマイシンCを含有したアルブミンマイクロスフェアを用いた、肝臓癌の化学塞栓療法による臨床結果を表3に示した²⁷⁾。アルブミンマイクロスフェアを投与したときの治療成績は極めて高く、本治療法の有用性が示唆されている。

3.1.2 温熱療法及び磁気誘導療法

癌細胞は40~43℃の熱に対する感受性が正常細胞よりも高く、それを利用した治療法として温熱療法が行われている。この治療法による治療効率を高めるために、図7①に示したように温度感受性を付与した微粒子に薬物を含有させ、静脈もしくは動脈より投与し、血管内を循環あるいは患部に比較的長い時間滞留するようにする²⁸⁾。このとき患部に42℃前後の温度をかけ、薬物が放出されるようにする。本治療法は微粒子による薬物のターゲティングというよりは、薬物放出を病巣部位だけに限定させることによるターゲティングといえよう。

この治療法には主にリポソームが検討されているが、液晶を封入したマイクロスフェアも用いられる。リポソームの温度感受性は、リポソームの構成成分であるリン脂質に相転移温度が40~45℃程度のものを混合して用いることで得られる。図8にアドリマイシンを含有した温度感受性リポソームを、NUE細胞肝癌マウスに投与したときの腫瘍内アドリマイシン濃度を示すが、42℃に加温すると腫瘍内濃度が有意に増加している²⁹⁾。

外部からの操作によるもう一つの優れた方法とし

表3 原発性と転移性肝癌症例の背景因子、治療効果の比較

	原発性肝癌(7例)	転移性肝癌(13例)
年齢(歳)	53.0 $\pm$ 6.7	58.2 $\pm$ 13.6
H因子	2.57 $\pm$ 0.49	2.69 $\pm$ 0.46
performance status	3.14 $\pm$ 0.63	3.00 $\pm$ 0.78
肝硬変	6/7	0/13
肝以外の転移巣	0/7	7/13
MMCマイクロスフェアの総投与量(mg; MMC換算)	6.9 $\pm$ 2.1mg	11.7 $\pm$ 11.1mg
CEA 治療前	17502 $\pm$ 158162ng/ml	57.7 $\pm$ 19.9ng/ml
または		
α -FP 治療後	2,215 $\pm$ 1,973ng/ml	16.5 $\pm$ 6.0ng/ml
平均生存期間(月)	9.3 $\pm$ 4.9	13.9 $\pm$ 9.1

図 7 ① 温度感受性薬物担体を用いた温熱による薬物放出部位の制御
② 磁性薬物担体を用いた磁気による薬物体内分布の制御

group	heat	ADM concentration ($\mu\text{g/g}$ wet tissue) M $\pm$ SD	
free ADM	-	1.96 $\pm$ 0.65	P<0.01
	+	4.26 $\pm$ 0.76	
TS-Lip-ADM (type-I)	-	1.77 $\pm$ 0.39	P<0.05
	+	9.19 $\pm$ 3.42	
TS-Lip-ADM (type-II)	-	1.93 $\pm$ 0.54	P<0.01
	+	12.57 $\pm$ 2.40	

TS-Lip-ADM: 温度感受性リポソーム内封入アドリアマイシン

図 8 NUE腫瘍内アドリアマイシン(ADM)濃度

で、磁気誘導療法がある。これは、まず四三酸化鉄を封入した微粒子を全身循環血中に投与する。次に病巣部位に外部から磁気をあてると、微粒子に封入した鉄が応答し、微粒子がその部位に停滞すると共にそこで薬物を放出する(図7②²⁸⁾)。この方法により、ラットのモデル肺癌部位への微粒子の集積が劇的に増大する例が示されている。

3.1.3 病巣部の血管透過性亢進

炎症部位や癌部位の血管は高分子や油性物質の透過性が亢進し、病巣部位でのこれら物質の滞留性が増大するといわれている。この性質を利用して抗炎症剤、抗癌剤などのターゲティングが行われている。レシチンと植物油からなるリピッドマイクロスフェアに抗炎症剤を封入して静脈内投与すると、高濃度のスフ

エアが炎症部位に集まって高い抗炎症作用を示す。このリピッドマイクロスフェアはリポ製剤として既に市販されている。

3.2 能動的ターゲティング

3.2.1 表面修飾マイクロスフェア, ナノスフェア

前述したように微粒子による能動的ターゲティングを行うためには、標的細胞と親和性を持つような機能を微粒子に付与しなければならない。マイクロスフェア, ナノスフェアでは、表面に標的部位と親和性を持つような種々の官能基を導入するターゲティングが考えられる。Longoら³⁰⁾が示した例を図9に挙げる。結合性の高いアルデヒド基を2つ持つグルタルアルデヒドをアルブミンマイクロスフェアの表面に結合させ、もう一方のアルデヒド基に物理化学的に性質の異なる他の化合物を結合させる。生体内に投与されたアルブミンマイクロスフェアは、目的に合わせて様々な官能基を選択することにより体の中での動きを変化させたり、酵素や抗体を結合させて目的部位への到達性を高めることが可能である。

モノクローナル抗体をスフェア表面に結合させ、ターゲティングを行った例も報告されている。ポリヘキシル-2-シアノアクリレートナノスフェアにモノクローナル抗体を結合させ静脈内に投与すると、もともと取込み能の高い肝臓や脾臓以外では、腫瘍部位で

図 9 アルブミンマイクロスフェアの表面化学修飾

の滞留性が未処理及び免疫グロブリン処理したナノスフェアに比べて高い結果が得られている³¹⁾。

3.2.2 修飾リポソーム

リポソームは能動的ターゲティングを得る微粒子として最も精力的に研究が行われている。リポソームは先のスフェアのように表面を修飾してターゲティングを行うだけでなく、主構成成分である脂質に様々な種類のものを用いることで、その性質に応じた体内動態の変化も期待できる。図10に多糖類を被覆したリポソームの模式図を示した³²⁾。アミロペクチンを被覆したリポソームは肺への分布が著しく増加することが認められている。

モノクローナル抗体を結合させたアドリマイシンリポソームを、ヒト肺腺癌PC-9を移植したヌードマウスに投与したときの、腫瘍内アドリマイシン濃度を図11に示した³³⁾。抗体を結合させていないリポソームやアドリマイシン溶液を投与したときに比べて、モノクローナル抗体を結合させたリポソームを投与したときの腫瘍内アドリマイシン濃度は有意に増加し、ターゲティングの効果が認められている。

図10 多糖被覆リポソームの模式図

○：モノクローナル抗体結合リポソーム内封入ADM
 ▲：通常のリポソーム内封入ADM
 ●：ADM溶液
 各データは5例の平均値±SEで示す。
 *P<0.01 vs ADM溶液 **P<0.05 vs ADM溶液
 ***P<0.05 vs 通常のリポソーム内封入ADM

図11 担癌マウスにおける腫瘍内アドリマイシン(ADM)濃度

3.2.3 リンパ系へのターゲティング

癌の転移にはリンパ系を介することが多く、リンパ系への薬物のターゲティングは重要な課題の一つである。ほとんどの高分子や油性物質はリンパ系へ移行する性質を持っている。そこで、水中油型のエマルションに抗癌剤を含有させ、リンパ系への薬物のターゲティングが試みられている³⁴⁾。図12に模式的に示したように、組織間隙中に注入されたエマルションは主に毛細リンパ管に入り、リンパ節、胸管リンパに移行する過程で薬物を放出し、リンパ中の癌細胞に効果を発揮することが期待される。

3.3 能動的薬物放出制御

微粒子のDDSは、ターゲティングと薬物放出制御の両方を兼ね備えたものが多いが、放出制御だけを目的とした微粒子のDDSも開発されている³⁵⁾。図13に、黄体刺激ホルモン分泌ホルモン(LHRH)誘導体である酢酸リユープロレリンを含有したポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体(LAPG)マイクロスフェアを、皮下又は筋肉内に注射したときの投与部位残存薬物量の経時変化を、図14にはこのときの血中テストステロンレベルを示した。このLHRH誘導体は高投与量で下垂体、性腺系の抑制を起し、前立腺癌や子宮内膜症の治療

図12 エマルションを用いたリンパ指向性ターゲティングの機構

各データは5例の平均値±SEで示す。
 ○：皮下投与、●：筋肉内投与

図13 PLGAマイクロカプセルをラットに注射後の注入部位における酢酸リユープロレリン残存率の経時変化

各データは5例の平均値±SEで示す。
○：皮下投与，●：筋肉内投与

図14 PLGAマイクロカプセル(酢酸リュプロレリン 1.35mg含有)をラットに注射後の血清中テストステロン濃度の経時変化

療に用いられる。図の投与部位での薬物残存量の変化から、薬物が一定の速度で放出されていることが分かる。また、このときの血中のテストステロンも正常値よりも低い値で一定に推移しており、長時間作用型DDSとして有用性が高い製剤である。この製剤は、米国やヨーロッパで先に認可を受けたが、最近日本でも承認されている。

3.4 病状に応答する薬物放出

ヒトがある病気にかかったとき、様々な信号が生体から出る。例えば、膵臓からのインスリンの放出がなくなると血糖値の上昇が起こる。最近では、このような生体からの信号をキャッチしてそれに応じて薬物を放出し、その信号がなくなると薬物放出を停止するような微粒子のDDSも開発されつつある(このような高度な機能を有するDDSをインテリジェントDDSという)。1例として図15にインスリンを含有したポリスルホンマイクロカプセルからのインスリンの放出機

図15 インスリンの自己放出制御型マイクロカプセル

構を示した³⁶⁾。血中のグルコースが半透膜としての壁膜を通してマイクロカプセル内に入ると、レクチンであるコンカナバリンAに結合したインスリン/マルトース結合体のマルトースとグルコースとの競合によりインスリンが遊離し、グルコース濃度に依存してインスリンが遊離されるというものである。

おわりに

微粒子を用いたDDSの領域だけを考えても、素材、加工技術、応用の範囲は急速に広がりつつあるといえよう。本稿においてはそのごく一部を述べたに過ぎない。研究段階にあるシステムは非常に多岐にわたるが、実用に至っているものは未だ多くはない現状である。しかし現在ではDDSの概念が広くまた深く理解されるようになり、それらを具現化するのに必要な素材、技術、知識に関する情報の蓄積が急速に進んでいる。DDSの開発を通して、これまで決して十分とはいえなかった学際的な研究の重要性が再認識され、行われるようになってきたと感じられる。今後のより高度な、あるいはよりシンプルなものにも有用性の高い治療システムの発展を期待したい。

引用文献

- 1) Davis, S. S., J. Hadgraft and K. J. Palin : in "Encyclopedia of Emulsion Technology, 3rd ed.", p. 159, Dekker (1985)
- 2) Gregoriadis, G. ed. : "Liposome Technology", 2nd ed., Volume I-Liposome Preparation and Related Techniques, Volume II-Entrapment of Drugs and Other Materials, Volume III-Interactions of Liposomes with the Biological Milieu, CRC Press (1993)
- 3) Guiot, P. and P. Couvreur, ed. : "Polymeric Nanoparticles and Microspheres", CRC Press (1986)
- 4) Donbrow, M. ed. : "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy", CRC Press (1992)
- 5) Kramer, P. A. : *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1674 (1974)
- 6) Sugibayashi, K., Y. Mmorimoto, T. Nadai and Y. Kato : *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3433 (1977)
- 7) Yoshioka, T., M. Hashida, S. Muranishi and H. Sezaki : *Int. J. Pharmaceut.*, **8**, 131 (1981)
- 8) Gurny, R., N. A. Peppas, D. D. Harrington and G. S. Banker : *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **7**, 1 (1981)
- 9) Krause, H. J., A. Schwarz and P. Rohdewald : *Int. J. Pharmaceut.*, **27**, 145 (1985)
- 10) Couvreur, P., B. Kante, M. Roland, P. Guiot, P. Baudhuin and P. Speiser : *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 331 (1979)
- 11) Douglas, S. J., L. Illum, S. S. Davis and J. Kreuter : *J. Colloid Interface Sci.*, **101**, 149 (1984)
- 12) Kreuter, J., S. W. Mills, S. S. Davis and C. G. Wilson : *Int. J. Pharmaceut.*, **16**, 105 (1983)
- 13) Sjöholm, I. and P. Edman : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **211**, 656 (1979)

- 14) 橋田 充：“ドラッグデリバリーシステム”，瀬崎 仁編，p. 137, 南江堂(1986)
- 15) Griffin, F. M. Jr. : in “Comprehensive Immunology 2. Biological Amplification Systems in Immunology”, p. 85, Plenum, (1977)
- 16) Davis, S. S. and L. Illum : *Biomaterials*, **9**, 111 (1988)
- 17) Damge, C., C. Michel, M. Aprahamian and D. Couvreur : *Diabetes*, **37**, 246(1988)
- 18) Seki, T., T. Kawaguchi, H. Endoh, K. Ishikawa, K. Juni and M. Nakano : *J. Pharm. Sci.*, **79**, 985 (1990)
- 19) 関 俊暢, 細田和代, 遠藤浩孝, 川口健夫, 従二和彦：薬剂学, **52**, 152(1992)
- 20) Kato, T. and R. Nemoto : *Proc. Jpn. Acad.*, Ser. **B54**, 413(1978)
- 21) Lindberg, B., K. Lote and H. Teder : in “Microspheres and Drug Therapy. Pharmaceutical, Immunological and Medical Aspects”, Davis, S. S., et al, eds., p. 153, Elsevier(1984)
- 22) Artursson, P., P. Edman, T. Laakso and I. Sjöholm : *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1507(1984)
- 23) Wakiyama, N., K. Juni and M. Nakano : *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3363(1981)
- 24) Juni, K., J. Ogata, M. Nakano, T. Ichihara, K. Mori and M. Akagi : *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 313 (1985)
- 25) Kato, T., R. Nemoto, H. Mori and I. Kumagai : *Cancer*, **46**, 14(1980)
- 26) Kato, T., Y. Tamagawa and K. Unno : *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **11**, 798(1984)
- 27) 藤本 茂, 遠藤文夫, 宮崎 勝, 奥正勝二, 森本雍憲：“動注がん化学療法”, 田口鐵夫・中村仁信監修, p. 257, 癌と化学療法社(1986)
- 28) 森本雍憲, 夏目秀視：日本臨床, **47**, 1432(1989)
- 29) 高橋孝行, 熊井浩一郎, 石引久弥, 阿部令彦, 多田猷卓史, 保田立二, 富田敏夫 : *Drug Delivery System*, **5**, 265 (1990)
- 30) Longo, W. E., H. Iwata, T. A. Lindheimer and E. P. Goldberg : *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1323(1982)
- 31) Illum, L., P. D. E. Jones, R. W. Baldwin and S. S. Davis : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **230**, 733(1984)
- 32) 砂本順三：メビオ, **5**, 98(1988)
- 33) 河野謙治 : *Drug Delivery System*, **7**, 23(1992)
- 34) 村西昌三：薬学雑誌, **100**, 687(1980)
- 35) Ogawa, Y., H. Okada, T. Heya and T. Shimamoto : *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 439(1989)
- 36) Kim, S. W., S. Y. Jeong, S. Sato, J. C. McRea and J. Feijen : in “Recent Advances in Drug Delivery Systems”, Anderson, J. M. and Kim, S. W., eds., p. 209, Plenum Press(1984)