

# 臨床応用に有用な基礎研究の進歩

長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・薬剤学分野

西田 孝洋\*

## *Development of useful basic research for clinical application of DDS*

While the development of a new medicine makes little increase, improvement in the efficacy and safety of the existing drug can be achieved by new DDS formation in clinical each subject (respiratory organ, circulatory organ, otolaryngology and infectious disease). The introduction of biomaterial and control of targeting functions is the key to improve the disposition characteristics of a drug in DDS development. On the other hand, revision of the Japanese Pharmacopoeia was performed according to new dosage forms.

In this paper, the present condition of the DDS formulation for clinical application was reviewed in clinical each subject and infectious disease. Furthermore, I outlined the basic DDS research supporting the development of new DDS formulation. In particular, I focused on inhalation device, stent, new injection devise and vaccine.

新薬開発が伸び悩む近年、臨床各科（呼吸器、循環器、耳鼻科）および感染症領域では、DDS 製剤化による既存薬の有効性および安全性の向上が図られている。臨床各科での DDS 製剤の開発においては、薬物の放出制御や標的指向化など、目的とする機能を有する生体材料の導入と高度な製剤技術が成功の鍵を握っている。このような背景により、新規剤形の追加などの日本薬局方の改正も実施された。

本稿では、臨床各科および感染症領域において、実際に臨床応用されている DDS 製剤の現況をまず整理して、既存薬の DDS 製剤化に関して臨床応用に有用な基礎研究の進歩を概説する。特に、吸入デバイス（呼吸器）、ステント（循環器）、新規投与デバイス（耳鼻科）およびワクチン（感染症）に絞って紹介する。

Koyo Nishida\*

*Keywords: DDS formulation, basic research, inhalation device, stent, vaccine*

## はじめに

新薬開発が伸び悩む中、本特集号の対象である臨床各科（呼吸器、循環器、耳鼻科）および感染症領域においては、既存薬の DDS 製剤化による有効性および安全性の向上が図られている。薬物の生体内での動きを精密に制御する DDS では、種々の薬物移行過程の中で、薬物の放出、消化管や皮膚などの吸収障壁の通過、および標的部位への送達制御の対象となる。DDS の一般的な手法としては、製剤修飾と薬物に化学修飾を施すプロドラッグ化、および投与経路・形態の改善がある。臨床各科での DDS

開発では、薬物の放出制御や標的指向化など、目的とする機能を有する生体材料の導入<sup>1)</sup>と高度な製剤技術が鍵を握っている。このような背景により、気管支・肺に適用する製剤（吸入剤）や鼻に適用する製剤（点鼻剤）において、新規剤形の追加などの日本薬局方の改正も行われた<sup>2)</sup>。

本稿では、臨床各科および感染症領域において、実際に臨床応用されている DDS 製剤の現況をまず整理する。さらに、DDS 製剤開発を支える基礎研究の進歩について、吸入デバイス（呼吸器）、ステント（循環器）、新規投与デバイス（耳鼻科）およびワクチン（感染症領域）に絞って紹介する。

\* Division of Pharmaceutics, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

## 呼吸器領域における DDS 製剤の現況

呼吸器領域における気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する治療薬に関して、臨床で実際に用いられている DDS 製剤を表 1 に整理している。気管支拡張薬については、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ用剤 (旧名称ドライシロップ)、経皮吸収型製剤など種類が豊富である。テオフィリンの製剤には、速溶性顆粒と徐放性顆粒を混合したスパンスル型、あるいはそれらの混合物を打錠したスパスタブ型など、徐放性付与のために様々な工夫が施されている。ホクナリンテープは、早朝によく見られる喘息発作の予防などの時間薬物治療が実践できる感圧接着性テープである。このような経皮吸収型製剤は、日本薬局方第 15 改正から収載され、後述す

る循環器領域においても繁用されている。一方、ステロイド薬、 $\beta_2$  刺激薬、抗コリン薬、抗アレルギー薬については、様々な種類の吸入デバイスを用いた吸入薬として用いられている。

現在、気管支喘息や COPD の治療にはステロイド薬や  $\beta_2$  刺激薬など様々な吸入薬が用いられている。その中でも比較的新しいものは、COPD の治療薬として昨年発売された  $\beta_2$  刺激薬のオンブレスブリーズヘラーで、即効性と持続性の両方を兼ね備えた初めての長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬である。さらに、COPD 患者を対象にチオトロピウム (長時間作用性抗コリン薬) とオロダテロール (長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬) の 1 日 1 回投与新規配合剤に対する国際第 III 相臨床試験の開始が、バーリンガーインゲルハイムより昨年発表され、日本も参加している。

投与経路	薬効分類	一般名	商品名	剤形 / 吸入器具	
経口	キサンチン誘導体	テオフィリン	スロービッド	カプセル剤 (スパンスル型) / 顆粒剤 (徐放)	
			テオドール	錠剤 (スパスタブ型) / 顆粒剤 (徐放) / シロップ用剤 / シロップ	
			テオロング	錠剤 (スパスタブ型) / 顆粒剤 (徐放)	
			ユニフィル	錠剤 (マトリックス徐放型)	
経皮	$\beta_2$ 刺激薬	ツロブテロール	ホクナリン	経皮吸収型製剤 (感圧接着性テープ型)	
		イソプレナリン塩酸塩	アスプール	ネブライザー	
		トリメトキノール塩酸塩水和物	イノリン	ネブライザー	
		サルブタモール硫酸塩	サルタノールインヘラー	pMDI	
			ベネトリン	ネブライザー	
		フェノテロール臭化水素酸塩	ベロテックエロゾル	pMDI	
		プロカテロール塩酸塩	メブチン	ネブライザー、pMDI、クリックヘラー (DPI)	
		サルメテロールキシナホ酸塩	セレベント	ディスクヘラー、ディスクカス (DPI)	
		インダカテロールマレイン酸塩	オンブレス	ブリーズヘラー (DPI)	
		ホルモテロールフマル酸塩水和物	Oxis <sup>*</sup>	タービュヘイラー (DPI)	
	Perforomist <sup>*</sup>		Aerolizer (DPI)		
	吸入	ステロイド薬	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	キュバル	pMDI
			フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルタイド	pMDI、ディスクヘラー、ディスクカス (DPI)
			ブデソニド	バルミコート	タービュヘイラー (DPI)
			シクレソニド	オルベスコインヘラー	pMDI
			モメタゾンフランカルボン酸エステル	アズマネックス	ツイストヘラー (DPI)
		合剤	サルメテロールキシナホ酸塩 / フルチカゾンプロピオン酸エステル	アドエア	pMDI、ディスクカス (DPI)
			ブデソニド / ホルモテロールフマル酸塩水和物	シムビコート	タービュヘイラー (DPI)
		抗コリン薬	イプラトロピウム臭化物水和物	アトロベントエロゾル	pMDI
			オキシトロピウム臭化物	テルシガンエロゾル	pMDI
チオトロピウム臭化物水和物			スピリーバ	ハンディヘラー (DPI)、SMI	
抗アレルギー薬	クロモグリク酸ナトリウム	インターール	ネブライザー、pMDI、スピンヘラー / イーヘラー (DPI)		

※海外の製品

表 1 呼吸器領域における DDS 製剤

吸入療法においては、薬物の特性に加えて、その薬物の剤形や吸入に用いられるデバイスが、治療効果と副作用に大きく影響する。吸入デバイスとしては、表 1 にも列挙しているように、ネブライザー、pMDI (pressurized metered-dose inhaler: 加圧式定量噴霧吸入器)、DPI (dry powder inhaler: ドライパウダー定量吸入器)、SMI (soft mist inhaler: ソフトミストインヘラー) に大別される。吸入デバイスの進歩には目覚ましいものがあり、それぞれの特徴や吸入時の留意点については成書に纏めてある<sup>3,4)</sup>。

最新式の SMI では、ガスの噴射力ではなく、その装置内に存在するスプリングの復元力を利用し、液体をミスト状にして噴霧する。噴射時間が約 1.5 秒と長く、粒子径も小さいため、末梢気道への薬剤到達効率に優れ、噴霧と吸入のタイミングが極めて重要である。しかしながら、COPD 患者に対するメタ・アナリシスで死亡率増加の報告がある<sup>5)</sup>。

表 1 には整理していないが、呼吸器感染症においては、海外では嚢胞性線維症の緑膿菌慢性肺感染症の治療に Tobi<sup>®</sup> (トブラマイシン吸入液) や Cayston<sup>®</sup> (アズトレオナム吸入液) が用いられており、トブラマイシンのドライパウダー製剤も承認審査中である。トブラマイシン吸入療法は、WHO や欧米のガイドラインなどで、嚢胞性線維症の標準的治療として位置づけられている。日本でも昨年にノバルティスファーマが嚢胞性線維症の緑膿菌肺感染症治療薬としてトブラマイシン吸入液について製造販売承認申請を行っている。さらに、シプロフロキサシンドライパウダー吸入剤についても、同様の適

応で 2010 年に FDA から希少疾病用医薬品の指定を受けており、2011 年 1 月に第 II 相臨床試験が終了している。

### 呼吸器領域における DDS 製剤の基礎研究

呼吸器領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究を表 2 に示す。吸入用の発泡粒子<sup>6)</sup>、PLGA (poly DL-lactic-co-glycolic acid) を利用したナノ粒子<sup>7)</sup> やマイクロスフェア<sup>8)</sup>、脂質微粒子製剤<sup>9)</sup>、マイクロバブル<sup>10)</sup>、粉末吸入剤<sup>11)</sup>などの検討が行われている。気管支拡張薬であるサルブタモールを、生体親和性の高い脂質であるグリセリルベヘネートを用いて、脂質微粒子製剤にすることで持続放出が認められた(8 時間後に封入薬物の約 40 %が放出)<sup>9)</sup>。

薬物微細化技術や製法といった製剤技術が格段に進歩しており、気管支拡張薬のみならず、呼吸器疾患である肺がん、呼吸器感染症、結核に対して、経肺デリバリーの吸入用微粒子製剤設計に関する基礎研究が盛んに行われている<sup>12,13)</sup>。夢の糖尿病治療システムとして期待されたインスリン吸入剤 Exubera<sup>®</sup> が市場撤退した過去の失敗はあるものの、呼吸器領域以外の既存薬の経肺デリバリーについては、今後のデバイスやキャリアー開発に大きな期待がある。Xu らは、インスリンの経肺吸収促進を目指して、リポソームとマイクロバブルを比較したところ<sup>10)</sup>、マイクロバブルが有意な吸収促進効果を示し、経肺投与後の血中グルコース濃度の最小減少率は約 60 %と高値を示した。

薬物	製剤	効果	文献
ドキシソルピシン	吸入ナノ粒子含有発泡粒子	肺がんモデルマウスで肺がんの有意な縮小効果	6
トブラマイシン	吸入 PLGA ナノ粒子	表面をコートする親水性ポリマーの種類で肺内の薬物分布に差異	7
リファンピシン	吸入 PLGA マイクロスフェア	肺胞マクロファージへの薬物移行性と殺細胞効果の向上	8
サルブタモール	吸入用脂質微粒子製剤	薬物の効率的な封入と持続放出	9
インスリン	経肺用 (リポソームとマイクロバブル)	マイクロバブルによる有意な細胞取り込みと血糖低下作用	10
インフルエンザワクチン	粉末吸入剤	液体ワクチンと同程度の全身性免疫応答と高い粘膜の IgA 抗体反応	11

表 2 呼吸器領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究

## 循環器領域における DDS 製剤の現況

循環器領域において実際に使用されている DDS 製剤を表 3 に示す。経皮吸収型製剤、経口用（放出制御型の錠剤やカプセル剤）およびステントに大別される。循環器および前述の呼吸器に対する薬物治療を有効に行うためには、薬物が作用部位に適切な濃度-時間パターンで送り込まれなくてはならない。このため、作用部位や全身循環系に、コントロールされた速度で薬物を供給できる放出制御型の DDS 製剤の開発が、活発に進められている。一般には、一定速度での薬物放出（0 次放出）が理想である。放出制御製剤を投与した場合、薬物血中濃度

を治療域に保ち、治療効果の向上と副作用の軽減が期待できる。さらに、薬物の投与量と投与回数を最小にし、患者の服薬遵守（コンプライアンス）も向上できる。薬物の放出は、高分子などの放出制御皮膜やマトリックス内の薬物の拡散速度により制御される。さらに、放出時間の持続や胃での分解や刺激を回避するために、胃溶性（速放性）、腸溶性および徐放性の顆粒を混合したマルチプルユニット型が有利と考えられている。循環器領域においても、表 3 に示すように、様々な種類の徐放型の経口製剤が使用されている。一方、狭窄や閉塞した血管に挿入して内腔を拡張して治療する薬剤溶出性ステントが狭心症などに適用されている。

商品名	一般名	剤形
アンタップテープ	硝酸イソソルビド	経皮吸収型製剤
フランドルテープ		
ニトロダーム TTS	ニトログリセリン	
アダラート CR	ニフェジピン	錠剤（スバスタブ型）
セバミット R カプセル		カプセル剤（スバンスル型）
ヘルベッサー R	ジルチアゼム塩酸塩	錠剤（ワックスマトリックス型）
カプトリル R	カプトプリル	錠剤（油性マトリックス型）
ニトール R	硝酸イソソルビド	カプセル剤（微透析顆粒システム）
フランドル錠		錠剤（スバスタブ型）
プラザキサ	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	カプセル剤（徐放型）
ケアロード LA	ベラプロストナトリウム	錠剤（徐放型）
ベラスス LA		
Cypher	シロリムス溶出冠動脈ステント	ステント
TAXUS	パクリタキセル溶出冠動脈ステント	
XIENCE V	エベロリムス溶出冠動脈ステント	
Nobori	バイオリムス A9 溶出冠動脈ステント	

表 3 循環器領域における DDS 製剤

## 循環器領域における DDS 製剤の基礎研究

循環器領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究を表 4 に示す。生体吸収性ステント<sup>14,15)</sup>、生体内分解性ポリマーを用いたステント<sup>16,17)</sup>、ナノ粒子<sup>18~20)</sup>、徐放錠<sup>21)</sup>の検討が行われている。肺高血圧症に対する治療薬の徐放化や、肺への移行性を高めるためのピタバスタチンのナノ粒子化についての興味深い知見が得られている<sup>19)</sup>。

循環器領域では、生体適合性の高い物質を用いたステントに関する基礎研究が、表 4 に示すように

多く見られる。経皮的冠状動脈インターベンションにおいては、薬剤溶出性ステント留置術が臨床で主に使用されている。本法の問題点として、血栓症やコーティング可能な薬物の制限などが挙げられる。Nakano らは、コーティング基剤として PLGA ナノ粒子を使用することで上記の問題点を解消できると考え、PLGA ナノ粒子放出ステントを作製し、蛍光マーカーのモデル化合物を用いた *in vitro* および *in vivo* の検討を行った<sup>18)</sup>。PLGA ナノ粒子は、安全で生体吸収性を有しており、水溶性薬物の封入も可能である。エンドサイトーシスによる細胞への取

薬物	製剤 (生体材料など)	効果	文献
エベロリムス	生体吸収性ステント (ポリ乳酸)	30名の患者に95%の1年生着および新生内膜増殖などの副作用回避	14
		2年後においても有意な効果と再狭窄の副作用回避	15
バイオリムス A9	生体内分解性ポリマーステント (ポリ乳酸)	バイオリムス A9の低い全身への曝露	16
エベロリムス		3年間の臨床試験で、シロリムス従来品と同等の効果	17
蛍光マーカー	ナノ粒子 (PLGA) 放出ステント	血管平滑筋細胞への安定な取り込みと高い生体親和性	18
ピタバスタチン	ナノ粒子 (PLGA)	肺胞マクロファージへの高い集積と僅かな副作用	19
ヘパリン	ナノ粒子 (キトサン)	消化管上皮細胞への有意な取り込みとバイオアベイラビリティの向上	20
ベラプロスト	徐放錠 (ハイドロマトリックス)	血小板凝集抑制作用が投与後 12 時間持続	21

表 4 循環器領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究

り込みや、細胞内での持続的な薬物放出が可能などの利点も有する。*In vitro*での薬物放出および細胞取り込みを検討したところ、1日目に約40%の薬物が放出後30日前後まで放出が安定して持続した。血管平滑筋細胞はPLGAナノ粒子を速やかに取り込み、少なくとも24時間保持していた。*In vivo*でブタ冠動脈にPLGAナノ粒子放出ステントを適用したところ、新生内膜、中膜へのナノ粒子の移行が認められ、4週目には新生内膜、中膜のほぼ100%、6週目には10%程度であった。したがって、PLGAナノ粒子は内膜の新生やステント留置部位の狭窄に影響を与えず、金属ステントと比較して侵襲性が少ないステントを作製できることが明らかとなった。さらに、水溶性低分子薬物だけでなくタンパク質や遺伝子などの様々な物質の局所的な送達にも適用が可能となると期待できる。ナノ微粒子設計によるDDS製剤、ステントなどの医療デバイスへのPLGAの応用については、成書に纏めてある<sup>22)</sup>。

#### 耳鼻科領域における DDS 製剤の現況

2011年3月に「第十六改正日本薬局方」が公示され<sup>2)</sup>、製剤の剤形に大きな改正が施された。剤形はその外観や性状別で従来は分類されていたが、国際調和の観点から、投与経路および適用部位別に大分類され、さらに製剤の形状、機能、特性から細分類された。耳鼻科領域では、耳に投与する製剤(点耳剤)および鼻に適用する製剤(点鼻剤)に分類され、点鼻剤は点鼻粉末剤と点鼻液剤に細分類されるようになった。

耳鼻科領域において、実際に臨床で使用されてい

るDDS製剤について、特殊な製剤修飾を施していないものも含めて、表5に整理している。現在発売されているDDS製剤は、点鼻あるいは点耳での適用により、鼻や耳での治療効果を期待した抗アレルギー薬、抗菌薬、ステロイド薬がほとんどである。一方、中枢性尿崩症の治療薬である酢酸デスマプレシンなど、全身での作用を期待したDDS製剤もある。

#### 耳鼻科領域における DDS 製剤の基礎研究

耳鼻科領域における最近のDDS製剤の開発基礎研究を表6に示している。まず点耳剤の基礎研究については、難聴や耳鳴りに対して、リドカインを封入したPLGAマイクロパーティクル<sup>23)</sup>、リコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1含有のゼラチンハイドロゲル<sup>24,25)</sup>が検討されている。「急性高度難聴患者に対する生体吸収性ゲルを用いたリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1内耳投与による感音難聴治療」は、第I-II相臨床試験が終了し、第III相のランダム化対照試験が進行中で、大きな期待が寄せられている。

点鼻剤のDDS製剤については、表6に示すように、グラニセトロン<sup>26,27)</sup>、ゾルミトリプタン<sup>26)</sup>、インフルエンザワクチン<sup>26,28,29)</sup>、インフルエンザウイルス感染予防の乳酸菌<sup>30)</sup>の経鼻製剤の基礎研究が進行しており、鼻以外の全身的な作用を目的としたものが多い。経鼻投与では肝初回通過効果を受けず、薬物吸収性も良好で、投与方法が簡便なため、注射や経口投与での欠点を改善するために、既に他の投与経路で適用されている薬物に対して経鼻投与での

商品名	一般名	剤形	薬効		
アルデシン AQ ネーザル リノコート	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	点鼻剤 (エアゾール) 点鼻粉末剤 (パウダースプレー)	アレルギー性鼻炎治療		
フルナーゼ	フルチカゾンプロピオン酸エステル	点鼻液剤			
アラミスト	フルチカゾンフランカルボン酸エステル				
インターール	クロモグリク酸ナトリウム				
ナゾネックス	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物				
ザジテン	ケトチフェンフマル酸塩				
リボスチン	レボカバステチン塩酸塩				
ソルファ	アンレキサノクス				
ブリビナ	ナファゾリン硝酸塩			点鼻液剤	点鼻用局所血管収縮
ナーベル	硝酸テトリゾリン				
トーク	トラマゾリン塩酸塩				
ナシビン	オキシメタゾンリン塩酸塩				
コールタイジン	塩酸テトラヒドロゾリン/プレドニゾン				
クロロマイセチン	クロラムフェニコール	点耳剤	抗菌		
ベストロン	セフメノキシム塩酸塩				
耳科用ホスミシン S	ホスホマイシンナトリウム				
タリビット	オフロキサシン				
ロメフロム	塩酸ロメフロキサシン				
オルガドロム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	点耳・点鼻液剤	副腎皮質ホルモン		
コンドロンドキサ液	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム				
リンデロン	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム				
イミグラン	スマトリプタン	点鼻液剤	片頭痛治療		
デスマプレシン	デスマプレシン酢酸塩水和物	点鼻液剤、点鼻剤 (スプレー)	脳下垂体後葉ホルモン製剤 (中枢性尿崩症など)		
ナサニール	酢酸ナファレリン	点鼻液剤	GnRH 誘導体 (子宮内膜症など)		
Flumist <sup>®</sup>	インフルエンザ生ワクチン	点鼻液剤	インフルエンザ予防		
Lazanda <sup>®</sup>	フェンタニル				

※海外の製品

表 5 耳鼻科領域における DDS 製剤

製剤	適用	研究機関	開発段階	文献
リドカイン封入 PLGA マイクロパーティクル	蝸牛内へ適用し、耳鳴り抑制	京都大学病院 耳鼻咽喉科	基礎研究	23
リコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子 1 含有ゼラチンハイドロゲル	内耳の正円窓窩へ適用し、難聴治療	京都大学病院 耳鼻咽喉科	第 I - II 相臨床試験終了 (2009.7)、 第 III 相臨床試験実施中	24,25
グラニセトロン経鼻製剤	$\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System で適用し、制吐作用	新日本科学	米国で第 II 相臨床試験終了	26
	シクロデキストリンと CMC-Na を添加したマイクロ粒子で適用	韓国 ソウル大学	基礎研究	27
ゾルミトリプタン経鼻剤	$\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System で適用し、偏頭痛治療	新日本科学	米国で臨床試験の開始準備中	26
インフルエンザワクチン経鼻製剤	$\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System で適用	新日本科学	基礎研究	26
インフルエンザワクチン	スプレーにより鼻腔内に適用	国立感染研究所	基礎研究	28
	ワクチン溶液を鼻腔内に滴下	徳島大学	基礎研究	29
乳酸菌	経鼻投与	韓国 建国大学	基礎研究	30

表 6 耳鼻科領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究

研究が進行している。

経鼻投与に用いる新規投与デバイスの開発も進歩しており、新日本科学は  $\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System という独自の経鼻投与技術を開発した<sup>26)</sup>。 $\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System は、薬物の吸収性を高める経鼻吸収用担体  $\mu\text{co}^{\text{TM}}$ carrier を含む経鼻用粉末製剤と、粉末を鼻腔内に送り込む経鼻投与デバイス Fit-lizer<sup>®</sup> から構成される。制吐作用を持つグラニセトロン<sup>®</sup> の  $\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System を用いた点鼻製剤については、FDA からは「第Ⅲ相臨床試験実施の必要はなく、市販のグラニセトロンの製剤と血中濃度類似性を確認する開発プログラムでグラニセトロンの製剤の承認申請を認める」と昨年通知されている。

点鼻用のインフルエンザワクチンに関しては、ヒト用のインフルエンザワクチンを活性が損なわれないように固形化する技術開発が、 $\mu\text{co}^{\text{TM}}$ System を活用して、動物実験レベルではあるが進行している<sup>26)</sup>。一方、インフルエンザ感染予防に対して、乳酸菌の経鼻投与が試みられている。インフルエンザウイルス感染マウスに対する乳酸菌の投与実験で

は、経口投与より経鼻投与の方がマウスの生存率が高かった<sup>30)</sup>。さらに、乳酸菌の株によってインフルエンザウイルス感染の防御効果は異なり、適切な株の選択が必要となることが示された。

### 感染症に対する DDS 製剤の現況

臨床各科(呼吸器、循環器、耳鼻科)でもいくつか紹介してきたが、感染症領域において実際に使用されている DDS 製剤を表 7 に整理している。現在、製品化されている感染症に対する DDS 製剤には、最近の目新しいものは特に見当たらないものの、プロドラッグ化修飾も含めて、海外の製品についても表 7 に示している。また、アムホテリシン B に関しては、リポソーム型製剤(アムビゾーム)から進化した DDS 製剤が、海外では製品化あるいは臨床開発中である。感染症領域では、耐性菌に対する抗菌薬の開発には限界があり、このような DDS 製剤により患者の服薬コンプライアンスの向上も期待できる。

種類	商品名	一般名	製剤
抗菌薬	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ	アジスロマイシン	マイクロスフィア型徐放製剤
	AZM-MS <sup>*</sup>		
	L-ケフレックス顆粒	セファレキシン複粒	徐放製剤
	L-ケフラルール顆粒	セファクロール複合顆粒	
	ベングッド錠	バカンピシリン塩酸塩	プロドラッグ (吸収改善・胃腸障害軽減)
	オラセフ錠	セフロキシム アキセチル	プロドラッグ (吸収改善)
	バンスボリン T 錠	セフォチアム ヘキセチル塩酸塩	
	バナン錠	セフボドキシム プロキセチル	
	メイアクト MS 錠	セフジトレン ピボキシル	
	フロモックス錠	セフカベン ピボキシル塩酸塩水和物	
	スオード錠	ブルリフロキサシン	
	KlacidMR <sup>*</sup>	クラリスロマイシン	
	ペリオクリン歯科用軟膏	ミノサイクリン	
抗真菌薬	アムビゾーム	アムホテリシン B	リポソーム型 DDS 製剤
	Abelcet <sup>*</sup>		脂質複合体 (シート状製剤)
	Amphocil/Amphotec <sup>*</sup>		脂質複合体 (ディスク状製剤)
抗ウイルス薬	バルトレックス錠	バラシクロビル塩酸塩	プロドラッグ (吸収改善)
	ファムビル錠	ファムシクロビル	
	バリキサ錠	バルガンシクロビル塩酸塩	

※海外の製品

表 7 感染症領域における DDS 製剤

## 感染症に対する DDS 製剤の基礎研究

感染症領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究では、エアロゾル<sup>31)</sup>、ゲル<sup>32)</sup>、ジェランガムマクロビーズ<sup>33)</sup>、リポソーム<sup>34)</sup>、マトリックス製剤<sup>35)</sup>、ハイドロゲルパッチ<sup>36,37)</sup>、リポソームカプセル化<sup>38)</sup>、PLGA ナノ粒子<sup>39)</sup>、ゲル製剤<sup>40)</sup>、ハイドロゲル粒子<sup>41)</sup>などが検討されている(表 8)。このように感染症領域においては、各種剤形が研究されており、特にワクチンについて精力的に検討されている。

高病原性鳥インフルエンザなどの新興感染症や結核などの再興感染症に対しては、ワクチンが最も効果的な予防対処法であり、迅速なワクチン製造供給体制の整備に力が注がれている。しかしながら、現在実用化されているワクチンは、注射による投与方法が大半であり、技術的・経済的な理由から開発途上国へのワクチンの普及が大きな課題である。した

がって、注射投与以外の効果的かつ簡便、安価、低侵襲な新規ワクチン投与手法の開発が必須である。中でも、経皮ワクチン「貼るワクチン」の実用化に向けた研究が精力的に行われており、マイクロニードル法<sup>42)</sup>や親水性ゲルパッチ製剤<sup>37)</sup>では、細菌およびウイルス感染に対して効率よく抗原特異的な免疫応答を誘導し、有効なワクチン効果を発揮できることが示されている。

一方、エイズの蔓延を食い止めるため、新しい予防薬の開発も喫緊な課題である。ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬 (IQP-0528) と非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬(テノホビル)を組み合わせた殺菌ゲル製剤が開発されている<sup>40)</sup>。殺菌ゲル製剤は剪断減粘性の挙動を示し、薬物放出が大きく持続した。組織透過性もテノホビル単独の 60 倍、IQP-0528 単独の 800 倍にまで増加し、エイズ感染に対して安定・無毒で有効であることが証明された。

薬物	剤形	効果	文献
アシクロビル	ゲル	イオントフォレシスと吸収促進剤により経皮吸収の増大	32
アモキシシリン	ジェランガムマクロビーズ	高い包含率と徐放性	33
ザナミビル	リポソーム	リポソーム化により上皮細胞透過性の向上	34
リファンピシン/イソニアジド	マトリックス製剤	両薬物が 24 時間にわたり適切な放出性	35
ワクチン	ハイドロゲルパッチ	抗原の経皮吸収促進	36
		破傷風とジフテリア毒素に対する有意な免疫応答	37
環状ジペプチド	リポソームカプセル化	有意な抗菌効果	38
エチオナミド	PLGA ナノ粒子	15 日間の持続放出と <i>in vivo</i> での無毒性	39
ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬	ゲル製剤	薬物放出量と組織透過性の有意な増加	40
蛍光マーカー	ハイドロゲル粒子	適切な放出特性とゲル粒子自体の有意な抗菌効果	41

表 8 感染症領域における最近の DDS 製剤の開発基礎研究

## おわりに

各臨床科における DDS 製剤の現況と臨床への応用を目指した基礎研究の進歩を概説してきた。生体材料を駆使した各種 DDS 製剤が盛んに研究されているが、ナノテクノロジーやバイオセンサーなどの科学技術を基盤として、生体反応を感知してオンデマンドに薬物を放出できるインテリジェントな DDS 製剤の開発が将来的に期待される。一方、患者の利便性向上のため、患者側のニーズに応じた DDS 製剤のデバイスに対しても、開発の余地が残っ

ている。

一方、遺伝子情報を出発点とする新しい治療法は、癌やエイズなどの難治性疾患の克服や患者個別の治療を可能とし、医療の本質を大きく転換させる可能性がある。各臨床科および感染症領域でも、アンチセンス法や RNAi 法が注目されつつあるが、遺伝子医薬品の精密な細胞内動態制御、発現効率や安全性の向上などが、クリアすべき大きな課題である。したがって、DDS 技術の遺伝子治療への実用化研究が、今まで以上に注目を集めると思われ、DDS 製剤の開発基礎研究の充実が期待される。

## 文献

- 1) 西田孝洋. 薬物送達システムにおける放出制御と生体材料. 工業材料. 55: 36-40, 2007.
- 2) 厚生労働省「日本薬局方」ホームページ, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/yakkyoku/>
- 3) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 守田亮, 佐藤一洋, 佐野正明. 【COPDの薬物療法の新展開】 Drug delivery system とデバイス. THE LUNG-perspectives. 19: 142-145, 2011.
- 4) 室橋正朋. 【COPD 予防から管理指導まで】 吸入薬の管理指導. 調剤と情報. 17: 583-588, 2011.
- 5) Singh S, Loke YK, Enright PL, and Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 342: d3215, 2011.
- 6) Roa WH, Azarmi S, Al-Hallak MH, Finlay WH, Magliocco AM, and Lobenberg R. Inhalable nanoparticles, a non-invasive approach to treat lung cancer in a mouse model. J Control Release. 150: 49-55, 2011.
- 7) Ungaro F, d'Angelo I, Coletta C, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Perfetto B, Tufano MA, Miro A, La Rotonda MI, and Quaglia F. Dry powders based on PLGA nanoparticles for pulmonary delivery of antibiotics: Modulation of encapsulation efficiency, release rate and lung deposition pattern by hydrophilic polymers. J Control Release, 157: 149-159, 2012.
- 8) Hirota K, Hasegawa T, Nakajima T, Inagawa H, Kohchi C, Soma G, Makino K, and Terada H. Delivery of rifampicin-PLGA microspheres into alveolar macrophages is promising for treatment of tuberculosis. J Control Release. 142: 339-346, 2010.
- 9) Scalia S, Salama R, Young P, and Traini D. Preparation and *in vitro* evaluation of salbutamol-loaded lipid microparticles for sustained release pulmonary therapy. J Microencapsul, in press, 2012.
- 10) Xu YY, Lu CT, Fu HX, Zhao YZ, Yang W, Li X, Zhang L, Li XK, and Zhang M. Comparing the enhancement efficiency between liposomes and microbubbles for insulin pulmonary absorption. Diabetes Technol Ther. 13: 759-765, 2011.
- 11) Audouy SA, van der Schaaf G, Hinrichs WL, Frijlink HW, Wilschut J, and Huckriede A. Development of a dried influenza whole inactivated virus vaccine for pulmonary immunization. Vaccine. 29: 4345-4352, 2011.
- 12) 山下親正. 【微粒子製剤による薬物経肺デリバリー】凍結乾燥技術を応用した新規粉末吸入システム Otsuka dry powder inhalation システムの開発. Drug Delivery System. 24: 468-476, 2009.
- 13) 川上亘作, 張紹玲. 【微粒子製剤による薬物経肺デリバリー】ナノテクノロジーを利用した経肺投与技術の開発. Drug Delivery System. 24: 477-483, 2009.
- 14) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, and Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. Lancet. 371: 899-907, 2008.
- 15) Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, and Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. Lancet. 373: 897-910, 2009.
- 16) Ostojic M, Sagic D, Jung R, Zhang YL, Nedeljkovic M, Mangovski L, Stojkovic S, Debeljacki D, Colic M, Beleslin B, Milosavljevic B, Orlic D, Topic D, Karanovic N, Paunovic D, Christians U, and Investigators NP. The pharmacokinetics of Biolimus A9 after elution from the Nobori stent in patients with coronary artery disease: the NOBORI PK study. Catheter Cardiovasc Interv. 72: 901-908, 2008.
- 17) Byrne RA, Kastrati A, Massberg S, Wiecezorek A, Laugwitz KL, Hadamitzky M, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Hausleiter J, Schomig A, Mehilli J, and Investigators I-T. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol. 58: 1325-1331, 2011.
- 18) Nakano K, Egashira K, Masuda S, Funakoshi K, Zhao G, Kimura S, Matoba T, Sueishi K, Endo Y, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Tominaga R, and Sunagawa K. Formulation of nanoparticle-eluting stents by a cationic electrodeposition coating technology: efficient nano-drug delivery via bioabsorbable polymeric nanoparticle-eluting stents in porcine coronary arteries. JACC Cardiovasc Interv. 2: 277-283, 2009.
- 19) Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, and Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. Hypertension. 57: 343-350, 2011.
- 20) Paliwal R, Paliwal SR, Agrawal GP, and Vyas SP. Chitosan nanoconstructs for improved oral delivery of low molecular weight heparin: *In vitro* and *in vivo* evaluation. Int J Pharm. 422: 179-184, 2012.
- 21) 車谷元. 新薬紹介総説 経口ペラプロストナトリウム徐放性製剤 (ケアロード LA 錠 60  $\mu$ g, ペラサス LA 錠 60  $\mu$ g) の特徴および臨床試験成績. 日本薬理学雑誌. 133: 101-111, 2009.
- 22) 辻本広行. ナノ・微粒子設計による DDS 製剤, 医療デバイス等への応用. 粉碎. 53: 38-49, 2010.
- 23) Horie RT, Sakamoto T, Nakagawa T, Tabata Y, Okamura N, Tomiyama N, Tachibana M, and Ito J. Sustained delivery of lidocaine into the cochlea using poly lactic/glycolic acid microparticles. Laryngoscope. 120: 377-383, 2010.
- 24) Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, Kikkawa YS, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ono K, Yamamoto M, Tabata Y, Teramukai S, Tanaka S, Tada H, Onodera R, Yonezawa A, Inui K, and Ito J. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. BMC Med. 8: 76, 2010.
- 25) Sakamoto T, Nakagawa T, Horie RT, Hiraumi H, Yamamoto N, Kikkawa YS, and Ito J. Inner ear drug delivery system from the clinical point of view. Acta Otolaryngol Suppl: 101-104, 2010.
- 26) 新日本科学ホームページ, [http://www.trltd.co.jp/index\\_jp.html](http://www.trltd.co.jp/index_jp.html)
- 27) Cho HJ, Balakrishnan P, Shim WS, Chung SJ, Shim CK, and Kim DD. Characterization and *in vitro* evaluation of freeze-dried microparticles composed of granisetron-cyclodextrin complex and carboxymethylcellulose for intranasal delivery. Int J Pharm. 400: 59-65, 2010.

- 28) Ichinohe T, Ainai A, Ami Y, Nagata N, Iwata N, Kawaguchi A, Suzaki Y, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Strayer DR, Carter WA, Chiba J, Tamura S, Sata T, Kurata T, and Hasegawa H. Intranasal administration of adjuvant-combined vaccine protects monkeys from challenge with the highly pathogenic influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 82: 1754-1761, 2010.
- 29) Nishino M, Mizuno D, Kimoto T, Shinahara W, Fukuta A, Takei T, Sumida K, Kitamura S, Shiota H, and Kido H. Influenza vaccine with Surfacten, a modified pulmonary surfactant, induces systemic and mucosal immune responses without side effects in minipigs. *Vaccine.* 27: 5620-5627, 2009.
- 30) Youn HN, Lee DH, Lee YN, Park JK, Yuk SS, Yang SY, Lee HJ, Woo SH, Kim HM, Lee JB, Park SY, Choi IS, and Song CS. Intranasal administration of live *Lactobacillus* species facilitates protection against influenza virus infection in mice. *Antiviral Res.* 93: 138-143, 2012.
- 31) Michalopoulos A, Metaxas EI, and Falagas ME. Aerosol delivery of antimicrobial agents during mechanical ventilation: current practice and perspectives. *Curr Drug Deliv.* 8: 208-212, 2011.
- 32) Vaghani SS, Gurjar M, Singh S, Sureja S, Koradia S, Jivani NP, and Patel MM. Effect of iontophoresis and permeation enhancers on the permeation of an acyclovir gel. *Curr Drug Deliv.* 7: 329-333, 2010.
- 33) Babu RJ, Sathigari S, Kumar MT, and Pandit JK. Formulation of controlled release gellan gum macro beads of amoxicillin. *Curr Drug Deliv.* 7: 36-43, 2010.
- 34) Boonyapiwat B, Sarisuta N, and Kunastitchai S. Characterization and *in vitro* evaluation of intestinal absorption of liposomes encapsulating zanamivir. *Curr Drug Deliv.* 8: 392-297, 2011.
- 35) Hiremath PS and Saha RN. Oral matrix tablet formulations for concomitant controlled release of anti-tubercular drugs: design and *in vitro* evaluations. *Int J Pharm.* 362: 118-125, 2008.
- 36) Matsuo K, Ishii Y, Quan YS, Kamiyama F, Mukai Y, Okada N, and Nakagawa S. Characterization of transcutaneous protein delivery by a hydrogel patch in animal, human, and tissue-engineered skin models. *Biol Pharm Bull.* 34: 586-589, 2011.
- 37) Matsuo K, Ishii Y, Quan YS, Kamiyama F, Mukai Y, Yoshioka Y, Okada N, and Nakagawa S. Transcutaneous vaccination using a hydrogel patch induces effective immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in hairless rat. *J Control Release.* 149: 15-20, 2011.
- 38) Kilian G, Tshanga SS, Oidu B, and Milne PJ. Antimicrobial activity of liposome encapsulated cyclo(L-tyrosyl-L-prolyl). *Pharmazie.* 66: 421-423, 2011.
- 39) Kumar G, Malhotra S, Shafiq N, Pandhi P, Khuller GK, and Sharma S. *In vitro* physicochemical characterization and short term *in vivo* tolerability study of ethionamide loaded PLGA nanoparticles: potentially effective agent for multidrug resistant tuberculosis. *J Microencapsul.* 28: 717-728, 2011.
- 40) Ham AS, Ugaonkar SR, Shi L, Buckheit KW, Lakouagna H, Nagaraja U, Gwozdz G, Goldman L, Kiser PF, and Buckheit RW, Jr.: Development of a combination microbicide gel formulation containing IQP-0528 and tenofovir for the prevention of HIV infection. *J Pharm Sci.* 101: 1423-1435, 2012.
- 41) Silan C, Akcali A, Otkun MT, Ozbey N, Butun S, Ozay O, and Sahiner N. Novel hydrogel particles and their IPN films as drug delivery systems with antibacterial properties. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 89: 248-253, 2012.
- 42) 松尾一彦, 岡田直貴, 中川晋作. 【ワクチン-最新動向と展望-】ワクチン基礎研究の最新動向と展望 感染症予防対策に資する経皮免疫製剤(貼るワクチン)の開発. *日本臨床.* 69: 1561-1566, 2011.