

バイオ医薬のための経口デリバリーシステム開発に関する研究

星薬科大学薬剤学教室 森下真莉子

1. はじめに

ヒトゲノムシーケンス解析が完了した現在、その解析結果に基づき新規に見出されるペプチド・タンパク性シーズの創薬が大変期待されている。一方で、その創薬が可能となったとき、ペプチド、タンパク質の体内での不安定さ、多様な *in vivo* 生理活性はその実用化を極めて困難なものにしており、デリバリーに代表される創剤の貢献が必要不可欠である。特に、これらバイオ薬物を経口的にデリバリーすることが出来れば、患者さんにとって最も望ましい治療となろう。このような背景から、ペプチド、タンパク質の医薬品としての欠点を克服し、経口投与において高いバイオアベイラビリティを保證するデリバリーシステムの確立が今、強く求められている。

これまでに我々は、代表的なペプチド薬物であるインスリンをバイオ医薬のプレカーサー的薬物と位置付けて、その経口吸収率をあげることを主目的に様々な製剤学的アプローチに取り組んできた¹⁻⁴⁾。中でも、スマートハイドロゲル poly(methacrylic acid) grafted with poly(ethylene glycol) P(MAA-g-EG)を用いた経口送達システムは、臨床応用を可能とする高いバイオアベイラビリティを有することを報告してきた。

2. スマートハイドロゲルの基本物性

スマートハイドロゲル P(MAA-g-EG)は、tetraethylene glycol dimethacrylate を架橋剤として methacrylic acid (MAA) と methoxy-terminated poly (ethylene glycol) monomethacrylate とをフリーラジカル連鎖重合させて合成した^{1,3,4)}。P(MAA-g-EG)は分子内複合体を形成することにより、環境下のわずかな pH の変化にもすみやかに応答した膨潤挙動を示す³⁾。酸性条件下では、分子内で安定な高分子複合体が形成され、高分子が高度に収縮する。この状態では、高分子ネットワークのメッシュサイズが非常に小さくなるため、取り込まれた薬物の有効拡散面積が減少することになり、薬物は容易に拡散することが出来ない。一方、中性から塩基性では、高分子複合体はイオン化して解離し、高度に膨潤したハイドロゲルが形成され、薬物は高分子ネットワークから容易に放出される。このスマートハイドロゲルはバイオ医薬に対して親和性が特異的に高く、カルシトニン、インスリン、インターフェロン をその生物活性を保持したままほぼ完全にゲル内に封入できる優れた性質を有する。

3. スマートハイドロゲルの機能特性

インスリン封入スマートハイドロゲルは、ビーグル犬、健常および糖尿病ラットへの経口投与において、強い血糖低下作用を示し、その作用は 8 時間以上にわたって持続した。この製剤のインスリン皮下投与に対する薬理学的利用率は、10IU/kg 経口投与時で平均約 10%と

算出され、本製剤の経口投与での有効性が確認された。また、摂食下の繰り返し投与によっても、インスリン封入スマートハイドロゲルは十分に血糖値を制御できることが1型および2型糖尿病ラットで証明され、経口投与で良好な血糖コントロールを可能とする優れたインスリン製剤となり得るものと考えられる⁵⁾。

このスマートハイドロゲルは高い薬物封入効率および優れた薬物放出制御能力以外にもタンパク分解酵素阻害作用、粘膜付着性作用などを有する多機能性薬物送達キャリアであり、タンパク質医薬の経口送達に必要な条件をすべて満たしている。インスリンのみならず、多くのバイオ医薬に应用可能であるし、このスマートハイドロゲルにターゲット分子を化学結合する、あるいは高分子薬物の細胞内導入を可能とする細胞膜透過ペプチドなどを導入することにより、システムのさらなる進化が期待されている。

4. おわりに

薬物を毎日繰り返し必要とする患者さんの利便性、ひいてはコンプライアンスの向上を考える時、注射以外の製剤が望ましいことは言うまでもない。このような背景のもと、経口バイオ薬物送達システム製剤の開発は、常に精力的に研究されてきたものの、なかなか研究の域をぬけず実用化が見えてこなかった。しかしながら、ここ数年の間にいくつかの画期的な非侵襲的製剤が臨床治験段階に入り、臨床応用が現実のものとなってきた。現在、インスリン経口製剤でも5社が臨床治験を展開中である。米国・ニューヨークの Emisphere Technologies は、自社開発した Delivery agent (sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate : SNAC)を用いて、経口カルシトニン、インスリン、ヒト副甲状腺ホルモンおよびヒト成長ホルモン製剤の開発を展開し、この分野でトップを走っている。一方、これまでにペプチド、タンパク薬物、あるいは経口デリバリーに利用できるキャリア自身の生体膜透過機構、特に消化管に関する研究は十分であるとは言えず、生体の本来有する複雑な吸収障壁の詳細な機能をひもとくには至っていない⁶⁾。バイオ医薬のための優れたデリバリーシステムを生み出す背景には、今後、こうした観点からの研究の進展も必要である。これらの知見を通して、近い将来、バイオ医薬の経口デリバリーシステムが患者さんのもとに届くことを願っている。

参考文献

- 1) A. M. Lowman et al., J. Pharm. Sci., 88, 933-937 (1999).
- 2) M. Kajita et al., J. Pharm. Sci., 89, 1243-1252 (2000).
- 3) M. Morishita et al., J Control. Release, 81, 25-32 (2002).
- 4) M. Morishita et al., J Control. Release, 97, 115-124 (2004).
- 5) M. Morishita et al., Diabetologia, Accepted.
- 6) M. Morishita et al., Pharm. Res., 21, 309-316 (2004).

薬を活かす次世代ドラッグデリバリーシステムの創製

星薬科大学薬剤学教室 森下真莉子

医薬品の開発において、ドラッグデリバリーシステム (DDS) が適切に評価されるようになって四半世紀以上が経つが、今の時代ほどその重要性が認識されるようになったことはない。現在、国内 DDS 市場は 6150 億円、医薬品の 10% を占める。この勢いは止まらず、世界の DDS 市場も 2 桁成長によって 2011 年には 22 兆円に達すると試算されている。この理由としては、創薬の成功率を高めるための手段として製剤技術の活用が重視されてきたこと、さらに、既存医薬品のライフサイクルの延長のための有力な手段としても重要視されているからである。本フォーラムでは、この DDS 分野の視点に立って、薬物動態研究の将来像を考えてみたい。

DDS の 3 つのコンポーネント (放出制御、吸収改善、ターゲティング) の中で、今後さらに進化すると考えられる研究領域はターゲティング技術と吸収改善技術であろう。ターゲティング技術の中でも、高機能化するナノテクノロジーを基盤とするアプローチ-微粒子キャリアなど-は魅力ある手法の一つである。それは粒子キャリアの特性を利用し、さらに標識分子による表面修飾を施すなど目的に合わせて改変することにより、さまざまな薬物動態特性を持つ DDS 製剤を創製することが出来るからである。薬物を標的部位に最も精密にかつ効率良くデリバリー出来る戦略であるとも言える。また、このような精密かつ高度な薬物デリバリーを完成させるためには、優れた素材開発も必要不可欠である。生体内の種々の刺激に敏感に応答するインテリジェントバイオマテリアルの開発は薬物のターゲティングの成功率を飛躍的に高め、今後益々重要性を増していくことは間違いない。

一方、今後は、標的細胞への DDS 製剤のターゲティング能力を増大させるための戦略、標的細胞の中の必要な場所に薬物を送達させる精緻な戦略が強く求められてくると考えられ、これがターゲティングの成功の鍵を握っていることは言うまでもない。また、ターゲティングは薬物本来の動態特性を変えるため、このような DDS 製剤の薬物動態を精度良く予測できる戦略も益々重要となってくると考えられる。

吸収改善技術においては、難水溶性薬物の可溶化については、微粉末化、シクロデキストリンによる包接化、自己乳化システムなど、すでに実用化されているものも多い。膜透過性の改善については、生体膜輸送機構の解明が進んできたことにより、新しいアプローチが見えてきた。近年、細胞膜に局在している吸収および排出に関わる薬物トランスポーターが薬

物体内動態特性と密接に関連することが明らかにされ、薬物バイオアベイラビリティ支配要因としてその重要性が強く認識されるに至っている。消化管においても、P-gp、MRP、BCRPなどの排出系のトランスポーターが上皮細胞の管空側に発現しており、生体異物の侵入を防ぐと共に、その体内からの排泄を積極的に行っていることが明らかにされてきた。一方で、これら排出系トランスポーターの機能を併用物質で修飾すれば、これらの基質となる薬物の吸収促進が可能となる。これは従来からあるような、細胞膜の構造変化を伴う吸収促進剤とは異なったアプローチの薬物吸収改善法になろう。

また近年、HIV-1Tat ペプチドを始めとした膜透過性ペプチドベクターを用いた薬物の細胞内導入法が注目されている。この方法を利用すれば、高分子量を持つペプチド・タンパク薬物、ワクチンなどのバイオ医薬の最大の吸収バリアである粘膜透過性のハードルを低く出来る可能性が高い。バイオ医薬の市場は今後急成長が予測されているが、これらの高分子薬物の注射剤に代わる投与形態、すなわち、経口、経肺、経皮、経鼻吸収製剤の実用化には、確実に安全な吸収改善技術が必須である。膜透過性ペプチドベクターはこの分野の DDS 研究者のこれまでの悩みを一気に解決してくれるような大変魅力的なアプローチになりそうではあるものの、ベクターの細胞内移行機序や細胞内薬物動態の検討は始まったばかりである。今後この分野の研究の進展から目が放せない。

DDS 製剤のキャリア自身の生体膜透過機構もつまびらかにはされていないが、良く考えてみると、バイオ医薬自身の細胞内取り込み過程、細胞内での動態、血管側への排出機構などがまったく解明されていないことに気がつく。生体内で著しく不安定であるためにバイオ医薬の動態研究は極めて困難であるが、この点を明らかにしてこそ、DDS 製剤は本来の目的である薬物体内動態の精密制御を出来るのだと考える。

こうした研究を通し、優れた DDS 製剤を創製することによって、患者さんのより豊かな生活への貢献、大きな経済的波及効果をもたらすことにより、社会への貢献を目指したい。