

DDS 技術の実用化に向けて

わが国が基礎研究では世界の最先端にあるといわれながら、なかなか製品化に結び付かないものとして、DDS 技術を使った新薬開発がある。DDS 技術は 1980 年代から有望な新薬開発技術といわれながら、なかなか新薬開発には結び付いていない。

■ 標的臓器だけに薬剤を送達する多様な DDS 技術

DDS 技術とひとことで言ってもその範囲は広く、医薬品に分類されるものから、医療機器に分類されるもの、医薬品と医療機器とのコンビネーション製品に分類されるものまで研究がすすめられ、一部は既に製品化されている。

DDS 技術に期待が寄せられているのは、現在の医薬品の投与方法が、経口剤や注射剤が基本的には全身投与となるため、目的とした臓器で有効な薬剤濃度を得るためには、目的外の臓器も不要な薬剤に曝されることが避けられないからである。そのため、投与する薬剤も大量に必要なだけでなく、目的としない臓器で副作用等の望ましくない薬理作用が発現することが避けられない。

そのため、抗体医薬のような製造単価の非常に高い医薬品については、薬剤費の高騰につながり、また副作用については、有効な薬理作用があるにもかかわらず、副作用のために実用化に至らない医薬品は数限りなく存在する。もし目的とした臓器だけに薬剤を運ぶことができるならば、投与する薬剤の量を大幅に減らすことができ、また、副作用を大幅に抑えることができることが期待される。

更には、アンチセンス、siRNA、ペプチド、遺伝子治療用の DNA 等、基礎研究段階では医薬品としての可能性が示されながらも、生体内での安定性の壁をなかなか乗り越えられない。もし生体内で分解されやすい医薬品候補物

質を、目的とした臓器や細胞内に分解されずに届けることを可能とする DDS 技術が開発されるならば、新薬開発のブレイクスルーとして大きな可能性がある。

また、目的とした化合物をミセルやウイルスの殻、シクロデキストリンやナノチューブ等のナノ分子等に閉じ込めて目的の臓器にそのままの形あるいは、表面を抗体分子等で修飾することによりターゲティングしたり、医薬品候補化合物そのものに、標的とした臓器を認識する抗体等をつけてターゲティングするやり方等が考えられる。

更には、医療機器と医薬品とのコンビネーションにより、目的とした臓器に埋め込んだり、定期的に薬剤を放出させたり、痛みや血糖濃度、血圧等に反応して薬物を放出するようなことも考えられる。

■ 製剤技術の概念を変えた Alza 社の製剤設計

私が DDS と出会ったのは、1979 年に国立予防衛生研究所から厚生省に審査官として異動し、新薬の審査を担当した時に、当時から DDS 技術の医薬品開発への応用研究をされていた永井恒司教授や水島裕教授から、DDS 技術の可能性の大きさを教えていただいたことである。

更には、審査官として、現在から見ると DDS 分野で世界の最先端を行っていた「オキュサート」と出会い、その発想の素晴らしさに感動したことを今でも覚えている。オキュサートは米国 Alza 社の DDS 技術を活かした緑内障治療薬で、小さなパッチの真ん中に穴が開いているような塩酸ピロカルピンを含有する製剤で、まぶたの裏側で 1 週間有効成分を放出する DDS 製剤である。オキュサートは米国では 1974 年に承認されていたが、わが国で 1981 年に承認された。その後、欧米ではオキュサートが受け入れ

られたが、わが国では下まぶたに挿入している違和感が気になり、あまり人気がなかったようである。

しかし私の頭の中には Alza 社のこの DDS 製剤の印象が強く残っており、2005 年に米国出張の際に、Alza 社を訪問し、創業者である Dr. Alejandro Zaffaroni にお会いして私の審査の経験をお伝えし、博士からは DDS 開発のお話を伺うことができた。Zaffaroni 博士については、2001 年の DDS 誌 16 巻 6 号の「OPINION」に、「DDS への期待」と題して、当時の武田薬品工業株式会社会長の藤野政彦氏が、以下のように記している。

「Alza 社 (1968 年創立) の創立者である Alejandro Zaffaroni (ザファローニ) 博士が提案した斬新なアイデアの各種投与システムは、製剤基材の特性を十分に把握した最適製剤設計を行うことにより薬物血中濃度推移を能動的に制御し、ひいては薬理効果を最大化するという、その後の DDS の概念に結びつく画期的なものであり、従来の製剤の概念を大きく超えるものであった。Alza 社の理念およびその後の発展は、薬学系のみならず工学系、医学系などさまざまな分野の研究者を DDS 研究に吸引し、米国を中心として大きく発展している DDS 関連、ベンチャー企業群を産み出す源泉となっている。」

私は、厚生省在籍当時は繰り返し、DDS をわが国の製薬企業が新薬開発に活かすよう期待を込めて、「DDS は夢の島を宝の山にできる技術だ」と繰り返し主張していた。すなわち、たとえ優れた薬理作用があっても、既存の製剤技術では標的臓器等への到達が不十分であったり、強い副作用等のために医薬品として日の目を見ることができずに捨てられている化合物を、優れた DDS 技術により新薬としてよみがえらせようというものである。ちなみに、「夢の島」とは、東京湾にあった東京都のごみ処分場である。

■ DDS 技術の拡大に向け、開発ガイドラインや審査体制の整備を

DDS の可能性がいろいろ考えられ、また、実現のため

の基礎的研究がいろいろすすめられるにもかかわらず、実際に新薬や新医療機器として実用化するものが少ないのは、勿論技術的な壁の厚さがあることはいうまでもないが、それ以外に DDS 製剤を開発する上での有効性や安全性、品質を評価する上でのガイドライン等があまり整備されていないことも、開発する上では大きな障害と考えられる。

すなわち、たとえ通常の低分子医薬品を DDS 化したとしても、その品質の恒常性を確認するための品質規格はどのようにすればよいのか、DDS の安全性評価はどのようにすればよいのか、ナノ粒子やマイクロ粒子の安全性評価はどのようにすればよいのか等、いざ製品化しようとする承認申請の壁が立ちふさがっている。

新技術を医薬品や医療機器として製品化しようとする、既存のガイドラインやガイダンス等が存在しないため、荒れ地に線路を敷くような苦労が必要である。このような中であって、2014 年、厚生労働省は欧州医薬品庁と共同で、ブロック共重合体ミセル医薬品開発をより適切に推進し、患者への迅速な提供を図る観点から、品質、非臨床評価について配慮すべき事項、初めてヒトに投与する試験に先立って確認しておくべき事項について、リフレクションペーパーとしてまとめて、ブロック共重合体ミセル医薬品を開発する際の検討方法の手引きとして公表している。

ブロック共重合体ミセルは、主として AB 型ブロック共重合体が自己組織化することで形成されるミセルである。有効成分は、化学的な結合又は物理的内包により、ブロック共重合体ミセル製剤の内核に取り込まれる。更に、標的分子をブロック共重合体に結合する、又はミセルの安定化、放出速度の制御、有効成分の封入量増加等により、いろいろな機能を持たせることなどにより、大きな可能性を秘めた技術であり、今後、核酸医薬などの従来型の DDS 技術では困難であった成分の製品化のために期待されているものである。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)