

Figure 3. Concentration in blood (a) and tumor accumulation (b) after intravenous injection to tumor-bearing mice. Filled plot: polymeric micelle, vacant plot: free adriamycin. (Adapted with permission from reference 37. Copyright 1999 Taylor & Francis.)

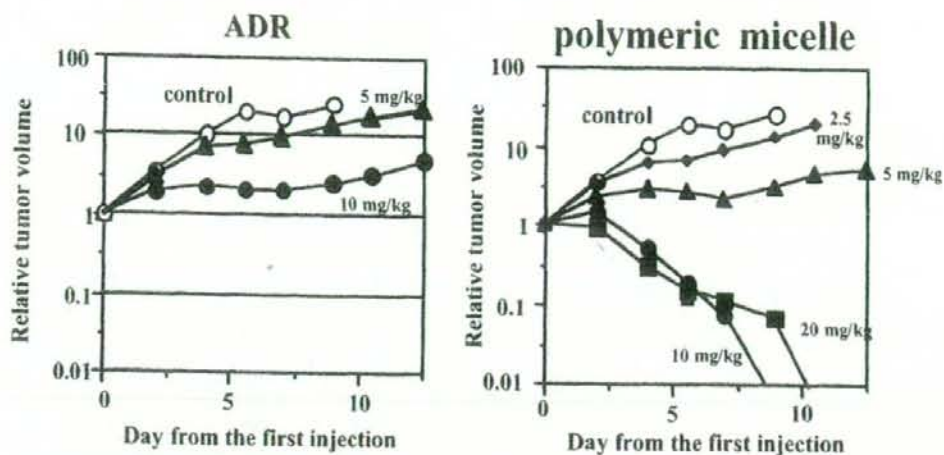


Figure 4. Anti-tumor activity against murine C26 tumor. Doses are expressed in the physically entrapped adriamycin for polymeric micelles. The highest doses are the maximum tolerated doses both for ADR and polymeric micelles. (Adapted with permission from reference 37. Copyright 1999 Taylor & Francis.)

## 2. KRN-5500

Although adriamycin shows some hydrophobic properties, it is still water-soluble. In the field of cancer chemotherapy, a strong demand for the solubilization of water-insoluble drugs has been voiced particularly since many newly developed and very potent anticancer drugs such as camptothecin and taxol are water-insoluble or poorly water-soluble. In this perspective, the incorporation of a water-insoluble anticancer agent, KRN-5500 (KRN), into polymeric micelles was studied (38-40). By choosing an appropriate structure of a block copolymer, the water-insoluble KRN was successfully incorporated into polymeric micelles (38). This polymeric micelle showed higher anti-tumor activity than free KRN in a conventional formulation. This polymeric micelle formulation did not exhibit the severe vascular and pulmonary toxic side effects that surfaced in the conventional formulation of KRN, a result that is due to the toxicity of the organic solvents and the surfactants used to dissolve KRN (39,40). This fact indicates that polymeric micelle carrier systems are not only a strong strategy for drug targeting but also very potent in dissolving water-insoluble drugs for safe intravenous injection.

## 3. Cisplatin

Cisplatin is a platinum chelate with two chloride and two ammonium ligands. This compound is not well water-soluble. Nishiyama and colleagues encapsulated cisplatin into the aspartic acid residues of poly(ethylene glycol)-

poly(aspartic acid) block copolymers by ligand exchange reaction between chloride and carboxylate (41). These block copolymers aggregated in water to form polymeric micelles. The micelles were not destroyed after addition of the surfactant sodium dodecyl sulfate (SDS) as observed for micelles incorporating adriamycin. This micellar stability was explained by crosslinking of the poly(aspartic acid) blocks through platinum atoms. In physiological saline, cisplatin could be released from the micelles by ligand exchange reaction between carboxylate and chloride, and, simultaneously, disintegration of the micellar structures. This cisplatin delivery system is now on a development stage for a pre-clinical test using a poly(glutamic acid) block instead of the poly(aspartic acid) block (42).

#### 4. Taxol

Taxol is a water-insoluble anti-cancer drug and is recognized as one of the most potent drugs among the approved anti-cancer drugs in the 1990s. For intravenous injection, the surfactant Cremophor<sup>®</sup> EL and ethanol are used to solubilize taxol. Because of the considerable toxicity of Cremophor<sup>®</sup> EL, formulations are being studied that do not contain this surfactant. The Samyoung Company developed poly(ethylene glycol)-*b*-poly(lactic acid) block copolymer-based micelles containing taxol (43). The water solubility of this formulation was significantly increased compared to the conventional Cremophor<sup>®</sup> EL containing formulation, and the toxicity was significantly reduced. This system is now in a clinical trials. This system, however, does not show targeting effects because all of the incorporated drug is released within several minutes after intravenous injection. Therefore, another micelle carrier system with targeting ability is studied, using a poly(ethylene glycol)-*b*-poly(aspartate) block copolymer (44).

#### 5. Methotrexate

Methotrexate (MTX) is a widely used anti-cancer drug and recently has also been used to treat rheumatoid arthritis. Kwon and associates conjugated MTX to a block copolymer and obtained polymeric micelles. In this system, the MTX-conjugated hydrophobic block served as the driving force for the micelle formation (45). The micelle stability was successfully controlled by controlling the amount of conjugated MTX. The dynamic micelle stability, i.e., the equilibrium between micelle and single polymer chains, is correlated with the drug release rate because hydrolysis of MTX from the polymer strands can proceed more rapidly from a single polymer chain due to easier access to both water and hydrolysing small molecules. This is the first example of release control of a chemically conjugated drug.

## Conclusions

Polymeric micelles are powerful carrier systems for the delivery of drugs utilizing passive targeting via the EPR effect. The advantages of polymeric micelles formed by hydrophilic-*b*-hydrophobic block copolymers have been discussed and substantiated by several examples, including micelle formulations of the anti-cancer drugs adriamycin, KRN-5500, cisplatin, taxol, and methotrexate.

## References

1. Yokoyama M. and Okano T. Targetable drug carriers: Present status and a future perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *21*, 77-80.
2. Sugiyama Y. Importance of pharmacokinetic considerations in the development of drug delivery systems. *Adv Drug Delivery Reviews* **1996**, *19*, 333-334.
3. Matsumura Y. and Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 6387-6392.
4. Maeda H., Seymour L.-W., and Miyamoto Y. Conjugates of anticancer agents and polymers: Advantages of macromolecular therapeutics in vivo. *Bioconjugate Chem* **1992**, *3*, 351-361.
5. Litzinger D.C., Buiting A.-M.-J., van Rooijen N., and Huang L. Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly(ethylene glycol)-containing liposomes. *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1190*, 99-107.
6. Illum L., Davis S.S., Miller R.-H., Mak E., and West P. The organ distribution and circulation time of intravenously injected colloidal carriers sterically stabilized with a block copolymer - Poloxamine 908. *Life Sci.* **1987**, *40*, 367-374.
7. Tuzar Z. and Kratochvil P. Block and graft copolymer micelles in solution. *Advances in Colloid and Interface Science* **1976**, *6*, 201-232.
8. Yokoyama M., Inoue S., Kataoka K., Yui N., Okano T., and Sakurai Y. Molecular design for missile drug: Synthesis of adriamycin conjugated with IgG using poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer as intermediate carrier. *Die Makromolekulare Chemie* **1989**, *190*, 2041-2054.
9. Kabanov A.V., Chekhonin V.P., Alakhov V.Y., Batrakova E.V., Lebedev A.S., Melik-Nubarov N.S., Arzhakov S.A., Levashov A.V., Morozov G.V., Severin E.S., and Kabanov V.A. The neuroleptic activity of haloperidol increases after its solubilization in surfactant micelles: Micelles as microcontainers for drug targeting. *FEBS Lett.* **1989**, *258*, 343-345.
10. Yokoyama M., Fukushima S., Uehara R., Okamoto K., Kataoka K., Sakurai Y., and Okano T. Characterization of physical entrapment and chemical conjugation of adriamycin in polymeric micelles and their design for in vivo delivery to a solid tumor. *J Controlled Release* **1998**, *50*, 79-92.

11. Yokoyama M., Satoh A., Sakurai Y., Okano T., Matsumura Y., Kakizoe T., and Kataoka K. Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size. *J Controlled Release* **1998**, *55*, 219-229.
12. Li Y. and Kwon G.S. Methotrexate esters of poly(ethylene oxide)-block-poly(2-hydroxyethyl-L-aspartamide). Part I: Effects of the level of methotrexate conjugation on the stability of micelles and on drug release. *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 607-611.
13. Lavasanifar A., Samuel J., and Kwon G.S. The effect of fatty acid substitution on the in vitro release of amphotericin B from micelles composed of poly(ethylene oxide)-block-poly(N-hexyl stearate-L-aspartamide). *J Controlled Release* **2002**, *79*, 165-172.
14. Allen C., Han J., Yu Y., Maysinger D., and Eisenberg A. Polycaprolactone-b-poly(ethylene oxide) copolymer micelles as a delivery vehicle for dihydrotestosterone. *J Controlled Release* **2000**, *51*, 275-286.
15. Trubetskoy V.S. and Torchilin V.P. Polyethyleneglycol based micelles as carriers of the therapeutic and diagnostic agents. *S.T.P. Parma Science* **1996**, *6*, 79-86.
16. Zhang X., Burt H. M., Von Hoff D., Dexter D., Mangold G., Degen D., Oktaba A. M., and Hunter W. L. An investigation of the antitumor activity and biodistribution of polymeric micellar paclitaxel. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *40*, 81-86.
17. Rolland A., O'Mullane J., Goddard P., Brookman L., and Petrak K. New macromolecular carriers for drugs. I. Preparation and characterization of poly(oxyethylene-b-isoprene-b-oxyethylene) block copolymer aggregates. *J Appl. Polym. Sci.* **1992**, 1195-1203.
18. Inoue T., Chen G., Nakamae K., and Hoffman A.S. An AB block copolymer of oligo(methyl methacrylate) and poly(acrylic acid) for micellar delivery of hydrophobic drugs. *J Controlled Release* **1998**, *55*, 221-229.
19. Rapoport N.Y., Herron J.N., Pitt W.G., and Pitina L. Micellar delivery of doxorubicin and its paramagnetic analog, ruboxyl, to HL-60 cells: Effect of micelle structure and ultrasound on the intracellular drug uptake. *J Controlled Release* **1999**, *58*, 153-162.
20. Benahmed A., Ranger M., and Leroux J-C. Novel polymeric micelles based on the amphiphilic diblock copolymer poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide). *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 323-328.
21. Calderara F., Hruska Z., Hurtrez G., Lerch J-P., Nugay T., and Riess G. Investigation of polystyrene-poly(ethylene oxide) block copolymer micelle formation in organic and aqueous solutions by nonradiative energy transfer experiments. *Macromolecules* **1994**, *27*, 1210-1215.
22. Wang Y., Kausch C. M., Chun M., Quirk R. P., and Mattice W. L. Exchange of chains between micelles of labeled polystyrene-block-poly(oxyethylene) as monitored by nonradiative singlet energy transfer. *Macromolecules* **1995**, *28*, 904-11.
23. Wilhelm M., Zhao C-L., Wang Y., Xu R. and Winnik R. A. Poly(styrene-ethylene oxide) block copolymer micelle formation in water: A fluorescence probe study. *Macromolecules* **1991**, *24*, 1033-40.

24. Desjardins A. and Eisenberg A. Colloidal properties of block ionomers. I. Characterization of reverse micelles of styrene-b-metal methacrylate diblocks by size-exclusion chromatography. *Macromolecules* **1991**, *24*, 5779-90.
25. Hoes C. J. T., Potman W., van Heeswijk W. A. R., Mud J., de Grooth B. G., Grave J., and Feijen J. Optimization of macromolecular prodrugs of the antitumor antibiotic adriamycin. *J Controlled Release* **1985**, *2*, 205-213.
26. Duncan R., Kopeckova-Rejmanova P., Strohalm J., Hume I., Cable H.C., Pohl J., Lloyd J. B., and Kopecek J. Anticancer agents coupled to N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers I. Evaluation of daunomycin and puromycin conjugates in vitro. *Br. J Cancer* **1987**, *55*, 165-174.
27. Endo N., Umemoto N., Kato Y., Takeda Y., and Hara T. A novel covalent modification of antibodies at their amino groups with retention of antigen-binding activity. *J. Immunol. Methods* **1987**, *104*, 253-258.
28. Zunino F., Pratesi G., and Micheloni A. Poly(carboxylic acid) polymers as carriers for anthracyclines. *J Controlled Release* **1989**, *10*, 65-73.
29. Hirano T., Ohashi S., Morimoto S., Tsukada K., Kobayashi T., and Tsukagoshi S. Synthesis of antitumor-active conjugates of adriamycin or daunomycin with the copolymer of divinyl ether maleic anhydride. *Makromol. Chem.* **1986**, *187*, 2815-2824.
30. Tsukada Y., Kato Y., Umemoto N., Takeda Y., Hara T., and Hirai H. An anti- $\alpha$ -fetoprotein antibody-daunorubicin conjugate with a novel poly-L-glutamic acid derivative as intermediate drug carrier. *J. Natl. Cancer Inst.* **1984**, *73*, 721-729.
31. Yokoyama M., Kwon G. S., Okano T., Sakurai Y., Seto T., and Kataoka K. Preparation of micelle-forming polymer-drug conjugates. *Bioconjugate Chemistry* **1992**, *3*, 295-301.
32. Kabanov A.V. and Alakhov, V.Y. Micelles of amphiphilic block copolymers as vehicles for drug delivery. In Alexandridis P. and Lindmay B. eds. *Amphiphilic Block Copolymers: Self Assembly and Applications*, Elsevier, Netherlands, 1997, pp. 1-31
33. Kwon G.S., Naito M., Kataoka K., Yokoyama M., Sakurai Y., and Okano T. Block copolymer micelles as vehicles for hydrophobic drugs. *Colloids and Surfaces, B: Biointerfaces* **1994**, *2*, 429-434.
34. Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., and Kataoka K. Improved synthesis of adriamycin-conjugated poly(ethylene oxide)-poly(aspartic acid) block copolymer and formation of unimodal micellar structure with controlled amount of physically entrapped adriamycin. *J Controlled Release* **1994**, *32*, 269-277.
35. Kwon G.S., Naito M., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., and Kataoka K., Physical entrapment of adriamycin in AB block copolymer micelles, *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 192-195.
36. Yokoyama M., Fukushima S., Uehara R., Okamoto K., Kataoka K., Sakurai Y., and Okano T. Characterization of physical entrapment and chemical conjugation of adriamycin in polymeric micelles and their design for in vivo delivery to a solid tumor. *J Controlled Release* **1998**, *50*, 79-92.

37. Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Fukushima S., Okamoto K., and Kataoka K. Selective delivery of adriamycin to a solid tumor using a polymeric micelle carrier system. *J Drug Targeting* **1999**, *7*, 171-186
38. Yokoyama M., Satoh A., Sakurai Y., Okano T., Matsumura Y., Kakizoe T., Kataoka K. Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size. *J Controlled Release* **1998**, *55*, 219-229.
39. Matsumura Y., Yokoyama M., Kataoka K., Okano T., Sakurai Y., Kawaguchi T., and Kakizoe T. Reduction of the adverse effects of an antitumor agent, KRN 5500 by incorporation of the drug into polymeric micelles. *Jap J Cancer Research* **1999**, *90*, 122-128.
40. Mizumura Y., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Kawaguchi T., Moriyasu F., and Kakizoe T. Incorporation of the anticancer agent KRN 5500 into polymeric micelles diminishes the pulmonary toxicity. *Jap J Cancer Research* **2002**, *93*, 1237-1243.
41. Nishiyama N., Yokoyama M., Aoyagi T., Okano T., Sakurai Y., and Kataoka K. Preparation and characterization of self-assembled polymer-metal complex micelle from cis-dichlorodiammineplatinum (II) and poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer in an aqueous medium. *Langmuir* **1999**, *15*, 377-383.
42. Nishiyama N., Okazaki S., Cabral H., Miyamoto M., Kato Y., Sugiyama Y., Nishio K., Matsumura Y., and Kataoka K. Novel Cisplatin-Incorporated Polymeric Micelles Can Eradicate Solid Tumors in Mice, *Cancer Res* **2003**, *63*, 8977-8983.
43. Zhang X., Burt H.M., von Hoff D., Dexter D., Mangold G., Degen D., Oktaba A.M., and Hunter W.L. An investigation of the antitumor activity and biodistribution of polymeric micellar paclitaxel, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *40*, 81-81.
44. Hamaguchi T., Matsumura Y., Suzuki M., Shimizu K., Goda R., Nakamura I., Nakatomi I., Yokoyama M., Kataoka, and Kakizoe T. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Br. J. Cancer*, in press.
45. Li Y. and Kwon G.S. Methotrexate ester of poly(ethylene oxide)-block-poly(2-hydroxyethyl-L-aspartamide). Part I: Effects of the level of methotrexate conjugation on the stability of micelles and on drug release. *Pharm. Res.* **2000**, *157*, 607-611.

## 解説

## DDS (ドラッグデリバリーシステム)

横山昌幸\*

## 1. はじめに

ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System(s), DDS) は、科学技術の世界に限らず一般にもよく知られるようになった用語であるが、その全容はあまり知られていないと思う。DDS とは「薬物をより有効に、より安全に、より容易な投与形態で用いるためのシステム」と記述される。別な視点から定義すると、薬物が生体内で受ける吸収、代謝、分布、排泄作用を薬物治療により望ましい (より有効により安全に、より容易な投与形態で) ものに制御することである。

DDS は3つの方法論に大別される。吸収改善、コントロールドリリース、ターゲティングである。吸収改善とは従来は用いらなかった投与部位から吸収させたり、従来は血中投与しかできなかった薬物を小腸、皮膚などの他の経路で投与することである。コントロールドリリースは、一度投与すると長期間にわたって薬物治療が可能となるようにデバイスからの薬物放出を制御する技術のことである。ターゲティングとは、薬物治療が必要な部位に選択的に薬物を送りこみ働かせることである。本総説では DDS 全体については、参考文献<sup>1),2)</sup>を挙げておくにとどめるが、以上の3つの方法論は分離されるものではなく、1つの DDS 製品に複数の方法論が含まれることが多いことを指摘しておく (例えば狭心症薬ニトログリセリンを皮膚から吸収させる DDS システムは、皮膚からの吸収という吸収改善と長期間にわたって薬効が持続するコントロールドリリースの側面を有する)。

さて、DDS 領域の概観をつかんでいただくために、図1に DDS システムの様々な投与経路をまとめた。様々な経路があり、その経路によって必要とされる材料の性質は大きく異なる。最も大きな違いは、体外使用か体内使用か

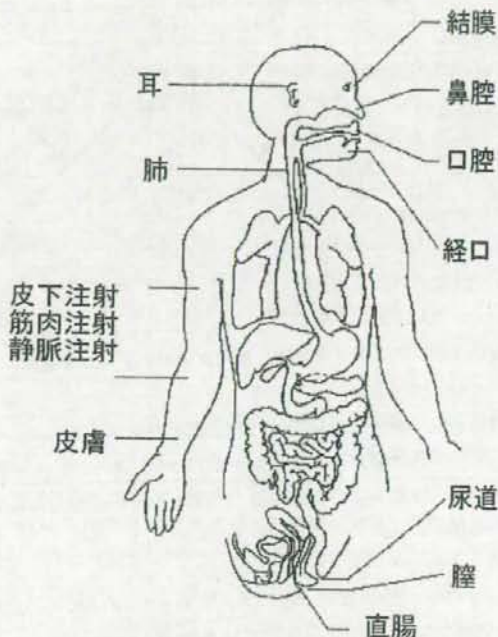


図1 DDS 製剤の様々な投与経路

という点である。皮膚からの吸収のためのテープやパッチ状の DDS システムの場合には、薬剤以外の材料は体内に入ることがないので、皮膚のかぶれ以外は生体適合性を考慮する必要がない。これに対し、静脈内投与するシステムについては免疫原性、急性および慢性毒性等多様な生体適合性、多くの細胞・組織との相互作用を材料設計に考慮する必要がある。

よって、本総説では血液内に投与される薬物ターゲティングシステムに絞って、バイオマテリアルが使用されている現状をまとめてみたい。

## 2. 薬物ターゲティングとは

薬物ターゲティングとは「薬物治療が必要な部位に選択的に薬物を送りこみ働かせること」と定義され、薬物治療

平成 18 年 5 月 22 日 受付

\* (財) 神奈川科学技術アカデミー横山「高分子ナノメディカル」プロジェクト; 神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1 K S P 東棟 404 Kanagawa Academy of Science and Technology, KSP East 404, Sakado 3-2-1, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken 213-0012, JAPAN



が必要な部位での薬物濃度が上げられるために、目的とする薬理作用が増強される一方、他の部位への送達量を少なくすることで副作用を著しく軽減することが可能となる。図2に示したのは理想的に患部のみ運ばれた場合であるが、このような完璧な場合である必要はなく、治療部位に何らかの選択性をもって薬物が運搬されて目的とする治療効果を上げればよいのである。

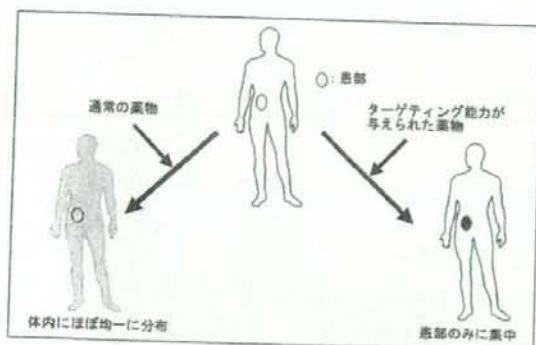


図2 薬物ターゲティングの概念

ターゲティングは標的選択性を得る方式によって、アクティブターゲティングとパッシブターゲティングの2つの方法論に分類される<sup>3),4)</sup>。表1にその2つの方法論を比較する。

表1 薬物ターゲティングの2つの方法論

	利用する性質	制御する対象	キャリアーの例
アクティブターゲティング	<ul style="list-style-type: none"> <li>生体の特異的な相互作用</li> <li>外部からの物理的・化学的信号</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>標的的部位での相互作用</li> </ul>	抗体、磁気含有微粒子
パッシブターゲティング	<ul style="list-style-type: none"> <li>キャリアーの物理的、化学的性質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に非標的的部位(特に細胞内皮系)での相互作用</li> </ul>	合成高分子リポソーム、微粒子

その第1の方法論の、アクティブターゲティング (active targeting) は標的との明確な特異的相互作用を利用してターゲティングを行うものである。具体的には生物学的に特異な相互作用や標的に外部から与えられた物理信号(熱、磁気など)を利用して選択的な薬物移行を達成する方法で、抗体や磁性微粒子などを利用するアプローチがこの分類に入る。

一方、パッシブターゲティング (passive targeting) は物理的、化学的な性質と生体側の解剖学的、生理学的特性とのバランスで受動的に規定される現象をうまく利用してデリバリーを行うもので、標的との特異的な相互作用は利用しない。例えば合成高分子をキャリアーとしてターゲティン

グを行うもので、合成高分子の分子量、親水性/疎水性、荷電状態といった物理的、化学的要素が血液内からどのように標的組織・臓器に移行するか、腎臓や肝臓での代謝・排出作用を受けるかというターゲティングの現象(これを体内分布、または体内動態という)を決定することとなる。

材料の設計という観点から関係が深いのは主に合成材料を用いるパッシブターゲティングである。しかし、抗体をキャリアーとして用いた場合でも、その物理化学的性質が影響する場合はパッシブターゲティングの側面を考慮する必要がある。

### 3. 各キャリアータイプの現状

キャリアーを構造で分類すると図3に示すように5つのタイプに分類される。まず、天然あるいは合成の水溶性高分子に抗がん剤を化学結合させたものが第1のタイプである。第2の高分子ミセルは複数の高分子鎖が会合して形成するミセル構造である。3番目に挙げるリポソームは人工の細胞膜モデルとも言えるものでリン脂質の二重膜から成る閉じた小胞である。エマルションとマイクロスフィアはいわゆる微粒子で、内部が液体であるものをエマルション、固体であるものをマイクロスフィアという。粒径が1 $\mu$ m未満の場合には、ナノスフィアと呼ばれることが多い。タイプ別に例を挙げながら解説を進めて行く。

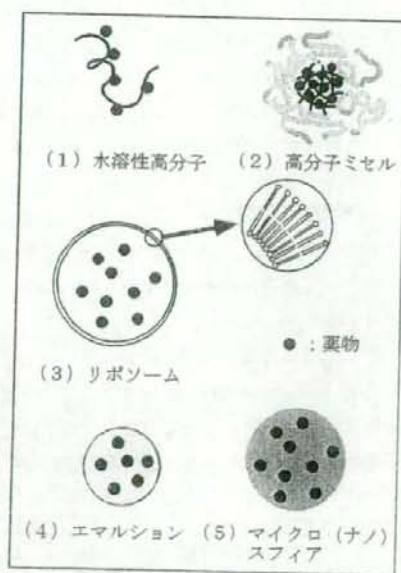


図3 薬物キャリアーのタイプ

#### 3.1 抗体

抗体はその高い特異性、結合力から理想の薬物キャリアー

一と考えられ、抗がん剤への利用を中心に長い間研究・開発が行われてきたが、1990年代までに認可された例はなかった。2000年に Myotarg® というヒト化モノクローナル抗体と抗癌剤の結合体が、急性骨髄性白血病に対してアメリカでの使用認可が初めて得られた<sup>3)</sup>。ちなみに、2006年5月現在でがんに対して使用認可が得られた抗体(抗体単独で抗がん剤として用いる)は世界で5例である。

抗体はその機能と性質が明らかになるにつれ、アクティブターゲティングのキャリアーとして理想的と考えられたのであるが、現在のところ上記の抗がん剤デリバリー実用化例が少ないなど、期待された程には成功していないのが現状である。この理由として第1に挙げられるのは、抗体自身の抗原性である。特に、初期に用いられた抗体はマウスで作成したものであるために、ヒトの体内ではマウスの抗体は異物、すなわち抗原となり、これに対する抗体が産生されて、マウス抗体のキャリアーとしての働きを中和してしまう。この点を改良するために、遺伝子工学の手法を用いて、マウスとヒトのキメラ抗体や完全なヒト化抗体を用いることが1990年代後半から行われている。抗原性の問題を解決した抗体をキャリアーとして用いた開発が今後期待される。

第2の問題点は、抗体自身の毒性である。抗体は天然のタンパク質だからといって副作用がないわけではなく、多くの場合 Infusion-related reaction (発熱、寒気など)などの重篤な副作用が見られる。その意味で、現在唯一の認可例である Mylotarg では、用いている抗癌剤の calicheamicin 誘導体は、通常の抗癌剤に比べて殺細胞活性が100倍~1000倍程度と極めて高いために、投与する抗体-抗がん剤複合体量が極めて低く抑えられている(9mg/m<sup>2</sup>。ちなみに、抗体単独の抗癌剤として記されている Rituxan は375mg/m<sup>2</sup>である。mg/m<sup>2</sup>は体表面積あたりで表した投与量である)。

問題点の第3はその組成にあると考えられる。抗体分子に薬物を結合してゆくと、その薬物導入量が増加するにつれて抗体のキャリアーとしての性質は失われてゆく。抗原結合部位が薬物の結合で修飾されてしまうことによる抗原結合能の消失はもちろんであるが、薬物導入による物理化学的性質の変化も重要である。抗体の特異的結合能を活用するためには、血液中から効率よく標的組織に移行してゆかなければならないが、薬物によって疎水性などの物性が顕著となると、肝臓などの異物処理作用に捕捉されやすくなって、標的組織近傍へ到達する効率が著しく減少する事態が考えられる。これはパッシブターゲティングの側面が代表的なアクティブターゲティングキャリアーである抗体の場合にも重要となっていることを意味する。このことは

天然材料とは言っても合成材料と同様に材料科学的な検討が必要であると言うことである。この抗体-薬物複合体の物理化学的性質と体内でのデリバリー効率との相関を系統的に解析した研究は行われていないが、これまでに動物での最も高い抗がん活性を出した抗体-抗ガン剤複合体<sup>9)</sup>では、抗ガン剤の結合量が低く抑えられている事実は、この相関の重要性を強く示唆する。

抗体のヒト化の技術の成果が数多く認可例に現れるのはこれからであり、がん治療に限らず、リウマチ治療など多くの目的に抗体単独と抗体-薬物の結合体が臨床に数多く用いられるのも遠くないことであると予想される。

### 3.2 合成高分子

水溶性合成高分子キャリアーでも最も進んでいるのが、Kopeček, Duncan らが研究しているポリ(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミドを用いたシステムである<sup>7,8)</sup>。図4に示すように水溶性の高分子ポリ(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミドを主鎖とし、4アミノ酸より成るオリゴペプチドスパーサーを介して薬物をつなげることにより、血液中では安定で標的細胞に取り込まれた後、リゾソーム酵素によってこのオリゴペプチドスパーサーが開裂して薬物を放出するシステムを実現した。

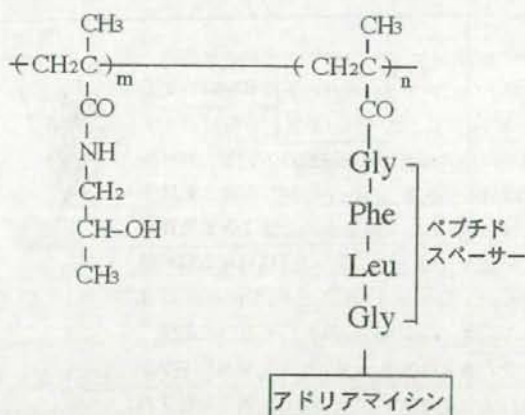


図4 PHPMA-抗ガン剤複合体の構造

薬物として抗癌剤アドリアマイシンを用いたシステムでイギリスで臨床試験(Phase II)を終了している。これは、EPR効果という固形がん組織の血管の高分子物質に対する透過性亢進現象に基づいた固形がんへのパッシブターゲティングである。このPHPMAに抗ガン剤のアドリアマイシンを結合させたシステム的设计上の特徴は薬物導入量と分子量にある。アドリアマイシンの結合量を8wt%というかなり小さい値に抑えて、ポリマーによるEPR効果に基づい

た固形ガン組織へのターゲティング能をアドリマイシンの疎水性が妨害しないようにしている。また、この高分子は生体内非分解性であるためその分子量を3万に抑えて、腎臓からの排出を確保している。このように分子量が比較的小さいと腎臓からの排出が早いので、ターゲティング効率の観点からは好ましくはない。この PHPMA システムの非生体内分解性である短所を改良すべく、各種生体内分解ポリマーを用いた研究が盛んに行われている<sup>9,10</sup>。また、この PHPMA ポリマー自身の毒性は、認められていない。対象が抗がん剤という副作用の強い薬物であるが、高分子材料としてはありふれた部類のこの材料の毒性が問題にならないという事実は重要である。今後、水溶性高分子材料の構造と血液内に投与したときの毒性との関係が、深く調べられる必要と価値があると考えられる。

### 3.3 高分子ミセル

高分子ミセル型ドラッグキャリアーシステムとは、図5に示すような AB 型ブロックコポリマーのような不均質な構造を有するもの一成分のみに選択的に薬物を化学的結合あるいは物理的吸着により導入することにより、薬物を導入した部分の疎水性内核と、薬物を有しない部分の親水性から外殻から成る2相構造を形成させるものである<sup>11,12</sup>。

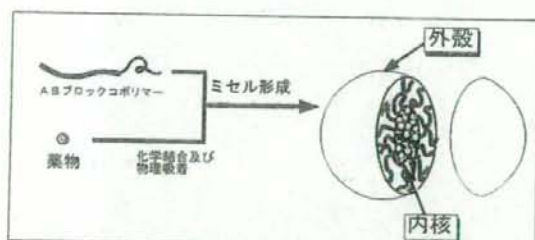


図5 高分子ミセル薬物キャリアーシステム

高分子ミセルドラッグキャリアーシステムは、パッシブな固形ガンへのターゲティングに必要とされる性質を本来的に有することが大きな特徴となっている。すなわち、200nm以下の微小粒径と細胞との相互作用の少なさである。この2つの性質は血液中を長時間循環し、固形ガン組織の血管がナノサイズのキャリアーを透過しやすい性質(EPR効果)が有効に活用できるために、がんターゲティングが達成される。その例として、抗がん剤アドリマイシンを内包した高分子ミセルを用いて、著しい *in vivo* 抗ガン活性の増進を得、ガン組織への選択性高い集積性が確認されている<sup>14,15</sup>。これは、抗ガン剤アドリマイシンをポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロックコポリマーのアスパラギン酸部分に化学的に結合させて、ポリエチレング

リコール鎖を外殻とする高分子ミセルを形成させ、さらにその内核にアドリマイシンを物理的に吸着させたものである。抗がん活性を示すのは物理的に吸着したアドリマイシンで、図6に示すように、この物理吸着アドリマイシンを高分子ミセルに封入することで薬物単独に比べ約9倍の量がC26固形ガンに集積していた。

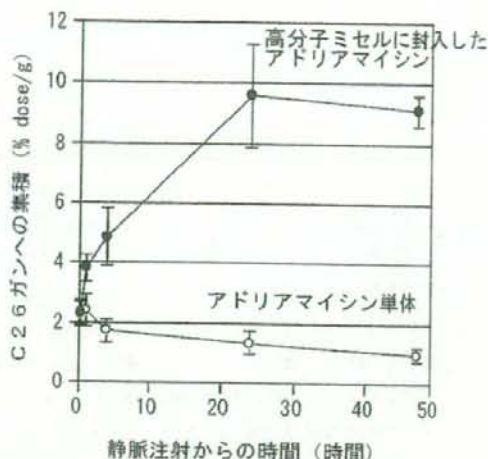


図6 高分子ミセルによる抗がん剤のターゲティング

このシステムは、パッシブターゲティングによる抗ガン活性の著しい向上が得られた上に、製剂的に製造・保存に適していることから、現在、臨床試験を目前にした開発が進行中である。このものは現在、国立がんセンターでの臨床第II相試験中である。また、抗癌剤タキソールを内包した高分子ミセルシステムも同所で臨床第I相試験が終了し、2006年度に臨床第II相試験に進む予定である。

高分子ミセルの薬物キャリアーとしての特長は、合計高分子の毒性の低さを有するとともに、薬物を封入する内核と生体での相互作用を担う外殻とに分離しての材料設計が可能である点である。

### 3.4 リポソーム

脂質二分子膜構造から成るリポソームも古典的な組成では、肝臓や脾臓といった細網内皮系に捕捉される割合が圧倒的で、ターゲティングの目的には向いていなかった。しかし、1980年代後半から、細網内皮系による捕捉を免れる、いわゆる「ステルスリポソーム」が開発されるに及び状況は一変した。最初はGM1という糖脂質をリポソームの成分に入れることでステルス性を獲得したが<sup>16</sup>、より手軽に合成的に得られるポリエチレングリコールを結合した脂質によって変えられた<sup>17</sup>。「ステルスリポソーム」の1つである商品名 Doxil は血液中を長時間にわたって安定に循環

し、固形ガン組織に集積する。すでにカポシ肉腫と卵巣がんへの使用がアメリカで認可されており、その他のがんへの適用を広げるべく検討が続いている。この例のように血液中を安定に循環させるのに必要な要件は、脂質の固溶性、ポリエチレングリコールなどによるステルス性発現のための表面修飾、適切な大きさ(約200nm以下)である<sup>18)</sup>。このように、リポソームにおいてどのような脂質を用いればよいかといった材料設計法はかなり解明されていると言える。しかし、薬物を適切な速度で放出させる手目の設計法はまだ未確立である。

Doxilの副作用として顕著に現れるのは、意外なことに手足での皮膚毒性であった。この皮膚毒性の発現メカニズムは解明されていないが、血液中の滞留性が高くなりすぎて、血液から組織への移行が遅い皮膚でも無視できない量の蓄積となったというのが一つの仮説である。

### 3.5 エマルション/ミクロスフィア

この両者のタイプでは、静脈投与によるターゲティングよりも、経口や経肺での吸収改善を目指した研究・開発が大きな進展を見ている。その中で、非常に早い時期にターゲティングを実用化したのがプロスタグランジン- $E_1$ を封入したエマルションシステムである。このシステムは「リビッドマイクロスフィア(商品名バルクス®, リブル®)」と呼ばれているが、紛れもなくエマルションである。また、「マイクロ」の名が付いているがナノサイズのキャリアシステムである。このシステムが研究・開発された1980年代前半では、まだ「ナノテクノロジー」とDDSの概念が普及する以前であったことによる(このことはリビッドマイクロスフィアがいかに先進的なものであったかを示すことである)。1988年に使用承認が得られて慢性動脈閉鎖症などの虚血性疾患に用いられている。これもパッシブターゲティングによってこのキャリアシステムが患部に多く集積する性質が利用されている。このシステムの成功の一因は、栄養剤として血液内に投与されていた材料をキャリアとして用いていたことである。デバイスなどで用いられた材料の毒性に関する情報は薬物キャリアとしては必ずしも有益でない場合があるが、同じ静脈投与での栄養剤(副作用が起こってはいけい)から治療薬(薬効とバランスの取れる範囲の副作用は容認できる)への応用は極めて合理的である。さらに、このエマルションシステムはターゲティング性能を高めるために内側の層に生分解性の高分子を加えたシステムも臨床試験中である。

一方、ナノスフィアで抗がん剤治療のシステムが2005年にアメリカで認可された。これはAbraxaneという商品名のアルブミンからできた130nmのナノスフィアである。転移

性卵巣がんに対しての有効率が高まったことが認められたのであるが、この有効性の上昇がターゲティングの効果なのか、あるいは抗がん剤の投与量の増加によるかは明らかではない(このシステムに封入された抗がん剤のタキソールは非水溶性であるために、通常の投与では界面活性剤によって可溶化してから投与するが、その界面活性剤による副作用もかなり大きい。Abraxaneはこの界面活性剤を使用しないためタキソールの投与量が約50%増加している)。

### 参考文献

- 1) 橋田充: ドラッグデリバリーシステム-創薬と治療への新たな挑戦, 化学同人(1995)
- 2) 堀了平, 橋田充: 改訂 図解 夢の薬剤 DDS, じほう(1997)
- 3) Y. Sugiyama: Adv. Drug. Delivery Reviews, 19, 333(1996)
- 4) 高倉喜信, 丸山一雄, 横山昌幸: Drug Delivery System, 14, 425(1999)
- 5) P.R. Hamann and M.S. Berger: "Mylotarg: The first antibody-targeted chemotherapy agent. In Page, M. ed. Tumor Targeting in Cancer Therapy", in M. Page ed. Tumor Targeting in Cancer Therapy, Humana Press, Totowa, p239-254(2002)
- 6) P. A. Trail, et al.: Science, 261, 212(1993)
- 7) D. Putnam and J. Kopecek, Advances in Polymer Science, 122, 55(1995)
- 8) R. Duncan, et al., S.T.P. Pharma. Sci., 6, 237(1996)
- 9) Y. Ohya: Advances in Biomaterials and Drug Delivery Systems, Princeton International Publishing Co., Ltd., Taipei, pp. 263-278(2003)
- 10) D. Hreczuk-Hirst, R. Duncan, et al., Int. J. Pharm., 230, 57-66(2001)
- 11) 横山昌幸: "高分子ミセルによる薬物ターゲティング", 医工学治療, 12, PP. 695-699(2000)
- 12) M. Yokoyama, "Polymeric Micelles for the Targeting of Hydrophobic Drugs" Drug and Pharmaceutical Sciences vol.148, Polymeric Drug Delivery Systems, Taylor & Francis, pp. 533-575(2005)
- 13) Masayuki Yokoyama, "Drug Targeting with nano-sized carrier systems" J. Artif Organs, 8, 77-84(2005)
- 14) G. S. Kwon, et al., J. Controlled Release, 29, 17-23(1994)
- 15) M. Yokoyama, et al., J. Drug Targeting, 7, 171-186(1999)
- 16) T.M. Allen and A. Chonn, FEBS Lett., 223, 42-46(1987)
- 17) M.C. Woodle and D.D. Lasic, Biochim Biophys Acta 1113, 171-199(1992)

# DDSに用いられるナノサイズのキャリア

特集 ナノバイオサイエンス

横山 昌幸\*

## *Nano-sized drug carriers : their present status and future perspective*

Nano-sized drug carriers have been actively studied and developed in the field of DDS in much earlier years than the year 2000 when a famous nanotechnology initiative program was presented by the US government. The reason for this preceding activity concerning nanotechnology is the fact that advantages and significance of the use of nano-sized drug carriers had been well known and recognized until 1990's in the DDS field. Furthermore, developments in preparation technology of the nano-sized carriers in 1980's and 1990's are the other reason.

In this review, advantages and significance of the nano-sized carriers are explained first, followed by classification of the carriers. In the last chapter, recent developments and future perspectives of each class of the carriers are concisely described as well as related two topics (nano-medicine and molecular imaging) are briefly introduced.

2000年にナノテクノロジーの振興が提唱される以前から、DDSではナノサイズのキャリアが当然のごとく使用されてきた。それは、1990年代までにナノサイズを用いる意義がDDSで深く認識されてきたこと、ナノサイズのキャリアを作製する技術が得られていたことによる。

本稿では、薬物キャリアがナノサイズである意義と、キャリアの投与経路、そしてキャリアの形態を分類して説明する。最後の章では、各キャリア形態の最近の発展を概観するとともに、関連したトピック(ナノメディスンと分子イメージング)についてまとめる。

Masayuki Yokoyama\*

key words : Nano-medicine, molecular imaging nano-sized carrier, targeting

## DDSにおけるナノサイズのキャリアの役割とは

DDSに用いられるナノサイズの薬物キャリアについて、その役割を分類・整理する。ここでの“ナノ”とは、平均粒径が1~1,000 nmの範囲にあるものとする。

### 1. ナノサイズである意義

薬物キャリアのサイズがナノオーダーであることの意義は二つあると考えられる。

その第一は、ナノサイズであることで生体内のさまざまな境界を透過(通過)したり、しなかったりすることを吸収改善やターゲティングに利用するものである。その最も典型的な例は血液循環を通しての薬物ターゲティングである。毛細血管の最も狭いと

ころの直径は約5  $\mu\text{m}$ であるが、それを通過するぎりぎりのサイズであると肝臓などの細網内皮系に急速に取り込まれることが知られており、この細網内皮系以外に運搬したいときには、まず、400 nm程度以下の粒径であることが最低必要となる<sup>1-4)</sup>。一方、粒子が小さすぎても腎臓の濾過作用により速やかに尿に排出されてしまう。この腎臓排出の境界は通常、高分子物質の分子量で記述され、3万から4万程度とされている<sup>5)</sup>。この分子量は粒径としては約3 nm程度に対応する。そこで、血液を介したターゲティング(肝臓や脾臓を標的としたものを除く)に適したサイズは、ナノ微粒子としては200 nm以下の直径のものが用いられている。このような薬物ターゲティングでは、血液内から組織への透過経路の直径が数十~数百 nmであることなどから、キャリアがこれに対応するナノサイズであることが必要不可欠な役割を果たしている。また、ナノサイズであることでミクロンサイズのキャリアでは吸収

\* Yokoyama "Nano-medical polymer" project, Kanagawa Academy of Science and Technology 神奈川県科学技術アカデミー横山「高分子ナノメディカル」プロジェクト

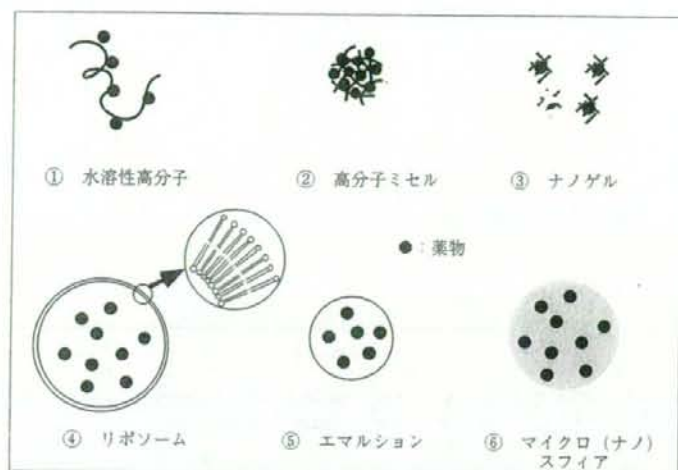


図1  
ナノサイズのキャリアの形態

されない(or されにくい)経口や経皮吸収を実現することも試みられている。

薬物キャリアがナノサイズである第二の意義は、ミクロンサイズにくらべて単位重さ当たりの表面積が大きくなることである。経口用ナノ微粒子が小腸粘膜との接触面積を増加させて吸収を促進することに利用されている。また、ナノサイズであることで、微粒子からの薬物放出速度が大きくなったり、微粒子の気体中での拡散挙動(口や鼻から吸い込んで肺の粘膜での吸収させる DDS の場合)が変わってくることも利用できると考えられるが、現在までこの気体拡散挙動を目的とした検討はあまりなされていない。

## 2. ナノサイズのキャリアが用いられる投与経路

投与経路としては血液内投与がターゲティングの目的に、経口投与と経皮投与が吸収改善の目的でそれぞれ行われる。

### (1) 血液内投与

多くの場合は静脈内に投与されるが、カテーテルを用いて標的の支配動脈に投与する場合もある。(スマンクスなど)各臓器と組織における血管の透過経路(細胞間ジャンクションおよび細胞内チャネル)の大きさとナノ粒子の大きさの関係が、分布を決める大きな要因となる。

### (2) 経口投与

経口の場合、薬物の吸収の大部分は小腸で起こる。キャリアの大きさはいくつかの要因を通して、この吸収に影響する。まず、食道、胃などを通して小腸部分に達するまでの時間および小腸部での滞留時間は粒子の大きさによって大きく影響される。また、粒径によって決まる単位重さ当たりの表面積によって小腸粘膜への相互作用(接着など)が影響する。一般に小腸粘膜では粒子をそのままの形で透過させることはないのであるが、小腸粘膜のM細胞部位は微粒子の透過性が高いことが知られており、M細胞部位を利用した吸収改善、あるいはこの部位の機能(免疫作用)を目的としたターゲティングに利用される。

### (3) 経皮投与

従来、皮膚を通した薬物デリバリーは疎水性の低分子薬物に限られていた。最近、ナノ粒子を用いると粒子自体が皮膚に浸透することが報告されていて、新たな吸収促進法として注目されている。後述のナノスフィアの項を参照のこと。

### (4) その他

経肺投与、経鼻投与などの研究がある。特に、経肺投与はミクロンサイズ以上の微粒子やエアロゾルによる吸収改善研究・開発の長い歴史がある。(2006年に認可されたインスリンの経肺投与システム Exubera が最近の例)。経肺投与では直径  $3\ \mu\text{m}$

表1 Europe Science Foundation のナノメディスンに関する作業部会

- Analytical Tools
- Nanoimaging
- Nanomaterials and Nanodevices
- Novel Therapeutics and Drug Delivery Systems
- Clinical, Regulatory and Toxicological Issues

ぐらいが肺での吸収が最大となるとされてきた。これよりも小さな粒径の粒子は、肺胞部に吸着しないで呼吸とともに排出されてしまうので、吸収効率は望ましくないとされてきた。

経肺投与(具体的には吸入を行う)は比較的容易な投与形態であり、吸収部位の肺胞は小腸粘膜に匹敵する大きな表面積を有することから、今後の開発にも大きな発展が期待される場所である。これまでは不利であるとされたナノ粒子も、肺の特定部位へのターゲティング、粘着性の高い粒子表面などの要素を入れることで有用となる大きなポテンシャルを秘めていると思われる。

### ナノサイズの薬物キャリアの形態による分類

DDSに用いられるナノサイズ薬物キャリアを構造で分類すると、図1に示すように六つのタイプに分類される。まず、天然あるいは合成の水溶性高分子に薬物を化学結合させたものが第一のタイプである。第二の高分子ミセルは複数の高分子鎖が会合して形成するミセル構造である。3番目にあげたナノゲルも高分子の会合体であるが、いくつかの点が高分子ミセルと異なる。大きな相違点は疎水性の核が多数存在すること(高分子ミセルの場合は一つ)であるが、その他の詳細な点は後述のナノゲルの項を参照のこと。4番目にあげるリポソームは人工の細胞膜モデルともいえるもので、リン脂質の二重膜からなる閉じた小胞である。従来、リポソームでは小さな1枚膜のリポソーム(直径200 nm以下ぐらい)を作製するのは困難であったが、1980年代に開発されたextrusion法によって直径100 nm程度の1枚膜のリポソームが容易に得られるようになり、現在はナノサイズのキャリアとして広く利用されている。

エマルションとマイクロソフィアは、いわゆる微粒子で、内部が液体でその境界を両親媒性物質で安定化したものをエマルション、固体であるものをマイクロソフィアという。粒径が1  $\mu\text{m}$  未満の場合には、ナノソフィアとよばれることが多い。

### ナノサイズキャリアによるDDSの最近の話題

#### 1. ナノメディスン

ナノテクノロジーやナノサイエンスを医療に応用するのがナノメディスンであり、ナノサイズキャリアによるDDSは一つの重要な柱である。ナノメディスンに関する最近のヨーロッパの注目すべき活動について記す。

2005年にEurope Science Foundationは、ナノメディスンに関する提言書をまとめた。題名は“ESF Forward Look on Nanomedicine”であり、内容はネットで見る事ができる<sup>6)</sup>。これはこの発行前年に開催された5回の会議を経て、70名ほどの委員によってまとめられたもので、政治に対して正しい提言をすることに目標が定められている。よって、ナノメディスンを推進するためにどのような教育制度、補助金制度であるべきなどということにも言及している。政治家に対する提言を目的としているだけに、内容的に新しいことはないが、きわめて現実的で、明確に指針を示した内容となっている。たとえば、“SFとリアリティを区別する”など、科学的な正確さと実現性が強調されている。この提言書のなかでは、キャリアを用いた薬物および造影剤(イメージングのため)のデリバリーに大きな重点が置かれている。このことは報告書の責任者が、水溶性高分子キャリアを用いたターゲティングを研究しているイギリスのRuth Duncan教授であることにもあらわれている。五つの作業部会名を表1に示す。DDSそのものである“Novel Therapeutics and Drug Delivery Systems”のほかに、“Analytical Tools”を除いた三つの部会にDDSは深く関わっているといえる。

また、この提言書での五つの作業部会の一つである“Clinical, Regulatory and Toxicological Issues”について記したい。2006年のControlled Release

Society 年会で、これに関する講演があった。ポルトガルの Gasper R 氏がヨーロッパにおける薬の認可制度、特に nanomedicine に関する事項について説明した。現在、ヨーロッパでは国別ではなく、30カ国がネットワークをつくって一つの認可規制システムを運営している点が大きな特徴である。注目すべきは、nanomedicine についての具体的な対応が進んでいることである。Nanomedicine の安全性、生産における規格化、従来の薬物に比しての価値の置き方などについてのガイドラインが用意されている。これは Ruth Duncan 教授の合成高分子-抗がん剤結合体の臨床試験が1990年代半ばからヨーロッパで行われてきた歴史があることに深く関連している。このガイドラインと臨床試験の認可に関して、これから数年でさらに大きな変化がある(具体的には第2相以降の臨床試験の開始認可基準が厳しくなる)と Gasper R 氏は説明した。Nanomedicine に関しては、ヨーロッパの動向に注目する価値があると思う。

## 2. 分子イメージング<sup>7,8)</sup>

分子イメージングとは、「特定の細胞、組織、臓器が産生する分子、あるいはその分子によって誘起された現象を画像化すること」である。ただし、画像といっても実験室内で顕微鏡像として得るのではなく、CTやMRIといった生体の医用画像を得ることを目的としたものである。

分子イメージングは最近つくられた概念であり、その学会も新しい(国際学会である The Society for Molecular Imaging の設立は2002年であり、日本分子イメージング学会は2006年に設立されたばかりである)。分子イメージング研究・開発の二つの大きな柱は、診断装置に関するものと、造影剤・プローブに関するものである。この造影剤・プローブの大部分は血液内に投与されるものであるために、ナノサイズキャリアによるデリバリーは重要な要素である。そのなかでも複数の画像化原理に対応した造影剤・プローブが注目されている。診断装置では、PET-X線CT、PET-MRI、MRI-Optics(蛍光や化学発光などの画像)といった複数の原理(modality という)で同時に画像化できるものの開

発が進行していて、一部はすでに実用化している。これら機器の発展に対応するためのプローブ・造影剤が求められているのである。

具体的にはフェライトのナノスフィアを高分子でコーティングし、蛍光・発光試薬を結合したものが Weissleder グループらによって精力的に研究されている。この例ではフェライトがMRI造影剤として、蛍光・発光試薬がOpticsプローブとして働く。この例を含め、キャリアを用いた造影剤・プローブには、薬物ターゲティングでのキャリア研究の成果が有効に活用されることが重要と思われる。

## 3. エマルション

この分類には有名な認可例が二つ存在する。スマンクスとリビッドマイクロスフィアである。

スマンクスは、抗がんペプチドであるネオカルチノスタチン(NCO)に合成高分子スチレン-マレイン酸無水物の共重合体(SMA)を化学的に結合させたものを、油性の造影剤であるリビオドールに溶かしてエマルションとして肝がんの動脈注入法で用いるものである。1993年に厚生省の使用承認を得た<sup>9)</sup>。これは日本のみならず世界的にも高分子による抗がん剤ターゲティングの最初の実用化例である。SMAの結合により、血液中でのNCOの不活性化を抑制し、リビオドールへの溶解性を与えている。スマンクスが肝がん組織に移行してから、がん組織中に長くとどまるのは、リビオドールの油滴とそこから放出されたSMA-NCO複合体両者の示すEPR効果によるものである。

もう一つの認可例であるリビッドマイクロスフィアは、同じくリビオドールにプロスタグランジンE<sub>1</sub>やステロイドなどの薬物を封入したエマルションである<sup>10,11)</sup>。“リビッドマイクロスフィア”という名称には二重に注意が必要である。まず第一に、エマルションの形態でありながらスフィアという名がついている。第二に、“マイクロ”という名称であるが、実際粒径200nmのナノサイズである。この場合“マイクロ”は“小さい”という意味で用いられており、“ナノテクノロジー”の用語が普及した2000年代であれば当然“ナノ”の名称が付けられていたであろう。名称に関するこの事柄は、この



リビッドマイクロスフィアが1988年というターゲットティングの歴史ではきわめて早いときに、プロスタグランジン E<sub>1</sub> 封入のものが慢性動脈閉鎖症に対して認可されたという事実を示すものである。このシステムは、薬物をより疎水性のものとして封入安定性を高めた第二世代の製剤に発展を遂げて<sup>12)</sup>、現在アメリカで臨床試験第Ⅲ相を実施中である。

#### 4. ナノスフィア

ナノスフィアは、多彩な投与経路で研究・開発がされているが、そのもっとも大きな領域は経口投与であろう。この投与経路でのナノスフィアの意義は、吸収効率の向上(バイオアベイラビリティの増加)および血液中にあらわれる薬物濃度を時間的に変化させる(主に長時間薬効濃度を維持する目的に)ことである。これらの意義を達成するには、①薬物をナノスフィア内に内包することで胃での低pHや消化酵素などによって分解されることを防ぐ(特にペプチド薬物の場合)、②小さな粒径によってパイエル板のM細胞などに取り込まれて吸収促進する、③比表面積が大きいことによって小腸粘膜や粘液層に効率よく吸着し、そのことによって吸収効率増大や長時間の作用が可能となる。

対象とする薬物は、キャリアを用いないと吸収効率がきわめて低い薬物(ペプチド・蛋白や難溶性低分子薬物)を主な対象として活発な研究が展開されている<sup>13,14)</sup>。インスリンやカルシトニンを用いた研究が代表的な例である。

小腸は免疫作用誘導のための機能を果たしうる部位であり、ワクチンデリバリーや免疫寛容誘導を目的として経口投与が選択される場合もある。ナノスフィアの物性で吸収効率に影響するのは粒径と表面物性である。表面物性はナノスフィアの素材を選択すること、および適切な物質を表面修飾することによってなされる。レクチンやキトサンなどの多糖類などを表面修飾し、小腸粘膜附着性を高めることなどが研究されている。まだ、ナノスフィアの経口DDSシステムで認可されたものはない。経口投与では低pHや消化酵素の問題(蛋白にとって)があり、比較的高い障壁である小腸を透過することが他の投与経路にくらべて難しいことが実現を困難にし

ていると考えられる。しかし、経口は患者にとって最も容易な投与形態であるため、DDSとしての可能性は大きく、今後ともその発展が期待される。

ナノスフィアが研究・開発される他の投与ルートとしては、静脈内、動脈内、経肺、経鼻、その他の経粘膜投与である。水島らは、エマルジョンよりも長い持続性を発揮させる目的で、PLGA/PLAから作製したナノスフィアによるステロイドのターゲットティング製剤を開発している<sup>15)</sup>。

ナノスフィアで抗がん剤治療のシステムが2005年にアメリカで認可された。これはAbraxaneという商品名のアルブミンからできた130nmのナノスフィアである。転移性卵巣がんに対しての有効率が上がったことが認められたのであるが、この有効性の上昇がターゲットティングの効果なのか、あるいは抗がん剤の投与量の増加によるかは明らかではない(このシステムに封入された抗がん剤のタキソールは非水溶性であるために、通常の投与では界面活性剤によって可溶化してから投与するが、その界面活性剤による副作用もかなり大きい。Abraxaneは、この界面活性剤を使用しないためタキソールの投与量が約50%増加している)。

一方、五十嵐らは、ナノ粒子を経皮投与に応用している。これは脂溶性のレチノイン酸のNa塩からなるミセル表面をPEG脂質とCaCO<sub>3</sub>でコーティングしたもので、“NANOEGG”と名付けている(このシステムは、薬物(低分子)の形成するミセルをコーティングし安定化したものなので、典型的なナノスフィアではないがこの分類で説明を加えさせていただいた)。これは粒子径約15nmであり、表皮内に浸透してレチノイン酸を徐放して皮膚再生(しみ・しわ改善)効果を示す<sup>16)</sup>。従来の経皮投与DDSでは、皮膚に適用する形態はパッチやテープ状であっても、実際に皮膚に浸透するのは薬物と低分子の透過促進剤のみであった。キャリアシステムが表皮に浸透してゆくのは新しいものであり、今後の発展が期待される。

#### 5. リボソーム

リボソームは人工の細胞膜モデルともいえるもので、リン脂質の二重膜からなる閉じた小胞である。

リポソームは構成脂質と作製法の選択により 30 nm から数十 nm の直径のさまざまな大きさのものを作製することができるが、1980 年代後半より血液内投与を目指して直径 100 nm 程度の大きさのものが集中的に研究・開発されてきた。脂質二分子膜構造からなるリポソームも古典的な組成では、細網内皮系に捕捉される割合が圧倒的で、血液内投与には適さないものであった。

しかし、1980 年代後半から、細網内皮系による捕捉を免れうる、いわゆる“ステルスリポソーム”が開発されるに及び状況は一変した。最初は GMI という糖脂質をリポソームの成分に入れることでステルス性を獲得したが、より手軽に合成的に得られるポリエチレングリコールを結合した脂質にとって変わられた<sup>17,18)</sup>。“ステルスリポソーム”の一つである商品名 Doxil は血液中を長時間にわたって安定に循環し、固形がん組織に集積する。すでにエイズ患者のカボシ肉腫、卵巣がんへの使用がアメリカで認可されており、その他のがんへの適用を広げべく検討がつついている。その他、認可されたものとしては抗真菌剤アンホテリシン B を含有したリポソーム製剤がある。これは、ステルスタイプではなく、従来型のリポソームである。

## 6. 水溶性高分子

このタイプは抗体などの天然高分子と、合成高分子に大別される。水溶性高分子キャリアに低分子の薬物を結合するシステムで、最も有名であるのは Kopecek, Duncan らの水溶性合成高分子ポリ [N-2(ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド] (PHPMA) をベースにしたシステムである<sup>19,20)</sup>。高分子の構成ユニットに存在する親水性の水酸基とアミド基によって、このポリマーは水溶性であり、疎水性の薬物を結合したあとも水溶性を保持している。また、高分子キャリアの毒性や抗原性に基づく有害事象は臨床試験でも観察されていない。この PHPMA に四つのアミノ酸からなるスパーサーを介して抗がん剤アドリアマイシンを結合したのが最初に開発されたシステムであり、PK1 とよばれ、1990 年代中ごろにはイギリスで臨床試験に入っていた。抗がん剤を高分子に固定しているこの化学結

合は血液中では安定で、細胞に取り込まれたのち酵素で開裂されて薬物を放出し、殺細胞効果を発揮するように設計されている。

PHPMA を用いたシステムは、アドリアマイシンのほかにもカンプトテシンやシスプラチンにも適用されている。しかし、いまだに認可を得たものがない現状である。臨床試験で顕著な効果が発揮されないのにはいくつかの理由が考えられるが、重要な要因の一つは分子量である。この PHPMA 主鎖は生体内非分解性であるためその分子量を 2 万程度として、腎臓からの排出を確保しているが、EPR 効果によるパッシブターゲットングを効率よく実現させる必要条件是安定な血中循環である。低分子薬物にくらべて高分子薬物は血液からがんを含む組織への移行速度定数が小さいので、血中 AUC を大きくすることで組織移行量を増加させる必要がある。PHPMA は、体外への排泄を確保するためにこの血中 AUC を犠牲にしている。この PHPMA システムの非生体内分解性である短所を改良すべく、各種生体内分解ポリマーを用いた研究が盛んに行われている<sup>21)</sup>。

一方、抗体はその高い特異性、結合力から理想の薬物キャリアと考えられ、抗がん剤への利用を中心に長い間研究・開発が行われてきたが、抗体自体の抗原性の問題もあり、1990 年代までは認可された例はなかった。2000 年に Mylotarg というヒト化モノクローナル抗体と抗がん剤の結合体が、急性骨髄性白血病に対してアメリカでの使用認可がはじめて得られた<sup>22)</sup>。抗体単独の抗がん剤では、Rituxan や Herceptin など 5 種が認可されており、また、抗体-ラジオアイソトープの治療システムが 2 種認可されている。

遺伝子工学の発展により、抗原性の低下に有用なヒト化抗体やヒト抗体が比較的容易に得られるようになった現在、抗体-抗がん剤複合体のさらなる発展が期待される。

## 7. ナノゲル

秋吉らは、天然の多糖であるプルランに疎水性のコレステロール誘導体を結合(糖ユニットに対し 1~5 モル%)すると、数分子が会合し直径 20~30

nm のナノサイズの微粒子が形成することを報告した<sup>23)</sup>。このナノ微粒子は疎水性部の会合領域を架橋点としたハイドロゲルであることがわかった。後述の高分子ミセルと異なるのは、粒子中の疎水性ドメインが複数あること、全体として親水性に富んだ構造であることである。ナノゲルはその疎水性ドメインに疎水性の低分子薬物を封入することも可能であるが、ペプチドやタンパク質などの高分子を封入するほうが適していると考えられる。基礎的には、封入したタンパク質の変性による凝集を抑制して native なコンフォメーションに戻すシャペロンとして、このナノゲルが働くという興味深い現象を報告している。応用としては、がん抗原を封入したナノゲルが、がんワクチンとして機能することを動物実験で示し<sup>24)</sup>、その臨床試験も開始するに及んでいる。さらに、正荷電を導入したナノゲルの遺伝子キャリアや量子ドットとしての応用も研究されている。

## 8. 高分子ミセル

高分子ミセルは、親水-疎水などの不均質な構造のブロックあるいはグラフトコポリマーから形成するミセル構造であり、薬物を化学的結合あるいは物理的吸着によりミセル内核に封入したものである。ドラッグキャリアとしての高分子ミセルの特長<sup>25,26)</sup>の主要なもの、粒径の制御と疎水性薬物への適用性である。高分子ミセルの粒径は 10~100 nm の範囲にあり、その粒径分布も狭い。また、高分子ミセルは内核と外殻の明確な二層構造である。ミセル外殻は生体との相互作用を通して体内動態・分布を決定し、内核は薬物を封入し、標的に到着したあとの薬効発現を担う。この構造により、内包する薬物の物理化学的性質に左右されないデリバリーが可能となり、疎水性の抗がん剤を固形がんヘタージェティングする場合有利となる。薬物の疎水性はターゲティング効率を下げる大きな要因で、その疎水性を内核に閉じ込めてしまうところに特徴がある。

横山、岡野、片岡らの研究グループは、抗がん剤アドリマイシンを内包した高分子ミセルを用いて、著しい *in vivo* 抗がん活性の増進を得、がん組織への選択性高い集積を確認した<sup>27,28)</sup>。このアドリ

マイシン高分子ミセルシステムが臨床試験に入った最初の例である<sup>29)</sup>。これにつづいて、バクリタキセル封入高分子ミセルの臨床第 I 相試験がほぼ終了し、シスプラチン封入ミセルと SN-38(CPT-11)の活性体結合ミセルの臨床第 I 相試験が 2006 年に開始された。

## おわりに

ナノサイズの薬物キャリアの研究・開発は 1990 年代に大きく進展した。その後、2000 年からナノテクノロジーが提唱され、現在ではナノテクノロジーの産業での実用化あるいは医療での認可というアウトプットが求められているといえる。また、最近 5 年に盛んになった分子イメージングのさらなる発展にも、ナノサイズのキャリアの研究は不可欠なものと考えられる。ただし、ナノサイズのキャリアはその形態によって物理的な特性は大きく異なるので、その形態によって適用される部位、疾患、投与経路は大きく影響されることに注意が必要である。

以上のことを総合すると、今後 5 年間では、ナノサイズのキャリア研究・開発は多様でかつ大きな発展をみせるものと予想される。

## 文 献

- 1) Yuan F, Dellian M, Fukumura D, Leunig M, Berk DA, Torchilin VP, Jain RK: Cancer Res 55: 3752-3756, 1995.
- 2) 湯田 勉, 丸山一雄, 滝澤知子, 岩崎素治: Drug Delivery System 9: 145-160, 1994.
- 3) Ishida O, Maruyama K, Sasaki K, Iwatsuru M: Int J Pharm 190: 49-56, 1999.
- 4) Litzinger DC, Buiting AMJ, van Rooijen N, Huang L: Biochim Biophys Acta 1190: 99-107, 1994.
- 5) Seymour LW et al.: Eur J Cancer 31A: 766-770, 1995.
- 6) <http://www.esf.org/publication/214/Nanomedicine.pdf>
- 7) Weissleder R, Mahmood U: Radiology 219: 316-333, 2001.
- 8) Fenster A ed.: Trends in Biotechnology 20(8): S1-S49, 2002.
- 9) Maeda H, Konno T: Neocarzinostatin. Springer-Verlag, 1997, p227-268.
- 10) Mizushima Y, Igarashi R: Lipid microspheres and lecithinized-polymer drug delivery systems, in ACS symposium series No. 469. (Dunn RL, Ottenbrite RM eds.), Polymeric Drug and Drug Delivery Systems, 1991, p266-274.
- 11) Mizushima Y, Hamano T, Yokoyama K: Annals of the Rheumatic Diseases 41: 263-267, 1982.
- 12) Igarashi R, Takenaga M, Takeuchi J, Kitagawa A, Matsumoto K, Mizushima Y: J Controlled release 71: 157-164, 2001.

- 13) Takeuchi H et al. : Design of nanoparticles composed of graft copolymers for oral peptide delivery. *Adv Drug Delivery Reviews* 47 : 39-54, 2001.
- 14) Sakuma S et al. : Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery. *Adv Drug Delivery Reviews* 47 : 21-37, 2001.
- 15) 出雲信夫, 石原 務 : 医学のあゆみ 209 : 184-185, 2004.
- 16) Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, Takenaga M, Mizoguchi M, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R : *J Controlled Release* 104 : 29-40, 2005.
- 17) Woodle MC et al. : Sterically stabilized liposomes. *Biochim Biophys Acta* 1113 : 171-199, 1992.
- 18) 森部久仁一・他 : PEG 修飾 リポソーム. *Drug Delivery Systems* 16 : 165-171, 2001.
- 19) Duncan R et al. : *J Controlled Release* 19 : 331, 1992.
- 20) Seymour LW et al. : *Eur J Cancer* 31A : 766, 1995.
- 21) Ohya Y et al. : *Macromolecules* 31 : 4662, 1998.
- 22) Hamann PR, Berger Mylotarg MS : The first antibody-targeted chemotherapy agent. "Tumor Targeting in Cancer Therapy". (M. Page ed.), Humana Press, Totowa, 2002, p239-254.
- 23) Akiyoshi K, Sunamoto J : *Supramolecular Science* 3 : 157-163, 1996.
- 24) Gu XG et al. : *Cancer Res* 58 : 3385, 1998.
- 25) 横山昌幸, 岡野光夫 : 機能性超分子の設計と将来展望. シーエムシー, 1998, p161.
- 26) Yokoyama M : *Biorelated Polymers and Gels : Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering*. Academic Press, 1998, p193.
- 27) Yokoyama M et al. : *J Drug Targeting* 7 : 171, 1999.
- 28) Kwon GS et al. : *J Contr Rel* 29 : 17, 1994.
- 29) 松村保広 : *Drug Delivery System* 16 : 401, 2001.