

ドラッグデリバリーシステムの進歩

西田 孝洋 (Koyo NISHIDA, Ph.D.)

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 臨床薬学講座 薬剤学研究室

URL: <http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index-j.html>

【講演内容】

ドラッグデリバリーシステム (DDS) の基本的事項に関して、学部 3 年生の該当科目のテキストをベースに簡潔に説明し、実際に臨床に出ている DDS 製剤を中心に解説する。

【モデルコアカリの抜粋】： DDS の関係分

【医薬品をつくる】 C16 製剤化のサイエンス

一般目標： 製剤化の方法と意義を理解するために、薬物と製剤材料の物性、医薬品への加工、および薬物送達システムに関する基本的知識と技能を修得する。

(3) DDS (Drug Delivery System: 薬物送達システム)

一般目標： 薬物治療の有効性、安全性、信頼性を高めるために、薬物の投与形態や薬物体内動態の制御法などを工夫した DDS に関する基本的知識を修得する。

【DDS の必要性】 総論、【放出制御型製剤】、【ターゲティング】、【プロドラッグ】、
【その他の DDS】 生体膜透過促進

【国家試験問題のサンプル】

〔90 回－問 178〕 〔I〕 欄の薬物とその効果等を向上させる目的を〔II〕 欄に示す。〔II〕 欄の目的を達成するために実用化されている〔III〕 欄の DDS として、正しい組合せはどれか。

	〔I〕 欄	〔II〕 欄	〔III〕 欄
a	ツロブテロール	早朝の気管支ぜん息発作の抑制	経皮治療システム
b	プロゲステロン	避妊効果の持続化	リポソーム
c	ドパミン	血液脳関門の透過増大	マイクロカプセル
d	アルプロスタジル	動脈硬化病変部への集積	リピッドマイクロスフェア

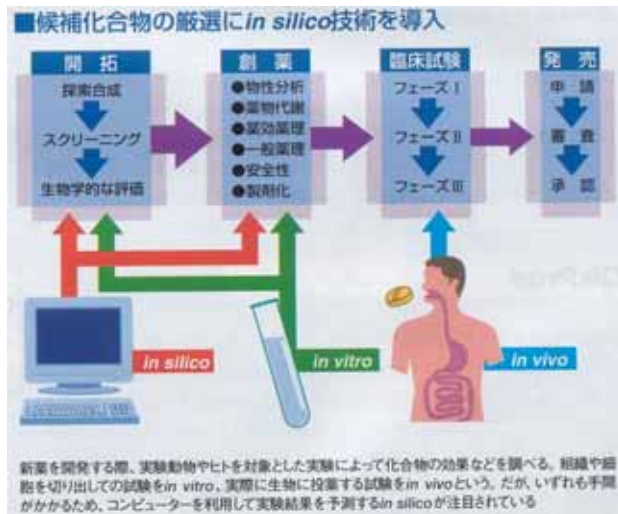
〔89 回－問 168〕 プロドラッグに関する記述の正誤を解答せよ。

- a. アセメタシンは、インドメタシンの消化管障害の軽減を目的としたプロドラッグである。
- b. カルモフルは、フルオロウラシルの溶解性の改善を目的としたプロドラッグである。
- c. 塩酸バカンピシリンは、アンピシリンの作用の持続化を目的としたプロドラッグである。
- d. エチルコハク酸エリスロマイシンは、エリスロマイシンの胃内における安定性の増加を目的としたプロドラッグである。

【参考書籍など】

日経バイオビジネス (DDS 特集)、新しい図解薬剤学 (南山堂)、生物薬剤学 (南江堂)、
Alza 社 HP (<http://www.alza.com/>)

イントロダクション



最新の医薬品開発テクノロジー:

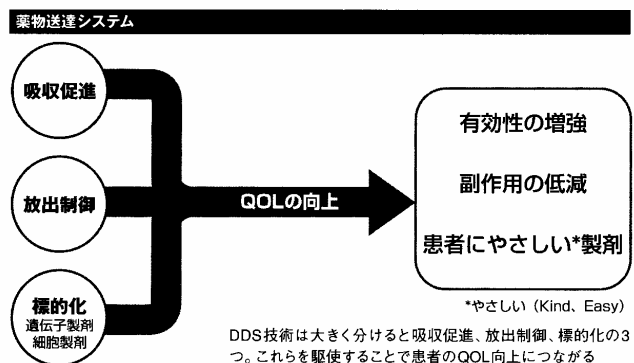
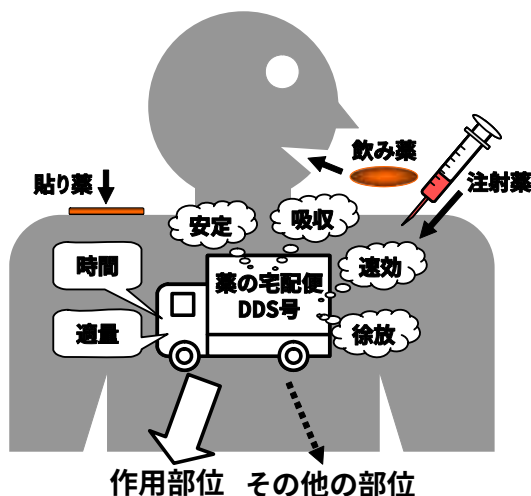
コンビナトリアル化学、ロボットアッセイ、ドラッグデザイン (in silico)

医薬品開発の障壁 (薬物体内動態に関連):

製剤学的要因、低い血中濃度 (高クリアランス)、低吸収率、副作用・相互作用

適切な時間に必要量だけクスリを送り届ける「クスリの宅配便」

最近の創薬技術の進歩は目覚ましく、短期間に有用な生物活性を持つ化合物を見いだすことが可能となった。しかし、強力な薬理効果を有するものの、生体内への吸収率が低く、速やかに分解を受けるクスリも多い。そこで、クスリを目的部位に送り届け(ターゲティング)、その送り込み速度を制御する(コントロールリリース)機能を持つ新しい概念の製剤設計が提唱され、クスリの生体内での動きを精密にコントロールするドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System DDS, 薬物送達システム)と呼ばれる新しいクスリの投与形態が生まれた。DDSは、宅配便が個人宅に品物を指定時間に届けるように、クスリを指示通り正確に、適切な時間に必要量だけ、生体内の作用点に送り届ける運搬システム「クスリの宅配便」に例えられる。



1 放出制御	3 体内分布の制御
(a) リザーバー型 (b) 高分子マトリックス型 (c) 拡散以外の駆動力利用	(a) 標的指向型プロドラッグ (b) 各種キャリアー (c) 外部からの誘導・活性化 (d) 投与経路の工夫 (e) 代謝・排泄の抑制
2 吸収改善	4 遺伝子治療
(a) 代謝・分解の防止 (b) 吸収促進剤 (c) プロドラッグ化修飾	(a) 遺伝子診断 (b) 遺伝子デリバリー

DDS 技術の導入が必要な疾患と薬物の例

疾患例	適用薬物例	疾患、適用薬物の特性	利用される DDS 技術
狭心症 細菌感染症	亜硫酸化合物 抗生物質	持続投与、頻回投与が必要 経口投与製剤化が望まれる	経皮コントロールドリリース プロドラッグ化による吸収促進
悪性腫瘍	抗悪性腫瘍薬	特定の細胞群が標的、副作用が強く治療係数が小さい	ターゲティング、コントロールドリリース
喘息 緑内障	キサンチン誘導体 ピロカルピン	持続投与が必要 感覚器の局所疾患	経口コントロールドリリース 局所型コントロールドリリース
脳機能低下	ニューロペプチド	血液脳関門を通過できない	透過促進によるターゲティング
内分泌異常	ペプチド性ホルモン	吸収障壁の透過性が悪い	投与経路の変更、吸収促進剤の併用
糖尿病	インスリン	生体応答を組み込んだ投薬管理が必要	センサー機能付きコントロールドリリース
免疫疾患	サイトカイン	多様な生理活性の分離が必要	ターゲティング、コントロールドリリース
先天性代謝病	欠損酵素	体内消失半減期が短い	分子構造修飾、微粒子包含などによる安定化
遺伝子治療	DNA, アンチセンスオリゴヌクレオチド	細胞質あるいは核への送達が必要	ターゲティング、生体膜透過性改善

日本で実用化された主な DDS 製剤

システム	化学名	商品名
制御徐放		
経皮吸収	硝酸イソソルビド	フランドルテープS
粘膜付着	トリアムシノロンアセトニド プロピオン酸ベクロメタゾン	アフタッチ リノコート
マイクロカプセル	LHRH類似体	リュープリン
吸収改善	インドメタシン	イドメシンコーワゲル
プロドラッグ	ロキソプロフェンNa マレイン酸プログルメタシン インドメタシンファルネシル アセメタシン	ロキソニン ミリタシン インフリー ランツジュール
ターゲット		
リビッドマイクロ スフェア	バルミチン酸デキサメタゾン プロスタグランジンE ₁ フルルビプロフェンアキセチル	リメタゾン リプル, バルクス リップフェン, ロピオン
高分子化医薬 昇圧化学療法	ジノスタチンチマラマー ヒトアンジオテンシン II	スマンクス デリバート

主な経口徐放製剤

種類	化学名	商品名
解熱鎮痛消炎薬	インドメタシン	インテバン-SP
β遮断薬	ビンドロール 塩酸プロプラノロール 塩酸カルテオロール 酒石酸メトプロロール	カルビスケン-R インデラル-LA ミケラン-LA ロブレゾール-SR錠
Ca拮抗薬	ニフェジピン ニフェジピン 塩酸ニカルジピン 塩酸ニカルジピン 塩酸ジルチアゼム	アダラート-L錠 セバミット-Rカプセル ベルジピン-LA ニコデール-LA ヘルベッサー-R
ACE阻害薬	カプトプリル マレイン酸エナラプリル	カプトリル-R レニベース
血管拡張薬	硝酸イソソルビド 硝酸イソソルビド	フランドル ニトロール-Rカプセル
気管支拡張薬	テオフィリン	テオドール錠
抗生物質製剤	セファクロル セファクロル	レ・ケファール顆粒 レ・ケファールカプセル
癌疼痛治療薬	硫酸モルヒネ	MSコンチン錠

期待される DDS 技術

製剤技術

ナノシステムズ社/エラン社	ナノクリスタル
ブラッドフォードPD社/ネクター・セラピューティクス社	超臨界流体/ナノスフェア
カルジナル・ヘルス社	自己乳化型製剤SEEDS
サイテックス社	SBE7 β CD

粘膜投与製剤

ネクター・セラピューティクス社	粉末経肺投与剤
アラディム社	溶液経肺投与剤
パウダージェクト・テクノロジー社	無針経皮投与器
エミスフェア・テクノロジー社	経口吸収促進
アルデア・セラピューティクス社	エレクトロポレーション

放出制御製剤

アルザ社	1年間徐放埋め込み「デュロス」
アルザ社	時間治療製剤
エラン社	貼付型注入器
ミニメッド社	センサー付きインスリン注入器

標的化製剤

アプジェニクス社	完全ヒトモノクローナル抗体
メダレックス社	完全ヒトモノクローナル抗体
シェアウオーター社	PEG化

遺伝子治療

アイシス・ファーマシューティカル社	アンチセンス薬
アリアド・ファーマシューティカル社	hGH/時間制御発現
セル・ジェネシス社	がん特異的増殖Adv

細胞製剤

サイト・セラピューティクス社	細胞製剤
ジェロン社	ヒト胚性幹細胞/再生医療
デンドレオン社	樹状細胞/免疫賦活

動物工場・植物工場*

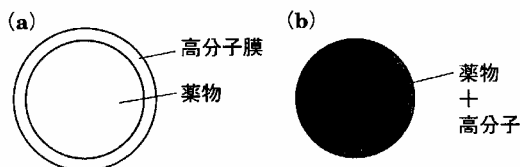
ジェンザイム・トランスジェニクス社	羊でヒト抗体産生
PPLセラピューティクス社	動物でヒトたんぱく質産生
エビサイト・ファーマシューティカル社	植物でヒト抗体産生
モンサントPT社	トウモロコシの種でヒト抗体産生

*動物工場・植物工場は組み換えたんぱく質の生産技術だが、動物細胞や植物細胞で、たんぱく質の生産をコントロールする技術に応用すればDDS技術として利用できる考えられることからここで挙げている

I-1 放出制御 (コントロールドリリリース)

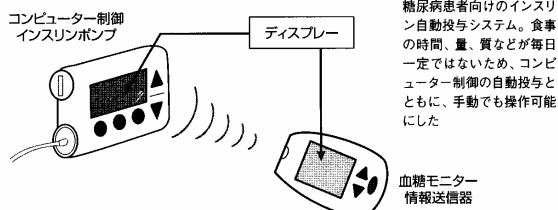
放出制御 (controlled release、コントロールドリリリース)

薬物治療を有効に行うためには、薬物を作用部位に適切な濃度-時間パターンのもとに送り込まなくてはならない。一般には、一定速度での放出(0次放出)が目標とされている。薬物の放出制御はDDSに要求される重要な機能の一つであり、薬物の血中濃度を必要な期間治療域濃度に保ち、薬物の治療効果を最大にして、副作用を軽減させる。また、薬物の必要投与量と投与回数を最小にし、コンプライアンスを向上させることができる。

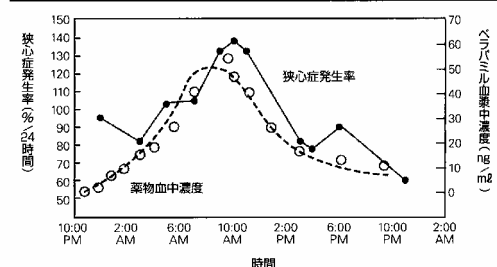


拡散による薬物の放出制御システム
(a) リザーバー型システム
(b) マトリックス型システム

メトロニック・ミニメッド社の「ハラティム512」



時間治療薬「コペラーHS」



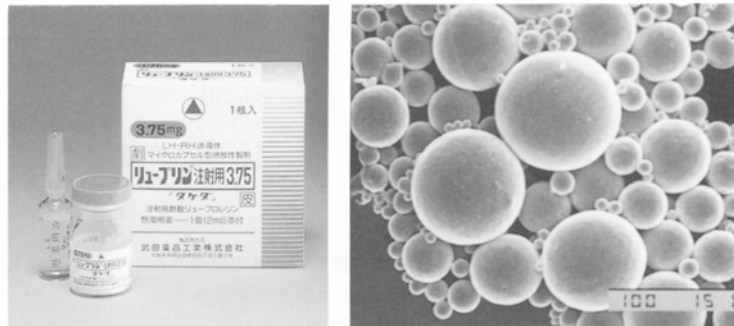
狭心症の発症リスクは時間帯によって異なる。就寝前に飲んでおけば、発症リスクが最も高い午前10時ごろ直前に、薬物の血中濃度が最大になるよう薬剤を設計した。

(a) リザーバー(拡散制御膜)型

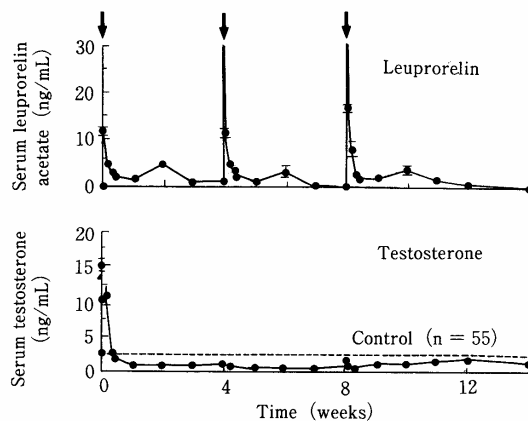
薬物を高分子などの放出制御膜で包みこみ、薬物の放出速度を被膜の物性(半透膜性などの膜透過性)により決めるシステムである。

生体内分解性高分子マイクロスフィアによる皮下・筋肉注射型システム:

LHRH アゴニストである酢酸リュープロレリン(リュープリン®)を、生体内分解性高分子、乳酸・グリコール酸共重合体のマイクロスフィア (平均粒子径約 20 μm)に封入したシステム(Lupron depot®)が有名である。薬物は筋注後、高分子が徐々に分解することにより 4~5 週間にわたり一定速度で放出される。



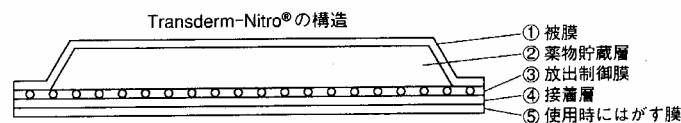
リュープリン®と中味のマイクロカプセル



徐放性注射剤を1ヵ月ごとに投与したときの血中リュープリン濃度とテストステロン濃度

TTS:

ニトロダーム TTS® は、エチレン・酢酸ビニル共重合体の放出制御膜で、ニトログリセリンを皮膚から一定速度で吸収させて、狭心症の発作を予防する経皮治療システム(Transdermal Therapeutic System、TTS)である。



(b) 高分子マトリックス型

薬物を高分子やワックスなどの基剤中に分散させたもので、このシステムをマトリックスという。薬物の放出は、マトリックス内の薬物の拡散速度により制御される。

テープ製剤:

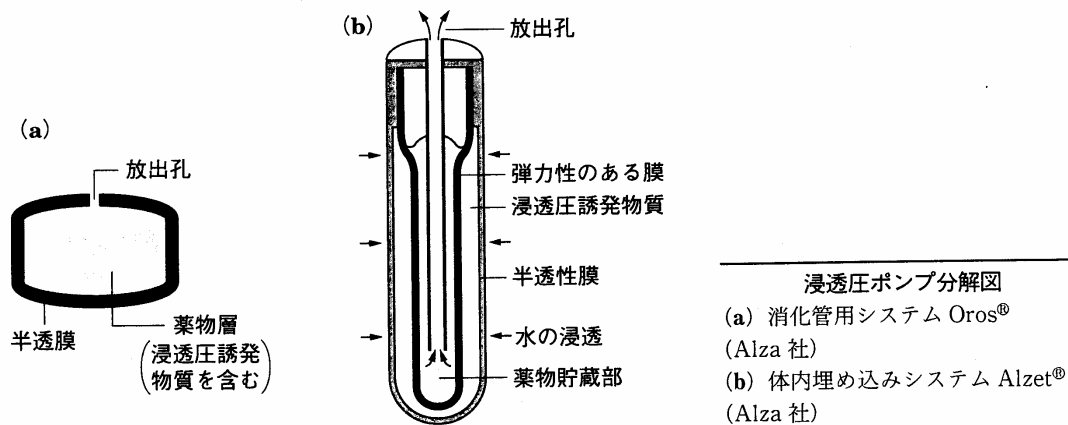
フランドルテープ S® は、ポリイソブチレンや、ポリアクリル酸の接着剤中に、硝酸イソソルビドを直接分散させたテープ状の TTS で、狭心症に用いられる。

(c) 拡散以外の駆動力利用

浸透圧を利用した薬物放出:

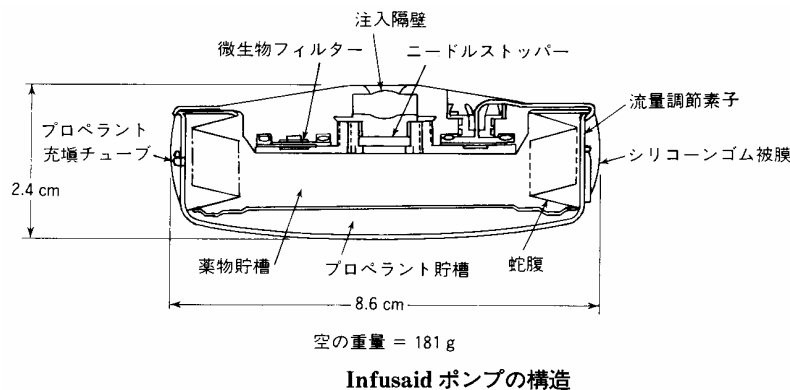
半透膜で作られたリザーバー内に封入した薬物(溶液または固体)を、浸透圧を駆動力

にして一定の速度でリザーバー壁にあけられた小孔から 0 次放出させる。浸透圧は、リザーバー内に混入した浸透剤(例えば塩化ナトリウム)が、半透膜を通して浸入した水により溶解し、リザーバー内部の浸透圧の方が外部より高くなることにより作られる。



体温を利用した薬物放出 (植込剤) :

ある種のホルモン剤、抗生物質などは、比較的長期の治療に適している植込剤として皮下組織に投与される。Infusaid は、体温を薬物放出の駆動力としたヘパリン用の皮下植込剤である。



1-2 吸収改善

血管系以外に投与された薬物は、まず最初に消化管や皮膚などの障壁を効率良く通過しなくてはならない。しかし、障壁を全く通過できず、通過の途中で分解されてしまうものが多数存在し、効率良く吸収させる試みが活発に進められている。

(a) 代謝・分解の防止

薬物の分解の防止を目的として、分解酵素阻害剤を利用する方法と剤形修飾(腸溶性コーティング)を施す方法とが検討されている。

(合剤)

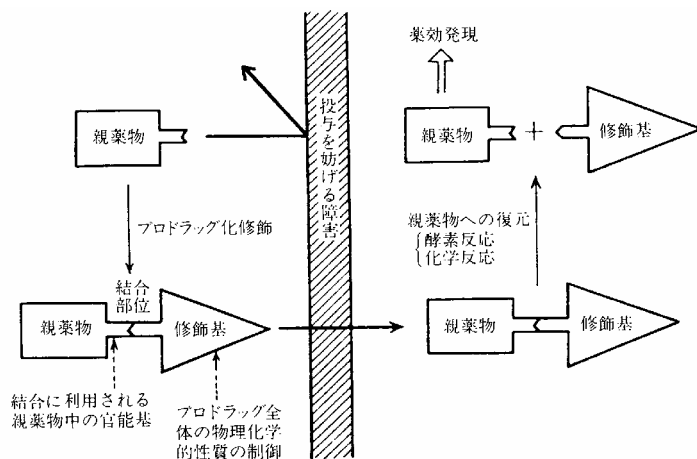
- ・アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム：ユナシン S®
- ・アモキシシリン・クラブラン酸カリウム：オーグメンチン®

(b) 吸収促進剤

本来吸収されない医薬品を効率良く吸収させるため、吸収障壁に作用しその性質を変化させることによって薬物の透過を改善する吸収促進剤を開発する試みが種々の投与部位に対して行われている。実用化した例として、中鎖脂肪酸であるカプリン酸を添加し、アンピシリンの直腸吸収の改善に成功したものがある（アンピレクト[®]、ヘルペン[®]、エポセリン坐剤[®]：セフチゾキシムナトリウム）。

イオントフォレシス(iontophoresis)を利用した経皮吸収改善：

皮膚に電位差を与え、極性の高いイオン型薬物の角質層の移行速度を増大させるために開発されたデバイスである。例：E trans fentanyl[®]（フェンタニル）



プロドラッグの基本的構造と修飾効果発現機構

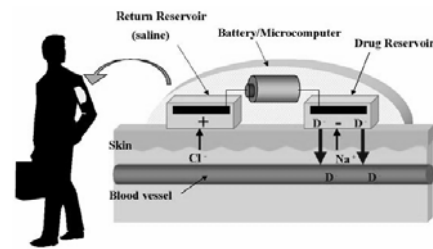


図1 イオントフォレシスの電極、製剤の設置図と薬物の流れ

(c) プロドラッグ化修飾(受動輸送、特殊輸送)

●プロドラッグとは

薬物分子を化学的に修飾した誘導体で、それ自体は生 理 活性を示さず、投与後体内で元の薬物分子に還元し薬 効を示すものをいう。薬物の安定性、吸 収 性の増大、作用の持続化、臓器指 向 性の向上を目的とする場合が多い。

●プロドラッグ化修飾の目的

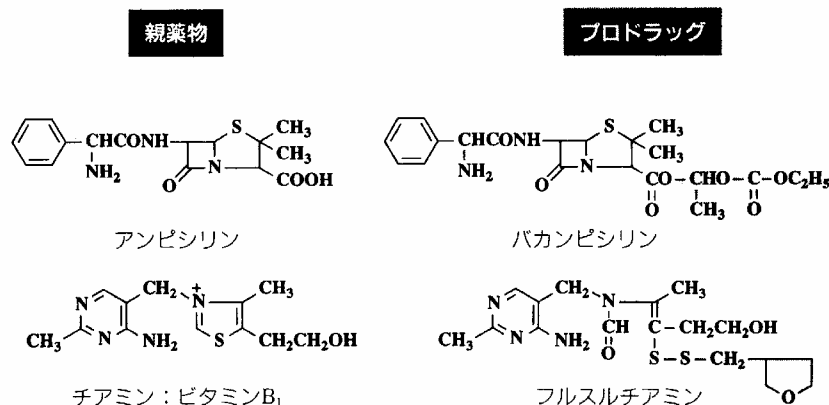
製剤技術上の難点の解消	
1) 製剤中における安定性の改良	2) 水溶性の増加(溶解速度の増加)
3) 揮発性薬物の高沸点化	
生体内挙動の改善(DDS としてのプロドラッグ)	
1) 生体膜透過性(吸収性)の改善	2) 生体内特に投与部位での安定性の改良
3) 吸収の持続化	4) 生体内滞留性の増加
5) 作用部位への選択的移行性の増強	
生体内反応の修飾	
1) 不快な味やにおいの軽減	2) 注射時の疼痛の軽減
3) 副作用の防止	

●主なプロドラッグ

プロドラッグ (商品名 [®])	親薬物	プロドラッグ修飾の目的
コハク酸クロラムフェニコール (クロロマイセチンサクシネート)	クロラムフェニコール	水溶性増大
コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム (サクシゾン、ソル・コーテフ)	ヒドロコルチゾン	
パルミチン酸クロラムフェニコール (クロロマイセチンパルミテート)	クロラムフェニコール	苦味減少
エチルコハク酸エリスロマイシン (エリスロシン)	エリスロマイシン	胃酸による失活防止
アセメタシン (ランツジール)	インドメタシン	消化管への副作用の軽減
インドメタシンファルネシル (インフリー)	インドメタシン	
セフテラムピボキシル (トミロン)	セフテラム	吸収改善
タランピシリン, バカンピシリン (ヤマシリン、ペングッド)	アンピシリン	
フルスルチアミン (アリナミン F)	チアミン	
吉草酸ベタメタゾン (リンデロン V など)	ベタメタゾン	
アラセプリル (セタプリル)	カプトプリル	還元遅延による作用持続化
テガフル、カルモフル (フトラフル、ミフロール)	5-FU	
デカン酸ハロペリドール (ネオペリドール、ハロマンس)	ハロペリドール	吸収遅延による作用持続化
エナント酸テストステロン (エナルモンデポー、テストノンデポー、テストビロン・デポー、テストロンデポー)	テストステロン	効力持続化
プロピオン酸テストステロン (エナルモン、テストノン)		
L-ドーパ・レボドパ (ドバストン、ドパゾール、ドパール)	ドーパミン	脳移行性の改善
アシクロビル (ゾビラックス)	三リン酸化アシクロビル	ウイルス感染細胞への選択的作用
ドキシフルリジン (フルツロン)	5-FU	腫瘍細胞への選択的作用

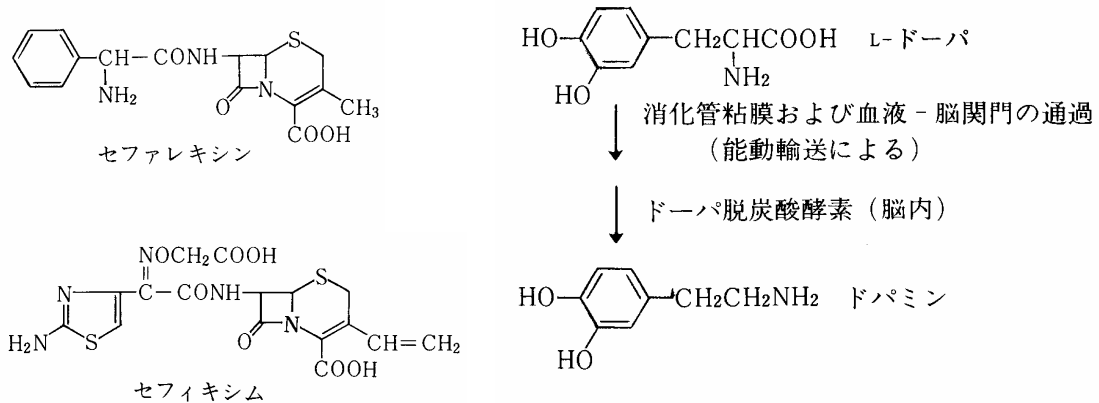
受動輸送を上昇させるプロドラッグ:

脂溶性の修飾基を薬物へ付加させ、プロドラッグとして脂溶性を高め、生体膜透過性を上昇させる。結合様式としては、薬物分子中のカルボキシル基へエステル結合させる場合が非常に多い (生体内のエステラーゼを利用)。



特殊輸送を介するプロドラッグ:

小腸上皮細胞などに存在する生体必須物質に対する特殊輸送系を利用するプロドラッグもある。ジペプチド輸送系を介した能動輸送の機構によって吸収される、セフィキシムなどβ-ラクタム抗生物質が代表例である(ケフレックス®、セフспан®)。



経口用セファロsporin

ドパミンプロドラッグ (L-ドーパ)

1-3 体内分布の制御 (ターゲティング)

標的指向化 (ターゲティング targeting)

標的部位以外への薬物の移行は副作用の原因となるため、薬物をいかに標的部位に選択的に作用させるかが、薬物療法の効果を決定する主要な因子である。薬物に標的を指向する性質を与えることを標的指向化(ターゲティング targeting)というが、一般に標的の部位に何らかの親和性を有する物質を運搬体(キャリアー)に用い、運搬体の生体内挙動パターンに目的とする薬物を乗せることによって達成される。

●ターゲティングの種類

生体が自然な状態で備えている機能を受身に利用する試みを受動的ターゲティング (passive targeting)、積極的に特別の工夫をすることにより標的指向化を図るアプローチを能動的ターゲティング (active targeting) と呼ぶ。

●分子標的薬:

受容体や酵素など疾患に特異的な分子だけに作用する医薬品。正常な細胞をも攻撃した従来の抗がん薬とは異なり、がん細胞だけに作用する。

現在の医療で使用できる分子標的薬:

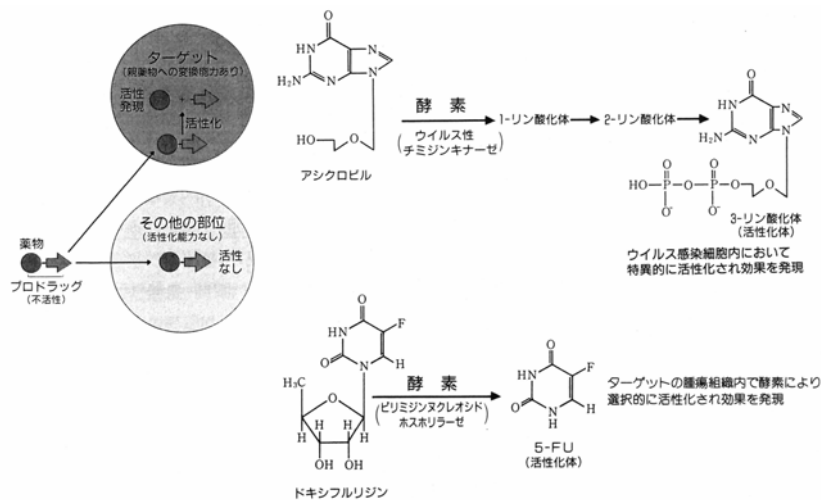
- ・ **ハーセプチン®** (乳がん) トラスツズマブ: 特別な遺伝子 (ErbB2, HER2) が関与する乳がんを検査で選び、抗がん薬 (タキソールなど) と併用 (点滴)。
- ・ **リツキシマン®** (悪性リンパ腫) リツキシマブ: B 細胞リンパ腫で、細胞の表面に特殊な蛋白 (CD20) を持つ場合に抗がん薬治療 (CHOP 療法) と併用 (点滴)。
- ・ **グリベック®** (慢性骨髄性白血病) メシル酸イマチニブ: 慢性骨髄性白血病の原因となる Bcr-Abl チロシンキナーゼの作用を阻害し、細胞増殖を防ぐ (内服)。
- ・ **イレッサ®** (非小細胞がん) ゲフィチニブ: がん細胞の増殖に関与する EGFR (上皮成長因子受容体) の働きを抑える (内服)。最適な使用方法など、今後の研究が必要。

●ターゲティング達成のための方法論

方 法	実 例
①局所投与	腫瘍への直接注入、動脈内注入、化学塞栓療法
②標的部位での選択的活性化	プロドラッグ
③薬物キャリアーの利用	分子性運搬体、微粒子性運搬体、生物由来の運搬体
④体内挙動の外部からの制御	磁性誘導、温度による薬物放出制御

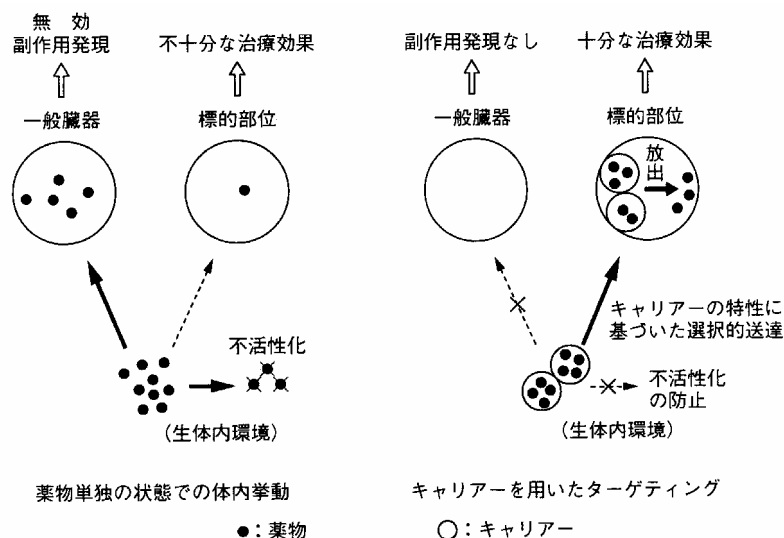
(a) 標的指向型プロドラッグ

標的部位において選 択的に親薬物に還元されるプロドラッグを利用することで、選択的作用が得られる。臓器あるいは細胞間の酵 素レベルの違いを利用する。



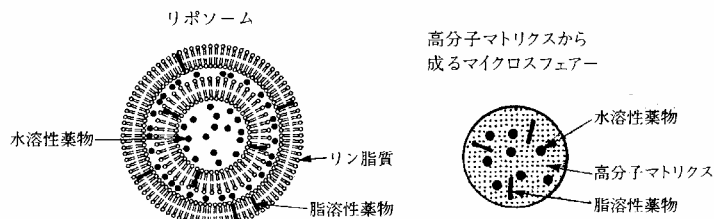
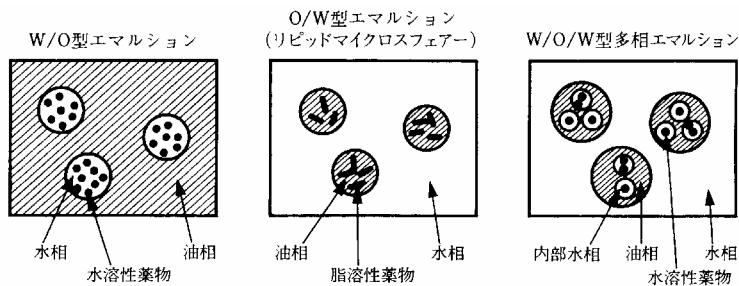
(b) 各種キャリアー(受動的、能動的)

そのままの形では標的部位への分布性が低く、また副作用を発現したり生体内環境により不活化されてしまう薬物に対して、標的部位に何らかの親 和性を有する物質をキャリヤーに用い、キャリアーの体内分布パターンに乗せることにより標的指向化が達成される。目的部位に到達した後は、薬物はキャリアーより効率よく放 出されなくてはならない。

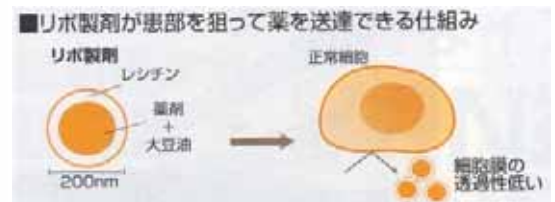


●ターゲティングに用いられる薬物キャリアー

分 類	キャリアーとなる物質	実 例
①分子性	低分子物質 高分子物質	脂溶性低分子 (プロドラッグ) アルブミン、デキストラン、PEG
②微粒子性	脂質微粒子 高分子マトリックス微粒子	リポソーム、エマルジョン アルブミン、ゼラチン、エチルセルロース
③生物由来	細胞 生体高分子	赤血球、白血球、ウイルス 抗体、レクチン、ペプチドホルモン



微粒子分散系ドラッグデリバリーシステムの模式図



リピッドマイクロスフェア:

PGE1 (アルプロスタジル)、炎症部位へのターゲティング
パルクス®、リプル® 作用: 血小板凝集抑制、血管拡張

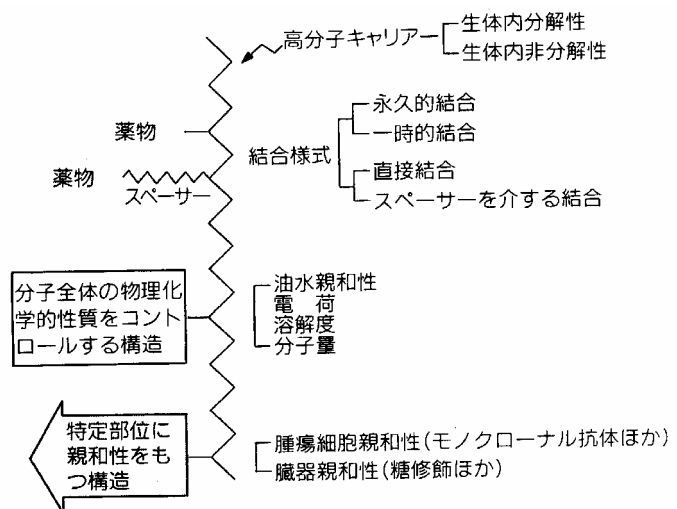
リポソーム:

Doxil®: アドリアマイシン封入リポソーム

EPR 効果 (分子サイズの大きな高分子が、より多くがん組織に透過・移行)

高分子化修飾:

高分子物質や微粒子性物質の場合には、毛細血管壁透過が分子サイズによって大きく制限を受け、しかも血管壁の性状が臓器や病巣において大きく異なることから特徴的な臓器分布パターンが得られるので、これを利用してターゲティングが可能となる。特に、癌細胞表面の癌関連抗原に特異的に結合するモノクローナル抗体に、抗ガン薬や毒素などを結合させて投与する療法を ミサイ ル 療法と呼ぶ。



(c) 外部からの誘導・活性化

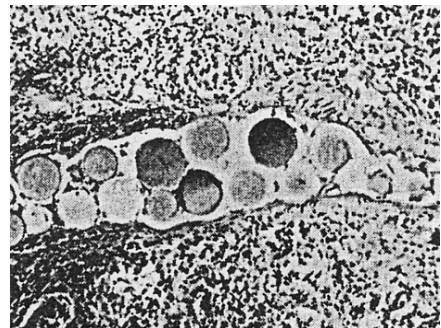
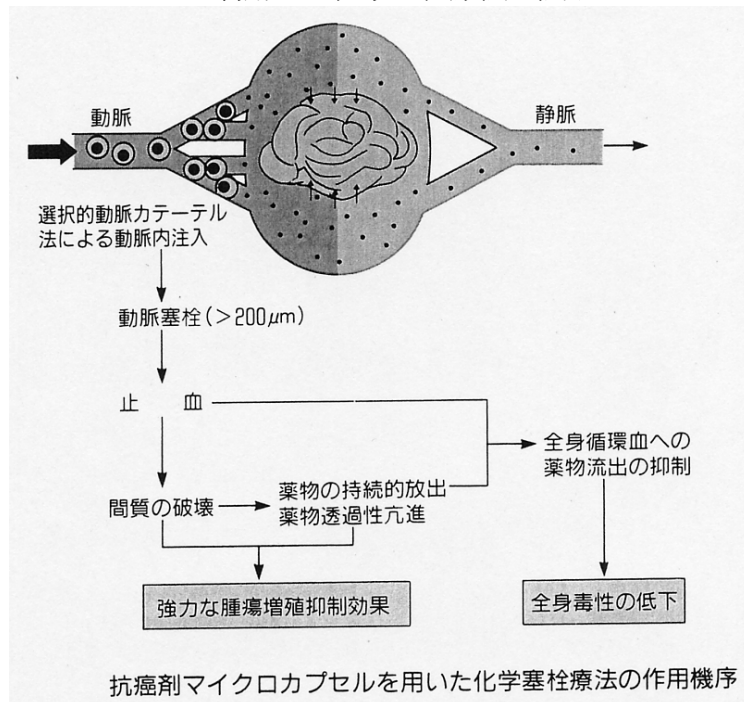
標的にのみ選択的に作用する物質を用いる試みや腫瘍部位でのみ血流を上昇させ選択的に抗癌薬を腫瘍組織に送り込む昇圧化学療法や血液脳関門を浸透圧ショックで開かせる方法（オスモティックオープニング）のように、外部からの刺激に対する生体側の特異的な反応を利用する方法、あるいは磁気、熱（熱感受性リポソーム）、レーザー光、超音波など体の外部からの物理的な力により標的での薬物挙動を制御する試みも可能と考えられる。

(d) 投与経路の工夫

広義に標的指向化を考えた場合、最も簡便な方法は、病巣に対する薬物の直接投与であり、最近では内視鏡、超音波診断装置や経動脈カテーテル法の利用など種々の医療技術を用いて生体内の様々な部位に薬物を直接投与することが可能となっている。

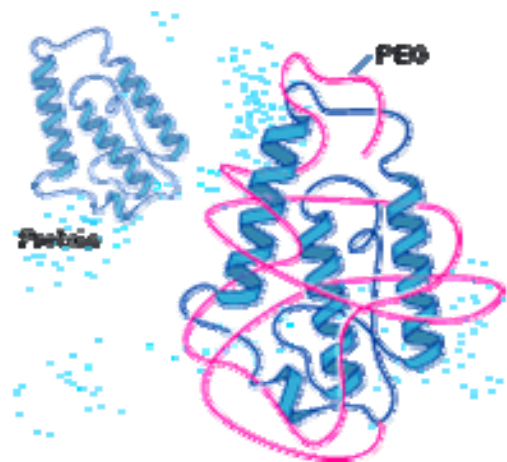
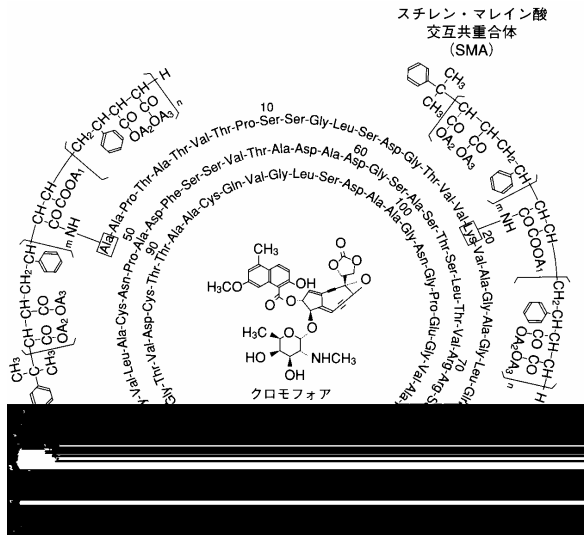
動注療法、化学塞栓療法：

腫瘍組織への動脈内注入法は、臨床において繁用される局所投与法の一つであるが、通常の薬物溶液を注入しても、一般に薬物の腫瘍組織に対する接触時間は短いので大きな効果は期待できない。この問題を解決する手段として、マイトマイシンCをエチルセルロースで被覆した平均粒子径約 200 μm のマイクロカプセルを、腫瘍の栄養動脈に注入する化学塞栓療法が考案され、優れた臨床効果が得られている。塞栓による血流遮断は、支配下組織を傷害すると共に薬物の局所滞留時間を延長させ、優れた抗腫瘍効果が発現される。同様に、アルブミン、ゼラチン、コラーゲン、でんぷんなどで調製したマイクロカプセルを利用した化学塞栓療法も試みられている。



スマンクス／リピオドール複合製剤：

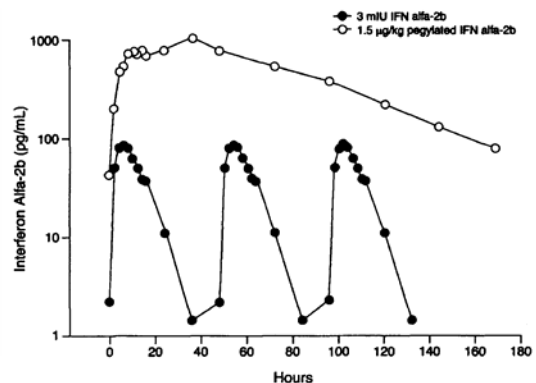
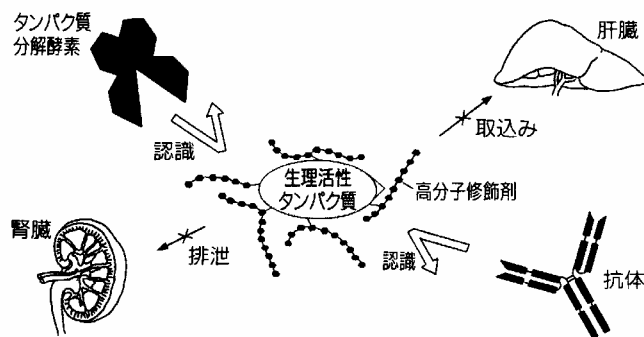
優れた臨床成績が報告されている動脈内注入法に、スマンクス／リピオドール複合製剤があげられる。腫瘍内に選択的に滞留する油性造影剤リピオドールに、抗癌薬ネオカルチノスタチンをスチレンー無水マレイン酸共重合体に結合させ、分子量と脂溶性を高めた高分子化医薬スマンクス[®]（ジノスタチンスチマラマー）を懸濁させたものである。



(e) 代謝・排泄の抑制

標的が血管内に存在する場合や、著しく短い生体内半減期の薬物を長時間生体内に保持し持続的な効果を得たい場合には、消失を抑えて循環血液プール内に薬物を局在化させることが必要となる。

ポリエチレングリコール (polyethylene glycol、PEG) やデキストランなどの生体適合性の高い高分子キャリアでタンパク分子を化学修飾するアプローチが、盛んに行われている。立体障害によるプロテアーゼの攻撃に対する安定化、分子量増加に伴う尿中排泄の抑制、肝臓による取り込みの減少、抗原性の低下等が達成される。



代謝酵素阻害剤の併用:

例) ペニシリンとβ-ラクタマーゼ阻害薬、メルカプトプリン (ロイケリン®) とアロプリノール (アロシトール®、ザイロリック®)

糸球体ろ過過程の制御:

例) PEG 修飾したアデノシンデアミナーゼ (PEGylation)

● Pegylated interferon-α2b ペグインターフェロン (ペグイントロン)

C 型慢性肝炎治療薬。interferon-α2b に、平均分子量約 12,000 のメトキシポリエチレングリコール (PEG) を共有結合させたもの。日本では昨年 12 月に承認。interferon-α2b の 3 回投与に対し、週 1 回の投与で効果が持続するため、患者の負担の軽減につながる。

04/12/13 読売新聞

ペグ
インターフェロン、
リバビリン
併用療法
対象: C型肝炎



C型肝炎
ウイルス感染によって起こり、肝硬変や肝がんの原因にもなる。いくつかのタイプがあり、日本の患者の半数以上が難治性の「1b、高ウイルス量」型

タイプ別の 治療方法	ウイルスの遺伝子のタイプ		カッコ内は日本人 患者内での割合
	2a (20%) 2b (10%)	1b (70%)	
ウイルスの量	多い	ペグインターフェロンと リバビリン併用 24週間 または ペグインターフェロン 単独48週間	ペグインターフェロンと リバビリン併用 48週間 [ペグインターフェロン 単独48週間 ……高齢者などの場合]
	少ない	インターフェロン 単独8週間	インターフェロン 単独24週間

インターフェロン

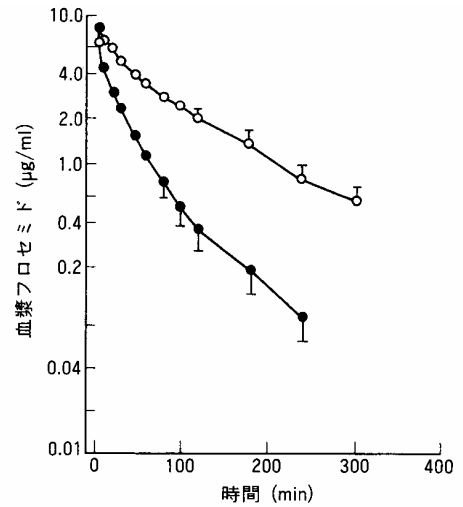
体内で作られるウイルス抑制物質を人工的に合成、大量に注射することでC型肝炎ウイルスをたたく(週3回、最初の4週間は毎日)

ペグインターフェロン

ポリエチレングリコール(PEG)を結合、長時間体内にとどまるため、投与の回数が少なくて済む(週1回)

リバビリン

インターフェロンと併用することで、C型肝炎排除率が飛躍的に向上



血漿プロセミド濃度に及ぼす
プロベネシドの影響
平均値±SD, n=4
●: 対照, ○: プロセミド 40 mg + プロ
ベネシド 1.0 g

インターフェロン治療の変遷と各治療法の効果

1992	インターフェロン治療が承認(24週)	2%
2001	インターフェロンとリバビリンの併用療法が承認(24週)	20~30%
2002	インターフェロンの単独療法の期間制限を撤廃、再投与も可能に	1b型、ウイルス量が多い人の中で、ウイルスが消えた人の割合
2003	ペグインターフェロン(商品名ペガシス)が承認(48週)	16%
2004	ペグインターフェロン(商品名ペグイントロン)とリバビリン併用療法が承認(48週)	48%

作図: デザイン課 佐久間 友紀

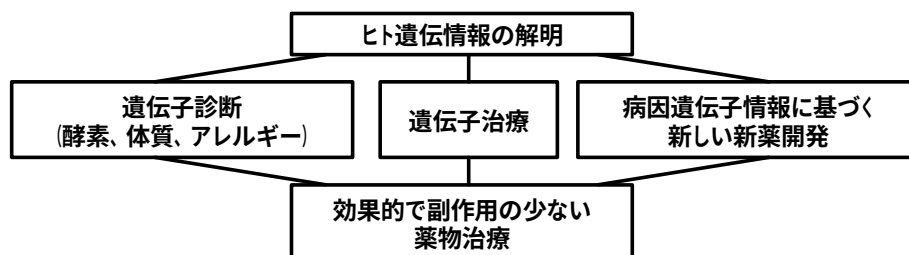
尿細管分泌の阻害:

例) ペニシリンとプロベネシド(ベネシッド®)の併用

I-4 遺伝子治療

●ヒトゲノム計画

ヒトの設計図である8万の遺伝子、そしてそれを形成する約30億対のDNA塩基。これらをすべて解読し、DNAの配列及びその一つ一つの役割を明らかにしようという壮大なプロジェクトがヒトゲノム計画である。ヒトゲノム解析は、遺伝子疾患の原因追究やその治療法開発に応用できる。

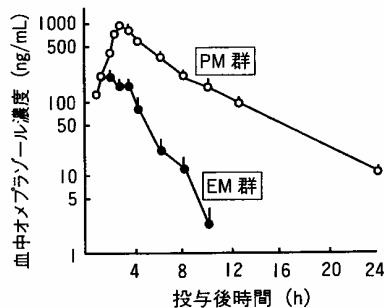


(a) 遺伝子診断

病気の発症には、いくつかの遺伝子が複雑に絡んでいる。病気が起こる仕組みの解明には、ゲノム解読が有効である。病気の発症に関連した遺伝子が明らかになれば、将来その病気が発症するか否かを、遺伝子から診断することが可能になる(遺伝子診断)。

●遺伝多形

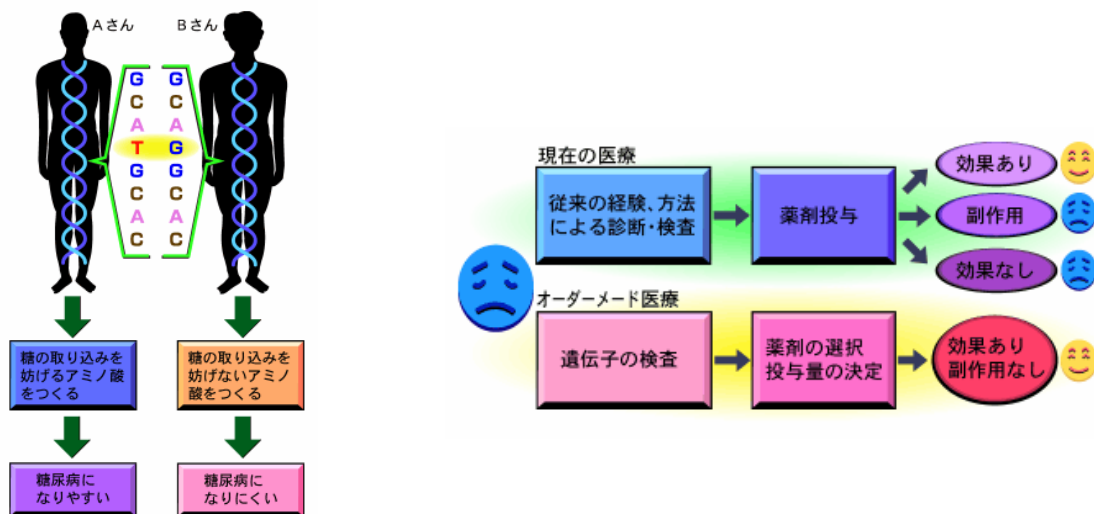
個人により代謝が大きく異なる場合があり、先天的な遺伝的要因と後天的な環境的要因がある。ある特定の代謝酵素分子種が欠損、あるいは変異を起こして活性が低く、遺伝暗号の違いが集団の 1% 以上で認められる場合、これを遺伝多形 (genetic polymorphism) と呼び、重篤な副作用の発現など薬物療法上の問題となっている。



薬物の血中濃度に及ぼす遺伝多型の影響の例
オメプラゾール 20 mg 服用後の血中濃度時間推移
[J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 1195-1202 (1992), 改変]

●SNPs

ヒト遺伝子の塩基配列は、誰でも全部同じというわけではない。塩基配列が一つ違うことで、体質などの差が生じることが知られている。ヒトゲノムの塩基配列中で、個人間により異なる部分、あるいはそのような現象を塩基多形 (SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms) と呼ぶ。SNPs のデータに基づいて、特定の病気にかかりやすいとか、薬物に対するアレルギーの程度、薬物を分解する酵素の量などが分かる。



●テーラーメイド医療

すぐ手に入る既製薬は手軽で便利だが、体に合わないとならぬ。効果がない“出来合い治療”であるなら、副作用が深刻である。そこで、身の丈に合わせた注文服のように、患者の体質や病状に適した医薬品を開発し、投与する医療をテーラーメイド医療と呼ぶ。遺伝子レベルで病気の原因や、個人による薬理効果の違いがあらかじめわかるようになる可能性が出てきたため、急速に注目を集め始めた。

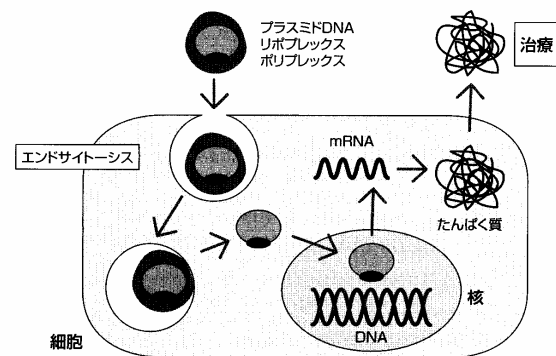
(b) 遺伝子デリバリー

最近では、遺伝子レベルで疾病を治療する遺 伝 子 治 療が、種々の難治性疾患の画期的な治療法として期待されているが、遺伝子を通常の医薬品と同様に、直接患者に投与することで治療が実現できる in vivo 遺伝子治療の方法論の確立が強く望まれている。発現効率の良いウイルスベクターが繁用されているが、安全性や反復投与が困難であるなどの理由により、プラスミド DNA を基本とする非 ウ イ ル ス ベクターを用いた方法が有望視されている。また、ポリアニオンである DNA と静電的相互作用に基づき複合体を形成するカチオン 性キャリアが開発されている。

遺伝子治療に用いられる主なベクターの特徴

	長所	短所
1. ウイルスベクター		
レトロウイルス	染色体に取り込まれる ベクター産生方法が確立	感染、発現効率が低い 分裂細胞にしか感染しない
アデノウイルス	感染効率が低い 非分裂細胞にも感染する	染色体に取り込まれない 毒性、免疫原性が強い
アデノ随伴ウイルス	染色体に取り込まれる 病原性がない	目的遺伝子のサイズに制限 ベクター産生方法が複雑
HIVベクター	T細胞への選択的導入	安全性が確立されていない
ヘルペスウイルス	神経系への親和性	毒性、免疫原性が強い
2. リボソームベクター		
カチオニック リボソーム	細胞毒性が低い 大量調製が容易	導入、発現効率が低い
膜融合 リボソーム	細胞毒性が低い 精製方法が確立	標的的特異性が低い
3. その他の非ウイルスベクター		
イムノジーゼン法	細胞毒性が低い ターゲティングが容易	導入、発現効率が低い
パーティクル銃	<i>in situ</i> でターゲティング	深部には到達しない

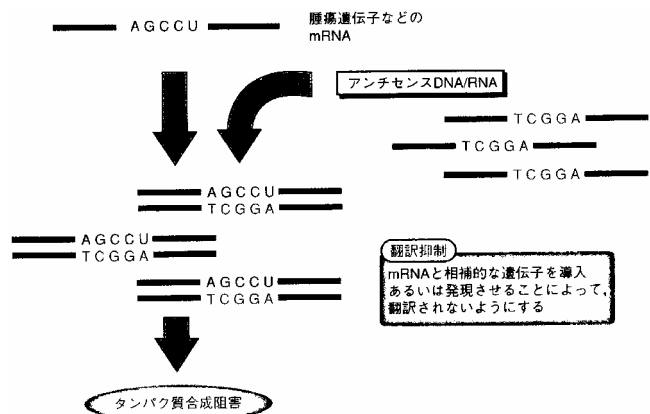
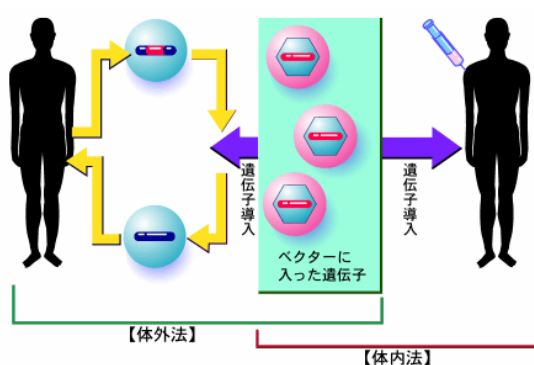
遺伝子治療のメカニズム



ウイルスベクターも非ウイルスベクターもエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれる。細胞内に取り込まれた後、染色体内に取り込まれる様式は、ベクターによって異なる

●遺伝子治療の目的

欠損遺伝子の補完、異常遺伝子の置換、癌細胞遺伝子のノックアウト、抗癌性物質遺伝子（自殺遺伝子）、免疫遺伝子療法



プラスミド DNA:

細菌の染色体外遺伝子の一つで、宿主染色体とは物理的に独立して自律増殖できる寄生性の遺伝因子(染色体外 DNA)。複製起点や薬剤耐性遺伝子などを利用して人工的につくられたプラスミドが遺伝子クローニングなどの遺伝子操作にベクターとして広く用いられている。

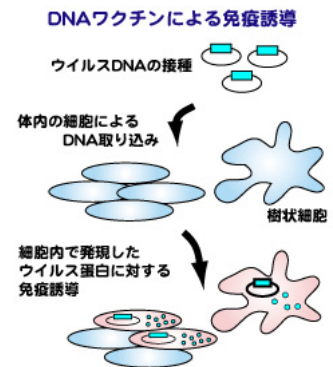
アンチセンス DNA:

本来転写されるべき mRNA(センス RNA)に対し、相補的な塩基配列をもつ DNA をさす。DNA 鎖を制限酵素で切出し、180 度回転させてから、プロモーターとターミネーター／ポリ(A)付加配列の間に、もとの位置につなぎ直し、裏側配列を有した遺伝子 DNA を作製する。アンチセンス DNA は、mRNA に相補的な配列をもつ核酸分子で、細胞内で mRNA と部分的二重鎖をつくることにより、遺伝情報の発現を抑制する。

DNA ワクチン:

DNA ワクチンとは、生ワクチンよりも安全に、そして不活化ワクチンよりも強力に細胞性免疫を誘導できるものとして考案された新しい免疫方法。病原体の蛋白質をコードする遺伝子

(DNA) を直接体内に接種することで、ウイルス感染と同じように、宿主細胞内で病原体蛋白質を発現させると、発現させた病原体蛋白質に対して免疫が誘導されるという仕組みを利用。ワクチン効率を向上させ、実用化のために DNA の接種方法や免疫賦活剤にいろいろと工夫がされている。



iRNA, RNA 干渉:

2 本鎖の RNA を細胞の中に入れると、その配列に相同な細胞の mRNA が分解され、遺伝子発現を抑える現象。将来的には治療用途にも利用が期待されている。

もともとは、1998 年に線虫で発見された現象だが、その後、単細胞生物から植物、哺乳類でも同様の現象が確認され、広く研究用途で使われるようになった。

