

お願い: 本講演で使用しています図表は、ほとんど全て演者自身が作成したオリジナルなものです。したがって、皆様の個人的なご使用だけに留めていただきますよう、お願い申し上げます。

注射用DDS技術の変遷と新たな技術への挑戦

菊池 寛

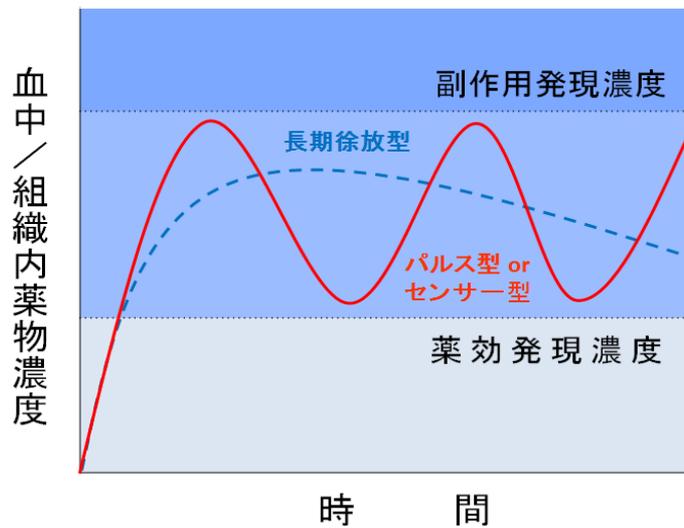
(株) LTTバイオフーマ 取締役・湘南研究所長

- 東京大学薬学部非常勤講師 (1992年度～)
- 日本DDS学会監事 (2009年度～)

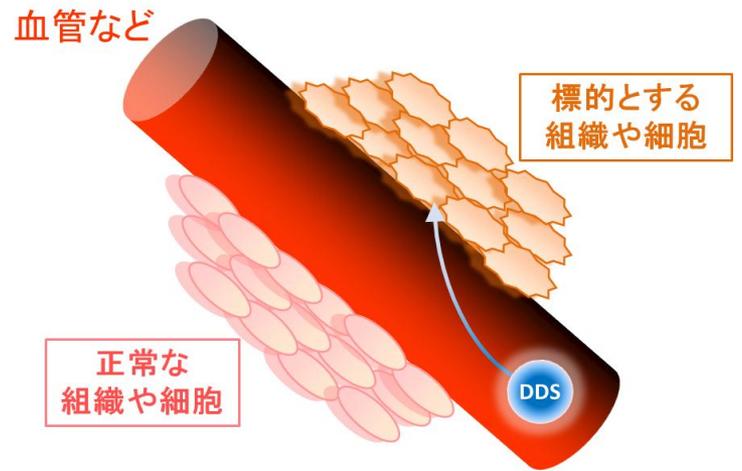
2020年12月11日(金) 13:05～13:55
立命館大学製剤技術研究コンソーシアム
2020年度第2回研究会 「新しい技術への挑戦」

DDSの定義

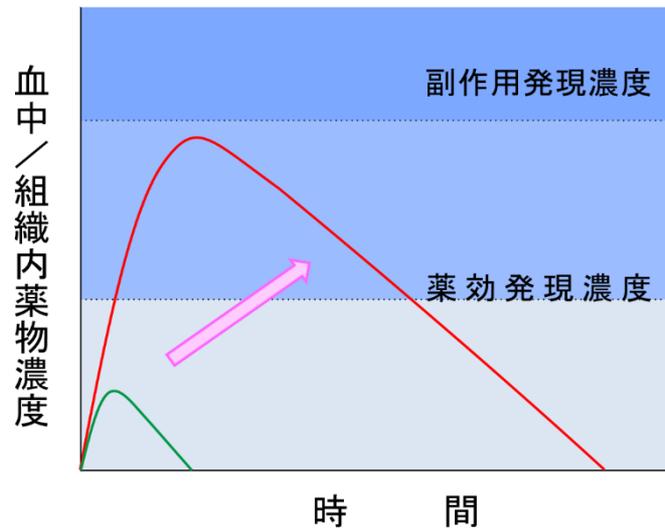
- Drug Delivery System
- 薬物送達システム
- 期待する主薬理活性とともに、薬物治療の弊害となる毒性も併せもつ薬物に、ある種の衣を着せて、『必要な場所』に『必要な量』を『必要な時間』だけ作用させる、即ち薬物の持つポテンシャルを最大限に発揮させるための理想的な体内動態に制御して、その有効性、安全性、使用性を向上させる技術・システムのこと



放出制御型 DDS



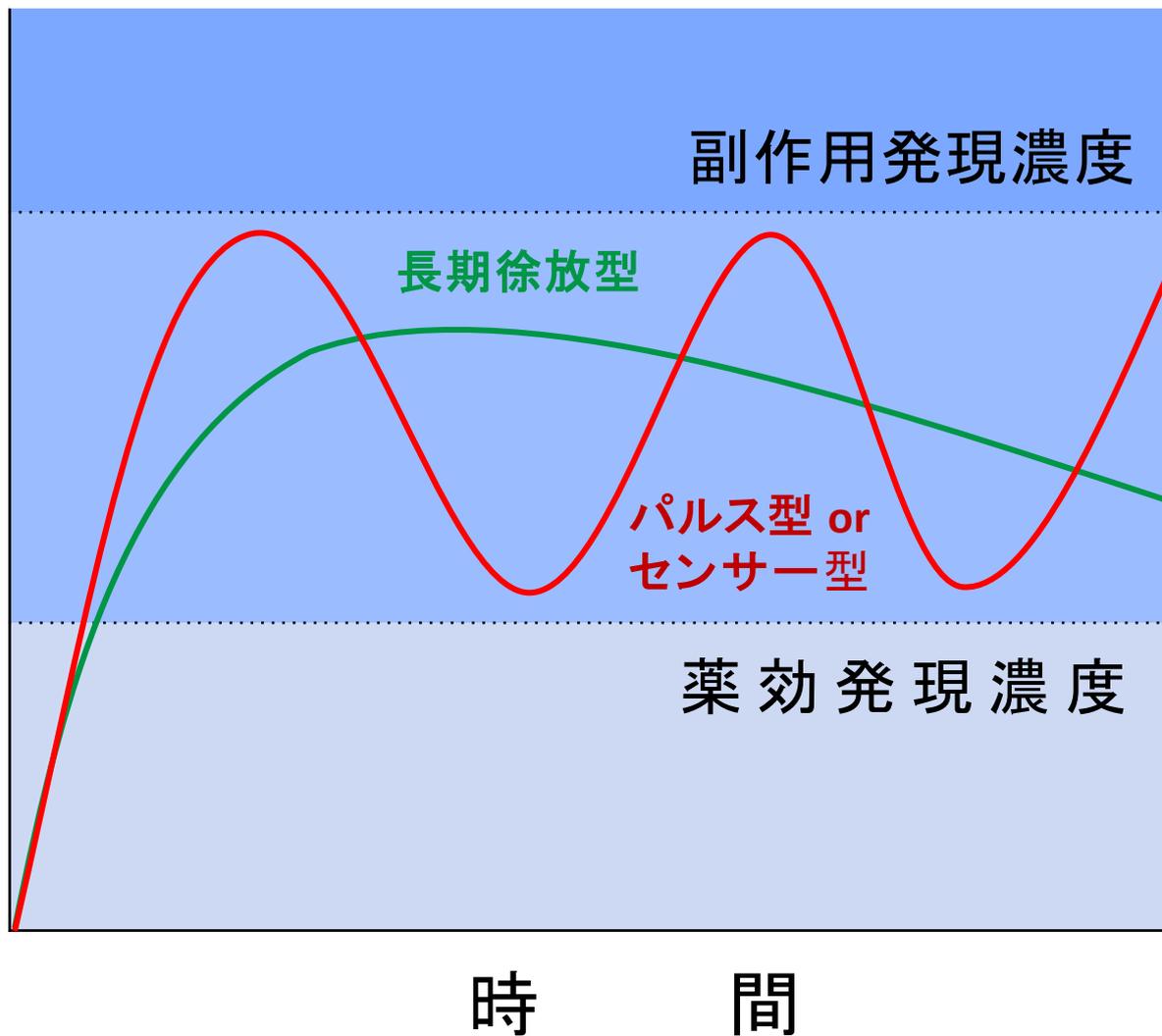
ターゲティング型 DDS



吸収促進（改善）型 DDS

図 DDS (Drug Delivery System) の種類

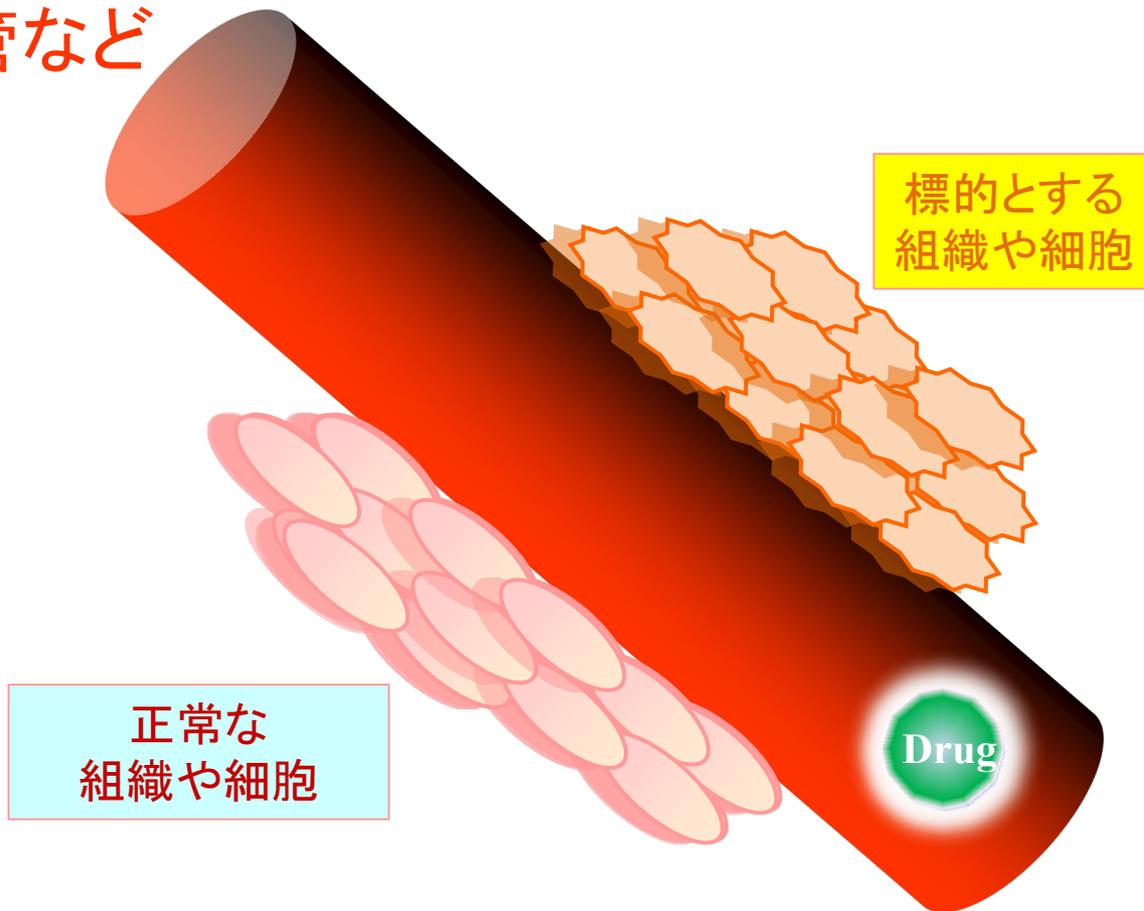
血中／組織内薬物濃度



放出制御型DDS

<局所作用型>
<全身作用型>

血管など



正常な
組織や細胞

標的とする
組織や細胞

Drug

ターゲティング型DDS

<パッシブターゲティング型>
<アクティブターゲティング型>



前田浩先生

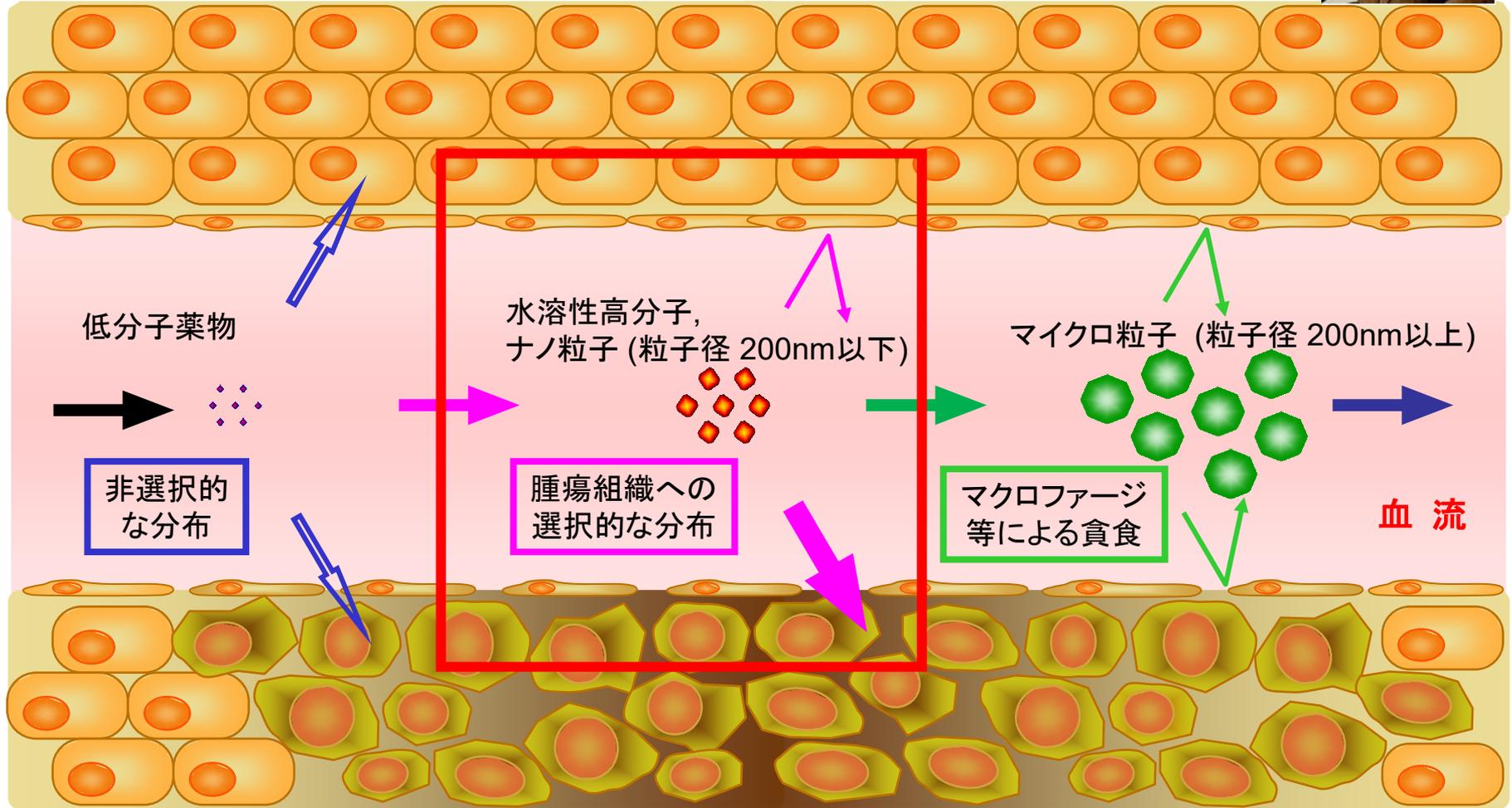
元熊本大学教授、DDS学会名誉理事

EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果 による腫瘍組織へのパッシブ・ターゲティング



松村保広先生

国立がんC 前部長、DDS学会理事長

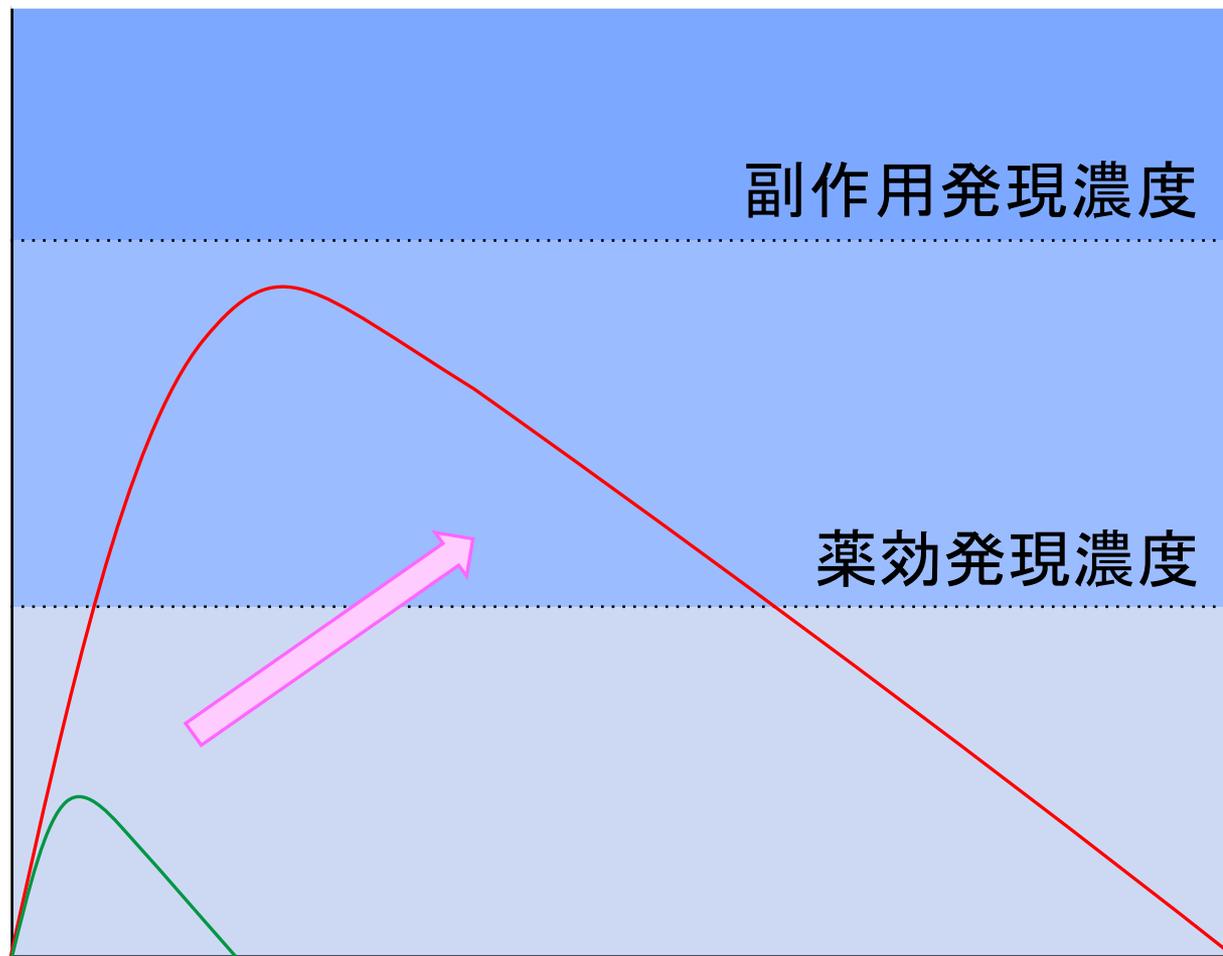


腫瘍組織: 新生血管の増生、血管透過性の亢進、リンパ系が未成熟などの特徴

リポソームの場合、未封入薬物に比して5-20倍高濃度でヒト腫瘍組織に分布することが確認されている

(東京理科大学薬学部教授西川元也先生作成の図を西川先生の許諾のもと一部改編)

血中／組織内薬物濃度



<注射剤 → 吸入剤などの
の投与経路変更も含む>

吸収促進（改善）型DDS

DDSの重要性

- DDS技術は**創薬のための重要なツール**の一つとして、その地位を確立したと言っても過言ではない。
(**DDSそのものが薬**になるのはもちろん、**創薬コンセプト・標的のバリデーション**のために、核酸デリバリー技術などが既に使われている。)
- 新薬をなかなか創出しにくくなった昨今では、その重要性がますます高まっている。
- **ADCやRNAi薬など、最初からDDSとのセットで開発**せねばならないものが出始めた。

企業におけるDDS開発の留意点

- 有用性において**合成新薬**や**誘導體**にも優ること
- “製剤としての器”が完成するまで**長期的な投資**が必要 ← **会社 & 研究者に余裕があるか？**
- 製剤技術の**独創性を保証する必要**: **特許戦略**
- 学問、組織横断的な**共同作業**が重要:
主薬理・安全性・薬物動態・合成・分析・製剤...
(近年は、①DDSに入れやすくするための薬物側の**改変・誘導體合成**、②DDSのための**添加物 [ex. 脂質誘導體、高分子]** 合成も盛んになっている)

既存薬 / 新薬のDDS開発形態とその特徴

出典: 菊池寛, Drug Delivery System, 32, 297-304 (2017) を一部改変

| DDS医薬品の開発形態 | a) 既存薬のDDS開発 (特許の切れた自社・他社の 既存薬をDDS化する場合) | b) 先行新薬のDDS開発 (既存剤形での新薬開発が先行し、 後追いでDDSを開発する場合) | c) 最初からDDSでの新薬開発 (既存剤形での新薬開発が困難で、 初めからDDSとして開発する場合) |
|-----------------------------|--|---|---|
| 製品例 | AmBisome, DaunoXome, Doxil, DepoCyt, Marqibo, Abraxane 等 | Leuplin, PegIntron, Pegasys, Neulasta, Mircera, Abilify Maintena 等 | Adcetris, Kadcyla などのADC, Kymriah, Onpatro などの遺伝子・核酸医薬 |
| 動物実験 | 対照として既存薬・先行新薬自体も同時に評価する必要もあるが、 一方で、割愛できる実験が多数あり効率的な開発ができる | | 有効成分単独との比較試験が必要となる場合 も考えられるが、基本的には不要と思われる |
| 臨床開発 | 既存薬の臨床評価が固まっているので、 DDSの有用性を追求しやすい (有害事象もある程度予測しやすい) | 先行新薬の評価が固まりつつあるので、 DDSの有用性を追求しやすい (有害事象もある程度予測しやすい) | 新薬開発と同じリスクを背負う (有害事象に対する慎重な見極めが 必要である) |
| 開発スピード | 速い (DDS技術の具現化が速い) | | 速くはない (DDS技術の具現化が遅い) |
| 薬価 ¹⁾ (日本の場合) | 以前は、基準薬(既存薬)を基準に薬価算定 されていたため、高薬価は期待できなかった → 今は改善方向 | 高い薬価は期待できる(DDSの薬価というより、新薬としての薬価) | |
| その他 | 新薬指向の強い日本の大手新薬メーカー には受け入れられにくい | 先行新薬自体がドロップした場合、運命を ともにする場合が多い | 新薬の欠点自体をDDSでも克服できない 場合もある |
| 事業化チャンス | DDS技術ベンチャー、ジェネリックメーカー、 新薬メーカー | 新薬メーカー with/without DDS技術ベンチャー | |

1) 日本、フランスでは(DDSも含めて)薬価は国が算定する。一方、米国、英国、ドイツでは開発企業が自由に価格設定できる自由価格制度である。
2006年以後、日本でも既存薬のDDSの薬価は市場での価値を元に算出する方向に改善されている(例: AmBisome, Doxil など)。

1980年代初頭(35年以上前)のDDS研究の状況

- 私が第一製薬でDDS研究（リポソーム研究）を始めた1980年代初頭はDDSという言葉もそれほど一般化しておらず、ドラッグキャリアなどとも呼ばれていた（もう35年以上やっています．．．）
- 注射用DDS医薬品と言っても、世の中には ^{99m}Tc をアルブミンに結合させた診断薬、PGE1を α -シクロデキストリンで可溶化させたプロスタンディン（小野薬品）ぐらいしか上市されていなかった
- 一方、欧米では、DDS技術、リポソーム技術を前面に打ち出したベンチャー企業が数多く誕生した頃
- 日本DDS学会（当初は研究会）もこの頃（1984年に）創立された
- しかしながら、「企業でこんな夢のような研究をされていて大丈夫なのか?」、「リポソームなんかモノになりっこない」と陰口もたたかれた．．．

応援してくれるヒトもたくさんいましたが、会社で何度も泣かされました・・・

1990年前後はDDS医薬品の黎明期

- パルクス注・リプル注(大正製薬/ミドリ十字)の発売(1988年;日本)
- ルプロン注・リュープリン注(Abbott/武田)の発売(1989年;米国)
- AmBisome(リポソーム医薬品)の発売(1990年;アイルランド)
- Adagen(PEG化タンパク質)の発売(1990年;米国)
- ...
- 国内では、官民共同出資の(株)ディ・ディ・エス研究所(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 + 製薬会社7社)が1988年に設立された:糖質担体を中心としたターゲティングDDSの研究開発
- また、永井恒司先生が『創剤』という言葉の提唱され、山之内製薬、第一製薬等に『創剤研究所』ができた頃



その後、30年経った現在は？

表 主な注射用DDS(Drug Delivery System)技術 (その1) [2020年11月現在]

| DDS技術 | | 開発状況 (◎: 上市品あり, ○: 臨床試験中, △: 前臨床試験中) | | | | | | 上市された医薬品の例 ()内は臨床試験中の医薬品, []内は使用原料/技術一般名 | 主な開発・販売企業 ()内は臨床試験中の企業名, []内は使用原料/技術商品名 | | |
|-------|---------|--------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------|--|--|---|--|
| | | 可溶化 | 放出制御 (局所作用) | 放出制御 (全身作用) | パンプ ターゲティング ^a | アクティブ ターゲティング ^a | BBB 透過 | | | 遺伝子・核 酸デリバリー | |
| 1 | 可溶化製剤等 | ナノサスペンション | ◎ | | | | | | ¹ Emend, ² Invega Sustenna, etc. | ¹ Elan/Alkermes/Merck, ² Elan/Alkermes/Janssen, etc. | |
| | | シクロデキストリン | ◎ | | | | | | ¹ Prostandin [<i>α-CyD</i>], ² Sporanox [<i>HP-β-CyD</i>], ³ Vfend [<i>SBE-β-CyD</i>] | ¹ 小野薬品工業, ² Janssen, ³ Pfizer, etc. | |
| | | アルブミン結合体 | ¹ ◎ | | | ² ◎ | ³ ◎ | | ¹ Abraxane, ² Pulmolite, etc., ³ Asialoscinti | ¹ Abraxis BioScience/Celgene/大鵬薬品工業, ² 多数, ³ 日本メジジックス | |
| 2 | 生分解性材料 | リガンド結合薬物 | | | | ○ ^a (1: P3) | | ³ ◎ | (¹ Vintafolide/Vynfinit, ² EC1456), ³ Givlaari(Givosiran) | (¹ Endocyte/Merck, ² Endocyte), ³ Alnylam | |
| | | 高分子化医薬 | | | ◎ ^b (SMANCS) | ○ ^c (4: P3) | | | ¹ SMANCS, (² NKTR-102, ³ XMT-1001, ⁴ HA-Irinotecan, etc.) | ¹ アステラス製薬, (² Nektar/第一三共, ³ Mersana, ⁴ Audeo/Alchemia) | |
| | | ペプチド薬物複合体 (PDC) | | | | ○ ^d (2: P1) | ○ (1: P3) | | | (¹ GRN1005/ANG1005, ² Adipotide/TP-01) | (¹ Angiochem, ² Arrowhead Research) |
| | | 抗体薬物複合体 (ADC) | | | | ◎ | ○ (P1/2) | | | ¹ Mylotarg, ² Zevalin yttrium, ³ Adcetris, ⁴ Kadcyla/T-DM1 | ¹ Wyeth, ² Bayer, ³ Millennium/ Takeda, ⁴ Genentech/Roche |
| | | PEG化タンパク | | ◎ (Macugen) | ◎ | | | ◎ (Macugen) | ¹ PegIntron, ² Pegasys, ³ Neulasta, ⁴ Somavert, ⁵ Mircera, ⁶ Cimzia, etc. | ¹ Schering-P/Merck, ^{2,5} Roche, ³ Amgen, ⁴ Pfizer, ⁶ UCB, etc. | |
| 3 | 表面修飾蛋白 | アルブミン融合タンパク | | | | | | | ¹ Idelvion/rIX-FP, (² Albuferon/Zalbin) | ¹ CSL Behring, (² Human Genome Sciences/GSK) | |
| | | レシチン化タンパク | | | | | | | (PC-SOD) | (LTTバイオファーマ) | |
| 4 | 微粒子 (1) | 高分子ミセル/ 高分子ナノパーティクル | | | ◎ (Cynviloq) | ○ (5: P2) | | | ¹ Cynviloq, (² Livatag, ³ NC-6004, ⁴ NK105, ⁵ BIND-014, etc.) | ¹ Samyang/Sorrento, (² Onxeo, ³ ナノキャリア, ⁴ 日本化薬, ⁵ Bind) | |
| | | 脂肪乳剤/ リポドマイクロソフェア | | | | ◎ | | | ¹ Diprivan, ² Limethason, ³ Palux & ² Liple, ⁴ Ropion | ¹ AstraZeneca, ² 田辺三菱, ³ 大正製薬, ⁴ 科研製薬 | |

a) Vintafolide/Vynfinit, EC1456はいずれも開発企業のHPから削除されている (2018年8月現在).
 b) 高分子医薬で唯一の上市品であったSMANCS®は、営業不振のため2013年3月に販売中止となった。
 c) Audeo社/Alchemia社/Merck Serono社のHA-Irinotecan等、Mersana社のXMT-1001等はいずれも会社HPから削除されている (2018年8月現在).
 d) Arrowhead社のAdipotide (TP-01; 肥満症治療; 皮下注) はPhase 1が実施されていたが、同社HPから削除されている (2018年8月現在).

表 主な注射用DDS(Drug Delivery System)技術 (その2) [2020年11月現在]

| DDS技術 | | 開発状況 (◎: 上市品あり, ○: 臨床試験中, △: 前臨床試験中) | | | | | | | 上市された医薬品の例 ()内は臨床試験中の医薬品, []内は使用原料/技術一般名 | 主な開発・販売企業 ()内は臨床試験中の企業名, []内は使用原料/技術商品名 | | |
|-------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------|------------------|---|------------------|----------------|-----------------|--|---|---|---|
| | | 可溶化 | 放出制御 (局所作用) | 放出制御 (全身作用) | パッシブ ターゲティング | アクティブ ターゲティング | BBB 透過 | 遺伝子・核 酸デリバリー | | | | |
| 13 | 生 分 解 性 材 料 | 超音波造影剤 | | | | ◎ | | | | ¹ Levovist, ² Optison, ³ Definity, ⁴ SonoVue, ⁵ Sonazoid, etc. | ¹ Bayer, ² GE Healthcare, ³ Lantheus, ⁴ Bracco, ⁵ 第一三共 | |
| 14 | | リボソーム/ リポナノパーティクル | ¹ ◎ | ² ◎ | ³ ◎ | ⁴⁻⁵ ◎ | ⁶ ◎ | ○ (P2) | ⁷ ◎ | ¹ Visudyne, ² DepoCyt, ³ Marqibo, ⁴ Doxil, ⁵ AmBisome, ⁶ Mepact, ⁷ Onpattro | ¹ Novartis, ² Sigma-Tau, ³ Spectrum, ⁴ Janssen, ⁵ Gilead, ⁶ Takeda, ⁷ Alnylam | |
| 15 | | 金コロイド粒子 | | | | | | ○ (P2) | | | (CYT-6091) | (CytImmune Sciences) |
| 16 | | PLGAマイクロスフェア | | ¹ ◎ | ²⁻⁴ ◎ | | | | | | ¹ Zilretta, ² Leuplin/Lupron Depot, ³ Sandostatin LAR, ⁴ Bydureon, etc. | ¹ Flexion, ² 武田/AbbVie, ³ Novartis, ⁴ AstraZeneca, etc. |
| 17 | | デポ型注射剤 (一部非生分解性) | | ^{1,2} ◎ | ^{3,4} ◎ | | | | | | ¹ Gliadel, ² Nexplanon, ³ Invega Sustenna, ⁴ Abilify Maintena, etc. | ¹ エーザイ/Arbor Pharm., ² Merck, ³ Janssen, ⁴ H.Lundbeck/大塚製薬 |
| 18 | | ウイルス | | ¹ ◎ | ²⁻⁵ ◎ | | | | ¹⁻⁵ ◎ | | ¹ Imlygic/T-Vec, ² Glybera, ³ Strimvelis, ⁴ Kymriah, ⁵ Yescarta, etc. | ¹ BioVex/Amgen, ² uniQure, ³ GSK, ⁴ Novartis, ⁵ Kite/Gilead |
| 19 | その他 | ゲル剤 | | | ¹ ○ ^{e)} (1: P1/2) | | | | | (¹ HIB vaccine [Chitosan], ² CHP-NY-ESO-1 [Pullulan der.]) | (¹ ViscoGel, ² イミュノフロンティア) | |
| 20 | | デンドリマー | | | | | | | | (¹ VivaGel: SPL7013 for vaginal) | (¹ Starpharma) | |
| 21 | 非 生 分 解 性 材 料 | ナノカーボン(フラーレン、 カーボンナノチューブ等) | | | | | | | | | | |
| 22 | | 非生分解性微粒子 | | ^{1,2} ◎ | | | | | | ¹ DC Bead [PVA bead], ² Debdox [DC Bead with DOX], etc. | ¹ Biocompatibles/エーザイ, ² Biocompatibles | |
| 23 | | 体内留置装置, 浸透圧ポンプ | | ¹ ◎ | ^{2,3} ◎ | | | | | ¹ Ascenda [ITB therapy], ² MiniMed [Insulin pump], ³ Viadur | ^{1,2} Medtronic, ³ Alza/Durect [DUROS:Osmotic pump] | |
| 24 | | 無針注射システム | | ◎ | ◎ | | | | | ¹ Biojector, ¹ ZetaJet, ² DermoJet, etc. | ¹ Bioject, ² Robbins, etc. | |

e) HIB vaccine (ViscoGel社), CHP-NY-ESO-1 (イミュノフロンティア社)の開発情報は、開発企業HPで5年以上更新されていない(2018年8月現在)。

A) 注射剤用DDS: 可溶化剤概説

- 難水溶性薬物を何らかの手段により(見かけ上)可溶化させる手法。
- 基本的には、体内動態は変化しない。
- **ナノ懸濁剤(ナノクリスタル、超臨界流体法)等**
通常製の製剤技術手段になりつつあるが、時として、ナノ粒子のまま肝臓・脾臓等の細網内皮系細胞に取り込まれるので注意が必要。
- **シクロデキストリン** ⇒ 詳細は表参照
 α -CyD、HP- β -CyD、Captisol などで可溶化された医薬品が既に多く上市済み。体内で速やかにリリースされて遊離の薬物になる。CyD 自体の大量投与も可能だが、CyD由来の腎毒性に留意が必要。抗コロナ薬ベクルリー(レムデシビル)もCaptisolを使用。
- **アルブミン結合体** ⇒ 詳細は表参照
Abraxis BioScience社/Celgene社/大鵬薬品工業のAbraxane (ヒト血清アルブミンに抗がん剤Paclitaxel を結合;いわゆるタンパク結合体)が近年、実用化された。従来製品(Taxol)の界面活性剤/アルコール由来の副作用が軽減されて大量投与が可能になったことなどにより、腫瘍組織への分布量・薬理効果が増大しているが、基本的には可溶化DDS製剤であり、EPR効果は無い。
この他、タンパク質の動態制御を意図したアルブミン融合タンパク(Human Genome Sciences社/GlaxoSmithKline社のAlbuferon/Zalbin等)があるが、後述する。
- **その他の可溶化技術**
リポソームやエマルション(血中で不安定な組成を利用)などの疎水領域部分あるいは油/水界面に脂溶性薬物を保持させて、見かけ上の可溶化を行う方法もある。

シクロデキストリン可溶化注射用医薬品

Confidential

表 世界で上市された主なシクロデキストリン可溶化注射用医薬品 [2020年11月現在]

| | 商品名 | 開発・販売企業 | 薬物 | シクロデキストリンの種類 | 投与経路 | 適応疾患 | 上市時期 | |
|----|---|---|-----------------------------------|---|---------------------------------|---|----------------------|----------------------|
| | | | | | | | 世界 ¹⁾ | 日本 |
| 1 | Prostandin ¹⁾ [日本, 韓国]/ Prostavasin ¹⁾ [独, etc.]/ Vasaprostan ¹⁾ [露, etc.]/ Edex ²⁾ [米, 仏]/Viridal ²⁾ [独] | 小野薬品工業/UCB等 | Alprostadil (Prostaglandin E1) | α-CyD | a) 動注, b) 点滴静注, c) 陰茎海綿体内 | 慢性動脈閉塞症 ¹⁾ (a,b), 振動病 ¹⁾ (b), 勃起障害 ²⁾ (c) | 1982年 から世界 に展開 | 1978年 (日本が 最初) |
| 2 | CaverJect ³⁾ [アイルランド, 英国]/ CaverJect Dual [英国]/ CaverJect Impulse ³⁾ [米国] | Pharmacia & Upjohn/ Pfizer | | | | 陰茎海綿体内 | 勃起障害 | 1995年 [アイルランド] |
| 3 | Sporanox ⁴⁾ [米, 欧州]/ Itrazole ⁴⁾ [日本] | Janssen group | Itraconazole | HP-β-CyD | 点滴静注 | 真菌感染症 | 1998年 [オランダ] | 2006年 |
| 4 | Mitozytrex ⁵⁾ (旧名 MitoExtra) [米国] | SuperGen/ Novartis | Mitomycin C | | 静注 | 腺癌の併用療法 | 2002年 [米国] | — |
| 5 | Dyloject ⁶⁾ | (Javelin Pharm./) Therabel Pharma [英国] Hospira [米国] | Diclofenac | | 筋注 [英国], 静注 [英国, 米国] | 解熱、鎮痛 | 2007年 [英国] | — |
| 6 | Vibativ ⁷⁾ | Theravance/アステラス [米国], Clinigen [EU] | Telavancin | 点滴静注 | グラム陽性菌感染症 | 2009年 [米国] | — | |
| 7 | CardioTec ⁸⁾ | Bracco | 99mTc-Teboroxime | HP-γ-CyD | 静注 | 心疾患診断 | 1990年 [米国] | — |
| 8 | Vfend ⁹⁾ | Pfizer | Voriconazole | SBE-β-CyD ¹³⁾ (Captisol®) | 点滴静注 | 真菌感染症 | 2002年 [EU, 米] | 2005年 |
| 9 | Geodon ⁹⁾ [米, キリシヤ等]/ Zeldox [欧州] | Pfizer | Ziprasidone mesylate | | 筋注 | 統合失調症, 双極I型障害 | 2002年 [米国] | — |
| 10 | Abilify ¹⁰⁾ | 大塚製薬/ Bristol-Myers Squibb | Aripiprazole | | 筋注 | 統合失調症, うつ病等 | 2006年 [米国] | — ¹¹⁾ |
| 11 | Noxafil ⁹⁾ | Merck | Posaconazole | 点滴静注 | 真菌感染症 | 2006年 [米国] | — | |
| 12 | Nexterone ¹²⁾ | (Prism Pharm./) Baxter | Amiodarone | 点滴静注 | 不整脈 | 2008年 [米国] | — | |
| 13 | Kyprolis | Amgen | Carfilzomib | 点滴静注 | 再発性・難治性多発性 骨髄腫 | 2012年 [米国] | — | |
| 14 | Veklury | Gilead | Remdesivir | 点滴静注 | SARS-COV-2による 感染症 | 2020年 [米国] | 2020年 | |

今注目されているレムデシビルはカプチゾールを使用

アルブミン結合体(タンパク結合体)医薬品

Confidential

(注: 後述のアルブミン融合タンパク質とは、別ものなので要注意)

表 世界で上市されたアルブミン結合体の診断薬・治療薬 [2020年11月現在]

| | 商品名 | 慣用名 | 開発・販売企業 | 薬物 (薬物の 結合方法) | アルブミン種類 | 適応疾患 (投与経路) | 備考 | 上市時期 | |
|---|-------------------------------------|-------------------------|---|--|--|---|---|-----------------------------|--|
| | | | | | | | | 世界 | 日本 |
| 1 | Pulmolite, 他多数 | 99mTc・MAA ¹⁾ | Jubilant DraxImage, 他多数 | 99m- Technetium (塩化スズ を利用) | 凝集人血清アルブミン+ 正常人血清アルブミン, (粒子径100µm以下) a), b) ともに, 凝集人血清アル ブミンのみ (粒子径100µm以下) | 肺疾患診断 <肺血流分布異常 部位診断; 腹腔静 脈シャント診断>, (静注) | ・製品ごとに処方異なる ・アルブミン凝集体が一過性 に肺毛細血管を塞栓 | 1976年 ¹⁾ [米国] | — |
| | a) テクネ MAA キット, b) ラングシンチTc-99m注 | | a) 富士フイルムRIファーマ, b) 日本メジフィジックス | | | | | — | a) 1977年 ³⁾ b) 1982年 ³⁾ |
| 2 | Technetium Tc 99m HSA | 99mTc・HSA | GE Healthcare | 99m- Technetium (塩化スズ を利用) | 人血清アルブミン ⁴⁾ | 心疾患診断 (静注) | 人血清アルブミンとほぼ同 じ挙動 | 1977年 ²⁾ [米国] | — |
| | テクネアルブミンキット | | 富士フイルムRIファーマ | | | | | — | 1980年 ³⁾ |
| 3 | プールシンチ注 | 99mTc・HSA-D | 日本メジフィジックス | 99m- Technetium (DTPAによる キレートを利用) | 人血清アルブミン-DTPA ⁴⁾ | 心疾患、血管性病変 等の診断 (静注) | 99mTc・HSAよりも血中 安定性が向上 | — | 1989年 ³⁾ |
| 4 | アジアロシンチ注 | 99mTc-GSA | 日本メジフィジックス | 99m- Technetium (DTPAによる キレートを利用) | ガラクトシル人血清アルブ ミン-DTPA ^{4), 5)} | 肝機能診断 (静注) | 肝実質細胞のアシアロ糖 タンパク受容体を標的 | — | 1992年 ³⁾ |
| 5 | Abraxane | ABI-007 | Abraxis BioScience/ Celgene [米国, 欧州], 大鵬薬品工業 [日本] | Paclitaxel (通常のタンパク 結合を利用) | 人血清アルブミン ⁶⁾ (凍結乾燥製剤の復水後 の粒子径は130nm) | 転移性乳癌、局所進 行・転移性非小細胞 肺癌、転移性膵臓癌 (点滴静注) | 可溶化が目的で、結果的 に高用量化が可能となっ た | 2005年 [米国] | 2010年 |

1) 1976年以後、99mTc・MAA (USPあるいはEP上, Albumin Aggregated, Albumin Colloid, Albumin Microspheres等と記載) は多くの欧米企業から上市されたが、現在では一部を残して販売中止。

2) GE Healthcare社品も現在は販売中止されている。 3) 日本の製品はいずれも現在も販売中である。 4) いずれも、アルブミンの粒子径の規格は無い。

5) 薬物のアルブミンへの結合比は 4~7分子 (更に 30~40分子のガラクトシル基がアルブミン1分子に結合) であることが示されているが、他の製品についてはこれらの情報は無し。

6) この粒子は投与後に血中で速やかに崩壊し、通常のタンパク結合体に戻る(本来のPaclitaxelの体内動態を示す)ことが医薬品インタビューフォームに記載されている。

動物実験データを見ると、あたかも EPR効果により従来製品よりも腫瘍に多く分布しているように見えるが。。。
⇒ これは、投与量が違うため(アブラキサン>従来品)である。基本的な体内動態は従来品と同じである。

B) 注射剤用DDS:コンジュゲート医薬概説

- 低分子薬物にターゲティング用のリガンドを結合させて体内動態を制御する。
- Passive Targeting と Active Targeting (癌、脳) が検討されている。

- **リガンド薬物複合体 (Ligand-Drug Conjugate):** 糖が結合したsiRNA薬が近年承認。
葉酸受容体 positive の腫瘍細胞へのターゲティングを指向した Vintafolide/Vynfinit® (Endocyte社/Merck社; EC145/MK-8109; folate-vinblastine) が Phase 3 臨床試験(非小細胞肺癌) 中。また更に Tubulysin B と葉酸の結合体 EC1456 (Endocyte社) が Phase 1 臨床試験終了。⇒ 2018年8月現在、両社のHPから削除されている(失敗に終わった?)。なお別途 GalNAc が結合した siRNA 薬 Givlaari (Givosiran) が 2019年に米国で承認された。
- **高分子化医薬 (Polymer-Drug Conjugate):** 上市品、臨床試験中のものは無し
水溶性高分子に抗がん剤を結合させ EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果により腫瘍組織に Passive Targeting。SMANCS® (2013年販売中止) が唯一の製品。近年まで Nektar社の Onzeald [NKTR-102] だけ生き残っていたが、ドロップした模様。
- **ペプチド薬物複合体 (Peptide-Drug Conjugate; PDC):** 臨床試験中
腫瘍細胞、脳BBB等に親和性の高いペプチドに薬物を結合させて、これら標的細胞・組織に Active targetingさせる手法。Phase 3 臨床試験中の ANG1005 (Angiochem社; Peptide-Paclitaxel Conjugate) あり。
- **抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate; ADC):** 上市品は7品目 (⇒ 一覧表)
抗体に薬物(毒素等)を結合させて抗原発現細胞に Active targeting。抗体、リンカー、薬物の選択が非常に重要である。

表 上市された、あるいは臨床試験中の主な高分子化医薬品 [2020年11月現在]

| | 商品名, 開発コード名 (一般名) | 開発企業 | 薬物 | 高分子 | 適応疾患 (標的細胞) | 開発 ステージ |
|---|---|-------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| 1 | SMANCS (Zinostatin Stimalamer) | クラレ/山之内製薬/ アステラス製薬 | NCS (ネオカルチノスタチン) | SMA (スチレン-マレイ ン酸共重合体) | 原発性肝癌 [肝動注] | 1994年発売 ¹⁾ (日本のみ) |
| 2 | Onzeald [NKTR-102] (Etririnecan pegol) | Nektar Therapeutics & 第一三共 | Irinotecan | 分岐型水溶性高 分子 ²⁾ | 転移性乳癌/ 卵巣癌等 | Phase III/ Phase II |
| 3 | HA-Irinotecan ³⁾ | (Audeo Oncology)/ Alchemia | Irinotecan | ヒアルロン酸 ³⁾ (HyACT技術) | 転移性結腸直腸癌/ 小細胞肺癌 | Phase III/ Phase II |
| 4 | HA-Doxorubicin ³⁾ | (Audeo Oncology)/ Alchemia | Doxorubicin | ヒアルロン酸 ³⁾ (HyACT技術) | CD44陽性腫瘍細胞 | Phase I/IIa 終子 |
| 5 | HA-5-FU ³⁾ | (Audeo Oncology)/ Alchemia | 5-FU (fluorouracil) | ヒアルロン酸 ³⁾ (HyACT技術) | CD44陽性腫瘍細胞 | Phase I/IIa 終子 |
| 6 | XMT-1001 ⁴⁾ | Mersana Therapeutics | Camptothecin deriv. | Fleximer® Polymer ⁵⁾ | 非小細胞肺癌 | Phase I 終子 |
| 7 | XMT-1107 ⁴⁾ | Mersana Therapeutics/ Teva | Fumagillin deriv. | Fleximer® Polymer ⁵⁾ | 進行性固形癌 | Phase I |

1) 前田浩教授(元熊本大学)技術を使用. 唯一の実用化された高分子化医薬だったが, 2013年3月に営業不振のため販売中止となった.

2) 詳細は公開されていないが, EPR効果で腫瘍組織に到達した後, 腫瘍細胞外で薬物を放出することを特徴としている.
Phase 3の結果を受けて脳転移例に絞った申請を行っていたが, CHMPから承認推奨せずの回答が出た(2017年7月).
2019年9月現在, Nektar社のパイプラインHP情報からは消えている.

3) 腫瘍細胞表面のCD44はヒアルロン酸受容体であり, アクティブターゲティングを指向(HyACT®技術). しかしながら, 2014年10月にHA-IrinotecanのPhase 3失敗と掲載されてからは, いずれも情報が削除されている.

4) 2013年までWebsite等に情報があつたが, 2015年10月現在, HP上から本品の情報が削除されている.

5) Glycerol と Glycolate のコポリマーで, pH7以下で加水分解することを特徴としている.

注: 近年, Nektar社の Onzeald [NKTR-102] も同社HPから情報が削除されている.

担がんモデルマウスの落とし穴

エーザイ株式会社*

兵頭健治*・浅野 誠*・山本栄一*・菊池 寛*

Pitfall of tumor-bearing mouse models

The major issue of cancer chemotherapy is the adverse effect, which is elicited by the systemic exposure of the anticancer agents. The application of DDS technology into anticancer agents is able to inhibit non-selective distribution and to increase accumulation into tumor tissue, thus it can decrease systemic adverse effects and improve therapeutic effect of the anticancer agents. To design the formulation of drugs, it must be considered that the drug products can produce the best performance on clinical settings rather than on animal experiments. However, the translation of the knowledge obtained from animal experiment into the development of the best formulation for clinical usage is quite difficult because there are some discrepancies between human clinical cancer treatments and the tumor-bearing animal experiments. Herein, we will introduce the factors to care on the development of DDS products, especially liposomal formulations, for the treatment of cancer.

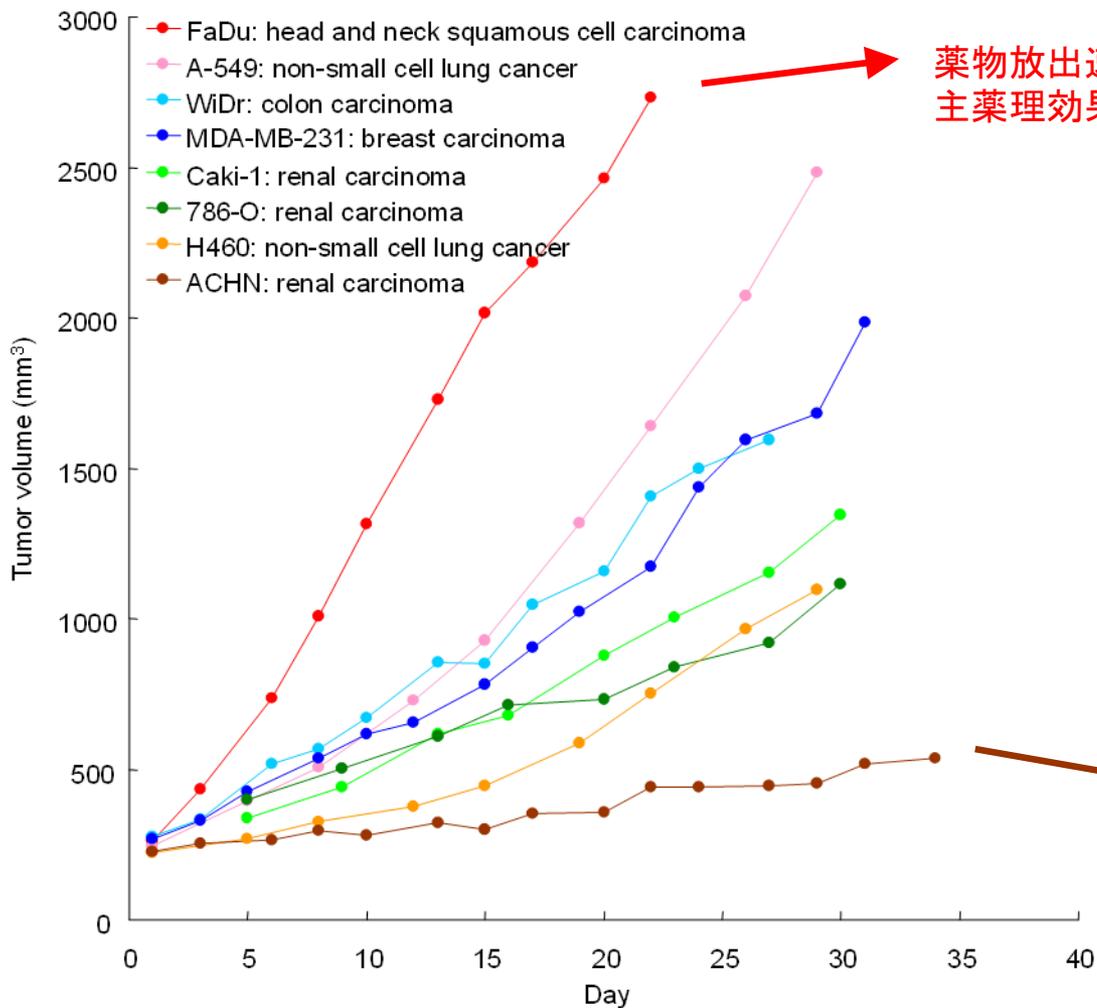
がん化学療法においては、がん組織ではなく、正常組織へ分布した薬物により惹起される副作用が抗がん剤の使用上の大きな問題となってくる。この問題を解決すべく、抗がん剤を DDS 製剤化することで非選択的な生体内分布の抑制が期待される。特にナノ粒子化による DDS 製剤は正常組織に比して、がん組織への集積が向上するという Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果が起こるといわれている。この EPR 効果により副作用の軽減と薬効の増強が期待されている。医薬品の製剤設計においては、ヒトで最良の薬理効果を発揮できるように設計すべきであるが、臨床のがん治療における薬効と担がんマウスモデルでの薬効の間には乖離があることがしばしば問題となる。そのため、担がんマウスモデルの結果からのみではヒトで最適な処方を見出すことが難しい。実験動物から得られる薬理効果は、臨床における実態を反映できるのだろうか？本稿では DDS 製剤、特にリポソーム製剤の処方設計における留意点について紹介する。

Kenji Hyodo, Makoto Asano*, Eiichi Yamamoto*, Hiroshi Kikuchi**

Keywords: Liposomes, Cancer chemotherapy, Species differences, Tumor-bearing animal models

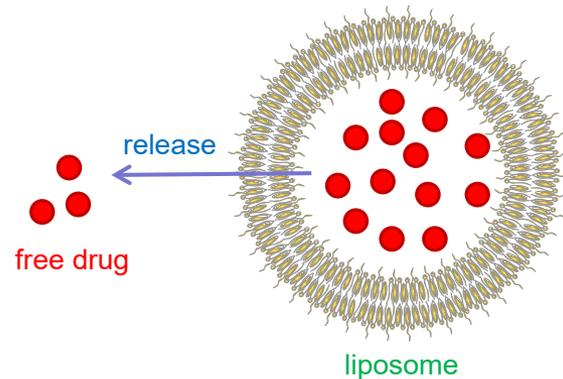
担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

ヒト腫瘍細胞のヌードマウスにおける増殖速度



薬物放出速度の速いリポソーム処方ほど
主薬理効果が良好な傾向になる

Passive Targeting の場合、通常
リポソームから放出された遊離の
フリー薬物が抗がん効果を示す



増殖速度の遅い腫瘍細胞を用いると、
1) 安定した系を作成するのに数倍の
動物を要する、
2) バラツキも大きく、評価が難しい、
3) 評価に数ヶ月を要して効率が悪い、
などの問題点がある。

抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugates; ADC)

Confidential

表 世界で上市された抗体薬物複合体 (ADC); Ant 20年11月現在

毒物が多い

RIT以外は
Internalizationが必要

血液癌が多い

| 商品名 (開発コード名) | 一般名 | 開発・販売企業 (初期段階で 関係した企業) | 薬物 or 放射性核種 | 抗体 | 結合比 | リンカー | 適応疾患 ¹⁾ (標的細胞) | 上市時期 | |
|---------------------------------------|---|---|-----------------------------------|-------------|----------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | | | | | | | | 世界 | 日本 |
| 1 Mylotarg ²⁾ (CMA-676) | Gemtuzumab Ozogamicin | (American Cyanamid, Lonza/Wyeth/ Pfizer) | Calicheamycin | Gemtuzumab | 1.8 ~ 3 分子 (抗体側のLys 残基を利用) | Hydrazone (cleavable) | CD33陽性の急性骨 髄性白血病 | 2000年 [米国]、 2017年9月再承認 [米国] | 2005年 |
| 2 Zevalin yttrium ³⁾ | Yttrium (⁹⁰ Y) Ibritumomab Tiuxetan | (Biogen Idec/ Spectrum Pharm. [米国], Bayer [欧州], 富士フイルム RI ファーマ [日本]) | Yttrium (⁹⁰ Y) | Ibritumomab | 不詳 | (キレート剤である チウキセタン が抗体に結合) | CD20陽性のリンパ 腫 | 2002年 [米国] | 2008年 |
| 3 Bexxar ³⁻⁴⁾ | Iodine I 131 tositumomab | (Corixa Corporation/ GlaxoSmithKline [米国]) | Iodine (¹³¹ I) | Tositumomab | 不詳 | (共有結合) | CD20陽性の濾胞性 非ホジキンリンパ腫 | 2003年 [米国] | - |
| 4 Adcetris ⁵⁾ (SGN-35) | Brentuximab Vedotin | (Seattle Genetics/ Millennium-武田薬品工業) | MMAE (Monomethyl Auristatin E) | Brentuximab | 3 ~ 5 分子 (抗体側のCys 残基を利用) | Dipeptide (cleavable) | CD30陽性のホジキン リンパ腫/未分化大 細胞リンパ腫 | 2011年 [米国] | 2014年 |
| 5 Kadcyla ⁶⁾ (T-DM1) | Trastuzumab Emtansine | (ImmunoGen/ Genentech/ Roche (中外製薬)) | Emtansine (DM1) | Trastuzumab | ~3.5 分子 (抗体側のLys 残基を利用) | Thioether (non-cleavable) | HER2陽性の転移性 乳癌 | 2013年 [米国] | 2014年 |
| 6 BESPONSA ⁷⁾ (CMC-544) | Inotuzumab Ozogamicin | Celltech (UCB)/Pfizer | Calicheamycin | Inotuzumab | 6 分子 | Acid labile acetylphenoxy butanoic linker | CD22陽性の急性リ ンパ性白血病 | 2017年6月 [欧州] 2017年8月 [米国] | 2018年 |
| 7 Polivy | Polatuzumab Vedotin | Genentech, Inc. | MMAE (Monomethyl Auristatin E) | Polatuzumab | ~3.5 分子 | a protease-cleavable linker mcvc-PAB | 再発又は難治性の びまん性大細胞型B 細胞リンパ腫 | 2019年6月 [米国] 2020年1月 [欧州] | 2020年6月 承認申請 |
| 8 Padcev ASG-22ME/ ASG-22CE | Enfortumab Vedotin | Seattle Genetics/ アステラス製薬 | MMAE (Monomethyl Auristatin E) | Enfortumab | 4 分子 | Peptide ⁸⁾ (cleavable) | 再発又は難治性の 移行性尿路上皮癌 (NCT01847574) | 2019年12月 [米国] | - |
| 9 Enhertu (DS-8201) | Trastuzumab Deruxtecan | 第一三共/AstraZeneca | Deruxtecan (DXd) | Trastuzumab | 7 ~ 8 分子 | Tetrapeptide (cleavable) | HER2陽性の再発・ 転移性乳癌 | 2019年12月 [米国] | 2020年3月 承認 |

抗体、薬物、リンカー
の選択 (特許対策含む)
が非常に重要!

- 1) 全て点滴静注用製剤。
- 2) Mylotarg (CMA-676) は2010年に薬効不十分との理由で米国 (他の承認国も含む) では販売が中止となったが、2017年9月に米国で再承認された。
日本では販売継続中。欧州ではもともと未承認だった。
- 3) これらは、狭義ではADCとしては扱わずに RIT (Radioimmunotherapy) 用薬として区別されることもある。
- 4) GSKは、2014年をもって本製品の販売 (米国、カナダ) を中止すると2013年に発表した。
- 5) Adcetris (SGN-35) は2011年8月に米国で承認され、引き続き2012年10月にEUで、2014年1月に日本で承認された。
- 6) Kadcyla (T-DM1) は2013年2月に米国で承認され、引き続き2013年9月に日本で、2013年11月にEUで承認された。
- 7) BESPONZA (CMC-544) は、CD22陽性ホジキンリンパ腫治療 (Phase 3) の開発を中止したが (2013年5月)、急性リンパ性白血病で承認取得 (2017年)。
- 8) maleimidocaproylvaline-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl

この他、国内では第一三共のU3-1402 (P2)、DS-1062 (P1)、エーザイのMORAb-202 (P1/2) などが臨床試験中。

C) 注射剤用DDS: 表面修飾タンパク質概説

- 生体内で不安定なタンパク質(アプタマーや抗体も一部含む)にPEGやレシチンを化学結合させたり、(元々血中滞留性を有する)血清アルブミンと化学結合させたりして、タンパク質の血中滞留性向上、薬理効果の増強・持続化を狙うものである。
- タンパク質の標的部(薬物作用点)は細胞表面あるいは細胞外因子であり、細胞内ではない。したがって、表面修飾物質の化学修飾場所は、タンパク質の活性に関係ない部位となる。

➤ PEG化タンパク質 ⇒ 詳細は表参照

いわゆるPEGylationであり、ペプチドタンパク質(アプタマーも含む)に直鎖あるいは分岐型のPEG (polyethyleneglycol)分子を1~5分子結合させる。多くの上市品あり。いずれも売上高が高く、企業貢献度は非常に高い(高かった)。

➤ アルブミン融合タンパク質

- 遺伝子組換えにより血清アルブミンと融合したタンパク質・ペプチドを設計する手法。
- 米国CSL Behring社のIdelvion(rIX-FP ; Coagulation factor IXとヒト血清アルブミンとの遺伝子組換え化学結合体)が2016年3月にFDAで、同年5月に欧州で承認。日本では2016年9月に承認され、2016年11月から販売開始されている。
- Human Genome Sciences社/GlaxoSmithKline社のAlbuferon/Zalbin (IFN- α -2bとヒト血清アルブミンとの遺伝子組換え化学結合体)が2009年にPhase 3 臨床試験を終了し、positiveな結果であったとの報告はあったが、その後の動きは特に無し。

➤ レシチン化タンパク質

タンパク質表面をレシチンで修飾することにより、組織・細胞への結合能を増強させる手法。レシチン化SODがヒト臨床試験中(LTTバイオファーマ)。

世界売上げ
(2013年)

| | 商品名 | 開発・販売企業 | 元の薬物 | PEG分子形状, PEG結合数/薬物 | 適応疾患 | 上市時期 | |
|---------|--|---|-----------------------------------|-----------------------|--|-----------------------------|---------|
| | | | | | | 世界 | 日本 |
| | 1 Adagen/ Revcovi | (Enzon)/Sigma-Tau/ Leadiant Biosci., 帝人ファーマ【日本】 | Adenosine deaminase | 直鎖PEG5K, 10分子以上 | 重症複合免疫不全 (筋注) | 1990年 [米国] | 2019年3月 |
| | 2 Oncaspar | (Enzon/Sigma-Tau/ Baxalta | L-asparaginase | 直鎖PEG5K, 10分子以上 | 急性リンパ性白血病 (静注/筋注) | 1994年 [米国] | — |
| 550億円 | 3 PegIntron [米国等], Unitron Peg [カナダ], Viraferonpeg [英,仏] | (Schering-Plough/ Merck グループ | IFN-α-2b | 直鎖PEG12K, 単分子 | C型肝炎 ¹⁾ , 悪性黒色腫 ²⁾ (皮下注) | 2001年 [EU] | 2004年 |
| 1,700億円 | 4 Pegasys | Genentech [米国], Roche [EU], 中外製薬 [日本] | IFN-α-2a | 分岐PEG40K, 単分子 | C型肝炎 (皮下注) | 2002年 [EU] | 2003年 |
| 4,800億円 | 5 Neulasta [米, EU]/ Peglasta [アジア]/ G-Lasta [日本] | Amgen, 協和発酵キリン [日本, アジア] | G-CSF | 直鎖PEG20K, 単分子 | 好中球減少症 (皮下注) | 2002年 ³⁾ [米国] | 2014年 |
| 240億円 | 6 Somavert | (Sensus/ Pharmacia & Upjohn/Pfizer | hGH antagonist | 直鎖PEG5K, 5分子 | 先端巨大症 (皮下注) | 2002年 [EU] | 2007年 |
| | 7 Macugen | (Eyetechn/Pfizer/ Bausch & Lomb/Valeant | Anti-VEGF aptamer | 分岐PEG40K, 単分子 | 加齢黄斑変性症 (硝子体内投与) | 2004年 [米国] | 2008年 |
| 550億円 | 8 Mircera | Roche, 中外製薬 [日本] | Erythropoietin | 直鎖PEG30K, 単分子 | 腎性貧血 (皮下注/静注) | 2007年 [EU] | 2011年 |
| 770億円 | 9 Cimzia | (Celltech), UCB, アステラス製薬 [日本] | Anti-TNF-Fab | 分岐PEG40K, 単分子 | クローン病, 関節リウ マチ等 (皮下注) | 2007年 [スイス] | 2013年 |
| | 10 Krystexxa (旧名 Puricase) | (Savient Pharm./) Crealta Pharm. | Uricase | 直鎖PEG10K, 単分子 | 慢性痛風 (静注) | 2010年 [米国] | — |
| | 11 Omontys (旧名 Hematide) | Affymax/ 武田薬品工業 | Peptide dimer for EPO receptor | 分岐PEG40K, 単分子 | 腎性貧血 (静注/皮下注) | 2012年 ⁴⁾ [米国] | — |
| | 12 Plegridy | Biogen Idec | IFN-β-1a | 直鎖PEG20K, 単分子 | 再発寛解型多発性 硬化症 (皮下注) | 2014年 [米国, EU] | — |

1) C型肝炎治療では、2004年1月現在世界68ヶ国で販売中。

2) 悪性黒色腫治療では、Sylatronの商品名で米国中心に8ヶ国で販売中。

3) Neulasta, Peglast, G-Lastaは世界107ヶ国で販売中。

4) 2012年春に米国で販売開始したが、2013年2月に副作用問題で自主回収。欧州は2013年7月に販売許可申請を取り下げ。

2015年以後も、多くのPEG化タン
パク質が順次承認されている。

| 世界売上げ (2013年) | 商品名 | 世界売上げ (2016年) | PEG化タンパク質医薬品の売り 上げ推移(上げ下げ)は激しい! | | | 適応疾患 | 上市時期 | |
|------------------|--|--|------------------------------------|--------------------|--|-----------------------------|---------|----|
| | | | PEG化 | 分子 | 注法 | | 世界 | 日本 |
| | 1 Adagen/ Revcovi | (Enzon)/Sigma-Tau/ Leadiant Biosci., 帝人ファーマ [日本] | Adenosine deaminase | 直鎖PEG5K, 10分子以上 | 重症複合免疫不全 (筋注) | 1990年 [米国] | 2019年3月 | |
| | 2 Oncaspar | (Enzon/Sigma-Tau/ Baxalta | | 直鎖PEG5K, 分子以上 | 急性リンパ性白血病 (静注/筋注) | 1994年 [米国] | — | |
| 550億円 | 3 PegIntron [米国等], Unitron Peg [カナダ], Viraferonpeg [英,仏] | (Merck) 69億円 | IFN-α2b | 直鎖PEG12K, 単分子 | C型肝炎 ¹⁾ , 悪性黒色腫 ²⁾ (皮下注) | 2001年 [EU] | 2004年 | |
| 1,700億円 | 4 Pegasys | (Roche) 298億円 | IFN-α2a | 分岐PEG40K, 単分子 | C型肝炎 (皮下注) | 2002年 [EU] | 2003年 | |
| 4,800億円 | 5 Neulasta [米, EU]/ Peglasta [アジア]/ G-Lasta [日本] | (Schering-Plough) 5,113億円 | G-CSF | 直鎖PEG20K, 単分子 | 好中球減少症 (皮下注) | 2002年 ³⁾ [米国] | 2014年 | |
| 240億円 | 6 Somavert | (Eli Lilly) 255億円 | hGH antagonist | 直鎖PEG5K, 5分子 | 先端 (皮下注) | | 2007年 | |
| | 7 Macugen | (Novartis) 185億円 (2005年) ⇒ 15億円 (2012年) | | | 加齢黄斑変性症 (硝子体内投与) | 2004年 [米国] | 2008年 | |
| 550億円 | 8 Mircera | (Roche) 421億円 | Erythropoietin | 直鎖PEG30K, 単分子 | 腎性貧血 (皮下注/静注) | 2007年 [EU] | 2011年 | |
| 770億円 | 9 Cimzia | (Eli Lilly) 1,699億円 | Anti-TNF-Fab | 分岐PEG40K, 単分子 | クローン病, 関節リウ マチ等 (皮下注) | 2007年 [スイス] | 2013年 | |
| | 10 Krystexxa (旧名 Puricase) | (Savient Pharm./ Crealta Pharm.) | Uricase | 直鎖PEG10K, 単分子 | 慢性痛風 (静注) | 2010年 [米国] | — | |
| | 11 Omontys (旧名 Hematide) | Affymax/ 武田薬品工業 | Peptide dimer for EPO receptor | 分岐PEG40K, 単分子 | 腎性貧血 (静注/皮下注) | 2012年 ⁴⁾ [米国] | — | |
| | 12 Plegridy | Biogen Idec | IFN-β-1a | 直鎖PEG20K, 単分子 | 再発寛解型多発性 硬化症 (皮下注) | 2014年 [米国, EU] | — | |

Sovaldi/Harvoni
の登場

Lucentis/Eylear
の登場

1) C型肝炎治療では、2004年1月現在世界68ヶ国で販売中。

2) 悪性黒色腫治療では、Sylatronの商品名で米国中心に8ヶ国で販売中。

3) Neulasta, Peglast, G-Lastaは世界107ヶ国で販売中。

4) 2012年春に米国で販売開始したが、2013年2月に副作用問題で自主回収。欧州は2013年7月に販売許可申請を取り下げ。

2015年以後も、多くのPEG化タンパク質が順次承認されている。

D) 注射剤用DDS: 微粒子製剤概説

- 主にナノサイズの微粒子内に薬物を封入させて体内動態を制御する。
- Passive targeting, Active targeting, siRNA delivery が検討されている。

- **高分子ミセル (Polymer(ized) Micelle)、高分子ナノパーティクル (Polymer Nanoparticle) :** 上市品は1品目 (Cynviloq/Genexol-PM)あり (⇒ 一覧表参照)
PEGなどの親水性ポリマーとポリアミノ酸誘導体などの疎水性ポリマーのブロック共重合体の自己会合で形成されるナノ粒子。ナノキャリア、日本化薬、東大工(片岡一則教授)、BIND社/MIT(R. Langer教授)が積極的に展開中。
- **リポドマイクロスフェア、超音波造影剤:** 上市品あり (⇒ 一覧表参照)
故水島裕先生が開発したパルクス(大正)/リプル(田辺三菱)が代表格。脂肪乳剤(W/Oエマルジョン)にPGE1等の難水溶性薬物を封入して炎症組織等にターゲティング。この他、内封物質を空気またはフロン類とした超音波造影剤が上市されている。
- **リポソーム (Liposome; Lipid Nanoparticle):** 多くの上市品あり (⇒ 一覧表参照)
内水相を有する脂質二分子膜閉鎖小胞。核酸医薬との複合体形成物が必ずしも内水相を有さないことから、Lipid nanoparticle とも呼ばれている。放出制御(局所作用、全身作用)、Passive targeting、核酸デリバリーで20個の医薬品あり。DOXILが代表例。
- **金コロイド粒子:** 臨床試験中
PEG化金コロイド粒子Aurimune/CYT-6091 (CytImmune Sci.社;薬物はTNF- α)がPhase 1 終了し Phase 2 臨床試験準備中。

高分子ミセル (Polymer(ized) Micelles)、高分子ナノパーティクル (Polymer Nanoparticles)

表 主な高分子ミセル(高分子ナノパーティクル)医薬品 [2020年11月現在]

Confidential

| | 商品名, 開発コード名 | 開発企業 | 薬物 | 高分子 (使用技術名) | 開発ステージ (適応疾患) |
|----|--|--|------------------------------|---|--|
| 1 | Cynviloq, Genexol-PM (NANT-008, IG001) | Samyang Group, Sorrento Ther., Boryung, NantPharma | Paclitaxel | PEG-based ブロック共重合体 (詳細は不明) | 上市 (2007年, 韓国 ¹⁾ ; 乳癌・非小細胞肺癌) |
| 2 | Livatag | (BioAlliance Pharma) Onxeo | Doxorubicin | ポリアルキルシアノアクリレート (Transdrug TM 技術) | Phase III (原発性肝癌・欧米) |
| 3 | NC-6004 | ナノキャリア/ Orient Europharma [アジア] | Cisplatin | PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体 (MediCelle: 化学結合型ミセル) | Phase III (肝癌: 日本, アジア), Phase II (肺癌・膀胱癌・胆道癌: 米国・欧州), Phase II (頭頸部癌: 米国・欧州・台湾) |
| 4 | NK105 ²⁾ | (ナノキャリア) 日本化薬 | Paclitaxel | PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体 (NanoCap: 物理吸着型ミセル) | Phase II (胃癌: 日本) 終了, Phase II (乳癌: 日本, アジア) |
| 5 | NK012 | 日本化薬 | SN-38 | PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体 (MediCelle: 化学結合型ミセル) | Phase II (乳癌, 肺癌, 大腸癌: 米国, 大腸癌, 多発性骨髄腫: 日本) |
| 6 | BIND-014 | Bind Therapeutics ³⁾ / Pfizer | Docetaxel | リガンド-PEG-PLGA ⁴⁾ (Accurin TM 技術) | Phase II (非小細胞肺癌, 前立腺癌) |
| 7 | AZD2811 | Bind Therapeutics ³⁾ / AstraZeneca | Barasertib (AZD1152-hQPA) | リガンド-PEG-PLGA ⁴⁾ (Accurin TM 技術) | Phase II (固形癌) |
| 8 | CRLX101 (IT-101) | Cerulean Pharma ⁵⁾ / BlueLink Pharm. | Camptothecin | 不詳 (Dynamic Tumor Targeting TM platform) | Phase II (卵巣癌, 直腸癌, 腎細胞癌, 小細胞性肺癌) |
| 9 | CRLX301 | Cerulean Pharma ⁵⁾ / BlueLink Pharm. | Docetaxel | 不詳 (Dynamic Tumor Targeting TM platform) | Phase II (進行性固形癌) |
| 10 | NC-4016 | ナノキャリア | DACH-Platin | PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体 (MediCelle: 化学結合型ミセル) | Phase I (固形癌: 米国) |
| 11 | NC-6300 ⁶⁾ | ナノキャリア | Epirubicin | PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体 (pH応答性: 化学結合型ミセル) | Phase II (軟部肉腫: 米国) |

1) 2007年に韓国で初めて上市。その後、卵巣癌の効能追加。インド・シンガポール等のアジア、ロシア、ブルガリア等で承認。米国は臨床試験中。

脂肪乳剤 (Fat Emulsions; Lipid Microspheres)

Confidential

- 故水島裕先生が開発したリポドマイクロスフェアは、大豆油をレシチンで乳化した脂肪乳剤(O/Wエマルジョン)を基剤として、そこに難水溶性薬物を封入した製剤である。EPR効果により炎症組織にPassive targetingする。粒子径は 200nm前後。



表 世界で上市された主な脂肪乳剤(リポドマイクロスフェア)型医薬品 [2020年11月現在]

| | 商品名 ¹⁾ | 開発・販売企業 | 薬物 | 製剤組成 | 適応疾患 | 上市時期 | |
|---|--|--|-----------------------------------|--|-----------|--------------------------------------|------------------|
| | | | | | | 日本以外 | 日本 |
| 1 | Diprivan | AstraZeneca [欧州, 日本], Fresenius Kabi [米国] | Propofol | ダイズ油, 精製卵黄レシチン, 濃グリセリン, etc | 全身麻酔・鎮静用 | 1986 (英国) | 1995 |
| 2 | Limethason [日本, 中国]/ Lipotalon [ドイツ, 韓国] | 田辺三菱製薬 [日本, 韓国, 中国], Recordati Pharma [ドイツ] | Dexamethasone palmitate | 精製ダイズ油, 精製卵黄レシチン, 濃グリセリン他 | 関節リウマチ | ドイツ(1992年) ²⁾ , 韓国, 中国 | 1988年 (日本が最初) |
| 3 | Palux & Liple [日本]/ Eglandin [韓国]/ Kaishi [中国] | 大正製薬 [日本: Palux], 田辺三菱製薬 [日本: Liple, 韓国], Beijing Tide Pharm. [中国] | Alprostadil (Prostaglandin E1) | 精製大豆油, 精製卵黄レシチン, オレイン酸, 濃グリセリン他 | 慢性動脈閉塞症等 | 韓国(1995年), 中国(1998年) | 1988年 (日本が最初) |
| 4 | Ropion [日本]/ Kaifen [中国] | 科研製薬 [日本], Beijing Tide Pharm. [中国] | Flurbiprofen axetil | 精製ダイズ油, 精製卵黄レシチン, 濃グリセリン他 | 術後・各種癌の疼痛 | 中国(2005年) | 1992年 (日本が最初) |

1) いずれも、全身投与(静脈内投与)用製剤。

2) ドイツでの承認は1990年、販売開始は1992年。インタビューフォームによると韓国、中国でも販売されているが、上市年は不明。

超音波造影剤 (Ultrasonic Contrast Agents)

Confidential

- 超音波造影剤は剤形的にはO/Wエマルション製剤 (Oil層が空気、あるいは最終的に気体となるPerfluorocarbonで、シェル材質として変性アルブミン、脂質、リン脂質を用いている) である。

表 世界で上市された超音波造影剤医薬品 [2020年11月現在]

| | 商品名 ¹⁾ | 開発・販売企業 | ガス(内封物質) | シェル材質 | 適応疾患 ¹⁾ | 上市時期 | | |
|---|--|--|--------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | | | | | | 世界 | 日本 | |
| 1 | Albunex [米国, 日本]/ Infoson [欧州] | (Molecular Biosystems Inc.)/ Mallinckrodt [米国], 塩野義 [日本] | 空気 | 第一世代 | 変性人血清アルブミン | ドプラ・心エコー図 検査 | 1994年 [米国; 現 在販売中止], 欧州は未発売 | 1993年 (現在販 売中止) |
| 2 | Levovist ²⁾ / Levograf ²⁾ | (Schering/Bayer Schering Pharma) Bayer group | 空気 | | ガラクトース/パルミチン酸 | 心エコー図検査, ド プラ検査, 子宮卵管 エコー図検査 | 1996年 [ドイツ] | 1999年 |
| 3 | Optison | MBI/Mallinckrodt/ GE Healthcare | Perflutren (C3F8) | 第二世代 | 人血清アルブミン | 心エコー図検査 | 1998年 [米国, EU] | — |
| 4 | EchoGen | Sonus Pharmaceuticals | Dodecafluoropentane (C5F12) | | PEG Telomer B | 心エコー図検査 | 1998年 ³⁾ [EU] | — |
| 5 | Definity | (DuPont/Bristol-Myers Squibb)/ Lantheus | Octafluoropropane (C3F8) | | DPPA, DPPC, PEG5000- DPPE | 心エコー図検査 | 2001年 [米国] | — |
| 6 | SonoVue | Bracco | Sulphur hexafluoride (SF6) | | DSPC, DPPG, パルミチン 酸 | 肝臓・脾臓・腎臓の 損傷部位検査 | 2001年 [EU] | — |
| 7 | Imagent/ Imavist | Alliance Pharm./ IMCOR Pharm. | Perfluorohexane (C6F14) | | DMPC | 心エコー図検査 | 2002年 [米国; 現 在販売中止] | — |
| 8 | Sonazoid | (Nycomed/GE Healthcare)/ 第一三共 | Perfluorobutane (C4F10) | 水素添加卵黄ホスファチジ ルセリン | 肝腫瘍性病変, 乳房腫瘍性病変 | 2012年 ⁴⁾ (韓国) | 2007年 (日本が最初) | |

1) いずれも静注製剤。

2) 2015年時点では、全世界での販売を辞めている可能性が大 (正式な販売中止の発表は無し)。現在、日本で入手可能なのはSonazoidだけ。

3) 1998年にEMAより承認されたが、未発売のまま、2001年に承認取り下げ。

4) 2014年にノルウェーでも承認。

リポソーム (Liposomes, Liposome Nanoparticles [LNPs], Lipid Nanoparticles [LNPs])

Confidential

表 世界で上市されたリポソーム医薬品 (その1) [2020年11月現在]

| | 商品名 (開発コード名) | 開発・販売企業 | 薬物 | 脂質組成 (製剤の形態) | 適応疾患 (備考) | 上市時期 | |
|----|---|---|--|---|--|-------------------|------------------|
| | | | | | | 世界 | 日本 |
| 1 | AmBisome ¹⁾ | (Vestar/NeXstar/) Gilead, Astellas Pharma [米国], 大日本住友製薬 [日本] | Amphotericin B | HSPC/cholesterol/DSPG/ α-tocopherol (凍結乾燥製剤) | 真菌感染症, リーシュマニア症 (世界初のリポソーム医薬品), <i>i.v.</i> | 1990年 [アイルランド] | 2006年 (16年遅れ) |
| 2 | Epaxal/HAVpur/ VIROHEP-A | (Berna Biotech/Crucell), Janssen group [Epaxal], Chiron, Novartis, Scott Cassara [HAVpur or VIROHEP-A] | Inactivated hepatitis A virus (strain RG-SB) | PC/PE/HA & NA glycoproteins (水分散プレフィルト・シリジ) | A型肝炎 (いわゆるVirosome; 筋注・皮下注・ 皮内注) | 1994年 [スイス] | — |
| 3 | Abelcet ²⁾ | (TLC/Elan/Enzon) Sigma-Tau/ Ledian Biosci. | Amphotericin B | DMPC/DMPG (水分散製剤) | 真菌感染症, リーシュマニア症 (脂質との モル比1:1のコンプレックス製剤), <i>i.v.</i> | 1995年 [米国] | — |
| 4 | Doxil [日米]/ Caelyx [EU] | (LTI/Sequus/ALZA/Ortho Biotech, Schering-Plough/ Janssen group | Doxorubicin | HSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE (水分散製剤) | エイズ関連カポジ肉腫, 卵巣癌, 乳 癌, 多発性骨髄腫 (PEG修飾リポソーム), <i>i.v.</i> | 1995年 [米国] | 2007年 (12年遅れ) |
| 5 | DaunoXome | (Vestar/NeXstar/Gilead/Diatos/ Galen | Daunorubicin | DSPC/cholesterol (水分散製剤) | エイズ関連カポジ肉腫 (1st line treatment), <i>i.v.</i> | 1996年 [英国] | — |
| 6 | Amphotec ²⁾ [米国]/ Amphocil ²⁾ [欧州] | (LTI/Sequus/ALZA/ InterMune/Three River/ Kadmon/) Alkopharma | Amphotericin B | cholesteryl sulfate (凍結乾燥製剤) | 真菌感染症, リーシュマニア症 (脂質との モル比1:1のコンプレックス製剤), <i>i.v.</i> | 1996年 [米国] | — |
| 7 | Inflexal V/ Infectovac flu [ドイツ] | (Berna Biotech/Crucell) Janssen group | Influenza virus surface antigens | lecithin (水分散プレフィルト・シリジ) | インフルエンザ (いわゆるVirosome; 筋注・皮下注) | 1997年 [欧州] | — |
| 8 | DepoCyt [米国]/ DepoCyte [EU] | (SkyePharma/Enzon/Pacira Pharm./ Sigma-Tau [米国], Mundipharma [EU]/ Ledian Biosci. | AraC (Cytarabine) | DOPC/cholesterol/DPPG/ triolein (水分散製剤) | リンパ性髄膜炎 (CSFへの直接注入; マルチベンジクルリポソーム [DepoFoam]) | 1999年 [米国] | — |
| 9 | Visudyne | (QLT)Novartis, Valeant [北米] | Verteporfin | eggPG/DMPC (凍結乾燥製剤) | 加齢黄斑変性症 (静脈内投与) | 1999年 [スイス] | 2004年 (5年遅れ) |
| 10 | Myocet | (TLC/Elan/Perrigo/Cephalon/ Teva Pharmaceutical | Doxorubicin | eggPC/cholesterol (3バイアルキット製品; 用時調製) | 転移性乳癌 (Cyclophosphamideとの 併用で1st line treatment), <i>i.v.</i> | 2000年 [EU] | — |

1) 世界最初のリポソーム医薬品で, 英国 (1991年承認), 米国 (1997年承認), 日本 (2006年承認) 始め, 世界40ヶ国以上で販売されている。

2) Abelcetはリボン状の脂質複合体 (長さ1~10 μm)、Amphotec/Amphocilはディスク状の脂質複合体 (直径120nm) である。

リポソーム (Liposomes, Liposome Nanoparticles [LNPs], Lipid Nanoparticles [LNPs]) つづき

Confidential

表 世界で上市されたリポソーム医薬品 (その2) [2020年11月現在]

| | 商品名 (開発コード名) | 開発・販売企業 | 薬物 | 脂質組成 (製剤の形態) | 適応疾患 (備考) | 上市時期 | |
|----|--|---|------------------------------------|--|---|---------------------|-------------------|
| | | | | | | 世界 | 日本 |
| 11 | Lipo-Dox ³⁾ | Taiwan Liposome Co. (TLC)/ TTY Biopharm | Doxorubicin | DSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE (水分散製剤) | 卵巣癌, 乳癌, エイズ関連カポジ肉腫 (PEG修飾リポソーム), <i>[i.v.]</i> | 2002年 [台湾のみ] | — |
| 12 | DepoDur ⁴⁾ (旧名 DepoMorphine) | SkyePharma/Pacira Pharm., EKR Ther. [米国], Flynn Pharma [EU] | Morphine | DOPC/cholesterol/DPPG/ triolein (水分散製剤) | 手術時の麻酔薬 (硬膜外注射; 粒子径17-23µmマルチヘンシクルリポソーム [DepoFoam]) | 2004年 [米国] | — |
| 13 | Lipusu | Luye Pharma | Paclitaxel | eggPC/cholesterol (凍結乾燥製剤) | 乳癌, 転移性乳癌 (1st line treatment), <i>[i.v.]</i> | 2004年 [中国のみ] | — |
| 14 | Mepact [EU]/ Junovan | (Ciba-Geigy/Novartis/IDM Pharma)/ Takeda | Mifamurtide (MTP-PE) | POPC/DOPS (凍結乾燥製剤) | 術後の骨肉腫, <i>[i.v.]</i> | 2009年 [EU] | — |
| 15 | Marqibo | (INEX and Enzon/Tekmira)/ Talon/Spectrum | Vincristine | SM/cholesterol (3バイアルキット製品; 用時調製) | 急性リンパ性白血病 (血中滞留型リポソーム), <i>[i.v.]</i> | 2012年 [米国] | — |
| 16 | Exparel | Pacira Pharmaceuticals | Bupivacaine | DPPG/cholesterol/tricaprylin/ DEPC (水分散製剤) | 手術時の局所麻酔薬 (粒子径24-31µmマルチヘンシクルリポソーム [DepoFoam]) | 2012年 [米国] | — |
| 17 | Onyvide (MM-398/PEP02) | (PharmaEngine [台湾], Merrimack [米 国], Baxter International [EU]) Servier/ヤクルト [日本] | Irinotecan | DSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE | 転移性膵臓腺癌, <i>[i.v.]</i> | 2015年 [米国] | 2020年3月 (5年遅れ) |
| 18 | Vyxeos (CPX-351) | (Celator) Jazz Pharmaceuticals | Daunorubicin + Cytarabine (5:1) | DSPC/DSPG/Cholesterol (凍結乾燥製剤) | 治療関連急性骨髄性白血病 (t-AML), 骨髄異形成関連変化を伴うAML (AML- MRC), <i>[i.v.]</i> | 2017年8月 [米国] | — |
| 19 | ONPATPRO ⁵⁾ | Alnylam (Tekmira/Arbutus) | Patisiran (siRNA) | Dlin-MC3-DMA/DSPC/ Cholesterol/PEG2000-C-DMG (水分散製剤) | 成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイ ドーシスによる多発性神経障害, <i>[i.v.]</i> | 2018年8月 [米国, 欧州] | 2019年6月 (1年遅れ) |
| 20 | ARIKAYCE | Insmed | Amikacin | DPPC/Cholesterol (水分散製剤) | Mycobacterium avium complex (MAC) 肺感染症, <i>[Inhalation]</i> | 2018年9月 [米国] | — |

3) Doxilのジェネリック薬であるLipodox (インド Sun Pharma社) と商品名が似ているが、別のリポソーム医薬品である。

4) 販売不振のために、2012年に製造販売中止。

5) 開発中は lipid nanoparticles という表現が使われていたが、米国の Prescribing Information では lipid complex という表現 (より広い概念) となっている。

今話題の米ファイザー社 (独ビオンテック社) と米モデルナ社のコロナワクチン (mRNA) は Onpatro と類似処方です

E) 注射剤用DDS: 長期徐放性注射(デポ注) 製剤概説

- 長期徐放性注射(デポ注) 製剤には、①ポリ乳酸グリコール酸(PLGA) のようなマイクロスフェア製剤と、②主薬懸濁粒子をカルボキシメチルセルロース(CMC) 高分子水溶液に分散させた製剤などの、その他のデポ注製剤がある。多くの上市品あり。
- PLGAの高分子マトリックスはゼロ次速度で加水分解するが、この高分子マトリックス内に薬物を分散させることにより、血中・組織中薬物濃度を長期間(1ヶ月、3ヶ月、半年間等)一定に維持させることができる。
- PLGAの場合には、乳酸:グリコール酸のモル比で放出速度を制御できる。
- 次頁表に示す実用化された医薬品は、ほとんどの薬物がペプチド/ステロイドホルモン剤、中枢・精神科領域の低分子薬物となっている。
- 製剤形態はほとんどが懸濁剤あるいは埋め込み剤で、投与経路は皮下注あるいは筋注となる(一部、脳内留置用剤Gliadel Implant(イーザイ)、硝子体内投与製剤あり)。
- ポリ乳酸グリコール酸共重合体(PLGA)マイクロスフェアの場合、投与後の初期バーストが大きな問題になっている。10 - 30 %のマイクロスフェアが投与部位で速やかにバーストすることが知られている。LH-RHアナログのようなペプチドホルモンの場合にはこの初期バーストは特に問題にならないが、インスリン、低分子量抗がん剤のような目標濃度よりも高すぎても低すぎても危険な薬物では、大きな問題になる。

PLGAマイクロスフェア (PLGA Microspheres)

Confidential

表 世界で上市されたPLGA(ポリ乳酸グリコール酸)マイクロスフェア医薬品 [2020年11月現在]

| | 商品名 | 開発・販売企業 | 薬物 | PLGA (乳酸/グリコール酸 比率) | 製剤形態, 投与経路 | 徐放期間 | 適応疾患 | 上市時期 | |
|-----------------|---|---|--|------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------|-------|
| | | | | | | | | 世界 | 日本 |
| 1 ¹⁾ | Zoladex [英国, 米国]/ Zoladex Depot [日本] | AstraZeneca | Goserelin acetate (LH-RHアナログ) | PLGA (1/1) | 皮下埋め込み | 1M | 前立腺癌, 子宮内膜症, 閉経 前乳癌 | 1986年 [英国] | 1991年 |
| | Zoladex [米国], Zoladex LA [英国], Zoladex LA Depot [日本] | | | PLGA (95/5) | | 3M | 前立腺癌のみ | 1995年 [スウェーデン] | 2002年 |
| 2 ²⁾ | *Decapeptyl SR [米国以外] **Trelstar [米国] | Debiopharm グループ *Ipsen **Watson/Actavis | *Triptorelin acetate **Triptorelin pamoate (LH-RHアナログ) | PLGA (成分比不詳) | 懸濁剤, 筋注 | a) 1M, b) 3M, c) 6M | 前立腺癌 (a,b,c), 子宮内膜症 (a), 子宮筋腫 (a) | *1986年 [仏] **2000年 [米] | - |
| 3 ³⁾ | Lupron Depot [米国]/ Leuplin [日本]/ Prostap SR [英国], 等 | Abbott/AbbVie [米国等], 武田薬品工業 [日本等] | Leuprolide acetate = Leuprorelin acetate (LH-RHアナログ) | PLGA (3/1) | 懸濁剤, 皮下注 (日本 他), 筋注 (米国他) | 1M | 前立腺癌, 子宮内膜症, 子宮 筋腫, 閉経前乳癌 (日本のみ) | 1989年 [米国] | 1992年 |
| | Lupron Depot [米国]/ Leuplin SR & PRO ³⁾ [日本]/ Prostap 3 [英国], 等 | | | PLA | | a) 3M, b) 4M, c) 6M | 前立腺癌 (a,b,c), 子宮内膜症 (a), 子宮筋腫 (a), 閉経前乳癌 (日本のみ)(a,c) | 1996年 [米国] | 2002年 |
| 4 ⁴⁾ | Bigonist [仏]/ Suprefact Depot | Sanofi | Buserelin acetate (LH-RHアナログ) | PLGA (3/1) | 皮下埋め込み | 2M, 3M | 前立腺癌 | 1994年 [仏] | - |
| | Suprecur MP [日本] | Sanofi/ 持田製薬 [日本] | | PLGA (1/1) | 皮下注 | 1M | 子宮内膜症, 子宮筋腫 | - | 1999年 |
| 5 | Somatuline LA | Tercica, Ipsen | Lanreotide acetate (ソマトスタチン アナログ) | PLGA (3/1) | 懸濁剤 静注 | 1 to 2W | 先端巨大症等 | 1994年 [仏] | - |
| 6 ⁵⁾ | Sandostatin LAR [欧州, 日本]/ Sandostatin LAR Depot [米国] | Novartis | Octreotide acetate (ソマトスタチン アナログ) | PLGA (11/9) glucose ester | 懸濁剤, 筋注 | 1M | 先端巨大症等 | 1995年 [仏, スイス] | 2004年 |
| 7 ⁶⁾ | Risperdal Consta | (Alkermes/ Janssen) | Risperidon | PLGA (3/1) | 懸濁剤, 筋注 | 2W | 統合失調症 | 2002年 [独, 英] | 2009年 |
| 8 | Vivitrol | Alkermes/Cephalon | Naltrexone | PLGA (3/1) | 懸濁剤, 筋注 | 1M | アルコール依存症 | 2006年 [米国] | - |
| 9 | Bydureon | (Alkermes/Eli Lilly, Amylin)/ AstraZeneca | Exenatide (Peptide; 39 a.a.) | PLGA (1/1) | 懸濁剤, 皮下注 | 1W | 2型糖尿病 | 2011年 [EU] | 2013年 |
| 10 | Signifor LAR (SOM230 LAR) | Novartis/レコルダティ・レ ア・ディジーズ [日本] | Pasireotide (ソマトスタチン アナログ) | PLGA (約 1/1) | 懸濁剤, 筋注 | 1M | 先端巨大症等 | 2015年 [米国] | - |
| 11 | Zilretta (FX006) | Flexion Therapeutics | Triamcinolone acetanide | PLGA (3:1) | 懸濁剤, 関節内投与 | 3 M | 変形性関節症 (OA) | 2017年10月 承認 [米国] | - |

1) Zoladex シリーズは2012年現在, 世界90ヶ国以上で販売されている。

2) Decapeptyl SR/Trelstar は世界30ヶ国以上で販売されている。

3) Leuplin SR (3ヶ月タイプ) は2002年に日本で発売され, Leuplin PRO (6ヶ月タイプ) は2015年12月に日本で発売された。日本だけが閉経前乳癌の適応症あり。

4) Buserelin acetate のPLGAマイクロスフェアは米国では販売されていない。

5) Sandostatin LAR (Depot) は2011年現在, 世界95ヶ国で承認されている。

6) Risperidal Constaは2008年現在, 世界92ヶ国で販売されている。

その他の主な長期徐放性注射(デポ注)製剤

Confidential

表 世界で上市された主な長期徐放性注射(デポ注)医薬品 [2020年11月現在]

| | 商品名 | 開発・販売企業 | 薬物 | 高分子 | 製剤形態, 投与経路 | 徐放期間 | 適応疾患 | 上市時期 | | |
|----|---|---|---------------------------|---|------------|-------------|---------------|--------------------|-------------------|-------|
| | | | | | | | | 世界 | 日本 | |
| 1 | Gliadel ¹⁾ Wafer [米国]/ Gliadel ¹⁾ Implant [英国, 日本] | (Nova/Guilford/MGI)/ エーサーイ/Arbor Pharm. [米国], MGI/エーサーイ [英国], Nobelpharma/エーサーイ [日本] | Carmustine (BCNU) | Polyfeprosane 20 ²⁾ | | 脳内埋め込み | 該当資料無し | 悪性神経膠腫 | 1996年 [米国] | 2013年 |
| 2 | Invega Sustenna [米国]/ Xeplion [EU, 日本] | (Alkermes)/ Janssen group | Paliperidone palmitate | Polysobate 20, PEG4000, <高分子未使用 ³⁾ > | 生分解性 | 懸濁剤, 筋注 | 1M | 統合失調症 | 2009年 [米国] | 2013年 |
| | 3M | | | | | | 2015年 [米国] | | 2020年 9月 | |
| 3 | Sustol | Heron Therapeutics | Granisetron | TEG-POE ⁴⁾ , Methoxypoly(ethylene glycol) ⁵⁾ | | 澄明液, 皮下注 | 5D | 癌化学療法時の 悪心・嘔吐予防 | 2016年8月 米国承認 | - |
| 4 | Implanon ⁶⁾ / Nexplanon ⁶⁾ (Implanon NXT) | (Schering-Plough)/ Organon/Merck | Etonogestrel | Ethylene vinylacetate | | 皮下埋め込み | 3Y | 避妊 | 1998年 [インドネシア] | - |
| 5 | Jadelle ⁷⁾ (Norplant II) | (Population Council)/ Bayer | Levonorgestrel | Polydimethylsiloxane, Colloidal anhydrous silica | | 皮下埋め込み | 5Y | 避妊 | 2003年 [フィンランド] | - |
| 6 | Vantas | Endo Pharm. | Histrelin acetate | Diffusion-controlled hydrogel polymer ⁸⁾ | 非生分解性 | 皮下埋め込み | 1Y | 前立腺癌 | 2004年 [米国] | - |
| 7 | Zyprexa Relprevv [米国等]/ Zypadhera [EU] | Eli Lilly | Olanzapine | Carboxymethyl cellulose | | 懸濁剤, 筋注 | 2W, 1M | 統合失調症 | 2009年 [EU] | - |
| 8 | Iluvien | (pSivida)/ Alimera Sciences | Fluocinolone acetate | Polyimide tube, Polyvinyl alcohol, Silicone adhesive | | 硝子体内埋め込み | 3Y | 糖尿病性黄斑浮腫 (DME) | 2012年 [欧州] | - |
| 9 | Abilify Maintena | (H.Lundbeck)/ 大塚製薬 | Aripiprazole | Carboxymethyl cellulose | | 懸濁剤, 筋注 | 1M | 統合失調症 | 2013年 [米国] | 2015年 |
| 10 | Probuphine | Taitan Pharmaceuticals/ Braeburn Pharmaceuticals | Buprenorphine | Ethylene vinylacetate | | 皮下埋め込み | 6M | オピオイド依存症 | 2016年5月 [米国] | - |

1) 2011年末現在, 世界29ヶ国で承認, 20ヶ国で販売されている。元々は, MITのRobert Langer教授が開発した技術。

2018年売上
880億円

F) 注射剤用DDS:ウイルス

Confidential

表 世界で上市されたウイルスを用いた遺伝子治療用製品等 [2020年11月現在]

| | 商品名 (一般名) | 開発・販売企業 | 遺伝子 | ウイルスの種類 | 投与経路 | 適応疾患 | 上市時期 | |
|---|--|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| | | | | | | | 欧米 ¹⁾ | 日本 |
| 1 | Glybera ²⁾ (alipogene tiparovec) | uniQure社 | リポ蛋白質リパーゼ | アデノ 随伴ウイルス (in vivo法) | 筋注(遺伝子を搭載したベクターの直接投与) | 家族性リポ蛋白質リパーゼ欠損症 | 2012年10月 (欧州) | — |
| 2 | Imlygic (talimogene laherparepvec) | BioVex社/Amgen社 | GM-CSF | ヘルペスウイルス (in vivo法) | 腫瘍内投与(腫瘍溶解性ウイルス) | メラノーマ | 2015年10月 (米国), 2015年12月 (欧州) | — |
| 3 | Strimvelis ³⁾ | GlaxoSmithKline | アデノシンデアミナーゼ (ADA) | レトロウイルス (ex vivo法) | 点滴静注(遺伝子導入細胞の投与) | ADA欠損症 | 2016年5月 (欧州) | — |
| 4 | Zalmoxis ⁴⁾ | MolMed S.p.A.社 | ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(HSV-TK) | レトロウイルス (ex vivo法) | 点滴静注(遺伝子導入細胞の投与) | 高リスク造血器悪性腫瘍治療薬 | 2016年8月 (欧州) | — |
| 5 | Kymriah (tisagenlecleucel) | Novartis社 | 抗CD-19キメラ抗原受容体 | レンチウイルス (ex vivo法) | 点滴静注(遺伝子導入細胞の投与、CAR-T療法) | 再発性・難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病(ALL)治療薬 | 2017年8月 (米国), 2018年8月 (欧州) | 2019年3月 承認 |
| 6 | Yescarta (axicabtagene ciloleucel; KTE-C19) | Kite社/Gilead社, 第一三共[日本] | 抗CD-19キメラ抗原受容体 | レトロウイルス (ex vivo法) | 点滴静注(遺伝子導入細胞の投与、CAR-T療法) | 大細胞型B細胞リンパ腫治療薬 | 2017年10月 (米国), 2018年8月 (欧州) | 2020年3月 (NDA) |
| 7 | Luxturna (voretigene neparovec-rzyl) | Spark Therapeutics社 | RPE65遺伝子 | アデノ 随伴ウイルス (in vivo法) | 網膜下注射(遺伝子を搭載したベクターの直接投与) | 遺伝性網膜疾患治療薬 | 2017年12月 (米国) | — |
| 8 | Zolgensma (AVXS-101) | AveXis社/Novartis社 | SMN遺伝子 | アデノ 随伴ウイルス (in vivo法) | 単回静脈内注(遺伝子を搭載したベクターの直接投与) | 小児の脊髄性筋萎縮症(SMA)治療薬 | 2019年5月 (米国) | 2020年3月 承認 |
| 9 | Zynteglo | Bluebird Bio社 | β^{A-T87Q} グロビン遺伝子 | レンチウイルス (ex vivo法) | 点滴静注(遺伝子導入した造血幹細胞HSCの投与) | 輸血依存性 β サラセミア(TDT)治療薬 | 2019年6月 (欧州; 条件付き) | — |

- 1) 全て承認年月。
- 2) 米国では上市を断念している。なお、治療費は1億円以上で、世界で最も高い医薬品となったが、需要不足のため2017年10月に販売中止(期限付き承認を更新しなかった)。
- 3) 2018年1月までの治療実績は4名。
- 4) 条件付き承認。

薬価 2億3千万円(米国)、1億6,700万円(日本)

G) 注射剤用DDS:その他(1)

- **その他のゲル製剤: 臨床試験中?** (現状では、臨床試験中の製品情報が見つからない)
前出のCMC、エチレンビニルアセテート以外にも、ポリペプチド、キトサン、コラーゲン等の高分子ゲル製剤を局所投与して薬物の徐放効果を狙う手法も検討されている。
 - 仏Flamel社のMedusa技術(ポリグルタメート+ビタミンEの高分子ゲル製剤): INF- α -2bでPhase 2臨床試験中(皮下注あるいは筋注)。しかしながら、現在、HPから情報が消失している。
 - スウェーデンViscoGel社のキトサンゲル製剤:HIBワクチンでPhase 1/2 臨床試験実施(2013年春終了)
 - イミュノフロンティア(三重大関連ベンチャー)のCHP-NY-ESO-1(コレステロール疎水化プルランを用いたがんワクチン)が国内でPhase 1 臨床試験中。⇒ 2013年春以後、新たな情報は会社HPに記載されていない。
 - 大日本住友が2000年代にコラーゲンをを用いたINF あるいは siRNA でPhase 1を実施したが、開発中止になった模様。
- **dendリマー: 臨床試験中**
コアの中心分子とデンドロンの側鎖部分から構成される、規則的に分岐した樹状高分子である。内部あるいは表面に薬物を保持させる方法がある。
 - オーストラリアStarPharma社が、腔内投与製剤VivaGel®(ゲル化製剤)でPhase 3 臨床試験中。

G) 注射剤用DDS:その他(2)

- **カーボンナノチューブ(CNT)、フラーレン**: フラーレンで臨床試験中?(未確認情報)
炭素6員環ネットワークが単層あるいは多層の同軸管状になった構造物がCNTであり、多数の炭素原子のみで構成された中空の球状クラスターがフラーレンである。生分解性は無いが、徐放剤用基剤として期待されている。化粧品領域では、フラーレンがシミ取り用剤(外用剤)として既に実用化されている。

- **非生分解性微粒子**: 局所投与製剤として実用化済み

Biocompatibles社のDC Bead (非分解性のポリビニルアルコールを主体としたビーズ;これ自体でも肝動脈塞栓療法[TAE: Transcatheter Arterial Embolization]として使用)with 制癌剤(ドキソルビシン、5-FU等)などがある。後者は肝動脈化学塞栓療法[TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization]として利用。DC Beadは世界40か国以上で販売されている。

本技術(前者:主薬無しのDC Bead)は、2013年4月にエーザイが日本での製造販売承認を取得。2014年2月に国内販売開始。

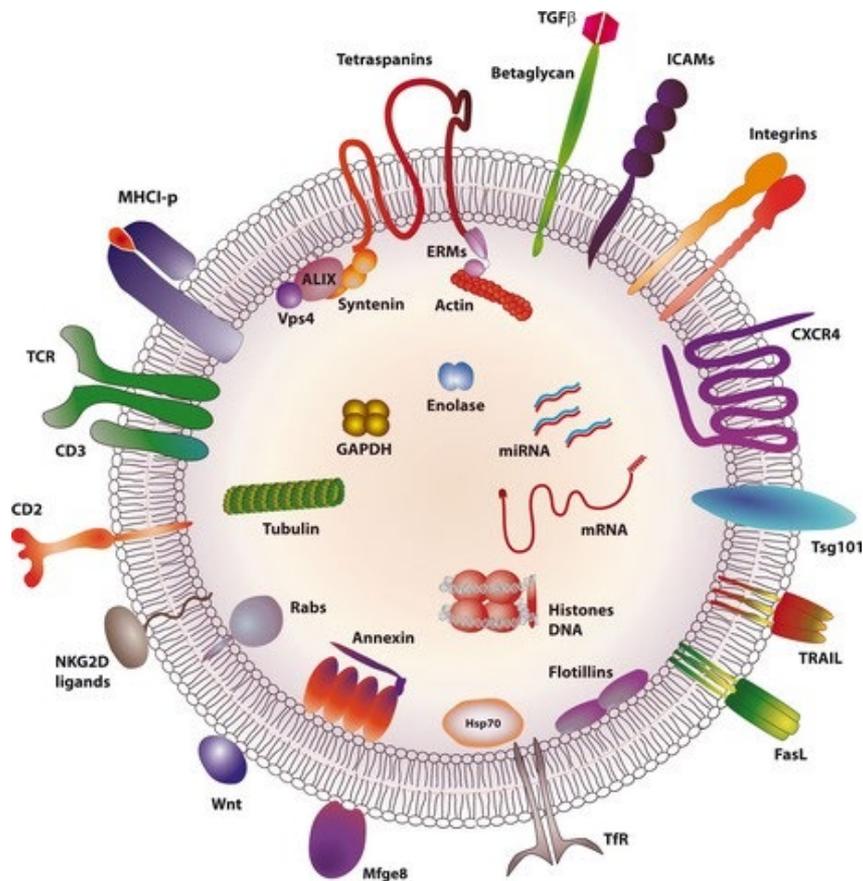
G) 注射剤用DDS:その他(3)

- **体内留置装置、浸透圧ポンプ: 実用化済み(全身作用、局所作用)**
Medtronic社のAscenda技術(髄腔内留置カテーテル+ポンプ; バクロフェン髄注療法、ITB療法)やMiniMed技術(インスリンポンプ)、Alza社/Durect社のDUROS技術(浸透圧ポンプ; 2000年に Leuprolide acetate を主薬としたViadurが発売; 4x44 mm スティック状の皮下埋め込み剤)などが実用化されている。
- **無針注射剤: 実用化済み(全身作用、局所作用)**
厳密にはDDSというよりも医療器具であるが、針を使用しない無針注射システムも実用化されている。Robbins社のDermo-Jet、Bioject社のBiojector、ZetaJet等がある。

小 括

- 1980年代後半から種々の注射剤DDS医薬品が実用化され始め、医療に大きく貢献しており、**DDSは創薬のための一つの重要なツール**となっている。
 - 現行のDDSにはそれぞれ特徴があり、できることとできないことも明確になりつつある。**それぞれのDDSの機能と限界を熟知する必要がある。**
 - その限界を改善することによる新たなDDSの開発にも可能性はあると思われる。今回のDDS技術マップはあくまで、現時点で実用化されたもの、実用化されつつあるものをまとめたものであり、**それ以外のDDSを否定するものでは決してない。**
 - 薬物の分子量・水溶解性・脂溶性・pKaなどの**物理化学的情報**、体内動態・細胞内動態などの**薬物動態学的情報**、薬理作用メカニズム・薬物作用点・副作用発生メカニズムなどの**薬理学的情報**を加味した上で、**DDSに何を期待するのかの精査**が重要である。
 - 既に実用化されたDDS医薬品がある場合には、これをメルクマールにして開発を行うと**効率的**であると考えられる(臨床データの蓄積も多いため、動物実験の解釈がしやすくなる;特に副作用の発生時など)。
- ☆ これら注射用DDSの総説に興味があれば、菊池寛, Drug Delivery System, 29, 51-63 (2014); 菊池寛, PHARM TECH JAPAN, 31(2), 281-291 (2015) **をご笑覧ください。**

今、一番ホットな話題は **Exosome** でしょう



• 膜タンパク質

細胞特異的Deliveryに必要な要素

• 脂質

• 核酸

Targetの細胞に伝えるmessage

• タンパク質

粒子径: 30-100 nm

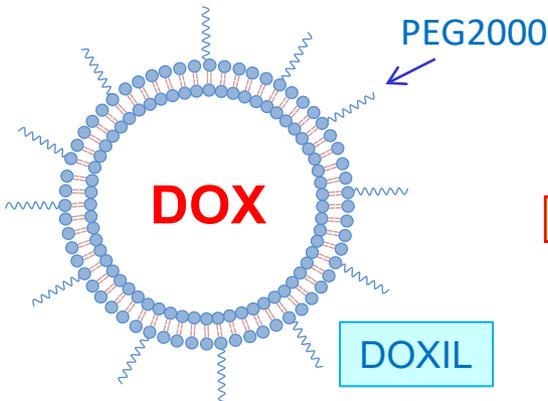
天然のリポソームとも言える
エクソソームの各成分の
機能の解明と、miRNAを含む
核酸医薬への応用が期待される

Ref: Immunol Rev. 2013;251(1):125-42

非常に多くの成分で構成される ⇒ Multifunctional Nano Carrier

新たな技術への挑戦 (2)

他の薬物への
更なる展開

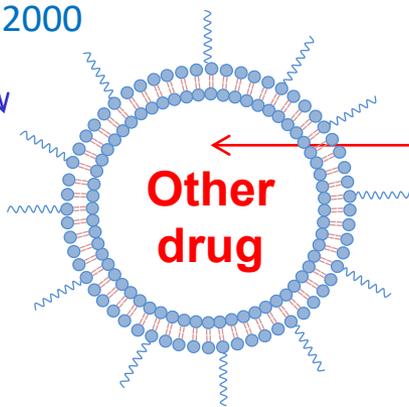


Active targeting
liposomeの開発

Passive targeting liposomes
containing doxorubicin

<技術的にほぼ確立>

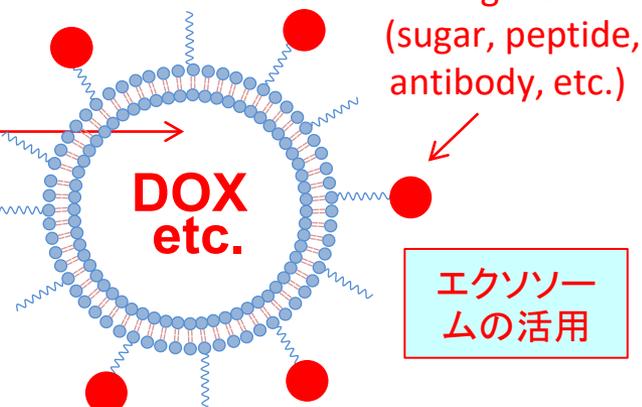
PEG2000



封入する薬物

それ自身が
細胞膜透過性
を有する薬物

それ自身が
細胞膜透過性
の悪い薬物
(高分子、siRNA等)
への適用も可能



Passive targeting liposomes
containing novel drugs

核酸医薬
への応用

Active targeting liposomes
containing DOX etc.

日本の得意分野である医療機器との組合せ (イメージング+α 機能、AI・ITの活用等々)

図 リポソーム(リポド・ナノパーティクル含む)医薬品の今後の展開

ご清聴ありがとうございました