

お願い:本講義で使用しています図表は、ほとんど全て講師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。

製剤・DDSによる創薬と それによる医療への貢献をめざして

菊池 寛

DDS戦略ファーム 代表 [元 エーザイ (株) 理事]

- 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~)



2022年1月12日(水) 東京大学薬学部3年生講義「製剤設計学」

Liposomal adriamycin (L-ADM: DV-7929) was developed at Daiichi Pharmaceutical since 1988.

I was a young researcher (35 yrs old).

『合成による創薬ばかりでなく、製剤・DDSによる創薬をめざしたい』
第15回製剤セミナー(1990年)での招待講演にて

- Freeze-dried product
- Encapsulation efficiency: ca.100%
- Particle size: ca. 100nm
- Long term storage:
stable for 2 years at 4°C

25L scale

講義の予定

- 1月12日(水) 自己紹介
注射用DDS (drug delivery system) の紹介
DDS開発とレギュレーションの問題
- 1月19日(水) リポソームの製剤設計
＜製剤工学的問題点の解決＞
＜癌へのターゲティング＞
＜遺伝子・核酸医薬のデリバリー＞

本日の講義

- 1) 自己紹介
- 2) 注射用DDS (drug delivery system) の紹介
- 3) DDS開発とレギュレーションの問題

菊池寛:自己紹介

2022年1月現在

職歴: 1977年 東京大学薬学部卒業後、第一製薬に学部卒で入社(薬剤師国家試験合格)、1991年 博士号取得(東大)後、1993年から1年間ミシガン大学留学、抗血小板薬パナルジン(塩酸チロピジン)錠の製剤化・工業化・申請業務の後、40年近く DDS研究に従事、2007年3月 エーザイに転籍、理事(2010-2015年)、2018年9月 エーザイ退職、2018年10月 LTTバイオファーマに転籍、2019年6月 同社取締役&湘南研究所長、2021年1月 同社退職、**2021年2月 DDS戦略ファーム設立、代表就任**

研究業績: 基本特許出願 60 件以上 (うち、DDS製剤関係 約50 件)
学会一般発表 233 報 (うち国際学会 67 報)
学会招待講演・特別講演 128 報 (うち国際学会 35 報)
大学等での講演・講義 111 回
投稿論文 133 報 (うち学術論文 100 報)

兼務: **東京大学薬学部非常勤講師(1992年度～現在)**、九州大学大学院薬学研究院「薬物送達システム学講座」客員教授(2007～2019年度)等、日本薬学会理事(2014～2017年度)、同関東支部監事(2014～2017年度)、日本薬剤学会理事(2008～2011年度;2016～2019年度)、同監事(2014～2015年度)、**日本DDS学会監事(2009年度～現在)**

学会賞等: 第1回日本DDS学会永井賞(2001年)
タケル・アヤ・ヒグチ賞(2007年)
日本薬剤学会学会賞(2010年)
Marquis Who's Who in the World® (世界著名人紳士録) 2012年～2016年版収載

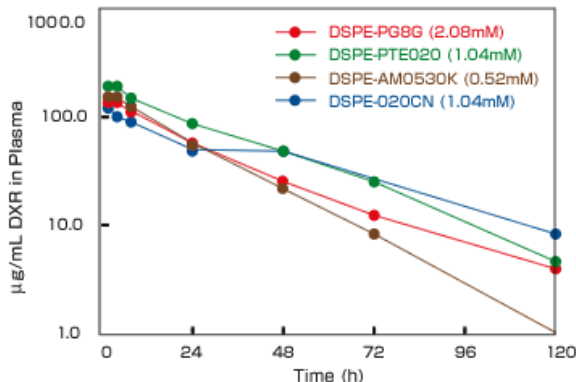
実用化した製商品

抗血小板薬パナルジン錠
(塩酸チクロピジン)の
処方設計・工業化・申請

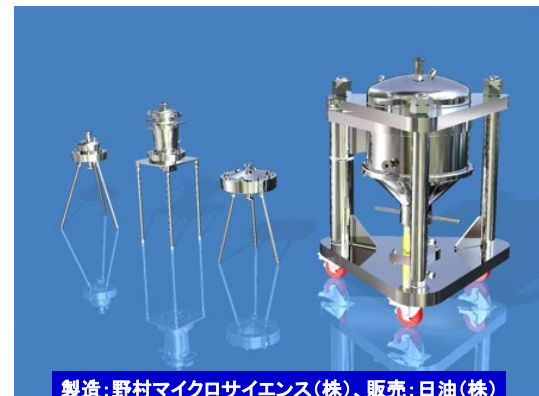


20年以上、年商数百億円の
売上。処方に変更されず。
(2007年より第一三共から
サファイ・アヴェンティスへ承継)

血中滞留用脂質他の発売(2003年～)



リポソーム量産化装置の発売(1992年～)



製造:野村マイクロサイエンス(株)、販売:日油(株)

世界中のリポソーム化粧品に
多価アルコール法が使用されている

コーセー化粧品 コスメデコルテ「モイスタチャ リポソーム」

1992年発売



写真提供:(株)コーセー 内藤昇常務取締役、荒金久美取締役

基礎研究用リポソーム試薬の発売(1995年)



(3種×4本/1セット)

遺伝子導入用リポソーム試薬の発売(2004年)



核酸導入用リポソーム試薬の発売(2006年)



siRNA導入用リポソーム試薬の発売(2006年)

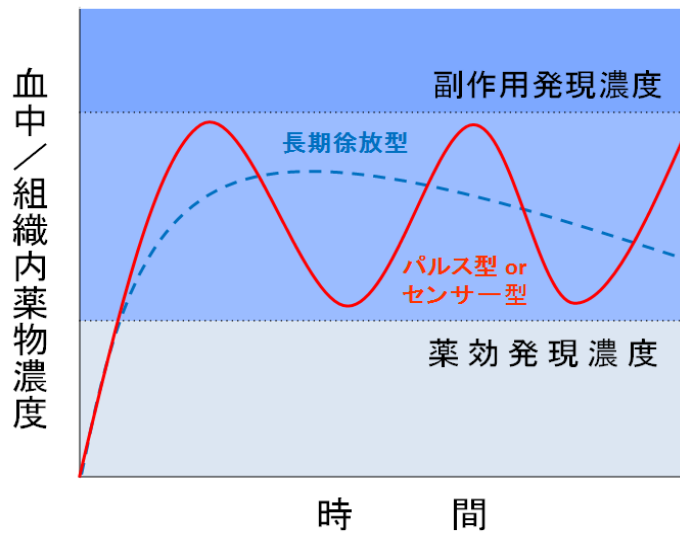


本日の講義

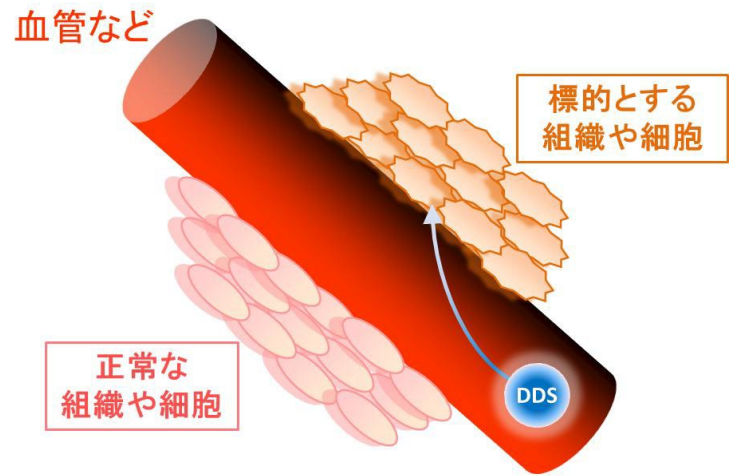
- 1) 自己紹介
- 2) 注射用DDS (drug delivery system) の紹介
- 3) DDS開発とレギュレーションの問題

DDSの定義

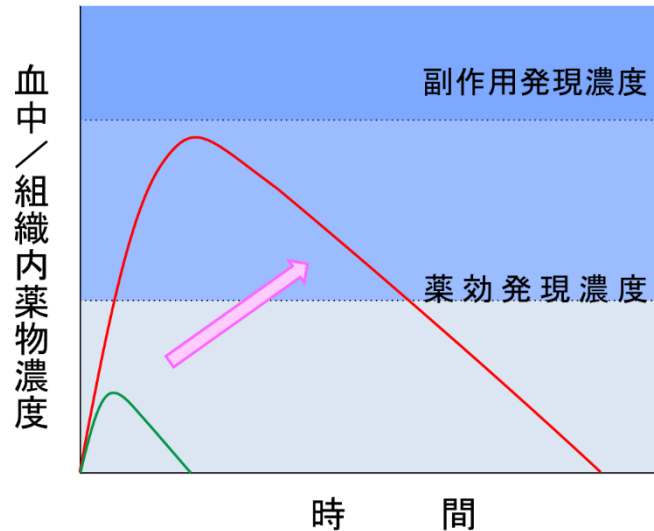
- Drug Delivery System
- 薬物送達システム
- 期待する主薬理活性とともに、薬物治療の弊害となる毒性も併せもつ薬物に、ある種の衣を着せて、『必要な場所』に『必要な量』を『必要な時間』だけ作用させる、即ち薬物の持つポテンシャルを最大限に発揮させるための理想的な体内動態に制御して、その有効性、安全性、使用性を向上させる技術・システムのこと



放出制御型DDS



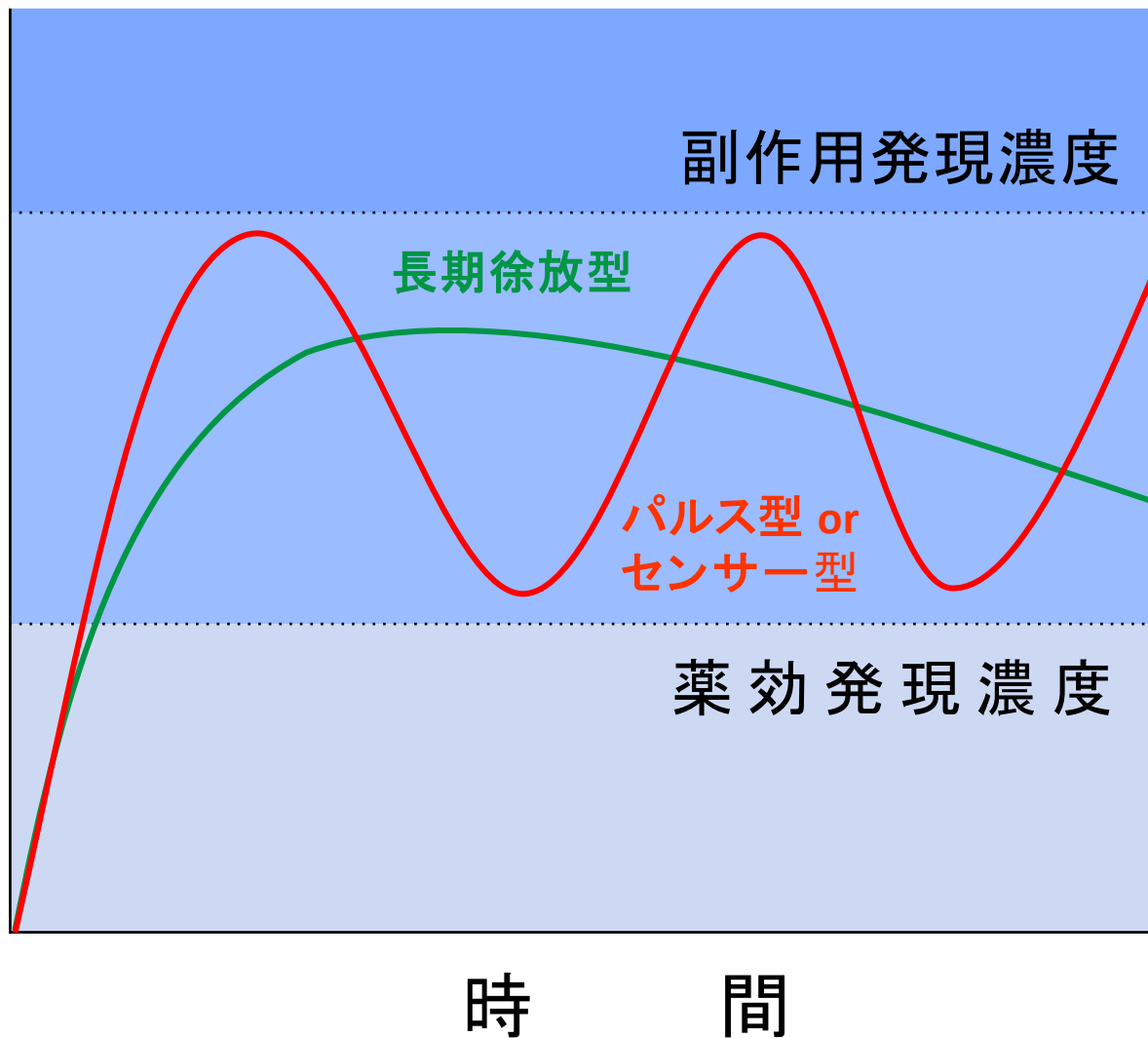
ターゲティング型DDS



吸収促進(改善)型DDS

図 DDS (Drug Delivery System) の種類

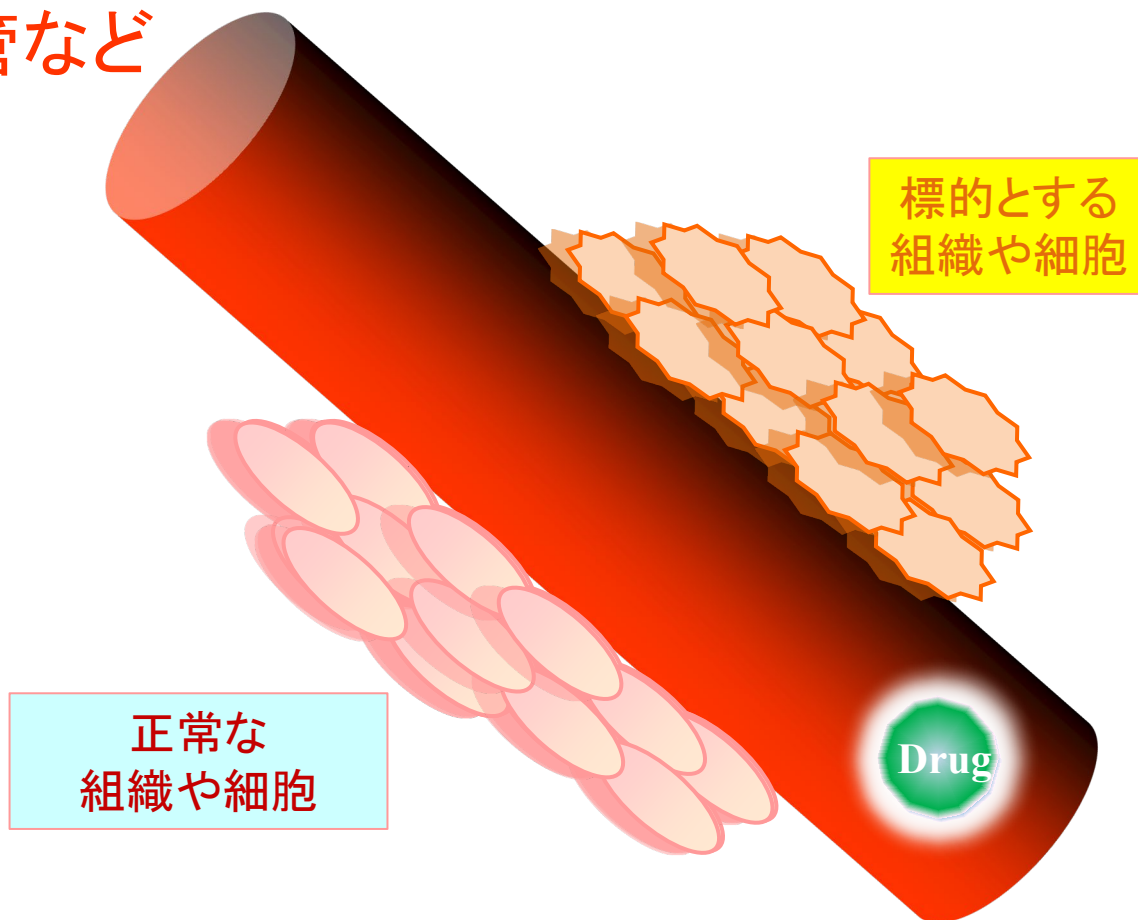
血中／組織内薬物濃度



放出制御型DDS

<局所作用型>
<全身作用型>

血管など



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>



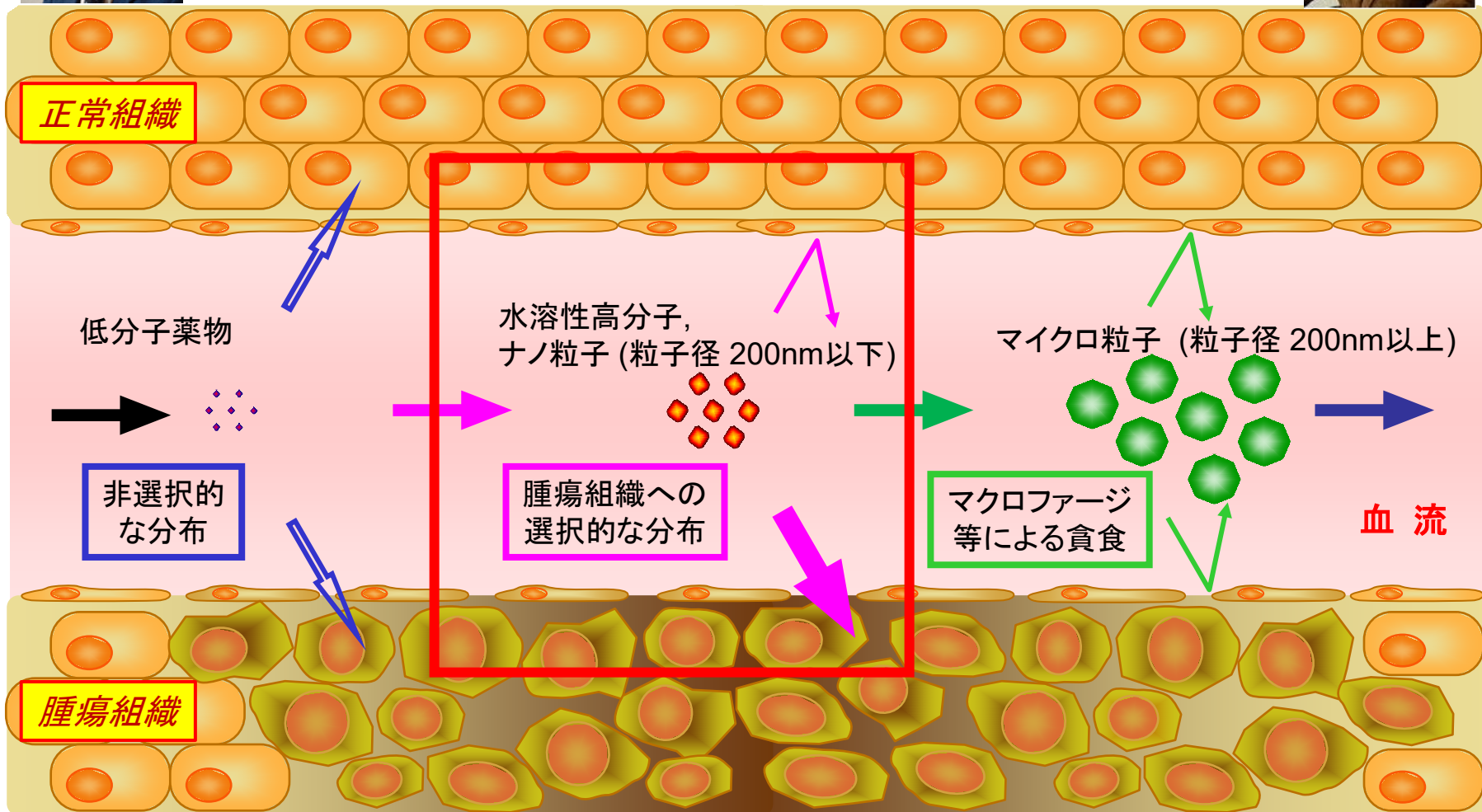
故前田浩先生 元熊本大学教授、DDS学会名誉理事

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



前国立がんセンター部長、DDS学会前理事長

松村保広先生



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

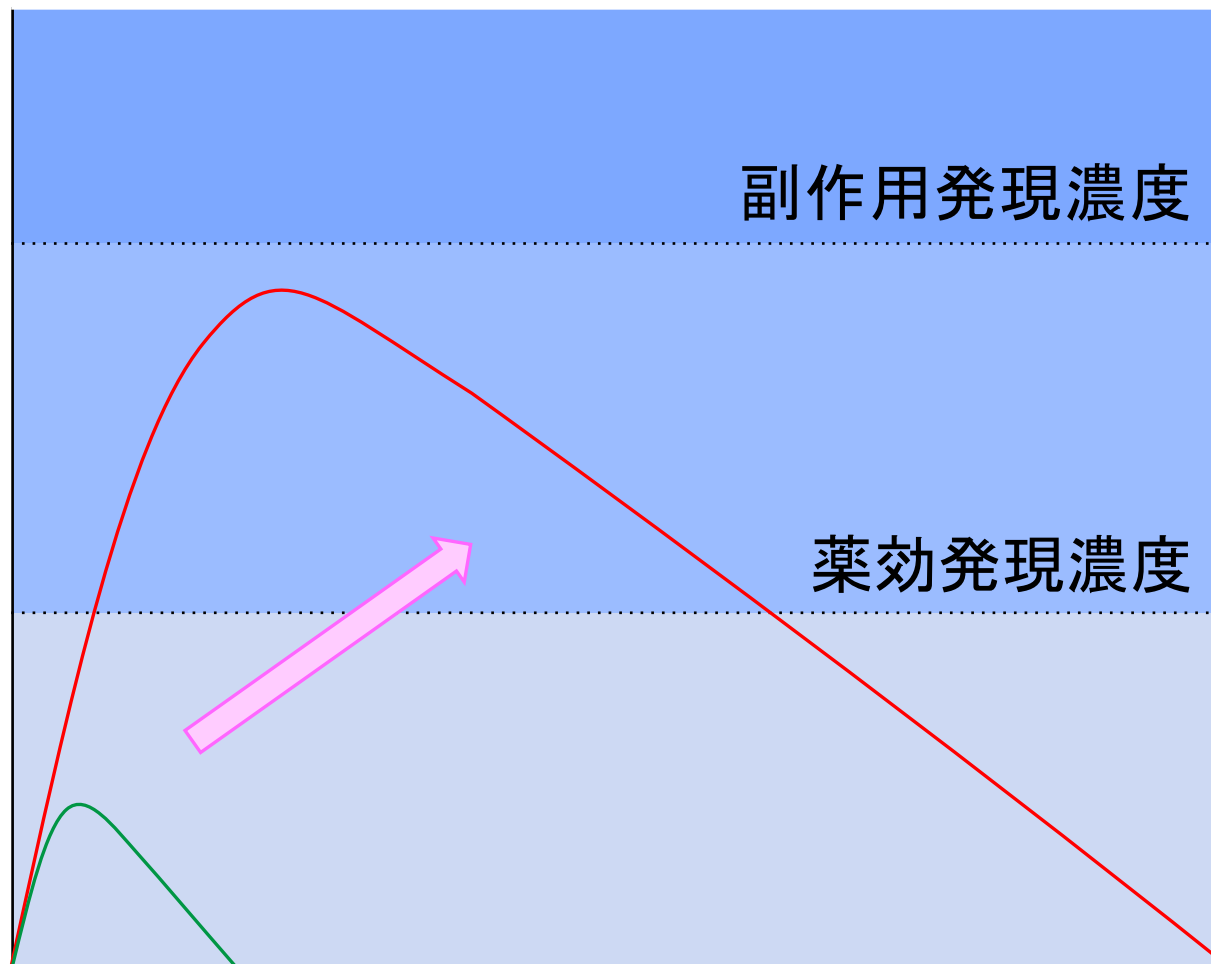
リポソームの場合、未封入薬物に比して5-20倍高濃度でヒト腫瘍組織に分布することが確認されている

(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)

研究の醍醐味とは・・・



血中／組織内薬物濃度



時間

<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

質問コーナー

Q1: 現状の制癌剤は投与量の何%が腫瘍組織に到達していると思いますか？

Q2: 市販のリポソーム製剤でそれが何%まで増加したと思いますか？

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(精神的/物理的な)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

表 既存薬/新薬のDDS開発形態とその特徴¹⁾

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, Onpattro 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 ²⁾ (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 ともにする機会が多い	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) 出典[菊池寛, Drug Delivery System, 32, 297-304 (2017)] を一部改変.

2) 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』という言葉を提唱され、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？

	DDS技術	開発状況 (◎: 上市品あり, ○: 臨床試験中, □: 開発中止?, △: 非臨床試験中)							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		
1	可溶化製剤等	◎							¹ Emend, ² Invega Sustenna, etc.	¹ Elan/Alkermes/Merck, ² Elan/Alkermes/Janssen, etc.
2	シクロデキストリン	◎							¹ Prostandin [α -CyD], ² Sporanox [HP- β -CyD], ³ Vfend [SBE- β -CyD]	¹ 小野薬品工業, ² Janssen, ³ Pfizer, etc.
3	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 日本メジフィジックス
4	生分解性材料					1,2 □ ^{a)}		3,4 ◎	(¹ Vintafolide/Vynfinit, ² EC1456), ³ Givlaari (Givosiran), ⁴ Oxlumo (Lumasiran)	(¹ Endocyte/Merck, ² Endocyte,) ^{3,4} Alnylam
5	表面修飾蛋白				1 ◎ ^{b)}	2-4 □ ^{c)}			¹ SMANCS (² Onzeald/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)
6	リガンド結合薬物					1 □ ^{d)}	² ○ (P3)		(¹ Adipotide/TP-01, ² GRN1005/ANG1005)	(¹ Arrowhead Research, ² Angiochem)
7	ペプチド薬物複合体 (PDC)								(¹ Adipotide/TP-01, ² GRN1005/ANG1005)	(¹ Arrowhead Research, ² Angiochem)
8	抗体薬物複合体 (ADC)						◎		¹ Mylotarg, ² Zevalin yttrium, ³ Adcetris, ⁴ Kadcyla, ⁵ Enhertu, etc.	¹ Wyeth, ² Bayer, ³ Millennium/Takeda, ⁴ Genentech/Roche, ⁵ 第一三共, etc.
9	PEG化タンパク/ PEG化核酸		1 ◎	2-7 ◎				1 ◎	¹ Macugen, ² PegIntron, ³ Pegasys, ⁴ Neulasta, ⁵ Somavert, ⁶ Mircera, ⁷ Cimzia, etc.	¹ Valeant, ² Schering-P/Merck, ^{3,6} Roche, ⁴ Amgen, ⁵ Pfizer, ⁷ UCB, etc.
10	アルブミン融合タンパク			1 ◎ ^{e)}					¹ Idelvion/rIX-FP, (² Albuferon/Zalbin)	¹ CSL Behring, (² Human Genome Sciences/GSK)
11	レシチン化タンパク			1 ○ (P2)					(¹ PC-SOD)	(¹ LIT/バイオファーマ)
12	微粒子	1 ◎			2-4 ○ (P1-P3)	5,6 ○ (P2)			¹ Cynviloq (² NC-6004, ³ NK105, ⁴ NC-6300, ⁵ BIND-014, ⁶ AZD2811, etc.)	¹ Samyang/Sorrento (^{2,4} ナノキャリア, ³ 日本化薬, ⁵ Bind, ⁶ AstraZeneca)
12	子 (1)	1 ◎			2-5 ◎				¹ Diprivan, ² Limethason, ³ Palux & ⁴ Liple, ⁵ Ropion	¹ AstraZeneca, ^{2,4} 田辺三菱, ³ 大正製薬, ⁵ 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) 高分子化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) HA-Irinotecan, XMT-1001はいずれも会社HP から削除されている(2018年8月現在). 同様に、Onzeald [NKTR-102] も会社HP から削除されている(2019年9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).
 e) 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 臨床試験を終了したが、その後の動きは特に無し.

表 主な注射用DDS(Drug Delivery System)技術 (その2) [2021年12月現在]

開発状況 (◎: 上市品あり, ○: 臨床試験中, □: 開発中止?, △: 非臨床試験中)	DDS技術	開発状況							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	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	微粒子性製剤 (2) リポソーム/ リポドナノパーティクル	1◎	2◎	3◎	4◎	5◎	7□ ^{f)}	6◎	¹ Visudyne, ² DepoCyt, ³ Marqibo, ⁴ Doxil, ⁵ Mepact, ⁶ Onpattro (, ⁷ 2B3-101)	¹ Novartis, ² Sigma-Tau, ³ Spectrum, ⁴ Janssen, ⁵ Takeda, ⁶ Alnylam (, ⁷ to-BBB)
	15	金コロイド粒子				1□ ^{g)}				(¹ CYT-6091)	(¹ CytImmune)
	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	性材料 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	材料 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			1,2□ ^{h)}					(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◎						¹ VivaGel SPL7013	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	非生分解性材料 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, ² ZetaJet, ³ DermaJet, etc.	^{1,2} Bioject, ³ Robbins, etc.

f) to-BBB社(現BBB Therapeutics社)の2B3-101(ドキソルピシン封入グルタチオン化PEG修飾リポソーム)は2014年頃にPhase 2入りしたが、その後のニュースは無し。

g) CytImmune社の金コロイド粒子CYT-6091は、HP上Phase 2準備中となったとき長年情報が更新されていない。

h) 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

製剤研究者が主導？

- 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 [2021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]/ Prostvasin 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) 陰茎海绵体内	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			陰茎海绵体内	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 [2021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-Techneium (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)	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), b) ともに, 凝集人血清アル ブミンのみ (粒子径100µm以下)			—	a) 1977年 ³⁾ b) 1982年 ³⁾
2 Technetium Tc 99m HSA	99mTc・HSA	GE Healthcare		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-Techneium (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 アシアロシンチ注	99mTc-GSA	日本メジフィジックス		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
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) 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。

注: 一部のアルブミン関連総説論文では、Levenir (Novo Nordisk社; インスリンの29位Lys残基にミスチン酸が結合)、Victoza (Novo Nordisk社; GLP-1ペプチドの26位Lys残基に、スパーサーとしてグルタミン酸を介してパルミチン酸が結合)、Ablavar/Vasovist (Lantheus社; GdとDTPA誘導体のキレート)、B-22956/1 (Bracco社; Gdとデオキシコロール酸誘導体のキレート)が紹介されているが、これらは誘導体化によって血中でのタンパク結合が強まり、血中安定性が向上したものである(製剤中にアルブミンが入っているわけではない)。したがって、この表のリストからは外した。

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

合成研究者が主導？

- 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、Oxlumo (Lumasiran) が 2020年11月に米国でそれぞれ承認された。
- **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8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 [2021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] (Etirinotecan-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/第一三共の 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.

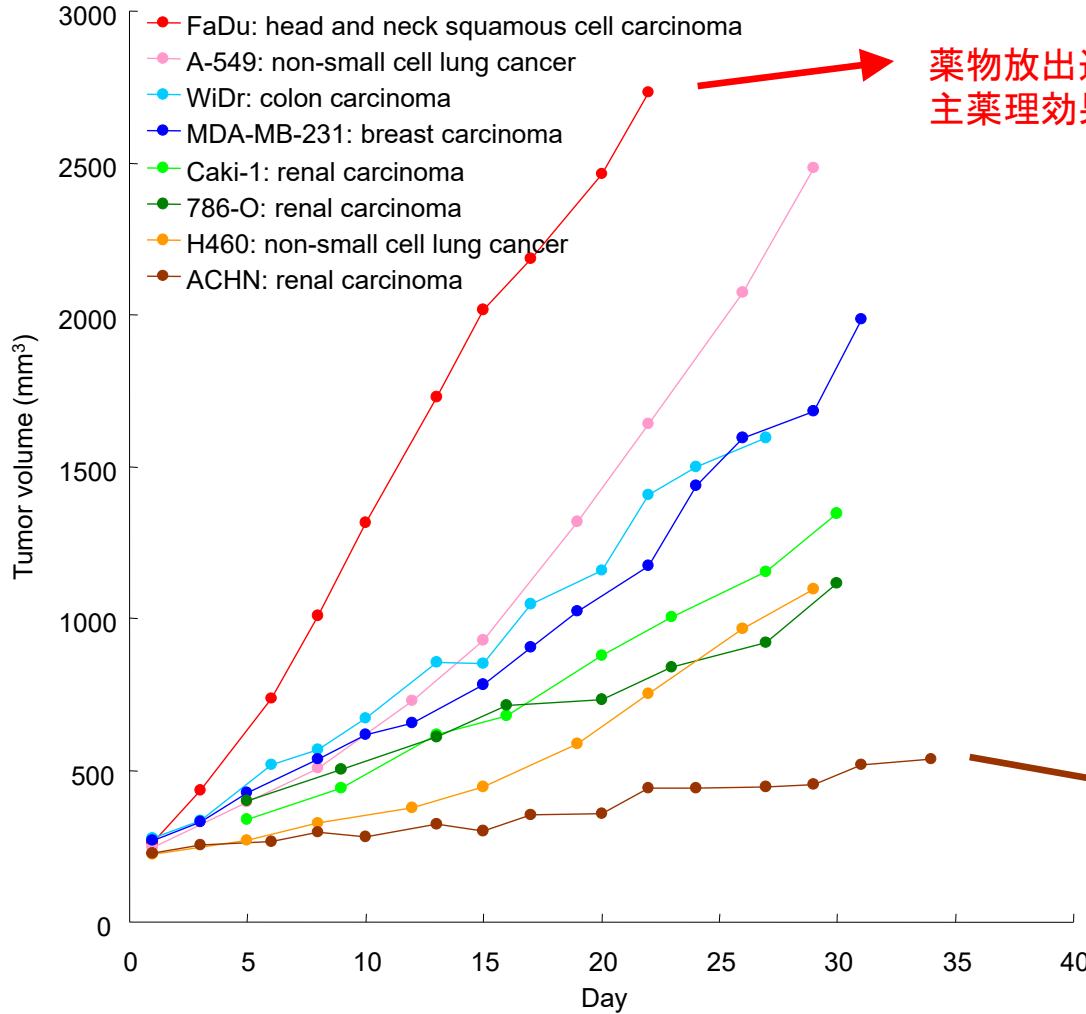
がん化学療法においては、がん組織ではなく、正常組織へ分布した薬物により惹起される副作用が抗がん剤の使用上の大きな問題となってくる。この問題を解決すべく、抗がん剤を DDS 製剤化することで非選択的な生体内分布の抑制が期待される。特にナノ粒子化による DDS 製剤は正常組織に比して、がん組織への集積が向上するという Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果が起こるといわれている。この EPR 効果により副作用の軽減と薬効の増強が期待されている。医薬品の製剤設計においては、ヒトで最良の薬理効果を発揮できるように設計すべきであるが、臨床のがん治療におけ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

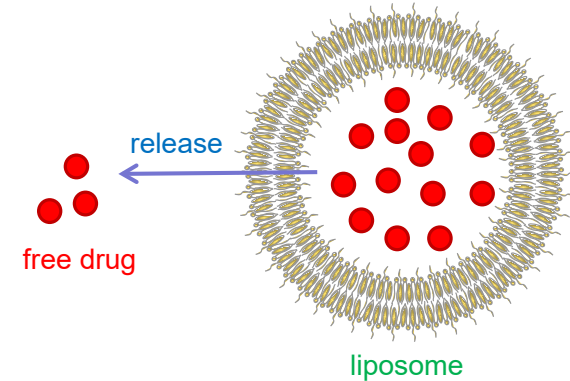
担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

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) の一覧 (2020年10月現在)

毒物が多い

RIT以外は
Internalizationが必要

血液癌が多い

No.	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	薬物/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 Tiuaxetan	(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./ Roche(中外製薬)	MMAE (Monomethyl Auristatin E)	Polatuzumab	~3.5 分子	a protease-cleavable linker mc-vc-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]	2021年3 月
8	Padcev (ASG-22ME/ ASG-22CE)	Enfortumab Vedotin	(Seattle Genetics[現Seagen]/ 米Agensys) アステラス製薬	MMAE (Monomethyl Auristatin E)	Enfortumab	4 分子	Peptide ⁸⁾ (cleavable)	局所進行性または転 移性尿路上皮癌 (Nectin-4)	2019年12月 ⁹⁾ [米国]	2021年9月 承認
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
10	Trodely (IMMU-132)	Sacituzumab Govitecan-hziy	Immunomedics	SN-38	Sacituzumab (Trop-2)	7 ~ 8 分子	a hydrolysable linker (called CL2A)	転移性三陰性乳癌	2020年4月 [米国]	—

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としては扱われずに 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
- 9) 2019年12月は迅速承認。正式承認は2021年7月。

この他、国内では第一三共のU3-1402 (P2)、DS-1062 (P3)、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

合成研究者が主導？

- 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)。

表 世界で上市されたPEG化タンパク質医薬品 [2021年11月現在]

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。

Confidential

表 世界で上市されたPEG化タンパク質医薬品 [2021年11月現在]

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	
							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, 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) Mylan	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	Genentech [米国] Roche 中外製薬 [日本]	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]	Amgen 中外製薬 [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	(Schering-Plough) U.S. & Canada	hGH antagonist	直鎖PEG5K, 5分子	先端 (皮下注)		2007年	
	7 Macugen	(Eli Lilly) Lilly			加齢黄斑変性症 (硝子体内投与)	2004年 [米国]	2008年	
550億円	8 Mircerca	Roche 中外製薬	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) Lilly	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

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。

1) C型肝炎治療では、2004年1月現在世界68...
2) 悪性黒色腫治療では、Sylatronの商品名で...
3) Neulasta, Peglast, G-Lastaは世界107ヶ...
4) 2012年春に米国で販売開始したが、2013年...

Confidential

D) 注射剤用DDS: 微粒子製剤概説

製剤研究者が主導？

- 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22個の医薬品あり。DOXILが代表例。
- **金コロイド粒子:** 臨床試験中⇒中止?
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。⇒長年、HPの更新がされていない。

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

Confidential

表 主な高分子ミセル(高分子ナノパーティクル)医薬品 [2021年11月現在]

	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) Phase I (血管肉腫)

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 [2021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 [2021年11月現在]

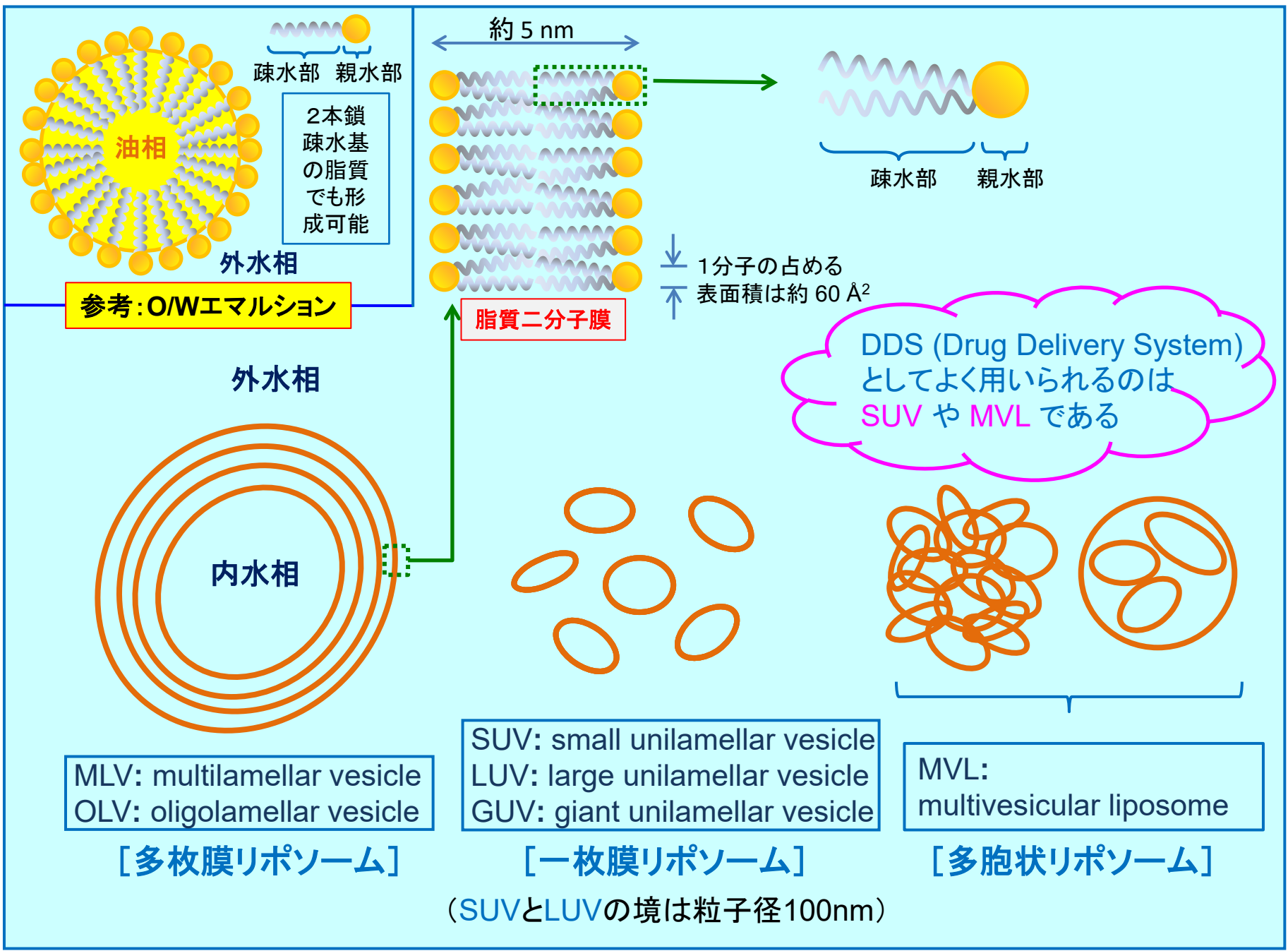
	商品名 ¹⁾	開発・販売企業	ガス(内封物質)	シェル材質	適応疾患 ¹⁾	上市時期	
						世界	日本
1	Albunex [米国, 日本]/ Infoson [欧州]	(Molecular Biosystems Inc./ Mallinckrodt [米国], 塩野義 [日本])	空気	第一世代 変性人血清アルブミン ガラクトース/パルミチン酸	ドプラ・心エコー図検査	1994年 [米国; 現在 販売中止], 欧州は未発売	1993年 (現在販売 中止)
2	Levovist ²⁾ / Levograf ²⁾	(Schering/Bayer Schering Pharma/ Bayer group)	空気		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 PEG Telomer B DPPA, DPPC, PEG5000- DPPE DSPC, DPPG, パルミチン酸 DMPC	心エコー図検査	1998年 [米国, EU]	—
4	EchoGen	Sonus Pharmaceuticals	Dodecafluoropentane (C5F12)		心エコー図検査	1998年 ³⁾ [EU]	—
5	Definity	(DuPont/Bristol-Myers Squibb/ Lantheus)	Octafluoropropane (C3F8)		心エコー図検査	2001年 [米国]	—
6	SonoVue	Bracco	Sulphur hexafluoride (SF6)		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)		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。



リポソーム構造の模式図

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/脂質ナノ粒子 医薬品 (その1) [2021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 [アメリカ]	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 (水分散プレフィルドシリンジ)	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 [日本]/ 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 (水分散プレフィルドシリンジ)	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 <i>i.v.</i>	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 [欧州]	—
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]	—

1) 世界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。

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。

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/脂質ナノ粒子 医薬品 (その2) [2021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
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マルチベンジクルリポソーム [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.v.]	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.v.]	2009年 [欧州]	-
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.v.]	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 マルチベンジクルリポソーム [DepoFoam])	2012年 [米国]	-
17	ONIVYDE (MM-398/PEP-02)	(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.v.]	2015年 [米国]	2020年3月 (5年遅れ)
18	VYXEOS (CPX-351)	(Celator) ⁷⁾ 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.v.]	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.v.]	2018年8月 ⁶⁾ [米国]	2019年6月 (約1年遅れ)
20	ARIKAYCE	Insmed	Amikacin	DPPC/cholesterol (水分散製剤)	Mycobacterium avium complex (MAC) 肺感染症 [Inhalation]	2018年9月 [米国]	2021年3月 (2.5年遅れ)
21	COMIRNATY ⁷⁾ (BNT162b2)	BioNTech/Pfizer	Tozinameran (mRNA)	ALC-0315 (カチオン性脂質)/ALC-0159 (PEG2000脂質)/DSPC/cholesterol (水分散製剤; 凍結保存)	SARS-CoV-2 による感染症の予防 [i.m.]	2020年12月 ⁸⁾ [米国]	2021年2月 ⁸⁾
22	MODERNA COVID-19 VACCINE ⁷⁾ Spikevax [欧州名]	Moderna/武田薬品工業 [日本]	CX-024414 (mRNA)	SM-102 (カチオン性脂質)/cholesterol/ DSPC/PEG2000-DMG (水分散製剤; 凍結保存)	SARS-CoV-2 による感染症の予防 [i.m.]	2020年12月 ⁹⁾ [米国]	2021年5月 ⁹⁾

4) 販売不振のために、2012年に製造販売中止。

5) 米国の Prescribing Information では lipid complex という表現となっているが、日本のインタビューフォームでは脂質ナノ粒子という表現が使われている (添付文書には記載なし)。

6) 米国での承認は2018年8月10日、欧州での承認は2018年8月30日。

7) 米国の Prescribing Information では lipid particles という表現となっているが、日本のインタビューフォーム/添付文書では脂質ナノ粒子という表現が使われている。

8) 2020年12月11日に米国でEmergency Use Authorization (緊急使用許可) を、続けて12月21日に欧州で条件付き承認を取得。日本では2021年2月に特例承認を取得。

9) 2020年12月18日に米国でEmergency Use Authorization (緊急使用許可) を、続けて翌年1月6日に欧州で条件付き承認を取得。日本では2021年5月に特例承認を取得。

E) 注射剤用DDS: 長期徐放性注射(デポ注) 製剤概説

製剤研究者が主導?

- 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 [2021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	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]							1995年 [スウェーデン]	2002年
2 ²⁾	*Decapeptyl SR [米国以外] **Trelstar [米国]	Debiopharm グル *Ipsen **Watson/Actavis		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]	-

最大で世界売
上げ1800億円

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) Sandstatin 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。

E-2) 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 [2021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) エーザイ/Arbor Pharm. [米国], MGI/エーザイ [英国], Nobelpharma/エーザイ [日本]	Carmustine (BCNU)	Polyfeprosan 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⁾		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	非生分解性	懸濁剤, 筋注	2W, 1M	統合失調症	2009年 [EU]	-
8	Iluvien	(pSivida/ Alimera Sciences)	Fluocinolone acetone	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

- ウイルス: ここ9年で、13品目 (Glybera、Imlygic、Strimvelis、Zalmoxis、Kymriah、Yescarta、Luxturna、Zolgensma、Zynteglo等々)が欧米日で上市されている。

ウイルスを用いた遺伝子療法は、不幸な事件が重なり、2000年初期には世界的に自粛された時期があったが、2012年にオランダuniQure社のアデノ 随伴ウイルスを用いたGlybera (筋肉内注射製剤; 家族性リポ蛋白質リパーゼ欠損症治療)が欧州で承認された。米国では上市を断念している (理由は不明)。なお、治療費は年間1億円以上で、世界で最も高い医薬品となり、実際に使用されたという報告も無かった。最近、1例目の投与が実施され、薬価も半額になったという情報もあったが、2017年末で販売中止。

また、2015年10月にBioVex社/Amgen社のヘルペスウイルスを用いたImlygic (別名T-Vec; GM-CSFをエンコードした腫瘍溶解性免疫療法薬; 腫瘍組織内局所注入)が米国で承認 (その後、欧州承認)された。

2016年5月には、GlaxoSmithKline社のレトロウイルスベクターを用いたStrimvelis (ADA欠損症治療薬)が欧州で承認されたが、2018年1月までの治療実績は4名。

また2016年には、イタリアMolMed S.p.A.社のヘルペスウイルスを用いたZalmoxis (高リスク造血器悪性腫瘍治療薬)が欧州で条件付き承認された。

2017年8月には、Novartis社のKymriah (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; CAR-T治療)が米国で承認された。

2017年10月、米国でCAR-T療法2剤目となるYescarta (Kite社/Gelead社; 大細胞型B細胞リンパ腫治療薬)が承認。

2017年12月には、Luxturna (Spark社; 遺伝性網膜疾患治療薬; 網膜下注射)がFDAで承認された。2019年5月には Zolgensma (Novartis社)が米国で承認 (日本も申請中)、2019年6月には ZYNTGLO が欧州で条件付き承認された。

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 [2021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 tiparvovec)	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	Zalmaxis 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
6	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	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12月
7	Luxturna (voretigene neparvovec-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
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)	—
10	Tecartus (KTE-C19)	Kite社/Gilead社	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)	マンツル細胞リンパ腫	2020年 (米国)	—
11	JCAR017/liso-cel Lisocabtagene maraleucel/ Breyanzi	Juno社/BMS社/ セルジーン[日本]	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)	再発または難治性の大細胞型B細胞リンパ腫/濾胞性リンパ腫(CD19標的)	2021年2月 (米国)	2021年3月
12	idecabtagene vivleucel/ ide-cel (bb2121)	bluebird bio社/BMS社/ セルジーン[日本]	抗CD-38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)	再発または難治性の多発性骨髄腫(CD38標的)	2021年4月 (米国)	2021年3月 (IND)
13	デリタクト注 (teserpaturev; G47Δ)	第一三共	γ 34.5欠失、ICP不活化、 α 47欠失	単純ヘルペスウイルス1型 (in vivo法)	腫瘍内投与(腫瘍溶解性ウイルス)	悪性神経膠腫	—	2021年6月 (条件&期限付き)

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。

5) 上記7品目以外にも、中国、フィリピン、ロシアで数品目上市されている模様(国立衛研HP <http://www.nihgs.go.jp/mtgt/section-1/topics/gene-therapy-drug-20160914.pdf>)

Confidential

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)。しかしながら、その後の情報は無し。
 - **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: 実用化済み(局所作用)**
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)が**上市済み**。

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。**

本日の講義

- 1) 自己紹介
- 2) 注射用DDS (drug delivery system) の紹介
- 3) DDS開発とレギュレーションの問題

Liposomal adriamycin (L-ADM: DV-7929) was developed at Daiichi Pharmaceutical since 1988.

I was a young researcher (35 yrs old).

『合成による創薬ばかりでなく、製剤・DDSによる創薬をめざしたい』
第15回製剤セミナー(1990年)での招待講演にて

- Freeze-dried product
- Encapsulation efficiency: ca.100%
- Particle size: ca. 100nm
- Long term storage:
stable for 2 years at 4°C

25L scale

L-ADM (DV-7929:ドキシルビシン封入リポソーム)
の前臨床試験結果 (1990年):

主薬理試験、安全性試験結果ともに

L-ADM >> Epi-ADM, THP-ADM > ADM

薬価 (1990年) は 9800円 10900円 3800円

これでも DDS (L-ADM) の薬価は基準薬 (ADM)
の 1.3~1.4倍 (5000~5300円) しかつかないの？

その後、**米国**で発売になった**AmBisome (1997年)**は基準薬の**20倍**、**DOXIL (1995年)**も基準薬の**20倍**の薬価がつけられた！

- ・ 良いモノをあまりに早く開発しすぎた？
- ・ 海外に進出すればよかったが、当時の日本企業の規模では無理だった

これが実用化されていたら、日本のDDS開発状況はもっと変わっていたかも...

日本発の(非経口)DDSの例

- 1979年 プロスタンディン注(小野薬品工業)
1982年 アフタッチ口腔用貼付剤(永井恒司ら; 帝人)
1984年 フランドルテープ(トーアエイヨー/山之内)
1986年 リノコート点鼻剤(永井恒司ら; 帝人)
1987年 サルコート噴霧式口内炎治療剤(永井恒司ら; 帝人)
1988年 パルクス注・リプル注(水島裕ら; 大正/ミドリ十字) : 年商500億円
リメタゾン注(水島裕ら; ミドリ十字)
1989年 リュープリン注(武田); 国内は1992年; 年商1800億円(世界)
1992年 ロピオン注・リップフェン注(水島裕ら; 科研・ミドリ十字)
1993年 スマンクス注(前田浩ら; 山之内)

-
- ・高分子ミセル(片岡一則ら; 日本化薬・ナノキャ)
 - ・ドキシソルビシン封入リポソーム(第一製薬; DV-7929)
 - ・抗体結合PEG化リポソーム(三菱ウエルファーマ)
 - ・人工赤血球(テルモ、早大・慶大グループ)
 - ・レシチン化SOD(水島裕ら)
 - ・脳腫瘍遺伝子治療リポソーム(吉田純ら; 科

2013年に大塚製薬の
Abilify Maintena が
米国で発売!

その後20年間、日本発の
(注射用)DDS 医薬品
は出ていない。。。

表 世界で上市されたりポソーム医薬品（その1） [2019年9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.v.]	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・シリンジ)	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.v.]	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.v.]	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.v.]	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.v.]	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・シリンジ)	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; マルチベシクルリポソーム [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.v.]	2000年 [EU]	—

(以後の製品は割愛)

2000年前後の特徴: 世界ではリポソーム医薬品が10品目も
発売されていたにもかかわらず、日本では未発売という状況

日本におけるDDS開発の問題点：2000年前後

(* 印はレギュレーション関係)

- 1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト
(物性・製剤研究者が化合物探索にシフト)
- 2) 外資系グローバル企業の攻勢
(生き残りに必死で, DDSに対する投資の余裕がなくなった?)
- 3) ベンチャー企業が育ちにくい環境
(今まで“融資”はあっても“投資”は少なかった)
- 4) 市場性・国民性の違い
(欧米は主薬理重視, 日本は安全性重視? 少ないがん薬物療法専門医)
- *5) 探索的薬理試験が行いにくい環境
(米国では国が公的資金援助, 日本も医師主導臨床試験開始?)
- *6) 薬価制度の問題
(既存薬DDSの薬価は低い? 米国・英国・ドイツでは自由価格制度)
- *7) 新規添加物の安全性試験の問題
(新規添加物の場合、新投与経路の場合、また使用前例を超えた量を使用する場合、日本だけが安全性に関する資料を要求される?)
- *8) 混合診療が認められていない問題
(保険外治療を行うと, 保険治療部分も自己負担となる)
- *9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題
(欧米ではリポソーム医薬品に関するガイダンス(案)あり)

(5) 探索的薬理試験が行いにくい環境

- 欧米では、パイロット的な臨床薬理試験(探索的薬理試験)が行いやすい環境

⇒ 米国では、国家が公的資金援助

⇒ 今後、日本でもやりやすくなる？

(医師主導の臨床試験制度発足の動き)

(6) 薬価制度の問題

- 日本、フランスでは(DDSを含めて)薬価は国が算定
- 米国、英国、ドイツでは開発企業が自分で自由に設定できる(特許切れ既存薬をベンチャー企業がDDS化する場合が多いが、その薬自体他社から購入するため製造原価が高くなり、それなりの薬価をつけねば開発が成り立たない)

アムホテリシンBの例(米国)

	薬価(100mgあたり)
Fungizone (既存薬)	US\$ 20.00
Ambisome (リポソーム製剤)	US\$ 376.80

- ➡ 自分の製品に自信があれば、米国では約20倍の薬価をつけることが可能!
- ➡ DOXILの場合も、同様に約20倍の薬価
- ➡ 日本では、既存薬の1.3~1.4倍だった

(7) 新規添加物の安全性試験の問題

- 材料に新規添加物を用いる場合、あるいは使用前例があっても他の投与経路もしくは前例を超えた量を用いる場合



日本では、個々の原料の安全性に関する資料(必ずしも、安全性試験そのものではなかったが)を要求されたが、
欧米では、丸ごとのDDS全体の安全性試験がちゃんとなさ
れていれば、個々の原料の安全性試験まで要求されなかつ
た(DDSに限らず)

DOXILは新規添加物を4種類使用・・・
リュープリン(武田)、スマンクス(山之内)の例・・・

(8) 混合診療が認められていない問題

『DDS(再生医療も含めて)は、保険適用外治療(自由診療)あるいは高度先端医療保険(任意加入)にしたら』という極論もあり



混合診療になってしまう!

DDSは金持ちのための医療?
現在の皆保険制度を否定?



しかし

(プラズマ・液晶)テレビ、ビデオカメラ、ビデオデッキだって最初は高級(高価)品だった



最先端技術の開発には、莫大な投資が必要であり、それを回収することも必要

(9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題

- 米国にはリポソーム医薬品(2002年)、ドキシソルビシン封入リポソーム医薬品(ジェネリック医薬品用;2010年)のためのガイダンス案あり
- 欧州でもEMAからリポソーム医薬品開発の最終リフレクションペーパーが発出された(2013年2月)

Guidance for Industry

Liposome Drug Products

Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human
Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling
Documentation

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact Liang Zhou, (301) 827-7471.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
August 2002
CMC

ナノ(テクノロジー)DDSと国家施策

2001年に米国クリントン大統領が
ナノテクノロジーを国家的戦略研究目標に掲げた



日本も2002年から総合科学技術会議が中心となって、
ナノテクノロジーによる各種産業の活性化策を検討

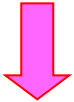


バイオ産業領域では、
「ナノDDS」と「ナノ医療デバイス」が採択された

内閣府 総合科学技術会議 (議長:小泉純一郎首相)

ナノテクDDS
ワーキンググループ
(2003年)

日本特有の問題点
について熱い議論
がなされた!



各省庁の役人の方々も日本特有の問題点を理解され、
その後、精力的な改善努力がなされた

- 内閣府
- 厚生労働省
- 経済産業省
- 文部科学省
- 農林水産省

大学からのメンバー

企業からのメンバー



東大工・片岡一則教授



京大薬・橋田充教授



第一製薬・菊池寛
東大薬・杉山雄一教授 &
経済産業省からの推薦

時には企業研究者も政治活動が必要？

- 1) 2003年に召集された総合科学技術会議(議長:小泉首相)下部組織「ナノテクDDSワーキンググループ」で府省「連携プロジェクト」による推進策として「ナノDDS」を提言 (with 橋田充京大教授、片岡一則東大教授ら)
⇒ この中で、日本特有の問題点を十分に議論
⇒ 関係省庁の先生方に理解と支援を要請 (→ 関係省庁も善処を約束)
- 2) 2005年夏の日本DDS学会(長崎)の特別講演で、この問題を更にクローズアップ (→ 国が前向きに対応し始めていることを感謝)
⇒ 会場にいらした機構の森和彦部長からの御依頼で、更に医薬品医療機器総合機構(PMDA)で講演&討論(10月)
⇒ 機構の先生方にも理解と支援を要請
- 3) 日本薬学会誌ファルマシア「セミナー」に投稿(2006年4月号)
- 4) 東京大学公共政策大学院「先進技術の社会影響評価(TA)手法の開発と社会への定着」研究開発プロジェクト(略称I2TA)の医療チーム主催第1回、第2回円卓会議に参加、冊子出版(2009年7月、11月)
- 5) レギュラトリーサイエンス財団座談会に参加(2012年8月)、内容がレギュラトリーサイエンス誌に掲載(2012年11月)、レギュラトリーサイエンス財団主催研修会にて講演(2012年11月;2013年3月、8月)、DDS総説をレギュラトリーサイエンス誌に投稿(2013年8月)、HS財団勉強会にて講演(2013年8月)

日本におけるDDS開発の問題点：その後10年経って

(* 印はレギュレーション関係)

- 1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト
(物性・製剤研究者が化合物探索にシフト)
- 2) 外資系グローバル企業の攻勢
(生き残りに必死で, DDSに対する投資の余裕がない?)
- 3) ベンチャー企業が育ちにくい環境
(“融資”はあっても“投資”は少ない)
- 4) 市場性・国民性の違い
(欧米は主薬理重視, 日本は安全性重視? 少ないがん薬物療法専門医)
- *5) 探索的薬理試験が行いにくい環境
(日本も医師主導臨床試験が開始された!)
- *6) 薬価制度の問題
(既存薬DDSの薬価も、市場価値に応じて設定されるようになった!)
- *7) 新規添加物の安全性試験の問題
(新規添加物の場合、新投与経路の場合、または使用前例を越えた量を使用する場合の安全性に関する資料の扱いが変更されつつある!)
- *8) 混合診療が認められていない問題
(一部施設においては、試験的に混合診療が認められることになった)
- *9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題
(日本でも種々のDDS医薬品に関するガイドラインを作成する動き)

日本におけるDDS開発の問題点：その後10年経って

(* 印はレギュレーション関係)

- 1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト
(物性・製剤研究者が化合物探索にシフト)
- 2) 外資系グローバル企業の攻勢
(生き残りに必死で, DDSに対する投資の余裕がない?)
- 3) ベンチャー企業が育ちにくい環境
(“融資”はあっても“投資”は少ない)
- 4) 市場性・国民性の違い
(欧米は主薬理重視, 日本は安全性重視? 少ないがん薬物療法専門医)
- *5) 探索的薬理試験が行いにくい環境
(日本も医師主導臨床試験が開始された!)
- *6) 薬価制度の問題
(既存薬DDSの薬価も、市場価値に応じて設定されるようになった!)
- *7) 新規添加物の安全性試験の問題
(新規添加物の場合、新投与経路の場合、または使用前例を越えた量を使用する場合の安全性に関する資料の扱いが変更されつつある!)
- *8) 混合診療が認められていない問題
(一部施設においては、試験的に混合診療が認められることになった)
- *9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題
(日本でも種々のDDS医薬品に関するガイドラインを作成する動き)

表 世界で上市されたりポソーム医薬品（その1） [2019年9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.v.]	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・シリンジ)	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 モル比1:1のコンプレックス製剤 [i.v.]	—	—
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.v.]	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.v.]	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.v.]	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・シリンジ)	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) マルチベジケルリポソーム [DepoFoam]	—	—
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.v.]	2000年 [EU]	—

薬価 10倍!

薬価 19倍!

薬価 18万円!

(以後の製品は省略)

DOXILのドラッグラグの問題はNHK報道番組でも紹介された(従来品よりも有用性が高く、世界80ヶ国以上で発売されているにもかかわらず、日本では発売されていないこと)

日本におけるDDS開発の問題点：その後10年経って

(* 印はレギュレーション関係)

- 1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト
(物性・製剤研究者が化合物探索にシフト)
- 2) 外資系グローバル企業の攻勢
(生き残りに必死で, DDSに対する投資の余裕がない?)
- 3) ベンチャー企業が育ちにくい環境
(“融資”はあっても“投資”は少ない)
- 4) 市場性・国民性の違い
(欧米は主薬理重視, 日本は安全性重視? 少ないがん薬物療法専門医)
- *5) 探索的薬理試験が行いにくい環境
(日本も医師主導臨床試験が開始された!)
- *6) 薬価制度の問題
(既存薬DDSの薬価も、市場価値に応じて設定されるようになった!)
- *7) 新規添加物の安全性試験の問題
(新規添加物の場合、新投与経路の場合、または使用前例を超えた量を使用する場合の安全性に関する資料の扱いが変更されつつある!)
- *8) 混合診療が認められていない問題
(一部施設においては、試験的に混合診療が認められることになった)
- *9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題
(日本でも種々のDDS医薬品に関するガイドラインを作成する動き)

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

特定の製剤や特定の条件下においてのみ
使用が認められた添加物の取扱いについて

医薬品等の添加物の取扱いについては、「医薬品の承認申請について」（平成17年3月31日付第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知）の第2の10において「既承認医薬品等の添加物として使用前例のない添加物を配合する場合又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、当該添加物の品質、安全性等に関する資料を併せて提出することを必要とする」とされており、使用前例の考え方は、既承認医薬品等における使用実態等を踏まえ判断することが必要です。

近年の製剤技術の進歩により、様々な添加物が使用されるようになってきており、既承認医薬品等の添加物の中には、個々の製剤の限定された条件下においてのみ使用可能と判断されたものがありますが、このような特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められると判断された添加物の使用事例については、当該製剤または条件下での使用を除き、使用前例として取り扱うものではないので注意されるよう、貴管下関係企業等に対し、周知方よろしく御配慮願います。

なお、これまでに特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例は別添のとおりですが、これらの添加物であっても、別添に記載されている以外の製剤において使用されている場合については、その使用前例の範囲（分量・投与経路）で使用することは、使用前例の範囲内と判断して差し支えありません。

これらの添加物使用事例については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/additive.html>）により提供することとしております。今後、特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められると判断された添加物使用事例が新たに追加された場合には、同ホームページにおいて随時情報提供することと致します。

特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例

平成21年6月23日

添加物名	製剤名	投与経路	備考
ジミリストイルホスファチジルコリン	ビスサイン静注用15mg	静注	
エッグホスファチジルグリセロール			
パルミチン酸アスコルビン酸			
水素添加大豆リン脂質	アムビゾーム点滴静注用50mg	静注	
ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム			
コレステロール			
トコフェロール			
Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE	ドキシル注20mg	静注	
水素添加大豆ホスファチジルコリン			
コレステロール			
硫酸アンモニウム			

- ➡ はっきりと明確に書かれていないが、要するに丸ごとのDDS製剤の安全性が確認されていたので、欧米と同様に個々の新規添加物の安全性は問わなかったということ
- ➡ 対象となる製剤(DDS医薬品に限らず)は、平成21年6月当初は16品目であったが、逐次更新され、平成30年6月には35品目、令和元年9月には50品目と、着実に増えつつある

日本におけるDDS開発の問題点：その後10年経って

(* 印はレギュレーション関係)

- 1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト
(物性・製剤研究者が化合物探索にシフト)
- 2) 外資系グローバル企業の攻勢
(生き残りに必死で, DDSに対する投資の余裕がない?)
- 3) ベンチャー企業が育ちにくい環境
(“融資”はあっても“投資”は少ない)
- 4) 市場性・国民性の違い
(欧米は主薬理重視, 日本は安全性重視? 少ないがん薬物療法専門医)
- *5) 探索的薬理試験が行いにくい環境
(日本も医師主導臨床試験が開始された!)
- *6) 薬価制度の問題
(既存薬DDSの薬価も、市場価値に応じて設定されるようになった!)
- *7) 新規添加物の安全性試験の問題
(新規添加物の場合、新投与経路の場合、または使用前例を越えた量を使用する場合の安全性に関する資料の扱いが変更されつつある!)
- *8) 混合診療が認められていない問題
(一部施設においては、試験的に混合診療が認められることになった)
- *9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題
(日本でも種々のDDS医薬品に関するガイドラインを作成する動き)

8) 混合診療が認められていない問題

(一部施設においては、試験的に混合診療が認められることになった)

- 非常にポリティカルな問題であり、すぐには解決しないだろう
容認する立場：自由な診療の推進という立場
否認する立場：保険制度の崩壊につながりかねない
- 平成22年(2010年)から、一部の医療施設においては混合診療が認められることになった

9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題

(日本でも種々のDDS医薬品に関するガイドラインを作成する動き)

- 平成23年(2011年)に日本薬剤学会内にDDS製剤臨床応用フォーカスグループが発足
- 平成26年(2014年)にブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパーが発出
- 平成27年(2015年)11月に厚生労働省から「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン(案)」が発出(米国では、更に2015年10月にリポソーム医薬品のCMCドラフトガイダンスも出た)

小 括

- 2002～2003年に総合科学技術会議が“ナノテクノロジー”をキーワードに府省「連携プロジェクト」等による産業発掘推進策を提唱したが、医療分野では「ナノテクDDS」と「ナノ医療デバイス」が採択された。
- その後、日本におけるDDS開発のための種々問題点は徐々に解消されており、日本におけるDDS研究には追い風が吹いている。
- 今までは低薬価しかつかないと思われた既存薬のDDSも、その有効性・安全性・使用性（有用性）から薬価算定してくれる方向に変わっている。このことは新薬を持たないベンチャーばかりでなく、新薬メーカーやジェネリックメーカーにとっても事業チャンスの拡大につながっている。
- 新規添加物の扱いも柔軟なものに変わった？
- ナノテクDDSの代表であるリポソームは既に世界で20個の医薬品が上市されている（日本ではまだ4個）が、今後は日本発のリポソーム医薬品の創出が期待される。

先輩からのアドバイス(1):

1) 何事も積極性！

質問は積極的に。自分の存在を相手に知らしめるように。
全ては“目”にあらわれる！

2) 製薬企業で研究職を続けるならドクターの称号は必須！

本社等に行くのであれば、MBA(経営学修士)かLLM(法学修士)か弁理士免許を！薬剤師免許も大きな武器。

3) 確固たる自分を築け！ 自分を磨け！

やるなら一番をめざせ。結果的にビリでもかまわないから。

4) これからは英語が標準語！

ヘタでもいいから、積極的に話しかけてみる。

ご静聴ありがとうございました