



VII.DDS(薬物送達システム)



1 DDS の概要

1) DDS(drug delivery system)

DDS とは、drug delivery system の略であり、薬の分布を空間的・時間的・量的に制御し、コントロールする薬物送達システムのことである。DDS の設計は、薬物の特徴（物理化学的性質、体内動態、作用機序など）や治療目的など多くの情報を基に行われる。

DDS のメリット

- ・投与回数を軽減し、アドヒアランスを向上させることができる。
- ・吸収速度をコントロールし、急激な血中濃度の上昇を抑え、副作用を軽減することができる。
- ・吸収を促進させ、投与量を減らすことができる。
- ・特定の部位に薬を作用させ、効果を高めるとともに副作用を軽減することができる。

2) DDS 技術

DDS 技術開発に用いられる方法には、①製剤的手法、②化学的手法、③機械的手法が用いられている。

製剤的手法

- ・剤型の形状を利用して医薬品を修飾する方法
例)
- ・放出制御型製剤
- ・微粒子キャリアを用いた製剤
- ・吸収促進剤を用いた製剤

化学的手法

- ・薬物の分子構造を修飾し、体内動態を制御する方法
例)
- ・プロドラッグ
- ・高分子化医薬品

機械的手法

- ・コントロールドリリース機能やセンサー機能をもつデバイスを利用
- ・標的部位近くに薬剤やデバイスを留置する医療技術を利用
- ・生体のバリア機能を改変する機械を利用

また、DDS は目的ごとにコントロールドリリース（放出制御）、ターゲティング（標的指向化）、吸収改善に大別される。

2 コントロールドリリース(放出制御)の概要と意義

1) コントロールドリリース(放出制御)

コントロールドリリースとは、製剤からの薬物放出を制御することにより作用部位での最適な濃度-時間プロファイルを実現する DDS のことである。

コントロールドリリースのメリット

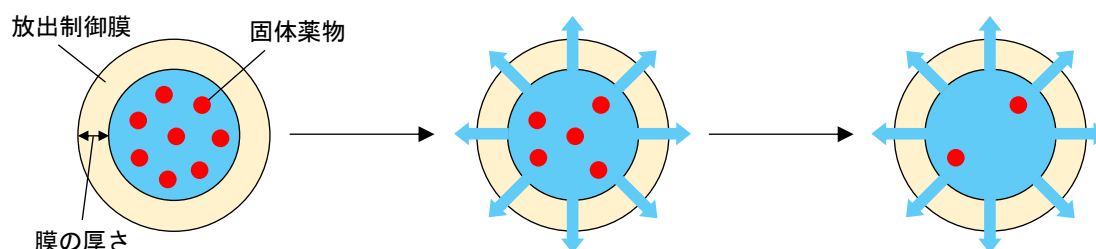
- ・投与回数を減らすことができる。
- ・急速な血中濃度の立ち上がり、血中濃度の大きな変動を防止することができる。
- ・治療域を超えた血中薬物濃度による副作用の発現リスクを軽減することができる。
- ・服薬アドヒアランスの向上、治療継続率が改善され、長期の治療成績が向上する。

2) 薬物放出機構

製剤からの薬物放出機構はリザーバー型(膜制御型)システム、マトリックス型システム、浸透圧ポンプ型システム、イオン交換型システムの4つに分類される。

(1) リザーバー型(膜制御型)システム

リザーバー型製剤は、主薬を高分子被膜(エチレン-酢酸ビニル共重合体など)で覆ったものであり、膜内の拡散が律速となり徐放化される。

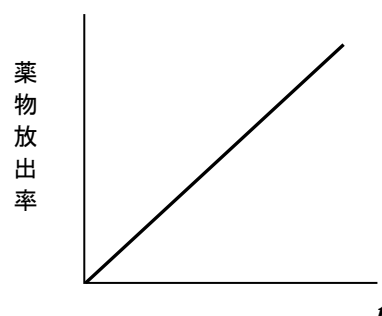


薬物が不溶性高分子被膜内に存在する場合、その放出速度は Fick の第一法則に基づく

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S \cdot D \cdot P (C_D - C_R)}{h}$$

dQ/dt : 放出速度 S : 薬物放出面積 D : 拡散定数 P : 膜、リザーバー間の分配係数
 C_D : リザーバー内の薬物濃度 C_R : 放出液中の薬物濃度 h : 膜の厚さ

固体薬物が存在する間は、リザーバー内が飽和濃度に保たれ、シンク条件 ($C_D \gg C_R$) が成立することから薬物の放出速度は一定(0次放出)となる。

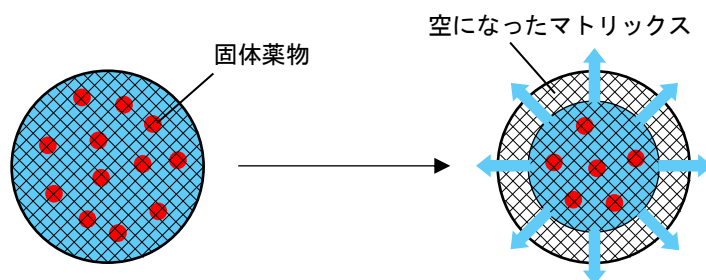


(2) マトリックス型システム

マトリックス型放出制御製剤は、高分子やワックスなどの基剤中に薬物粒子を分散させたものであり、基剤の性質により放出制御の方法が異なる。

① 基剤が疎水性の場合

疎水性の基剤（ワックス類、高級脂肪酸エステル類など）を用いた場合は、薬物放出後もマトリックスは初期の形態を維持しており、マトリックス中の拡散が薬物の溶出の律速となる。薬物の放出はマトリックス中の薬物の拡散による影響を受ける（薬物の拡散が律速過程となる）。



薬物放出後もマトリックスの形態が変化しないことから時間の経過に伴って、放出境界面が製剤内部に移行し、薬物の拡散距離が長くなる。そのため、**時間と共に放出速度は低下する**。

疎水性基剤を用いたマトリックス型製剤の単位面積あたりの累積薬物放出量 Q は、Higuchi 式で表される。Higuchi 式は、 Q が時間の平方根に比例することを示している。

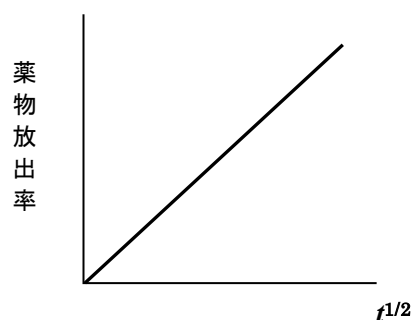
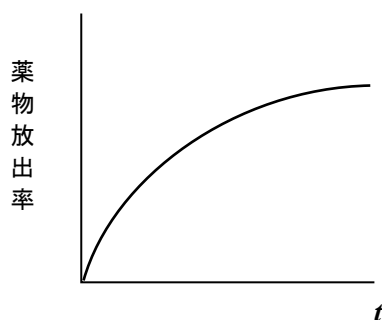
$$Q = [D \cdot (2A - C_s) \cdot C_s \cdot t]^{1/2}$$

Q : 累積薬物放出量、 D : マトリックス中の薬物の拡散係数

A : マトリックス中の単位容積あたりの薬物量、 C_s : マトリックス中の薬物の溶解度、 t : 時間

また、マトリックス内に固体が存在しているとき $A \gg C_s$ が成立するため、Higuchi 式を以下のように簡略化することができる。

$$Q = D \cdot 2A \cdot C_s \cdot t^{1/2}$$

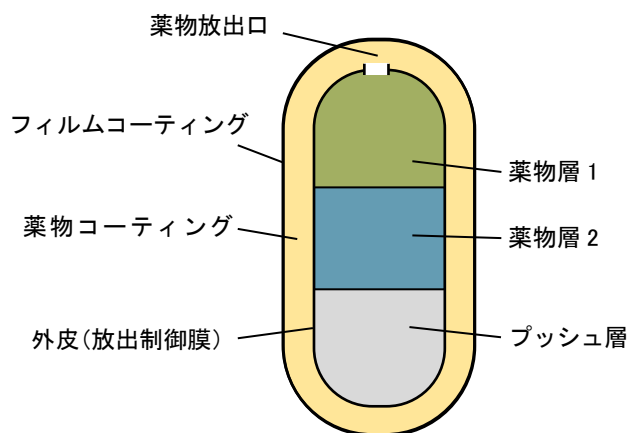


② 基剤が親水性の場合

親水性の基剤を用いた場合、**基剤の侵食（エロージョン）**や**溶解**により薬物が放出される。

（３）浸透圧ポンプ型システム

浸透圧ポンプ型の錠剤は、薬物を透過させない半透膜で覆われており、消化管において浸透圧の差により錠剤内に水が浸透することで薬物が一定速度で放出される。



・主薬の放出の流れ

- ① 外皮（放出制御膜）を覆っている薬物コーティング層より薬物が速やかに放出される
 - ② 外皮（放出制御膜）を通じて製剤内に浸透した水分によりプッシュ層が膨張する
 - ③ プッシュ層の膨張に伴って薬物層 1、薬物層 2 が薬物放出口から一定速度（0 次速度）で放出される
- ※主薬放出後、外皮は内部の不溶性成分と一緒に糞便中に排泄される。

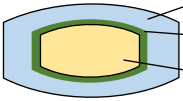
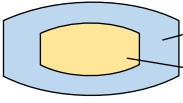
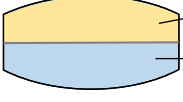
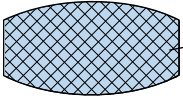
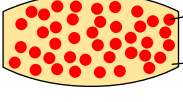
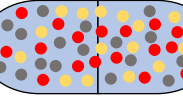
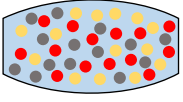
（４）イオン交換型システム

イオン交換型システムを利用した製剤として、レジネートがある。レジネートは、消化管溶液中のイオン（ Cl^- 、 Na^+ 、 K^+ 、 H^+ など）とイオン交換樹脂に結合させた陽イオン・陰イオン性の薬物を交換することで薬物を放出する。

3 コントロールドリリース技術を適用した代表的な医薬品

1) 経口投与される放出制御製剤

経口投与で用いられるコントロールドリリース製剤には、シングルユニットタイプとマルチプルユニットタイプのものがある。

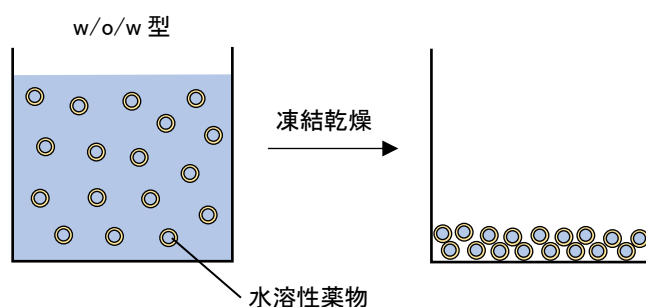
	製剤名	特徴
シングルユニットタイプ	レベタブ 	・腸溶性皮膜の外側を胃内で溶解する速放性の薬物層で覆った錠剤
	ロンタブ 	・徐放性内核層を速放性の外層で覆った有核錠
	スパンタブ 	・速放層と徐放層を2層又は3層にした多層錠
	グラデュメット 	・多孔性プラスチックの網目構造中に薬物を分散させた製剤
	ワックスマトリックス 	・高分子マトリックス中に薬物を均一分散させた製剤
	コンチンシテム 	・ヒドロキシエチルセルロースとセトステアリルアルコールからなるマトリックス中に薬物を分散させた製剤
マルチプルユニットタイプ	顆粒型 	・胃溶性顆粒と腸溶性顆粒を混合したもの
	スパンスル 	・薬物を含有する顆粒を高分子被膜でコーティングし、カプセルに充填した製剤 ・速放性顆粒と徐放性顆粒を混合したものや胃溶性顆粒と腸溶性顆粒を混合したものがある
	スパスタブ 	・速溶性顆粒と徐放性顆粒、腸溶性顆粒の混合物を打錠したもの ・スパンスルを錠剤化したもの

2) 皮下注される放出制御製剤

リュープリン®は、皮下注入型コントロールドリリース型製剤であり、生体分解性高分子である**乳酸-グリコール酸共重合体(PLGA)**もしくは**乳酸重合体**のマイクロスフェア(多核マイクロカプセル)*中にリュープロレリン酢酸塩を含有させた懸濁性注射剤である。本剤を皮下注射すると、投与部位で徐々に乳酸-グリコール酸共重合体が加水分解することでリュープロレリン酢酸塩が長期間にわたって一定速度で放出される。

※通例、直径数 μm ～数百 μm の大きさで、薬物の安定化や放出制御などに利用されている。リュープロレリンのマイクロカプセルの平均粒子径は 30 μm 程度である。

・マイクロカプセルの調製



リュープロレリンの他、スプレキュア®皮下注用(ブセレリン)もマイクロスフェアに封入した懸濁化製剤であるが、2022年3月に経過措置満了となっている。

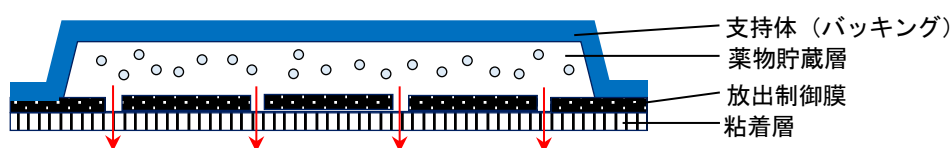
3) 経皮投与される放出制御製剤

経皮吸収型製剤は有効成分が皮膚を通して全身循環血に送達されるように設計された製剤である。経皮吸収型製剤は、長期間血中濃度を一定に保つことができるとともに**肝初回通過効果を回避**することができる。また、投与・投与の中断が容易である。一方、投与部位がかぶれたり、適用できる場所が限られるなどの欠点もある。

経皮吸収型製剤は、構造・形態によりリザーバー型、マトリックス型、感圧接着性テープ型に分類される。いずれもハサミ等で切って使用することは推奨されない。

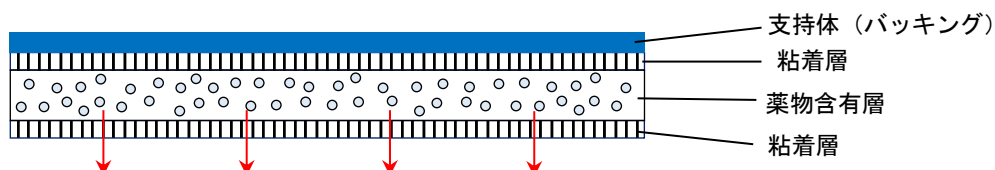
(1) リザーバー型

薬物貯蔵層を支持体と放出制御膜が覆う。エチレン-酢酸ビニル共重合体が放出制御膜として用いられることがある。



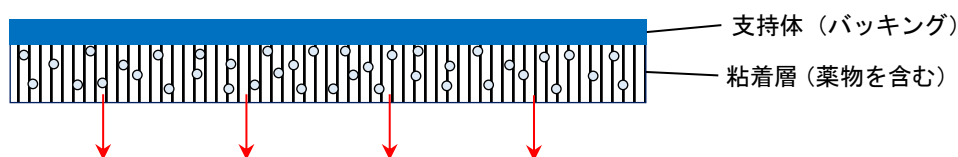
(2) マトリックス型

半固形または固形のマトリックスに薬物が含有されている。マトリックス中の薬物拡散性を低くすることにより、過剰放出を抑制することができる。



(3) 感圧粘着性(PSA)テープ型

ゴム系、アクリル系またはシリコン系の高分子や樹脂から成る粘着層に薬物が含まれている



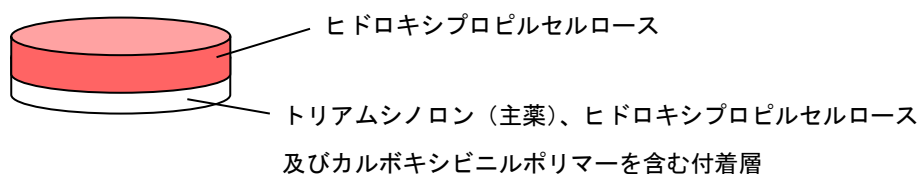
・経皮吸収型製剤の例

製剤	特徴
ニトログリセリン	リザーバー型のニトロダーム®TTS などがある。狭心症発作の予防に利用される。
硝酸イソソルビド	フランドル®テープがある。狭心症発作の予防に利用される。
ニコチン	ニコチネル®TTS がある。禁煙を目的として利用される。
ツロブテロール塩酸塩	ホクナリン®テープがある。就寝前の本剤の使用は就寝中（早朝）喘息の発作予防にもなり有用である。
フェンタニル	がんの疼痛管理に利用され、デュロテップ®パッチとフェントス®テープがある。フェントス®テープの膏体に利用されているスチレン・イソプレン・スチレンは水に不溶である。

4) その他の適用部位から投与される放出制御製剤

適応部位	製剤	特徴
口腔粘膜	アフタッチ®	マトリックス（ヒドロキシプロピルセルロースとカルボキシビニルポリマー混合物）にトリアムシノロンアセトニドを含む放出制御製剤である。 ヒドロキシプロピルセルロース及びカルボキシビニルポリマーは水分によって膨張付着するハイドロゲルを形成する。
鼻粘膜	リノコート®	ヒドロキシプロピルセルロースを添加し、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの鼻粘膜への付着性および徐放性を改善した製剤
子宮粘膜	ミレーナ®	黄体ホルモン（レボノルゲストレル）を子宮内に持続的に放出する子宮内システムを利用した製剤

・アフタッチ®



5) 時限放出型製剤

時限放出型製剤には以下の特徴がある。

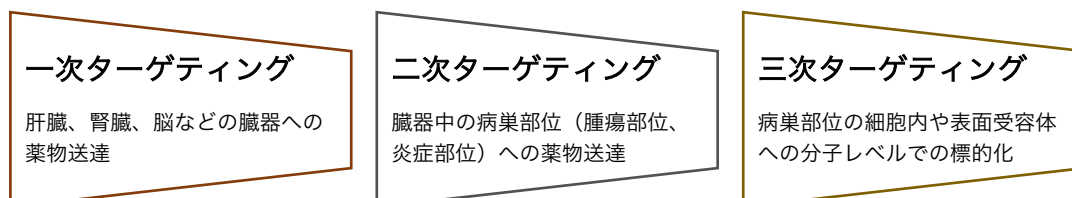
- ① 治療上必要な時間帯のみに薬物を放出させる
- ② 特定の消化管部位で薬物を放出させる

たとえば、テオフィリンを就寝前あるいは夕食後に服用すると、明け方の発作のピーク帯にテオフィリンが放出され、喘息発作を抑えることができる。

4 ターゲティングの概要と意義

1) ターゲティング(標的指向化)

ターゲティング(標的指向化)とは、薬物を標的部位に選択的に送り込み、目的部位以外への分布を抑制することである。薬物を標的部位に選択的に送り込み、それ以外の部位に分布しないようにすると、副作用が少なく、有効性に優れた薬物を設計することができる。



2) 機能による分類

ターゲティングには、**受動的ターゲティング**と**能動的ターゲティング**がある。

(1) 受動的ターゲティング

受動的ターゲティングとは、通常組織と病態組織の違いを利用して、受身的に目的部位に薬物を送達させる手法のことであり、EPR 効果を利用する。

・EPR(enhanced permeation and retention)効果

腫瘍組織は、通常組織に比べ、毛細血管のバリア機能が低下しており、高分子や微粒子であっても透過性を示すため、腫瘍組織内に移行しやすい。また、腫瘍組織では、リンパ管が未発達であるため、組織に移行した物質は腫瘍細胞に蓄積する。

上記のように腫瘍組織では、通常組織と比較して、薬物を含む微粒子の**腫瘍組織への移行性と滞留性が向上する現象をEPR効果**という。

(2) 能動的ターゲティング

能動的ターゲティングとは、標的部位に選択的に発現する受容体や抗原に特異的に結合する抗体などを利用して、積極的に薬物を送達させる手法のことである。

※逆ターゲティング：副作用が発現する組織や正常組織への薬物移行を回避する手法

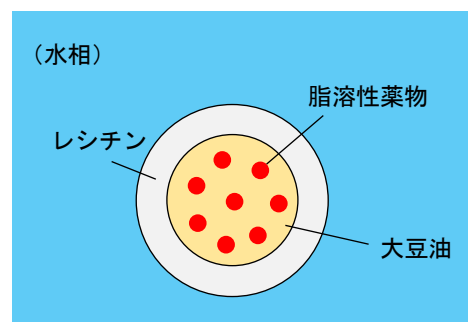
5 ターゲティング技術を適用した代表的な医薬品

1) 受動的ターゲティング技術

(1) リピッドマイクロスフェア

リピッドマイクロスフェアは、大豆油を卵黄レシチンで乳化した o/w 型(水中油型)エマルションであり、油滴内に脂溶性薬物を封入することが可能であり、動脈硬化病変部位や炎症部位への集積性が高い。

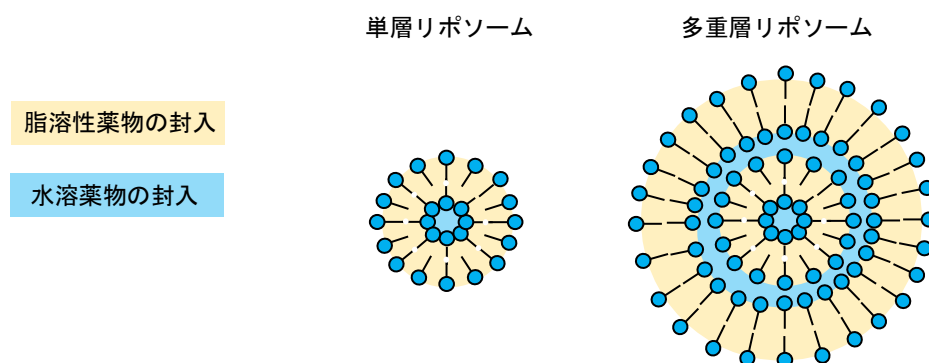
リピッドマイクロスフェアを用いた製剤として、アルプロスタジル(パルクス®)やプロポフォール(ディプリバン®)、デキサメタゾンパルミチン酸エステル(リメタゾン®)がある。



(2) リポソーム

リポソームとは、リン脂質の二重膜構造からなる小胞のことであり、一層の脂質二分子膜で構成された内側に水相を含む単層リポソームと、脂質二重層が何層にも重なった多重層リポソームがある。リポソームは、親水性の薬物は小胞体の水相に、脂溶性の薬物は二重膜の内部に封入できる

リポソームを用いた製剤として、アムホテリシン B (アムビゾーム®) やドキソルビシン塩酸塩 (ドキシル®) がある。



リピッドマイクロスフェア「遠藤（保仁）プロがダイレクトクロスで決めたぞ！」

遠藤：炎症、動脈硬化、プロ：アルプロスタジル、プロポフォール、ダイ：大豆油、
レ：レシチン、クロス：リピッドマイクロスフェア、決めた：デキサメタゾンパルミチン酸エステル

リポソーム「ホテルでリポD、どきどき習慣」

ホテル：アムホテリシン、リポ：リポソーム、どきどき：ドキソルビシン、習慣：腫瘍組織、感染部位

・PEG 化修飾リポソーム

リポソームは、肝臓や脾臓などの細網内皮系組織で貪食されやすく、肝臓や脾臓を標的とする場合には問題ないが、そうでない場合は血中滞留性に乏しいという欠点がある。

これを改善するために行われるのが PEG 化修飾である。ドキソルビシンを内封したリポソームを PEG 化修飾することにより、血中滞留性が向上し、さらに EPR 効果により腫瘍組織への集積性を高めることができる。なお、PEG は、水にも有機溶媒にも可溶な両親媒性物質であり、薬物を PEG で化学修飾すると次のような特徴が現れる。

- ① 水溶性の増大
- ② 抗原性の低下
- ③ 分解酵素による分解の抑制
- ④ 糸球体ろ過の減少

また、リポソーム製剤と同様に PEG 化を用いた製剤で C 型肝炎治療薬の PEG 化インターフェロンがある。糖タンパクであるインターフェロンのタンパク分解酵素による分解を抑制することにより血中滞留性を向上させ、作用を持続化させる。

（３）昇圧化学療法

アンギオテンシンⅡ（AngⅡ）に対する腫瘍血管と正常血管の反応性の違いを利用した受動的ターゲティングの１つ。腫瘍血管は、AngⅡに対する収縮性に乏しいため、AngⅡを投与すると正常血管は収縮するが、腫瘍血管は収縮しにくい。この結果、腫瘍組織への血流が増加し、抗癌薬などを腫瘍細胞へ選択的に送達させることができる。

（４）化学塞栓療法

抗がん薬をマイクロカプセルなどのキャリアーに封入して、腫瘍の栄養動脈に注入後、塞栓物質を用いて動脈を塞栓する方法である。毛細血管を塞栓することで腫瘍組織への栄養補給を遮断するとともに、抗がん薬が腫瘍細胞に作用し効果を発揮する治療法である。

２） 能動的ターゲティング技術

能動的ターゲティング技術として、プロドラッグ、分子標的薬、核酸医薬、放射性医薬などがある。

種類	医薬品名
プロドラッグ	ドキシフルリジン レボドパ
分子標的薬	ゲフィチニブ トラスツズマブ リツキシマブ ニボルマブ
診断薬	ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム
放射性医薬	ヨウ化ナトリウムカプセル

6 吸収改善技術を適用した代表的な医薬品

1) 皮膚における吸収改善

経皮吸収型製剤における吸収促進剤として、エタノール、ハッカ油（*l*-メントール）、*o*-エチルメントールなどが使用されている。

2) 鼻粘膜における吸収改善

鼻粘膜は、消化管に比べてバリアー能が低く、水溶性化合物やペプチドの吸収が良好である。全身作用を目的として、パソプレシン誘導体のデスモプレシン酢酸塩水和物、LH-RH 誘導体のナファレリンやブセレリンなどのペプチドが鼻粘膜からの吸収を目的に製剤が開発されている。

3) 直腸における吸収改善

坐剤は、直腸粘膜の透過性を一時的に高める作用をもつ吸収促進剤のカプリン酸ナトリウムが用いられている。カプリン酸ナトリウムは、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、筋肉を収縮することで、細胞間隙を一時的に拡大し吸収を促進させる。

4) 眼における吸収改善

点眼剤は、メチルセルロースやジェランガムなどによる薬物の局所滞留性を高める製剤が開発されている。メチルセルロースを含む持続性点眼剤は、熱可逆的ゾル-ゲル相転移特性を利用して、結膜囊での薬物の長時間滞留を可能にした製剤である。ジェランガムを含む持続性点眼剤は、涙液中に含まれるナトリウムイオンと反応してゲル化することで薬物の長時間滞留を可能にした製剤である。