

# AL07 薬物物性と数学モデルを基盤とした医療ニーズに適した新規製剤開発と応用 Design of novel drug formulation for medical needs based on physicochemical property and mathematic model

佐々木 均 (Hitoshi SASAKI)

長崎大学病院 薬剤部 (Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital)

ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System, DDS) は、体内の薬物分布を量的・空間的・時間的に制御することで、薬物の潜在能力を最大限に発揮させる新規の製剤として注目されてきた。薬物動態は、薬物と基剤 (担体) と生体の相互作用により大きく影響され、医薬品の効果や副作用を決定する。DDS を合理的に開発するには、薬物動態における物理化学的・生物学的相互作用を、物性に依存した数学的関係として解析することが重要である。こうした数学的モデルを基盤にして、医療現場の多様なニーズに合わせることで、臨床に必要な真の DDS を開発することができる。本講演では、医療薬科学に基づいた新規製剤開発の研究成果について述べさせていただく。

## 1. 脂溶性プロドラッグの脂質分散系製剤への応用研究

抗がん剤、GABA、 $\beta$ 遮断薬、ステロイドを対象に物理化学的性質の異なる一連のプロドラッグを開発し、脳内移行、皮膚透過、腸管吸収、肝臓移行などの観点から薬物の物理化学的性質と動態・治療効果との関係を示した。さらに、これらプロドラッグを脂質分散系製剤 (リポソームやエマルジョン) に応用し、物理化学的性質と製剤との親和性を指標に、動態や治療効果との関係を明らかにした。特に、抗がん剤マイトマイシン C の各種脂溶性プロドラッグの物理化学的性質が、DDS 特性や担癌マウスにおける動態や治療効果に及ぼす影響を数学的指標で示した。

## 2. 動態を基盤とした局所適用製剤の開発

経皮適用製剤において、基剤と薬物の親和性や適用後の薬物動態を系統的に調べ、臨床使用に適した経皮適用製剤の開発を行った。薬物、製剤の基剤、皮膚の各物理化学的性質を考慮し、熱力学的エネルギー、溶媒パラメータ、Fick の拡散方程式を用いて解析することで、新しい経皮吸収型プロドラッグや新規製剤を設計した。また、プロドラッグ設計と同様の理論を、吸収促進剤の分子設計に応用するという独創的研究に発展させた。

眼における PK/PD モデルを基盤とした眼科用 DDS の開発を行った。物理化学的性質の異なる薬物や蛍光色素を用い、インビトロの角膜透過性やインビボの局所薬物動態の解析を行い、角膜の強固なバリア能と速い組織移行を融合させた新たな眼科薬物動態 PK モデルを構築した。また、緑内障治療薬の眼圧低下効果から、効果 - 眼内薬物濃度関係のヒステリシスを見出し、眼房水の生理的流れと眼圧の関係式を組み込んだ新たな PK/PD モデルの構築に成功した。

## 3. 臨床視点からの自己組織化微粒子製剤の開発

遺伝子・核酸医薬は易分解性で強い負電荷を有する高分子であり、細胞への取り込みや臓器標的化を可能にする DDS 開発が必須である。静電的相互作用や疎水的結合を基盤として、細胞や臓器に標的性を持つ特殊な 3 成分や 4 成分で構築されたコアシェル構造の負電荷微粒子製剤の開発に成功した。この微粒子は医薬品、サプリメント、食品、生体分解性素材で構築されており安全性が高く、無菌的な工程管理が容易で、長期保存も可能である。成分の組み合わせを調整することで、様々な臓器や細胞への指向性も付与できる。マラリアワクチンおよびメラノーマワクチンへ応用し、強い薬理効果を示した。また、担癌モデルマウスの腫瘍や転移を抑制し、生存率を延長させた。臨床使用が期待できる新しいタイプの微粒子デザインであり、日本発の核酸医薬の開発に大きく貢献できることが期待される。