

ホソカワミクロン(株)のDDS受託研究  
 Funded Research of Hosokawa Micron Corporation Using  
 Drug Delivery System Technologies  
 ホソカワミクロン株式会社 マテリアル事業部  
 Material Business Department, Hosokawa Micron Corporation

マテリアル事業部では、生体適合性・生体内分解性 PLGA (Poly-Lactide-co-Glycolide acid；乳酸・グリコール酸共重合体) ナノ粒子を用いた DDS (Drug Delivery System；薬物送達システム) 製剤、医療デバイスに関する研究受託を事業としている。

本事業では、①細胞・動物実験評価用の粒子の小スケール試作に始まり、②①に基づき選別された粒子を GLP 基準安全性・毒性試験用に製造し、さらに、③ 治験用 GMP 製造 (無菌製剤対応) まで行えるプラットフォームを完備している。

PLGA ナノ粒子を使うことで、患部での薬物の吸収性を高めつつ徐放性を発現させ、薬効の増大が期待できるため、医薬品や医療デバイスの開発が進められ、いくつか臨床試験が始められている。

本紙では PLGA ナノ粒子の特徴や DDS 研究例 (表 1) の一部を紹介する。

### 【PLGA ナノ粒子の特徴】

PLGA ナノ粒子は、低分子化合物や核酸医薬などの薬物を封入でき、粒子サイズは用途に応じ数10～数100nmに制御できるなど、以下の特徴がある (図1)。

- ① 吸収性の改善 (ナノ化による生体粘膜への付着性、親和性、浸透性の増大)
- ② 放出性の制御 (有用成分の徐放化による持続的な薬効の発現)
- ③ 細胞取り込み量の改善 (細胞内ターゲティング)
- ④ 生体内での安定性の改善 (酵素分解等の抑制)

PLGA は長期徐放性皮下注射剤「リユープリン」® (武田薬品工業、1989年上市) のマイクロカプセル基材として長年臨床利用されており、基材自体の生体内での高い安全性は実証されている。

### 【DDS研究例】

PLGA ナノ粒子は投与ルートとその投与形態によって、ナノ特異的な DDS 機能が発揮されるように製剤化される。例えば、PLGA ナノ粒子を経口投与 (ラット) すると、本ナノ粒子が消化管粘膜を透過し、粘膜層内や上皮表面に滞留しやすくなることを見出されており<sup>1)</sup>、核酸医薬単体では困難であった経口投与での潰瘍性大腸炎への有効性がマウス病態モデルで示された<sup>2)</sup>。この基礎技術を応用した国家プロジェクトでは、患者 QOL (生活の質) を改善した「PLGA ナノ粒子利用の経口核酸製剤」の基本技術が開発された。

虚血性疾患 (血管狭窄、動脈硬化、重症下肢虚血、肺高血圧症) への臨床応用は江頭らにより検討されている。血管平滑筋細胞の増殖・遊走を制御するスタチンを PLGA ナノ粒子に封入し筋注投与された例では、血管新生能の向上や側副血行路の発達によって下肢虚血部の血流改善効果が、マウス急性モデルやウサギ慢性モデルにおいて報告されている<sup>3,4)</sup>。

### 【医療デバイスへの応用】

虚血性疾患である血管狭窄に対し、「核酸医薬封入 PLGA ナノ粒子積層型バルーンカテーテル」や「PLGA ナノ粒子積層型ステント」などが『医療デバイス』として開発され臨床応用されている。これらは、血管狭窄した炎症部位と接触するデバイス表面に治療因子を封入した PLGA ナノ粒子が積層・コーティングされており、デバイス拡張時に PLGA ナノ粒子が炎症部位へデリバリーされる仕組みである。バルーンカテーテルのウサギ再狭窄モデルを用いた評価では、核酸医薬の細胞内移行性は良く、再狭窄抑制効果が認められていて<sup>5)</sup>、現在、国内治験がアンジェス MG 社により進められている<sup>6)</sup>。

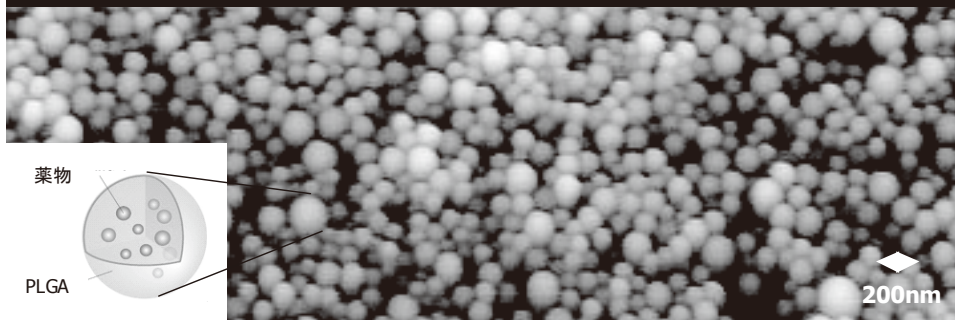
表 1 PLGA ナノ粒子の DDS 研究例

投与部位	標的部位	作用	粒子径	モデル薬物	評価方法	結果 (PLGAナノ粒子の動態)	応用分野	引用
目	結膜内皮細胞	局所	100nm	(蛍光：クマリリン)	In vitro	培養ラット眼輪結膜内皮細胞に貪食	結膜疾患	Pharm Res. 2004. 21 (4) :641-8 (Qaddoumi MG et al.)
鼻	粘膜	局所	<200nm	(GFP) プラスミド	In vivo (マウス)	鼻粘膜に遺伝子発現	鼻粘膜疾患 (アレルギー性 etc.)	J Nanosci Nanotechnol. 2004.4 (8) :990-4 (Kumar MN, et al.)
口	腸管粘膜	全身	400nm	カルシトニン	In vivo (ラット) In vivo	腸管粘膜層に付着。粘膜内に侵入 経口投与後数時間以内に腸管上皮を通過	注射製剤 (ペプチド etc) の代替製剤化	Pharm. Develop. Technol. 2000. 5. 77-85 (岐阜薬科大, 川島ら) Dange C et al. J Control Rel 1990. 13:233-239
口	大腸 (炎症細胞)	局所	200nm	Rolipram	In vivo (ラット)	炎症細胞に効率よく集積、持続的な薬理効果を発揮	炎症性腸疾患	J Pharmacol Exp Ther. 2001. 299:775-781 (岐阜薬科大・川島ら)
肺	肺胞	全身	650nm 200nm	エルカトニン インスリン	In vivo (モルモット) In vivo (ビーグル犬)	ナノ粒子から放出された薬物により血中カルシトニン濃度が低下 ナノ粒子から放出された薬物により血糖値が低下	注射製剤 (ペプチド etc) の代替製剤化	J Control Release. 2005. 102. 373-381 (岐阜薬科大・川島ら) J Society of Powder Technology. 2005.42.11.765-772 (ホソカワミクロン) 第23回日本DDS学会.2007.22.3.356 (済生会中和病院・堤ら)
関節窩	関節窩	局所	265nm	(蛍光：フルオレゼインアミン)	In vivo (ラット)	マクロファージに貪食。炎症性関節滑膜中に移動、滞留	慢性関節疾患 (慢性関節リウマチ変形性膝関節症)	Pharm Res. 2002.19 (2) :132-9 (Horisawa E et al)
血管 (虚血部)	血管内皮細胞	局所 (ステント)	200nm	(蛍光：FITC) (GFP) プラスミド	In vitro In vivo (ブタ)	培養ヒト冠動脈平滑筋細胞に貪食 ステント留置後冠動脈平滑筋細胞内に貪食。遺伝子発現	動脈硬化症 (血管再狭窄抑制)	Jpn J Interv Cardiol.2007.22.3.201-210 (九大医・江頭ら, ホソカワミクロン)
注射	血管内皮細胞	局所	-	デキサメタゾン	In vivo (ラット)	バルーン傷害部の新生内皮形成を抑制	動脈硬化症	Circulation. 1996.94 (6) :1441-8 (Guzman LA et.al.)
皮膚	皮膚	局所	200nm	ビタミンC誘導体	In vitro	ヒト臍上皮膚片 (器官培養) の表皮, 真皮まで送達	経皮製剤 (アレルギー性疾患, 鎮痛 etc.)	J Society of Powder Technology.2004.41.12.867-875 (県立広島大・三羽, ホソカワミクロン)
皮膚	皮膚	局所	200nm	NFkBアコイオリゴスクレオナド	In vivo (マウス)	遅延型アレルギー反応を抑制	経皮製剤 (アトピー性皮膚炎)	The First Asian Symposium on Pharmaceutical Sciences and Technology. 2007.86-89, July 28-30 (阪大医・森下, 愛知学院大・川島, ホソカワミクロン)

## ホソカワミクロン DDS製剤・医療デバイスの受託研究

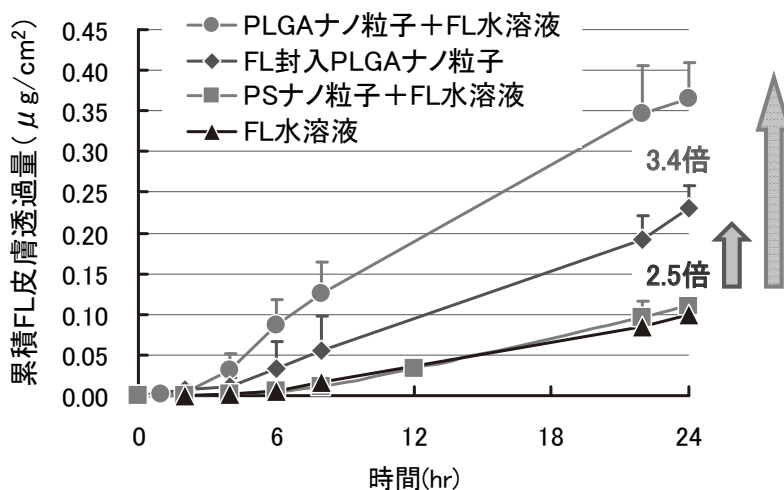
### 【PLGAナノ粒子の特徴】

- ① 吸収性の改善(ナノ化による生体粘膜への付着性、親和性、浸透性の増大)
- ② 放出性の制御(有用成分の徐放化による持続的な薬効の発現)
- ③ 細胞取り込み量の改善(細胞内ターゲティング)
- ④ 生体内での安定性の改善(酵素分解等の抑制)



ご要望の薬物の投与経路・投与方法などに適った“**DDS製剤**”を提案  
「試作」から「安全性試験用」「治験用 **GMP**」製造まで対応可能

図1 PLGA ナノ粒子の特徴とホソカワミクロンの DDS 受託研究



三次元ヒト皮膚培養モデル (TESTSKIN LSE-high, 東洋紡)  
PLGAナノスフェア (179nm, -25mV) 及びPSナノ粒子 (198nm, -46mV) 濃度: 1.0wt%  
FL封入PLGAナノスフェア濃度: 0.2wt% (FL濃度は  $2.5 \times 10^{-3}$ wt% に統一)  
投与液量: 0.5mL, フランツ型拡散セル (0.64cm²), PBS(pH7.4), 32°C

図2 PLGA ナノ粒子による薬物の皮膚透過性促進作用

### 【化粧品・育毛剤への応用・実用化】

PLGA ナノ粒子は皮膚浸透性が良く、加水分解に伴って長時間に亘りその中に内包した薬物を放出することがヒト摘出皮膚片を用いた実験で確認されている<sup>7)</sup>。三次元培養ヒト皮膚細胞モデル (TESTSKIN-high, 東洋紡製) を用いた検証例 (図2) では、蛍光マーカーのフルオレセイン (FL) 単体溶液を塗布す

る場合に比べて、PLGA ナノ粒子に封入することでその24時間後の累積透過量は2.5倍高まった。興味深いことに、FL 水溶液に何も封入していない空の粒子を分散させて塗布しただけでも FL 透過量は3.4倍高まり、同等のサイズと表面電荷を有する生体吸収性ではないポリスチレン (PS) ナノ粒子を分散させた場合にはこのような作用は認められなかったことから、

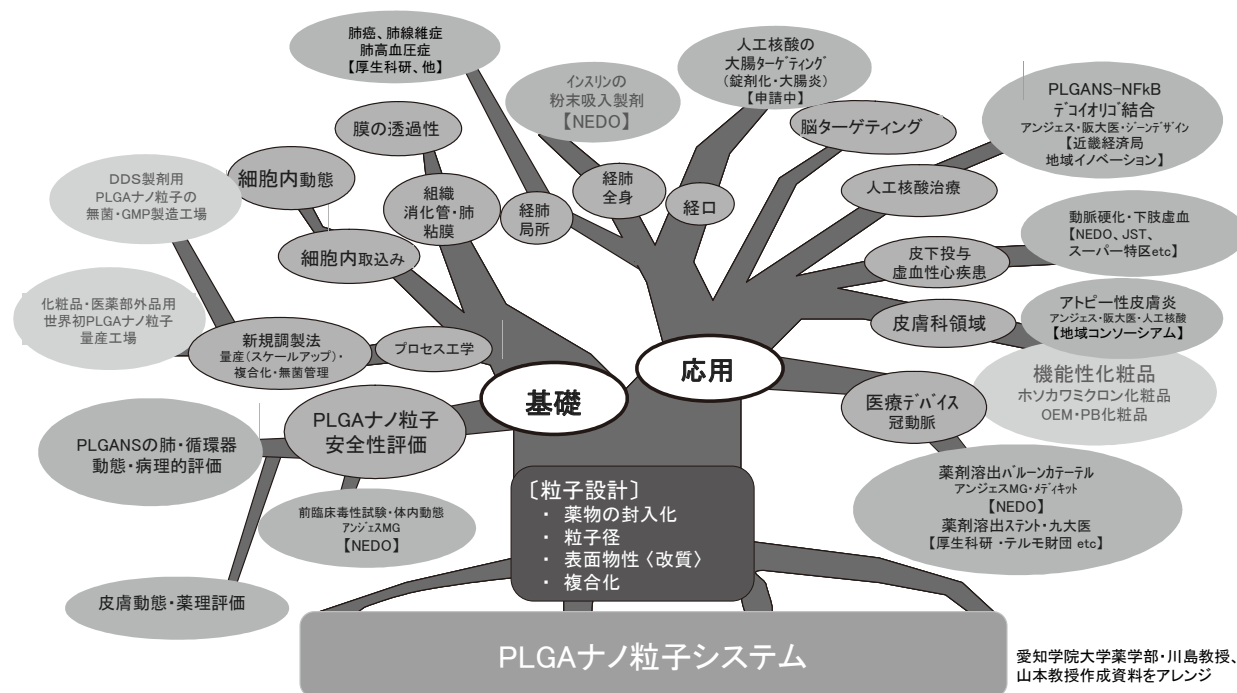


図3 PLGA ナノ粒子の研究・応用例

PLGA 基剤に特有の浸透促進作用があることが示されている。

このような薬物の皮膚浸透性の促進作用に加え、PLGA ナノ粒子の加水分解で生成する乳酸とグリコール酸によって穏やかな角質層の細胞代謝（ターンオーバー）促進作用を有することも確認され、角層バリア機能の改善や美白，アンチエイジングと美容全般を司るターンオーバー制御剤といった副次的な作用も持っている。

現在、機能性スキンケア・スカルプケア用のナノテク技術としても応用し、当社では、スキンケア化粧品 NanoCryosphere® (2004年)，浸透型育毛剤 NanoImpact® (2005年) 等を上市してきた。

これまで構築してきた PLGA ナノ粒子の DDS 技術によって、多様なニーズに対し製造プラットフォームを活用した粒子供給が可能であるので、PLGA ナノ粒子を用いた DDS 開発や、機能性化粧品、育毛剤等の商品開発に興味のある方は、当事業部までお問い合わせください。

参考文献

- 1) Y. Kawashima et al., Pharma. Devel. Tech., 5, 77-85 (2000).
- 2) K. Tahara et al., Biomaterial, 32, 870-878 (2011).
- 3) M. Kubo et al., Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, (2009).
- 4) S. Oda et al., J Vasc Surg., 52, 412-420 (2010).
- 5) 平成20年11月4日，アンジェスMG，メディキット，ホソカワミクロン，HPリリース，<http://www.anges-mg.com/news/pdf/081104.pdf>.
- 6) 平成24年3月28日，アンジェスMG，メディキット，HPリリース，<http://www.anges-mg.com/news/pdf/20120328.pdf>.
- 7) 辻本広行ら，粉体工学会誌，41，867-875(2004).

【お問合せ先】

ホソカワミクロン株式会社  
 マテリアル事業本部 マテリアル事業部  
 〒573-1132 大阪府枚方市招提田近一丁目9番地  
 Tel:072-855-2021, Fax:072-855-2926  
 URL: <http://www.hosokawamicron.co.jp/material/>