

製薬企業における製剤開発と吸収・分布・代謝・排泄

万有製薬 製剤研究所

田村 清

薬物の吸収・分布・代謝・排泄を考える時、製剤技術で積極的に制御できる部分は意外と少ない。経口製剤の場合、消化管内からの吸収量や吸収速度は制御可能であるが、薬物の体内組織への分布、代謝及び排泄は薬物分子自身の持つ内因的特性によって決定されてしまうからである。そこで、製薬企業での製剤研究の大きな部分を占めるのは、医薬品候補化合物の溶解性改善である。特に、構造式が複雑になり薬物がより難水溶性になっていく傾向がある中で、この溶解性改善は業務の一つの柱となっている。溶解性を改善して消化管吸収を高めることで、候補化合物の動物での安全性試験やヒトでの臨床試験をサポートする。具体的には、以下のような研究が実施されている。

- 1) 候補化合物を溶解又は懸濁するベークルの検討及び動物での消化管吸収性試験
- 2) 溶解性を改善した臨床試験用製剤の開発

一方、薬物のコンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニング技術の普及・進化によって、吸収・分布・代謝及び排泄という点で好ましい特性を薬物自身の化学構造に入れ込むことが、以前に比べると比較的容易になってきた。こういった製剤技術に依存しない医薬品開発パラダイムの流れの中で、製薬企業の製剤開発は、ドラッグデリバリーシステム（DDS）が注目を浴びたここ 10~20 年来とは異なる歩みを始めたように思われる。具体的には、夢のような DDS 技術を追いかけるのではなく、実際の製品としての使用に耐えうる確立され製剤技術（現実的な DDS?）を駆使して、臨床ニーズやビジネスニーズに重きを置いた新たな価値の創造を進めているように思う。次章の「提言」のセッションでは、こうした製薬企業の新しい歩みについて述べてみたい。

製薬企業における製剤開発の新しい流れ

万有製薬 製剤研究所

田村 清

前章で述べたように、製薬企業の製剤開発はより現実的で臨床ニーズやビジネスニーズに重きを置いた方向に向かっているように思う。その事例を以下に紹介する。

1. 経口吸収性の向上・制御及びその品質保証

経口製剤での薬物の吸収性改善は確立された技術分野であり、製薬企業ではこれらの技術を利用した製品を多く開発している。全医薬品の約 60% が経口製剤であるため¹⁾、製剤研究が最も力を発揮できる分野の一つである。

パネルディスカッションでは、私どもの会社である米国メルクで市販している製品で、経口吸収性を改善した製剤技術の事例を示す²⁾。製品が流通する期間（通常製造日から 2 年から 3 年）に渡って製剤の品質が変わらないこと保障することも、製薬企業が経口吸収性を保障するための重要な仕事である。近赤外分光法（NIR）を用いて錠剤中の薬物結晶転移をモニターし、経口吸収性の確保に繋げる試みについても紹介する³⁾。

2. ユーザーフレンドリーな製剤の開発

「一粒で 2 度おいしい」というキャッチフレーズが 30 年ほど前にコマーシャルであったと思うが、一つの化合物で何度おいしい思いをするかが、医薬品ビジネスとして重要な位置を占めるようになってきている。そのための戦略の一つが、医薬品の剤形展開である。剤形展開をすることによって、他社競合品や後発医薬品との差別化が可能となり、より持続的に利益を確保することができる。ここ 10 年来、数多くの製薬企業や DDS ベンチャー企業で開発が進められた口腔内崩壊錠技術などは、その代表的なものである。高齢化社会を迎えるにあたって、飲みやすい剤形というキャッチフレーズで多くの製品が上市されている。また、コンプライアンスの向上を目的とした、一日一回タイプや一日二回タイプの放出制御製剤も剤形展開の典型例である。

武田薬品の 1 ヶ月持続型の *Lupron Depot* も、ユーザーフレンドリーな製剤の一つと位置づけられる⁴⁾。生分解性ポリマーからなる埋め込型製剤で、前立腺肥大症や前立腺がんの治療薬として患者さんを毎日の注射から解放した。禁煙用のニコチン経皮パッチや狭心症治療薬のニトログリセリン経皮パッチも、患者さんのコンプライアンス向上や治療効果の向上に貢献している⁵⁾。舌下錠や経鼻・経肺投与などの製剤技術も含め、上記の製剤技術分野は製品に応用できる技術という点において十分に成熟してきており、引き続き製薬企業にとっての重要な技術ツールになると思われる。

3. 経口配合剤の開発

生活習慣の欧米化と人口の高齢化の流れの中で、2種類以上の医薬品を配合した経口配合剤の開発が増加してくると思われる。成人病疾患（肥満、糖尿病、高血圧など）を患っている患者さんの多くは、一つの疾患だけでなく複数の疾患を併発している⁶⁾。例えば、肥満症の患者さんは高コレステロール血症、高血圧、糖尿病や心疾患系の病気を併発するケースが多く、糖尿病患者さんは動脈硬化症や糖尿病性腎症を併発しているケースが多い。そのため、こういった患者さんの多くが複数の薬を同時に服用している。

経口配合剤の具体例としては、ファイザーが発売した「カデュエット (Caduet)」がある⁷⁾。この配合剤は高血圧治療薬「ノルバスク」と高コレステロール血症治療薬「リピートル」の合剤で、二つの異なる疾患である高血圧と高コレステロール血症を一つの錠剤で治療できる医薬品である。武田薬品では、2型糖尿病治療薬として「アクトス」と「メトフォルミン」という作用機序の異なる薬剤の合剤をFDAに申請している⁸⁾。我々米国メルクもアンジオテンシン II 受容体拮抗剤である「ロサルタンカリウム」と利尿剤「HCTZ」の合剤を発売している⁹⁾。

4. おわりに

日本を含め世界の製剤技術研究やDDS研究には多くの技術分野が存在し、大学、ベンチャー企業及び製薬企業の多くの研究者が、現在でも日々努力を重ねている。その中から、今後もいくつかの技術が実用化できるレベルに育ってくるものと思う。製薬企業は、生き残りをかけた世界競争にさらされている。夢のようなDDS技術を追いかける余裕をなくしたのも事実であろう。確立され製剤技術を駆使して、臨床ニーズやビジネスニーズも考慮した製剤開発、剤形展開に軸足を置きながら、同時に、これらの新しいDDS研究の進展を横目で観察し実用化のチャンスを虎視眈々と狙っている、というのが現在の製薬企業の実態ではないかと思う。

参考文献

- 1) 橋田充: 医薬品開発と製剤設計、経口投与製剤の設計と評価 薬業時報社 橋田充 編集 6-7 (1995)
- 2) Y. We *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **285**, 135-146 (2004).
- 3) M. Miyazaki *et al.*, in preparation
- 4) <http://www.takeda.co.jp/english/history/index2.html>
- 5) 独立行政法人工業所有権情報・研修館 編集: 平成16年度特許流通支援チャートドラックデリバリーシステム
- 6) 日本臨床 63 巻増刊号 2 621-641 (2005)
- 7) Pfizer Press Release, February 6th, 2004
- 8) Takeda Press Release, October 29th, 2004
- 9) A. H. Gradman *et al.*, *AJH*, **15**, No. 4, A115 (2002)