

# 創薬・創剤研究の現状と問題点：製剤

アステラス製薬(株) 製剤研究所

迫 和博

## 1. はじめに

ブロックバスターを市場に出すまでに巨額の開発費と相当の時間が必要とされている昨今では、イノベティブな創薬活動以外にも、安価なジェネリック品の開発や DDS 技術による新製品開発が期待されている。薬物体内動態を制御する DDS 技術を代表とする製剤技術は、薬物の本来有するポテンシャルを引き出し、適正な薬物療法を提供することを目的として開発される。また、製薬企業にとって DDS 技術のもう一つの役割は、製品価値の最大化への貢献である。すなわち、化合物の欠点をカバーすることによる創薬スピード・確度向上への貢献であり、既存薬物の臨床効果増強・副作用軽減・利便性向上を目的とした追加剤形上市によるマーケットの拡大および製品寿命の制御（ライフサイクルマネジメント）である。

このような利点があるにもかかわらず、DDS 技術を適用した製品開発の機会は必ずしも多いとは言い難い。ここでは、弊社で開発した経口 DDS 技術およびそれらを用いた製品開発を例にして、創剤研究の現状と問題点について考察する。

## 2. 投資とニーズ

企業における創剤研究にもさまざまな制約がある。その際たるものが、投資に対して十分なニーズがない、あるいは商業的効果が期待できない、所謂「開発に値しない」とされる事例である。

例えば、経口徐放製剤化においては、単に日内の投与回数の低減に基づくコンプライアンスの改善だけでは製品価値向上につながらず、治療効果増強や副作用軽減等の臨床効果を有する高付加価値製剤を要求される場合が多い。一方で、DDS 技術を導入した製剤が通常製剤よりも有意に臨床効果を改善し、その効果が市場で受け入れられるかについては、技術性能だけではなく薬物特性に因る処も大きい。通常製剤以上の臨床効果を期待できた場合でも、相当の臨床試験が必要となり開発費用は増大する。技術を新薬に適用した場合には、一般に通常製剤よりも長い開発期間が必要になる。時間を含む開発費用に対して、相当以上の利点を示せなければ、DDS 技術を適応した製品開発の機会を損失することにもなる。DDS 適用製品の開発には、開発費用・時間に見合うニーズが必要である。

## 3. 開発機会

ニーズが生じた後に初めて検討を開始するのでは、時間的な猶予がなく開発機会の損失にも繋がることから、ニーズ出現時に必要な技術を有していることは開発機会を増大する。したがって、新規技術獲得のために、一定割合の基盤研究を確保することは企業にとって重要である。一方で、「開発に値しない」基礎研究に避ける時間は限られており、この限られた時間を有効に活用したい。

弊社では、経口投与製剤に関する DDS 技術を集中して開発してきた。弊社の製品構成が

経口製剤が中心であり適用機会が多くなること、および自社開発を進めることにより、技術完成度を高めると共に、自社製品価値最大化に貢献できることが主な理由である。また、技術開発領域を集中することによる知識集積・ノウハウの獲得や、設備投資の機会減も理由である。弊社が開発した経口利便製剤としては、口腔内で速やかに崩壊する WOWTAB が代表であり、苦みマスキング技術との組み合わせで適用可能薬物を拡大している。経口徐放 DDS では、結腸での薬物放出を安定化することにより持続吸収を可能とした OCAS 技術を核として研究を進展させている。局所治療を用途の一つとする結腸放出製剤 CODES は、消化管上部で分解するペプチド等の吸収促進への応用も期待できる。また、薬物の消化管内相互作用を回避することによる新規な吸収促進技術 PEER もユニークな作用を示す。これらの技術を駆使し、自社および他社薬物の製品価値最大化に貢献できることを期待している。

#### 4. 技術適応の目的

吸収促進技術は、体内に送達する薬物量を増加させることにより薬理効果の増加を期待し、また吸収されない薬物による消化管刺激の低下や吸収変動による効果のバラツキを減少させることを目的とする。したがって、吸収効率の良い DDS 技術の適応が有効な手段となることは明白である。

しかしながら、吸収促進の目的が、錠剤サイズ・投与容量の低下等、飲み易さの改善にあるならば、使用した添加剤が原末減少量よりも少なくなることが必要がある。また、吸収促進の目的が原末コストの低減にあるならば、使用する添加剤の価格・量、設備投資を含む生産設備にも自ずと制限がある。勿論、開発難易度は開発コストにも連動する。難溶性薬物の可溶化に水溶性高分子を用いた固体分散体の手法を選択した場合には、添加剤としては使用する高分子のみならず、錠剤崩壊に必要な崩壊剤も含有することが一般的である。その上で、最終剤形としての錠剤サイズ、あるいは添加コスト、生産コストが目的に合致しているかが、技術採用の指標となる。

以上のように、DDS 技術適応が期待されている本質を捉え、その目的を達成する技術選択、技術開発が重要である。性能以外にも多くの制約が存在しているのである。

#### 5. 塩酸タムスロシンの製剤化

塩酸タムスロシンは、前立腺・尿道平滑筋に選択性の高い  $\alpha 1$  受容体遮断薬であり、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬である。既に顧客満足度の高い 1 日 1 回型徐放カプセルとして開発されているが、新たに製品価値最大化を目的とした 2 つの新剤形を上市しているので紹介する。

##### 5-1. 口腔内崩壊錠（ハルナール D）

嚥下能力が低下している高齢者や服薬時に外出しているビジネスマン等には、服用しやすい剤形の開発が強く望まれており、国内では口腔内崩壊錠の開発を行った。

弊社が開発した口腔内崩壊錠 WOWTAB® (Without Water Tablet) は、乳糖やマンニトールのような成形性の低い糖類をマルトースやマルチトールのような成形性の高い糖類で造粒し、低圧で圧縮成形後に加湿乾燥処理を施すことにより、非晶質化した糖類を結晶化させること

を特徴とする。成形性の高い糖類が架橋構造を作り錠剤強度を高める一方、成形性の低い糖類は水と接触すると速やかに崩壊し、優れた口腔内崩壊特性を示す。本技術は特殊な機器を用いることなく標準的な生産設備にて製造することができるため、製造性やコストパフォーマンスの観点からも有用である。口腔内でざらつきを感じない粒子サイズの徐放顆粒を WOWTAB 技術と組み合わせることにより、口腔内で速やかに崩壊し、消化管内で徐々に薬物溶解するハルナール D を開発した。

## 5-2. 持続吸収型徐放製剤 (Omnice Ocas)

欧州では、食事の影響低減および夜間効果の増強の潜在的ニーズがあり、より安定した血中濃度を達成する製剤の開発を行った。新規持続吸収型経口徐放システム OCAS<sup>®</sup>(Oral Controlled Absorption System)を適用した新製品 Omnice-Ocas<sup>®</sup>を欧州にて上市した。製品名に製剤技術名が冠されたことはこれまでに例をみないことであり、製剤研究従事者として誇りに思う。

OCAS は、これまで薬物吸収部位として重要視されていなかった結腸を含めた消化管全域における薬物吸収を可能にした革新的な製剤技術である<sup>1)</sup>。経口徐放製剤は一定時間消化されず薬物放出が継続するように設計されることから、消化管内を徐々に下降し、未放出の薬物を残したままで服用後 5～8 時間で結腸に到達する<sup>2)</sup>。結腸内部は水分が少なく薬物放出が困難な環境であり<sup>3)</sup>、消化管内で長時間一定速度で薬物放出することは困難となる。これに対して、OCAS は消化液が多量に存在する消化管上部滞留中に十分に水を吸収して錠剤内部までゲルを形成することにより、水分が少ない消化管下部に製剤が移行した後もゲル層の継続的な溶解・侵食により持続安定的に薬物を放出する。OCAS の基本組成は主薬、ハイドロゲル形成基剤およびゲル化促進剤からなるマトリックス錠であり、混合した組成物を流動層などで造粒したのち打錠するという一般的な製法により製剤化することができる。消化管運動に耐えられる製剤強度を得るためにハイドロゲル形成基剤としては分子量の大きな水溶性高分子ポリエチレンオキサイド(PEO)を、製剤内部への水の浸透を高めるゲル化促進剤としてはポリエチレングリコール(PEG)等の水溶性の高い添加剤を選択する。

OCAS を適用した Omnice Ocas は、従来徐放製剤よりもピーク/トラフ比の小さい血中薬物濃度推移を提供し、起立性貧血などの潜在的な副作用発現を抑制するとともに、投与量増加の可能性や長時間にわたり安定な薬効を発現する可能性を示す。食事の摂取による血中薬物濃度への影響も受けにくくなり、服用コンプライアンスの観点からも高い安全性が期待される。カプセルとは異なり、ゼラチンフリーである。徐放製剤化の利点である服薬回数の減少は得られないものの、先述の利点により新製品は好評を得ている。

## 6. 製剤技術による製品開発と今後の展開

新たに開発された製剤技術を製品として開発していくためには、いくつかの検討事項が必要となる。技術的側面からは、ヒトにおける機能性の確認または予測、汎用可能な薬物スペクトルの確認、スケールアップ等の製造性に大きな問題がないか見込むこと、そして強い特許保護が重要であり、これらの確認なしに開発のステップに進むことは困難である。技術に見合う薬物を選択することが重要であることは言うまでもないが、臨床試験等によりその薬物療法における臨床価値を科学的に確認する必要がある。これらのステップを経て、よう

やく新製品として医療現場へ提供可能となる。製品価値を確認できなければ、このサイクルが循環することになるので、技術的価値と臨床的価値を上手く創製することが重要となる。また、一旦開発された製剤技術は、別の適応可能な薬物を選択することにより複数の製品開発につながる可能性を有する。OCASによる徐放製剤開発では、塩酸タムスロシン以外にも、いくつかの自社薬物への適用可能性を検討中である。さらに、技術的な応用展開としては、時限放出型製剤として時間薬理的な利用<sup>4)</sup>や併用薬剤との薬物相互作用回避への利用<sup>5)</sup>等の研究も進行中である。

## 7. おわりに

経口徐放製剤の潜在的利点として、安定的血中薬物濃度の達成による副作用の軽減や薬理効果の増強、患者の服用コンプライアンスの改善等が挙げられる。米国では、ノンコンプライアンスによる損害は年間1000億ドル以上と推定されており、服用コンプライアンス改善可能な徐放製剤は治療効果の確保、治療期間の短縮等の観点で医療経済的にも有用であると考えられる<sup>6)</sup>。また、新薬開発とは異なり、一旦開発されたDDS技術は複数の薬物に対して有効であることが多い。OCASを適用した塩酸タムスロシン製剤は既に欧州にて承認申請されたが、自社薬物・他社薬物への更なる適用可能性を検討中である。日本発のDDS技術がグローバルに商業展開していくこと、そしてその技術による医薬品が実際の医療を通して患者のために、そして経済を通して社会に貢献していくことを期待して、研究開発活動を続けていきたい。

## 参考文献

- 1) K. Sako, H. Nakashima, T. Sawada and M. Fukui. Relationship between gelation rate of controlled-release acetaminophen tablets containing polyethylene oxide and colonic drug release in dogs. *Pharm. Res.*, 13: 594-598 (1996).
- 2) S. S. Davis, J. G. Hardry, and J. W. Fera. Alimentary tract and pancreas: Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 27:886-892 (1986).
- 3) K. Sako, T. Mizumoto, A. Kajiyama and T. Ohmura. Influence of physical factors in gastrointestinal tract on acetaminophen release from controlled-release tablets in fasted dogs. *Int. J. Pharm.* 137:225-232 (1996).
- 4) T. Sawada, H. Kondo, H. Nakashima, K. Sako and M. Hayashi. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy. *Int. J. Pharm.* 265: 55-63 (2004).
- 5) T. Sawada, K. Sako, K. Yoshihara, K. Nakamura, S. Yokohama and M. Hayashi. Timed-release formulation to avoid drug-drug interaction between diltiazem and midazolam. *J. Pharm. Sci.* 92:790-797 (2003).
- 6) 迫和博, 医療経済と創剤研究, 医薬品相互作用研究, 24: 27-30 (2000).