

製薬産業の現状と課題（創薬技術，創剤技術そして製薬技術）

Current Status and Objectives on Technologies in Pharmaceutical Industry

伊吹 リン太

IBUKI Rinta

立命館大学総合科学技術研究機構

客員教授

Professor

Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University



21世紀における日本の繁栄を支えるのは20世紀同様モノ造りであり，その一つが世界の人々に健康を届ける製薬産業であろう。薬のモノ造りを支える技術は創薬技術，創剤技術，製薬技術が融合して初めて具現化し，世界の患者さんに価値ある薬剤を届けることが可能となる。日本はこれまでかかる創薬，創剤そして製薬技術の進歩に少なからず貢献してきた。一方，各技術の更なる発展には各々課題が存在し，この課題を克服してこそ日本の製薬産業に未来は存在する。ここでは創薬技術，創剤技術，製薬技術について各々の現状と課題について解説する。

The Monozukuri, a manufacturing technology, that contributed to Japanese progress in the 20th century will also support Japanese prosperity in the 21st century. One of such Monozukuri is definitely a pharmaceutical technology that can offer health to the people all over the world. The technology of pharmaceutical Monozukuri that delivers valuable medicines to the world can be created with fusion among the technologies of drug discovery, drug delivery system and pharmaceutical manufacturing. Japan showed some contributions to development of those technologies until now. However, in each technology there are technical barriers to be overcome for the further progress and Japanese pharmaceutical industry can survive by providing some feasible solutions to those barriers. This paper describes the current status and objectives on the technologies of drug discovery, drug delivery system and pharmaceutical manufacturing

はじめに

1990年以降この30年は日本にとって失なわれた30年と評される。確かに30年前，日本の一人当たりのGDPは世界3位を誇り，IMD (International Institute for Management Development) 世界ランキングは第1位であった。それが2020年には前者が23位，後者が34位と過去の栄光には程遠い。30年前に日本が世界のトップに立てた背景には，日本独自のInnovationとGlobalizationが存在したと筆者は考える。Innovationでいえば日本は改良型技術によるモノ造りが得意であり，Globalizationでいえば日本を基盤とするInternationalizationであった。そしてその後日本的Innovationは世界に通用しにくくなり，価格競争の前にそのプレゼンスを失った。今や改良型モノ造りではなくまさしく独走型モノ造りが世界を牽引する。そして市場はまさにInternationalではなくGlobalに展開しなければならない。

生産人口の減少，超高齢化社会を迎える中，この危機的状

況から日本を救い出すものは何か？ その一つはまさしく世界の人類に貢献し，世界をリードしうるモノ造り産業を再興することにある。その意味で世界の人々を病から救い健康を増進する製薬産業はGlobalに市場を有しそして本分野で実績を有することより，モノ造り再興の一端を担うことが期待される。製薬産業を支える技術としてはどうしても新薬開発，いわゆる薬物を創出する創薬技術が注目される。勿論創薬は重要であるがそれだけでは薬は生まれない。薬物が体内において薬剤から適切に放出される創剤技術 (Drug Delivery System：以下DDS)そして薬物，薬剤を高品質で大量に製造する製薬技術が総合的に機能してはじめて価値ある薬が患者さんのもとにTimelyに届けられ，役立つことができる。以下，各技術の現状と課題について私見を述べる。

創薬技術

よく知られているが日本は新薬を創出できる数少ない国の

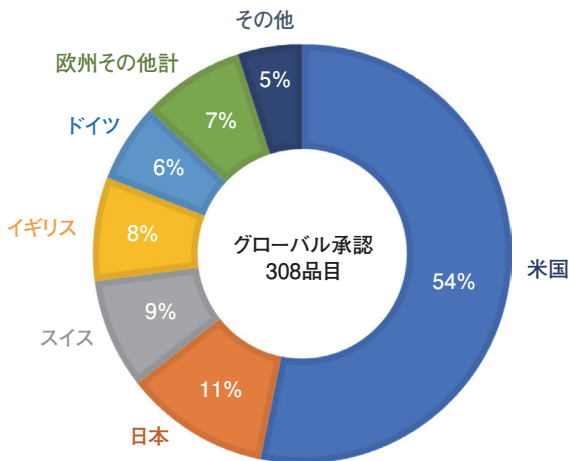


Figure 1 Ratio on number of new active ingredients developed by each designated country and approved globally between years of 2010 and 2019 (欧州その他計はデンマーク、イタリア、フランス、ベルギーの合計)
出所：PMDA, FDA, EMAの各公開情報、Clarivate Analytics Cortellis Competitive Intelligence
出典：医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.62(2021年3月)をもとに作成

一つである。Figure 1には2010年から2019年までの国別新薬創出数を示したが、日本は世界第2位の新薬を創出できる国であり、この傾向は1990年から変わらず推移している。しかしながら今後創薬技術においてもその手法が変化中、日本の製薬産業もこれに対応していかなくてはならない。それでは一体創薬技術にどのような変化が起こったのか？

最近創薬の領域ではモダリティというTermがよく用いられるが、端的に言えばモダリティとは低分子医薬、ペプチド(中分子)医薬、抗体医薬、核酸医薬、細胞医薬、再生医療といった治療手段のことである。20世紀まではその治療手段として低分子医薬が主流であったが、21世紀になって様相は一変する。まずは抗体医薬、核酸医薬の台頭である。よくいわれるが、低分子化合物で新たに治療できる疾患はますます少なくなり、未だ治療薬が見出されていない疾患は抗体医薬や核酸医薬が新たに適用されることになった。さらには、従来の創薬技術だけではなく細胞医薬や再生医療といった様々な最新テクノロジーを巻き込んだアプローチもいよいよ本格化となる。即ちこれがモダリティである。日本はこれに対応できるのであろうか。幸い本邦はiPS細胞研究のお家元であり、また多彩な創薬先進技術研究も展開されている。従来の製薬企業の枠を無くし、多くの先進技術が結集しうる組織を作ること、これが今後の創薬を進化させる創薬医療技術のモデルであろうか。

創剤技術(DDS)

創剤技術(DDS)とは薬物分子を体内のこれを必要とする組織に必要な量を送達する薬剤を創る技術である。世界的にも創剤開発研究は20世紀後半に積極的に展開され、薬物の治療効果を高め、副作用を低減するとともに、患者さんの利

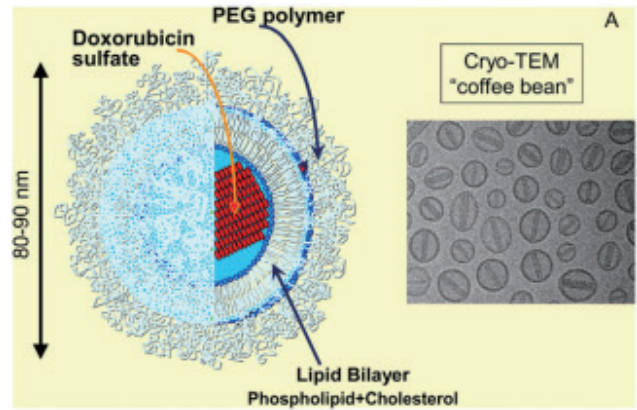


Figure 2 Pegylated liposomal doxorubicin. Left panel: schematic drawing of liposome; left panel: CryoTEM picture liposomes with characteristic rod precipitate (doxorubicin sulfate) and ovoid shape. (Quoted from Gabison, Patil and La-Beck)^[1]

便性を高めることにも貢献した。例えばドキシル[®]という抗がん剤が2000年に上位置されたが、これはドキシソルピシンという比較的古い抗がん剤をリポソームという約100 nmのリン脂質からなる小胞体(Figure 2)に含有させて静脈内投与すると、水溶液投与に比べはるかに癌組織への送達率を高めた、という薬剤である。リポソームの外層はポリエチレングリコールで被覆されているが、このためリポソームがマクロファージからの認識、補足から逃れることができる。またその大きさが100 nmであることより癌組織では新生血管より漏れ出し、癌組織への移行を高める。こうした工夫で水溶液の静脈内投与に比較して本リポソーム製剤を静脈内投与後におけるドキシソルピシンの癌組織への移行率が飛躍的に高まることが明らかとなった^[1]。ここで特筆すべきはがん組織への送達率を飛躍的に高めることで、他の健常組織への移行量を低減し、副作用の発現を抑えることにもつながる。

一方薬物を持続的に体内に送り込むことにより、投与回数を減らして患者さんへの負担を軽減し利便性を高めることもDDSの代表的な機能である。その代表例ともいわれるDDSが、日本の研究者によって開発され1990年代に上市された。ホルモンアナログであるリユープロレリン酢酸塩を含有する注射剤で前立腺がんを主として治療するDDS、即ちリユープリン[®]である。本DDSは薬物を含有する生解性高分子よりなる大きさ数十 μ mの小胞体(Figure 3)で、これを一旦体内に皮下注射すると3か月間にわたり薬物を持続的に放出し続ける。本DDSの登場により、これまで通常の水溶液注射剤では1日1回の投与であったものを、3か月に1回の投与で同等の治療効果を得ることが可能となった^[2]。

またこれまで注射剤でのみ投与可能であったタンパクを他の投与ルートにより体内に送達するDDS研究も20世紀後半には積極的に行われ、21世紀にはインシュリンを経肺ルートから投与可能なデバイスも上市された。一方20世紀後半には経口薬を皮膚から經由して体内に送達する経皮製剤技

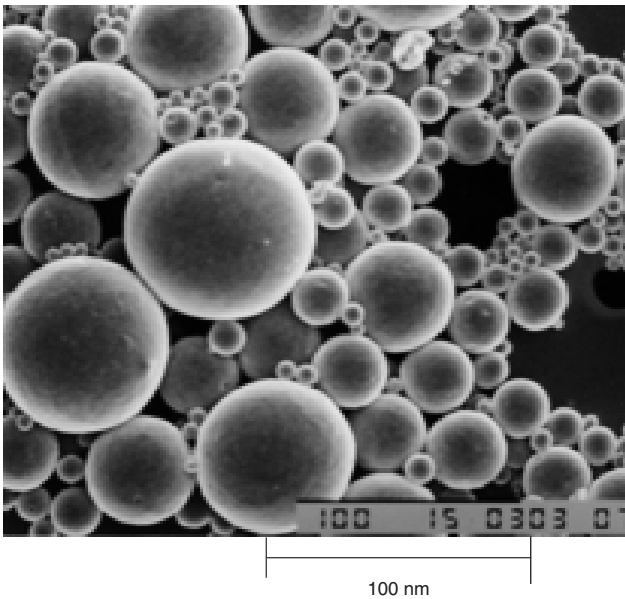


Figure 3 Scanning electron micrograph of LPGA microspheres containing Leuporelin acetate. Gifted by Dr. Hiroaki Okada.

術もいろいろな薬物に適用され、汎用されている。このように新規投与ルートによる患者さんの利便性改善はまさにDDSの真骨頂であった。

経口剤の領域でも創剤技術の研究開発は盛んに展開された。その最たるものが水に溶けない薬を溶解させ、消化管からの吸収を高める技術であった。20世紀後半、低分子薬の開発ではその薬効を高めるため、多くの疎水性置換基を分子に導入する試みがなされた。そのためこれまで見られなかった薬効が持たされたが、その一方で分子量が増大するとともに疎水性が飛躍的に増大し、殆ど水に溶けない薬物分子が多数創生された。即ち界面活性剤で無理やり溶かし評価する *In Vitro* では微量で薬効を発揮するが、*In Vivo* では消化管では溶解せず結果として全く吸収されないため薬効が発揮できない。例えば水への溶解度が1 µg/mlの薬物の臨床投与量が10 mgの場合、これを100 mlの水とともに投与しても、胃の中では僅かに0.1 mg (投与量の百分の一)しか溶解せず、殆どの薬物は便より体外に排出されてしまう。こうした状況を解決されるべく開発された技術が固体分散技術である。この技術は薬物分子を水溶性高分子の分子構造内にアモルファスとして分散させるもので、経口投与後胃の中で水溶性高分子から解き放された薬物分子が溶解度以上の高濃度で溶解し、小腸で大部分が吸収されることを可能とする。筆者自身も臓器移植に用いられる免疫抑制剤タクロリムス (Figure 4) の経口剤開発に携わったが、本薬物も水に溶けにくい薬物であり、その製剤設計には固体分散技術が応用された。Figure 5には本薬物を結晶粉末のまま固体分散処理によりアモルファス化した粉末をイヌに投与した後の血漿中濃度時間推移を示したが、固体分散技術により本薬物の経口吸収が著しく改善されていることがわかる^[3]。さらに言えば本技術は単に薬物の投与量を低減させるのみではなく、個体間の吸収率変動を小さ

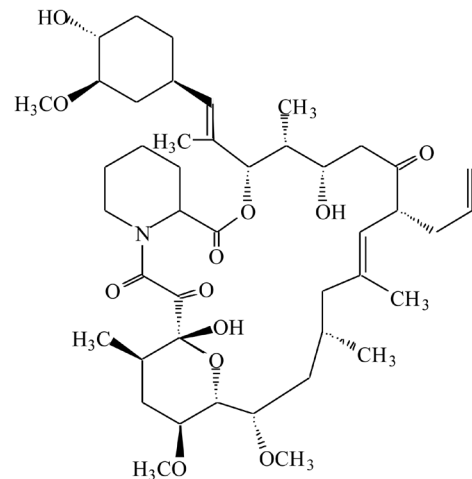


Figure 4 Chemical structure of Tacrolimus. Mw:822.05

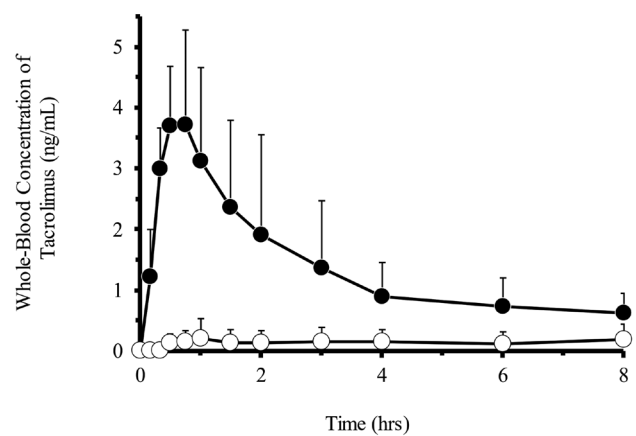


Figure 5 Time course of blood level of Tacrolimus after oral dose of crystalline powder or solid dispersion powder in dogs at a dose of 3.2 mg/kg. Gifted by Dr. Kazunari Yamashita.

くし、結果として患者間での有効性を高めるとともに副作用の発現を低下させるという効果ももたらす。

ここで筆者とタクロリムスの創剤開発について少し述べておきたい。タクロリムスはもともと免疫抑制作用を基に臓器移植時における移植拒否を抑制する薬物として開発されたが、その後多くの自己免疫疾患にも適用する臨床開発が実施された。そのため経口剤以外にも多くの製剤が開発され世界中で使用されるに至ったが (Table 1), その全てに関わることができたのは筆者にとって大きな経験となった。本薬物が非常に水に溶けにくいという物性を有するこ

Table 1 Dosage forms developed for Tacrolimus and its first year approved all over the world

剤形	領域	世界初承認時
注射剤	移植	1993
経口剤 (速溶剤)	移植, 関節リウマチ等	1993
経口剤 (小児用顆粒剤)	移植等	2001
経口剤 (持続性製剤)	移植等	2008
外用剤	アトピー性皮膚炎	1999
点眼剤	春季カタル	2008

とよりいずれの製剤開発も一筋縄ではいかなかったが、そこが創剤に対する研究冥利であったといまさらながら感じられる。

こうした創剤開発研究は20世紀終盤に最盛期を迎え、多くの有用なDDSが開発された。ところが21世紀になるとこうしたDDS開発研究はだんだん下火となり、最近では画期的な創剤技術は見当たらない。これも創薬技術と同様できるものはやりつくし、これまでの技術延長ではもはや新しい技術は創生されないのであろう。創剤技術の世界もモダリティ変革が求められ、まさに医薬工連携の出番でもある。本邦においてもこうした動きが加速されるのか、まさにこれからが正念場となる。

製薬技術

創薬技術が踊り場を迎え、そして創剤技術が停滞する中、今製薬領域で注目されるのが薬物あるいは薬剤を高品質で効率よく生産する製薬生産技術の動向である。これまで製薬産業は労働集約型産業の典型であり、自動化、無人化が遅れている産業とされていた。その原因として考えられるのがこの業界の特徴である多品種少量生産故であろうか。さらに製造工程が多岐にわたるとともに複雑であり、また薬剤に高品質が求められることにより製造条件が厳しく設定され、その結果高度の製造環境が必要となる。それだけにレギュレーションの制約も厳しく、こうした環境が自動化、無人化の遅れの原因となっていた。

しかしながら一方でこうした労働集約型産業でたびたび問題になるのがヒューマンエラーによる品質問題の発生である。最近でも経口の水虫剤に睡眠剤が混入するという信じられない事案が生じたのはこの典型でもある。こうした問題に対し、21世紀になってから医薬品の高度な品質を担保するGlobalな取り組みがなされてきた。その一つがICHガイドラインの中で議論されたQuality by Design即ち、『品質は作り上げるものである』というコンセプトである。このコンセプトは医薬品の品質が製造後の品質試験でのみ保証されるものではなく、医薬品の製造工程が科学的に堅牢な領域で設計されかつ管理されておりその結果医薬品の品質が保証される、というものである。これをソフトな取り組みとするならば、ハードな取り組みとは製造工程の自動化、無人化である。一言で自動化といっても単にロボット等の製造技術導入のみで達成されるものではない。製造技術のみならず、その製造が問題なく各工程で進行していることをWatchする自動計測技術も当然必要になってくる。さらに完全無人化となれば製造中に逸脱傾向が生じた場合これを補正して正しい工程にもどす制御技術も要求される。

こうした製造技術、自動計測技術、制御技術の融合は多く

の分野（例えば飛行機の自動操縦システム）で日常化されているが、製薬の分野で21世紀になってからようやく検討が開始された。その中で最も先行しているのが、経口固形製剤（錠剤）の製造法、いわゆる連続生産と呼称される製法である。本製法は、『薬物及び添加剤の秤量及び切り取り⇒混合⇒造粒⇒滑沢剤の添加と混合⇒打錠⇒検査』の各工程が無手下連続的に進行し、錠剤が製造される。ちなみにこれまでの常法では各工程が逐次的に行われ、その都度、何らかのヒトの関与があり、ヒューマンエラーが生じる素地が生じていた。これに対し連続生産では、各工程が連続的に行われ、かつ各工程で重要パラメーター（例えば薬物濃度、水分量など）が非破壊、非接触で同時計測されることにより、工程での品質保証を可能とする。さらには1錠毎の錠剤含量を同時計測する検討も進んでいて、製造後の品質試験なしでの出荷も可能となってきた。こうした錠剤の連続生産は2015年に米国で初めて承認され、その技術を応用した製品承認数は本邦も含めて年々増加している。なお現在上述した自動計測に汎用されているのは近赤外分光法（near-infrared spectroscopy, 以下NIR）が主であるが、錠剤中の薬物含量が低下するなか、NIRより定量感度に優れるラマン分光法の活用も今後期待される。

以上高品質の医薬品製造を支える製造技術及び自動計測技術の重要性について述べてきたが、日本におけるこれら技術のポテンシャルは非常に高い。一方錠剤の自動化・無人化製造システムが促進されれば、設備さえ整えられれば世界のどこでも高品質の医薬品が製造でき、広く人々に供給することが可能となる。日本の本分野での技術革新が世界の人々の健康にあまねく貢献することを切に期待する。

おわりに

製薬産業の現状と課題について、創薬技術、創剤技術（DDS）、製薬技術の点から私見を述べてみた。世界の人々の健康増進のために各技術がますます進歩して止まないことを希望する。即ち創薬技術においては未だ薬物のない疾病に対する新薬が創出され、創剤技術においては次世代の技術を結集したDDSが創出され、そして製薬技術においては一層の自動化、無人化が進むことであろうか。本邦においてかかる製薬先端技術が持続的に発展し、日本再興の一役を担うことを切に希望する。

参考文献

- [1] Alberto Gabizon, Raphael Catane, Beatrice Uziely, Bela Kaufman, Tamar Safra, Rivka Cohen, Francis Martin, Anthony Huang, and Yechezkel Barenholz, "Prolonged Circulation Time and Enhanced Accumulation in Malignant Exudates of Doxorubicin Encapsulated in Polyethylene-glycol Coated Liposomes", *Cancer Research*, vol.154, pp.987-992, 1994.
- [2] H.Okada, "One- and three-month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuporelin acetate", *Adv. Drug. Del. Rev.*, vol.28, pp.43-70, 1997
- [3] Kazunari Yamashita , Toshiomi Nakate, Kazuto Okimoto, Atsuo Ohike, Yuji Tokunaga, Rinta Ibuki, Kazutaka Higaki and Toshikiro Kimura, "Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus", *Int J Pharm.*, vol.28, pp.79-91, 2003