DDS 事業と創剤技術

特集 DDS 産業の現状と未来

横浜 重 晴*

Drug delivery business and drug delivery research and development (So-Zai)

Many contributions have been shown for new drug launch by drug delivery research and development in pharmaceutical companies. These come from long effort by their scientists and make scientist in other department and top management understand their approaches and idea, and also they have answered their expectation. DDS is used to make recognition of their effort. Whereas, business of DDS companies are now in somehow more difficult to create new products because of longer development time and higher cost. Specialty pharma is highlighted because of their approach and strategy.

近年、製剤研究は新薬創生の中で多くの貢献をしてきている。これは、研究者の弛まない努力により科学的なアプローチが可能になり、他部門の研究者や企業の上層部にわかる言葉で研究計画を話せ、またその結果が期待に届いてきたことによる。DDSは、これら企業における製剤研究者の基盤を強める key word として役立っている。一方、基盤の小さい DDS 事業は、一般の製薬企業の現状と同じく開発期間の長期化と開発経費の高騰により困難になっており、商品化志向が強い specialty pharma に注目が集まっている。

Shigeharu Yokohama*

key words : drug delivery system, specialty pharma,
drug delivery research and development (So-Zai)

DDS vs DDRD

ドラッグデリバリーシステム (DDS) の定義は、「体の中における薬物の動き (体内動態) を精密に制御し選択的かつ望ましい濃度-時間パターンのもとに薬物を作用部位に送り込むことによって、薬物治療の最適化を実現することを目的とする新しい薬物の投与形態の総称である」と橋田により明確に定義付けられている¹⁾。また、製薬会社の製剤研究部門が日々研鑽している DDS 業務内容は、西村ら²⁾の論文に詳しく書かれているとおりである。

一方、製薬会社の製剤研究部門の全体業務内容はこの定義からは切り口が異なる。かつて筆者が所属していた The Upjohn Company のいわゆる製剤研究所は、drug delivery research and development (DDRDR) とよばれ、そのなかの一部門として DDS 研究室が存在していた。この違いは大きな意味を持つ。

この drug delivery とは、薬剤を市場 (患者) に供給するという意味合いの delivery であって体内の動きをもとにする上記定義とは違っている。創薬部門から提案される薬物は少なからずの比率で開発に問題点を持っている。水への溶解度が低くそのままでは溶液注射剤としての開発が困難なもの、安定性が劣り市場での品質の保証が困難なもの、吸収後に血中からの消失が早く患者に不都合なほどの頻回投与が必要なものなどは典型的な例である。

しかし、同時にこれらの問題点を解決できれば薬剤の供給によって多大な医療への貢献が果たせることになる。これらいわゆる CMC/ADME からくる理由により開発が中止される比率は、安全性や臨床の問題から中止される比率よりも高いことも報告されている (図 1)。永井³⁾は、これら科学的・先鋭的・積極的・挑戦的な製剤研究者のアプローチを誇りをもって創剤と名付けている。DDRDR とはまさに創剤の英語版である。

アステラス製薬による近年の製剤からの貢献を

* Astellas Pharma Technologies, Inc.
アステラスファーマテクノロジー

図1 Top 4 reasons drugs fail
(PhRMA-FDA Benchmarking Survey, 2001)

表1に示す。このような活動は、日本の製薬企業に
かぎっても広く取り組まれ医療に貢献している。

製薬企業の現状

業界としては比較的小さいながら、製薬業界は
欧米日ともに高い成長率と市民からの支持を得てき
た。しかし、いかなる国家、集合体、業種といえど
も未来永劫に高い成長と繁栄をつづけることは歴史
的にも少なく、製薬業界も例外ではない。その対応
策の一環として吸収合併が行われている(図2)。こ
の原因はいくつかあるが、その一つに新薬開発にか
かる時間と経費が指摘されている(一品の上市にか
かる経費は\$900M⁴⁾~1.7Billion⁵⁾)。また画期的な
新薬の数も年々低下している(図3)。このことは株
価に適切にあらわれてくる(図4、表2)。

新規化合物が特許に保証され新製品として市場
に登場する。しかし、特許期間を越えるとともに
Genericに市場は置き換わり、欧米では瞬時に占
有率は数%にまで低下する。このリスクを凌駕する
ために新剤形(DDS)による防御が大手製薬企業で
はとられている。その効果は欧米日で、またその手
法により異なるが必ずしも成功率は高くない。さら
にその効果も製品により異なる。製品化成功率が低
くなっている理由の一つは、開発成功のハードルが
高くなっていることにもある。経口徐放製剤の開発
は、患者の服用性を高めるために強い要望を集め、
多くの技術と製品が供給されてきた。

たとえば、hydromorphone hydrochloride 徐放
剤の回収⁶⁾が起因してアルコール摂取の影響をみる

という行政の要求がされることなどもあって、開発
が複雑になっている。多くの徐放技術は高分子の溶
出メカニズムを利用しており、アルコールの影響は
大なり小なり受ける。一方、1日の投与回数を減ら
すことは明らかに compliance を上げており(図5)、
電子レンジに濡れたネコをいれるたぐいの話になら
ない適正な討議を今後も望みたい。

企業によっては、剤形拡大の特許対策ではなく
患者へのコンプライアンスを高めることによりその
薬剤の市場を最大にする目的でとられているところ
もある。Glaxo Smith Klineはその一例で、アメリ
カ他社にくらべて一化合物当たりの製剤数の多さは
Physicians' Desk Reference をみてもよくわかる。
病院薬剤部のスペースを討議のもとにすると、日本
での採用は難しいかもしれないが、欧米では今後増
加するように思われる。

ヨーロッパの特殊事情としてEU内とはいえ各国
の医療事情・経済事情により微妙に薬剤の価格は
異なっている(図6)。しかし、安価な国から高価な
国へと薬剤が移動する(並行輸入)ことが起きてお
り(最近ではアメリカとカナダで同じような問題が
出ている。さらにはカナダからといいながらその多
くがカナダ産ではないことで安全性も危惧されてい
る)。この問題を改善するためにいくつかの施策を
製薬企業はとりはじめているが、国により供給する
製剤(剤形)を変えることも考慮されている。

DDS 企業の実情

DDSの定義にもよるが、1995年に200社であつ
たDDS企業が2005年には400社に増加している
(図7)。ではDDS企業が順風満帆かという点、内
容の精査が必要である。製薬企業以上にその盛衰は
激しい。一般的に、資本基盤の薄いDDS企業が10
年以上かかる新製品を市場に出すことの困難さは想
像するに難くない。特に新技術(DDS技術)を創生
し、その技術を大手製薬企業に提供することにより
資金を導入する業態をとっているDDS企業(ほと
んどのDDS企業はこれに当たる)は、新製品を市
場に出す期間が長くなったのみならず、clientsの
数が製薬企業の吸収合併で低下していること、また

表 1 製剤が貢献して商品化した製品 (アステラス製薬)

製品名	論 文
ハルナール徐放錠	Sako K, Fukui M et al. : Pharm Res 13 : 594-598, 1996.
セファメジン α キット	島田慈彦, 松原 肇 : 新薬と臨床 48(4) : 509-517, 1999.
Prograf	Yamashita K, Ibuki R et al. : International Journal of Pharmaceutics 267 : 79-91, 2003.
ハルナール口腔内崩壊型徐放錠	水本隆男・梶山篤司・他 : WOWTAB-SR 特許, WO2003-009831
Protopic	Yoshida H, Ibuki R et al. : Intl Journal of Pharmaceutics 270 : 55-64, 2004.
ガスター口腔内崩壊錠	Mizumoto T, Masuda Y et al : Intl Journal of Pharmaceutics 306 : 83-90, 2005.
ストメリンD エアゾール	Murata S, Ito H et al. : Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2006, accepted.

図 2 製薬業界の変動(アメリカ)

存続する製薬企業もテーマ数の絞込みをしていることから厳しい状況になっている。

株主は従来にくらべて短期の株価上昇を強く期待している。長期に株を資産として保持することは、たとえば 401K など年金確保が株の売買によっていることから低下の一因になっている。DDS といえども、最終的な商品化を果たすためには、一般的に技術の確立, feasibility study, 化合物への適応, 臨床試験を考慮すると長期の開発期間が必要で、DDS ベンチャー企業に資本投下する fund も同

様で、よほど高い成功確立か成功の結果高額の収入が確約されないと資金の提供は望めない。株を公開している企業もその株価は概して好調とはいえない(表 3)。

最近、インスリンの吸入剤を Aventis/ ファイザーを通じて欧米に上市(Exubera)し注目されている Nektar(もとは Inhale Therapeutic System)も、この製品の開発には 10 年以上を要しており、自社株により他の複数の DDS 企業を購入するなど、会社は多くの変遷を経ている。

图3 Pharma trends—fewer new drug approvals

图4 Stock market trends

表2 Stock analysis reports
industry groups (in 2005)

Group	12-month performance
Department stores	62.05%
Real estate development	43.63%
Grocery stores	39.08%
Hospitals	32.62%
Long distance carriers	27.33%
Drug stores	24.84%
Home health care	24.47%
Cigarettes	21.14%
Internet info providers	20.05%
Healthcare info svcs	16.79%
Security software & svcs	12.98%
Restaurants	10.99%
Life insurance	9.15%
Drug manufacturers major	2.69%
Paper & paper products	- 7.07%
Drug delivery	- 7.45%
Major airlines	- 8.54%
Biotechnology	- 13.20%
Drugs-Generic	- 15.52%

图5 Compliance as function of dosing frequency

図 6 European drug prices
MSP price in EURO – 31/12/2004

a. 1995 leading DD companies

b. 2005 leading DD companies

図 7 Drug delivery companies in transition

- a : In 1995 there were approximately 200 DD (drug delivery) companies. Of those there were 30 key companies of which 27 were pure play and 3 were specialty pharma.
- b : In 2005 there were more than 400 DD companies. There were 40 leading companies of which 13 are pure play, 17 are specialty pharma and 10 are in transition.

表 3 Stock analysis reports
drug delivery companies (in 2005)

Company name	12-month performance
Elan Cp Plc Adr	- 63.65%
Penwest Pharm C	- 0.39%
Skyepharm Plc	5.58%
Biovail Corp	- 11.50%
Alkermes Inc	- 16.41%
Flamel Tech Sa	- 28.13%
Emisphere Tech	- 29.53%
Columbia Labs	- 53.92%

Top 10 Specialty
Pharma
Companies
(based on 2002
revenues)

Allergan
Andrx
Biovail
Elan
Forest laboratories
Kingpharma
Lundbeck
Shire
Teva
Watson

図 8 Top 10 specialty pharma companies
(Pharmaceutical Business Review Online より)

図9 The process of drug discovery, development and commercialization positioning of specialty pharma and biotech

Specialty pharma の登場

この数年 specialty pharma とよばれる企業群が注目されている。この specialty pharma の定義は難しく、一般的な製薬企業から発生したもの、DDS 企業から転換したもの、Generic を中心に活動しているものなどさまざまであるが (図8)、多くの DDS 企業が技術オリエントであるのに対し、specialty pharma は商品オリエントといえると思う (図9)。独自の固有技術にこだわらない。化合物も技術も必要に応じて入手する。特許切れの製品の新剤形の検討もあれば、特許期間中でも先発メーカーが営業に力を入れられない中小規模の製品を導入しそのまま、または新剤形にして新たな市場を開くこともされている。

さらに特許期間が切れても原薬バルクの供給に限界があり、市場を近未来的に独占できる製品には強い関心を示している。患者・市場の要望があり行政から短時間の開発期間で許可が出る (可能性の高い) 領域に注目しており、そのために強力なライセンス部門、マーケティング部門、薬事部門を有しているのが特長である。ただ原則的に多くの資源を外からの導入に頼っているため、業種として長期にわた

り発展するかは不明で、狭義の意味での specialty pharma は、今後 DDS 企業以上の淘汰があると思われる。

創剤研究

筆者は現在アメリカで活動しており、また DDS の活動はいまだアメリカが欧日を1歩リードしていることから、本稿の内容はアメリカの事情に偏っている。タケルヒグチは創剤研究は患者に一番近い研究領域と述べ、そのようにウィスコンシン大学、カンサス大学で指導された。また、そのために創剤研究者が果たす役割を先に述べたように、永井³⁾は創剤研究と定義している。

この影響を日本で強く受けたのは、大手製薬企業から派遣された創剤研究者であったため、日本における DDS を利用した製品開発は大手製薬メーカーが主体となってきた。また、従来日本の企業は、右肩上がりの経済成長に助けられ長期投資を保証され、医薬企業の DDS 研究もその恩恵を受けて多くの技術を創生してきた。新技術 (革新的な DDS 技術) なくして新製品なし (岡田⁷⁾) という研究者の信念と、患者の死への恐怖や痛みからの解放が達成で

きるならすべての英知を集めて薬剤供給に努めると
いう崇高な目標をもとに、DDS 研究はさらなる高
いレベルに進んでいくことは確実である。

一方、従業員の生活を維持向上させ毎四半期ごと
に資金供給者(株主)に利益を提供することを義務付
けられている企業の経営者は、ますます研究テーマ
の厳しいと選択と頭脳を駆使した経営が迫られる。

文 献

- 1) 橋田 充：ドラッグデリバリーシステム—創薬と治療への新
たなる挑戦。化学同人，1995.
- 2) Okada J, Nishimura K : Utilization of DDS in drug develop-
ment. Drug Delivery System 20(6) : 594-601, 2005.
- 3) 永井恒司：Pharm Tech Japan 21(12) : 17-19, 2005
- 4) Report from Tufts Center, 2003.
- 5) Report from Bain and Company, 2004.
- 6) FDA Alert for Healthcare Professionals, 2005.
- 7) Okada H : Innovative DDS to support drug discovery. Drug
Delivery System 20(6) : 591, 2005.