リポ PGE₁ 製剤開発から 20 年

— 日本発の DDS 製剤を韓国, 中国, そして欧米へ —

特集 臨床応用されている DDS

五十嵐理恵・星 恵子・松田隆秀・水島 裕*

Worldwide development of lipo-PGE₁

Lipo-PGE₁ was introduced onto the Japanese market in 1988 and since then it has been widely used in clinical practice. Today, the preparation became applicable clinically also in Korea and China. PGE₁ itself is relatively unstable, and amount of PGE₁ will be released from LM. Therefore, we recently produced a new lipo-PGE₁, in which a chemically stable PGE₁ prodrug (AS013) was incorporated into LM. The new lipo-PGE₁ showed an enhanced pharmacological activity, and was stable even at room temperature for 3 years. Now in USA its clinical study is ongoing.

日本におけるリポ PGE₁の開発はアイデア(1981年)から上市(1988年)まで非常に短期間で成功した。さらに、中日友好病院との共同開発にも成功し、現在は韓国や中国でも販売されている。また、今後の欧米を含めた世界的な展開のために、PGE₁の化学的に安定なプロドラッグ(AS013)をリポ化した。このニューリポ PGE₁は、生体に投与したあとに LM から遊離する PGE₁量も抑えられ、より高いターゲット性を持つ製剤となった。さらに、室温保存3年間安定保障の製剤となり世界的展開が可能となった。動物実験でも著明な薬理効果の増強が得られ、現在米国で臨床試験が進められている。

Rie Igarashi・Keiko Hoshi・Takahide Matsuda・Yutaka Mizushima*

key words : lipo-PGE₁, prostaglandin E₁(PGE₁), lipid microsphere(LM),
chemically stable PGE₁, AS013

日本で開発されすでに実用化されている DDS 製剤のなかで最も知られている製剤の一つはリポ PGE₁(プロスタグランディン E₁の脂肪微粒子製剤)であろう。22年前の1981年、栄養輸液として臨床で用いられている脂肪微粒子(リピッドマイクロスフェア、LM、今日であればリピッドナノスフェアとよんだであろう)の構造が、当時薬物キャリアーとして話題になっていたリポソームと非常によく似ていることに着目した水島博士が、産学協同で創製した DDS 製剤で1988年日本で上市された。キャリアーである LM そのものが栄養輸液として臨床で投与されているものであり、安定性・安全性・工業生産性がすでに解決済であったことが、アイデアから臨床応用までが非常に短期間であった大きな理由である。

1988年上市された当初の適応疾患は、①慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛の改善、②

進行性全身性硬化症ならびに全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善、③振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環・神経・運動機能障害の回復であったが、その後、1995年に④糖尿病における皮膚潰瘍の改善、1998年に⑤経上腸間膜動脈性門脈造影能の改善が適応追加された。現在なお臨床で非常によく使用されている。

この開発のサクセスストーリーはあまりに有名であり、基礎データについてはこれまでに何度か DDS 学会で発表されていることから、今回は上市後のリポ PGE₁製剤について、開発に関わった臨床の先生方の臨床における経験や中国へのリポ PGE₁導出開発経緯、さらには欧米に向けての展開を含めてまとめた。

リポ PGE₁製剤は、現在、韓国や中国でも販売されている。韓国における適応症は日本とまったく同じである。中国に関しては水島(中国ハルビン医科大学および日中友好病院の名誉教授でもある)、星らが中日友好病院とリポ PGE₁の日中共同開発に直接的、

* Institute of Medical Science, St Marianna University, School of Medicine 聖マリアナ医科大学難病治療研究センター

間接的に関わり、現在もリポ PGE₁ の適応疾患の拡大や新しい医薬品開発を目指して関係がつづけられている(図 1)。

日本の臨床におけるリポ PGE₁

リポ PGE₁ は、現在、前述されている疾患に用いられているが、なかでも使用例数が多い疾患は、慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)である。特に閉塞性動脈硬化症は、欧米に多い疾患であったが、わが国においてはライフスタイルの欧米化に伴い、ここ 20~30 年で患者数は 4 倍以上になり、生活習慣病として糖尿病とともに増加しつづけている。閉塞性動脈硬化症は四肢の冷感、しびれ、間歇性跛行、疼痛、皮膚潰瘍、壊死などが出現し、激しい疼痛などの症状や下肢切断に至る例もあり、日常生活、社会生活に大きく支障をきたす。

血管拡張作用、血小板凝集抑制作用を持つ PGE₁ が、慢性動脈閉塞症治療薬として用いられたのは、1973 年 Carlson LA らによる PGE₁ 動注療法である。そして日本においても、当時 PGE₁ 持続動注療法は、手術困難例における第一選択療法として位置付けられた。これは患側の大腿動脈にカテーテルを留置し、注入ポンプを用いて PGE₁ を動脈内に持続注入するものであり、大学病院や総合病院などスタッフや設備などが整った病院でのみ可能な治療で、患者自身もカテーテル留置など苦痛を伴う治療法でもあった。

1976 年 Carlson らが、PGE₁ は点滴静注においても有用であることを報告したことから、点滴静注療法が行われるようになった。当時の PGE₁ 点滴静注療法は、PGE₁ CD 40~60 μ g を 1 日に 1~2 回、2 時間程度かけて行われたが、PGE₁ の局所刺激性、肺での不活性化、血圧低下、さらに安静時痛や潰瘍を認める例においては、スチール現象が出現する頻度が多いなどの問題点があった。

ちょうどこのころ、これらの問題点を解決する DDS 製剤としてリポ PGE₁ の開発がはじまった。そして 1988 年単回静注可能なリポ PGE₁ 療法が登場した。局所刺激性の低下、肺における PGE₁ 不活性化からの保護、さらに、ターゲット効果が期待できるこ

製剤名	
静注用プロスタグランジン E ₁ 製剤 Prostaglandin E ₁ (PGE ₁)
商品名/販売会社	写真
パルクス 大正製薬(株)
リプル 三菱ウェルファーマ(株)
エグランディン(韓国) ウェルファイドコリア(株)	
凱肘(中国) 北京泰徳製薬有限公司

図 1 市販のリポ PGE₁ 製剤

とから 1 回投与量が 5~10 μ g と低用量となり、かつ全身副作用が減少した。リポ PGE₁ の出現によって、PGE₁ 療法が市中病院や診療所でも可能となり、多くの患者が恩恵を受けることが可能となった。

現在、リポ PGE₁ の慢性動脈閉塞症における適応は、四肢潰瘍、安静時疼痛の改善に限られているが、間歇性跛行を認める例においては、運動療法とともにリポ PGE₁ 療法が QOL を向上し、さらに将来の四肢潰瘍例、あるいは下肢切断例を減少させるのに有用であると考えられる。

中国におけるリポ PGE₁ の開発

1. 中国におけるリポ PGE₁ 開発の契機と経緯

1993 年水島は中日友好病院を講演のために訪れた。北京には衛生部(日本の厚生労働省にあたる)直轄の総合病院が二つあり、中日友好病院はその一つ

である。病院名から推察されるように、この病院は1984年日本政府の無償資金援助により建設された。建設当初からの約束により、1992年には日本政府からの協力期間が終了し、近い将来経営困難になるとの話を聞いた。そこでその窮状を救う目的もあり、リポPGE₁製剤を中日友好病院に無償で提供することを決意し、リポ製剤作製機械の費用をバイオベンチャーLTT(現：(株)LTT バイオファーマ)が負担し、千代田化工(株)が設備を設置し、大正製薬(株)が技術指導をするという協力関係をつくった。そして1995年日中リポPGE₁開発プロジェクトが始動した。

中国におけるリポPGE₁の開発は真にゼロからの出発で、製剤の製造から品質管理、包装、保管、そして出荷に至る工程を、限られた空間内で作業効率を上げるためには、諸設備の配置や配管など綿密な設計と施工を必要とした。製剤作製にあたっては、複数の中国側スタッフが日本に長期間滞在して、大正製薬(株)から技術指導や品質管理方法、基礎試験から臨床試験までさまざまな資料の提供を受け、さらに、製剤作製や臨床試験はじめ販売のための許認可などの書類作成などを学んだ。中国側は段階的に販売に向けて日本でいうMRの養成や、主要都市に販売のための拠点づくりを行った。中国にとっては未経験のことばかりであったが、日中協力のもと、リポPGE₁の新規開発事業を展開していった。

中国では大きな病院や大学内に製薬会社や製薬工場があり、それぞれの医療施設で使う医薬品の一部は施設内の工場で製造され、供給されている。そして、優良な医薬品は他の病院へ販売され、病院の収益となっている。中日友好病院内にも桜花製薬があり、抗菌薬や透析液などが製造されている。最初リポPGE₁はここで製造されたが、のちにリポPGE₁製造部門は泰徳製薬有限公司として独立した。

また、中医学の歴史からみれば当然なことであるが、閉塞性動脈硬化症や各種疾患に伴う末梢血管障害など、リポPGE₁の対象疾患となると考えられる多くの疾患が西洋医ではなく、中医のいる中医学専門病院で治療されていた。しかし、ここ1～2年は、経済の興隆や保険制度の改革とともに、特に都市部では、中薬が安価であっても西洋薬へ(現在、中日友

図2 Lipo-PGE₁販売成績(中国)

好病院では、西洋薬1：中薬0.7の割合で処方されている)、あるいは、西洋医学的な診療を希望する人が増加し、高名な西洋医の先生に診てもらうために、前夜から病院の門前に並ぶ光景も見られるとのことである。

2. 中国におけるリポPGE₁開発の成功

1998年ついに中国でリポPGE₁が発売、実用化がはじまった。対象疾患は慢性動脈閉塞症で、その商品名は凱肘である。実質約3年で中国におけるリポPGE₁の実用化が確立したことになる。中国におけるリポPGE₁製剤の売り上げは、図2に示すように順調に伸び、2002年に中国で発表された2001年医薬品企業ベスト100(全国医薬商情より)に、リポPGE₁の製造・販売元である中日友好病院の泰徳製薬有限公司が89位にランク入りした。現時点ではリポPGE₁製剤1品目しかないののである。現在はリポPGE₁につぐ第二、第三の医薬品を目下共同研究開発中である。また、泰徳製薬有限公司は北京郊外に3.3万平方メートルの土地を購入し、注射剤、経口投与剤、軟膏をGMP対応で製造する工場を建設する運びとなり、さらに飛躍することとなった。

このようにリポPGE₁の日中共同開発は成功を収め、中国全土主要都市の大病院を中心にリポPGE₁の論文が多数発表されている。このリポPGE₁の日中共同開発は、珍しいほどのサクセスストーリーといわれているが、成功した大きな理由は、“よく効く薬”であると同時に、すぐに類似品が出やすい中国において、“製剤作製に高度な技術を要しゼロ品の作製が難しく、品質管理も容易でない”製剤であったということが大きいと考えられる。しかしなにより、

図 3 PGE₁の化学的不安定性

このプロジェクトには大勢の日本側スタッフが関与し、日中協力という旗印のもと、皆が親切に懇切丁寧に指導し、いっぽう中国側スタッフも、こうした日本側スタッフの真摯な態度に感激し、大いに応えてくれたからで、中国におけるリポ PGE₁の共同開発の成功は日中双方の努力の賜物である。

今回のこの成功が、今後の日中協力医薬品開発に繋がってゆくことが期待される。

3. 中国の医薬品開発の諸状況

現在、開発医薬品は一類～六類に分類されている。一類：国内外で販売されていないもの—中国国内における創薬。二類：薬品の投与経路が変わってまだ国内外で販売されていないもの。三類：国外で使われ、国内で販売されていないもの。四類：販売されている塩類薬品で、酸性基、塩基が変わるが薬理作用は同じもの。五類：市販薬の剤型が変わるが、投与経路は変わらないもの。六類：国家薬品の標準となる原料薬や製剤。

これらのなかで、熱い視線を向けられているのが三類の輸入医薬品で、リポ PGE₁製剤もこれに該当する。一般に輸入医薬品は良質であると思われ、輸入医薬品のほうがむしろ許認可を取りやすいという状況も少なからずあるようである。

臨床試験については、“中華人民共和国医薬品臨床試験管理規則：GCP(good clinical practice)”があり、内容的には日本のそれとほぼ同じである。中国で行われたリポ PGE₁の臨床試験の結果をみたが、無作為抽出試験のはずが実薬と対照薬の症例数に差がありすぎ、症例数追加の指摘を受けたと聞かす、一般に臨床試験にまだ不慣れな印象を持った。

また、中国においても良質の医薬品を供給するた

めに、GMP(good manufacturing practice：製造管理および品質管理規則)に基づく製造管理、品質管理が行われている。国はGMPの採用・実施を奨励し、GMPに適合することが医薬品製造の許可要件にもなりつつあり、GMP認証は製薬会社のステータスシンボルでもある。現在、中国には約7,000社の製薬会社があるといわれているが、GMPに適合するのは約400社である。また最近ではICHの趣旨に則りさらにGMP管理を強化している。

リポ PGE₁の日中共同開発のために、はじめて北京を訪れた1995年、北京では年配の人たちは人民服を着ており、女性はスラックスをはいていた。その後は年々女性のスカート姿が増え服装もカラフルになり、訪れるつど中国が豊かになり変貌していることを実感した。リポ PGE₁も高価な医薬品であるにもかかわらずよく使用され(売れ)ており、当初の目的である中日友好病院への支援に役立っている。さらに、日本の医薬品が中国の患者さんにも大変役立っていることは、本当にうれしいことである。

そしてリポ PGE₁を欧米へ ——ニューリポ PGE₁(リポ AS013)

日本の製剤(リポ PGE₁)の輸出、すなわち欧米を含めた世界的な展開を考えて、日本でのリポ PGE₁製剤発売当初から“製剤としてより安定でよりターゲット性の高いnew リポ PGE₁”の研究が進められてきた。リポ PGE₁はLM中のPGE₁が化学的に不安定であることと、生体に投与されたときにPGE₁がLMからかなり遊離することが当初から問題点として指摘されていた。化学的不安定性は図3に示

図 4 Δ^9 -9-O-butyl prostaglandin F_1 butyl(AS013)

したように、まず、9 位のカルボニル基にプロトンが付加することから異性化が始まり、最終的に PGA_1 になってしまうことである。そこで数多くの PGE_1 誘導体が new リポ PGE_1 のための封入薬物として検討された。その結果、 PGE_1 の化学的に安定なプロドラッグ(AS013, 図 4)は製剤中異性化が起らず、かつ脂溶性が高く生体に投与したあとに LM からの遊離が抑えられ、より高いターゲット効果が証明された。この製剤は室温保存 3 年間安定保障の製剤となり世界的展開が可能となった。動物実験でも著明な薬理効果の増強が得られ、英国での臨床試験では末梢血行障害による間歇性跛行に対して有効性が確認されている。

さらに、現在米国で double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of circulase for the treatment of critical leg ischemia(WFI 01-01)と double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of circulase in conjunction with peripheral revascularization for the treatment of critical leg ischemia(WFI 01-02)が進め

られている。この治験は FDA の優先治験審査、オープン扱いで進められている。

日本で開発された DDS 製剤リポ PGE_1 が韓国、中国、欧米へと世界的な製剤として広まってゆくことは、医療の国際貢献といったことから本当に素晴らしいことであり、研究者にとって最高の荣誉といえるのではないかと思う。

文 献

- 1) Mizushima Y et al.: Lipid microspheres and lecithinized polymer & drug delivery systems. In Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems, (eds. Dunn, Ottenbrite), American Chemical Society, 1991, p 267.
- 2) Mizushima Y et al.: Lipid microsphere preparations and lecithinized peptides for drug-delivery systems. In Medical Chemistry for the 21st Century, (eds. Wermuth CG, Koga N, König H, Metcalf BW), Blackwell Scientific Publications, 1992, p 381.
- 3) Mizushima Y et al.: Distribution of lipid microspheres incorporating prostaglandin E 1 to vascular lesions. Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids 41: 269, 1990.
- 4) Moriuchi-Murakami E et al.: Treatment of established collagen induced arthritis with prostaglandin E 1 incorporated in lipid microspheres. J Rheumatol 27: 2389, 2000.
- 5) Igarashi R et al.: A stable PGE_1 prodrug for targeting therapy. J Controlled Release 20: 37, 1992.
- 6) Igarashi R et al.: Marked hypotensive and blood flow-increasing effects of a new lipo- PGE_1 (lipo-AS013) due to vascular wall targeting. J Controlled Release 71: 157, 2001.
- 7) Belch JFF et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E 1 prodrug, in patients with intermittent claudication. Circulation 95: 2298, 1997.
- 8) Carlson LA, Eriksson I: Femoral artery infusion of prostaglandin E 1 in severe peripheral vascular disease. Lancet I: 155, 1973.
- 9) Carlson LA, Olsson AG: Intravenous prostaglandin E 1 in severe peripheral vascular disease. Lancet 9: 8103, 1976.