DDS 開発に対する行政の期待 — DDS はだれのため？

特集 医薬品開発における DDS の活用

紀 平 哲 也*

Regulatory perspective on research and development of drug delivery system

Drug delivery system aims at optimization of the effect of drugs. In that sense, its benefit should be given for patients. DDS may be considered as a routine work in the process of new drug development, and it is an ideal that all new drug products will be optimized for drug therapy when they will be approved.

DDS の目的は、疾病の薬物治療を最適化することであり、その恩恵を受けるのは、患者をはじめとする医療現場である。したがって、DDS 開発は企業論理だけでなく、ユーザーである患者を向いた視点から検討されるものであるべきであると思われる。また、DDS の概念そのものは、本来、すべての薬物において適用されるべきものである。医薬品の開発初期の段階からルーチンとして DDS の検討が採り入れられ、出来るだけ多くの薬物が“最適化”された状態で臨床現場に提供されるようになることが理想であると考えられる。

Tetsunari Kihira*

key words : new drugs application, approval, clinical evaluation, clinical trials

行政文書において研究開発振興に関して用いられる用語の一つに“科学技術”という用語がある。この“科学技術”とは、「科学に裏打ちされた技術」ではなく“科学および技術”の総体を意味する¹⁾と解されるように、一つの用語として使用されており、また、“科学”と“技術”を明確に区別するよりはむしろ柔軟に用いられている。

一方、“科学”と“技術”は相補的な関係にあり、科学の進展が新たな技術を生み出し、技術開発の過程で科学の進展がもたらされる関係にある。質量分析装置開発における田中耕一氏のノーベル賞受賞はその典型ともいえる。

したがって、ある一つの研究領域について“科学”であるか、それとも“技術”であるかを問うのは困難であると思われるが、あえてそこで「drug delivery system(DDS)とはなにか」を考えたい。

日本 DDS 学会のウェブサイトの説明にもあり、DDS は「必要な薬物を必要な時間に必要な部位で作用させるためのシステム(工夫や技術)」²⁾であり、技術的側面の強い研究領域である。旧来の

製剤学が物性物理学や界面化学などをベースとした研究分野であったのに対して、近年の DDS は、分子生物学や遺伝子工学、構造生物学、高分子化学をはじめとして、あらゆる領域の知識の活用が必要とされる研究分野となっている。

このような知識の活用は、当然、“目的”を達成するために行われるものであるが、ではその“目的”とはなにであろうか？ もちろん、DDS の定義のとおり「必要な薬物を必要な時間に必要な部位で作用させる」ことが目的であるが、その根元的な目的は、薬物の有効性を最大限に引き出し、副作用を最小限にとどめ、疾病の薬物治療を最適化することであり、より簡単にいえば、患者が安心して、かつ少ない負担で確実な薬物治療が行えるようにすることである。

DDS に関する行政の関わりとしては、研究開発の振興、承認審査、薬価算定など、さまざまな観点があるが、本稿では、主に新医薬品の承認審査の観点からみた DDS 開発について考察したい。

承認審査における考えかた

新薬の承認審査においては、品質、有効性および

* Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare 厚生労働省医薬食品局審査管理課

安全性について評価が行われる。品質については、その恒常性および安定性を担保するために、規格・試験方法に関する試験と安定性に関する試験の成績の提出が求められている。

有効性・安全性は、非臨床試験と臨床試験の成績から評価されるが、安全性については臨床試験で認められた有害事象の評価に加え、非臨床試験の結果や類薬などの副作用も考慮して、安全性に関して注意すべき事項を評価するのに対し、有効性については臨床試験(原則として二重盲検試験)による成績による評価が主であり、非臨床試験の成績は、臨床試験成績の裏付けとなる根拠としての補足的な位置付けとなる。

つまり、その医薬品(薬物および製剤)の価値や類薬との差別化についての評価は、新薬の承認審査においては臨床試験データを中心に行われ、薬物の構造上の特徴や製剤的な技術的革新性などは、基本的にはあくまで補足的なものとしてしか受け取られない。言い換えれば、いかに新しい技術、新しいコンセプトを用いた医薬品であっても、その有用性は、臨床試験で示される必要がある、ということである。

したがって、DDSの実用化に当たっては、それが臨床上どのようなメリットをもたらすかを見定め、その技術に適した薬物または対象疾患を選択し、そのメリットを示すための適切な臨床試験プロトコルを立案することが重要となる。

なお、ここでいう“有用性”には、たとえば、投与回数の軽減や投与・服薬時の負担軽減なども含まれ、「臨床試験で有用性を示す」とは必ずしも対照群に対する統計学的検証を意味するものではない。しかし、有効性や安全性について既存薬との差別化を図ろうとする場合には、相応の結果を臨床試験で示すことが必要とされるのは当然であると思われる。

DDS 製剤の承認審査から

それでは、DDSを利用した製剤の開発に当たっての留意点について、最近の新薬の承認審査事例をもとに考えてみたい。

1. 抗 HIV 薬など

現在、HIV 感染症の治療としては多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy : HAART) が行われている³⁾。HAART では通常、2~3 剤の抗 HIV 薬の併用が行われ、薬剤耐性 HIV の出現を防止するためには服薬の継続が重要な要素となるが、製剤によっては 1 回の服用数が 10 錠と多いものがあったり、いわゆる“欧米サイズ”の大きな製剤があったりすることから、服用個数や服用回数の低減などによる服用性の改善は、アドヒアランスの維持・向上のための重要なポイントとなる。

2004 年 12 月に承認されたホスアンプレナビルカルシウム水和物(レクシヴァ[®])は、HIV プロテアーゼ阻害剤であるアンプレナビル(プローゼ[®])のリン酸エステル誘導体のプロドラッグである。アンプレナビルでは服用個数が 1 日 16 カプセルであったのに対し、ホスアンプレナビルカルシウム水和物では 1 日 2 錠(ただし、承認用法はリトナビルとの併用のみであるため、合わせると 1 日 4 錠(カプセル))となり、服薬時の負担が軽減されている。

また、ジダノシン(ヴァイデックス[®])については、1992 年に錠剤およびシロップ剤が承認され臨床現場で使われてきているが、ジダノシンが酸性条件下で分解することから、これらの製剤では胃内での分解を避けるために、pH 調節剤および緩衝剤が配合されている。そのため、併用する他の抗 HIV 薬の生物学的利用能を減少させたり、胃障害を起こすことがあることから、他剤と投与時間をずらす必要があった。

そこで、腸溶性顆粒としてカプセル化し、錠剤の欠点を改善したカプセル剤(ヴァイデックス[®] EC カプセル)が 2001 年 3 月に承認されている。

抗 HIV 薬のほか、抗ウイルス薬であるアシクロビル(ゾピラックス[®])、ガンシクロビル(デノシン[®])については、バリル化することにより消化管吸収率を向上させ、1 日投与回数の低減を図ったバラシクロビル(バルトレックス[®] : 2001 年承認)、バルガンシクロビル(バリキサ[®] : 2005 年承認)がそれぞれ承認されている。また、抗真菌薬であるフルコナゾール(ジフルカン[®])の注射剤については、静注剤の液量軽減を目的として、溶解性を高めるためにリン酸

エステル化したホスフルコナゾール(プロジフ[®])が承認されている。

これらの医薬品で用いられている DDS は、概念的には特に目新しいものではない。しかし、臨床現場で患者の負担を軽減させることにより、結果としてその医薬品の利用価値を高めることに成功しているものと思われる。

2. ポリエチレングリコール修飾型インターフェロン- α

C 型慢性肝炎に対する治療薬として用いられているインターフェロン- α (rIFN- α)は、標準的な投与方法として、治療初期 2~4 週間に連日または週 6 回投与、以後 22~24 週間に週 3 回の間歇投与が行われている。この rIFN- α を合成高分子であるポリエチレングリコール(PEG)で修飾したペグインターフェロンアルファ-2a(PEG-IFN- α 2a, ペガシス[®]: 2003 年 10 月承認)、ペグインターフェロンアルファ-2b(PEG-IFN- α 2b, ペグイントロン[®]: 2004 年 10 月承認)が承認されている。

これらの PEG 修飾型 IFN- α 製剤では、rIFN- α 製剤と比較して、主として腎からの排泄が抑制され持続的な血中滞留性を示すことにより、週 1 回投与により rIFN- α と同程度以上の有効率が示されている。このことから、PEG 修飾によって効果持続時間が長くなることにより、投与回数の削減だけでなく、有効性も向上することが示されている。

しかし、これにより、一部の副作用では発現率が高くなり、また、血中滞留性の持続により副作用回避のための投与中止に速効性がないことなど、安全性にも PEG 修飾による影響があらわれている。PEG-IFN- α 2a の臨床試験においては、血小板、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットなどの血球系臨床検査値異常の発現頻度が、rIFN- α 2a 群と比較して明らかに高く、なかには無顆粒球症や特発性血小板減少性紫斑病が認められている。

このことから承認時には、各投与直前における血液学的検査の実施や、臨床検査値による投与開始・減量・中止基準などの注意喚起が添付文書に記載されることとなった。

このように、薬物の血中動態を変化させる DDS では、有効性のみではなく安全性も影響を受けるこ

とがある。また、PEG 修飾では、PEG-IFN- α 2a と PEG-IFN- α 2b とでは修飾に用いた PEG の分子量が異なる(PEG-IFN- α 2a: 40kD, PEG-IFN- α 2b: 12kD)ことから、その有効性・安全性のプロファイルには違いがあるように見受けられる。

したがって、DDS 技術を用いる場合には、功罪両面から検討し、開発時から有効性だけでなく、そのリスク評価・リスク管理を検討することも重要であると思われる。

3. 点眼剤

マレイン酸チモロールは、緑内障の適応で点眼剤として用いられる β 遮断薬である。従来の製剤では 1 日 2 回投与とされていたが、DDS 技術を用いることにより 1 日 1 回投与とした製剤(チモプトール[®]XE, リズモン[®]TG)が承認されている。前者はジェランガムの配合により、後者は熱応答ゲルを基剤とすることにより眼内滞留性を付与し、その結果、1 日 1 回投与により従来の製剤 1 日 2 回投与と同程度の有効性が認められている。

緑内障治療において、眼圧のコントロールのための投薬は長期にわたって必要なものであることから、投与回数減少による投与負担の軽減は、患者にとって大きなメリットになるものと思われる。

一方、薬物や適応疾患によっては、必ずしも投与回数が少なくなればよいというものではないケースもある。たとえば点眼剤では、抗菌薬がその一つの例としてあげられる。結膜炎や角膜炎、眼瞼炎などの眼部位の感染症では、眼部位からの起因菌の除去により感染症が改善することから、頻回の洗眼による効果もある程度は見込まれる。

したがって、抗菌薬点眼剤による治療では、起因菌に対する抗菌薬の効果だけでなく、徐放化 DDS を利用した場合には点眼による感染部位洗浄効果も見込まれることから、点眼回数の減少により有効性が低下するおそれがあり、また、ゲルなどが眼部位に残存することにより、感染の持続・悪化が起こることが懸念される。

このように、あるケースでは患者に有益となる DDS が、どのようなケースにでも利用できるわけでは必ずしもなく、その DDS の利用に適した薬物

または適応疾患を見定めることが重要であると思われる。

4. 経肺投与

体内循環への効率的な送達法としての DDS として、経鼻や経肺などの投与経路による製剤開発が進められている。また、経肺投与は、肺疾患に対する直接的な薬物送達法としても期待されている。

インフルエンザウイルス感染症に対する治療薬として開発されたザナミビル水和物(リレンザ[®])は、経口投与では消化管吸収率がきわめて低いことから吸入製剤として開発されている。プラセボを対照薬とした国内第Ⅲ相臨床試験では有効性が検証されなかったものの、インフルエンザ対策の一環として1999年12月に承認されている。第Ⅲ相臨床試験で有効性が確認できなかった要因はいくつか可能性があり、その一つとして、ディスクヘラーを用いた吸入が充分に行えていない可能性が指摘されている。

医薬品としての評価を行うためには、有効性・安全性の両面から、確実に一定量の薬物が投与されることが必要となる。経肺投与は、理論的には効果的な薬物送達法として期待されるものであるものの、吸入器具や吸入方法、患者の習熟度などによって肺までの到達薬物量が左右される可能性があり、コンスタントな投与が困難な場合が想定される。また、体内循環への送達を目的とした場合には、個々の患者で血中薬物濃度を測定することにより、吸入投与の実行性について評価することが可能であるが、ザナミビルのように吸入部位局所での作用を主とする場合には、PK/PD の評価も困難となる。

したがって、新規の投与経路の開発を行う場合には、理論的な有用性や動物実験の結果だけでなく、その投与経路の臨床現場における実行性・確実性の評価や、臨床試験における PK/PD 評価、有効性評価の方法などについても検討が必要となる場合がある。

これからの DDS の利用に向けた期待

つぎに、これらの事例を踏まえて、承認審査の観点からみた DDS の利用について、期待することを

整理してみる。

まず、DDS を利用する場面として、すでに承認され使用されている薬物に利用する場合がある。その場合、その薬物の有効性・安全性のプロファイルはある程度明らかになっていることが多いと思われる。特に、徐放化などによる製剤的な DDS の場合には、薬物の分布・排泄などのプロファイルは大きく変わることはないことから、開発のリスクもある程度抑えられるものと思われる。ただし、その薬物の商品としてのライフサイクルを延長するためだけに、その薬物の特性を考慮せずに DDS の利用することは適切ではない。

たとえば、前述の例のように、薬物の特性(PK/PD プロファイル)や適応疾患によっては、製剤の徐放化は効果を減弱させることがありうる。したがって、既存の薬物に DDS を適用しようとする場合には、その薬物の特性を踏まえ、製剤特性をどのように変えることがその薬物に適しているか、また、それまでの使用経験から、医師や薬剤師、患者などからどのような意見・要望があるかをよく吟味したうえで、その薬物の価値をより高めるための DDS を適用すべきである。

また、薬物そのものを修飾する PEG 修飾やリボソーム化などの DDS は、薬物の体内分布や消失速度などの体内動態プロファイルが大きく変わり、その有効性・安全性は、もとの製剤とは大きく異なったものになりうる。そのため、たとえば、臨床現場で効果が不十分とされている場合に有効性を向上させる手段の一つとして、検討する価値があるものと思われる。ただし、安全性についても大きく変わるおそれがあることから、開発に当たっては、特定の副作用の発現頻度が上がったり、想定外の副作用が発現したりする可能性を念頭に置いたうえで、慎重に開発を進める必要がある。

一方、新薬の開発時に DDS の利用を検討する場合には、その薬物の特性、適応疾患、用いる DDS の特性などを総合的に勘案して、製剤の開発を進めることとなる。つまり、どんな薬物であっても、その体内動態特性や薬理特性、適応疾患などを踏まえると、それに適した DDS と適さない DDS があるはずである。そのため、その薬物の有効性を最大限

に生かし、安全性をより高めるための DDS がなにかを見極めることが、開発リスクを低減することにもつながることとなる。

これは、逆に DDS 側からみても同じであり、たとえば新規に開発した DDS を実用化しようとする場合には、適用する薬物、適応疾患を十分に吟味したうえで選択することによって、はじめてその DDS の特徴・価値を臨床で示すことが可能となるものと思われる。

今後の課題

医薬品の開発は、薬物の探索からはじまり、製剤化の検討を経て、臨床試験が行われる。DDS は、この過程において問題が起こった場合の解決策、あるいは市販されて商品としての“賞味期限”が過ぎた薬物の寿命を延長させる策として用いられるもの、という印象が一部にあるように思われる。

しかし、最初にも述べたとおり、DDS の目的は、薬物の有効性を最大限に引き出し、副作用を最小限にとどめ、疾病の薬物治療を最適化することであり、その恩恵を受けるべき対象は、その薬物を使用する患者である。したがって、DDS 開発は、企業論理だけでなく、ユーザーである患者を向いた視点から検討されるものであってほしいと願う。それが臨床試験の結果としてなんらかの形で示されるのであれば、承認審査や薬価算定のうえでもその有用性は考慮されうるものと思われる。

また、個々の薬物や適応疾患に対して、個々の DDS はそれぞれ相性の適・不適があるものの、DDS の概念そのものは、特殊な薬物に対してのみ応用すればいいというものではなく、本来、すべて

の薬物において適用されるべきものである。医薬品の開発初期の段階から、探索・製剤化におけるルーチン作業の一つとして DDS の検討が採り入れられ、出来るだけ多くの薬物が“最適化”された状態で臨床現場に提供されるようになることが理想であると考えている。特に、遺伝子治療薬や RNAi などの先端技術の実用化に向けては、体内での安定性の向上や細胞内への効率的な送達などのための DDS の利用が不可欠であると思われる。

DDS は“科学”の面から考えると、多くの学問領域にわたる研究分野であり、これまでも数多くの成果が報告されている。しかし、それらが“技術”として臨床での成果にどれくらい活かされているかと考えると、必ずしも十分に反映されているところまでたどりついていないのではないと思われる。DDS 分野での研究成果が、出来るだけ多く、かつ早く実用化に結びつき、その恩恵をより多くの患者が享受できるようになることを期待する。

なお、承認された新薬の審査報告書および承認申請資料は、インターネットの Web 上^{4,5)}で公開されているので、参考にしていただきたい。

文 献

- 1) 尾身幸次：科学技術立国論—科学技術基本法解説。読売出版社、ISBN 4643960507。
- 2) <http://square.umin.ac.jp/js-dds/>
- 3) 抗 HIV 薬治療ガイドライン、平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班、2004。
- 4) 医薬品機構、医薬品情報提供ホームページ：
<http://www.info.pmda.go.jp/>
- 5) (財)日本薬剤師研修センター、新薬の承認に関する情報のページ：
<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/shinyaku.html>

なお、本論文は筆者の個人的見解であり、必ずしも厚生労働省の見解とは限らない。