ドラッグデリバリーシステム技術を使うためのメディシナルケミストと 製剤研究者の協働と戦略

真 野 高 司

Strategy and Collaboration between Medicinal Chemists and Pharmaceutical Scientists for Drug Delivery Systems

Takashi Mano

*Discovery Technology Laboratories, Minase Research Institute, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.,
3-1-1 Sakurai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japan.*

(Received August 19, 2012)

In order to successfully apply drug delivery systems (DDS) to new chemical entities (NCEs), collaboration between medicinal chemists and formulation scientists is critical for efficient drug discovery. Formulation scientists have to use ‘language’ that medicinal chemists understand to help promote mutual understanding, and medicinal chemists and formulation scientists have to set up strategies to use suitable DDS technologies at the discovery phase of the programmes to ensure successful transfer into the development phase. In this review, strategies of solubilisation formulation for oral delivery, inhalation delivery, nasal delivery and bioconjugation are all discussed. For example, for oral drug delivery, multiple initiatives can be proposed to improve the process to select an optimal delivery option for an NCE. From a technical perspective, formulation scientists have to explain the scope and limitations of formulations as some DDS technologies might be applicable only to limited chemical spaces. Other limitations could be the administered dose and, cost, time and resources for formulation development and manufacturing. Since DDS selection is best placed as part of lead-optimisation, formulation scientists need to be involved in discovery projects at lead selection and optimisation stages. The key to success in their collaboration is to facilitate communication between these two areas of expertise at both a strategic and scientific level. Also, it would be beneficial for medicinal chemists and formulation scientists to set common goals to improve the process of collaboration and build long term partnerships to improve DDS.

Key words—drug delivery system; medicinal chemistry; oral delivery; nasal delivery; inhalation; bioconjugation

1. はじめに

医薬品の研究開発プロセスの効率化のため、探索段階においてはコンビナトリアルケミストリー (combinatorial chemistry; CombiChem) やハイスループットスクリーニング (high-throughput screening; HTS) などの革新的技術や、リード化合物の多面的最適化などの新しい方法論が試みられた。しかし、研究開発コストの増大と成功確率の低迷といった問題は、いまだ明確な解決策が特定されず、開発段階でのコストや時間も考慮した効率化が強く要求されている。¹⁾ つまり新しい医薬品をより早く医

療現場に供給し、同時に投資回収を最大化することが求められている。製剤的観点からは、適切な製剤を速く開発することにより臨床試験をできるだけ早期に開始し、開発期間を短縮することが考えられる。²⁾ 一方、物性的・薬物動態的に問題のある新規化合物 (new chemical entity; NCE) の開発成功確率の向上や、タンパク・ペプチド・抗体といった新しい医薬品を標的分子に到達させる手段として、ドラッグデリバリーシステム (drug delivery system; DDS) が注目を浴びている。DDS 技術が新規分子物質 (new medical entity; NME) の欠点を補える場合もあるが、効率よく製剤開発をするには、NME のプロファイルと適応される DDS 技術の相性も考慮する必要がある。さらにプロジェクト管理の観点では、DDS 技術は通常の製剤技術より難易度が高く、製剤開発や製造により長い時間を要することが

The author declares no conflict of interest.

小野薬品工業株式会社水無瀬研究所創薬技術部 (〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井 3-1-1)

e-mail: mano@ono.co.jp

本総説は、日本薬学会第 132 年会シンポジウム OS03 で発表したものを中心に記述したものである。

- From surveys:
 - How much do new formulation technologies improve solubility without molecular modification?
 - Are there any goals/targets for solubility? If formulation helps, we don't have to design soluble compounds.
 - When and how should we start to think about salt options? How much does salt increase aqueous solubility and improve oral absorption?
- In projects
 - Why can't we use formulation technology A? I have heard of it from another project / at a conference.
 - You can develop formulation of this compound, which shows low solubility, needs high dose and has low permeability and short $T_{1/2}$ in PK, can't you? Why not?

Fig. 1. Questions from Discovery Chemistry Working on Oral Projects

多い。製剤開発及び治験薬製造がプロジェクト全体のクリティカルパスとなることもしばしばあるので、DDS 技術を適用した医薬品の研究開発をスムーズに進めるためには、製剤研究者は探索段階からメディシナルケミストと協働し、メディシナルケミストが DDS の特性を考慮したリード化合物の最適化もできるようにサポートしなければならない。以上の理由から、製剤研究者は、開発化合物の選択のみならず、構造活性相関研究 (structure-activity relationship; SAR) の段階から、プロジェクトに参画することが望まれる。メディシナルケミストやプロジェクトチームへの製剤・DDS の観点に基づいた提言により、NME の正しい選択や迅速でコストの低い開発計画に導くことが期待される。

本総説では、筆者にとって前職である英国 Pfizer 社 Sandwich 研究所での経験を基にして、メディシナルケミストリーと製剤の部署間で取り組んできたコミュニケーションの活性化及び教育の充実を目的とした活動 (イニシアティブ) について、可溶化・吸入製剤・鼻腔内投与・モノクロナール抗体とペプチドや小分子の複合体 (生体分子共役体: Bioconjugation) などの DDS 技術を用いた例を挙げながら、メディシナルケミストと製剤研究者の探索段階での連携について実例を紹介しながら議論を展開する。

2. 可溶化経口製剤

1990 年代後半からの CombiChem・HTS の応用

に伴い、経口医薬品として問題のある物性を持った化合物が創製されることが問題視され、その解決のための様々な手法が取り入れられてきた。³⁾ 化合物の構造変換による物性の改善が試みられる一方、物性的欠点を製剤技術の応用により補える場合もある。ここで問題になるのは、メディシナルケミストあるいはプロジェクトチームによる DDS 技術に対する過度な期待である。筆者が以前行ったアンケートやプロジェクト会議、さらに学会等で受けた質問の一部を Fig. 1 に示す。数多くの DDS 技術が報告・実用化されている。しかし、それぞれの DDS 技術には、解決できる問題に範囲が存在する一方、制限事項が存在する。したがって、両者を評価することにより、適応しようとする技術が現実的な問題解決につながるか否かの見極めが必要である。つまり、探索段階では、製剤研究者は、各 DDS 技術の適応範囲と制限事項 (Scope and Limitations)、あるいは、メリット・デメリットをメディシナルケミストに説明する必要がある。

真野高司

1987 年京都大学工学研究科合成化学専攻修士課程修了、同年台糖ファイザー㈱ (現ファイザー㈱) 入社。名古屋研究所にて薬化学、96 年より前処方化に従事。07 年 10 月より英国 Pfizer 社 Sandwich 研究所にて探索から PoC までの製剤サポートを担当。12 年 1 月より、小野薬品工業㈱水無瀬研究所勤務主席研究員。工学博士 (京都大学)。

可溶化技術を応用する際の適応範囲と制限事項には、製剤の開発及び製造に必要な時間・コスト・人員、さらに各技術に合った物性（脂溶性・ pK_a ・融点など）を含んだケミカルスペースなどが含まれる（Table 1 and Fig. 2）。これには、各企業での設備や化合物ライブラリーの特徴・経験値などの要因も加味され得る。

一方、探索段階での化合物の溶解度評価や低溶解性に対する対策を戦略的に推進することも重要である（Fig. 3）.⁴⁾ 合成される化合物の水溶解性を探索段階で適切に評価するための段階的評価系の構築（Fig. 3A）、可溶化技術を必要としない化合物をデザインするための理論構築（Fig. 3B）、各 DDS 技術の適応範囲に合わせた化合物と製剤技術の選択（Fig. 3D）も有効である。また、結晶性の溶解度への影響を考慮したメディシナルケミストの結晶化技

術の向上（Fig. 3E）、プロジェクトで経口吸収性に問題が生じた場合には、チームを越えて、社内の経験者・有識者からガイダンスを得るシステム（Fig. 3F）も効果的である。現在は、まだ導入されてい

Fig. 2. DDS Strategy Map for Oral Delivery

Table 1. Examples of Ideal Attributes of Oral Delivery Options

	Free	Salt	Micronisation	Submicron milling	Solid dispersion	Liquid formulation ^a	SEDDS ^b
MP (°C)	Mid-High	Mid-High	Mid-High	High	Low	Low	Low
Log P	—	—	—	Mid-Low	High	High	High
pK_a	—	>4 (Base) <10 (Acid)	—	—	—	—	—
Resources	Low	Low	Mid	Mid	High	Mid	High
Cost	Low	Low	Mid	High	High	Mid	High
Time	Standard	Standard	Mid	Long	Long	Long	Long

^a Solution formulation in liquid such as, polyethylene glycol, vegetable oil, etc. ^b Self-Emulsifying Drug Delivery System.

Fig. 3. Initiatives for Addressing Poor Aqueous Solubility of Drugs for Oral Delivery

ない新規技術の開発・導入に向けた努力や試験的応用を示すことにより、社内外の製剤技術の現状とビジョンを伝えることは、相互理解を深めるために有効である。以上のように、メディシナルケミストが溶解度に関係する知識や技術を向上させ、同時に DDS 技術の適応範囲と制限事項を理解することは、プロジェクトチームが、それぞれの DDS 技術の利用に伴うリスクを考慮に入れて、開発計画を立案したり、開発候補化合物を選択したりする際の一助となる。さらに、メディシナルケミストによる化合物のデザインに影響を与え、応用しようとする DDS 技術に好ましい化合物を創製する可能性さえあり得る。

3. 吸入製剤

アレルギー・呼吸器系治療領域では、経口製剤に加えて吸入製剤もしばしば用いられる。吸入製剤を適応する際の探索段階における主な製剤的支持には、1) リード化合物選択段階から開発化合物選択時までの新規化合物についての、溶解性や安定性など製剤的観点からのスクリーニングの実施、2) 上記データに基づいた適切な候補化合物選択に関した、探索チームに対するガイダンスやアドバイス、3) 前臨床薬効試験・薬物動態試験・毒性試験に対する製剤的・分析的サポート、4) 毒性試験及び臨床試験に対する製剤（通常 Dry Powder Inhaler）の開発と供給などが含まれる。メディシナルケミストの係わりが多いリード化合物最適化段階では、リード化合物について十分なデータと問題解決のた

めのガイダンスを与える。つまり結晶性・融点・吸湿性・疑似結晶多形（溶媒和物・水和物）・溶解度・安定性などのデータを基にアドバイスを与え、SAR による構造変換による問題解決や結晶化スクリーニングなどの早めの取り組みなどを提案することができる。Figure 4 では、リード化合物の最適化から開発候補化合物の選択段階までスムーズにプロジェクトが進行した例と、開発候補化合物が持つ薬剤学的欠点が製剤技術では解決できずにプロジェクトが中止となった例を示す。このようにプロジェクト早期に製剤研究者が積極的に情報提供を行い、メディシナルケミストと協働することにより、ケミカルシリーズ、あるいは開発化合物選択段階の数化合物について、化合物の属性を薬剤学的観点から評価することができる。その上で、開発早期での製剤的対処の選択肢と、それぞれのリスクについての概略を示すことが可能となる。これにより、開発段階でのプロジェクトの遅延や、無駄に終わる可能性の高い製剤開発が困難な NCE への研究者の多大な人員の投入を未然に防ぐことができ、探索と開発にわたる効率化につながる。

4. 鼻腔内投与

鼻腔内投与には、鼻腔の大きな表面積・粘膜下の発達した脈管系・肝初回通過効果の回避・小腸に比べて高い透過性・早い吸収性などいくつかのメリットが挙げられる。一方、投与容量に対する制限・薬物の溶解度・賦形剤・短い吸収時間・鼻腔から咽喉など他部位への排泄などの課題を考慮しなければな

• The good

- Prone to hydrates, solvates and occluded solvent but knew this at lead development stage so plenty of time/opportunity to address
- Commitment from Formulation, Solid Form and Discovery Chemistry to resolve ahead of compound selection for development
- Outcome: suitable anhydrous form at compound selection, few issues for micronisation & formulation development, fast to FIH

• The bad

- Poorly crystalline, hygroscopic, poor chemical stability
- First “promising” compound and strong organisational desire to progress
- Risk assessment of ~60% confidence that alternative, stable solid form could be found after development started
- 18 months to isolate suitable form but not chemically stable
- Outcome: programme terminated due to chemical stability

Fig. 4. ‘Good Example’ and ‘Bad Example’

- ☐ Low dose: < 5 mg → potent compound
- ☐ Appropriate aqueous solubility: 5 mg/ 100 μ L= 50 mg/mL
- ☐ Lipophilicity: modest
- ☐ Suitable stability characteristics: sterilisation is often needed
- ☐ Isotonic formulation with pH 4.5–6.5
- ☐ Suitable clinical rationale for nasal dosage forms, *e.g.* rapid onset of action
- ☐ No nasal irritation, no toxic metabolites
- ☐ No offensive odours/aroma or taste associated with the drug

Fig. 5. Compound Requirements for Nasal Delivery

Fig. 6. Medicinal Chemistry Contribution to Generation of Bioconjugate

らない。例えば、投与容量が約 100 μ L に限られ、水溶解度が 50 mg/mL であるとする、投与薬物量は 5 mg 以下となり、結果として高活性化合物が要求される。その他の要求事項も含め、Fig. 5 にまとめた。このように制限事項を明確に示すことで、メディシナルケミストは、SAR の方向性を薬剤学的観点も含めて設定することができる。このような項目を使って、合成された複数化合物を対比させることも、より適切な開発化合物選択に有効である。またメディシナルケミストに、上記のような制限事項を伝えるには、メディシナルケミストが理解しやすい言葉に変換したうえでコミュニケーションを行わなければならない。

5. Bioconjugation

Bioconjugation は、2 つの生体分子を、橋渡し分子（リンカー：Linker）を介し、共役結合によって結合させる技術である。例えば、2002 年に設立し、その後 Pfizer によって買収されたバイオテックカンパニーの CovX は、特有の抗体分子に Linker を結合させたペプチドを反応させ、CovX-Body と呼ばれる Bioconjugate である NME を創製する技術を持つ。生物薬剤に比べ合成が比較的容易であるこの Bioconjugate は、ペプチドの持つ薬理活性と抗体の長い半減期の 2 つの性格を持つ分子として機能することが期待される (Fig. 6).⁵⁾ 生物薬剤の領域では、メディシナルケミストの活躍できる分野がなくなることが懸念されている。しかし、Biocon-

jugation においては、合成される共役体が示す活性・薬物動態的挙動・製剤化に必要な溶解度や化学的安定性等の物性には、薬理活性を示すペプチド、あるいはそれに類似する分子 (Pharmacophore) と Linker のデザインが大きな影響を与える。そして、これらのプロファイルの最適化には、メディシナルケミストの大きな貢献が必須である。⁶⁾ 製剤研究者は、プロジェクトが目指す製品プロファイルに必要な薬剤学的要求を分かり易い「言葉」で伝え、必要なデータを供給することにより、スムーズなプロジェクトの進行を図ることができる。例えば、点滴剤と静脈注射剤や皮下注射剤では容量が大きく異なり、それにより要求される溶解度も既定される。生物薬剤では、NME は水に対して高い溶解度を示すと期待される。しかし、薬理活性を示す小分子の部分 (分子量数百-数千) とリンカーの構造が、Bioconjugate 全体 (CovX-Body の場合、分子量約 15 万) の溶解度に大きく影響を及ぼす場合がある。したがって、目標とする製剤での容量と *in vitro* での薬理活性・溶解度の関係を、大きな分子量など Bioconjugation 特有の性質を考慮に入れながら評価する必要がある。探索段階初期での分子を例にして、目標とするプロファイルとの差を示すと、メディシナルケミストは探索研究の方向性が分かり易いであろう。

6. おわりに

「はじめに」で述べたように、昨今の医薬品産業の経済的問題を背景にして、探索段階と開発段階の間でのシームレスなプロジェクトの移管方法が注目されている。また、この問題に対する探索段階での解決策として物性測定 HTS 手法が開発・導入され、多くのデータが探索段階早期から供給されるようになった。しかし、データの正しい理解や SAR の方向性設定など、各プロジェクトでの製剤研究者のインプットにより創薬プロセスが改善できる要素が多く残されていると思われる。特に DDS 技術を用いる場合には、リード化合物の選択や最適化段階で製剤研究者が関与し、製剤的視点から良好な開発候補化合物選択のための明確なガイドラインを与えなければならない。つまり、各製剤技術についての“Scope and Limitations” (利点と欠点) の説明と必要に応じたメディシナルケミストに対する具体的ガイダンスを示すことが必要である。これらの諸問題

を効率よく議論するためには、メディシナルケミストと製剤研究者との間で密なコミュニケーションがなされなければならない。そのための施策も重要である。応用できる製剤技術の選択肢及びそれぞれの選択肢が持つリスクについての認知度を上げる必要がある。さらに、メディシナルケミストが製剤についての質問や議論をし易いよう、マネージャーではなくサイエンティストレベルで、point of contact (POC) を明確にし、探索早期から開発化合物選択まで、製剤研究者が SAR 段階に貢献できるプロセスを構築しなければならない。これらを実現させるためには、部署の枠を越え、両部門での協働・相互理解を進め、ゴールを共有することもよいであろう。企業によっては、立地条件のために、探索部門と製剤部門が異なる地域の事業所にある場合も少なくない。そのような場合も、どのようにメディシナルケミストと製剤研究者との間のコミュニケーションを促すかは大きな課題である。

謝辞 本稿で紹介した内容は、英国 Pfizer 社 Sandwich 研究所において、メディシナルケミストリーあるいは、製剤研究に従事した多くの研究者とともに実践した内容である。Mascha van den Berg 博士、Jane Burrows 氏、Mike Cram 氏、Neil Feeder 博士、Paul V. Fish 博士、Brian Henry 博士、大本清之博士、菅野清彦博士、その他多くの皆様に、心より深くお礼申しあげます。

REFERENCES

- 1) Pammolli F., Magazzini L., Riccaboni M., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 428–438 (2011).
- 2) Gleeson M. P., Hersey A., Montanari D., Overington J., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 197–208 (2011).
- 3) Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **23**, 3–25 (1997).
- 4) Di L., Fish P. V., Mano T., *Drug Discov. Today*, **17**, 486–495 (2012).
- 5) CovX: <http://www.covx.com/>, cited 16 August, 2012.
- 6) Masuho Y., *MedChem News*, **21**, 14–17 (2011).