

製剤設計において注意すべき製剤物性とその評価

武田薬品工業株式会社 ファーマシューティカル・サイエンス

アナリティカル・デベロップメント

主任研究員

竹内 祥子

研究開発費の高騰ならびに創薬研究の難易度化、標的分子の枯渇により、現在の医薬品市場では低分子の他にペプチドや核酸などの合成中分子、抗体や細胞などのバイオ医薬品の比率が増加しており、モダリティの多様化が進んでいる。医薬品の上市品目数は 2000 年代以降低分子では減少傾向にあり、低分子におけるモダリティ分類の占有率は 50%に留まっている。

一方で、低分子は経口投与が可能という利便性、コストパフォーマンスや免疫毒性が少ないといったメリットがある。また、低分子は一般的に受動拡散により血液脳関門を通過するため、中枢疾患領域に対する有効な治療手段となりうる事が期待されている。最近では、核酸を標的とした遺伝子制御やタンパク質を標的としたタンパク質分解など、従来には無い特徴を有した低分子が開発されており、低分子創薬の可能性が広がりつつある。

依然として、承認された低分子化合物のうち約 40%が、医薬品開発段階の候補化合物のうち約 70%が難水溶性化合物と言われている。薬効を重視しすぎた High throughput スクリーニングやコンビナトリアムケミストリーなどの効率的な医薬品探索によって、分子量や脂溶性が増大し、難水溶性化合物の割合は増加傾向にある。

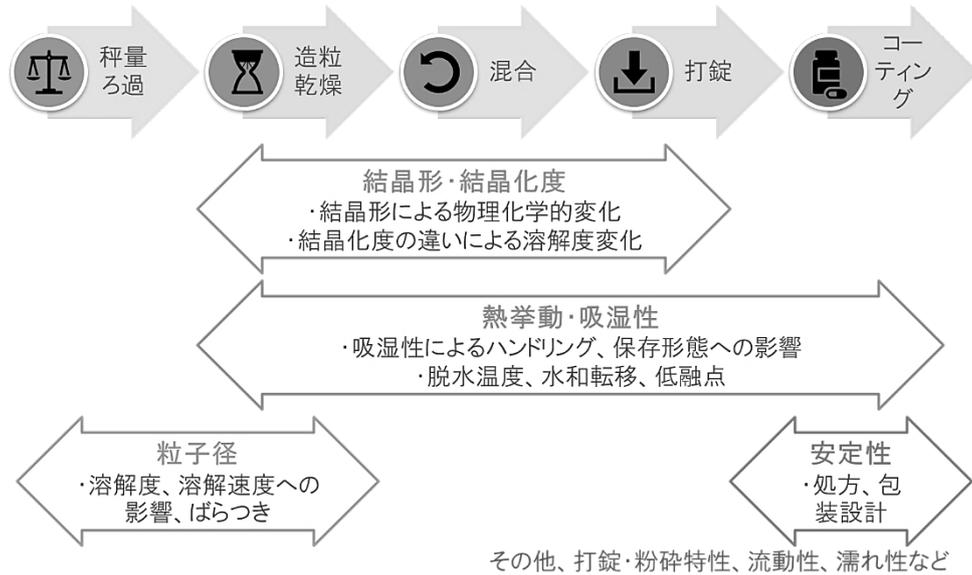
難水溶性化合物においては経口投与後の吸収率不足ならびに個体間、個体内でのばらつきが問題となる。吸収性改善には、低分子化合物の結晶形態を制御する結晶工学（クリスタルエンジニアリング）あるいは製剤技術により可溶化を実現する手法の 2 つのアプローチが広く利用されている。特に製剤化技術では高い過飽和効果による吸収改善効果も得やすいため、非晶質固体分散体およびナノ結晶製剤等の確立された可溶化製剤が広く注目を集めている。

その他にも、服薬コンプライアンス向上を目指した対象疾患ごとの有効で安全な投与形態や投与経路の最適化ならびに開拓が求められており、製剤化は「薬」としての付加価値の高い製品の開発を可能とする。低分子の原薬物性は製剤特性に繋がるため、上述した製剤設計指針を定めるにあたっては、リスク軽減ならびに製剤最適化において、製剤化で求められる原薬物性を早期に評価することが極めて重要となる。

また、多様化するモダリティ、特に中分子や高分子は低分子と比べ分子量も大きく、構造も複雑なため、物性的にも非常に複雑である。これらモダリティに対しても多面的に物理化学的性質を分析することは医薬品の安全性確保や品質管理、製剤化の面において前臨床段階の創薬の時点から実施することが望ましい。

本講演では、弊社での事例とともに製剤設計を見据えた低分子の物性評価と医薬品候補化合物／開発形態／製剤形選定における多様なステークホルダーとの連携の重要性について紹介したい。また、低分子以外の他モダリティに関して把握すべき基礎的な物性評価についても論じたい。

製造設計ならびに工程において重要な原薬特性



《略歴》

〈学歴〉

2007: 大阪大学工学部生命先端工学専攻 博士前期課程修了

研究内容: ゲノム・染色体工学、プロテオーム解析 (細胞動態学研究室)

〈職歴〉

2007 タケダ入社 (大阪) 医薬研究本部 探索研究センター→薬物動態研究所

2011 大阪から湘南研究所に移転

2013 CMC 研究センター 開発分析研究所

2017 ファーマシューティカル・サイエンス アナリティカル・デベロップメント

〈所属学会、受賞歴、社会活動〉

なし