

座談会

医療・医薬の発展を願って製剤開発に邁進 ～パーティクルデザイン賞受賞者に聞く～

出席者

沢井製薬株式会社 製剤研究部部长

東京農工大学大学院工学研究院応用化学部門准教授

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 教授

アステラス製薬株式会社 CMCディベロップメント 製剤研究所

プロセス設計研究室 主管研究員

(司会) 岐阜薬科大学

野沢健児氏

金 尚弘氏

星野 友氏

則岡 正氏

竹内洋文氏

医薬品開発に多大な貢献が認められた研究成果に授与～PD賞とは？

【竹内】 一般財団法人新製剤技術とエンジニアリング振興基金では、日本国内外の製薬会社・大学・研究機関等に常勤で在籍し、製剤開発、製剤技術、製剤プロセスエンジニアリングの3分野で優れた医薬品開発において多大な貢献が認められる、研究活動に従事する研究者、もしくは研究グループに対して「パーティクルデザイン(PD)賞」を授与しています。採用件数は毎年最大2件、副賞は1件あたり100万円となっています。なお今年も第11回パーティクルデザイン賞の募集を8月1日～11月30日まで行います。本座談会ではPD賞受賞者の方にお集まりいただき、ご自身の研究内容や今後、医療・医薬品開発などにどのように活かしていくのか、そして次世代の研究者、PD賞の未来の受賞者に向けたメッセージをいただきたいと思います。まず皆さんが受賞された研究内容のご紹介をお願いします。

【野沢】 沢井製薬の野沢です。振り返ると2016年当時、国は高齢化社会を見据えて医療費抑制のため厳しい薬価制度を導入しておりました。GEメーカーはGEの薬価抑制を踏まえ、厳格な品質クラテリアを厳守した上で、継続的な事業活動を行える体系構築が必要であり、このような外部環境の中、私は製剤技術を活用した利益創出の体現を目標に、クラリスロマイシン(CAM)をターゲットとした製剤研究を行っておりました。その結果、①製剤化工程中でCAMの相転移を制御し、従来よりも低コ

ストで安定結晶(Ⅱ型)を産出でき、②製剤の将来的なライフサイクルマネジメントを達成するため、造粒前の結晶形や造粒溶媒に関わらず安定的にⅡ型製剤を得る手法を見出しました。この成果により第3回PD賞を受賞させていただきました。製剤化工程で原薬特性をコントロールする仕組みは、今後も医薬品という貴重な資産を低原価で長期間運用し続ける手段の1つになると期待しております。

【則岡】 医薬品ライフサイクルマネジメントのための製造工程の多面的な最適化とモニタリングに関する研究です。開発段階においては実験計画法の適用により重要工程やCritical Process Parameter(CPP)が高い信頼性で把握できること、また重要中間製品品質特性により有効かつ堅牢なデザインスペースが構築できることを示し、製造工程の最適化に対する有用な手段を実証しました。また生産段階においては医薬品の製造から得られる膨大なデータの管理および解析をデータサイエンスの視点から検討し、開発段階にて得られた知見である重要工程やCPP、デザインスペースのモニタリングはもちろん、得られるすべてのデータの網羅的なモニタリングを可能とするITシステムを構築しました。

【金】 連続生産プロセスによる製剤生産のために、重要品質特性CQAをリアルタイムに監視する技術(Process Analytical Technology: PAT)を開発しました。特に近赤外スペクトルを利用してCQAを監視する場合を対象としました。類似研究に比べて、初期開発やメンテナンスの負荷を小さくでき、さまざまな状況下で効果を発揮できる堅牢な手法を開発できたことが強みだと思っています。



▲野沢健児氏



▲金 尚弘氏

ます。特に、スペクトルの前処理、モデルパラメータの調整、メンテナンスの自動化について新規な手法を提案し、その有用性を確認しました。この研究成果は、高品質な医薬品を安定的に安価で生産することや、製剤プロセスエンジニアリングの発展に大きく寄与できると考えています。

【星野】 動物体内で標的分子を認識・結合し、その機能を中和する合成高分子ナノ粒子『プラスチック抗体』の開発という研究でPD賞をいただきました。ご存知の通り、抗体は高い分子認識能を有するため副作用が少ない医薬品として広く実用化されています。しかしながら、抗体は『生産コストが高く薬価が高くなる』、『化学的に不安定のため保存、輸送、投与手法に制限がある』という問題があります。そこで、私たちは抗体のように高い抗原認識能を有し、血中で異物と認識・中和可能なナノ粒子を安価で安定な合成高分子を使って実現するための研究を行いました。このナノ粒子はプラスチックのように安価な原料から容易に合成できるので、私たちはこのナノ粒子のことをプラスチック抗体と呼んでいます。

研究成果を応用し、 新たな価値創出へ

【竹内】 ありがとうございます。皆さん、PD賞受賞にふさわしい、医薬品開発において多大な貢献が認められる研究内容だと思います。今後、研究内容を医療・医薬の発展にどのように活かされるご予定ですか。

【則岡】 より良い品質の医薬品を患者さんに安定供給し続けることは製薬企業の使命であり、またそれは医療・医薬の発展の基礎と考えています。本研究は開発段階および生産段階の両者において、製品とプロセスの理解を深め続ける管理戦略の構築を達成し、それが医薬品ライフサイクルマネジメントの具体的な実践事例の1つとなることで、より良い品質の医薬品を患者さんに安定供給し続けることを可能にすると考えています。

【星野】 本研究では、合成高分子のナノ粒子が血中で抗体のように抗原分子を認識し、これに結合することで抗原を無毒化できることを世界で初めて実証できました。今後は、本技術を発展させて合成高分子医薬という新たな創薬モダリティ実現のために開発を加速させたいと考えています。

【金】 この研究を実施する中で共同研究をしていた企業では、すでに類似の技術が実用化されているはずですが。これにより、医薬品生産プロセスの高効率化が実現されているはずですが。また、今後はさらに適用先を増やすことで、医療、医薬の発展に貢献できると考えています。

【野沢】 当該研究成果は、汎用性の高い添加剤のこれまでに見出されていなかった機能を利用して、何万分の1の確率で誕生した“希少”な医薬品の資産価値を低コストで高めるといったものです。このような取り組みを今後の開発パイプラインでも継続することにより、製剤技術によって間接的に国民皆保険の維持に貢献できると期待しております。また医薬品のモダリティは、核酸医薬や細胞医薬の開発が活発化し、幅は広がっておりますが、



▲星野 友氏

プライマリー領域では低分子医薬品の活用が主流です。人生100年時代に向けて、健康寿命の維持のため、低分子医薬品の新たな側面(服用性や安定性の向上、溶出性コントロール等)を製剤技術で引き出すことにも活用していきたいと考えております。それが低分子医薬品の製剤設計者が担う役割だと信じております。

【竹内】ありがとうございます。皆さんの革新的な研究によって、医薬品の新モダリティ創出にもつながっていくと思います。そして新たな製造技術として効率的に医薬品を製造できる道筋もつけていると感じます。では今後の研究の方向・計画についてお聞かせください。

【星野】これまでに合成したプラスチック抗体は、官能基の配列が不均一であるという問題がありました。配列の不均一性は機能の不均一性と同義であり、より高い機能や安全性を実現するためには官能基の配列が均一なプラスチック抗体の実現が不可欠です。そこで私たちは高分子の合成技術を進化させ完全に配列が規定された、すなわち『モノクローナルな』、プラスチック抗体の合成技術の開発を進めています。また、バイオ医薬品開発のために進化した各種分子進化技術をプラスチック抗体開発のために適用することで短時間で高分子を進化させ、高い機能をもつモノクローナルプラスチック抗体を開発するプラットフォームを実現しようとしています。

【野沢】今後も患者さんが安心して服用できる高品質で安価な低分子医薬品の設計と安定供給の実現に向けて尽力したいと思っています。品質面では発がん性のリスク要因となるニトロソアミンの管理が求められています。



▲則岡 正氏

主成分の構造特性を加味し、配合する添加剤中の亜硝酸塩を管理する必要がある、これまで当たり前のように活用してきた添加剤が使用できないケースも起きています。錠剤という鑄型を得るための“武器”が限定的になるため、過去の成功体験が生かせないというジレンマを抱えるわけですが、ここから新しい着想を得て時代のニーズに沿った錠剤設計を達成したいと思っています。また安定供給面では、服用性向上等の意味的価値の付与を達成した上で、製造時間の短縮を実現したいと思っています。現在、『パーパス経営』が次世代の経営モデルとして注目されていますが、弊社の存在意義を踏まえ、ミッション、ビジョン、バリューを考えた時、開発パイプラインへの意味的価値の付与と安定供給の実現は必ずやり遂げたいと考えております。

【則岡】医薬品業界は従来の低分子領域からバイオ医薬品へのモダリティのシフトチェンジが進んでおり、製造工程における管理がより複雑化、多様化していくものと思われます。よって医薬品ライフサイクルマネジメントにおいては、製造工程の最適化やモニタリングを駆使し、今後より高いレベルの科学的理解が必要となると考えています。本研究を新しいモダリティにも展開し、その知識を積み重ねることで、より堅牢な医薬品ライフサイクルマネジメントの一般化に寄与していきたいと考えています。

【金】CQA監視の技術だけでなく、医薬品連続生産プロセスの設計手法や、制御手法を確立し、社会に提供していきたいと考えています。



▲竹内洋文氏

次世代の研究者へのメッセージ

【竹内】 ありがとうございます。では、若手サイエンティストに対して、今後の医薬品・製薬の研究面で期待することをお聞かせください。

【金】 自分の得意なことを徹底的に極める能力と、他者の得意なことと自分の得意なことを融合させる能力をバランスよく育んでいただきたいです。医薬品や製薬では、新規化合物の発見や、現場のプロセス制御などさまざま

な業務がありますが、それを分断せず、統一的に捉えられるとよいと思います。

【則岡】 より良い品質の医薬品を患者さんに安定供給し続けることは製薬企業の使命ですが、同時に自分にとっての夢でもあります。夢の実現のために研究に取り組むことは楽しくワクワクすることです。一方でその過程で得られたさまざまな課題を克服し実装を可能とするまでの道のりは長く、険しいものもあります。この二面性を理解しつつも、強い想いをもち楽しみながら取り組み続けることが大事であると考えています。

【星野】 アカデミックで活躍される若いサイエンティストの皆様には、既存技術を改良、改善する研究だけではなく、業界にパラダイムシフトを起こすような挑戦的な提案、研究に挑んでいただきたいと思っています。

【野沢】 それぞれのサイエンティストは、同じ医薬品業界であったとしても所属している団体や研究分野によって、ミッション、ビジョン、バリューが異なっていると思います。そのため若手に対して『研究面で期待すること』を網羅的に定義付けることは難しいと感じます。そこで私は、概念的な内容で若手サイエンティストにエールを送りたいと思います。あなたの得意なこと、好きなこと、何か人のためになることを考えてみてください。

その3つの属性が重なり合った部分が、あなた自身のミッションだと思います。このミッションを若いうちに探し当てることが良い研究の実現と成果の達成につながると思います。ゼネラリストのような俯瞰的な見地で、スペシャリストとして物事を追究する姿勢を大切に、充実した日々を送っていただきたいと思います。

わが国の医療・医薬品開発が発展するために必要なものとは？

【竹内】 力強いメッセージをいただきました。ぜひPD賞にチャレンジしていただき、医療・医薬品開発に研究成果を活かしていただきたいと思います。ところで、わが国の医薬品業界・学会は海外と比較し、将来どう発展するべきだとお考えですか。

【野沢】 まず医療や医薬品業界全体の将来像について考えてみました。第四次産業革命が進み、IoT、AI、ビッグデータ等の新しい技術の活用で医療そのものが変革すると考えられます。付随して医薬品業界の研究もシーズ探索の効率化、副作用予測の精度向上、医薬品の物流改革等が現在進行形で進んでいます。ロボット工学に強いアカデミアやベンチャー企業との共同研究や、GAFAMのようなプラットフォームビジネスを牽引するビッグテック企業との連携による新規サプライチェーンの構築等が今後進展するのではと期待します。すなわち医薬品業界の将来は、他産業や他国企業との共闘によりこれまでにない新しい価値を創出していく視点が必要だと考えます。次に個々の医薬品に関してですが、『意味的価値』の創出が今後も発展に寄与する因子と考えています。これは諸外国に比べて日本特有の需要に思います。今後、かかりつけ医、かかりつけ薬局の体系化により、患者さんの服用医薬品数が適切に管理されます。処方権を持つ医者と患者さんのつながりはさらに深まり、患者さん個人の経済性、嗜好にあわせた医薬品選択が進むと期待します。その時、選ばれる医薬品はどのようなものなのか、患者の病態や年齢を踏まえた製剤設計を行っていく必要があると思います。

【金】 ボトムアップ、職人芸、すりあわせには日本の強みがあると思いますが、トップダウン、包括的、統合的に考えることを、日本は苦手なのかもしれないと感じています。それができれば既存の強みと合わせて鬼に金棒状態になれると思っています。これは医薬品に限ったことではないと思いますが。

【則岡】 医薬品のモノづくり技術の向上やクオリティカルチャーの醸成という観点にも、より積極的に取り組むことが重要と考えています。システム化に伴う情報量の増加、規制厳格化に伴う時間的・精神的余裕の減少、フラットな組織や非正規社員の増加といった職場の多様化など、医薬品を取り巻く環境が変化する中で、その影響を一番大きく受ける現場のモノづくり技術やクオリティカルチャーに対して、医薬品業界・学会が協力して取り組むことによって、日本が世界をリードしていけると信じています。

【星野】 日本に比べて海外は、大学での研究成果を実用的な創薬技術に仕上げるまでの時間が短いように感じています。これは、医薬分野の産業界で活躍されている研究者とアカデミックの研究者の距離が近いことがポイントとなっているように思います。産業界で活躍される研究者とアカデミックの研究者の議論や交流、人材流動がより活発になることでアカデミックはより意味のある研究を展開できると思いますし、産業界は意味のある研究にコンタクトしこれを社会実装するまでの期間が短くなるように思います。意味のある研究とはすぐに実用化できそうな研究という意味ではなく、医薬分野が切望しているような本質的で画期的な研究のことです。産学が妥協なく議論し、真に意味のある研究を推進することで学術的にも産業的にも重要な研究が立ち上がり、双方が発展すると思います。

今後のPD賞に期待するものとは？

【竹内】 なるほど、いろいろな課題がありますね。では最後に今後のPD賞(新製剤技術とエンジニアリング振興基金)に期待することをお聞かせください。

【則岡】 患者さんに1日でも早く、そして継続的かつ安定的により良い品質の医薬品を供給し続けることに貢献したい、という強い想いで医薬品ライフサイクルを通じた製品とプロセスの理解を深める取り組みを実践してきました。この取り組みをPD賞という形で評価いただくことでより多くの方に知っていただき、また共感いただくことで仲間が増え、さらなる発展につながりました。このようなすばらしい賞を受賞できたことに深く感謝し、今後も医療・医療の発展に貢献すると期待される幅広い取り組みに対して本賞を授与いただくことで、その取り組みのさらなる発展に寄与することを期待しております。

【野沢】 PD賞は、「製剤開発」「製剤技術」「製剤プロセ

スエンジニアリング」の発展に努める研究員を顕彰する制度として、永続的に発展していただきたいと思っております。デジタル化潮流を踏まえた技術革新や中分子、高分子をターゲットとした製剤開発にスポットをあてることはもちろんのこと、温故知新的な“泥臭い”技術にも継続してフォーカスしてほしいと思っております。研究内容はそれぞれ違いますが、いずれも日本の医薬品業界の発展を願い、患者さんの命を守ることを見据えた研究員の熱い思いが背景にあると思います。このような心緒に光を照らしてくれる象徴として、PD賞が存在、発展していくことを願ってやみません。

【金】 既存の枠組みにとらわれない人材評価・若手支援をお願いしたいと思います。また、海外研究者、海外機関との良好な関係構築にもより一層、力を注いでいただけると、関係者皆様がより活動しやすい環境ができるのではないかと想像しております。

【星野】 新製剤技術とエンジニアリング振興基金の活動は、産学の交流を促進する大変貴重で重要な役割を果たされていると思います。今回はコロナのために対面での交流ができず大変残念でしたがぜひこの活動を継続されてアカデミックと実業界の架け橋となり、わが国の医薬品業界の発展を支えていただければと大変期待しています。

【竹内】 最初に述べましたが、8月より第11回パーティクルデザイン賞の募集がスタートします。応募要項などはホームページ (<http://www.npte-foundation.org/pd/>) に記載されていますので、ぜひチャレンジしていただきたいと思います。PD賞の対象、目的は最初に述べたとおりですが、産学間、また専門分野も異なる皆様の交流によって、本賞はさらに大きく育っていくものと期待しています。また受賞された皆様の活動の幅も広がり、医療・医薬品開発における貢献も加速すると考えます。PD賞受賞者およびこれから受賞される皆様の技術でわが国の医療・医薬品開発を飛躍させていただくことを期待しています。本日はありがとうございました。

