

『日本製剤技術史の上梓』及び 医薬品製造の展望と課題

Publication of a New Book “the History of Pharmaceutical Technology in Japan”, and
Commentary on the Present/Current State of Pharmaceutical Manufacturing

三宅 康夫

千代田化工建設(株) 医薬品プロジェクト部

Yasuo MIYAKE

Pharmaceutical Project Depart. CHIYODA Corporation

要旨

筆者は、製薬企業で37年間、製剤研究と医薬品製造の実務に従事してきた。その後、内藤記念くすり博物館に勤務し“薬の歴史”に接することになり、これを機に製剤技術や医薬品製造分野で貢献された先達の足跡を整理し、後輩に伝えたいとの思いが湧いてきた。いざ挑戦してみると、歴史は曇りガラスの向こうの世界であり、フォーカスの当て方、照度の取り方、観察者の知識、洞察力、あるいは意識などによって大きく異なることが判った。さらに、書き加えねばならないトピックス、新製剤・新技術の開発や研究成果などは数多くあり、その上、一つひとつの新製剤、あるいは新技術の誕生には、それぞれが“プロジェクトX”的な壮大なストーリーが存在しているのである。ましてや未来への教訓が得られるような捉え方をするのは容易なことではないことも知った。このような理由で、意図したことが必ずしも達成できていないが、拙著『日本製剤技術史—20世紀の製剤技術—』の不完全なところはこれからの課題とし、ひとまず区切りをつけることにした。この拙著が製剤技術史の資料の一つとなればとの思いである。

また、歴史の流れのなかで現在、製薬産業界は大きな変革期にある。この時期の医薬品製造の展望と課題などについて概説する。

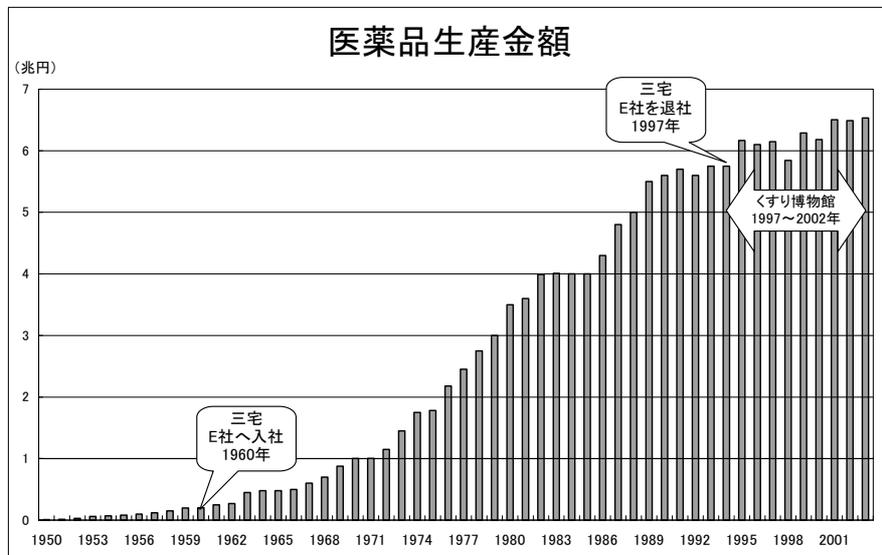
I. 『日本製剤技術史 —20世紀の製剤技術—』¹⁾の上梓

わが国の医薬品製造とその基盤となる製剤技術の進歩は、本格的には第2次世界大戦後の復興期から始まった。この分野における先輩達の熱意と努力によるところが極めて大であった。その上に、他の科学・技術分野と同様に欧米先進国が手本であり、これをキャッチアップするとの明確なる目標があった。さらに、高度経済成長のもと国民皆保険制度の実施と国民の強い健康志向により医薬品に対するニーズが高まり、医薬品市場は飛躍的に拡大した。製薬企業は医薬品の量産体制の構築と品質の向上、QC

の導入と進化、GMPへの対応などがあり、また米国の製薬事情やFDAの動向にも注目しながら、医薬品の製造技術の革新を行ってきた。その後、1990年代にバブルの崩壊があり、21世紀初頭の現在、製薬環境は激変している。2005年(平成17)4月、改正薬事法の施行があり、また製薬産業のさらなるグローバル化の進行のもと製薬企業は吸収合併、あるいは展開事業の見直しを行い、医薬品製造においては自社工場の統廃合や分社化、あるいは製造委託など医薬品製造体制の最適化に着手している。

わが国の医薬品生産金額の推移を図表1に示すが、以下にこのグラフの背景にある製剤技術及び医薬品製造の発展経緯をもう少し詳しく見てみよう。

● **Keywords-** history, pharmaceutical manufacturing, pharmaceutical technology, quality-assurance



厚生省/厚生労働省「薬事工業生産動態統計」より作成

図表1 わが国の医薬品生産金額の推移

1. 第2次世界大戦後の1940年代後半の概要

1945年（昭和20）8月にわが国は無条件降伏し、第2次世界大戦が終結した。連合軍最高司令官総司令部（GHQ）による支援と管理指導のもと政治、経済、教育にとどまらず、社会構造全体において旧来からの体制打破、民主化に向けて一大改革に取り組んだ。物不足から来る驚異的なインフレ状態にあり、廃墟と物資欠乏などの悪条件のもとながら、間もなく製造業においては生産再開に向けた活動に入った。製薬産業について見るならば、しばらくして正常な企業活動が見込めるようになると、大手製薬企業は欧米先進国において開発された優れた医薬品の導入を求めて、活発に活動した。また、欧米の製薬企業も日本に販路を求めていたので、両者の利益が一致し、日本の市場に当時の世界的新薬が次々に登場し始めた。製品導入の当初は製剤バルクをリパックする方式であったが、やがて原薬バルクを製剤に仕上げる方式、さらには原薬製造を含めた全製造を行なう方式が取られた。

導入品の多くは、その剤形や包装形態、さらには今まで見たことのない包装材料や包装形態、斬新なデザインなど全てが衝撃的で、見習う点が多かった。また、製品導入・技術導入を通して、わが国の製薬企業は欧米の優れた製造法・製造設備、品質管理・検査機器など医薬品製造の全般、さらには医薬品の研究開発の方法など製薬に関する知識と技術を多くを学ぶことができた。

2. 1950年代の概要

戦後の物不足による深刻なインフレに対して日本政府はDodge Lineに従い、1949年（昭24）超緊縮財政政策を取ったため、深刻な不況に落ち込んだ。1950年（昭25）に朝鮮戦争が勃発し、日本経済は特需によって急速に復興をとげ、高度成長への足がかりを掴んだ。

1950年（昭25）に全製造業に大きなインパクトを与えた品質管理Quality Control (QC) が日本科学技術連盟（日科技連）によって導入された。多くの製造業で競ってQC（当時のQCは統計的品質管理Statistical Quality Controlと言われ、この後のTQCに対してSQCと略す）を導入し、これを活用し成果を上げた。その後、わが国の製造業はSQCを発展させ、総合的品質管理Total Quality Control (TQC) を経て職場の改善活動KAIZENまでを巻き込んで、日本型の生産管理手法に仕上げた。これが、のちに世界に誇る“made in Japan”のラベルが示す優良品質のバックボーンとなった。

総合ビタミン剤に関する情報は1947年（昭22）にGHQより入手したUSP XIIIの「Hexavitamin Tablets（ヘキサビタミン錠）」によるもので、ビタミンA、B₁、B₂、C、D及びニコチン酸アミドの6種の配合ビタミン剤であった。武田薬品工業は同じ組成の「パンビタン」を他社に先駆けて、膠衣（こうい）錠として1950年（昭25）に発売した。その後、大手製薬企業はそれぞれ独自の総合ビタミン剤を開発、上市した。ビタミン剤の大量販売は日本のマスメディアが急速に発展した時代であり、新聞や雑誌の広

告、民放ラジオやテレビのコマーシャルタイム、あるいは巨大な広告塔などにより自社製品を直接消費者へ訴えた。販売競争は過熱し、医薬品販売に新たな問題を発生させた。総合ビタミン剤の急激な成長に続いて現れたのが、いわゆる肝臓保健薬や強壯薬であった。激しい競合対策のもと自社品の優位性を確保するため、ビタミン類の増量や追加、ミネラルの配合など処方改良・強化が図られた。しかし、各種ビタミン剤やその他の主薬についての試験方法の確立と安定化、製剤の外観などの品質保持、剤形や製造法の設計など高度な製剤技術を必要としたが、実際にはそこまでのレベルに達していないところもあり、また新製品の開発プロセスも確立していなかったため、多くの企業で品質不良の問題を体験した。

3. 1960年代の概要

わが国は1950年初めに戦後復興を果たし、1960年代には池田勇人首相によって所得倍増計画が打ち出され、さらに高度成長の段階に入った。1960年代は日本経済にとって“黄金の60年”であり、社会面では“激動する政治”であった。

1960年代に入ると総合ビタミン剤に加え、いわゆる肝臓保健薬、滋養強壯剤、これらに加えて活性ビタミンB1が上市され、さらに総合感冒薬なども市場に登場し、大衆薬全盛時代を迎え、販売競争の激化のもと大量生産・大量販売の方式がとられた。また、マスメディアを使っての自社製品の優位性を訴えるために、製剤のアイデアと技術開発競争の側面を示し、製剤技術の進展を促した。

一方、1962年（昭37）から1963年（昭38）にかけて「サリドマイド」による奇形児出産が社会問題となった。この事件を契機に医薬品の安全性がクローズアップされ、医薬品について厳しい見方が国民の間に広まった。また、この頃になって保健薬批判が顕在化し、中外製薬の「グロンサン」がその矢面にたたされた。1965年（昭40）にアンブル入り風邪薬に起因する死亡事故が続発し、これを契機に大衆薬ブームは沈静化に向かった。1955年（昭30）には一般用医薬品と医療用医薬品の比率は52対48であり、一般用が医療用より多かったが、その後一般用医薬品は1960年（昭35）に46%、1970年（昭45）は25%、さらに1980年（昭55）には15%となり、このように1960年代以降、製薬産業は医療用医薬品を中心に高度成長路線に乗ることとなった。

科学・工学の進歩、新しい薬剤学・製剤学の誕生と進歩に支援され、製剤技術は技術革新期に入った。

医薬品製造工場では設備投資が盛んになり、新工場の建設、新しい製剤機器の装備がなされた。また、企業における製剤研究・製剤技術の重要性が認識されて、大手企業では製剤研究所が組織化された。

4. 1970年代の概要

1972年（昭47）に田中角栄首相による日本列島改造論を基調とする政策により、その前年のドルショックによる通貨危機後の景気刺激策と一体化したため、地価を中心として物価騰貴を招き、インフレ色を濃くした。さらに、1973年（昭48）に第4次中東戦争の勃発により石油危機が発生し、狂乱物価と呼ばれた異常インフレを現出した。総需要抑制策が取られ、過熱した景気は急速に冷え込み、インフレと不況の共存するなかで、1974年（昭49）の経済成長率は戦後初めて実質でマイナス0.5%となり、1983年（昭58）まで長期不況を記録した。このような経済変動があったが、医薬品産業は順調に成長した。1970年（昭45）には医薬品生産高は1兆円台に乗せ、1976年（昭51）には2兆円、さらに1979年（昭54）には3兆円の台に乗せるなど順調に拡大した。特に、この時期に抗生物質、循環器用薬、抗癌剤など有力新薬が相次ぎ、これらの新薬を持つ製薬企業は順調に成長した。

製剤学・製剤技術がさらに進歩し、新しい製剤技術を活用した新製品が誕生した。医薬品の需要拡大と品質向上に対するニーズに対して、生産設備の大型化、高速化、自動化、連動化がさらに推し進められた。

GMPは米国において1963年（昭38）に規則化され、WHO（World Health Organization;世界保健機関）は1969年（昭44）に世界各国へGMPの実施を勧告した。わが国では準備・検討期間があって、1976年（昭51）に行政指導により実施され、1979年（昭54）の薬事法改正に際して法制化された。それまでの医薬品製造についての規制は抽象的、精神的な表現も多かったが、GMPの導入によって医薬品製造に関する規制、考え方が具体的になった。GMPは医薬品製造の一大革新となった。

5. 1980年代の概要

1980年代には社会や産業経済構造に大きな変化が訪れ、“高齢化時代”、“国際・情報化時代”、“安定成長時代”、“ハイテク時代”などの呼称が登場した。1980年代の中頃になると、物価が安定するなかで米国経済の急速な拡大と円安ドル高を背景に輸出が高

い伸びを示し、これに連動して国内の個人消費も順次増加した。後半になると、堅調な個人消費と力強い民間設備投資に牽引されて自立的拡大を示した。戦後最長の“いざなぎ景気”〔1965年（昭40）～1970年（昭45）の57カ月〕に匹敵する大型景気となったが、株安・債権安・円安が同時進行する“トリプル安”の様相が現れ、大型景気の行く手に暗雲が広がった。このようななかで、1988年（昭63）9月、昭和天皇の病状急変が報道されるや全国的に自粛ムードが広がった。年が明けて天皇が崩御され、昭和64年は7日で終わり、1989年1月8日から年号は「平成」に変わった。

医療費の抑制のもと大幅な薬価改訂があり、この時代の医薬品の生産金額は平均年成長率約5%増と急激に低下し、業界環境は一段と厳しくなってきた。この頃より日本の製薬産業が本格的に新薬開発の国際的競争に加わり、世界市場へ日本オリジンの新薬を供給し始めた。

製剤技術の分野では、いわゆる第2世代から第3世代の新製剤が誕生した。製造面では製剤の自動化工場が誕生した。また、薬剤学・製剤学、あるいは製剤技術に関する新しい学会・研究会が誕生し、新しい有用性ある製剤の開発、高品質な医薬品の製造に向けた活動が活発化した。なかでも『製剤機械技術研究会』（初代会長は千葉大学薬学部名誉教授 仲井由宣）は、よい医薬品を設計・製造するためには、設備機械などハード面における進歩支援が不可欠との考えから、1991年（平3）に設立され、活発な活動を開始した。

6. 1990年代の概要

1986年（昭61）に始まった景気は“岩戸景気”〔1958年（昭和33）～1961年（昭36）〕の42カ月を越え、戦後最長の“いざなぎ景気”の57カ月には及ばなかったが、1991年（平3）4月まで53カ月間続く大型景気であった。この景気は金利安・円安・原油安のトリプルメリットによって拡大を続けたが、1990年（平2）8月の湾岸危機の突発による原油高騰や金融引き締めにより経済情勢は大きく変化した。1990年（平2）10月に土地価格急落を機に土地神話、株式過大評価を背景とした「バブル経済」は崩壊し、平成不況へ落ち込んでいった。

製薬産業を取り巻く環境も激変した。新薬開発に関する薬事規制のハーモニゼーションが進行した。日米欧3極の新医薬品の承認申請資料などの調和・整合化を図ることを目的に ICH；International

Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration on Pharmaceuticals for Human Useの活動が開始された。また、医薬品製造におけるコンピュータの重要性が増し、コンピュータの活用と信頼性の保証についての対応が図られることになった。

原薬の創製を目指す「創薬研究」に対して、新製剤の創出研究を『創剤研究』なる用語が使われ始め、新製剤の開発に期待がもたれた。幾つかの利便性の高い新製剤が実用化されたが、質の高い第3製剤あるいは第4製剤など画期的な製剤の開発は21世紀の課題である。

7. 2000年代初頭の概要

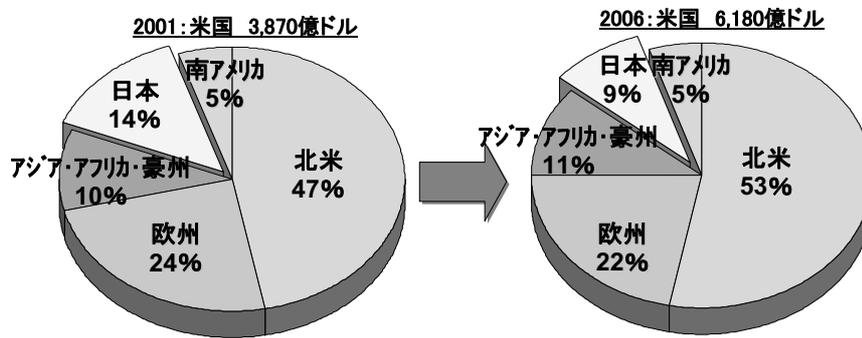
バブル崩壊後の日本経済はデフレに苦悩し低迷期にあったが、2003年（平15）から2004年（平16）に入り少し明るさも見えてきた。日本経済の低成長、巨額な財政赤字、少子化と急激な超高齢化社会、さらに人口減少局面への突入、失業率、とりわけ若年層の未就職問題、税や社会保障のあり方、さらには憲法問題、教育改革など日本の将来を決める大きな課題が山積している。

また、世界経済の中心である米国は、イラク戦争の戦後処理や巨額な双子の赤字問題などを抱え、さらに石油価格の高騰などの不安材料もある。ここに至りて開発途上国であった、いわゆるBRICs（ブラジル、ロシア、インド、中国）の国々の経済発展は目覚しく、特に中国における巨大マーケットへの拡大と世界の工場化への変身は、世界の政治・経済分野において中国の存在感を高めているが、一方にはカントリーリスクも依然として拭えきらず、難しい局面にある。

これに対して、日本では景気の回復が認められているが、本格的な回復までには至っておらず、輸出に支えられた状況にある。21世紀はIT（Information Technology；情報技術）とBT（Biotechnology；バイオテクノロジー）の時代といわれ、期待される産業の一つに製薬産業が上げられている。いまや、製薬産業だけでなく全産業共通した課題であるが、国内外におけるグローバル化の潮流（規制、ビジネス全てにおいて）において企業の存続、発展をかけたシビアな取り組みを要する環境にある。

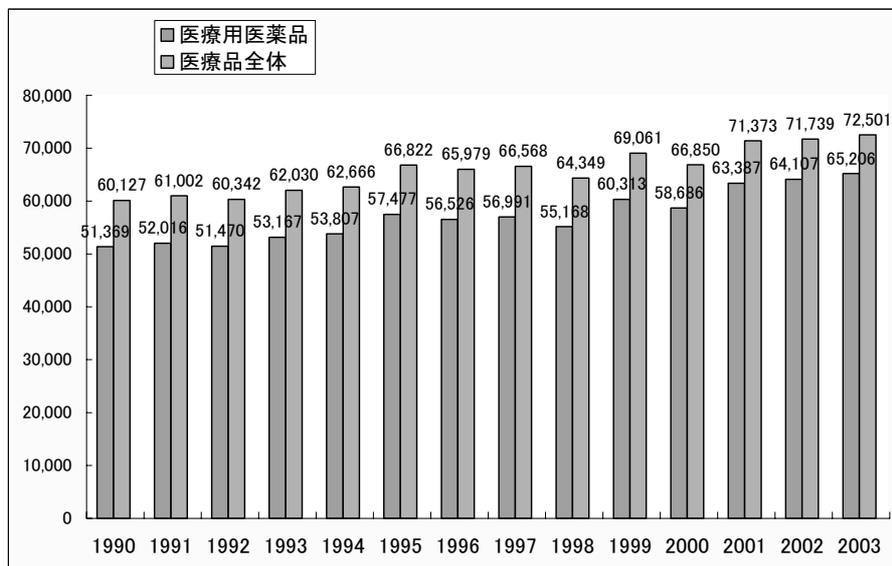
II. わが国の医薬品製造の展望と課題

一般の産業経済界に共通する環境としては、市場におけるグローバル化が上げられる。市場ニーズの



米国: 二桁成長を維持するも、後発品比率が拡大
 欧州: 独・仏・伊などで新たな薬価抑制策実施、成長率減速
 日本: 医療費抑制により成長鈍化、市場シェア低下

図表 2 地域別医薬市場の変化³⁾



厚生労働省「平成15年薬事工業生産動態統計」より
 医薬品市場 = 出荷金額 - 輸出金額 として算出

図表 3 日本における医薬品市場の推移

多様化と絡んで、新製品・新技術開発や品質・価格の企業間競争はシビアとなり、企業の存続・発展を確実にするためにより確かな解を求めたダイナミックな行動が要求される。また、貿易に頼るわが国においては対米と同様に、対中の重みが一段と増しているが、中国以外のBRICsにも目が離せない状況にある。

さらに企業における社会的貢献が重要視される。企業は経済的利益を追求するだけでなく環境保全、雇用確保、人権など社会問題についてバランスよく責任を果たすべきとの考えに基づいており、企業の社会的責任 (CSR) が評価される時代にある。また、海外では以前よりCSRの高い企業に優先的に投資す

る社会的責任投資 (SRI) が普及しているが、国内でもCSRの面で評価の高い企業を組み入れたSRIファンドが注目されている²⁾。加うるに企業の各種不祥事件が社会問題となり、国民からの企業責任の追及も一段と厳しくなっている。企業倫理の確立と実践が優良企業の必須条件である。

この時期の製薬業界における環境変化、医薬品製造の現状と展望を考察する。

1. 製薬産業の現状と企業戦略

〈環境〉

(1) 製薬産業におけるグローバル競争の激化

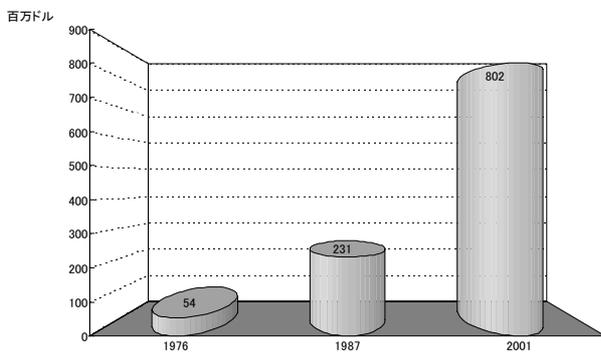
医薬品市場は世界的には大きく拡大しているが、

図表4 世界売り上げランキングに占める日本オリジン製品³⁾

出典：Monthly ミクス 2004年12月号

(2003年度)

順位	製品名	薬効分野	企業名	世界売上 (百万ドル)
7	タケプロン	抗潰瘍剤 (PPI)	武田	4,962
10	メバロチン	高脂血症用剤 (HMG-CoA)	三共	4,127
22	ハルナール	頻繁尿改善剤	アステラス	2,554
30	クラビット	合成抗菌剤	第一	2,144
34	アクトス	糖尿病治療剤	武田	2,021
37	パリエット	抗潰瘍剤 (PPI)	エーザイ	1,961
38	ルプロン	精癌剤 (ホルモン剤)	武田	1,896
41	プロプレス	降圧剤 (Angiotensin II)	武田	1,795
44	クラリス	抗菌剤 (マクロライド)	大正	1,701
68	アリセプト	老人性痴呆治療剤	エーザイ	1,199
79	プログラフ	免疫抑制剤	アステラス	1,015
	日本オリジン計		(11品目)	25,375



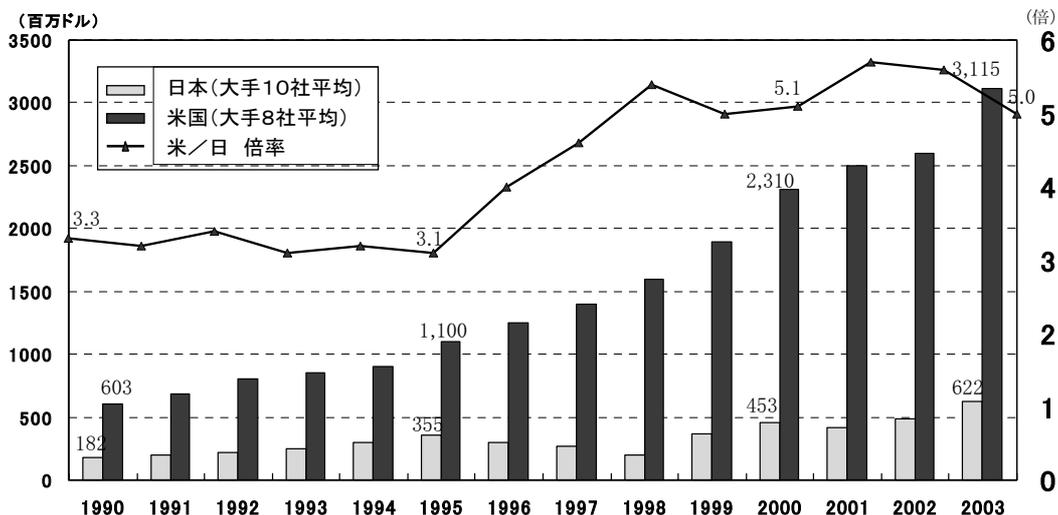
出典：Tufts Center for the Study of Drug Development

図表5 医薬品開発コストの高騰³⁾

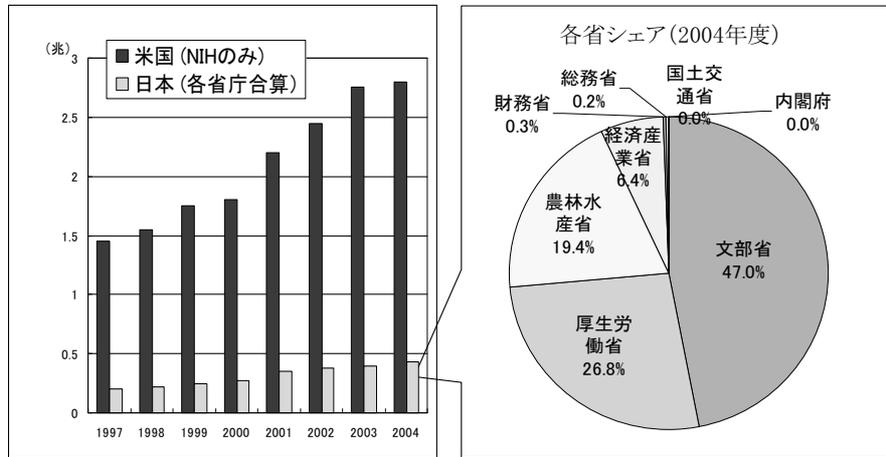
地域的には大きな変化がある。米国の医薬品市場は二桁成長し、世界市場の拡大を牽引している。しかし、欧州の主要国のドイツ、フランス、イタリアなどでは薬価抑制策が実施され、成長率が減速している。わが国も医療費の抑制策により医薬品市場は停滞し、日本市場のシェアは大幅に低下している。

わが国における医薬品市場の推移を見ると、図表3に示すように、ここ数年明らかに停滞している。

停滞する国内市場に外資系企業の攻勢で、ますます競争激化の様相を呈している。一方、日本企業は新薬を世界的に供給し貢献してきたが(図表4)、これからも海外、特に米国を中心にビジネス展開を



図表6 研究開発費の日米格差拡大³⁾



(参考資料) NIH: AAAS analyses of R&D in AAAS Reports VIII-XXIX. (原書上、為替レート: 1\$=104円(04年12月末日実績)にて換算)
 (参考資料) NIH: 同上。 (原書上、為替レート: 1\$=104円(04年12月末日実績)にて換算)
 日本: 細田博之「内閣官房長官ホームページ」及び「内閣府」科学技術政策の論点。

図表7 日米ヘルスサイエンス研究開発投資の比較³⁾

さらに強化しようとの戦略である。

(2) 医薬品開発コストの高騰

研究開発の現状として新薬開発はますます困難化し、新薬開発が減速している。ヒトゲノム解析が終了し、創薬開発の有用な手段と期待されているが、直接的成果としてはこれからである。さらなる創薬研究が必要であり、現在新薬開発については踊り場状態にあるようである³⁾。

新薬開発の重要ファクターとして研究開発費が上げられる。このところの研究開発費が著しく高騰している。米国における医薬品の開発コストの高騰事例を図表5に示す。

世界的な新薬を開発するには製薬企業規模として最低でも年間1,000億円以上の研究開発費を投資することが必要とされている。この基準に適合する日本企業は武田薬品工業、アステラス製薬及び第一三共の3社のみで、エーザイも近い将来1,000億円の研究開発費を持ちたいと明言している。

しかし、米国の大手製薬企業と日本の大手製薬企業の研究開発費を比較すると、今や5倍以上の差があり、その差はむしろ拡大しているようである(図表6)。

また、一方では新薬開発の基盤としての基礎生命科学の進歩発展が不可欠であり、これには国の研究機関や大学における活発な研究活動によるところが大きい。この点、米国ではNIHを中心とするヘルスサイエンス部門への国家予算は日本の予算の5倍以上であり、この点からも米国における新薬開発の大きな推進力になっていると思われる。図表6に示す

日米の製薬企業の研究開発費の直接格差だけでなく、図表7に示すように基礎生命科学部分における差も圧倒的であり、研究開発費の点から言えばアメリカの一人勝ちの可能性が高い状況にある。

しかし、新薬開発、特に創薬の初期ステージは研究者の個人レベルの能力や熱意、あるいはセレンディピティによるところが依然として高いようであり、研究開発金額だけでは言えない点も依然としてある。青木によれば、世界のトップ5社の新製品のパイプラインはバラツキがあるものの平均して約70%が自社で、およそ30%は導入であると分析しており、導入による補完も重要であるとしている³⁾。新薬のシードの創製は製薬企業だけでなく、大学やベンチャーを含めたあらゆる研究拠点からも可能であり、製薬企業はそれら有望なシードを見出す、あるいは評価できる目利きのゲートキーパーが必要であることも意味している。よいシードを見つけたならば、それを一気に呵成に仕上げるのは資金豊富で、確立した開発システムを有している大企業が断然有利であることは言うまでもない。

その他の重要な点として薬価問題がある。日本における健康保険制度(薬価制度も含めて)、国民への医療の普及という点では世界に誇り得る制度であるが、医療サービスの質など幾つかの問題も表面化し、医療制度の抜本的な見直し論議も持ち上がっている。製薬企業にとって2年毎の薬価改訂は、大きなネガティブインパクトであり、日本における製薬産業の衰退につながる恐れがあるもので、この点についてファイザー(日本)の元社長アラン・ブーツ氏の警告は傾聴に値するものである⁴⁾。

図表8 世界主要国におけるジェネリック市場の現況

(02年、米仏は01年)

項目	米	独	英	仏	日
ジェネリック医薬品のシェア (数量)	52%	50%	52%	12%	12%
ジェネリック医薬品のシェア (金額)	9%	29%	17%	3%	5%
06年市場規模 (億ドル)	310	53	24	18	60
01~06年の成長率	14%	10%	10%	10%	4%

医薬協ニュース408号 (2005年7月) p29

〈製薬企業戦略〉

(1) 企業再編

このような環境下で製薬企業が選択してきた経営戦略は、まずスケールメリットによる企業力の強化である。海外メガファルマは1980年代後半頃から本格的に吸収合併を繰り返して拡大してきた。その目的は研究開発資金の確保であり、それと同時に製品パイプラインの確保であり、営業力の強化であり、さらに吸収合併後の徹底したリストラクチャリングの実施による経営効率の向上である。わが国においても21世紀に入り、製薬企業の合併・吸収によりその動きが始まり、三菱ウエルファーマが誕生し、中外製薬はロシュグループの傘下に入った。2005年(平17)にはアステラス製薬の発足、第一三共の誕生が発表され、武田薬品工業と合わせて日本国内企業は3強時代に入ると言われるが、世界的メガファルマに比べればまだまだその規模は不十分で、さらなる合併も予測されている。また、この時期、大日本住友製薬の誕生も発表されている。

(2) 経営効率の向上・事業範囲の再策定

この時期、企業各社は経営の一層の効率化に取り組んでいる。それらは、展開事業の見直しであり、多くの大企業では医薬品事業への特化を鮮明にした。かつては得意技術、あるいは得意製品の応用拡大策が取られ、医薬事業を核としながらも周辺事業の育成・強化策が取られた。しかし最近では付加価値の高い医薬品に特化する施策がとられ、農薬、診断薬、食品や化成品の事業分野から撤退している。例えば、武田薬品工業は動物医薬品事業、ビタミン・バルク事業、ウレタンなどの化成品事業を順次切り離してきた。三共、田辺製薬、エーザイなども医薬品事業以外の事業を積極的に切り離している。

それと同時に自社の事業領域展開軸の決定であり、ドメイン内において世界及び国内を意識した競争優位性の確立である。その展開の方向性として以下の戦略軸がある。

① グローバル・メガファルマ

② グローバル・ニッチファルマ

③ 外資系グループ化

④ 国内中心ファルマ

後発品(ジェネリック医薬品)

一般用医薬品(OTC)

医薬品製造受託事業

これらの単一展開、あるいはこ

これらの組み合わせの混合展開

このドメインのもとでの戦略的資源配

分も重要であり、特にメガファルマあるいはグローバルニッチファルマを目指す企業は研究開発と営業部門の戦略的強化を図っており、一方、製造部門や管理部門のダウンサイジングを積極的に進めている。

また、わが国の後発品の使用は、米国やドイツと比較して極めて低い状態にある(図表8)。

今後の医療費の抑制策から、後発品使用の政策的後押しと後発品企業による努力、例えば国民への後発品の有用性及び先発品との同等性のアピール、さらには医学情報提供体制の強化、製品供給の継続性や供給体制の整備などを着実に実施していけば、欧米なみの大きなシェア確保は間近にあると言える。

製薬産業を巡る受託ビジネスは改正薬事法のもとで大きく動いており、大きなビジネスとしてクローズアップされている。受託製造専門企業の誕生と能力強化だけでなく、後発品企業や分社化で医薬品製造専門会社となった企業、さらに一般用医薬品企業も受託製造事業に乗り出している。医薬品製造の受託企業は医薬品の種類や剤形、作業別の特化など専門性を明確にすることも重要であり、設備対応は勿論のこと、委託側と製造管理や技術論議が充分にできる基本製造技術の確立と信頼性確保、さらに、確かな製造マネジメントが重要である。

2. 医薬品の製造戦略

〈環境〉 医薬品製造に対するインパクト

(1) 製造原価率の低減要求

企業リストラの圧力が一段と強まっており、医薬品製造においては製造コストの削減が1つの大きな期待であり、課題となっている。医薬品の品質確保を絶対条件に製造コストの引き下げができれば、即利益に直結するので、医薬品製造部門はまさにプロフィットセンターでもある。さらに製造コストは金額が大きいに削り効果が大きければ、莫大な資金を得ることになる。

(2) 薬事規制のグローバル化

製薬産業のグローバル展開に併せて、あるいはそ

の展開からのリクエストに応じて薬事規制のグローバル化が急速に進んでいる。

2005年（平成17）4月施行の改正薬事法の主な目的は、さらなる医薬品・医療機器の安全性確保のもとに薬事規制のグローバル化と最新の科学との整合性である。

また、ICHの進行、特にQ8（Pharmaceutical Development）、Q9（Risk Management）及びQ10（Quality System）の進行は注目される場所である。

さらに、米国FDAが発表した“Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk Based Approach”は、形式的なGMPを排除し、効果的なGMPを狙うもので、これの実践する際の中核の一つとなるProcess Analytical Technology（PAT）の推進を推奨しており、その動向については国内の医薬品製造関係者にとっても大いに関心のあるテーマである。

(3) 品質確保、さらにCSR

企業としての使命は、先ずお客さんに満足していただく製品、サービスの提供であり、質の高い本業の達成であり、これの継続である。医薬品製造について言えば、不良品を出して回収するようなことがあれば、その医薬品を日々必要とする患者さんへの医薬品の継続的提供ができなくなる恐れも出てくる。一見、易しそうであるが、実に難しいテーマである。医薬品製造においては先ず100%良い品質の医薬品の提供であり、これの確度を上げるためにも実効性あるGMPの実践が必要である。

さらに、CSRの取り組みは企業の存在感や安定感を高めることができる。また、最近の企業の不祥事を参考に、リスク管理の徹底も重要である。

〈医薬品製造戦略〉

(1) 自社戦略との整合性

製造原価の徹底的な引き下げが大きな課題の1つになっている。原価構成は原材料費、労務費、間接費、償却費などからなり、これらの項目ごとの削減が重要であるが、現在医薬品の製造形態が見直されている。品質確保を絶対条件に、自社工場の統廃合などの効率化、医薬品製造関連部門の分社化、あるいは製造委託、これらの組み合わせが積極的に採用されようとしている。これらの対応策は労務費の大幅削減を期待しているが、これだけではない。

◎製造部門の分社化の意義

実態に応じた賃金形態、勤務形態、雇用形態及び

労働条件の設定により、労務費の削減と有効活用を図ることができる。その他にも分社化のもとでの適正運用で、以下の点が達成し易い体制にできる。

- ・医薬品製造を目的とする専門企業となり、企業目的が明確にできる
- ・意思決定が迅速にできる
- ・独立採算制を強化し、コスト意識を高める
- ・受託製造など得意分野での新しいビジネスの展開ができる

また、製造委託については以下の品目が対象となる。

◎製造委託の対象品目

低生産性品目の製造委託が対象となる。それらは、

- ・少量生産品
 - ・製造コスト引き下げや工場のスリム化にネックとなる既存製品
（例えば、稼働率の低い専用工程を必要とする製品）
 - ・初期設備投資が大きい製品や新たに設備投資を必要とする製品
 - ・製造技術や設備・機器を自社で保有しない製品
- 分社化された医薬品製造企業としては、当面はともかくとして将来的には自社に適合した製品のみを製造することになり、不採算性品目や自社製造にそぐわない品目は近い将来には委託製造、あるいは購入の選択も考えていかねばならない。

(2) 品質確保

医薬品の品質は製剤設計・製法設計によって決まる部分が大である。まず、製剤設計段階における原薬の品質及び特性の徹底的把握が重要であり、これをもとにした合理的な製剤設計研究が実施されなければ、よい製品は得られない。このことから、ICHにおいてQ8が取り上げられている。堅牢性ある（Robust）処方と製法の設計、及び製造工程要因のブレの許容限界の把握ができていれば、この範囲内の少々の製造要因のブレも吸収できるはずである。製剤設計・処方設計が適切になされ、工程を確実に理解、把握することが基本である。

先般、再評価の進行のなかで品質問題がクローズアップされたが⁵⁾、これらの多くは製剤設計に関する不足・不十分（当時、溶出試験法が確立されていなかったことを含む）により、堅牢性ある製剤設計及び製造法設計ができていなかったことによるものであろうと推定される。また、BSE問題から植物性由来のステアリン酸マグネシウムへの変更時に錠剤の硬度低下の問題が発生したが、これは変更管理

システムができていないか、不適切な変更管理がなされたことによると思われる。また、ステアリン酸マグネシウムの滑沢化機構はかつて製剤工学で論じられたテーマであって、これの理解も十分でなかったと思われる。

基本として適切な処方設計と製剤設計が前提であり、適正な製剤設計研究や開発研究を通して製造工程の完全理解が達成できる。さらにその上で、適正な技術トランスファーを実施する必要がある。自社における研究あるいは技術部門から、自社あるいは自社グループの工場への技術トランスファー、あるいは委託製造する場合など状況の異なる技術トランスファーがなされるが、技術トランスファーとしては製品の製造方法や規格試験法の情報伝達だけでなく、製造法や試験方法のバックボーンとなる設計根拠に関する技術情報、バリデーション資料などについて委託側からの提供、受託側の完全理解と、技術トランスファー後の製造品質と製造技術の共有が必須である。

(3) 技術の維持向上と人材育成

医薬品の品質を継続的に維持し保証するためには、それを担当する現場の作業員、さらにはこれを統括、監督するリーダーや責任者群、さらには工場トップに至る各ポジションに必要とする適切なる教育、訓練が継続的になされなければならない。教育、訓練の成果評価はなかなか難しいところであるが、単なる実施記録にとどめず、計画・実施・評価のサイクルを廻し、効果的な教育・訓練について工夫す

べき点がある。

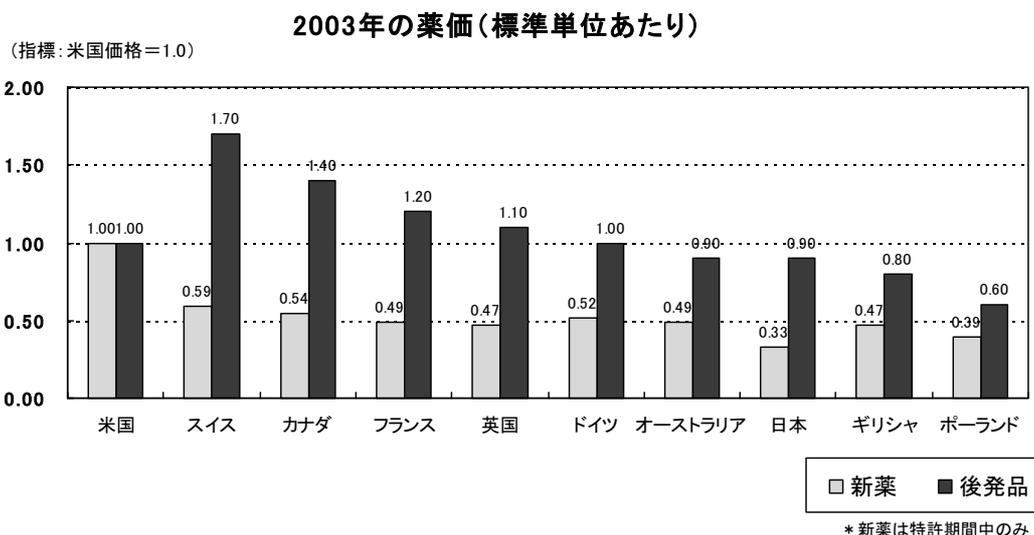
また、CSRが優良企業として重要なファクターの1つとなってきている。企業トップから全社員いたるリスク管理の実践をも含めたモラルの維持向上が重要である。

3. 医薬品製造の今後の課題

製薬産業としては、先にも記したようにアラン・ブーツ氏がアピールしている薬価問題が重要な課題である⁴⁾。

もう一点気になる点は、現状及び将来にわたり全世界が新薬を米国に頼りすぎていないかと言う点である。米国における薬価が他の国より傑出して高い点も大いに気になるところである(図表9)。米国市場の大きさ、臨床試験制度の整備されている点より臨床試験コストと時間の優位性から、先ず米国で臨床試験を行い、米国で申請し承認を受けて最初に米国で販売という戦略が今後一層顕著になっていくとしたら、深刻な問題も生ずる危険がある。安全性の確認を得たとは言え、まず米国の国民を使つての臨床試験の実施、そこで販売する薬価が他の国より高いとしたら、世界に先駆けて新薬を米国国民に提供できるメリットはあるものの、不利益も存在し、米国でのただ乗り(Free Ride)論が出てこないか懸念される場所である。

また、日本の製薬企業にとっても市場が大きくて魅力的、しかも創薬環境の整備された米国で臨床試験を実施し、米国で許可を取得し、米国で新薬を発



*Price Index: Fisher 価格インデックスが使用されている。これはLaspeyres インデックスとPaasche インデックスの幾何平均である。
資料: "Pharmaceutical Price Controls in OECD Countries", U.S. Department of Commerce, 2004

図表9 日本の薬価は欧米に比べて相対的に低い⁴⁾

売する戦略が取られようとしている。この結果、日本における新薬開発が遅れる、あるいは限られた新薬だけが日本マーケットに登場するようになってしまわないかの心配も生じてくる。このような状態が続けば、日本国民は最新の医薬品が手に入らないケースも生じ、欲しい新薬を入手するためには、米国か、さもなくば第3国で入手しなければならなくなるだろう。

本論の医薬品製造の課題は、品質確保を絶対条件に如何に製造原価を引き下げることが課題である。これは、グローバルの観点からの自社製造、分社化、製造委託、あるいは購買の最適組み合わせの選択が必要である。自社工場の統廃合と効率化、分社化しただけでは不十分であり、更なるコストの引き下げには製品によっては製造委託、あるいは購入の組み合わせも当然必要である。しかも、この展開はあくまでもグローバルの観点であるべきで、米国における医薬品製造を見ると、かつてはプエルトリコが主体であったが、**図表10**に示すようにアイルランドに

移っている⁶⁾。この経緯はわが国の製薬企業の将来予測にヒントを与えている。また、最近ではシンガポール、インドも原薬基地として注目され始めており、今後は、各企業における“世界最適生産体制”の構築が眼目である。今後の医薬品の製造戦略の展開策を**図表11**に示すが、この流れの中でわが国における医薬品製造の減少、あるいは空洞化も避けられない状況にある。

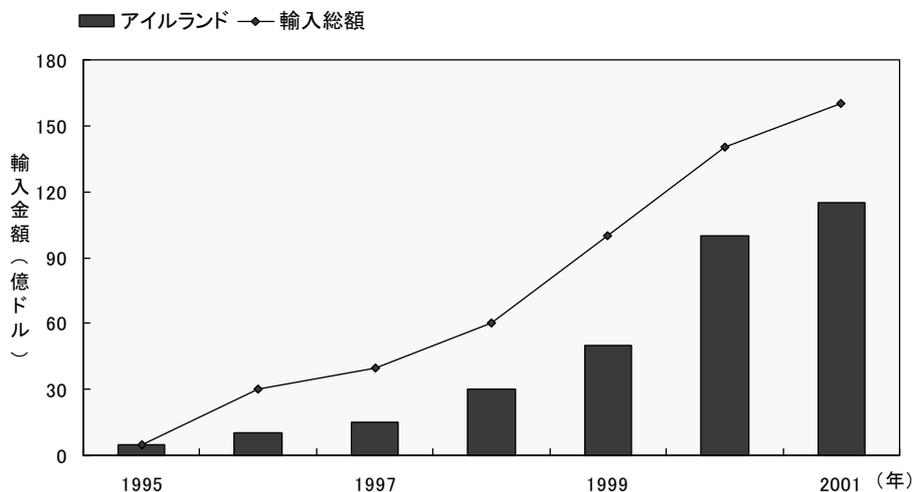
さらに、絶対条件である品質確保について確たる自信を持ち得る体制を早急に確立すべきである。先にも記述したように堅牢性のある製剤設計・製造設計が極めて重要であることを再度強調しておきたい。

また、新しい概念のPATが紹介され、米国FDAはその実施を推奨し、また多くの研究会やセミナーが企画されてきたが、PATの定義にもよるが本格的な実用化には至っていない。全ての製品、あるいは全ての重要保証項目についてプロセスをon-Time、あるいはin-Timeに測定・制御することは、

世界ランキング	医薬品	適応疾患	会社	製造国	世界売上高 (億ドル)
1	Lipitor	Cholesterol reducer	Pfizer	Ireland	103
2	Zocor	Cholesterol reducer	Merck & Co.	Ireland	61
3	Zyprexa	Antipsychotic	Eli Lilly	Ireland	48
4	Norvasc	Antihypertensive	Pfizer	US	38
5	Erypo	Anemia therapy	J & J	US	40
6	Prevacid	Antiulcerant	TAP	Ireland	40
7	Nexium	Acid-reflex inhibitor	AstraZeneca	EU	38
8	Plavix	Antiplatelet	Bristol-Myers Squibb	US	37
9	Seretide	Antiasthma	Glaxosmithkline	EU	37
10	Zoloft	Antidepressant	Pfizer	Ireland	27
	Neurontin	Antiepilepsy	Pfizer	Ireland	
	Fosamax	Osteoporosis	Merck & Co.	Ireland	
	Risperdal	Schizophrenia	J & J	Ireland	
	Effexor XR	Antidepressant	Wyeth	Ireland	
	Claritin	Antiallergy	Schering-Plough	Ireland	
	Premarin	Hormone therapy	Wyeth	Ireland	

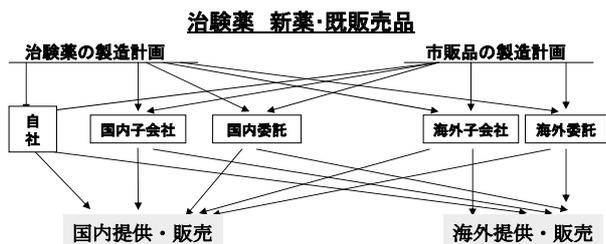
出典: IDA Ireland 2002, IMS 2003

図表10-1 世界売上高ランキングと海外製造医薬品⁶⁾



図表10-2 米国の医薬品輸入金額とアイルランドからの輸入金額⁶⁾

- <検討要因>
- ・新薬のポテンシャル・販売予測
 - ・販売国事情
 - ・製造コスト・安定供給
 - ・設備投資額・稼働率
 - ・製造技術要因
 - ・方針
 - ・自社保有か、製造委託可か？
 - ・予測される品質・リスクなど
 - ・CSR、その他



図表11 製造戦略の展開策

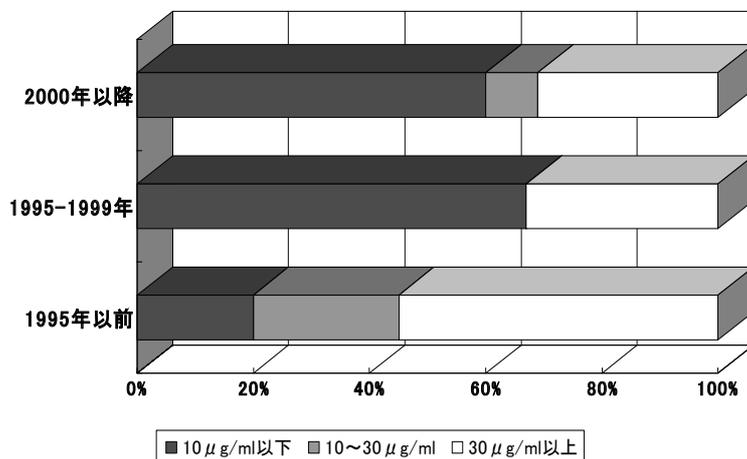
現状では費用対効果から考えてとても実行できる状況ではないはずであり、ここ当面のPATの適応はそれが必要なもの、あるいは効果が期待できるものに限定されると思われる。それ以外の多くの製品、あるいは重要保証項目の保証はバリデーションとQCの基本により、実効性ある製造管理手法の確立が实际的であると思われる。PATはQCと共通する部分があると言われている⁷⁾。QCは、『計画Plan・実行Do・評価Check・対策Actionのサイクルの実行』であり、またQCの管理図法は『適切なる測定により工程の正常性の確認』との考えであり、先に述べたように工程の完全理解のもとで、バリデーションとQCの適正な実行が品質確保に実に有用であり、实际的である。必ずしもon-Time、あるいはin Time測定・制御でなくとも、工程の恒常性を保証することが可能な管理手法の確立ができると思われる。新しい測定法によりon-Timeに工程の把握ができればそれに越したことはないので、新しい分析法

のリサーチと応用には常に挑戦的であるべきであることは言うまでもない。

今後の課題としての製剤研究については、スピード化と的確なる製剤設計研究の実施が一層重要となってくる。ゲノム創薬から誕生する原薬への対応、新しいDDSへのチャレンジとNew DDSを実際の投与製剤とする剤形設計・開発研究について素早く対応できる能力を持ち合わせておく必要がある。ゲノム創薬から誕生してくる原薬シーズは蛋白質や糖を含む蛋白質、あるいは蛋白質の活性部位のペプチドかも知れない。抗体医薬品はともかくとして、一般的にはゲノム創薬のシーズは原薬としてあまり適していないので、活性部位の立体構造から化学合成品への変換が行われ、分子量のより小さい化合物が候補化合物となり、最適化合物へと展開、創製されていくと考えられる。この場合には、従来からの化合物に比較して大きな分子量の化合物も想定され、溶解性や吸収性に注意すべき原薬、その上安定性にも問題がある原薬が多くなることが予測される。池田幸弘の報告では、武田薬品工業の化合物の日本薬局方・崩壊試験法第2液に対する溶解度は創製年代別に見ると、図表12に示すように1995年以前は10 μ g/ml以下の化合物の占める割合が20%以下であったのに対して、近年ではおよそ60%になっているとしている⁸⁾。

難溶性の原薬に対してはその溶解挙動の制御が重要な製剤研究の課題になるだろう。また、このような原薬については先に記述したように堅牢性ある製剤や製造法の設計が特に重要性が増してくる。

また、これからの化合物は高活性・高毒性のものが登場し、正常細胞にも作用するためクロスコンタミの排除、あるいは作業保護の観点から合目的な



図表12 武田薬品工業の化合物のJP2液に対する溶解度（25℃）の変遷⁸⁾

剤形分類	生産金額 (百万円)	構成割合 (%)
総 数	6,489,278	100.0
散剤・顆粒剤等	467,508	7.2
錠剤	2,807,620	43.3
丸剤	16,655	0.3
カプセル剤	590,066	9.1
内用液剤	204,111	3.1
注射液剤	562,638	8.7
粉末注射剤	317,787	4.9
外用液剤	295,101	4.5
エアゾール剤	13,822	0.2
軟膏・クリーム剤	149,390	2.3
坐剤	29,757	0.5
硬膏剤・パップ剤・パスタ剤	169,634	2.6
その他	865,189	13.3

出典：薬事ハンドブック 2004、じほう

図表13 現状の医薬品の剤形別生産金額

精度があり、適正価格で入手できる封じ込め技術、システムも重要となるだろう。

さらに、今後の剤形について予測すれば、これからのゲノム創薬から誕生する原薬から想定して注射剤、特に凍結乾燥製剤やそれらのプレフィルド・シリンジ製剤の増加が見込まれるよう。しかし、より簡便に多くの患者に適用できるようにするために経口投与できる原薬への化学的変換にチャレンジされるので、結果的に経口剤の錠剤、カプセル剤などが想定される。従って、現時点で将来の剤形を想定するならば、現状を基準に若干注射剤が増え、あるいは特殊なものでは吸入剤、粘膜適用剤なども増加することはありうるが、主体は依然として錠剤であろう。

最後に、コスト優先の考えの下では、とかく「安全」とか「品質」は2次的になり易い。“事故”と“品質不良”の発生は極めて類似性が高い。いずれも原材料や工程の乱れ、あるいは操作の手抜きや不適正な変更などによって発生し、間違った愛社精神で事を大きくしている。多くの事故例が示すように、安全及び品質に対する絶えることない慎重さ、関心や注意喚起を継続するシステムの構築とそれらの先鋭化が重要である。

現在、本格的な医薬品の製造委受託は始まったところで、極めて慎重に技術トランスファー及び製造開始がなされているようであるが、ある程度の年数を経過してこの緊張感が低下することがないような運用システムとしての工夫が必要と思う。

また、モラルの点からも企業のトップスにおける安全や品質、さらに製造現場に対する強い関心、現

場従業員の志気を高める言動も重要である。

“医薬品創り”や“医薬品造り”を担当する後輩の皆さまのご健闘を祈りたい。

以上

引用文献

- 1) 三宅康夫、『日本製剤技術史—20世紀の製剤技術—』、じほう、平成13年（2001）。
- 2) 日本経済新聞、2005年5月15日、「SRI投資信託」。
- 3) 青木初夫、2005年5月19日、第18回インターフェックス ジャパン、基調講演『21世紀の日本をリードする！製薬産業の現状と将来展望』。
- 4) アランB. ブーツ、2005年5月19日、第18回インターフェックス ジャパン、基調講演『外資系企業から見た日本の製薬業界 ～復活への提言～』。
- 5) 青柳伸男、『医薬品再評価で浮かび上がった課題』、医薬品品質フォーラム第1回シンポジウム「日本における品質保証の課題 変更管理と製剤設計—CTD申請と新しいGMP管理を目指して」、講演要旨集I-11（2004）。
- 6) 小林君平、2005年5月20日、第18回インターフェックス ジャパン、専門セミナーIPJ-10『いま、医薬品製造動向はこうなっている！』。
- 7) 水田泰一、Pharm Tech Japan, Vol. 19, No. 13, 13-29（2003）。
- 8) 池田幸弘、ファルマシア、39(3)、209-213（2003）。

参考資料

- 1) 三宅康夫、『わが国の医薬品製造の現状と課題』、Pharm Tech Japan, Vol. 20, No. 6, 51-70（2003）。
- 2) 小林君平、『医薬品開発とアウトソーシングの現状と将来』、Pharm Tech Japan, Vol.20, No.8, 7-13（2004）。