

## 《若手研究者紹介》



## 留学先は“凍結乾燥の王国”

五 島 浩 然\* Hiroshika Goshima

塩野義製薬株式会社

## 1. は じ め に

スペースシャトルの外壁や人工衛星のヒートシールドには、1,400°C以上の超高温に耐える特殊な炭素材料が使われる。その炭素膜の成膜反応プロセスのモデリングが、私の修士論文のテーマであった。炭素供給源の一つであるプロパンは、熱分解において651個の素反応と175種類の化学種が関与する。これらを反応工学的に整理・統合し、シンプルで使い易い反応モデルを構築し、プロセスシミュレーションを行うことが主眼であった。化学工学を専攻した当初、製薬業界に進むとは夢にも思わなかったのだが、製剤という領域は化学工学が意外と関係してくるようだ。思えば就職活動の戦線に立った矢先、一番早い時期にリクルートしていた製薬会社に勢いで飛び込んだのが製剤研究の始まりとなったが、その頃は原薬とか製剤といった概念すら頭になく、人命・人生に直接関わるような仕事ならば、という直感だけで進路選択したように思う。

塩野義製薬に入社した頃、衝撃的な映像を見た記憶がある。それまで平穏に暮らしていた人が次の瞬間、意識が途絶えて棒のように倒れ、意識回復後も半身マヒで正常に喋れなくなるという病気がある。会話の途中であろうが脳の血管が詰まれば最後、突如として今までの人生は奪われてしまう。ところが、

\*2005年京都大学大学院工学研究科化学工学専攻修了、同年塩野義製薬に入社。2009年シンガポール国立大学産業システム工学科留学、2010～2011年コネチカット大学薬学部留学。好きな言葉：Time is money, 趣味：絵画鑑賞, 温泉旅行。連絡先：〒561-0825 大阪府豊中市二葉町3-1-1  
E-mail: hiroshika.goshima@shionogi.co.jp

倒れてもすぐに病院へ搬送し、ある注射剤が投与されると、みるみるうちに意識が回復して手足も動き出し、以前と変わらない状態に蘇ったのだ。まさに起死回生で、たった1本の注射がその人の人生を劇的に救った。その注射剤とは、血栓を溶解するアルテプラゼという新薬だった。アメリカで開発され、くしくも私が就職した2005年、日本で初めて承認された。製薬会社社員という自覚が芽生えつつあった当時、医薬品の可能性というものを強烈な印象とともに教えられた。その後、幸いにも私は注射剤の開発に携わることになったのである。

今日まで私は、注射剤の工業化や承認申請、工場への技術移管や新工場の立ち上げを手がけてきた。研究所では、前臨床の製剤化から治験薬の開発・製造、特殊な製剤の研究などを行った。また、国際物流のハブであるシンガポールでサプライチェーンマネジメントを勉強し、偽薬というグローバルな難題も知った。本稿では、そのような私がアメリカに留学し、その体験を通じて学んだことを紹介させていただく。

## 2. コネチカット大学

2010年12月、アメリカ東海岸に位置するコネチカット州の小さな空港に降り立ち、1年間の米国生活が始まった。コネチカット州はPfizerの本社研究所を擁し、隣のマサチューセッツ州には製薬・バイオ企業の拠点として名高いボストンやケンブリッジがある。学界の最高峰であるハーバード大学やMITもあり、産学連携も盛んな地域として知られる。留学先であるコネチカット大学は、そこからやや離れた田舎町にあり、広々とした牧場をもっている。風



図1 コネチカット大学の校舎（左図）と1年間仮住まいした戸建型のアパート（右図）

光明媚なアパートに住み、車で片道40分かけて大学に通った（図1）。指導教授は、凍結乾燥の世界的権威といわれる Michael J. Pikal 博士で、学内外から“King of freeze drying”の異名で知られ、それゆえコネチカット大学を“Capital of freeze drying”と呼ぶ人もいる。Pfizer による米国最大の寄付講座で、Genentech などバイオ企業とのつながりも強い。一方で、熱分析や非晶質物性でも大変有名な先生で、凍結乾燥製剤のキャラクタリゼーションにおいては、近年、バイオ医薬品の固体物性で重要視されるガラスダイナミクスの研究熱が高い。私もテーマとして、タンパク質の固体安定化に関係するガラス物性の研究に取り組んだ。なお、YouTubeで“AAPS student chapter—UCONN 2011–12”を検索すると、コネチカット大学薬学部の紹介ビデオが閲覧できる。学生がiPhoneを駆使して製作したもので、私も脇役で出演している。

### 3. 英語での意思疎通

海外に飛び込むために英語の会話能力は必須だが、同時に異文化圏での暮らしに対応できる能力というも軽視できない。シンガポールの駐在経験があったとは言え、アメリカ生活での苦勞は絶えなかった。大学での研究以前に赴任してまずやらねばならなかったことは、アパート探し・家具のレンタル・役所での身分証発行・車の購入・現地の自動車免許取得・保険の加入・電気/ガス/水道の開設などであった。一人の日本人もいない中、新しい知識を蓄え、書類をそろえ、時には交渉事も行いながら現地生活を立ち上げることは意外に骨が折れた。過ぎ去れば良き経験として済ませられるものの、各物事を

成し遂げていくプロセスでは英語力は勿論、文化的差異から来る様々なストレスに対処しなければならなかった。例えば、必要書類はそろっているはずが役人から「Transcript! Transcript!」と連呼され、学業証明書を要求される。私のケースでは不要と何遍説明しても聞き入れてもらえない。仕方なく隣の役所まで行って説明すると、同じ書類で手続きは難なく完了した。また、中古車のディーラーとは手付金200ドルを返してもらうのに口喧嘩をしなければならなかった。言われることがどうしても理解できない事態は一度や二度ではなかったが、それはもはや言葉の問題ではないと感じた。

そんな中、大学へ行ってPikal教授に初対面の挨拶をし、研究テーマをどうするかというディスカッションを始めたのだが、勿論ここでも困った。私のやりたいことが上手く伝わらないのである。種々の紙資料は用意してあり、それを使って自分の関心事を訴えたが、まともに取り沙汰されることなく逆に色々テーマを提案された。しかし、私には留学前から温めてきたテーマがあり、それを何としてもやりたかった。仕方がないので冬休み中、ちょっとしたレビューを書くことにした。既読の文献をまとめ上げ、自身の理解を示し、やりたい筋書きをテキストとして書き下ろした。これが功を奏し、会話では伝わらなかったアイデアも文章で明確に伝えることができ、3カ月の予備実験の末、私の研究テーマが通ったのである。このテーマは現在も博士課程の学生が続けており、予想外の進展を見せている。

### 4. グローバルマインド

アメリカと言っても周囲には中国人とインド人が

溢れている。彼らは人口十何億の中から選ばれてきた超エリートである。私が仕事を共にしたインド人女性は、1日18時間の勉強をこなし高校を首席で卒業するも、そうした成績優秀者がまた無数にいるため、その中でさらに勝たなければならないと振り返っていた。とにかく人が多すぎるらしい。日常でも電車は超満員で、電車の窓から外にぶら下がって“乗車する”若者もいるという。結婚式では1,000人の親類縁者友人を呼ぶというから文字通りケタが違う。そんなまったく異なる環境で育ち、勝ち上ってきた人達と一緒に研究をしていると思うと何とも不思議な気持ちになるが、より健全な自由競争とキャリア機会を求めて渡米した彼らと自分が同じ土俵で比べられるわけである。

グローバル社会では自己アピールが重要といわれる。事実、我や先の自己アピール合戦は茶飯事で、貪欲に何度も質問したり、偉い人の前でも堂々と主張したりする姿には脱帽する。個人の存在感を示すには物を言わなければ始まらない。沈黙は決して同意の合図にはならないし、気持ちを察してもらおうと待っていたら臍を噛むことになる。大寒波が襲った2011年11月、スノーstormのために1週間近く、電気もガスもストップしたことがあった。暖房も温水シャワーもない寒い夜が3日ほど過ぎた頃、研究室の学生が「うちの家は復旧したから泊まりに来い。シャワーもあるぞ」と誘ってくれた。一時も早く体の垢を落としかった私は、すぐに彼の家に行くことにした。ところがその晩、私はシャワーを浴びることなく寝ることとなった。彼の家では夜に入浴するのは健康に悪いという“常識”があり、彼の家族もそのまま寝てしまったので、私も遠慮して翌朝までシャワーはお預けとした。こんな時、「3日も入浴していないのだから、当日すぐにシャワーを浴びたいだろう…」と察してもらおうと思うのは間違いで、異文化社会では自分からしっかりと意思を伝えない限り何も起こらないことがわかった。日本ならKY（空気読めない）と非難されることでも、自分の口でその“空気”を説明しないといけない。日本人が相手の気持ちを察して動けることは素晴らしい反面、自己主張に奥手になりがちなことには注意が必要だと思う。

## 5. バイオ医薬と QbD

注射剤研究者としてアメリカに渡り、最も痛切に感じたことは、アメリカでは注射剤とバイオ医薬品が同義語と思えるほどバイオロジクスが業界を席卷していることであった。とりわけ凍結乾燥製剤の分野は、かつて抗生剤が中心であったのが、今では抗体等のタンパク質医薬品に完全にシフトしており、この点で出遅れた日本は必然的に製剤研究でも大きく遅れを取っていると感じた。抗体分子は抗生物質に比べて安定なイメージもあるが、約半数は溶液で不安定といわれ、FDAに承認されたバイオ製剤の剤形別割合（2004年）を見ても、凍結乾燥製剤が半数近くを占め、溶液や懸濁液よりも格段に多い。ハーセプチンやレミケードなど名の知れた薬剤は凍結乾燥抗体製剤である。また、凍結乾燥は最終製品向けのバッチプロセスであり、スケールアップの失敗やロットアウトによる損失は極めて大きくなる。アメリカには、「時代遅れのやり方では重要な新薬の創出が遅れ、薬剤費の国民負担も増す」という産官学の共通認識があり、日本にはないカテゴリーである凍結乾燥製剤関連の学会が開催されるなど、この分野の研究が活発である。

滞在中に参加した米国内の学会に、CRS (Controlled Release Society) のコネチカット支部大会やAAPSの東海岸地区大会、World Lyophilization Summitなどがあったが、いずれもローカルで交流しやすく、何人ものグローバルな研究者とネットワークを作ることができた。その中で、私が日本との温度差を最も感じたのがQuality by Design (QbD)であった。QbDとは、ICH Q8に示されたサイエンスとリスクに基づく製剤開発のフレームワークである。従来、製剤品質は製造後の品質試験の合格によって保証されていたが、そうではなく、製造前の製剤設計時点で科学的に保証しようとする考え方である。FDAの後押しが強く、企業や大学も連携し、多額の資金がQbD研究に投じられている。私は日本国内の事情を知悉していた訳ではないが、処方開発もQbD、スケールアップもQbD、新薬探索もQbDの三重奏を見せつけられると、さすがにこれまでの製剤設計論は陳腐化してきた気がして、このQbDだけは日本に持ち帰ろうと思った。

## 6. 凍結乾燥に目覚める

私の研究テーマはバイオ凍乾製剤の物性研究であり、しかもそれが唯一の関心事であった。つまり、凍結乾燥のプロセスの方は興味が湧かず、難しそうだったので半分あきらめも入っていた。ところが、しばらくして Pikal 教授による大学院講義が始まった。研究室の一人として出席する権利を得て、凍結乾燥製剤を体系的に勉強した。とは言っても、英語だったこともあり、はじめは理解が及ばず右から左へ聞き流していた。だが、化学工学の素地があったおかげか、そのうち霧が晴れるように理屈がわかってきた。とりわけ凍結乾燥プロセスの理論モデルが3つの基本式に集約できることを理解した。その後の講義内容はだいたいわかるようになり、面白くなってきた。凍結乾燥注射剤は製剤処方とプロセスが相互に影響しあうため、その設計者は製剤処方とプロセスの両方のサイエンスを理解しておく必要がある、ということもわかった。そこで、自分の研究テーマとして凍結乾燥プロセスもやってみようと思いが動き、早速、インド人が進めていたプロジェクトに飛び入り参加させてもらった。それは、わずか7本のバイアルで商用生産の状態を再現しようとするミニ凍結乾燥機 (Mini-Lyo) の開発プロジェクトであった。7本という超小型スケールから何千本何万本という商用規模のプロセス予測を目的とするものである。私はその装置の新規立ち上げに関与することができ、それを通じて凍結乾燥の基礎理論とスケールアップ理論について実地に学ぶことができた。機械上のトラブルも多く、一緒にやっていたポストクの女性が「私は機械の修理屋じゃない!!」と投げ出すシーンもあったが、帰国前に成果を残すことができた<sup>1)</sup>。

## 7. 凍結乾燥理論の実力

帰国後、留学中の見聞を会社に浸透させるため、ただちに社内プロジェクトを立ち上げ、開発品への応用を開始した。当面は、凍結乾燥プロセスの理論モデルを使って、合理的で効率的なパラメータ設計を目指すことにした。机上で勉強してきたことが実際に使えるのか。アカデミアでなく、インダストリーで目に見える実益をもたらせるのか。理論は納得したし、数多の米国企業が実際に運用している例を

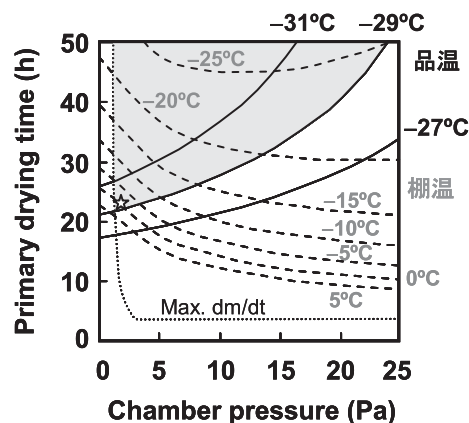


図2 一次乾燥のデザインスペース。棚温と庫内圧に対して品温等温線を描図。崩壊温度 ( $-29^{\circ}\text{C}$ ) 未満と限界昇華能力以下の領域 (灰色部) が可変域。乾燥時間が最短となる☆マークの点が最適条件。

多く見てきたが、やはり自分の手で結果を出さなければどこか腑に落ちない。そうした思いを抱きながら、自社製剤で理論の有用性を実証し、デザインスペース (科学的に設計した操作可能なパラメータ領域: 図2) の構築まで達成することができた。この成果物について、2012年、薬剤学会で発表することができた<sup>2)</sup>。凍結乾燥注射剤への QbD 適用例は国内では珍しいと思われ、各社多くの方から反響をいただき、このようなサイエンススペースの考え方は率先して実践していくべきだと確信した。

凍結乾燥プロセスは、凍結 (氷晶の形成)・一次乾燥 (氷晶の昇華)・二次乾燥 (不凍水の脱着) の3ステップで構成されるが、特に一次乾燥は数日から長ければ1週間以上もかかり、時間短縮が常に課題となる。乾燥効率を上げるには製品温度 (品温) が高いほど良いが、製剤にはコラプス温度というマイクロ構造が崩壊する温度が存在し、これを超えると品質劣化や不溶化を招くことになる。つまり、品温はコラプス温度未満で、かつ、高いほど良い。では、どのようにその理想的な温度を保持させればよいのか。品温は、製品への入熱と水分の昇華による奪熱とのバランスで決まるため、直接的に制御することはできない。操作パラメータと制御すべき品温との関係性を解明し、間接的に制御する必要があるのだ。定常状態を仮定し、バイアル製剤について一次乾燥を考える (図3)。棚と製品の温度差 ( $T_s - T_p$ ) により伝熱係数  $K_v$ 、断面積  $A_v$  のバイアルに流入した熱は、昇華熱  $\Delta H$  の相転移に消費されていく。一方、生成した水蒸気は、氷の蒸気圧 ( $T_p$  の関数) と庫内圧と

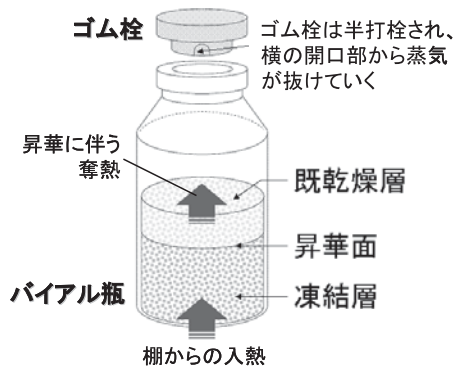


図3 一次乾燥のバイアルモデル

の圧力差 ( $P_{ice} - P_c$ ) により移動抵抗  $R_p$ , 断面積  $A_p$  の既乾燥層を抜けていく。ゆえに、諸々の仮定はあるものの、次の3式を連立すれば、品温を決定することができる<sup>3)</sup>。

$$\frac{dq}{dt} = K_v A_v (T_s - T_p) \quad (1)$$

$$\frac{dq}{dt} = \Delta H \frac{dm}{dt} \quad (2)$$

$$\frac{dm}{dt} = A_p \frac{P_{ice} - P_c}{R_p} \quad (3)$$

工業化では凍結乾燥機のスケールが拡張され、熱輻射の影響が大きく変わるが、その因子はバイアル伝熱係数  $K_v$  に含まれる。また、注射剤を製造する無菌室の清浄度は高く、凍結する際に核となる塵埃が極度に低減されているため、凍結時の過冷却状態がラボに比べて進行し、核形成温度が低くなり、微細な氷晶が生成する。この氷晶の抜け道が乾燥抵抗になるため、治験薬や商用品の生産環境では移動抵抗  $R_p$  が大きくなり、乾燥効率は低下する。従って、凍結乾燥のスケールアップでは  $K_v$  と  $R_p$  が変化することになり、ラボと同じ品温を得るには棚温  $T_s$  と庫内圧  $P_c$  を適切に管理する必要がある。

昨今、グローバル企業ではパテントクリフを乗り越えるため、生産の合理化やプロセスイノベーションへの動きが顕著である。開発段階で使用する原薬量の低減もその一環で、タンパク質など高価な原薬となると1グラム何十万円するものもある。そのため、数理モデルを構築し、シミュレーション計算に基づく予測によって実験回数を減らすことが求められている。例えば、1グラム30万円の原薬を15 mg/

vial×6,000 vialsのスケールで製造する場合、1回の実験省略で2,700万円の節約になり、これを10品目に適用すれば2億7,000万円の経費削減につながる。プロセスを科学的に設計することは、品質保証の観点からだけでなく、研究開発における生産性向上の点からも果たす役割の大きさが理解できる。

## 8. おわりに

日本に戻って4カ月が過ぎた頃、個人主義の雰囲気が懐かしく思い出されたので、「人々が自分自身のためにストイックに努力する姿はいいね。そしてそれは他人のためにもなっていると僕は思う。アメリカはそれが日本以上だ」とアメリカ人にメールした。すると、「君の考えはアイン・ランド的だ」ということを言われた。アメリカの国民的作家であり、個人主義を賛美したアイン・ランドは、その小説に著した哲学が若者に熱狂的に受け入れられ、現代アメリカ思想に多大な影響を与えた人らしい。私はランドの小説を知らなかったが、いつの間にかその思想に染まっていたようだ。このように、留学体験が血肉となった自分を発見できたことは素直にうれしく思う。化学工学をきっかけとしてこれまで製剤の道を歩んできたが、今回のようにグローバルなセンスを肌で実感できたことはまたとない経験であった。以上、思いつくままの乱文になったが、これを糧として今後、製剤開発のグローバルイノベーションに対応していきたい。末筆ながら、留学の機会を与えていただいた塩野義製薬 CMC 技術研究所に謝意を表す。

## 引用文献

- 1) M. Thakur, H. Goshima, V. Mudhivert, B. Kesler, M. J. Pikal, Development of Mini-Lyophilizer for pharmaceutical product formulation and process development: A progress report, CPPR Freeze drying of pharmaceuticals & biologicals conference, Colorado (2012).
- 2) 五島浩然, 村上隆史, 浜辺雄太, 山本正治, 六車嘉貢, 竹島和男, 定常状態モデルを用いた凍乾プロセスにおけるアニール効果の予測, 日本薬剤学会第27回年会, 神戸 (2012).
- 3) M. J. Pikal, M. L. Roy, S. Shah, Mass and heat transfer in vial freeze-drying of pharmaceuticals: Role of the vial, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1224-1237 (1984).