

《若手研究者紹介》



製剤学を通じた医療貢献への第一歩

岸 潤一郎* Junichiro Kishi

BASF ジャパン株式会社 高性能製品統括本部 ニュートリション&ヘルス事業部
ファーマ・イングリディエント&サービス テクニカルサービス

1. はじめに

私は、現在 BASF ジャパンの医薬原料を取り扱う部署で技術サービスに関する仕事を行っている。主に製薬企業の製剤研究員とのコミュニケーションやディスカッションを通じて、取り扱い原料の販売を推進している。

タイトルにも記載したが、「製剤」という学問は私の日々の活動になくはならないものとなっている。製剤との出会いは、「溶けないものを溶かす」という言葉からである。これは大学1年生の時に、製剤学研究室の先輩に「製剤って一体何ですか?」という質問をして返ってきた答えである。私は硬式野球部に所属しており、学内で行われるソフトボール大会にて審判をしていた際にこのやり取りが交わされた。「製剤学教室（現在は製剤学研究室）vs 物理化学教室（現：物理化学研究室）の試合を開始します。プレイボール！ところで、製剤って…」

その後自然な流れで製剤学研究室への配属を希望し、後に触れるが、ナノ粒子の設計や固体分散体の調製など、図らずも「溶けないものを溶かす」に関連したテーマで研究を行ってきた。修士課程修了後、大塚製薬株式会社（以下、大塚製薬）に入社したが、ここでもやはり図らずも「溶けないものを溶かす」

に関連した業務を中心に研究活動を行ってきた。

現在は BASF という化学メーカーで、医薬品原料の販売を行っているが、口腔内崩壊錠用の機能性崩壊剤や結合剤、可溶化技術支援を通じて可溶化剤の販売促進活動の一環で、日々「製剤」に関与している。特にホットメルトエクストリュージョン技術は強く推し進めている技術で、これもやはり「溶けないものを溶かす」技術の1つで、業務の多くの時間を費やしている。

以下、「溶けないものを溶かす」ことから「医療貢献」という大きな話について、私なりに考えている想いを記載しながら現在に至るまでの研究活動を紹介する。

なお、本コラムは“若手研究者紹介”ではあるが、私は研究活動が日々の業務ではなく、所謂ただの“若手”に過ぎない。しかし本年（2013年）4月より岐阜薬科大学で社会人ドクターとして研究活動を開始したということで本コラムの執筆を受諾した次第である。

2. 幅広い研究活動をさせていただいた大学時代

さて、まずは「溶けないものを溶かす」ことの定義について触れる。そもそも溶解については未だに議論が継続しているくらい定義付けが難しいかと思うが、私は溶解を次のように定義付けている。溶解とは、物質の状態に関係なく、2つ以上の物質が分子レベルで均一に分散している状態と言えるだろう。例えば、水に砂糖を溶かす、という現象は、大量の水分子にスクロース分子が分子レベルで均一分散している状態であり、均一に分散しきれなくなる

*2008年岐阜薬科大学大学院修了（製剤学）、同年大塚製薬株式会社入社。2011年 BASF ジャパン株式会社入社。2013年岐阜薬科大学博士課程後期入学（製剤学）。2008年製剤と粒子設計シンポジウム奨励賞受賞。切磋琢磨で一步前へを信条に、幅広い活動を行っている。連絡先〒106-6121 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー 21階 E-mail: Junichiro.kishi@basf.com

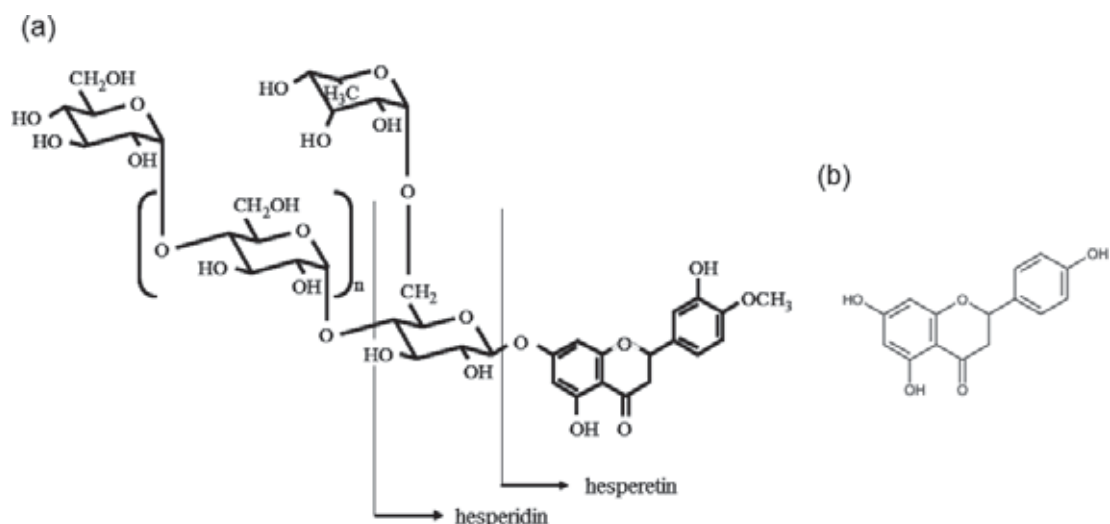


図1 (a) α -グルコシルヘスペリジンの化学構造, (b) ナリンゲニンの化学構造

点がスクロースの水への飽和溶解度である。溶けないものを固体で固定した場合、「溶けないものを溶かす」は「固体を他の物質中に分子レベルで均一に分散させること」と定義できる。

大学で、私は「医薬及び機能性食品の新規微粒子製剤の開発に関する研究」と題して修士論文をまとめた。このように壮大なタイトルになった理由は、主に以下3つの大きなテーマの研究を最終的に1つにまとめたことによるものである。

- ・ペプチド医薬品の長期徐放性製剤に関する研究
- ・機能性食品への展開を目指した微粒子製剤に関する研究
- ・疎水的相互作用を用いた機能性ポリフェノールの製剤設計に関する研究

私が製剤学研究室に配属された2005年4月、実は大きな変化があった。それは、川島嘉明教授(現:愛知学院大学名誉教授)が退官された翌年度であり、現在の竹内洋文教授が教授に就任されたというものである。私は竹内教授政権の第1期生であるとしてよく吹聴している。

次項に1つ研究内容を簡単に紹介するが、それぞれが個別の研究に値するテーマであり、学生ではこのような状況は非常に珍しいかと思う。当時はまるで便利屋のように色々なテーマを与えられ、日々楽しみながらも苦悩したことが記憶に新しいが、今ではこの多岐にわたる研究活動が自身の活動の大きな基礎となっていることがラッキーであったと思っている。

この中でも、「疎水的相互作用を用いた機能性ポリフェノールの製剤設計に関する研究」について紹介する。

疎水的相互作用を用いた機能性ポリフェノールの製剤設計に関する研究

昨年、厚労省より医薬品産業ビジョン2013が打ち出された。大きなテーマは健康寿命の延長であるが、これは超高齢化社会を迎えようとしている日本がリードしている分野であると私は捉えている。もちろん以前より継続的に考えられている分野かと思うが、本研究も最終目標としては食品分野にて健康促進可能な機能性製品の開発である。

2007年当時に、戸塚裕一准教授(現:大阪薬科大学製剤設計学研究室教授)と共にスタートした本研究だが、まずは原料ありきでのスタートであった。 α -グルコシルヘスペリジン(以下、 α G-H)である。化学構造は図1に示したが、 α G-Hは、柑橘ポリフェノールの一種であるヘスペリジンという難溶性のヘスペレチン配糖体に、糖付加を行っている構造を取る。この糖付加によって、約300倍もの溶解性の改善がなされた¹⁾という現象に着目し、我々は、 α G-Hを利用して他の多くの類似構造を持つポリフェノール群の溶解性を改善させる研究をスタートした。

まずは、 α G-H自身の可溶化機構に関して仮説を立てた。ヘスペリジンの溶解度が配糖体化によって急激に上昇したのは、ミセル様の構造体を取るからというのは容易に予想できるが、約300倍もの急激

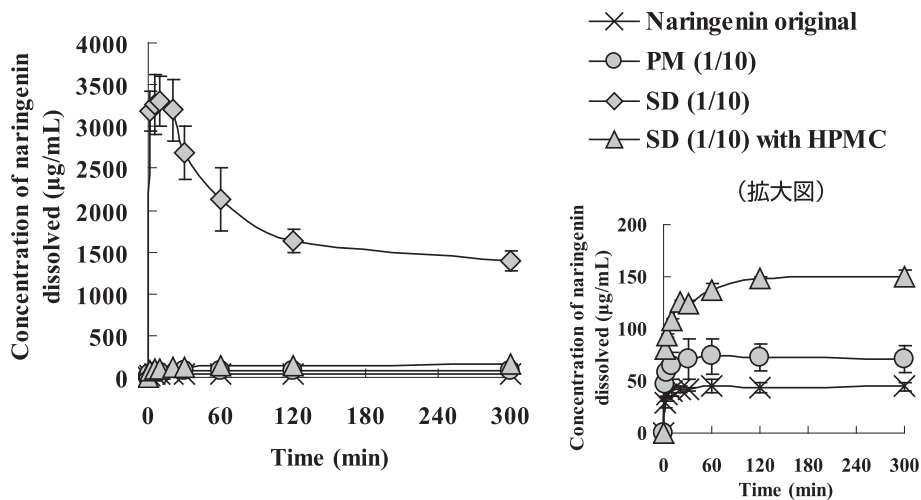


図2 ナリンゲニンの溶出試験
 ×：ナリンゲニン原葉，○：ナリンゲニンと α G-Hの物理混合物，◇：ナリンゲニンと α G-Hの噴霧乾燥品，△：ナリンゲニンとHPMCの噴霧乾燥品。

な溶解性改善は、疎水性部位であるヘスペレチン分子の相互作用が非常に大きいためではないか、というものである。もし、本仮説が正しければ、類似構造を持つ他のポリフェノールに対しても同様に特異な相互作用を示し、 α G-Hを利用することで、難溶性ポリフェノールの溶解性を改善できないか、という仮説が立てられた。そこで我々は、可能な限り分子分散可能な固体分散体技術を粒子調製方法として選択し、その中で、食品分野でも医薬分野でも応用されているスプレードライ法を選択した。モデル化合物には、同じく柑橘ポリフェノールの一種であるナリンゲニンを選択した。化学構造は図1に示した。

結果は、図2に示した通り、粉末の物理混合(PM)や他の水溶性高分子(ヒプロメロース:HPMC)との固体分散体(SD)でもある程度の溶解性改善は認められたが、 α G-HとのSDは、初期より急激な過飽和状態となりナリンゲニンの溶解性が大きく改善されることが明らかとなった。これは、 α G-H自身の劇的な可溶化機能を利用し、疎水的相互作用の応用を最大化できた結果と言える²⁾。私は、修士2年の時、本テーマの発表で、幸運にも製剤と粒子設計シンポジウムの奨励賞(カラコン賞)を受賞することができた。

現在では本原料の可能性を医薬品有効成分へも広げ検討が行われており³⁾、また、アグリコン部位(α G-Hではヘスペレチン)の構造が異なる α グルコシルルテインや α グリコシルステビアにて応用検討

が行われている⁴⁾。

以上、濃厚な大学時代で研究の基礎を学ぶこととなるが、幅広い研究活動を通じてコミュニケーションの大切さやデータのまとめ方などを多くの先輩・後輩から学べたため、人より多くの機会が与えられていたことを今更ながら感謝している。

3. 大塚製薬での研究活動

私は修士課程を修了後、ただちに大塚製薬に入社した。そもそも大塚製薬を希望した背景に、大塚製薬の製剤開発力が挙げられる。製剤開発を担う者として、DDSというキーワードは切っても切れない関係にあるのは周知のことだろう。使用者である薬剤師や患者に対して可能な限り多くの選択肢を与えることができ、最適な治療法へ繋げられる技術として私自身も非常に想いが強い。大塚製薬は、1つの薬物に対し、最も多くの剤形ラインナップを展開している会社と言えるだろう。例えば β 受容体刺激薬であるメプチン(一般名:プロカテロール塩酸塩水和物)では、錠剤・ミニ錠剤・顆粒剤・ドライシロップ・液剤・ドライパウダー式吸入剤・吸入型エアゾール剤という多くの剤形を上市しているだけでなく、吸入剤のデバイス開発にも取り組み、医薬品の持つ効果を最大化する取り組みが目立っている。また、アリピプラゾールやデラマニドのように、それぞれ世界で例を見ない新規作用機序(ドパミン受容体のパーシャルアゴニスト)や新規対象疾病(多剤耐性

結核)の薬剤を上市あるいは開発している点にも、非常に好感を持った。私は大塚製薬の製剤開発力のみならず、このような展開をしている研究開発マインドに惚れ、希望に至った。

入社後、すぐに念願の製剤研究所に配属となり、早速いくつかの開発化合物の製剤化に関するテーマを頂戴した。大塚製薬を離れた身である故、詳細は割愛するが、研究活動のみならず研究員同士の交流や時にはマネージメントとの交流など、非常に刺激的な経験をする事ができた。

4. 製剤研究者から化学会社の技術営業への転職

現在の仕事柄、私は製剤研究者とのコミュニケーションは非常に多い。その中で何度も質問を受けていることを本節にて述べる。

製剤研究を料理に例えると、製剤研究者は“シェフ”であり、BASFも販売している医薬品添加剤は“スパイス”と言える。私は現在、シェフにスパイスを紹介し、その料理のメイン(主薬)の味を最適化していく活動を行っている。

私は大塚時代、自身の5年後10年後を考える機会が多く、そこでシェフであり続けることよりも、開発職に移って、シェフの仕事を広く伝え、それによりこれまで以上に円滑なコミュニケーション構築を求める方がより医療に貢献できるのではないかと考えるようになった。開発職は、一般的に医師とのコミュニケーションにより臨床試験の設定やデータ収集を通じて、医薬品開発にさらに価値を深める仕事と言える。同時に医師の声を通じて現場での本当の需要を抽出することも可能であり、もしこの点で製剤に精通するシェフが、現場(料理を口にするお客さん)の声を適切かつ的確に抽出することができれば、より価値のある橋渡しをできるのではないかと考えるに至った。

しかし、この後にBASFと縁がありBASFを知ったが(もちろん表面上のみ)、シェフとお客さんの橋渡しの業務(開発職)と、シェフにスパイスを伝える業務(現在)とを比較して、BASFを選択するに至った。BASFは化学会社として世界最大の企業である。ドイツが本社でコミュニケーションには英語が必須だ。私は元々英語が特に得意ではなかったが、グローバルに活躍したいという感覚は持っており、近い将来に英語をマスターしたい思いがあり、転職

への決断に背中を押された部分はある。

根幹にあるのは、医療に貢献し、より早くより良いクスリを提供できるように今後も活動を深めて行きたいという強い思いであり、これが、転職の決断に至る背景である。

5. BASF ジャパンでの活動・成長

前節にBASFについて少し記載したが、改めてBASFを紹介する。

BASF(ビーエーエスエフ)は世界をリードする化学会社「The Chemical Company」であり、ドイツのLudwigshafen(ルードヴィッヒスハーフェン)を拠点に1865年に設立された。製品ラインは、石油・ガスを始めとして、幅広い化学品・プラスチック・高性能製品・農業関連製品と、多岐にわたっている。BASFはグループ全体の2012年の売上高が72,129百万ユーロで、従業員数は110,782人という巨大会社であり、私はBASFジャパンの高性能製品を扱う部門に所属している。2050年に地球人口は約90億人に上ると言われているが、地球資源をめぐるさまざまな課題の解決が迫られる中、今、化学業界には大きな機会が生まれている。BASFは、「私たちは持続可能な将来のために、化学でいい関係をつくれます」というビジョンを旗印に、今後成長が期待される自動車・建設・包装材・塗料およびコーティング材・医薬品という5つの主要産業に向け、部門横断的にチームを編成し活動を行っている。

BASFの医薬品に関する事業は、無機化学のスペシャリティ製品、溶剤・保護基・ビルディングブロック・試薬などの医薬品中間体で使用される製品、医薬品原体(API)、医薬品添加剤に加えて、メタボローム解析を通じての創薬支援など、医薬品分野における複数の業界セグメントと医薬バリューチェーン全体に即して部門横断チームで取り組んでいる。

私は、正式には「高性能製品統括本部ニュートリション&ヘルス事業部ファーマ・イングリディエンツ&サービス」という部署で「テクニカルサービス」を担当している。具体的には、製薬メーカーの製剤研究員に対して、製品を紹介すると同時に製剤研究に関するディスカッションを行うことが主な業務であるが、製薬メーカーなどの製剤研究員と充実した議論を行うため、社内では製品についての技術的知見を深めるための勉強や業事的な勉強など多くの時

間を勉強に費やしている。BASFは多くのモノマーと重合技術を活かした研究開発力で、新規原料を毎年のようにグローバル市場に向けて投入している。そのため、日本国内で新規医薬品添加剤としての承認を得るべく薬事対応が必須であり、同チームにいる薬事担当者に教を乞いながら on the job で日々勉強をしている。「新規医薬品添加剤の潮流」と題して、主に薬事対応に関する執筆も行った⁵⁾。

BASFに入社してから多くのチャレンジをしている。予想していたことだが、まずは英語である。BASFでは日々のレポートが英語、上司やチームに外国籍の人間がいると会議も英語、アジア地域本部やドイツ本社などとの社内コミュニケーションももちろん英語、ということで、日々の業務の中で英語は欠かせない。そんな環境に取って飛び込むことで自身の英語力をアップさせようという甘い考えを持って私はBASFの門を叩いた。入社して3年が過ぎようとしているが、未だに英語ができるようになったという実感はない。それでもドイツにトレーニングで行く機会があり、1人で行かせてもらったり、インドネシアにて口腔内崩壊錠関連のプレゼンテーション、ならびに顧客訪問（ホットメルトエクストリュージョンのプレゼンテーション）をさせてもらったり、また、毎年アジア地域にて開かれる会議に参加させてもらったりと、異文化交流の経験を多くしてきた。BASFの化学は建設関連や電材関連、化粧品原料、水処理関連など、“生活”に関わるさまざまな産業に携わっている。私は少しではあるが色々な社会・文化を目の当たりにし（あるいは話を聞き）、世界には、衣・食・住のいずれか、あるいは全てで満足のしていない人が沢山いて、医療貢献の前にすべきことがないのか、と自問自答する機会があった。しかしながら、病気になる人も後を絶たない現状で、医療も大事であり、自分のこれまでの経験や知識を医療業界で発揮できるようさらに努力しようという想いに至っている。

6. おわりに

私は今、岐阜薬科大学製剤学研究室に所属し、社会人ドクターコースの学生でもある。これは、製剤技術のより深い見識の探求を通して、製剤の視点からの医療貢献への影響と効果を高めるためでもある。

「溶けないものを溶かす」という一言から生まれた現在の医療貢献への想いは、これまでに出会った人や研究テーマ・研究活動から生まれている。医療のゴールは患者の病態を完治させ社会に戻すことだけではなく、健康な人に対しても笑顔を与えることであると思っている。最後に“患者”とは、決して他人ではなく、自身を含めた身近な人であるという強い意識を持って、切磋琢磨しながら一歩ずつ前進して行きたいと考えている。

引用文献

- 1) T. Kometani, Y. Terada, T. Nishimura, H. Takii, S. Okada, Transglycosylation to hesperidin by cyclodextrin glucanotransferase from an alkalophilic *Bacillus* species in alkaline pH and properties of hesperidin glycosides, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **58**, 1990–1994 (1994).
- 2) Y. Tozuka, J. Kishi, H. Takeuchi, Anomalous dissolution property enhancement of naringenin from spray-dried particles with α -glucosylhesperidin, *Adv. Powder Technol.*, **21**, 305–309 (2010).
- 3) H. Uchiyama, Y. Tozuka, F. Asamoto, H. Takeuchi, α -Glucosyl hesperidin induced an improvement in the bioavailability of pranlukast hemihydrate using high-pressure homogenization, *Int. J. Pharm.*, **410**, 114–117 (2010).
- 4) Y. Tozuka, K. Higashi, T. Morita, M. Nishikawa, H. Uchiyama, J. Zhang, K. Moribe, K. Nishikawa, H. Takeuchi, K. Yamamoto, Transglycosylated rutin-specific non-surface-active nanostructure affects absorption enhancement of flurbiprofen, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **82**, 120–126 (2012).
- 5) 岸潤一郎, 飯田園生, 新規医薬品添加剤の潮流, “医薬品製剤化方略と新技術 II”, シーエムシー出版, 東京, 2013, pp. 150–158.