

## 《若手研究者紹介》



## パーコレーションによる大きな変化

木 村 豪\* Go Kimura

塩野義製薬株式会社 CMC 開発研究所 製剤研究センター 経口固形製剤部門

## 1. パーコレーションとは

パーコレーション理論はクラスターの数と性質を統計的に取扱うものである。パーコレーション理論で最も重要なことは無限クラスターの形成により、ある系に大きな変化が生じるということである。大きな系の変化は錠剤の水の取込み、崩壊時間および溶出特性にリンクするので、パーコレーション理論は錠剤の処方設計に有用である。

最近創製されている薬物は40%以上が難水溶性であると言われており、このため、薬物自体(原薬)の微粉碎化や非晶質化などによる主薬の溶解性改善は勿論のこと、錠剤(製剤)の処方設計においても、迅速な崩壊性を確保するために崩壊剤の選択とその添加量の最適化に関する研究はバイオアベイラビリティ向上のために非常に重要な研究課題である。しかしながら、崩壊剤の選択・添加量に関しては、2成分系の錠剤における崩壊時間を最小にする臨界濃度に関して若干の報告がなされているものの、多くの場合は製剤研究者の経験や類似薬物の実績に基づき、試行錯誤的な検討により決定されているのが現状である。

私のスイス・バーゼル大学での研究テーマである「パーコレーション理論およびF-CAD (Formulation-Computer Aided Design) を用いた難水溶性薬

物の錠剤処方設計」はこのような状況を打開し、合理的な製剤設計と開発期間短縮を実現するために、*in silico*による“実験”による科学的な錠剤設計の理論構築を指向するものである。

実際のところ、錠剤は不均一な多粒子で構成される系である。人間社会も錠剤同様、様々な人種、価値観および性格の人間で構成される系である。人間によって構成される系に私自身どのようにパーコレートし、その系にどのような大きな変化をもたらすことができるのか？考えることが最近多くなった気がしている。本稿ではパーコレート“史観”で、これまでの自分を振り返ってみたいと思う。

## 2. 私の薬剤学へのパーコレート

私は高校3年生の時に最愛の祖母をがんで亡くした。入院した祖母は末期のがんであり、闘病中は、がんによる痛みを苦しんでいたが、鎮痛剤を投与された時は穏やかそうな顔をしていたことを良く覚えている。そのことをきっかけに「薬」に関連する職業に就くことを目指し、京都薬科大学へ進学することを決めた。

製薬会社が新薬を上市するためには、ますます多額の経費がかかるようになっていく。同時に、FDAの統計によれば、1年あたりの新薬の承認数は減少している<sup>1)</sup>。京都薬科大学では特に「新しい医薬品候補化合物を見出す創薬とは異なり、製剤工夫によって製品開発に課題のある候補化合物や既存品に優れた付加価値を与え、新しい医薬品に仕上げること」が期待される薬剤学に興味を抱いた。大学時代を通じて、製薬会社の製剤研究者になりたいと思い、同大学大学院薬学研究科修士課程に進学した。

\*1999年京都薬科大学修士課程修了後、塩野義製薬(株)入社。固形製剤の処方・製造法設計および工業化に従事。2003年より2年間バーゼル大学に留学。2012年バーゼル大学薬学部にてPh. D.を取得。第39回製剤・創剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞。連絡先：〒660-0813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2-1-3 E-mail: go.kimura@shionogi.co.jp

当時薬物動態学教室の教授であった高田寛治教授のもと、糞便形成による腸管内圧を利用する「大腸内圧崩壊型大腸デリバリーカプセル, Pressure-Controlled Colon Delivery Capsule」による大腸ターゲット徐放性製剤技術について研究した。高田教授が言われたことで最も記憶に残っていることは、「これから日本の製薬会社はグローバル化していく。英語が話せて当然の社会になる。」で、先生から海外の大学で英語研修を受けることを勧められた。それで、修士課程1回生の夏季休暇に約3週間ホームステイしながらカナダ・ビクトリア大学の夏期英語研修に参加した。英語研修については何も覚えていないが、先生と仲良くなり、スターバックスでカフェモカを飲みながら世間話をしたこと（当時はこんなおいしい飲み物があったのかと毎回カフェモカを注文していた）、バンクーバーを観光したこと、およびホームステイ先のホストとも仲良くなりホストの家のペンキ塗りまでさせられたことをよく覚えている。この英語研修およびホームステイを通じてじっくり外国人の方と話をしたこと、海外で生活したことは少なからず英語でやってゆける自信になったと感じている。

修士号取得後、塩野義製薬株式会社に入社し、経口固形剤の処方・製造法設計で製剤評価を担当していた。その間、主にOTC薬であるセデスVの製剤処方設計および医療用医薬品であるSG配合顆粒の処方設計・製造法設定およびその承認申請業務を行った。運よく、セデスVおよびSG配合顆粒ともに日本市場に上市され、SG配合顆粒はOTC薬であるセデス・ハイGとしてもライフサイクルマネジメントされている。弊社は超高齢社会における医療ニーズ（健康寿命の延伸・生産的活動復帰）を見据え、感染症と疼痛・神経領域をコア疾患領域として治療薬の開発を行っている。薬学を選んだきっかけが「痛みの緩和」であり、がん疼痛に注力している塩野義製薬に入社したことおよび痛みに対する「薬」の代表と言える「セデスブランド」を製品開発できたことは何かの縁だと感じている。

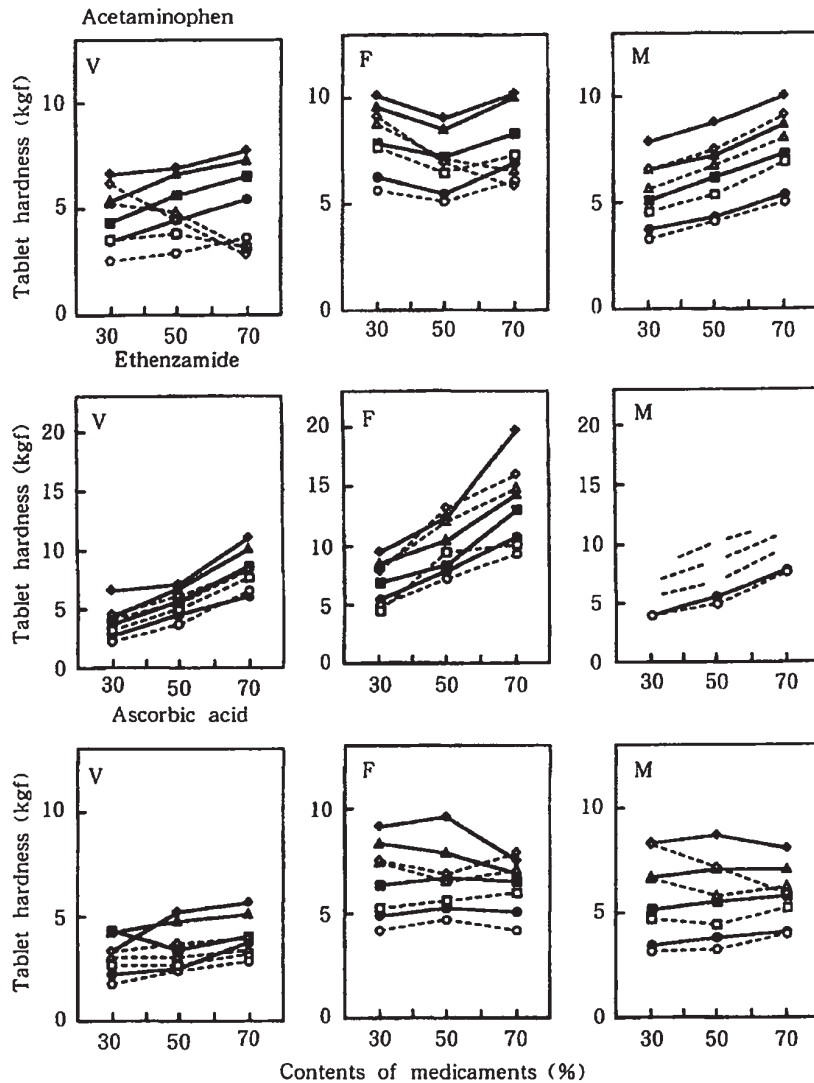
### 3. バーゼル大学でのパーコレーション理論に基づく製剤処方設計研究

入社4年目を迎え、製剤評価だけでなく製剤試製を担当したい、またグローバル開発品を担当したい

という焦りが私のところをパーコレートしていたことをよく覚えている。そんな時に、バーゼル大学薬学部製剤学ハンス・ロウエンバーガー教授（現同大学薬学部名誉教授）の教室に留学できるチャンスが訪れた。会社で京都薬科大学の先輩でもあり、当時アメリカ・パデュー大学留学から帰国したばかりの古家喜弘現摂津工場長に「木村、留学いけへん？」と勧められた。会社の承諾も得られ、2003年3月にSG配合顆粒が製造承認を受け、7月に発売となった後の9月より、バーゼル大学薬学部製剤学教室に留学した。京都薬科大学および塩野義製薬をパーコレートしたことがもたらした、私にとっての初めての大きな変化であった。

私は製剤試製の経験がほとんどない中、留学したので、「粒子設計工学」（産業図書）の第6章 粒子設計における標準処方を参考に留学先で実験を行った。その中で主薬濃度と錠剤硬度の関係にある疑問を抱いた。図1は乳糖とコーンスターチの分量比を7対3に固定し、水に溶けやすい薬物としてアスコルビン酸を、水にやや溶けにくい薬物としてアセトアミノフェンを、さらに水にほとんど溶けないエテンザミドをモデル薬物として、その含有量を30 w/w%、50 w/w% および70 w/w% とし、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを用いて、攪拌造粒法、流動造粒法および転動流動造粒法により製した顆粒を種々の打錠圧で打錠した錠剤の硬度を示す。いずれの条件においても、主薬濃度50 w/w%において変曲点が存在しているように見えた<sup>2)</sup>。その疑問を解決するために、パーコレーション理論を用いた製剤処方設計に関する研究をスタートした。

研究を開始した2013年度において、ロウエンバーガー教授は薬学部長を兼任されており、ほとんど研究について相談できる時間はなかった。私の研究をサポートしていただいた方が、ポストドクターでタイから来ていたクリサニン・チャンサンロイ博士、ロシアからのマキシム・プチコフ博士（現バーゼル大学薬学部製剤学教室グループリーダー）と当時Industrial Pharmacy Lab.のヘッドでドイツ人のガブリエル・ベッツ博士であった。Industrial Pharmacy Lab.は、バーゼル大学・薬学部本館(Pharmaceutical Center)には大きな固形製剤製造設備を設置しにくいため、パン屋であった建屋を研究室としたものであった。Industrial Pharmacy Lab.ではほぼ毎朝10



(アセトアミノフェン AG, FBのみ予圧なし)  
 ●, ○, 0.6tonf ; ■, □, 0.8tonf ; ▲, △, 1.0tonf ;  
 ◆, ◇, 1.2tonf ; —, Bevel, …, 6.5R ;  
 V, 攪拌造粒法 ; F, 流動造粒法 ; M, 転動流動造粒法.

図1 主薬濃度と錠剤硬度の関係

時に約1時間のモーニングコーヒータイムがあった。話が盛り上がった日はそのまま昼食，その後アフターヌーンコーヒータイムとなり，17時を迎える日も珍しくはなかった。留学当初はほとんどの会話を聞き取れない，加えてしゃべれない状態であったが，留学した2年間この「コーヒータイム」を欠席することはなかった。コーヒータイムで話すネタをよく考えていた気がする。Industrial Pharmacy Lab. にいたすべての方にとって英語は第二言語であり，私の話す英語に寛容であったことにも非常に救われた。この「コーヒータイム」の経験から，話をするときは誰に対しても寛大な心で接するべきと思って

いる。「コーヒータイム」で1点だけよく覚えていることがある。「Coffee」の発音は「カフィー」であり，「コーヒー」ではない。よく「レッツ スタート コーヒータイム」とからかわれた。私は3月生まれの「うお座」である。ガブリエル・ベッツ博士には「フィッシュ=うお座」の私はうまく社会を魚のようにすり抜けている（パーコレートしている）とよく言われた。もちろん，「コーヒータイム」のために留学したわけではない。研究室の方と飲みに行ったり，どこかへ遊びに行く以外は，朝早くから夜遅くまで，加えて土日まで，研究に没頭した。

留学を開始して約6カ月が過ぎた2014年2月に，



図2 塩野義製薬摂津工場にて (2013年11月撮影)

ロウエンバーガー教授から製剤学教室の博士課程に進学する勧めをいただいた。おそらく、「コーヒータム」で私がガブリエル・ベッツ博士に博士号を取得したいと言っていたので、私の思いをロウエンバーガー教授に伝えてくれたのだろうと思っている。直ちにロウエンバーガー教授に当時の上司であった林隆志固形製剤部門長、久米龍一製剤研究部長（現常務執行役員医薬営業本部長）へ「私が製剤学教室の博士課程に入学することを承諾してもらう」手紙を書いていただいた。会社からも快諾していただき、2004年4月に博士課程をスタートした。「パーコレーション理論」に打ち込むことになる私にとっての2番目の大きな変化であった。

これまでバーゼル大学において、2成分から成る直打錠について崩壊剤の臨界濃度は研究されてきた。しかしながら、2成分から成る直打錠だけの研究ではパーコレーション理論は普及しない。そこで本研究では、湿式造粒乾燥工程を経て得た3成分から成る即放性メフェナム酸錠について、最小の崩壊時間を達成するコーンスターチの臨界濃度および崩壊挙動の臨界指数を探索した。メフェナム酸の分量と崩壊時間との間に直線的な関係はなく、崩壊時間についてのパーコレーション閾値を医薬品として現実的な処方である即放性メフェナム酸錠において確認できた。これは、研究室で初めての結果であった<sup>3)</sup>。更に乳糖とコーンスターチの比率を7対3だけでなく、その比率を変えてコーンスターチの臨界濃度を探索した。7 kN, 5 kN および 3 kN で打錠し

たメフェナム酸錠 A~O の崩壊時間の応答局面をメフェナム酸およびコーンスターチの分量を入力因子として示した (dataNESIA, 山武製を使用)。7 kN で打錠したメフェナム酸の分量がそれぞれ 34.5% v/v, 55% v/v, 74% v/v において、最小の崩壊時間であったメフェナム酸錠はそれぞれ錠剤 O, F, M であり、メフェナム酸の分量に対するコーンスターチの分量が 0.25 で一定となった<sup>4)</sup>。

ここまでが 2003 年 9 月から 2 年間留学した研究の成果である。ロウエンバーガー教授からもう 1 年留学を延長してはどうかとありがたい打診はあったが、会社からその承諾を得ることはできなかった。当時は是非とも博士号取得をしたいとの思いがあり、納得のいかない帰国となった。しかしながら、今、マネージャーとして振り返ると「ある一人にチャンスを与え続けるより、次の人にもチャンスを与えること」は当然であったと感じている。スイスの第一公用語はドイツ語である。ドイツ語の語学学校に合計 6 カ月通ったが、当然、ドイツ語の授業に出席することや学生実習を指導することはできなかった。英語の授業だけを選択し、なんとか卒業に必要な単位を取り、博士号は取得できずに 2005 年 8 月に帰国した。

留学中にロウエンバーガー教授と大親友である川嶋嘉明教授（現愛知学院大学薬学部名誉教授）がバーゼル大学に来られた。この先生との出会いは、現在も私の貴重な財産となっている。川嶋教授はパーコレーション理論に基づく製剤設計研究への良き理



図3 パーゼル大学薬学部口頭諮問後のアペリティフにて (2012年2月撮影)

解者であり、多くの学会や雑誌への発表を勧めていただいた。昨年、ロウエンバーガー教授が来日されたおり、川嶋先生にも弊社に来ていただき、パーゼル大学にゆかりのある者が集まった (図2)。

#### 4. パーコレーション理論に基づいた学位論文

帰国後は、パーゼル大学博士課程に籍をおきながら、弊社既存製品の LCM、製造場所変更に伴う工業化を担当した。当然ではあるが、会社の業務を第一優先とし、帰国して多くの時間が過ぎていった。博士号取得もいつからか諦めかけていたと思う。再度大きな変化があったのは帰国してから約5年半過ぎた2011年1月である。2011年1月から Shionogi Inc. 開発品の工業化および既存製品の製法変更に伴う工業化研究を担当することになった。Shionogi Inc. は、2011年に米国にあった塩野義関連の3つの会社が統合されてできた会社である。最初に2011年1月～3月の3カ月間アメリカで勤務し、Shionogi Inc. が製造委託している CMO を訪問した。初めて訪問する CMO との会議には必ずトップマネジメントあるいはシニアマネジメント層が出席する。そのほとんどの方が Ph. D. あるいは MBA を取得していた。第一公用語が英語であり、ビジネスするための「アメリカ勤務」の環境は「留学」とは大きく異なるものであった。「語学および肩書きだけでなく学歴も負けるわけにはいかない」と奮起し、ロウエンバーガー教授に「再度博士号を取得させていただくチャンスを下さい。」とメールした。直ちに、直接博士号

取得までのプランおよびタイムラインをパーゼルで相談し、快く承諾いただいた。Shionogi Inc. はアメリカ国内だけでなくヨーロッパ各地にも製造委託している。アメリカ勤務の後、しばらく日本で業務にあたったが、アメリカおよびヨーロッパ間で電話会議をする場合、日本時間の真夜中に参加しなければならない日が多く、精神的にしんどい日が多くなった。当時、その状況を理解いただいた交久瀬善三経口固形製剤部門長 (現製剤研究センター長) および谷野忠嗣製剤研究センター長に、Shionogi Inc. のヨーロッパの製造委託先支援を兼ねて、博士課程を修了するために再度パーゼル大学に留学することを了承していただいた。ビジネスのためにパーゼルに住み、念願の博士号を取得するために再度留学するという私にとっての3番目の大きな変化であった。

その留学で、主薬 (メフェナム酸、カフェイン)・崩壊剤 (コーンスターチ)・乳糖からなる3成分系の錠剤において、1) 崩壊機構は、すでに多くの研究報告のとおり、水の浸透が必須条件であること、2) 球形崩壊剤のパーコレーション閾値 (臨界濃度) を主薬、崩壊剤の粒子径および細孔率から算出できること、3) メフェナム酸錠だけでなくカフェイン錠においても、最小の崩壊時間を得る崩壊剤の添加量は薬物の溶解度に依存しないことなどを明らかとした。そして、錠剤の崩壊時間を固形製剤処方設計支援ソフトウェア F-CAD (Formulation-Computer Aided Design) を用いてシミュレーションで高精度に予測できることを明らかとした。F-CAD は水分子

が錠剤の中心に到達するまでの“経過時間”を計算することが可能であり、この“経過時間”を崩壊時間の代用となしうることで、実際の製剤実験を経由せずとも崩壊時間が最小となる錠剤を処方設計できることを示唆した<sup>5)</sup>。すなわち、本研究により提案された錠剤処方設計理論および *in silico* による製剤処方設計は、崩壊剤の添加量と崩壊時間の関係においてパーコレーション閾値付近の応答局面を知ることの重要性を示すとともに、その具体的な手段・アプローチ方法を明示しており、ICH Q8 で提唱されている製剤処方デザインのスペース構築や科学的な製剤設計のために非常に有用な理論となり得るパーコレーション理論に基づいた研究の学位論文をバーゼル大学に提出し学位を取得することができた (図3)。本研究で製剤設計段階における製品品質の造りこみ (QbD) を実践するうえで極めて重要な手法を具体的に提示できたと考えている。

## 5. おわりに

パーコレーションをキーワードにして、薬剤学、人、仕事との関わり、学位取得について書いてみた。今後も多くの方々、学問にパーコレートし、私が大きな変化をもたらすことができればと思っている。私の協力者が、引き続き、Shionogi Inc. で海外勤務したり、2015年1月からはロウエンバーガー教授の

後任であるヨーク・フービラ教授のもとバーゼル大学に留学している。パーコレーションが大きな変化をもたらすためには上司の理解と協力者も必要であると考えている。

最後に、様々なパーコレーションの機会をいただいている塩野義製薬株式会社、同社製剤研究センター CMC 開発研究所の皆様、バーゼル大学でお世話になった皆様、そして家族に深く感謝の意を表します。

## 引用文献

- 1) A. Mullard, 2010 FDA drug approvals, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **10**, 82–85 (2011).
- 2) H. Sunada, M. Hasegawa, T. Makino, K. Fujita, H. Sakamoto, T. Tanino, T. Kawaguchi, Study of standard tablet formulation based on granulation, *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **34**, 785–795 (1997).
- 3) G. Kimura, G. Betz, H. Leuenberger, Influence of loading volume of mefenamic acid on granules and tablet characteristics using a compaction simulator, *Pharm. Dev. Technol.*, **12**, 627–635 (2007).
- 4) G. Kimura, M. Puchkov, G. Betz, H. Leuenberger, Percolation theory and the role of maize starch as a disintegrant for a low water-soluble, *Drug. Pharm. Dev. Technol.*, **12**, 11–19 (2007).
- 5) G. Kimura, M. Puchkov, H. Leuenberger, An attempt to calculate *in silico* disintegration time of tablets containing mefenamic acid, a low water-soluble drug, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 2166–2178 (2013).