

《若手研究者紹介》



レンジでチン！

佐野 秀 祐* Syusuke Sano

エーザイ株式会社 製剤研究部

1. はじめに

筆者の製剤研究者としてのキャリアは、エーザイに入社してから始まった。それまでは、沼津工業高等専門学校物質工学科で化学の基礎を学び、東京工業大学生命理工学部に入社後はシクロデキストリンを用いた分子認識センサーの開発や人工アミノ酸を使った分子認識マイクロアレイの設計¹⁾に関する研究を行ってきた。つまり、入社するまでは薬学に関しての専門的知識は一切なく全くの素人であった。それでも何故製薬会社をビジネスの場として選択したかと言えば、中学生の頃からモノづくりのできる研究者に憧れていたから、また幼いころから長い間小児喘息を患い、クスリの凄さやありがたさを体感してきたからである。正直なところ、入社試験を受験している時は製剤研究とは製薬会社におけるモノづくりを担当する機能であるという認識程度で、具体的に何をするのか皆目見当もつかない状況であった。しかしながら、チャンスを頂ければその恩に報いる成果を残せるように努力する気構えだけはあった。

エーザイに入社して最初の業務は、既承認医薬品の剤形追加テーマのスケールアップ検討であったが、主に乾燥工程で発生する不純物の生成原因の究明と対応策の確立であった。入社後、学生時代に使用していたスパーテルとマイクロピペットをスコッ

*2005年東京工業大学大学院生命理工学研究科博士前期課程生物プロセス専攻修了、同年エーザイ株式会社に入社。2013年博士(薬学)(静岡県立大学、板井研究室)取得。2014年第39回製剤・創剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞。趣味：家族団欒、バレーボール、スノーボード。好きな言葉：夢の上 夢あり 夢また夢。連絡先：〒501-6195 岐阜県各務原市川島竹早町1 E-mail: s-sano@hhc.eisai.co.jp

プとステン缶に持ち替えたことは、筆者にとってはかなりのスケールアップであり強い違和感を覚えた。製剤に関する知識が一切ない状態であったため、指導して頂いた先輩社員に「乾燥させるなら、なぜ造粒工程で濡らすのか？」と真顔で質問し、苦笑されることもあったが、忍耐強い指導のおかげで何とか今日まで製剤研究を続けられている。

2. 研究テーマとの出会い

業務を通じて製剤を学ぶ日々を過ごす中で、新たな製剤技術開発に挑戦したいという欲が芽生えた頃、幸運にも当時の製剤研究室室長であった青木茂博士からマイクロウェーブ(MW)を利用した固体分散体調製技術の研究テーマに挑戦してみたらどうかというお言葉を頂き研究を開始した。しかし、実験を重ねてデータが出始めた頃に同様の研究成果が他のグループから発表されてしまい、大変悔しい思いをさせられることになった。当然、新規性を失った研究テーマは見直しを迫られることになったが、その際MWを製剤化に応用することに興味が残っていたため、MWを使って他に何かおもしろいことができなかと考える日々を過ごした。そして、「膨化乾燥」にたどり着いた。膨化乾燥とは、文字通り物体を膨らましながらか乾燥させる技術であり、インスタント食品に含まれる具などを、大きさを保ったまま見栄え良く乾燥させる際にも利用されてきた技術である。膨らますということは物体内部の空隙が増えることであり、直感的に口腔内崩壊錠への適用を連想した。口腔内崩壊錠は、通常の錠剤に比べて錠剤内部の空隙率を高めたり、処方工夫で導水性を高めたりすることにより口腔内で速やかに溶解また

は崩壊するように設計された錠剤である。すなわち、小児や高齢者のように嚥下能力が低下した患者様の服薬性の改善に有用な剤形である。一方で、崩壊しやすく設計されているため、強度が低くなる傾向があり、崩壊性と強度のバランスを上手く付与することが製剤設計において最も難しい点である。ユーザイはこれまでに湿製打錠機を自ら開発し、強度と崩壊性のバランスのよい湿製錠を提供することを可能としてきた。湿製錠は、その速やかな崩壊性で市場にも広く受け入れられているが、製剤によっては強度が十分ではなく臨床現場で欠けてしまうといった問題がある。この問題を解決できれば、湿製錠の技術価値の向上と患者様への一層の貢献を達成できるものと考えた。そこで筆者は、MWを利用して湿製錠の速やかな崩壊性を維持したまま硬度を改善する技術開発に取り組むことにした。研究開始後、プライベートの時間を使ってデータを積み重ねていく中で、かねてより希望していた社会人大学院への入学許可を頂くことができた。当時の上司であった木村進博士より静岡県立大学の板井茂教授を紹介して頂き、晴れて研究室の一員となることができた。大学では、板井教授をはじめ、野口教授、岩尾講師、そして研究室の皆さんに強力にサポートして頂き、充実した学生生活を過ごすことができた。本当に良い縁を頂いたと関係者の皆様には感謝をしている。以下、社会人大学院博士後期課程における研究として実施したMWを利用した新規口腔内崩壊錠調製技術の開発に関して紹介させて頂きたい。

3. テーマコンセプト

本技術のコンセプトをイメージとして図1に示す。本技術では、糖アルコールと水分を保持することができる水分担持体を含む湿製錠を調製し、電子レンジでMW処理することで膨化乾燥させることを基盤としている。膨化乾燥という名称から、膨化によって空隙が増えて崩壊性に影響を及ぼす可能性を容易に想像できるが、実はもう1つの重要なものがあり、それは空隙を押し広げる力となる水蒸気である。錠剤内に水蒸気が発生し、局所的に高湿度条件になれば、糖アルコール粒子表面が部分的に溶解し、その後凝固することで固体間架橋が形成されて硬度の改善につながると考えた。これらの一連の現象によって、湿製錠の崩壊性と硬度を同時に改善できるので

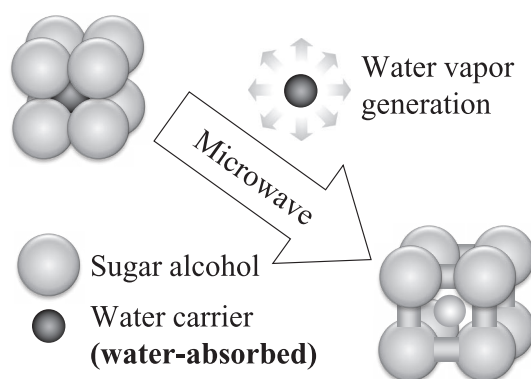


図1 技術コンセプトイメージ

はないかと考えた。

4. コンセプトの実証

コンセプトの実証を目的とした場合、錠剤を構成する成分はそれ自体が熱や吸湿によって膨張しない方がよいと考え、主成分にはマンニトール、そして水分担持体には無機物で自身の細孔内に液体を保持できる含水二酸化ケイ素を用いることにした²⁾。マンニトールは、キシリトールやソルビトールなどに比べて融点が高く、速やかな溶解性を有している。また、反応性が低いといった特徴があることから、主成分として用いることにした。ただし、通常用いられる安定形のβ型結晶ではなく、準安定形であるδ型結晶のマンニトールを使用することにした。δ型結晶は、水を加えて練合することでβ型結晶に転移することが知られている。また、結晶転移にもなると粒子径が小さくなり、湿式造粒による錠剤の調製に用いた場合には、粒子間の接触点数が増加することが硬度の改善に寄与すると報告されている。よって、MW処理時の錠剤内の湿度や熱が結晶転移に影響を及ぼした場合、錠剤物性に対してどのような影響がでるのか興味があり、δ型を選択することにした。

予備検討では、膨化現象は確認されなかったが速やかな崩壊性を維持したまま硬度が増加することは確認された。それでも膨化を確認したいと考えた筆者は、含水二酸化ケイ素のグレードや処方、一因子変動実験による製造条件の影響に関して予備検討を重ねたが膨化は確認できなかった。その後、処方及び製法の影響を一因子変動実験ではなく因子間の影響も評価できる応答曲面法で評価することを薦められ、網羅的に検討を実施することになった。正直、

当時の筆者は統計に関する知識は非常に乏しく、一見複雑な理論を勉強することに抵抗を覚えたが、製薬業界で Quality by Design を実践するためのより進んだアプローチとして認知される本手法への興味の方が強く、挑戦してみることにした。本系では、因子として含水二酸化ケイ素の割合 (X1)、添加した全水分量 (X2)、水分のうち予め含水二酸化ケイ素に吸着させた割合 (X3)、そして MW 処理時間 (X4) とする中心条件を含む 2 水準の完全実施計画とし、特性値としては錠剤の中央と縁の厚みの差 (Degree of swelling)、硬度、崩壊時間とした。当然、初期の実験デザインでは欠落する実験点が含まれており、適切な変動範囲を設定することに苦勞したが、何度か修正を重ねて得られた最終的な実験デザインにおいては、それまでの予備検討では確認されなかった膨化現象が現れる点が見つかり、大変驚かされた。応答曲面法は、因子間の相互作用を評価する有用な手法であるが、システムティックに条件が設定されることで意図しない実験点が含まれており、このような偶然にも恵まれる面白さがあることを学んだ。膨化現象が確認された条件では、硬度は MW 処理をしない場合に比べやや高くなり、崩壊時間は短縮され、見事にコンセプトを実証することができた。また、得られた回帰式を用いて最適化を行った結果、硬度が 70 N で崩壊時間が 22 秒の錠剤を得ることができた。

5. さらなる物性の改善

前項では、コンセプトの実証を主目的としたため、水分担持体として成形性が悪い含水二酸化ケイ素を選択したが、さらなる物性の改善を目的としてポリマー型崩壊剤を水分担持体として用いることにした³⁾。ポリマー型崩壊剤は、分子内および分子間に水分を保持して膨潤し、錠剤などの崩壊を促進することが知られている。また、含水二酸化ケイ素のような無機化合物に比べて成形性が高いため、錠剤の硬度を低下させるリスクも少ない。そこで、本検討ではクロスカルメロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) の 3 種 9 グレードの崩壊剤から、本技術に最も適したものを選ぶことにした。本検討においても糖アルコールとしてはマンニトールを選択したが、結晶形に関しては β 型と δ 型の両方を再度

検討することにした。崩壊剤の選択では、 β 型または δ 型のいずれかのマンニトールに一定の割合で種々の崩壊剤を添加し、同様の条件で錠剤を調製した。得られた錠剤の硬度および崩壊時間より、L-HPC の NBD-020 グレードが最も適した崩壊剤であることが見出された。また、同時に δ 型結晶を用いた場合には硬度が全体的に高くなり、一方 β 型結晶を用いた場合には崩壊性に優れた錠剤が得られることがわかった。そこで、両方の結晶を混合して用いることで硬度と崩壊性のバランスがとれた錠剤が得られるのではないかと考え、結晶の混合割合を 25% ずつ変動させ、崩壊剤 (NBD-020) の割合を一定とした際の物性への影響を確認した。MW 処理をしない場合、硬度は予想されたとおり β 型結晶の割合の増加に伴って減少し、特に β 型結晶が 50% を超えると急激に硬度が低下した。この原因を探るために、X 線 CT を用いて錠剤内部の観察を行ったところ、 β 型結晶の割合が 50% で MW 処理をしていない錠剤では中心部に亀裂が生じていることが確認され、これが硬度低下の理由であることがわかった。また、MW 処理による膨化乾燥が亀裂の発生を防止しており、膨化現象は外見のみから判断できない場合があることを学んだ。なお、硬度の改善は検討した全ての範囲で確認された。一方、崩壊時間は β 型結晶の増加に伴って短縮されたが、MW 処理の影響は見られなかった。崩壊時間を 30 秒以内とし、できるだけ硬度の高い錠剤を得ることを目的とした場合、 β 型結晶の割合は 25% 程度が適切であることが確認された。

本検討でも、前項と同様に応答曲面法にて処方及び製造条件の最適化を実施することにした。本系は、因子を崩壊剤の割合 (X1)、全マンニトール中の β 型結晶の割合 (X2)、造粒溶媒量 (X3)、そして打錠圧 (X4) とする面心中心複合計画とし、錠剤の厚み、硬度、崩壊時間への影響を確認した。各実験点においては、MW 処理をする場合としない場合 (従来法) の 2 通りの錠剤を調製し、MW 処理の効果を確認しやすくした。その結果、検討した全ての領域で MW 処理をすることで錠剤の膨化が観察された。硬度の増加は、 β 型結晶の割合が多い場合に上昇する傾向が見られた。崩壊時間に関しては、崩壊剤の割合と造粒溶媒が多い条件で MW 処理した場合に、崩壊時間が短縮されることが明らかとなった。硬度

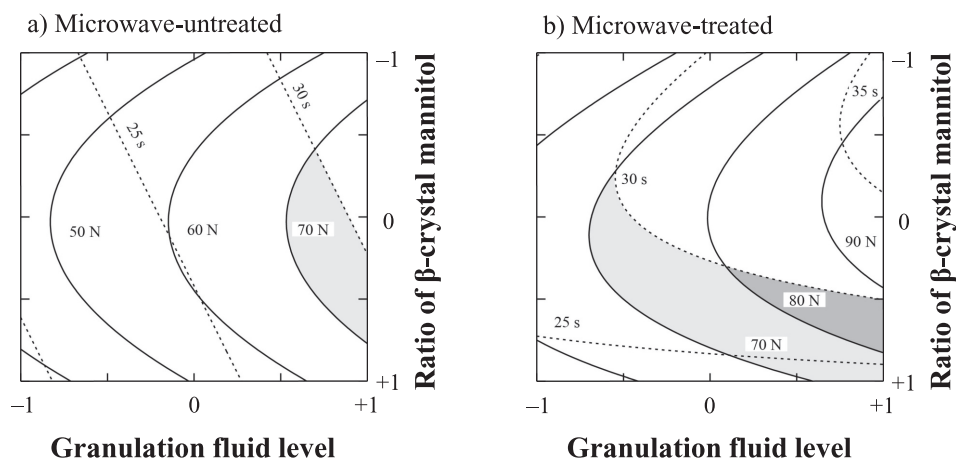


図2 マイクロウェーブ処理がデザインスペースに及ぼす影響 (左: MW 処理無し, 右: MW 処理有り)

及び崩壊時間の関係を確認するため、硬度及び崩壊時間の等高線を重ねたものを図2に示す。この図は、崩壊剤の割合を+1 (X1=15%), 打錠圧を+1 (X4=0.6 kN) とした際の結果を示している。硬度および崩壊時間に対する境界線をそれぞれ実線および点線で示す。その結果、MW 処理をすることによって硬度が70 N以上で崩壊時間が30秒以下の錠剤が得られる領域(デザインスペース)がMW 処理をすることで拡大し、また、MW 処理をした場合にはMW 未処理の条件では予測できなかった物性(Hardness: >80 N, Disintegration time: <30 s)の錠剤も調製可能であることが示唆された。さらに、崩壊剤の割合を-1 (X1=5%), 打錠圧を+1 (X4=0.6 kN) とした場合には、MW 処理をした場合においてのみ、硬度が90 N以上で崩壊時間が25秒以内の錠剤が得られる可能性が示唆され、水分担持体のポリマー型崩壊剤への変更によりさらに物性を向上させることが示された。

6. 生理活性化合物の添加の影響

これまでの検討は全て生理活性化合物(API)を含まないプラセボにて実施されたものであるが、製剤化においてはAPIの物性の影響は大きく、それに併せてその他の処方および製法を調整・評価することが一般的である。よって、これまでの検討結果がアクティブ錠においても再現できるものであるか否かは当然興味のあるところであり、学会においてもAPI添加の影響を尋ねられることが少なくなかった。

APIの影響を検討するにあたり、モデル化合物を

選択する指標を考えた。製造工程を考えた場合には、水を用いた造粒とMW 処理による加熱の影響を受けやすいものを考慮する必要があると思われたため、水への溶解性と融点の2つを指標とすることにした⁴⁾。その結果、溶解性と融点が高いた化合物としてアセトアミノフェン(AAP)、溶解性が低く、融点が高い化合物としてファモチジン(FAM)、溶解性と融点が高いた化合物としてイブプロフェン(IBU)を使用することにした。残念ながら溶解性が高く、融点が高い化合物は見つけることができなかった。

それぞれのAPIをマンニトールとL-HPCを含む錠剤に添加し、物性への影響を確認したところ、いずれのAPIを含む錠剤においてもMW 処理による膨化と硬度の増加が確認された。しかし、崩壊時間に関しては融点の高いFAMとAAPでは影響が認められなかったが、融点の低いIBUではMW 処理によって大幅な遅延が確認された。これは、MW 処理中にIBUが溶融し、引き続き凝固することで粗大化したことが原因であるとすぐに見当がついたが、実際にそれを証明することに苦労があった。この課題を解決するにあたっては、大学時代の研究が活きた。学生時代は分子認識センサーとして蛍光色素を何種類も使用しており、簡単な合成も行っていた。そのため、周囲の環境によって蛍光特性が変わる蛍光分子が数多くあることは知っており、この時もそのような環境応答性蛍光分子が使えるものと考えた。IBUは疎水性であることから、親水性と疎水性環境下で蛍光特性が変化する分子を探し、生体分子工学

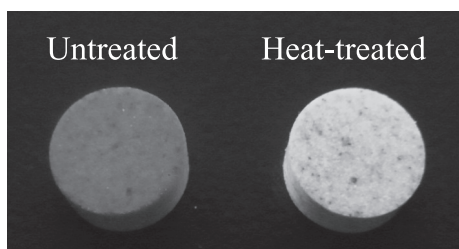


図3 ANS-イブプロフェン錠の紫外線照射時の写真
(左：加熱処理無し，右：加熱処理有り)

分野などで一般的に用いられる 1-anilino-8-naphthalene sulfonic acid (ANS) を使用することにした。ANS は、親水性環境から疎水性環境になることで蛍光強度が増大する性質を持つ。よって、IBU が MW 処理中に融解して ANS と接触すれば、ANS の蛍光強度が増大するものと期待し、IBU と一緒に ANS を含む錠剤を調製して MW 処理が蛍光強度に及ぼす影響を確認した。最初は、錠剤を湿製打錠法で調製したが、この場合には MW 処理による蛍光強度への影響がほとんど見られなかった。その理由としては、湿式造粒中に一部溶解した IBU が ANS と接触し、その時点で ANS が IBU に含まれてしまったためであると考えた。そこで、直接打錠法にて錠剤を調製し直した結果、MW 処理による蛍光強度の増大 (図 3) と崩壊遅延が確認され、狙い通りに仮説を立証することができた。この一連の検討を実施している最中は、研究室の電気を消し、錠剤に紫外線ランプを当てて光らせて喜んでいたので、変な目で見られることも、また興味を持って話しかけられることも多かったが、総じて温かい目で見守ってくれた同僚の皆様には感謝している。

物性への影響とともに、API の MW 処理による分解も懸念されたが、評価をした AAP および FAM を含む錠剤ではそのような分解は確認されなかった。これらの検討から、本技術は融点の高い化合物の口腔内崩壊錠の調製に適していることが確認された。

弊社が開発した湿製打錠機は、錠剤を成型する打錠機の部分と錠剤を一次乾燥させるベルトコンベアー式の乾燥機の部分から成っており⁵⁾、この乾燥機部分をマイクロウェーブ乾燥機にすることで本技術の実用化は十分可能であると考えられる。実用化にあたっては更なる困難があると予想されるが、より良い製剤を患者様に届けられるように今後も鋭意検討を進めていきたいと思う。

7. おわりに

上述したとおり、筆者は薬学のバックグラウンドがほとんどない状態で製剤研究に飛び込んだ。自分の周りにもそのような方が多くいることを承知しているが、製剤研究分野はその意味では多様性が歓迎され、温かく受け入れてくれる懐の広い研究分野であると感じている。過去の経験に種を探しながらも新たな種を探して他分野をのぞき見る姿勢を大切に、今後も自身の成長と患者様とご家族に望まれるクスリづくりに邁進したいと思う。

引用文献

- 1) S. Sano, K. Tomizaki, K. Usui, H. Mihara, A PNA-DNA hybridization chip approach for the detection of β -secretase activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 503–506 (2006).
- 2) S. Sano, Y. Iwao, S. Kimura, S. Itai, Preparation and evaluation of swelling induced-orally disintegrating tablets by microwave irradiation, *Int. J. Pharm.*, **416**, 252–259 (2011).
- 3) S. Sano, Y. Iwao, S. Noguchi, S. Kimura, S. Itai, Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol, *Int. J. Pharm.*, **448**, 132–141 (2013).
- 4) S. Sano, Y. Iwao, S. Noguchi, S. Kimura, S. Itai, Impact of active ingredients on the swelling properties of orally disintegrating tablets prepared by microwave treatment, *Int. J. Pharm.*, **468**, 234–242 (2014).
- 5) 対馬勇禧, 新規速崩錠および湿潤粉体打錠機の開発, 製剤機械技術研究会誌, **10**, 5–17 (2001).