薬 剤 学, **78** (6), 267–269 (2018)

≪若手研究者紹介≫

水中分散性と注入時摺動性に優れた ポリ乳酸・グリコール酸共重合体懸濁注射製剤の開発

中　島　　淳*　Atsushi Nakashima
武田テバファーマ株式会社 研究開発本部 製剤研究部

1. は じ め に

私は現在，イスラエルの製薬企業である Teva Pharmaceutical Industries Ltd.（テバ）と武田薬品工業株式会社（武田薬品）の合弁会社である武田テバファーマ株式会社（武田テバファーマ）で製剤開発を行っている．2002年に名城大学大学院薬学研究科博士前期課程を修了し，大洋薬品工業株式会社（現，武田テバファーマ株式会社）へ入社して以来16年の間に，錠剤から始まり軟膏剤や注射剤まで幅広い剤形の製剤開発を担当することができた．実務担当者からマネジャーとなった現在の役割は，製剤開発プロジェクトをリード，マネジメントすることである．製剤開発は主に武田テバファーマが実施する場合とテバのグローバルＲ＆Ｄと共同で実施する場合があり，製造所も自社国内工場だけでなく，グループ会社の海外工場，更には国内外の委託先など多岐にわたっている．そのため，複数の国の人達とコミュニケーションを取りながら共に製剤開発することが日常であり，言葉や文化の違いによる難しさもあるが，得られるものが多いと感じている．また，このような環境で楽しく働けるのは幼少期から英語と薬学に接する機会をくれた両親，学生時代の恩師，及び上司，同僚のおかげだと感謝している．

2013年，大学卒業後10年を経て改めて名城大学大学院薬学研究科に入学した．当時，新薬，ジェネリック，デバイス開発まで手掛けるテバグローバルＲ＆Ｄの力強さを感じており，グローバルメンバーと対等に議論し，より優れた医薬品の開発を担いたいと考えていた．そのためには，自分自身の基盤固めにつながる学位取得が必要だと感じたことが入学の動機である．意を決し名城大学薬学部製剤学研究室の檀上和美教授（現名誉教授），丹羽敏幸准教授（現教授）を訪問し，先生方へ学位取得に向けた思いをお伝えした結果，学生として受け入れていただけることとなった．大学院での研究テーマは，丹羽教授が岐阜薬科大学在籍時に手がけていらしたポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）を用いた持続性注射製剤の開発とした．

2. 水中分散性に優れたポリ乳酸・グリコール酸共重合体懸濁注射製剤の設計

入学後，研究テーマである PLGA を用いて何か新規な製剤開発ができないかと検討をしたが成果を出せずに２年が経過し，毎年度末に開催される学内での進捗報告会に参加した．検討を行っていた噴霧乾燥法で調製したPLGA粒子の作製及びその水中分散性の悪さを報告した際に，この水中分散性の改善ができたら興味深いと，丹羽教授や参加されていた先生方より助言をいただいた．確かに，生体適合性，生体内分解性のPLGA粒子からなる懸濁性注射製剤は持続性製剤として市場に供給され，患者の QOL 向上に貢献しているが，PLGA 粒子は注射液中での

*2002年名城大学大学院薬学研究科修士課程修了．大洋薬品工業株式会社（現武田テバファーマ株式会社）入社．現在，武田テバファーマ株式会社研究開発本部製剤研究部アソシエイトディレクター，製剤開発におけるプロジェクトマネジメントに従事．2018年８月より同開発薬事部を兼務．2017年３月名城大学大学院薬学研究科博士後期課程修了，博士（薬学）取得．2017年第42回製剤･創剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞．連絡先：〒453–0801 名古屋市中村区太閤 1–24–11　E-mail: Atsushi.Nakashima@takeda-teva.com

分散性が良好ではなく，かつ分散後，均一な懸濁状態の維持が難しいため，界面活性や粘性のある添加剤を配合した専用の懸濁用液が添付され市場に提供されることが多い．また，こうした用時懸濁化製剤では，投与時における注射針の通針性は主要な製品特性であることが想定されるにもかかわらず，懸濁粒子の分散性や通針性を評価した報告はほとんど見られず，研究に値すると考えた．そこで，持続性製剤として需要が見込まれる統合失調症治療薬アリピプラゾールをモデル薬物として選択し，エマルション法より簡便な噴霧乾燥法を用いてPLGAマイクロ粒子（MRP；MicRoParticle）を調製し，得られた粉体の形態観察，粒度分布測定に加えて，水中分散性などの物理化学的特性や汎用注射溶液中での分散性，シリンジにおける通針性といった薬剤学的特性の評価によって，水中分散性の優れたPLGA製剤の開発研究を進めることとした．

2.1　G-MRPの粒子設計

噴霧乾燥により容易にMRPが得られてはいたものの，MRPは水中で強く粒子間凝集し分散性が悪いことは当初からの課題であった．種々の検討を行うも中々改善が見られず困っていた時に，製剤学研究室で行われている数々の製剤研究を見渡してみた．身近なところに自分が直面しているMRPの水中分散性の改善に利用できる技術がないか考え，液滴形成装置に着目し，噴霧乾燥で得られたMRPを粉体物性の優れた顆粒状へと加工処理することで，同時に水中分散性の改善もできないかと考えた．MRPを水溶性添加剤や界面活性剤の混合水溶液中に均一に分散させた懸濁液を，液滴形成装置にて液体窒素中に液滴状に高速滴下して凍結粒子とし，その凍結粒子を凍結乾燥し，MRP含有顆粒（G-MRP；Granulated-MicRoParticle）を調製し，それらの物理化学的特性について評価することとした．

2.2　MRP，G-MRPの物理化学的特性

得られたMRP及びG-MRPについて粒度分布，水中分散性などの評価を行ったところ，電子顕微鏡観察からMRPは5〜10 μm程度，一方G-MRPは約350 μm程度の粒子径の揃った球形粒子であり，G-MRPはその断面写真から顆粒内にMRPを包埋したmicroparticles-in-granule構造を有していることが確認できた．そのG-MRPの水中分散性は種々の

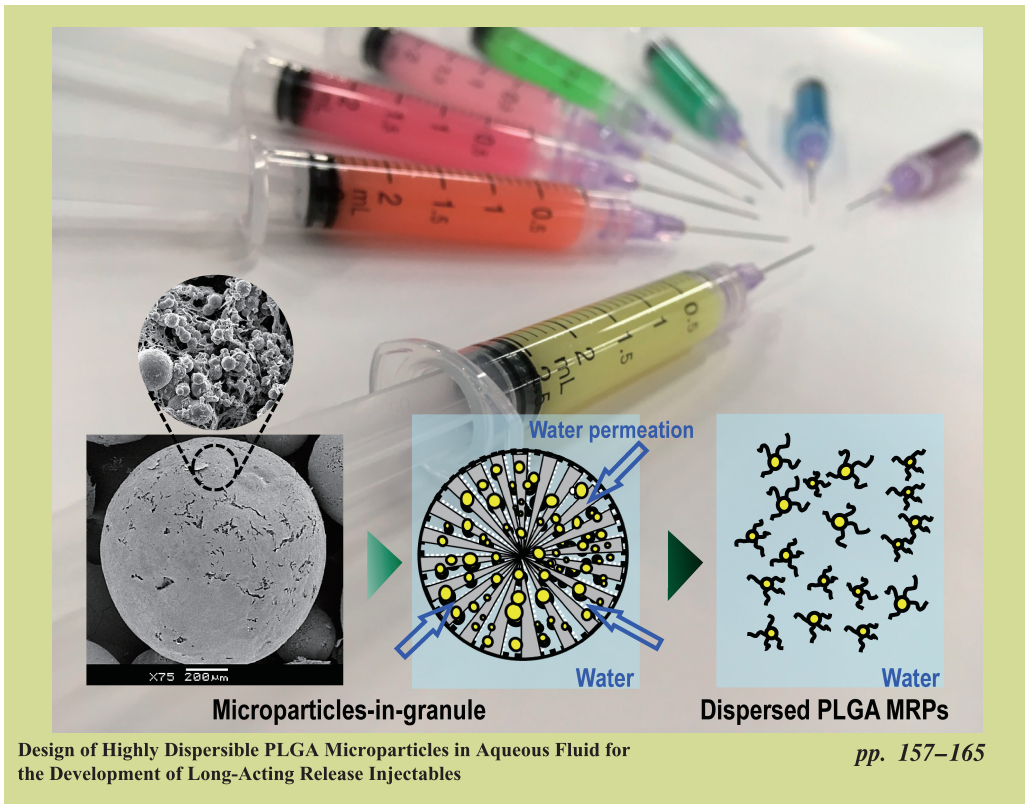

Fig. 1.　Chemical and pharmaceutical bulletin 65(2), cover picture（日本薬学会より転載許諾済）

添加剤処方の中でもマンニトールを主賦形剤とした顆粒が，水中にて単一分散のMRP懸濁液を再構築することが検討結果より明らかとなった[1]．この論文は私にとって初めての英語論文であることに加え，Featured articleに選定され表紙を飾ることになった．英語論文の壁を乗り越えたところでの出来事に嬉しかったが，困ったのが表紙のデザインであった．しかし共同研究者である当時学部6年生の齊藤夕佳氏らが，G-MRPの水中での再分散性プロセスの概略図とともに，色鮮やかな色水を入れたシリンジで論文イメージを作成してくれて，私にとって最高の記念となった（Fig. 1）．

3. MRP，G-MRPの薬剤学的特性の評価

次に物理化学的特性に加えて薬剤学的特性の評価を行った（詳細は本誌バックナンバーを参照いただきたい[2]）．汎用されるどの注射溶液においてもG-MRPの優れた分散性を確認することができた．また，医療現場における注射剤の投与において，調製作業の迅速性，作業時の安全確保，医療過誤の排除は最重点課題であり，2000年以降プレフィルドシリンジ製剤の開発が増加している．そこでG-MRPのシリンジ製剤化に際しての評価として，シリンジ注入時の摺動性について検討した．プレフィルドシリンジ製剤では，シリンジのプランジャー（押し子）を押してプランジャー先端のガスケット（ゴム栓）が動き出す際に生じる摺動降伏応力（Break-loose force），及びガスケットがシリンジバレル（注射筒）内を移動しながら薬液を注射針から吐出する際の摺動平衡応力（Glide force）が，医療従事者に許容される程度に低く抑えられる必要がある．そのような背景から，懸濁粒子が注射針を閉塞するリスクを抱える懸濁注射剤においては，通針性の良否を判断する摺動性能を評価することが求められるはずだが，それらを評価した論文がほとんど見られなかった．そこでPLGAマイクロ粒子懸濁注射製剤の臨床投与時における通針性を定量化するため，薬液の吐出時にプランジャーにかかる応力を測定する試験の確立を試みた．すなわちシリンジを可動型応力試験装置にはさみ込み，注入手技を模擬した摺動試験を考案した．加えて，本研究にて得られたMRP及びG-MRPを本試験にて測定し，懸濁粒子の通針性について評価した．MRPの激しい凝集特性を改善したことにより，G-MRPでは懸濁後の注射時に負荷のかからない優れた通針性を付与できたことを本試験により明らかにし，これらを基に学位論文を作成し，無事学位授与申請を行うことができた．

2017年3月の学位授与式には，丹羽教授より贈っていただいたネクタイを着用して参加した．私にとって4年間の勲章でもあるそのネクタイを着用するような機会は，当分ないと考えていた矢先にPostdoctral Presentation Awardを受賞した．淡路島で開催された製剤セミナーにおいて選考委員会の先生方より，医療現場を踏まえた製剤研究である点を受賞理由として評価したとの言葉をいただいた．製剤研究者として，薬剤師として，製剤開発時に常に意識している点であり，非常に嬉しかった．

4. おわりに

学位を取得し1年が経過し改めて医薬品業界へ目を向けてみると，取り巻く国内環境は年々厳しくなっている．しかしながら，テバグループでは製剤及び原薬に対してグローバルレベルでのスケールメリットを活かした開発，生産の強みを活かして，この難局に果敢にチャレンジし，更に，吸入製剤，注射製剤，生物学的製剤など複雑な技術を使う製剤開発も手掛けている．但し，最も重要なのは医療現場や患者から望まれる医薬品をお届けすることであり，そのことを決して忘れることなく日々の開発に向き合って行きたいと考えている．

最後に，名城大学大学院薬学研究科 丹羽敏幸教授，名城大学薬学部製剤学研究室 近藤啓太助教，製剤学研究室の皆様，また武田テバファーマ株式会社研究開発本部本部長 安藤伸治博士を始めとした，武田テバファーマの皆様に御礼申し上げます．

引用文献

1) A. Nakashima, T. Izumi, K. Ohya, K. Kondo, T. Niwa, Design of highly dispersible PLGA microparticles in aqueous fluid for the development of long-acting release injectables, *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 157–165 (2017).
2) 中島　淳, 和泉智久, 大屋和福, 齊藤夕佳, 近藤啓太, 丹羽敏幸, 注入時に優れた摺動性能を有する徐放性ポリ乳酸・グリコール酸共重合体懸濁注射製剤の開発, 薬剤学, **77** (2), 90–103 (2017).