≪若手研究者紹介≫



やりたいことをやる！

大　橋　　令*　Ryo Ohashi
塩野義製薬株式会社 製薬技術研究本部 製剤研究所

1. は　じ　め　に

＜若手研究者紹介＞は，私にとって「薬剤学」のハイライトであり，製剤研究者のキャリアをスタートしたときからの憧れである．光栄なことに，ついに執筆の機会を頂くこととなった．日本薬剤学会が存続する限り，永久に残る文書であろうという緊張感をもって，これまでの研究生活で培った思考や教訓を振り返ると共に，製剤研究への想いを論じたい．

2. 薬学・研究の世界に入ったきっかけ

高校生の時に「バイオテクノロジーにより青色のバラを作製」というニュースを聞き，なぜか心を動かされた．そうして大学でバイオテクノロジーを学び，民間企業に就職して製品開発の仕事をしようと決心した．学科名がバイオ関連という理由だけで，名古屋市立大学薬学部の生命薬科学科に進学した．

3年後期から研究室生活が始まった．公正な根回しとくじ引きの結果（現在は成績順），運よく生物系ラボである，平嶋尚英教授が主宰する生体超分子システム解析学研究室に配属された．そして田中正彦准教授のご指導の下で研究を開始した．研究テーマは，小脳に存在するプルキンエ細胞という神経細胞が，どのようなメカニズムで特徴的な形態の樹状突起を形成するかを解明することであった．研究は困難を極めた．特に *in vitro* の形態解析に必要なマウス由来のプルキンエ細胞の初代培養に苦戦した．プルキンエ細胞の培養を成功させるには，摘出した小脳に付着する結合組織を顕微鏡下で素早く除去する必要があるのだが，その手技の習得にかなり時間を要した．他にも原因不明の細胞の発育不良やコンタミネーションに度々悩んだ．バイオテクノロジーへの憧れは，いつの間にか複雑系を研究対象とする恐怖心に置換されていた気がする．それでも，田中先生の丁寧なご指導のおかげで，研究は一定の結論を示す段階まで到達し，修了後に国際誌に論文を掲載して頂いた．また，平嶋先生は研究室における論文紹介及び研究セミナーを非常に重視しておられた．発表準備は大変だったが，論文を読んで自己他己を知る，データを批判的に考察するといった，研究者としての基本的な姿勢が身に着いた．現在と異なる研究分野であるが，生体超分子での学びが，私の企業研究者としての礎であることに疑いの余地はない．平嶋先生及び田中先生に深く感謝申し上げたい．

3. 塩野義製薬株式会社への入社

平嶋先生に「塩野義製薬の人の話，聞いてみる？」と声をかけて頂いた．就職活動開始時は臨床開発職志望だったのだが，選考は連戦連敗で，焦り始めたタイミングであった．話を聞くと，採用された場合の配属先は謎の製剤研究所（注：現在の組織名）であった．製剤学を最後まで履修しなかった無学さもあり，「製剤研究面白そう！」とはならなかった．しかし，老舗企業かつ勤務地が都会だったの

*2012年名古屋市立大学大学院博士前期課程修了．同年塩野義製薬株式会社に入社し，現在に至る．2024年明治薬科大学大学院博士課程修了，博士（薬学）取得．第49回製剤・創剤セミナー Post Doctoral Presentation Award 受賞．趣味：ハンドボール，かぶと虫飼育．連絡先：〒660–0813 尼崎市杭瀬寺島 2–1–3
E-mail: ryo.ohashi@shionogi.co.jp

で，エントリすることにした．そして幸運にも内定を得た．私の同期は製剤・DDS の専門家ばかりだったので，なぜ採用されたのか不思議に思う．

入社後 1 年間包装設計業務に従事したのち，経口固形製剤の処方及び製造法設計を担うグループへ異動となった．この時，今日に至るまで師弟関係が継続している木村豪氏（現 製剤研究所領域長）が上長となった．「医薬品開発は容易ではない，多くのプロジェクト（PJ）は製剤研究の努力とは関係なくドロップする．それでも自分の価値がなくならないように，研究者としての専門性を伸ばしなさい」と面談の度に指導を受けた．日々の業務で精一杯だったため，当初は深く考えず聞き流してしまっていた．だが後々博士号取得まで至ったのは，無知な若手時代の自分に対する粘り強いご指導の賜物であったことは間違いない．木村氏への感謝は尽きない．

4. キャリアの転機

キャリアの転機は入社 3 年目に訪れた．担当 PJ の商用生産プロセス構築のために，海外 CDMO（Contract Development and Manufacturing Organization）に対して製造法を技術移転することになった．当製剤は，造粒工程が溶出性にクリティカルな影響を及ぼす重要工程であった．国内の自社工場から装置に変更が生じるため，製造パラメータを再設定することが課題だった．最初の実験を完了して満足げに海外出張から戻ったのち，得られた溶出試験のデータを見て愕然とした．製造したロット全てが，溶出性の規格を満たさなかった．このままでは上市できないという状況に陥った．何とか挽回しようという一心で，遅すぎるのだが，初めて製剤研究の論文やガイドラインを読んだ．そして，データ解析手法の 1 つに，「多変量解析」があることを知った．ランダムに取得した膨大なデータを，多変量解析により可視化してみると，溶出性へ寄与の大きい別の製造パラメータが存在することに気づいた．この考察に基づき，造粒工程の再設計にチャレンジした結果，綱渡りのスケジュールであったが，技術移転を前に進めることに成功した．その後，下流工程でも多々問題が発生したが，製剤研究の基本が少し身についたこともあり，いずれも解決して，技術移転を完了した．その後，無事承認・上市に至った．この挫折及び成功体験を通じて，「不屈の精神」の重要性を実感すると共に，真剣に製剤研究に向き合うことを決意した．なお承認申請の照会事項対応でも再度挫折を経験したのだが，それを書くには余白が足りないので別の機会に述べたい．

5. 透過型ラマン分光法との出会い

担当 PJ の打錠工程の設計のために，N＝120 の錠剤の HPLC 含量試験を実施したことがあった．そのデータ取得のための膨大な単純作業に辟易したことがきっかけで，多変量解析を要素に含む「非破壊分析」に興味を抱いた．製剤の非破壊分析手法として，当時近赤外分光法（Near Infrared Spectroscopy：NIRS）が普及しており，他社で実用化に至っていた．それを自社でもやろうと考え，一般研究テーマとして提案することにした．担当 PJ への展開を提案材料とし，「低含量製剤に対して高い精度で薬物含量を測定可能な非破壊分析法の開発」というテーマで OK をもらった．意気揚々と実験を開始してすぐに，研究の限界にぶち当たった．NIRS では低含量製剤中の薬物スペクトルを全く検出できなかったのである．文献情報とも概ね一致しており，浅はかな計画だったことに気づいた．解析の工夫などで数カ月粘ったが，目的を達成できないことが濃厚となった．そんなタイミングで，ライフィクスアナリティカル株式会社の鍋倉慎一氏から，「株式会社堀場製作所のラマン分光装置で何かテストしませんか？」とお声がけ頂いた．ラマン分光法のことは良く知らなかったが，低含量製剤のモデル錠が手元にあったため，とりあえずテストをお願いした．データ議論のために京都の堀場製作所を訪問した．そこで私の人生を変えるデータを見ることとなった．NIRS では困難な低濃度領域においても，美しい検量線を作成できていたのである．話を聞くと，透過型ラマン分光法（Transmission Raman Spectroscopy：TRS）（図 1）という，当時普及していない新しい手法とのことだった．これは使える！ と判断し，新規分析法である TRS の活用にテーマをシフトした．堀場製作所と共同研究を開始し，テストと同様に，薬物濃度 1%w/w 以下の低含量製剤の薬物含量の定量分析に有用という結果を得た．この成果は AAPS 年会及び製剤機会技術学会誌[1]にて発表し，また社内投資の審議でも大いに活

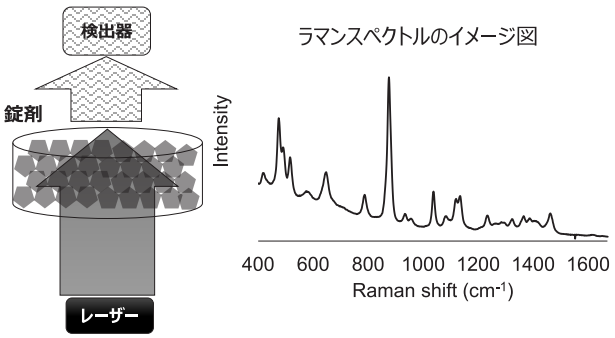


図 1　透過型ラマン分光法（TRS）の概念図

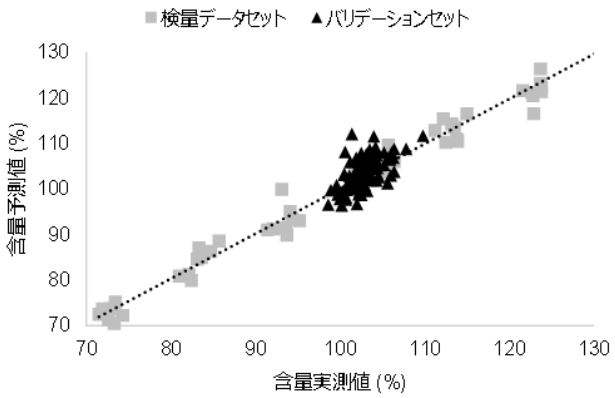


図 2　TRS により構築した検量モデルの含量実測値及び予測値のプロット[3)]

用させて頂いた．当時ご担当の柏木伸介氏をはじめ，堀場製作所の皆様には多大なるご指導を賜り，御礼申し上げたい．

6. 明治薬科大学における社会人博士課程

TRS との出会いをきっかけに，博士号取得を決意した．文献や学会抄録によると，明治薬科大学の深水啓朗教授も TRS を用いた研究をしていると判明した．深水先生とお会いしたことは一度もなく，確かなことは，東京都清瀬市にある明治薬科大学への通学は大変ということであった．1 年程悩んだあげく決心し，木村氏に深水先生へ紹介メールを書いてもらい，不安と緊張を抱えながら面談に臨んだ．業界人なら皆知っていることだが，深水先生はとても気さくなお方で，飛び込みで訪問した塩野義製薬の何某の研究提案を，熱心に聞いてくださった．深水先生のご指導の下で博士号を取得したいという意思が固まり，明治薬科大学大学院の社会人博士課程に入学した．

博士課程では，TRS を製剤の非破壊定量分析における標準的な手法として確立するための基礎研究を実施した．深水先生，及び共同研究先の国立医薬品食品衛生研究所 小出達夫先生（現 薬品部第 2 室室長）のご指導の下で，当時 TRS による非破壊定量分析で事例のなかった結晶分散型軟膏剤[2)]，及び湿式造粒法により製した錠剤[3)] を対象とした研究を実施した．本稿では後者の概要を紹介したい．

TRS の装置発売に伴い，世界中で錠剤の薬物含量の非破壊定量分析に TRS を適用する研究が実施されていた．製薬企業では，錠剤の製造法に造粒法を採用することが多い．しかし，TRS の先行研究のほとんどは，メジャーな造粒法ではなく直接打錠法により製した錠剤を対象にしていた．造粒法を採用する場合，検量モデルの予測に影響を及ぼす因子が増大し，結果の解釈が複雑になることが背景にあると推測した．そこで私の研究では，研究対象となる錠剤の製造法に湿式撹拌造粒法を採用し，その主要な製造パラメータを実験計画法に基づき変化させ，検量モデルの含量予測結果にもたらす影響を統計的に解析することとした．TRS の強みを念頭に，薬物含量 1%w/w の低含量モデル処方を使用して，検量モデルを構築した（図 2）．当然ながら，造粒工程の製造パラメータを変更することで，顆粒粒子径や錠剤硬度に有意な変動が生じた．研究開始時点では，これだけ中間体の物性が変動するなら TRS の含量予測も影響を受けるだろう，そうしたら先行研究と同じように，検量モデル構築手法を工夫する手法論について論文を書こうと考えていた．しかし結果は意外なものであった．検量モデル構築を工夫することなく，造粒パラメータを変更したどのサンプルの予測値も，真度の判断基準 ±5% を満たしたのである．計画からの逸脱が生じたので，モデル処方を変えて実験をやり直すことを深水先生に提案した．すると，「これはこれでいいんじゃない？」と，予想外のご意見を頂いた．ハッとする気づきがあった．当時の私には製品開発の業務上の特性から，データや事象を規格・規制などに適合する/しないの白黒で思考する習慣が染みついていた．しかし，前例のないチャレンジにおいて，物事が万事予測通り進むはずなどない．都度戦略を柔軟に更新する力が重要なのである．その視点でデータを眺めると，TRS の検量モデルは造粒工程の製造パラメータの影響を受けにくい，という考察が可能であった．その新たなストーリーに基づき，下流の打錠

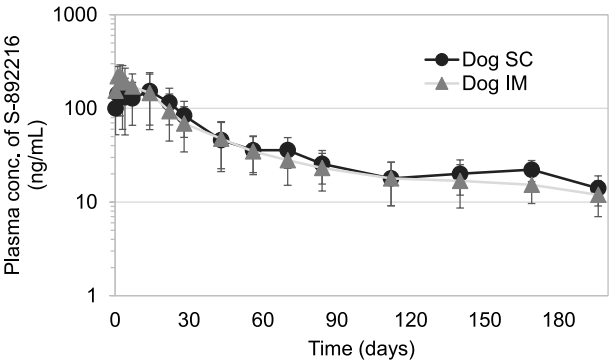


図 3　ナノ粒子懸濁性注射剤のイヌ PK 試験
（Dose：300 mg, N＝3）[4]

工程やスケールアップにより生じる変動に対しても，TRS の検量モデルは頑健というデータを取得した．最終的に，低含量製剤に対する HPLC 分析の代替法として，TRS による非破壊定量分析を提案可能と結論づけた．

明治薬科大学の博士課程における研究を通じて，自身の長年の研究テーマの結論を見出せたことに加え，白黒でない柔軟な思考力の成長を実感している．標準修業期間 4 年を超えてしまった私に対して，温かく指導して下さった深水先生及び小出先生に深く感謝申し上げたい．

7. COVID-19 薬の開発

製剤研究は，製剤技術を駆使して化合物の可能性を最大限引き出すことで，患者・社会のニーズに応えた製品開発に直接貢献できる，価値のある仕事だと私は確信している．その想いを強くした近年のエピソードを紹介したい．

私の所属する塩野義製薬は，長年感染症薬の開発に注力している．COVID-19 のパンデミックにおいては，抗ウイルス薬エンシトレルビルを上市した．残念ながら私はその開発にほとんど関与していない．その代わり，スポットライトの陰で担当した PJ において，次世代 COVID-19 薬といえる優れた活性を示す化合物 S-892216 を創成することに成功した．既に複数の製品がある COVID-19 薬市場において，化合物の有効性・安全性プロファイルだけで顧客ニーズを満たすことは容易ではないと想像した．従って，本化合物を Last in class の薬として開発するためには，製剤技術による既存薬との差別化戦略も必要と考えた．そこで 2 つの開発戦略を提案し，PJ メンバーと共に実行してきた．1 つは溶解性改善技術の適用による経口吸収性改善である[4]．本薬は難水溶性化合物であり，経口吸収性に課題があった．吸収性が向上すれば，服用回数を減らしたり，錠剤を小さくできたりするかもしれない，という普遍的なアイデアである．もう 1 つは，予防薬として長期作用型注射剤[5]を開発することであった．後者について説明したい．

COVID-19 は依然として重症化リスクの高い感染症である．特に，ワクチンによる免疫誘導が不十分な傾向を示す免疫不全患者では，リスクが高い．そのような特定の患者層に対して，ワクチンや抗体薬以外の予防の選択肢を示すために，低分子化合物の S-892216 を長期作用型注射剤として開発することを提案した．低分子化合物による予防のコンセプトは，抗 HIV 薬で既に実用化されている．肝要なポイントの 1 つは，長期作用型注射剤を開発できるかである．早速懸濁性注射剤を作製し，ラットに皮下注射してみた．幸運なことに，S-892216 の溶解度が極めて低いおかげで組織内にてゆっくり溶解し，結果として持続吸収されるという性質を示した．ただし，血漿中薬物濃度は目標を下回ったため，曝露改善が必要であった．そこで，懸濁性注射剤の吸収改善手法であるナノ粒子化に取り組むことにした．マイクロ粒子懸濁剤を粉砕してナノ粒子懸濁剤を作製するのだが，クリーム化や注射針閉塞など，すぐに検討課題が浮上した．長期作用型注射剤は非臨床 PK データの取得に長期間を要するため，早く製剤を完成させるプレッシャーがあった．ただ，未熟な若手時代とは違い，これまでに得た知識・経験・勘，そして仲間のおかげで焦ることはなかった．界面活性剤量及びナノ粉砕方法を最適化することにより，短期間で臨床製剤の設計を完了した．非臨床試験では良好な吸収性・持続性を示し，投与 6 カ月経過後でも放出を確認した（図 3）．本稿の執筆時点で，本剤はフェーズ 1 臨床試験を実施中である．製剤研究の推進に大きく貢献した大嶽修一氏，村田達彦氏，近藤大介氏，並びにチャレンジを理解してくれた PJ 担当各位に感謝申し上げたい．今後も患者ニーズに応じた製剤改良のチャレンジを継続する．

8. おわりに

「SOMEDAY IS TODAY」．若手時代にアメリカで見て印象に残った広告のキャッチコピーである．何の広告だったかは覚えていない．当時は後回しせず自己研鑽せよと解釈した．本稿を執筆していて違った解釈をふと思いついた．「いつか何かをやりたい，成し遂げたいという意思を今持つこと」が自分の未来を切り開く第一歩，という見方である．自身の過去を振り返ると，意志を持った時に必ず人生を変える出会いや出来事があったことを改めて実感した．医薬品開発は依然として困難な仕事であり，今後も激動の時代が続くであろう．これまで培った製剤研究の力をベースに，今後も社会の役に立つ医薬品開発に貢献する所存である．

最後に，これまで指導を賜った明治薬科大学 深水啓朗教授，国立医薬品食品衛生研究所 小出達夫室長，名古屋市立大学 平嶋尚英教授，田中正彦准教授，及び透過型ラマン分光法に関わる企業関係者様，そして木村豪博士をはじめとする塩野義製薬株式会社の皆様に深く感謝申し上げます．また，執筆の機会を与えて下さった薬剤学編集部の皆様方に御礼申し上げます．

引用文献

1) 柏木伸介, 大橋　令, 連続生産 医薬品固形製剤の生産におけるラマン分光法の活用, 製剤機械技術学会誌, **27**, 154–163 (2018).
2) R. Ohashi, A. Fujii, K. Fukui, T. Koide, T. Fukami, Non-destructive quantitative analysis of pharmaceutical ointment by transmission Raman spectroscopy, *Eur. J. Pharm. Sci*., **169**, 106095 (2022).
3) R. Ohashi, T. Koide, T. Fukami, Effects of wet granulation process variables on the quantitative assay model of transmission Raman spectroscopy for pharmaceutical tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm*., **191**, 276–289 (2023).
4) R. Ohashi, S. Otake, T. Murata, R. Watari, S. Yoshida, M. Kitade, D. Kondo, G. Kimura, Selection of solubility enhancement technologies for S-892216, a novel COVID-19 drug candidate, *Pharmaceutics*, **17**(12), 1627 (2025).
5) R. Ohashi, R. Watari, D. Kondo, S. Otake, T. Murata, G. Kimura, Novel approach to pre-exposure prophylaxis (PrEP) of COVID-19: Development of S-892216 long-acting injectable suspension, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **73** (8), 670–677 (2025).