

《若手研究者紹介》



製剤研究者としてのこれまでと今後

鈴木 直 人* Naoto Suzuki

日本大学薬学部 薬剤学研究室

1. はじめに

本記事の執筆を機会にこれまでの研究人生を思い返してみたところ、製剤研究に携わってから16年の月日が経っていることに驚かされた。この間、化学系企業研究者から大学教員への転職など、筆者にとって大きなライフイベントもあったが、ここまで何とか研究を続けて来られたのは、これまでに出会った諸先輩方、研究を共に進めてきた同僚、学生や家族に支えられてきたことによるものと改めて実感している。そこで、今回このような自身について執筆する機会をいただいたので、筆者がこれまでに取り組んできた研究を中心に本稿を執筆させていただく。

2. 薬剤学と出会った学生時代

筆者が薬剤学に携わり始めたのは、学部4年時に薬剤学研究室に配属希望したのがきっかけである。当時、伴野和夫教授が主宰されていた日本大学薬学部の薬剤学研究室では、鈴木豊史先生（現・日本大学薬学部薬剤学研究室教授）、深水啓朗先生（現・明治薬科大学分子製剤学研究室教授）、古石誉之先生（現・星薬科大学薬品物理化学研究室専任講師）らが各々の研究テーマを展開し研究室を運営されていた。非常に人気のある研究室で競争率が高かったが、

無事配属され鈴木先生のもと、「Brain Efflux Index法を用いたナロキソンの血液脳関門排出過程」という研究テーマについて検討した。当時の薬学部は4年制で短い卒業研究期間ではあったものの、薬剤学研究に魅了される毎日だった。

学部を卒業した後、同大学の大学院修士課程にそのまま進学してからは、筆者は深水先生の研究テーマであった「混合粉碎による薬物ナノ粒子の調製及び製剤設計」を前任者から引継ぎ、御指導いただくこととなった。当時、臨床現場で活躍する薬剤師を志していた筆者は、研究を進めながらも附属病院において半年間研修する大学院コースを選択し入学した。この臨床研修と同タイミングで深水先生がアメリカへ留学されたため、対面で御指導いただく機会は他学生より多少少なかった。しかしながら、研究室配属前から筆者が所属していたバレーボールサークルでコーチとしてお世話になっていたこともあり、ZOOMのようなWeb会議ツールが無い中でも頻繁なメールのやり取りで綿密に御指導いただいた。また、直接の御指導が難しい環境下でも、細胞実験系の立ち上げや深水先生の留学先であるミシガン大学において固体NMR測定をする機会を設けていただき、大変充実した大学院生活を過ごすことができた。このような研究生活が実り、難水溶性薬物であるプロブコールのナノ粒子をポリマーと界面活性剤の3成分混合粉碎により調製し、腸管上皮モデルCaco-2細胞による膜透過性の評価や、ナノ粒子分散システムを核粒子にコーティングした製剤化など、多岐にわたる研究をまとめることができた（図1）¹⁾。この2年間の経験が大きな転機となり、将来目指す道は大きく方向転換し、臨床薬剤師から製薬企業におけ

*2009年日本大学大学院薬学研究科修了、2009～2015年日産化学工業（現・日産化学）株式会社に勤務。2015年日本大学薬学部・薬剤学研究室の助教として勤務。2021年明治薬科大学にて論文博士号を取得。研究テーマ：薬剤・製剤学、趣味：登山、バレーボール。連絡先：〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7-7-1
E-mail: suzuki.naoto65@nihon-u.ac.jp

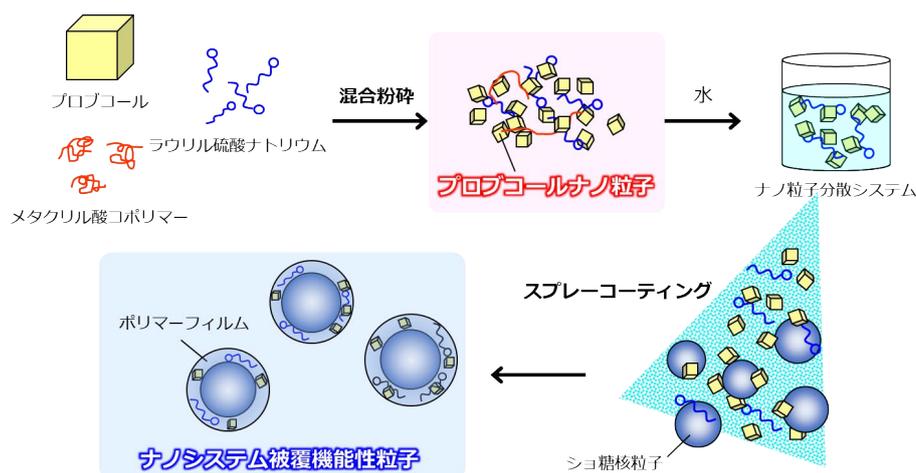


図1 筆者の大学院修士研究テーマ：3成分混合粉砕で調製したプロブコールナノ粒子のスプレーコーティングによる機能性粒子の設計

る研究職を目指すことを決意した。残念ながら、臨床研修の時期と就職活動時期が重なったため製薬企業への就職は叶わなかったものの、幸いにも化学メーカーである日産化学工業（現：日産化学）株式会社に研究職の内定を無事いただいた。

3. 化学メーカーにおける農薬開発とアカデミア研究者への挑戦

日産化学工業へ入職後は、医薬品ではなく農薬の製剤開発研究に6年間従事した。農薬独自の剤形や評価方法を一から学び、処方検討や実機生産に向けたスケールアップ検討など、数多くの製品開発を経験した。なかでも、ヒトのような閉鎖的な空間とは異なる数百 m² の広大な試験圃場に、自身で設計した製剤を実際に施用し、その製剤の特性や性能を目の当たりにすることで、製剤化の大切さや製剤研究者としてのやりがいを持つきっかけにもなった。医薬品とは異なることが多々あったものの、製剤化に関する根本的な知識や技術は大きく変わらない。また、それまで薬学しか学んでこなかった筆者にとって、理工学系出身者との多分野にわたる技術交流を通して製品開発に携わった経験は、何にも代えがたい貴重な宝である。

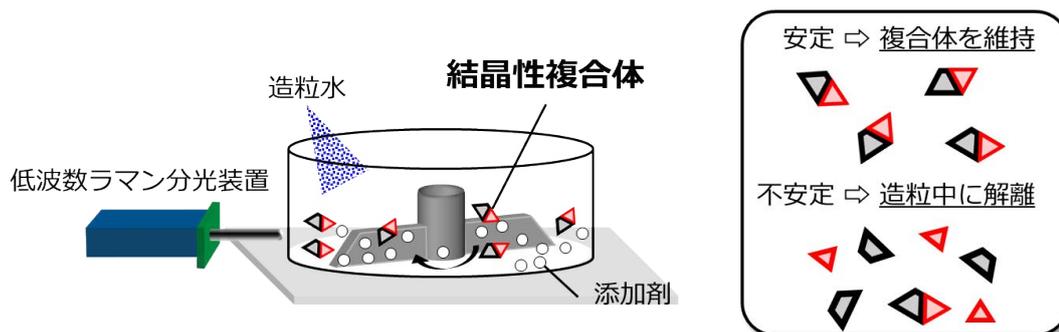
企業における研究に従事して6年目のある日、たまたま母校を訪問した際、当時薬剤学研究室を主宰されていた伴野先生から、深水先生が明治薬科大学へ教授として栄転されることとなったため大学に戻ってこないか、とお誘いを頂戴した。最初は、これまで御指導いただいた先生方を思い浮かべ、自分に

大学教員が務まるのかという不安を感じたが、鈴木先生や深水先生に相談に乗っていただき、自身の研究に挑戦できる大学の研究環境や製剤の魅力を学生に伝えたいという思いから、大学教員への転職を決意した。

4. 分子複合体に関する研究

大学に戻った当初、筆者は原薬に添加剤などを組み合わせることにより、原薬の物理化学的特性に変化をもたらす分子複合体に興味を抱いていたことから、コアモルファスやイオン液体などの分子複合体による物性改善研究に取り組んだ。特に、学位のテーマでもある共結晶を中心とした結晶性複合体に関する研究に注力してきた。結晶性複合体の設計は、物理学的特性に難を有する薬物を開発する手段の1つであり、これら複合体を原薬形態とする場合、製造・流通工程における外部ストレスによる解離により、医薬品の品質が低下することが懸念される。従って、工程における水や熱などの曝露に対して高い物理的安定性を担保した複合体を設計するため、薬物と複合体を構成するカウンター物質の選定が重要である。そこで、中性薬物であるアセトアミノフェン (APAP) をモデル薬物として、物理的安定性の高い複合体を形成するカウンター物質の選定手法について検討した²⁻⁴⁾。結晶構造の違いを検出可能な低波数ラマン測定により湿式攪拌造粒中の APAP 含有複合体をモニタリングすることにより、分子間相互作用の種類や数の異なる複合体間の解離速度を相対的に比較し、最適なカウンター物質を選定すること

湿式攪拌造粒における結晶性複合体の物理的安定性の評価



各結晶性複合体の相対的な解離速度の比較

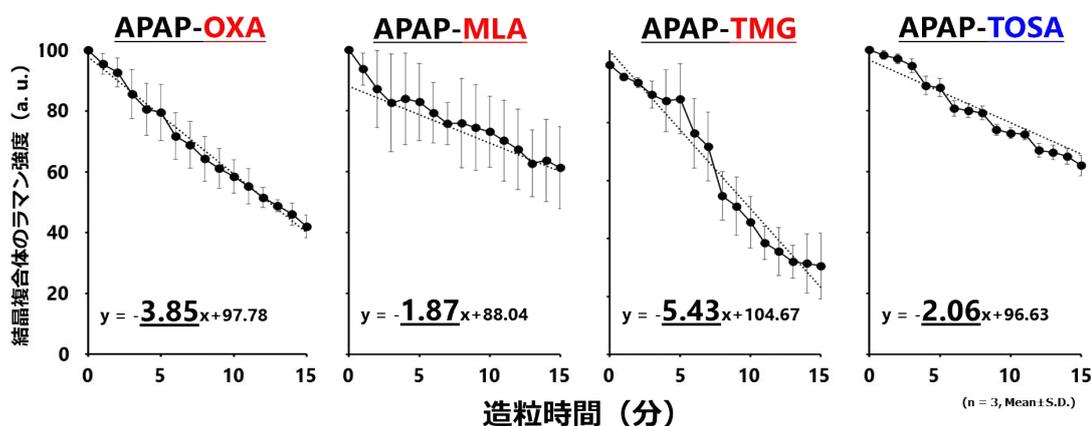


図2 低波数ラマン分光装置を用いた湿式攪拌造粒工程におけるAPAP含有結晶性複合体の相対的な解離速度の比較 (APAP-OXA (シュウ酸) 共結晶, APAP-MLA (マレイン酸) 共結晶, APAP-TMG (ベタイン) 共結晶, APAP-TOSA (*p*-トルエンスルホン酸) アミド塩)

に成功した (図2)。また、処方中の添加剤の違いが複合体の解離速度に及ぼす影響についても明らかにした。これら成果は、結晶性複合体からなる医薬品の製造工程における物理的安定性を評価することの重要性を示唆するものであり、近年、導入が進んでいる連続生産においても有用な知見になることが期待される。本研究は明治薬科大学の深水先生に御指導いただきながら進め、無事学位を取得することができた。この分子複合体に関する実験手技や評価手法を学んだことで、以降の研究活動における大きな礎となったと実感している。また、頻りに明治薬科大学を訪問していた折に、当該研究室に訪問されていた数々の外部研究機関の方々と交流を持つ機会があり、途中から薬学分野に移った筆者にとって、非常に貴重な時間を過ごすことができた。

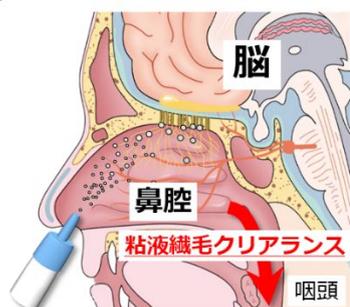
5. 中枢標的経鼻投与製剤の設計

大学に入職してから2年経った頃に伴野先生が御退官され、鈴木先生が研究室を主宰されることとな

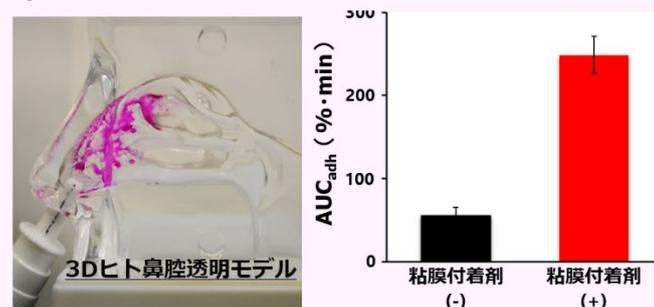
り、研究室のテーマは「中枢を標的とした経鼻投与製剤の開発」となった。経鼻投与法には、薬物の投与される鼻腔から脳へと繋がる直接経路が存在するため、血液脳関門 (BBB) を回避し薬物を脳へ直接送達できる投与方法として、近年注目を集めている。また、同時期に東京薬科大学の金沢貴憲先生 (現・徳島大学薬学部教授) が本学に移られて、両先生に御指導いただきながら、筆者も中枢標的経鼻投与製剤に関する研究に着手した。2人の先生方は、中枢への薬物動態や経鼻投与を利用したDDS研究において多大な業績を上げる中で、筆者は何ができるかを考えたときに、これまで培ってきた製剤学的知見ならびに分子複合体に関する技術を中枢標的経鼻投与製剤の設計に生かし、先生方とは違うアプローチをしようという考えに至った (図3)。

最初に取り組んだのは、経鼻投与製剤の鼻腔内滞留性の評価方法の構築である。経鼻投与した薬物を効率的に鼻腔から脳へ送達するには、鼻腔内滞留性ならびに鼻粘膜透過性を製剤に付与する必要があ

a) 鼻から脳への送達経路



b) 3Dモデルを利用した鼻腔内滞留性の評価方法



c) 中枢標的経鼻投与製剤へのイオン液体の適用

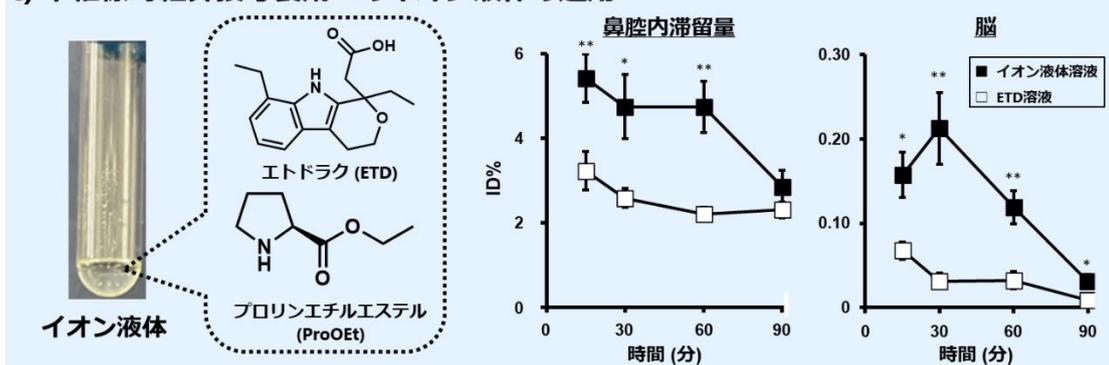


図3 中枢を標的とした経鼻投与製剤の設計における鼻腔内滞留性評価方法の構築およびイオン液体の適用による鼻腔内滞留量ならびに脳移行性に及ぼす影響

る。しかしながら、鼻腔内滞留性を評価する報告の多くは、粘膜付着剤を添加した製剤のレオロジー特性などの物理学的特性による推測やこれら製剤による病態モデルにおける治療効果など、間接的に鼻腔内滞留性の向上を示唆するものがほとんどであった。また、動物種により鼻腔構造は異なるため、病態モデルであるげっ歯類において治療効果が優れた製剤が、必ずしもヒト鼻腔内でも滞留性が改善するとは言い難い。そこで、筆者は鼻腔内滞留性に及ぼす粘膜付着剤の影響を、ヒト鼻腔構造に近い環境で相対的に評価するため、3次元ヒト鼻腔透明モデル(3Dモデル)を利用した評価方法を検討した。予め水に接すると発色する水検知剤を塗布した3Dモデルの鼻腔表面に経鼻投与製剤を噴霧し、鼻腔全体に対する製剤の付着した面積の割合を算出し、付着率-時間曲線下面積(AUC_{adh})を鼻腔内滞留性の指標とした。本法により、粘膜付着剤の有無がAUC_{adh}に及ぼす影響について評価したところ、代表的な粘膜付着剤であるヒドロキシプロピルセルロースの添加により、AUC_{adh}が顕著に増加することが明らかとなった。また、AUC_{adh}の値は、粘膜付着剤の添

加量やレオロジー特性の違いによる影響を受けたことから、各製剤の鼻腔内滞留性の違いを定量的に評価できることが示唆された。したがって、中枢経鼻投与製剤に添加する粘膜付着剤をスクリーニングする方法として、有用なツールになるものと考えられた。

また、鈴木先生や金沢先生は、自ら考案した方法や材料を用いた独自の研究を展開しており、筆者もこれに続く新たな研究を立ち上げたいと苦悩していた。そこで、これまで共結晶をはじめとした分子複合体の研究に取り組んできたこともあり、これを応用した中枢標的経鼻投与製剤を独自に設計したいと考え、分子複合体の一種であるイオン液体に着目した。イオン液体とは、カチオン種とアニオン種からなる粘質な液状の分子複合体であり、構成成分である。イオン種の組み合わせにより、イオン液体の物理化学的特性の制御や製剤への機能性付与が可能である。これまでに、経皮吸収型製剤への適用による薬物の皮膚透過性の向上が報告されている。そのため、経鼻投与においても、鼻粘膜透過性の促進による中枢移行性が期待できると考え、経鼻投与製剤へ

の適用を試みた。なお、イオン液体の構成成分には、BBBにより脳移行性が著しく制限され、中枢神経系疾患の要因となる脳内炎症を抑制するエトドラク (ETD) と、低細胞毒性と報告されるプロリンエチルエステル (ProOEt) を用いて検討した⁵⁾。ETDとProOEtの混合により得られた淡黄色の液状混合物について、示差走査熱量測定、赤外分光法および¹H-NMR法により解析した。この結果、イオン化したETDとProOEtがイオン結合して均一な相となったため、混合物はイオン液体であることが示唆された。また、ETDのイオン液体化が疑似鼻粘液に対するETDの溶解性に及ぼす影響を検討したところ、ETDは試験開始60分後に飽和状態に達した一方で、イオン液体化したETDでは試験開始120分までイオン化によるETDの溶解性の向上が認められた。ETDあるいはイオン液体化したETDをHEPES緩衝液でそれぞれ希釈した溶液をマウスに経鼻投与したところ、イオン液体溶液では、ETD溶液よりETDの鼻腔内滞留性および脳移行性が有意に向上した。これは、各投与液の粘度の違いによるものと考えられる。さらに、ETDによる脳内炎症抑制効果を炎症性マーカーのプロスタグランジンE₂ (PGE₂)の産生量により評価したところ、ETD溶液投与群では未投与群と比べて脳内PGE₂量は同程度であったのに対して、イオン液体溶液投与群ではPGE₂量が有意に減少した。このことから、脳内炎症領域において、炎症を抑制するのに十分な量のETDがイオン液体化により脳内に到達することが明らかになった。以上より、イオン液体化された抗炎症薬の経鼻投与は、エトドラクの脳への送達を促進し、難治性中枢神経系疾患の発症要因とされる脳内炎症を抑制する可能性が示唆された。

現在は、エトドラクと同様に、BBB非透過性である水溶性中分子の経鼻投与による血中あるいは中枢への送達におけるイオン液体の有用性について検討を進めている。一方で、イオン液体は粘稠性であり、経鼻投与時に用いる経鼻投与デバイスでは噴霧が困難である。そのため、イオン液体を利用した経鼻投与製剤のデバイスによる噴霧を可能にすべく、多孔質材料に封入した粉末化製剤の調製など、イオン液体へ製剤工夫を施した設計に取り組んでいる。

6. おわりに

薬学部に入學当初は、製剤学の「せ」の字も知らず興味欠片も無かった筆者が、製剤研究に興味を持ってこられたのは、製剤学が患者や医療従事者が実際に使用する製品の設計・製造あるいは有用性や利便性を追求しており、製剤の利用者のことを配慮した研究が行える学問であるためであり、筆者に製剤研究を続けたいと考える大きなモチベーションでもある。このきっかけは化学系企業に勤めていた頃の経験であるが、その製剤研究を継続できているのは、筆者の進める研究に御理解下さる製剤学研究室の鈴木先生、これまで御指導いただいたアカデミアの先輩方、そして卒業研究生の存在を無くしてあり得ない。この方々に恥じぬよう、アカデミア、教育者として覚悟をもって日々精進する所存である。そして、自身の研究が何かしらの形で医薬品の開発に貢献できたら本望である。

最後に、学生時代から長きにわたり研究へ取り組む姿勢や研究知識を御享受下さり、教員になってからは教育者としての心構え等を御指導御鞭撻賜りました元日本大学薬学部 伴野和夫先生、日本大学 鈴木豊史教授、明治薬科大学 深水啓朗教授、星薬科大学 古石誉之専任講師、アカデミア研究者の先輩として研究者の心構えを御指導いただきました徳島大学 金沢貴憲教授に深謝致します。また、多くの先生方ならびに研究室の卒業生、在学生に感謝申し上げます。末筆ながら、若手研究者紹介の執筆の機会を下さった製剤学編集委員の先生方に心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) T. Fukami, T. Ishii, T. Io, N. Suzuki, T. Suzuki, K. Yamamoto, J. Xu, A. Ramamoorthy, K. Tomono, Nanoparticle processing in the solid state dramatically increases the cell membrane permeation of a cholesterol-lowering drug, probucol, *Mol. Pharm.*, **6** (3), 1029–1035 (2009).
- 2) N. Suzuki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Suzuki, K. Tomono, T. Fukami, Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **44**, 582–589 (2018).
- 3) N. Suzuki, T. Kanazawa, K. Takatori, T. Suzuki, T. Fukami, Crystal structure analysis and pharmaceutical properties of amide salts consisting of

- paracetamol/sulfonic acids as solid forms prepared by grinding, *Cryst. Growth Des.*, **20** (2), 590–599 (2020).
- 4) N. Suzuki, K. Fukui, K. Otaka, T. Suzuki, T. Fukami, Monitoring of cocrystal dissociation during the wet granulation process in the presence of disintegrants by using low-frequency Raman spectroscopy, *Chem. Pharm. Bull.*, **21** (9), 877–885 (2021).
- 5) H. Tanigawa, N. Suzuki, T. Suzuki, Application of ionic liquid to enhance the nose-to-brain delivery of etodolac, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **178** (1), 106290 (2022).