

## 第 16 回オイドラギットセミナー プログラム

日 程: 令和 7 年 9 月 30 日 (火)  
場 所: 品川シーズンテラスカンファレンス

12:30 **開場**

13:00~13:10 **開会の辞**  
Thilo Krapfl (Health Care, Evonik Operations GmbH)

座長 深水 啓朗 (明治薬科大学 分子製剤学研究室)

13:10~14:00 **「ドライコーティング技術を利用した製剤設計」**  
門田 和紀 (和歌山県立医科大学 薬学部 製剤学研究室)

14:00~14:50 **「溶融造粒による新規薬物含有粒子製造技術(MALCORE®)の開発」**  
吉原 尚輝 (沢井製薬株式会社 製剤研究部)

14:50~15:10 **コーヒーブレイク**

座長 本山 敬一 (熊本大学 大学院生命科学研究部)

15:10~16:00 **「Eudragit を用いた溶解性改善製剤の開発とキャラクターゼーション」**  
東 顕二郎 (千葉大学大学院薬学研究院 製剤工学研究室)

16:00~16:50 **「EUDRACAP®: 機能性コーティングを施した Ready-to-Fill カプセル」**  
石井 達弥 (エボニックジャパン株式会社 ヘルスケア部)

16:50~17:40 **「ADC および LNP-mRNA の技術開発を支えた DDS 研究と今後の発展性」**  
粕谷 裕司 (第一三共株式会社 ワクチン研究所)

17:40~17:45 **閉会の辞**  
大浜 亘 (株式会社樋口商会)

18:00~20:00 **懇親会**

## ドライコーティング技術を利用した製剤設計

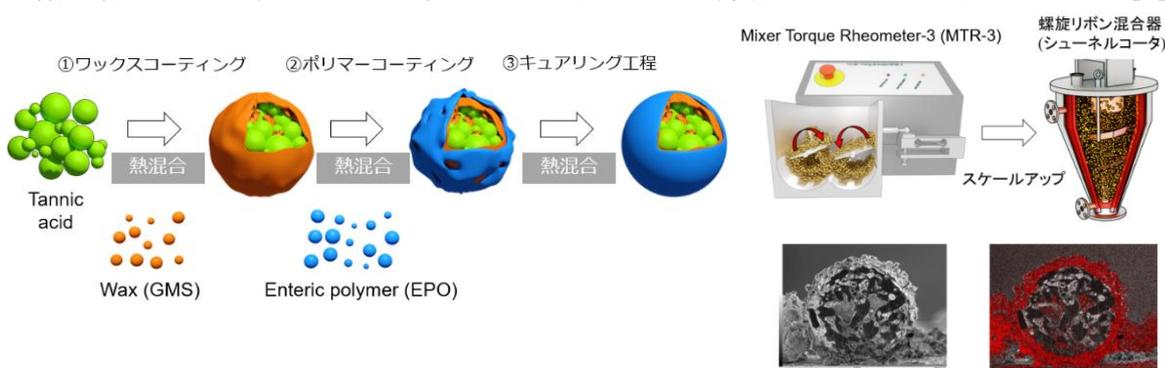
和歌山県立医科大学 門田和紀

微粒子にワックス及びポリマーを使用し、乾式溶融コーティングすることでモデル化合物の味マスキングした粒子設計に成功した例を紹介する。さらに、この技術をミニタブレットに応用し、機能性付与した製剤設計例についても紹介する。特に本検討では、最終的な実生産化を目指したスケールアップを視野に入れた検討例を示す。

医薬品に含まれる有効成分には不快な味を呈するものも多く、服薬アドヒアランスの低下が薬物治療における問題となっている。医薬品のコーティングは、苦味マスキングや薬物放出の制御、防湿性の付与など製剤における機能性の付与や安定性の向上を目的に行われる。コーティング手法は溶媒を用いる湿式コーティングと溶媒を使用しない乾式コーティングに大別できる。これまで、製剤の製造において湿式コーティング法が汎用されてきたが、近年乾燥工程が不要で処理時間が短く、また有機溶媒を使用しないため環境負荷を軽減できるといった点から乾式コーティングを利用した製剤設計が注目されてきている。

今回は、渋味を示すモデル化合物としてタンニン酸を用いて、タンニン酸を核粒子とし、ワックスおよびポリマーによる二段階のコーティングプロセスによりマスキング微粒子設計を試み、味覚センサーを用いてマスキング効果を評価した。

初期検討の処方設計においては、Mixer Torque Rheometer-3 (MTR) を使用した。核粒子として渋味を有することで知られるタンニン酸を使用した。ワックスとして融点が約 70°C のモノステアリン酸グリセリン (GMS) を核粒子に添加し、融点よりも高温の 73°C に加温し、核粒子を被覆した。その後、ポリマーとしてガラス転移温度が約 50°C の Eudragit EPO (EPO) を添加し、約 60°C に加温し被覆を形成させ (レイヤリング)、その後キュアリング工程により膜を緻密化させた。レイヤリングおよびキュアリング工程では、粉体の流動性を維持するためにタルクを添加した。発表では、螺旋リボン型混合機 (シューネルコータ) を利用し、スケールアップを実施した例についても紹介する。乾式コーティングによって、ポリマーコーティングおよびタルク量の処方比率を最適化することで、タンニン酸の溶出抑制に成功した。乾式コーティングによるタンニン酸の味覚センサー評価では、渋味の後味を示す渋味値は原薬に比べて低い値が得られた。以上から、ワックスおよびポリマーの二段階の乾式コーティングにより、タンニン酸の渋味を抑制可能であることが示された [1]。



1. T. Nakamura, H. Manose, Y. Hatanaka, H. Uchiyama, Y. Tozuka, K. Kadota, ACS Food Sci. Technol., 5, 1918-1929 (2025)

## 溶融造粒による新規薬物含有粒子製造技術(MALCORE®)の開発

沢井製薬株式会社 製剤研究部 吉原尚輝

固形製剤の設計技術の一つとして、薬物を含有する粒子に対して、苦みマスキング、腸溶性または徐放性などを付与する微粒子コーティングが挙げられる。この際、効率的かつ均一なコーティングを達成するためには、薬物含有粒子の物性が重要であり、球形かつ均一な粒子であることが望ましい。薬物含有粒子の一般的な製造技術としては湿式レイヤリング法が挙げられ、微粒子コーティングに適した物性を有した粒子が製造できる。しかしながら、湿式レイヤリング法は、溶媒に原薬を溶解または分散させる必要があることから、溶媒に不安定な薬物への適用は難しい。さらに、大量の溶媒を噴霧する必要があることから、製造時間が長時間におよび、生産スケールでは数日を要することもある。結果的に製造コストの増大・安定供給に支障をきたす可能性があることから、湿式法に代わる新たな製剤技術開発が望まれる。

上記の背景から、我々は溶融造粒を応用した新たな薬物含有粒子製造技術 MALCORE®を確立し、従来技術の課題を解決した。MALCORE®は2段階の溶融造粒から構成される。第1工程では、多孔質シリカに溶融成分を加熱混合によって吸着し、薬物を積層するための核粒子を製造する。第2工程では、第1工程で製造した核粒子、薬物及びポリマーを加熱混合することで、薬物含有粒子が製造できる。第2工程のポイントとして、融解した溶融成分中に溶解するポリマーを見出していることにあり、その組み合わせとしてステアリン酸と Eudragit EPO が挙げられる。これにより、水やエタノールといった溶媒を用いず Eudragit EPO を高濃度でステアリン酸中に溶解することができ、その液体は高粘度を示すことを明らかとしている。すなわち、本技術の薬物積層メカニズムとして、加熱混合により多孔質シリカ内の融解したステアリン酸が粒子外周に滲出した後、Eudragit EPO がステアリン酸中に溶解することでポリマー由来の結合力を引き出し、効率的に大量の薬物の積層を可能としている。MALCORE®のメリットとして、用いた多孔質シリカの物性に依存した球形かつ均一な薬物含有粒子が製造可能である。また、粒子あたりの薬物濃度は 66%まで高めることができ、薬物高含有粒子であることから最終製剤の小型化も可能となる。さらには、加熱と混合のみで製造が進行することから、溶媒の噴霧が製造の律速段階にならず、生産スケールにおいて僅か 1 時間程度で製造を完遂できることも特筆すべき点である。

以上より MALCORE®は、溶媒に不安定な薬物への適用だけでなく、極めて短時間で製造が完結し、製造コストの低減・安定供給に貢献できる革新的な技術である。また、製剤の小型化も実現可能であることから、ユーザーフレンドリーな技術でもある。加えて、GMP 下で 20kg スケール以上での製造実績があり、実用化も見据えている。さらに、MALCORE®を応用することにより、薬物含有粒子の上層には機能性ポリマーの積層も可能であり、一貫した乾式工程によるポリマー由来の放出制御粒子の製造も可能である。本発表では、このユニークな製造技術 MALCORE®の製造例、粒子形成メカニズムおよび応用例を紹介したい。

## Eudragit を用いた溶解性改善製剤の開発とキャラクターゼーション

千葉大学大学院薬学研究院 准教授 東 顕二郎

難水溶性薬物の代表的な溶解性改善手法として、非晶質状態の薬物を水溶性ポリマーに分散させた非晶質固体分散体が挙げられる。水溶性ポリマーとしては、セルロース系、ビニル系、メタクリル酸系ポリマーおよびその誘導体が広く用いられている。これらのポリマーは、系のガラス転移点の上昇や薬物との分子間相互作用の形成により、非晶質固体分散体中の薬物結晶化を抑制し、保存安定性を向上させる。さらに、非晶質固体分散体を水に分散した際にも、ポリマーによる可溶化作用および結晶化抑制作用により、高い薬物濃度を達成する。可溶化作用では、ポリマーが形成する構造体中または自己会合体中に薬物を取り込まれ、薬物みかけ溶解度が改善される。一方、結晶化抑制作用では、ポリマーが薬物の結晶核形成および結晶成長を抑制し、薬物が結晶溶解度を超えて溶解した過飽和状態を維持する。

Eudragit® E (EUD-E) は、側鎖として dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, methyl methacrylate を 2:1:1 の比率で有する塩基性ランダムコポリマーである。EUD-E のガラス転移点は 52°C と他のポリマーと比較して低いものの、薬物との強い分子間相互作用の形成により、非晶質固体分散体中の薬物の結晶化を効果的に抑制する。さらに、水中にける EUD-E の強い可溶化作用および結晶化抑制作用により、非晶質固体分散体を水に分散した際に高い薬物濃度が実現される。

我々は、EUD-E の非晶質固体分散体キャリアとしての高いポテンシャルに着目し、EUD-E との非晶質固体分散体および水分散後の溶解状態について検討を行ってきた<sup>1-6)</sup>。そして、固体 NMR 法、溶液 NMR 法、小角 X 線散乱法、原子間力顕微鏡法、分子動力学シミュレーション法などを用いた多角的な評価により、「薬物と EUD-E 間でどのような分子間相互作用が働いているか?」、「EUD-E のマイクロ構造が薬物溶解性改善にどのように寄与しているか?」を明らかとしつつある。

本講演では、これらの研究成果を紹介するとともに、今後の EUD-E の非晶質固体分散体キャリアとしての応用可能性についても展望を述べたい。

### 参考文献

- 1) Kojima, T. et al., *Pharm. Res.* 2012, 29 (10), 2777-2791.
- 2) Higashi, K. et al., *Mol. Pharmaceutics* 2014, 11 (1), 351-357.
- 3) Higashi, K. et al., *J. Pharm. Pharmacol* 2016, 68 (5), 655-664.
- 4) Ueda, K. et al., *Int. J. Pharm.* 2018, 538 (1), 57-64.
- 5) Higashi, K. et al., *Chem., Pharm Bull.* 2019, 67 (9), 906-614 (*Review article*)
- 6) Okamoto, Y. et al., *Mol. Pharmaceutics* 2021, 18 (11), 4111-4121.

## EUDRACAP® : 機能性コーティングを施した Ready-to-Fill カプセル

エボニックジャパン株式会社 石井 達弥

### 概要

EUDRACAP®シリーズは、EUDRAGIT®ポリマーによる腸溶コーティングが施された Ready-to-Fill カプセルである。空のカプセルに内容物を充填することで即座に放出制御を実現する。EUDRAGIT®による堅牢な溶出制御により、初期段階の医薬品候補化合物を用いた薬物動態試験を、複雑な処方設計を経ることなく簡便かつ的確に行うことを可能にする。近年、標的型ドラッグデリバリーへの関心が高まる中、pH 応答性ポリマーによる製剤設計が注目されているが、酸・湿度・熱に不安定な成分には従来のコーティング工程が適さない場合も多い。EUDRACAP®は、こうした課題に対し、製造工程におけるリスクを抑えながら迅速な開発を可能にするソリューションとして期待されている。

### 主な特徴

用途別のラインナップ:

EUDRACAP®のポートフォリオとして、小腸上部および結腸をターゲットとした EUDRACAP® enteric および EUDRACAP® colon、前臨床試験用の EUDRACAP® preclinic、特定のニーズ(サイズやリリースプロファイル)に応じたカスタムメイドの EUDRACAP® Select を提供している。

製剤開発プロセスの効率化:

EUDRACAP®に原薬を充填するのみで溶出制御を可能とするため、従来の製剤化に伴う時間とコストを削減し、製剤開発プロセスを効率化できると見込まれる。

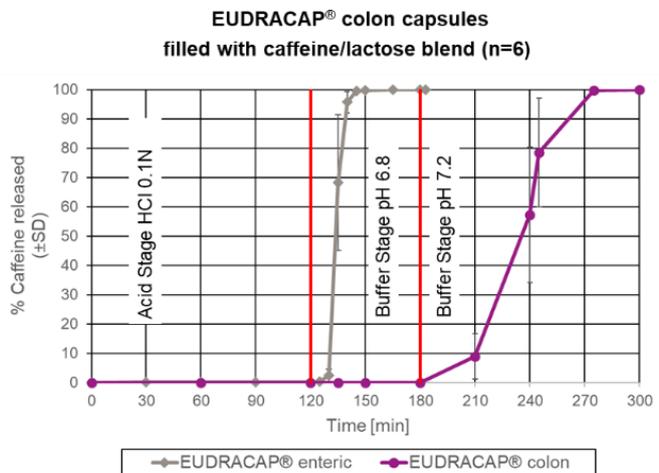
### 溶出特性

EUDRACAP® enteric および EUDRACAP® enteric (サイズ0号) にカフェインを充填し、パドル法 (USP2) で溶出試験を実施した。いずれのグレードにおいても2時間の酸性試験液(0.1 N HCl)中で溶出は確認されず、優れた耐酸性を示した。pH 6.8 のに試験液に切り換えたところ、EUDRACAP® enteric では迅速な薬物放出を示した。一方、EUDRACAP® colon では pH 6.8 で溶出は確認されず、pH 7.2 で速やかな薬物放出を示した。腸の目的部位に対して、厳密な溶出制御が可能であることが示された。

### 結論

EUDRACAP® enteric および EUDRACAP®

colon は、薬物に胃内での耐酸性を付与し、腸内吸収を改善することでバイオアベイラビリティを向上させるため、迅速な製品開発や臨床評価に最適である。加えて、小動物(げっ歯類)を対象とする前臨床試験用の EUDRACAP® preclinic、特定のニーズに応じたカスタムメイドの EUDRACAP® Select など、EUDRACAP®ポートフォリオは製剤化プロセスを効率化するだけでなく、特定のニーズに応じたソリューションを提供する。



## ADC および LNP-mRNA の技術開発を支えた DDS 研究と今後の発展性

第一三共株式会社 研究開発本部 研究統括部 ワクチン研究所 第二グループ

粕谷 裕司

医薬品における DDS の重要性は 100 年以上前に指摘され、既存薬および研究開発過程での DDS の活用が試みられてきた。DDS 医薬品の成功事例と絶え間ない新技術探索・開発の積み重ねとの融合・相互作用により、DDS 技術の活用は医薬品研究開発過程に定着した。

第一三共（株）では、抗インフルエンザ薬の吸入粉末剤（2011 年上市）、新規抗体薬物複合体技術（ADC 技術）を活用した抗がん剤（2020 年上市）、新規脂質ナノ粒子を含む新型コロナワクチン（2023 年上市）といった DDS 技術を活用した製品が実用化された。さらに、現在、ADC 技術を活用した多数の抗がん剤開発品を保有する。企業研究において、DDS 研究は典型的な Multidisciplinary の学問領域に位置づけるのがよいと考えられる。すなわち、製剤・薬物動態に加え、薬理・安全性、CMC 等、医薬品研究開発の主な専門領域と円滑に連携・一体化し、個別のプロジェクト全体の中で DDS 研究を推進することが成功のカギを握る。一方、産学を問わず、DDS そのものは基盤技術・プラットフォーム技術として、本質的に複数の医薬品開発に貢献できる可能性がある。

本講演では、典型的な DDS 技術である ADC 技術および脂質ナノ粒子に関する 2 つの研究事例を紹介し、DDS 技術の有用性ととともに限界・制約について解説を加える。本講演が DDS を専門とする研究者／および医薬品開発における DDS の効果的活用に興味を持つ研究者の参考となり、DDS 研究の今後の更なる発展についての議論の場になることを期待する。

ADC において、その DDS 技術は、バイオコンジュゲーション、すなわち、抗体と薬物との共有結合形成と密接な関係にある。生物特異的分子と毒性物質との組み合わせによって有効性と安全性を両立するという概念は、抗感染症領域において、1907 年、P. Ehrlich によって“Magic Bullet”として提唱された。抗体等の生物特異分子に依存した DDS では、その構造体が標的細胞に取り込まれた後、薬物部分が放出され、薬効を発揮する必要がある。すなわち ADC 抗がん剤においては、標的とする腫瘍細胞に到達するまでは安定で、取り込まれた後には薬物部分が遊離するリンカーの設計が重要である。状況により、ADC の効果を発揮するために、薬物本体の構造改変も要求され、創薬化学分野と一体化する。一方、一定の脂溶性を必然的に有する薬物を結合していることにより、一般的に ADC は抗体そのものよりも医薬品原薬としての物性がよくない。製剤技術による問題解決は容易ではなく、Drug-Linker 構造および薬物結合部位／数の検討段階で CMC 開発適性を評価指標に加える必要性が高い。ここでは、CMC 部門との円滑な連携・一体化が望まれる。LNP（Lipid Nanoparticle）は文字通り脂質成分からなるナノサイズの微粒子であり、粒子設計およびその構成成分である機能性脂質の新規創出が望まれる。低分子薬物をリボソーム製剤として標的指向性と放出制御機能を付与し薬効増強／副作用軽減を図るというコンセプトは、1964 年、A. D. Bangham によって報告された脂質を構成成分とするリボソーム形成の発見と関係づけることができる。細胞質内移行が困難である核酸医薬等の薬物の LNP 製剤化においては、標的細胞内に到達するまでは安定に薬物を保持し、その後、細胞内環境に応答して薬理作用を発揮するという薬物放出機構が提唱された。これが、いわゆる LNP-mRNA 技術に繋がっている。切れ味のよい DDS 機能を発揮するためには、粒子設計のみでは限界があり、LNP 構成成分および組成比の検討が重要である。状況により、独自の新規脂質を獲得・開発する必要がある。ここに、創薬化学との一体化が望まれる状況が生まれる。CMC の側面からも上記の ADC と同様の考察ができ、円滑な連携・一体化が望まれる。