剤形開発におけるトレードオフ (overview)

内田 享弘

Trade-offs in the Development of Various Dosage Form (Overview)

Takahiro Uchida

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University;
11-68 Koshien 9-Bancho, Nishinomiya, Hyogo 663-8179, Japan.*

(Received September 11, 2014)

In this symposium we focused on trade-offs which might occur in the process of development of many types of formulation and corresponding dissolution methods. Firstly, we focused on a solubility-permeability trade-off in the case of micelle with surfactant or molecular complex with CyD. The micelle would be successful in increasing drug solubility, however it rather decreased permeability of model drug progesterone (Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class II) as an overall flux. Secondly in order to reduce bitterness of branched chain amino acid (BCAA), increasing particle sizes of each amino acid crystals involved in formulation was effective since the release rate of amino acid was restricted efficiently. Thirdly, in the case of injection of paclitaxel (BCS Class II) formulation, the drug was adsorbed to albumin. Thereby the risk of allergy was dramatically decreased compared to the case when non-ionic surfactant was used as an additive. Fourth, anticancer drug was incorporated into the internal (core) phase of an orally disintegrating tablet (ODT), this is also merit to avoid exposure of the drug to a nursing person or individual working person in manufacturing process. Fifth, the convenient syringe type kit pharmaceutical preparation for administration of total parenteral nutrition (TPN) to avoid incompatibility and its risk management effect was briefly discussed. Finally, the risk of an additive such as alcohol for a preterm infant was described.

Key words——solubility-permeability; orally disintegrating tablet; anticancer drug; total parenteral nutrition; branched-chain amino acid

はじめに

経済活動における古典的なトレードオフは時間、資金、品質のトリオである。トレードオフ (Trade-offs) とは、「一方を追及すれば他方を犠牲にせざるを得ないという状態・関係のこと」であり、英和辞書によれば、a balance achieved between two desirable but incompatible features: a compromise と記載されている。すなわち同時に追及すれば相容れなくなる2つの特徴のどちらを優先させるか。妥協としての相殺取引、いわば交換条件であると記載されている。

医薬品開発においてもこのようなトレードオフは存在するが、イノベーションを利用することでト

レードオフを克服し価値を高めた製剤が開発され、その結果効果的な薬物治療の実践と医療安全への貢献ができていく事例がある。一般に患者志向のための徐放化や苦味マスキングを目的として、単純に経口製剤からの放出速度を過度に抑制してしまうとバイオアベイラビリティ (bioavailability; BA) が低下するリスクが乗じる。このトレードオフを解決する画期的な製剤工夫として、苦味マスキングのために放出制御技術を実施した造粒粒子を含んだ口腔内崩壊錠 (orally disintegrating tablet; OD錠) を開発することで、BA低下もなく、なおかつ良好な苦味マスキングを達成している。¹⁻³⁾ すなわち剤形でのイノベーション導入によりトレードオフを解決したのである。

本シンポジウムでは、薬剤あるいは製剤自身の有効性担保と患者の利便性を同時に達成できる製剤技術や工夫に着目する。すなわち患者視点からの望ましい剤形のあり方とその製剤開発時に生じるトレー

武庫川女子大学薬学部 (〒663-8179 兵庫県西宮市甲子園九番町 11-68)

e-mail: takahiro@mukogawa-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第134年会シンポジウム S01 で発表した内容を中心に記述したものである。

ドオフに焦点を当てる。また、有効性のみならず、患者への安全確保という点でもトレードオフは存在するが、この医療安全という視点も重要である。

本稿において筆者は、シンポジウム全体の *overview* を目的として、①医薬品の溶解性、膜透過性を指標として BA が担保できる剤形、②抗がん剤成分を内包する有核型口腔内崩壊錠で、抗がん剤成分の飛散防止と速やかな崩壊性を両立した製剤例、③パクリタキセル [Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス II] を人血清アルブミンに結合させた凍結乾燥製剤、④肝不全用経口栄養剤配合散に含まれる苦味アミノ酸の主成分であるイソロイシン、ロイシン、バリンの結晶の粒子径を大きくすることで、溶出速度を低下させ苦味軽減を達成した製剤、⑤ K (カリウム) の注射剤のワンショット静注ができないように工夫されたキット製剤、⑥新生児や小児用の製剤について、薬剤を溶解するための可溶化剤の安全性についてもトレードオフという観点から情報提供し、各シンポジストからの詳細なデータ紹介につなげたい。

1. 医薬品の溶解性、膜透過性を指標とした BA が担保できる剤形

医薬品開発の流れを Fig. 1 に示す。プレフォーミュレーションについては、探索研究や非臨床試験実施の初期段階でも行い、さらに人での臨床試験でもプレフォーミュレーションを行う。このとき重要な因子が薬剤の溶解度・膜透過性である。⁴⁾ プレフォーミュレーション I は主に可溶化の検討を行い、II では製剤化の検討を行う。

いわゆる BCS 分類のクラス II に分類されている薬剤は一般に溶解度は低く、しかし膜透過性は高いとされる薬剤群である。Kawabata らは、そのようなクラス II 群の薬剤の製剤化の方法として、1) 結晶修飾 (準安定形、塩形成、共結晶の形成)、2) 界面活剤添加による即放出型の経口製剤化、3) マイクロ粒子化、ナノ粒子化による微粒子化、4) 非晶質化、5) シクロデキストリン包接体形成、6) 自己乳化型システム、Liquid 充填によるカプセル剤に代表される Lipid formulation、7) pH 調整剤含有固体分散体に代表される固形製剤中の pH 調整などの手法を挙げている。⁵⁾

しかしながら例えば界面活性剤を添加して薬物の溶解度を改善することで BA を上昇させるアプロー

チを考えた場合に、単純にミセル形成により薬剤の溶解度が上昇しその結果、BA が大きく上昇することとならない。クラス II のプロゲステロンを基質して考える場合、sodium lauryl sulfate (SLS) の添加濃度を上げていくと臨界ミセル濃度 (critical micelle concentration; CMC) である 0.9 mM 以上の濃度でミセル形成によりプロゲステロンの溶解度が大きく上昇することが報告されている。⁶⁾ 文献中、sodium lauryl sulfate や sodium taurocholate などの界面活性剤を可溶化剤として利用した場合に CMC 以上でプロゲステロンの溶解性は増大するが、非攪拌層を介した薬物の透過性 (permeability) は CMC 以上では逆に大きく低下する。Figure 2 に示したように、CMC 以下では、消化管腔内はバルク層とそれに続く非攪拌層からなり、薬物の膜透過は非攪拌層の透過と膜透過がバリアとなっている (Fig. 2 の上半分)。CMC 以上では、ミセル形成のため非攪拌層が小さくなる効果がある反面、ミセル中の薬物の存在比率が大きくなるため、遊離形薬物濃度が低下してしまう (Fig. 2 の下半分)。したがって CMC 付近ではプロゲステロンの膜透過性 (permeability) は最大となるが、CMC 以上ではプロゲステロンの膜透過性はむしろ低下すると報告されている。⁶⁾

上記界面活性剤と同様に、シクロデキストリンが添加された場合も CMC 以上の界面活性濃度添加により薬物膜透過性は逆に低下する。このようにミセル形成や包接化合物形成⁶⁻⁸⁾ による溶解性の上昇が薬物膜透過性の低下をまねくというトレードオフが提唱されている。一方、非晶化 (Amorphization) は、溶解性の上昇を達成するが、薬物の膜透過性は低下させない。この点で上記トレードオフを生じないことが報告されている。⁷⁾

以上のように、製剤的工夫による溶解性向上と膜透過性の維持の 2 つを両立させることが望まれる。

内田 享弘

武庫川女子大学薬学部臨床製剤学教室教授、研究科薬学専攻長。昭和 58 年 3 月九州大学薬学部卒業、同 63 年薬剤学教室助手、平成 4 年米国カンサス大学留学、病院研修後、平成 8 年 4 月武庫川女子大学薬学部臨床薬学教室助教授、平成 14 年教授、平成 9 年日本薬剤学会旭化成製剤学奨励賞受賞。

Fig. 1. Drug Development, Dosage Form Design and Manufacturing

Fig. 2. Solubility-Permeability Trade-off in the Case of Micelle

2. 抗がん剤成分を内包する有核型口腔内崩壊錠—抗がん剤の飛散防止と速やかな崩壊性を両立させた事例

水分摂取が制限されている患者や嚥下困難の患者では、口腔内で速やかに崩壊する OD 錠が適している。¹⁾ 抗がん剤においても嚥下能力の低下している患者や、唾液分泌が少ない高齢者にとって OD 錠は利点があると考えられる。⁹⁾ 抗がん剤を含む OD 錠の開発や利用を考える場合、患者や介護者からみると直接 OD 錠にふれて口腔内に含むまでの間の曝露、医療従事者からも調剤時に一包化する場合の曝露の問題が考えられる。製剤としての特性である口腔内での速やかな崩壊特性を持たせることと、少量

の水分で OD 錠が崩壊して患者自身の指先や介護者の指先に曝露する危険性は 1 つのトレードオフと言える。したがって、薬物による汚染防止と速やかな崩壊性を兼ね備えた製剤設計が求められる。また製剤化のラインにおいても作業曝露の危険性を考慮すべきである。

ティーエスワン（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）は、通常錠に加えて、OD 錠が開発・市販されている。

ティーエスワン OD 錠は、2 重構造杵と杵位置制御により、有効成分を含有する内核を外殻により確実に内包し、かつ外殻の厚みを薄くすることで錠剤の小型化、速やかな崩壊を達成している。従来の有

Fig. 3. Structure of ODT Containing Anticancer Drug: The Case of TS-1 Combination OD Tablet T20, T25

核打錠機を用いた打錠では、通常錠剤サイズが大きくなり、崩壊が遅くなる。加えて内核を強固にする必要があるため速やかな崩壊は通常は不利であるとされていた。本 OD 錠はこのような製剤上の高度の工夫（すなわちイノベーションといっても過言ではないと思う）が導入された剤形である（Fig. 3）。

取り扱いにおいても、錠剤の小型化に伴い十分強度を有しており、しかも内核にのみ抗がん剤成分を含むので、錠剤を粉碎、分割をしない限り、その成分は曝露されないと考えられる。口腔内崩壊錠試験器を用いた評価においても、崩壊時間は 20 数秒であり速やかな崩壊が担保されている。

以上より、ティーエスワン配合 OD 錠は、患者に服用し易い、水なしで服用できるという OD 錠全般の利点だけでなく、医療従事者・介護者のみならず、工場の生産ラインでの作業時の曝露防止というリスクも解決したトレードオフ解決の事例と考える。

3. パクリタキセル（BCS クラス II）を人血清アルブミンに結合させた凍結乾燥製剤

従来のパクリタキセル製剤は、溶剤としてポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを使用していた。注射剤—アブラキサン点滴注射用 100 mg—はパクリタキセル（BCS クラス II）を人血清アルブミンに結合させた凍結乾燥製剤である。本製剤では生理食塩水で懸濁し投与することが可能となり、過敏症予防のためのステロイド剤や抗ヒスタミン剤の前投与が可能になる等の利便性が得られ、さらに有効性の向上も確認された。

ヒト臍帯静脈内皮細胞（human umbilical vein endothelial cell; HUVEC）に結合するパクリタキセ

ル量の検討（*in vitro*）においては、HUVEC を 96 ウェルプレート上で培養後、蛍光標識したパクリタキセルで製剤化したアブラキサン又は他のパクリタキセル製剤を添加し、37℃ で 1 時間反応させた後、細胞への結合量を蛍光値として測定した結果、アブラキサン群では HUVEC に結合するパクリタキセルの結合量が多い（ $p < 0.0001$ ，分散分析）ことが確認されている。¹⁰⁾

4. 肝不全用経口栄養剤配合散アミノレバン® EN の例

本製剤は、苦味アミノ酸の主成分であるイソロイシン、ロイシン、バリンの結晶の粒子径を大きく改良することで、アミノ酸からの溶出速度を低下させ苦味軽減を達成している。¹¹⁾ 通常はアミノ酸粒子径が大きくなるとざらつき感が出て服用し難いと予想されるが、本製剤水懸濁時は多成分性でコロイド分散系を形成するため、水不溶性のアミノ酸の結晶により舌にざらつき感を呈することもないと考えられる。

Branched-chain amino acid (BCAA) の粒子径の異なる 2 つの製剤を電磁式マイクロ型ふるい振とう器を用いて比較した結果を Fig. 4 に示した。BCAA の粒子径が小さいアミノレバン® EN の旧製剤中の BCAA の粒子径は約 40–90 μm であるのに対して、改良製剤は粒子径が 180–250 μm と大きいことが確認された。¹¹⁾

粒子径の異なる BCAA からなるアミノレバン® EN の製剤について、25℃ 及び 4℃ の条件下で BCAA の経時的な溶出率を評価したところ、Figs. 5(A), (B) のような結果になった。¹¹⁾ アミノレバン®

Fig. 4. The Particle Size Distribution of Isoleucine (a), Leucine (b), and Valine (c) Included in Old (●) and Improved (○) Formulations of Aminoleban_® EN

Fig. 5. The Release Characteristics of Each BCAA from Old and Improved Aminoleban_® EN at 25°C (A) and 4°C (B)
□, improved L-Ile; ◇, improved L-Leu; △, improved L-Val; ■, old L-Ile; ◆, old L-Leu; ▲, old L-Val.

EN 懸濁試料は冷所保存される場合もあるが、温度の差にかかわらず BCAA 粒子径の大きな製剤からの BCAA の溶出率は BCAA 粒子径の小さな製剤からの溶出速度に比較して明らかに低く、服用時の苦味も抑制することが示唆された。

5. K (カリウム) イオンを含む注射剤のワンショット静注不可となるよう工夫したキット製剤

K イオンを含む注射剤が希釈されずにワンショット静注された場合、患者に重篤な不整脈を起こす危険性がある。近年医療従事者の利便性と現場での効率化のためキット製剤となっている。このために希釈せずにワンショット静注がなされた事例が報告さ

れている。¹²⁾ 利便性を求めたキット製剤でこのようなリスクがでてしまうのも本末転倒な事例の気がするが、便利さゆえの事故を想定した対処法が望まれる。

このような危険性を防ぐために、キット製剤の注射筒の先端部分を専用針のみに装着可能にし、輸液ラインの三方活栓や他の注射針との物理的な接合ができないような構造にした事例がある。しかも専用の注射針の薬液注入孔が針先でないため、輸液バック以外には薬液が入らない構造となっている (Fig. 6).¹²⁾

Fig. 6. Dissolving Trade-off by Development of Syringe Type Kit Pharmaceutical Preparation

6. 新生児・小児用の薬剤について

内服薬の場合は薬剤の水剤化、薬剤の可溶化のために添加剤が使用される。Whittakerらは、喘息の標準治療として使用されているステロイドの吸入薬であるデキサメタゾンを早期産児（生後26週から39週）に投与すると、可溶化剤として添加されているエタノールが、成人1週間当たりの許容量より多く早期産児に摂取される危険性が生じるデータを示している。¹³⁾ 論文では特に入院で加療を受けた小児患者のデータを示している。

このような早期産児を含めた新生児や小児に関する医薬品添加剤の一定期間以上の曝露の安全性・毒性の問題に触れた論文が少ないが、今後課題になると思われる。

最後に

剤形開発の過程で各種のトレードオフがある。それを常日頃から意識づけ、それを解決する選択肢を準備しておくことが重要ではないか。患者視点と開発の両視点から製剤設計した医薬品開発が望まれる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Masuda Y., *PHARM TECH JAPAN*, **22**, 401–412 (2006).
- 2) Uchida T., Tokuyama E., Yoshida M., *J. New Rem. & Clin.*, **58**, 854–862 (2009).

- 3) Yoshida T., Tasaki H., Maeda A., Katsuma M., Sako K., Uchida T., *J. Control. Release*, **131**, 47–53 (2008).
- 4) Shibasaki M., Akaike A., Hashida M., “*Iyakuhin kaihatsu ron*,” ed. by Sakaeda T., Hara H., Okamura N., Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 2010, pp. 105–106.
- 5) Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., Yamada S., Onoue S., *Int. J. Pharm.*, **420**, 1–10 (2011).
- 6) Miller J. M., Beig A., Krieg B. J., Carr R. A., Borchardt T. B., Amidon G. E., Amidon G. L., Dahan A., *Mol. Pharm.*, **8**, 1848–1856 (2011).
- 7) Beig A., Miller J. M., Dahan A., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **85**, 1293–1299 (2013).
- 8) Miller J. M., Beig A., Carr R. A., Spence J. K., Dahan A., *Mol. Pharm.*, **9**, 2009–2016 (2012).
- 9) Hazekawa M., Haraguchi T., Mutoke M., Yoshida M., Uchida T., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **69**, 929–938 (2013).
- 10) Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Abraxane[®] i.v. infusion 100 mg, Interview Form, June 2014.
- 11) Miyanaga Y., Mukai J., Mukai T., Odomi M., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 490–493 (2004).
- 12) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Medical Safety Information, No.

-
- 19, September 2010.
- 13) Whittaker A., Currie A. E., Turner M. A.,
Field D. J., Mulla H., Pandya H. C., *Arch.*
Dis. Child Fetal Neonatal, **94**, F236–F240
(2009).