

氏 名	中 島 淳
国 籍 ・ 本 籍	岐阜県
学 位 の 種 別	博士（薬学）
学 位 の 番 号	甲第281号
学位授与の日付	平成29年 3 月17日
学位授与の要件	名城大学学位規程第 3 条第 3 項該当
学 位 論 文 題 目	水中分散性と注入時摺動性に優れた徐放性 ポリ乳酸・グリコール酸共重合体懸濁注射 製剤の開発
論文審査委員	主 査 丹 羽 敏 幸
	副 査 岡 本 浩 一
	副 査 灘 井 雅 行

論 文 内 容 の 要 旨

生体適合性，生体内分解性に優れたポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）粒子からなる懸濁性注射剤は，長期療法における持続性製剤として市場に供給されている．本剤形としては黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導體（LH-RH アナログ）リユープロレリン（リユープリン®）の1ヶ月持続性製剤が，W/O/W 型エマルション・液中乾燥製法にて開発され，1989 年米国にて上市されて以来，世界中で使用されている．今日では最長 24 週に 1 回の注射で効果が持続する 6 ヶ月製剤が発売されるに至り，乳がん患者等の QOL 向上に貢献している．しかしその製造方法は，原薬及び添加物の溶解，ろ過，一次乳化，二次乳化，有機溶媒の液中乾燥，遠心分離，凍結乾燥，解砕，粉末充てんといった複数工程を経て製造され，全工程を無菌環境下で製造する必要があることから，製品の品質管理に多大なる労力とコストを要している．また製造の複雑さに加え，高速攪拌によるエマルション製法では，粒子径を調節するプロセスパラメータの設定が難しいことやスケールアップが容易でないことが欠点として指摘されている．2000 年以降，医薬品の製造方法として噴霧乾燥法が再度注目され始めている．本法では薬物と放出制御用高分子から成る微小球形粒が 1 ステップで調製でき，得られる粒子はエマルション製法に比べ粒度分布が狭く，粒子径の制御が容易に行える点が有利である．しかしながら市販の注射用 PLGA 製剤において噴霧乾燥法で製造されている事例は多くない．当該法では PLGA を溶解させるための有機溶媒が残留するリスクがあること，また，得られる PLGA 粒子が静電気を帯び，粒子間付着しやすく粉体物性が悪いことが要因として考えら

れる。

リュープリン®を始めとするエマルション製法で製造された PLGA 製剤のもう一つの課題として、医療現場で投与する際の煩雑さが挙げられる。PLGA 粒子そのものは注射液中での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、凝集した粒子が投与用の注射針を閉塞する危険性を抱えている。そこで凝集を積極的に防止する手段として、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たキット品として市場に提供されることが多い。例えばリュープリン®や統合失調症治療薬のリスパリドン注射製剤（リスパダールコンスタ®）がその例である。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関わらず、PLGA 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ない。こうした背景を踏まえ、本研究ではモデル薬物として持続作用が望まれる統合失調症治療薬であるアリピプラゾール（ARP）を選択し、噴霧乾燥法を用いて PLGA マイクロ粒子（MRP; Microparticle）を調製した。噴霧乾燥により容易に MRP が得られたものの、水相中では強く粒子間凝集し分散性が悪かった。そこで得られた MRP を 2 次加工することを試みた。その方法には注射用粉末の調製法として汎用されている凍結乾燥法にてバイアル内でケーキ状粉体を得るのではなく、粉体として高いハンドリング性を有する顆粒として得ることを企図した。すなわち、MRP を粉体物性の優れた顆粒状へと加工処理することを試みた。製造工程として、噴霧乾燥法により得られた MRP を水溶性添加剤や界面活性剤の混合水溶液中に分散し、本懸濁液を液滴形成装置にて液体室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 を含有する顆粒（G-MRP; Granulated-Microparticle）を調製した。

得られた MRP 及び G-MRP について物理化学的特性として粒度分布、水中分散性、結晶性などの評価を行った。電子顕微鏡観察からは MRP は 5～10 μm 程度の球形粒子であった。一方、G-MRP は平均径約 350 μm 程度の粒子径の揃った球形粒子であり、顆粒基材として用いた添加剤の違いによる顆粒形状や表面に違いが見られた。G-MRP は ARP を含有する MRP に水溶性添加剤を加え、滴下凍結乾燥工程を経て顆粒化を行うため、使用する原薬粒子径の影響を受けることのない均一かつ、シャープな粒度分布を有する顆粒が得られる点が特徴である。どの G-MRP もその断面写真から、顆粒内に MRP を包埋した microparticles-in-granule 構造を有していた。その一方で、G-MRP に使用する水溶性添加剤の種類により内包する MRP の水中分散性の違いが見られた。中でもマンニトールを主添加剤とした G-MRP では顆粒が水中にて溶解した後、直ちに MRP を放出し、凝集が回避された単一分散の MRP 懸濁液を再構築することが明らかとなった。MRP の優れた分散性は、顆粒成分の濡れ性と添加剤の分散安定化効果に起因するものと推察された。MRP および G-MRP の結晶性の評価からは、ARP および PLGA が分子的に相互作用することに起因して、PLGA のガラス転移温度（ T_g ）の上昇が見られ、MRP の熱安定性が改善されることが示唆された。またその T_g は、G-MRP 調製時の液体室素への滴下凍結及び凍結乾燥工程を経ても変化はなく、両者間の相互作用は G-MRP においても維持されていることが確認された。

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、国内では 2000 年代以降プレフィルドシリンジ製剤として開発される注射用医薬品が増加している。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）が動き出す力（初期摺動応力）、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力（摺動応力）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。懸濁粒子が注射針を閉塞するリスクを抱える懸濁性注射製剤においては、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。そこで PLGA 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を確立することを試みた。すなわち注射シリンジを可動型応力試験装置に挟み込み、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 試料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た。また薬物含量が低く PLGA 比率の高い MRP から成る G-MRP 顆粒を用いた放出試験からは、MRP からの ARP 放出が 1 週間にわたり持続することが確認され、G-MRP が長期持続性注射製剤として設計可能であることが示された。

最近では、長期持続性注射製剤においても多くが、PLGA から成る MRP 粉体を注射用シリンジにあらかじめ充てんされたプレフィルドシリンジ製剤として市場に提供されている。その製造方法は、MRP を含むバルク粉末を無菌的にシリンジに充てんする場合、専用の精密秤量充てん設備が必要である。別の方法としては、MRP を含む懸濁薬液をシリンジに充てんし、シリンジごと凍結乾燥する製造方法が知られているが、MRP の均一な懸濁性維持のための専用設備が必要とされる。このように、PLGA 製剤は MRP の物性から生じる種々の課題を専用設備にて解消しているのが現状である。一方、本研究で得られた G-MRP は、MRP に粒子加工を施したことにより粉体物性が優れた顆粒形状へと設計することで特殊な製造設備を必要とせず、プレフィルドシリンジ製剤への自動充てんにも対応できることが示された。

以上、本研究にて得られた知見は、噴霧乾燥法と滴下凍結乾燥法を組み合わせた製造技術にて水中分散性及び注射投与時の摺動性に優れた PLGA 製剤が設計できることを示している。今後、本技術が長期放出持続性注射剤の開発手法として、製薬産業で実用化されることが大いに期待される。

論文審査の結果の要旨

生体適合性、生体内分解性に優れたポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA; Polylactic acid-glycolic acid copolymer）微粒子を含む懸濁性注射製剤は、長期療法における持続性製剤として市場に供給されている。4～24 週間に 1 回の注射で効果が持続するため、患者の QOL 向上に大いに貢献している。しかしながら PLGA マイクロ粒子は注射液中で凝集し、臨床投与の際、注射針を閉塞する危険性を有している。そこで本研究では、噴霧乾燥法にて得た統合失調症治療薬含有 PLGA マイクロ粒子（MRP）を滴下凍結乾燥法にて二次加工し、MRP 粒子を包埋した顆粒（G-MRP）を設計した。水中で MRP 粒子が速やかに分散するよう処方を検討し、顆粒基剤として水溶性添加剤のマニトールと分散補助剤のポリビニルアルコール（PVA）配合した最適製剤を設計した。本 G-MRP を注射液中に投入した際、PLGA 粒子は数 10 秒以内に個々の粒子が一次分散し、静置しても凝集することのない高い分散機能を有していることを示した。また、G-MRP をシリンジ内にて溶解し、生じた PLGA マイクロ粒子懸濁液を臨床投与する際の通針状態を定量化するため、薬液の吐出時にプランジャー（押し子）にかかる応力を測定する試験（摺動試験）を確立し、通針性について評価した。G-MRP では対照の注射用水と同程度の低い摺動応力となり、優れた通針性を有していることを示した。また G-MRP 顆粒の放出試験により、MRP からの薬物放出が 1 週間維持され、G-MRP が長期持続性注射製剤として設計可能であることを明らかにした。これらの成果は、持続性製剤としての PLGA 粒子懸濁注射剤の開発において、有益な情報を提供するものと考えられる。

以上より、本論文は学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを妥当なものと判断する。