

医薬品の3Dプリント製造技術に求められる新規製剤処方に関する基盤研究

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 講師

田上 辰秋

1. テーマ設定の背景

3Dプリンターは、考案した形状のものを造形するための「ものづくり」の機械として広く知られており、産業分野においてすでに実用化されている。製薬業界では、2015年8月に3Dプリンターで製造した錠剤が米国で認可されたことから、新しい医薬品の製造法として期待されており、最近欧米を中心として研究が活発化している。

製薬工場で画一的に大量生産されている錠剤には満たせないニーズを3Dプリンター医薬品は、満たすことができるものとして期待されている。例えば、柔軟性の高さ・省スペースという利点から、個々の患者に密着したオーダーメイドの錠剤・医薬品を製造する機械として期待されている。

筆者らのグループは、熱溶融積層（FDM）方式3Dプリンターや半固形押出方式3Dプリンターを用い、日本の薬学分野では先駆けて、3Dプリンター医薬品について研究を積み重ねてきた。3Dプリンターは、現在複数の種類・方式が存在し、使用する材料によって3Dプリンターの種類が異なる。このため、各3Dプリンターに応じた材料・製剤処方の選定が重要となってくる^{1) 2)}。

本研究の目標は、3Dプリンターが様々なシーンで使用されることを想定し、様々な剤形の医薬品（錠剤・坐薬・フィルム剤ほか）を作製する上で、3Dプリントに求められる材料の性質（インク組成。製剤学では製剤処方と呼ぶ）を探究することである。

2. 素形材分野との関連性

本研究は、産業分野で発達してきた3Dプリンター技術と素形材分野の内容を、薬学の製剤工学

（製剤学）分野のオーダーメイド医薬品の製造法に適用していく研究内容であり、異分野融合型の研究として位置づけられる。

3. 研究開発の成果

3Dプリンターを用い、医薬品を造形・製造するのに適した製剤処方に関する知見を蓄積し医薬品モデルの作製を行ってきた（図1は、3D CADソフトでデザインした坐薬の外殻と断面図の例。外殻に穴を施したり、多層にすることで薬物放出の量・速度・タイミングを制御できることを見出した）。

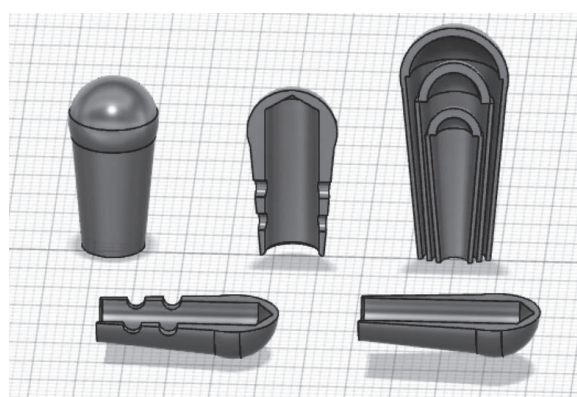


図1 筆者が3D CADソフトでデザインしたオーダーメイド医薬品の例

FDM方式3Dプリンターを用いた研究では、ポリマー企業との共同研究により、純度が高められたポリマーとフィラメントに適した柔軟性を持つ「医療用ポリビニルアルコール（PVA）フィラメント」を用い、高含量の薬物分子をアモルファスの状態でフィラメントに含浸させる方法を開発した。PVAを有機溶媒で膨潤させて薬物を含浸させたり、PVAのガラス転移温度付近で加温したりすることで、薬物が含浸される量が顕著に改善することを発見した³⁾。3Dプリント条件が錠

剤の成形性に与える影響や⁴⁾、薬物の体内吸収を緻密に制御するための、複合型錠剤⁵⁾やユニークな内部構造の坐薬⁶⁾(図1)に関する基礎研究を行ってきた。

また、半固形押出方式3Dプリンター(3Dバイオプリンター:もともとは細胞含有ハイドロゲルを材料として組織工学分野に研究利用されている)を応用して、温度に弱い薬物やバイオ医薬品に応用可能な錠剤の製造方法を示した⁷⁾。口腔内に貼るためのフィルム剤を開発し、患者の疾患部位・程度に応じた形状のフィルムを作製し報告を行っている⁸⁾。

4. 訴求点

3Dプリンターの利点(様々な大きさ・形状・構造をその場で作製できる)を活かすことで、医薬品中の薬物量・薬物放出速度・放出タイミングを、患者に応じてオンデマンドで制御できることが当該研究の特徴として挙げられる。特に、複合型錠剤の生産やマトリョーシカ型の複雑な構造の坐剤外殻の製造(間欠型の薬物放出を期待)は、製薬企業では製造が非常に困難である一方で、3Dプリンターで容易に製造できるため、新しい製造方法として期待できる⁶⁾。

3Dプリンターをオーダーメイド医薬品の製造に応用したいと考えるに至った経緯として、「大量生産された医薬品では満たされない、確固たるニーズが存在すること」が理由として挙げられる。例えば、小児製剤の多くは小児用規格がないため(6-7割)、大人用の錠剤やカプセルを壊し苦味の露出した粉末として提供されることがあるため問題となっている。このため、もし小児が服用しやすい苦味を封じ込めた製剤や小児が好む色・形状のものを3Dプリンターで効率的に作り出せたら、有用となることは間違いないといえる。

参考文献

1) 田上 辰秋, 尾関 哲也. 「3Dプリンター医薬品・錠剤の研究に関する最近のトピックス〜アカデミアの立場から〜」 PHARM TECH

JAPAN. 36 (5) : 145-152 (2020).

- 2) 田上 辰秋, 尾関 哲也. 「取り巻く話題: 製剤分野における3Dプリント技術の活用: 3Dプリンター錠剤・医薬品に関する最近の話題」製剤機械技術会誌 27 (1) : 57-62 (2018).
- 3) Tagami T, Kuwata E, Sakai N, Ozeki T. Drug Incorporation into Polymer Filament using Simple Soaking Method for Tablet Preparation using Fused Deposition Modeling. Biol Pharm Bull. 42: 1753-1760 (2019).
- 4) Tagami T, Fukushige K, Ogawa E, Hayashi N, Ozeki T. 3D printing factors important for the fabrication of polyvinylalcohol filament-based tablets. Biol Pharm Bull. 40 (3): 357-364 (2017).
- 5) Tagami T, Nagata N, Hayashi N, Ogawa E, Fukushige K, Sakai N, Ozeki T. Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler. Int J Pharm. 543 (1-2): 361-367 (2018).
- 6) Tagami T, Hayashi N, Sakai N, Ozeki T. 3D printing of unique water-soluble polymer-based suppository shell for controlled drug release. Int J Pharm. 568: 118494 (2019).
- 7) Tagami T, Ando M, Nagata N, Goto E, Yoshimura N, Takeuchi T, Noda T, Ozeki T. Fabrication of naftopidil-loaded tablets using a semi-solid extrusion-type 3D printer, and the characteristics of the printed hydrogel and resulting tablets. J Pharm Sci. 109: 907-913 (2019).
- 8) Tagami T, Yoshimura N, Goto E, Noda T, Ozeki T. Fabrication of muco-adhesive oral films by the 3D printing of hydroxypropyl methylcellulose-based catechin-loaded formulations. Biol Pharm Bull. 42 (11): 1898-1905 (2019).