

3Dプリンターを用いた  
個別化OTC医薬品の開発に関する基盤技術の確立

静岡県立大学薬学部創剤科学分野 助教

きむら しんいちろう  
木村 晋一郎

# 3D プリンターを用いた 個別化 OTC 医薬品の開発に関する基盤技術の確立

静岡県立大学薬学部創剤科学分野 助教 木村 晋一郎

## 分担研究者

静岡県立大学薬学部創剤科学分野 教授 近藤 啓  
静岡県立大学薬学部創剤科学分野 准教授 岩尾 康範

(〒 422-8526 静岡県静岡市駿河区谷田 52-1 TEL:054-264-5610)

## 要旨

本研究では、熱溶融積層方式 3D プリンターを用いて、直径 7 mm 程度の小型で、側面にくぼみを有する錠剤を造形し、高齢者においても服用しやすく、掴みやすい錠剤の開発を試みた。薬物にはアセトアミノフェン、ポリマーにはヒドロキシプロピルセルロースを用い、これらの混合物から成るフィラメントを調製し、このフィラメントを用い、3D プリンターによる造形を行った。まず、直径 7 mm の平型円形錠のデザインを用いて、3D プリンターの操作因子であるノズル温度およびノズル移動速度を変化させながら造形を行い、製造条件の最適化を試みた。その結果、ノズル温度を 170° C、ノズル移動速度を 50 mm/sec とすることで、個々の錠剤間でのバラツキが少なく、モデル通りの錠剤を得ることが出来た。この最適製造条件を用いて、錠剤側面にくぼみを有する錠剤を造形し、この錠剤を被験製剤として、健康成人を対象として使用性（掴みやすさ）の評価を行った。その結果、高齢者疑似体験装具を装着して評価を行った場合に、取り扱いやすさの Visual Analogue Scale 値が直径 7 mm の平型円形錠と比較し、錠剤側面に 1 mm、曲率半径 3.5 mm のくぼみ（括れ部の長さ:5 mm）を有する錠剤において有意に低下した。以上より、3D プリンターを用いることで、直径 7 mm 程度の小型であっても、側面にくぼみをつけることにより、高齢者においても掴みやすく、取り扱いしやすい錠剤を開発できることが示唆された。

## 1. 調査研究目的

現在、日本は人口の 3 分の 1 が 60 歳以上という超高齢社会を迎えている 1)。高齢者は若年者に比較して、慢性疾患の罹患者が多く、より多くの薬剤を服用する傾向がある 2)。し

かしながら、高齢者は生理的、また病的老化に伴い嚥下機能が低下していることから大きな錠剤では服用しづらく、このことは服薬アドヒアランスに影響を及ぼすと考えられる 3)。その一方で、高齢者は手指の巧緻性も低下していることから、錠剤が小さい場合には握みにくく、取り扱いづらくなることが報告されている 4)。したがって、高齢者に対しては、小型でありながら握みやすい製剤が求められている。

3D プリンターは、デジタルデータに基づき 3 次元の造形を行う装置であり、建築、航空宇宙、医療など様々な分野で応用されている 5-7)。形状、大きさ等を computer-aided design (CAD) 上で変更することで、個々の患者に合わせて投与量や薬物放出速度等を調整した製剤を容易に調製可能であることから、薬学分野においても個別化医療を推進する有用なツールとして注目されている 8-10)。したがって、3D プリンターを用いることで、握みやすいように形状を工夫した製剤も容易に造形できるものと考えられる。

以上の背景のもと、本研究では、3D プリンターを用い、高齢者においても服用しやすいとされる、直径 7 mm 程度の大きさで 3)、患者の指先に合わせたくぼみを有する形状の錠剤を造形し、指との接触面を増やすことで、小型であっても握みやすい製剤を開発することを目的とした。3D プリンターには、熱溶融積層方式 (FDM) の 3D プリンターを用いた。FDM 3D プリンターは、フィラメントと呼ばれる熱可塑性樹脂をヒーターで加熱しノズルを通して吐出させ、造形テーブル上に層状に積み重ねて造形する方法であり、小型かつ安価であり、利用できる材料の選択肢が多いなどの理由から、医薬品製剤化研究に汎用されている 11)。本研究では、モデル薬物にアセトアミノフェン (APAP)、ポリマーにヒドロキシプロピルセルロース (HPCSL) を用いて、これらの混合物から成るフィラメントを調製し、このフィラメントを用い、3D プリンターにて錠剤の造形を行った。まず、直径 7 mm の平型円形錠のデザインを用いて、3D プリンターの造形における操作因子 (ノズル温度およびノズル移動速度) を変化させながら錠剤の造形を行い、得られた錠剤の錠剤特性を評価することで、製造条件の最適化を行った。つづいて、この最適条件において、錠剤側面にくぼみを有する錠剤を造形し、得られた錠剤の錠剤特性を評価するとともに、高齢者が錠剤を取り扱うことを想定し、健康成人を対象に、高齢者疑似体験装具を装着した状態で、錠剤の使用性を評価した。

## 2. 調査研究方法

### 2-1 実験材料及び方法

ポリマーとして HPCSL (日本曹達株式会社, 東京)、モデル薬物として APAP (岩城製薬株式会社, 東京) を使用した。

### 2-2 錠剤の調製 (Scheme 1)

### 2-2-1 フィラメントの調製

HPLCSL 90 g と APAP 10 g を、チャック付きポリ袋内で、混合した。この混合物にエタノール 10 g を加え乳棒、乳鉢にて造粒し、棚式乾燥機にて 50° C で、一晚乾燥した。乾燥した試料を一軸エクストルーダー (FIRABOT ORIGINAL 110 vac version, Filabot, Vermont, USA) に投入し、直径 1.75 mm のノズルを用いて、温度 140° C、スクリュウ速度 35 rpm にて溶融混練物を押し出し、フィラメントを調製した。

### 2-2-2 錠剤設計及び 3D プリンティング

錠剤のデザインは、3D CAD ソフト (123D Design, Autodesk, USA) を用いて行った。直径 7.0 mm、厚み 3.0 mm の平型円形錠のデザインを基本とし (Fig. 1, F1)、錠剤側面に、1 mm、曲率半径 3.5 mm のくぼみを有する (括れ部の長さが 5 mm となる) デザイン (Fig. 1, F2)、錠剤側面に、1.5 mm、曲率半径 3.5 mm のくぼみを有する (括れ部の長さが 4 mm となる) デザイン (Fig. 1, F3)、合計 3 つのデザインを用いた。CAD でデザインした錠剤のデータは stl 形式に変換し、スライサーソフト (CURA software, Ultimaker, Netherlands) で G コードに変換した。この G コードデータに基づき、FDM3D プリンター (Value3D MagiX MF-2200D, 武藤工業株式会社, 東京) を用いて錠剤を造形した。最初に、F1 のデザインを用い、ノズル温度を 160° C - 180° C、ノズル移動速度を 50, 80 mm/sec の範囲で変化させながら、錠剤の造形を行い、製造条件の最適化を行った。その後、ノズル温度 170° C、ノズル移動速度 50 mm/sec の条件で、F2 および F3 のデザインを用いて錠剤の造形を行った。なお、その他の操作条件は、ノズル直径: 0.4 mm、造形テーブル温度: 50° C、積層ピッチ: 0.2 mm、内部充填率: 100%、外壁厚さ: 0.4 mm とした。

### 2-3 錠剤特性評価

造形された各錠剤 10 錠につき、直径、厚みを Degimatic caliper (株式会社ミットヨ, 神奈川, 日本) を用いて測定した。質量を電子天秤 (AT200, Mettler-Toledo, Columbus, OH, USA) にて測定した。

### 2-4 錠剤の使用性評価 (健康成人による錠剤の掴みやすさの評価)

F1, F2 および F3 を被験製剤として、錠剤の掴みやすさを評価した。健康成人 9 名 (男性 7 名, 女性 2 名, 平均年齢 22.2 ± 0.9 歳) を対象とし、ランダム化クロスオーバー・オープン試験により行った。被験製剤の評価順序についてラテン方格法により被験者をランダムに割り付けた。被験者は、各錠剤 10 錠を一錠ずつ移動させ、全錠剤の移動時間を測定した。移動終了後、被験者は最も取り扱い困難な場合を 100 とした Visual Analog Scale (VAS, 0: 困難ではない ~ 100: 非常に困難である) により被験製剤の取り扱いやすさを評価した。Fig. 2 に実際に試験に使用した VAS 評価シートを示す。また、高齢者疑似体験装具 (うらしま太郎, 長寿社会文化協会, 東京) を着用した状態にて、同様の試験を実施した。高齢者

疑似体験装具は、成人が高齢者の状態を疑似的に体験できるように作られた装具であり、本研究においては、ゴーグル、肘サポーター、手首おもり、グローブを着用した状態で試験した (Fig. 3)。ゴーグルは加齢によって生じる白内障を再現しており、色覚変化や視野狭窄を体験させる。肘サポーターや手首おもりは筋力の衰えによる動作の緩慢さを、グローブは手指の機能低下を再現する。以下、装具を着用しない場合を“装具無”，着用した場合を“装具有”と表記した。

## 2.5 統計

統計解析は、統計解析ソフト JMP (JMP14, SAS Institute Japan 株式会社, 東京) を用いて行った。移動時間及び VAS 値について、対応のある t 検定を行った。全ての統計解析において、危険率を Bonferroni 補正し、 $p < 0.017$  を有意差ありとした。

## 3. 調査研究成果及び考察

### 3-1 錠剤製造条件の最適化

最初に、平型円形錠のデザインを用い (Fig. 1, F1), ノズル温度  $160^{\circ}\text{C}$ , ノズル移動速度  $80\text{ mm/s}$  の条件にて錠剤の造形を行ったところ、錠剤表面に  $0.5\text{ mm}$  程度の穴が複数認められた (Table 1)。また、錠剤特性を評価したところ、錠剤質量は、 $117.3 \pm 9.3\text{ mg}$  と、標準偏差が大きかった。この錠剤の外観や錠剤特性の結果は、ノズルからの溶融物の吐出量が少なく、また、ノズル移動速度が速く造形が安定しなかったためと考えられた。そこで、ノズル温度、ノズル移動速度を変化させながら造形を行い、製造条件が錠剤の造形に及ぼす影響を明らかにし、製造条件の最適化を試みた。まず、ノズル移動速度を  $80\text{ mm/s}$  に固定し、ノズル温度を  $170, 180^{\circ}\text{C}$  と変化させながら、錠剤の造形を行った。 $160^{\circ}\text{C}$  において、錠剤の表面に観察された穴は  $170^{\circ}\text{C}$ ,  $180^{\circ}\text{C}$  においては認められず、滑らかな表面を有していた (Table 1)。錠剤特性においては、温度による違いは認められなかったが、いずれの錠剤においても、錠剤質量の標準偏差は大きかった ( $170^{\circ}\text{C}$ :  $117.9 \pm 12.6\text{ mg}$ ,  $180^{\circ}\text{C}$ :  $118.7 \pm 11.8\text{ mg}$ )。つづいて、ノズル移動速度を  $50\text{ mm/s}$  に変更し、温度条件を  $160$  から  $180^{\circ}\text{C}$  の間で変化させながら造形を行った。その際に得られた錠剤の外観および錠剤特性を Table 2 に示す。 $160^{\circ}\text{C}$  および  $170^{\circ}\text{C}$  においては、滑らかな表面形状を有する錠剤が得られた。また、錠剤特性については、質量の標準偏差は  $80\text{ mm/sec}$  の同温度の時と比較し、小さくなり、個々の錠剤間のバラツキは小さくなった。 $170^{\circ}\text{C}$  においては、直径及び厚みが CAD のデザインに最も近い値となった。一方、 $180^{\circ}\text{C}$  においては、錠剤の形状が崩れ、直径の標準偏差が大きくなった。これは、ノズル温度の上昇により溶融物の粘性が低下した上に、ノズル移動速度が低下したことで、積層される溶融物の量が過剰になったためと考えられた。以上より、ノズル温度  $170^{\circ}\text{C}$ , ノズル移動速度  $50\text{ mm/s}$  の条件で 3D プリン

ティングを行うことにより、直径7 mmにおいても、CADによるデザイン通りで、滑らかな錠剤表面を有し、個々の錠剤間の大きさのバラツキの小さい錠剤を得られることが明らかとなった。

### 3-2 形状の異なる錠剤の造形

7 mm 径の平型円形錠を基本とし、その錠剤側面にくぼみを付けたデザインを用い (Fig.1, F2, F3), 3-1 にて最適化した製造条件にて錠剤を造形した。得られた錠剤の外観および錠剤特性を Table 3 に示す。得られた錠剤は、厚み、長径、括れ部の長さにおいて、平型円形錠よりもデザインからの乖離は大きかったが、くぼみ (括れ) を有するという複雑なデザインであっても、ほぼデザイン通りの形状の錠剤を得ることが出来た。

### 3-3 錠剤の使用性評価 (錠剤の掴みやすさの評価)

3-1 において最適化した条件にて製造した F1, F2 および F3 を被験製剤として、健康成人による錠剤の使用性評価 (掴みやすさの評価) を行った。装具無、装具有の状態での被験者が 10 錠の錠剤の移動に要した時間を Fig. 4 に、取り扱いやすさの VAS 値を Fig. 5 に示した。装具無の場合、各錠剤間で移動時間に大きな違いは認められなかった (F1:12.10 秒, F2:11.01 秒, F3:11.18 秒)。装具有の場合、装具無の場合と比較し、いずれの錠剤も移動時間が長くなった (F1:23.77 秒, F2:20.35 秒, F3:18.43 秒)。また、各錠剤間で有意差は認められなかったものの、くぼみを有する錠剤の方が、平型円形錠と比較し、移動時間が短くなる傾向が認められた。錠剤の取り扱いのしやすさについて VAS 評価を行ったところ、装具無の場合、錠剤間で大きな違いは認められなかった (F1:11.86, F2:8.11, F3:9.88)。装具有の場合、装具無の場合と比較しいずれの錠剤も VAS 値は大幅に増加し (F1:79.25, F2:64.93, F3:53.13)、高齢者疑似体験装具を着用することで、被験者が錠剤を取り扱いづらくなると感じることが示された。各錠剤間での VAS 値を比較したところ、くぼみを有する錠剤の方が、平型円形錠と比較し、低値を示し、特に、F2 は、F1 と比較し有意に低値を示した ( $p=0.0082$ )。このことから、くぼみを有する錠剤の方が、被験者が錠剤を取り扱いやすいと感じたことが示された。

## 4. まとめ

以上より、3D プリンターを用いることで、直径 7 mm 程度の小型であっても、側面にくぼみをつけることにより、高齢者においても掴みやすく、取り扱いしやすい錠剤を開発できることが示唆された。3D プリンターは、内部充填率や外壁の厚みを変更した造形物を造形でき、このことを利用することで、薬物放出速度を調整することも可能となる。今後、本製剤の内部充填率や外壁の厚みを変更することにより、個々の患者の代謝機能に合わせて薬物放出速度を調整した製剤を造形することで、嚥下機能、手指の巧緻性、代謝機能の

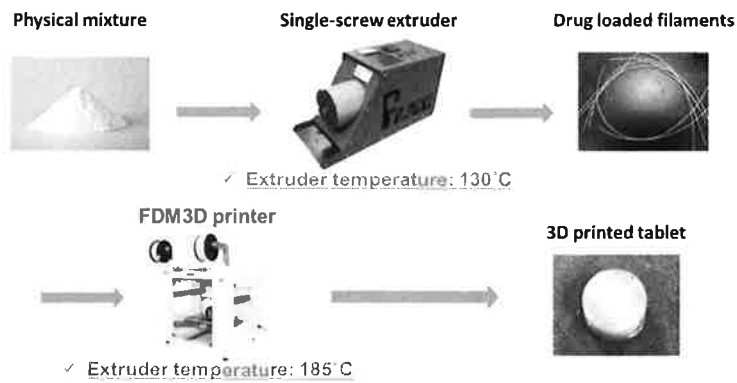
低下した高齢者においても安心して使用できる医薬品を提供できるものと考えられる。

## 5. 調査研究発表（口頭又は誌上発表）

本研究について、第65回日本薬学会東海支部大会にて発表予定である。

## 6. 引用文献

- 1) 平成30年版高齢者白書, 内閣府
- 2) 橋本隆男, 2006, 高齢者の服薬の実態と剤形に対する意識調査. *Ther Res*, 1219-1225.
- 3) 三浦宏子, 荻安誠, 2007, 錠剤の大きさが虚弱高齢者の服薬に与える影響—服薬模擬調査による検討—. *日本老年医学会誌*, 627-633.
- 4) 大嶋耐之, 堀真也, 毎日千恵子, 宮本悦子, 2006, 内用固形製剤の服用しやすさ, 掴みやすさに及ぼす製剤の大きさ・形状の影響 (第1報): 高齢者と学生の比較. *医療薬学*, 842-848.
- 5) Schutter G. D., Lesage K., Mechtcherine V., Nerella V. N., Habert G., Agusti-Juan I., 2018, Vision of 3D printing with concrete -Technical, economic and environmental potentials. *Cem., Concr., Res.*, 112, 25-36.
- 6) Witze A., 2014. NASA to send 3D printer into space. *Nature*. 513 (7517), 156, doi: 10.1038/513156a.
- 7) Shui, W., Zhou, M., Chen, S., Pan, Z., Deng, Q., Yao, Y., Pan, H., He, T., Wang, X., 2017. The production of digital and printed resources from multiple modalities using visualization and three-dimensional printing techniques. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 12, 13-23.
- 8) Scoutaris, N., Ross, S.A., Douroumis, D., 2018. 3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharm. Res.* 35, 1-11.
- 9) Natalja G., Jenny H., Harri J., Ermei M., Jarno S., Niklas S., 2016. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *Eur. J. Pharm. Sci.* 90, 53-63.
- 10) Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martinez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., Basit, A.W. 2015, 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Mol. Pharm.*, 12, 4077-4084.
- 11) Sandler, N., Preis, M., 2017. Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, 37, 1070-1080.



Scheme 1. Schematic illustration of the fabrication of 3D printed tablet.

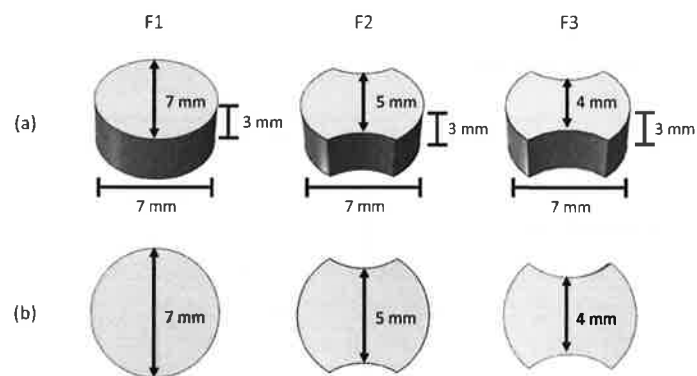


Fig. 1. Design of 3D printed tablets. (a) oblique view, (b) top view

VAS シート

被験者番号 : ※ここには何も記入しないでください。  
 〈 装具 , 処方 〉

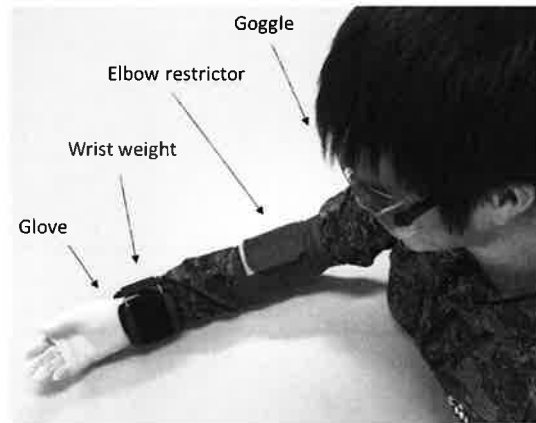
○錠剤の取り扱いやすさ (VAS)

困難でない 非常に困難である

\_\_\_\_\_




Fig. 2. Visual analogue scale to evaluate the ease of handling tablets. Same seat was used for the studies of healthy volunteers with and without the equipment.








**Fig. 3. Photo of wearing equipment for simulated experience of elderly.**

**Table 1. Characteristics of 3D printed tablets fabricated using nozzle temperatures ranging from 160 to 180°C (Nozzle speed: 80 mm/s)**

Temperature (°C)	160	170	180
Nozzle speed (mm/s)	80	80	80
Appearance			
Thickness (mm)	2.79±0.09	2.84±0.10	2.83±0.12
Diameter (mm)	6.85±0.17	6.89±0.14	6.88±0.16
Weight (mg)	117.3±9.3	117.9±12.6	118.7±11.8



Each point represents the mean ± S.D. (n=10).

**Table 2. Characteristics of 3D printed tablets fabricated using nozzle temperatures ranging from 160 to 180°C (Nozzle speed: 50 mm/s)**

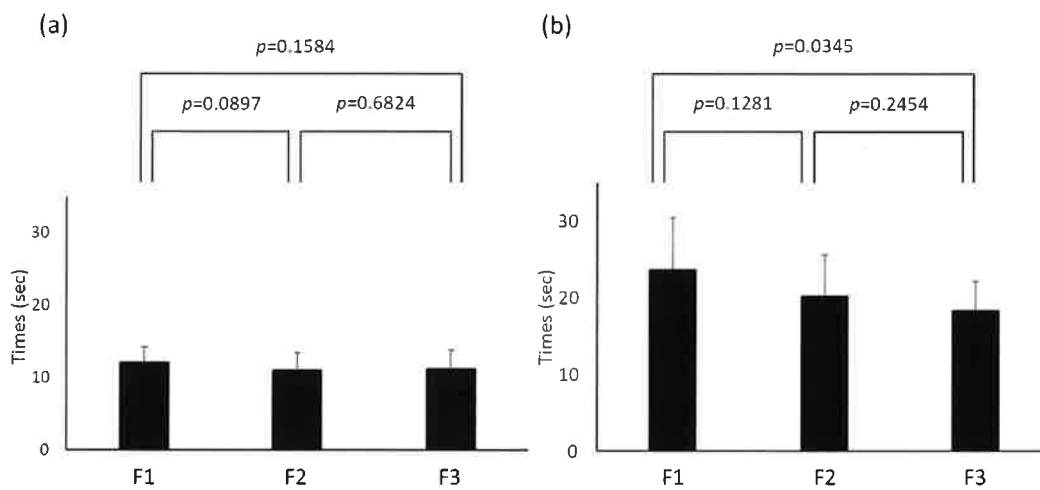
Temperature (°C)	160	170	180
Nozzle speed (mm/s)	50	50	50
Appearance			
Thickness (mm)	2.79±0.04	3.02±0.04	3.08±0.12
Diameter (mm)	6.96±0.17	7.00±0.07	7.02±1.25
Mass (mg)	124.0±5.7	133.2±5.4	146.8±7.1

Each point represents the mean ± S.D. (n=10).

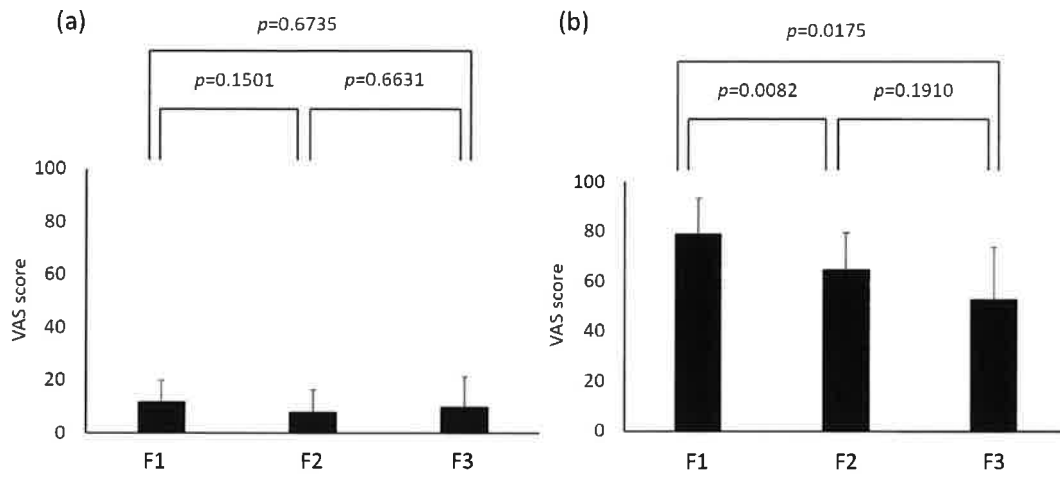
**Table 3 Characteristics of constricted shape tablets (F2 and F3)**

	F2	F3
Appearance		
Thickness (mm)	3.10±0.06	3.19±0.07
Major axis (mm)	6.88±0.12	7.04±0.12
Length of constricted part (mm)	5.20±0.05	4.28±0.10
Mass (mg)	104.8±8.7	95.0±7.6

Each point represents the mean ± S.D. (n=10).



**Fig. 4 Amount of time required for moving F1, F2 and F3 without equipment (a) and with equipment (b).** Each column presents the mean ± S.D. for 9 subjects. Each pair of samples was analyzed separately and compared using paired *t*-test with Bonferroni correction.  $p < 0.017$  was considered significant.



**Fig. 5** Visual analogue scale (VAS) score for handling F1, F2 and F3 without equipment (a) and with equipment (b). Each column presents the mean  $\pm$  S.D. for 9 subjects. Each pair of samples was analyzed separately and compared using paired  $t$  test with Bonferroni correction.  $p < 0.017$  was considered significant.