

公益社団法人
日本薬剤学会第32年会

医療価値を創造する製剤技術の世界へ

年会長 肥後 成人（久光製薬株式会社）

会 期：2017年5月11日（木）～13日（土）

会 場：大宮ソニックシティ（さいたま市大宮区）

<http://www.knt.co.jp/ec/2017/apstj32/>

日本薬学会第 32 年会 組織委員会

【会長】

今井 輝子 (熊本大学薬学部)

【年会長】

肥後 成人 (久光製薬株式会社)

【組織委員】

シンポジウム担当：

徳留 嘉寛 (城西大学薬学部)
加藤くみ子 (国立医薬品食品衛生研究所)
宇都口直樹 (昭和薬科大学)
花輪 剛久 (東京理科大学薬学部)
尾上 誠良 (静岡県立大学薬学部)
柳井 薫雄 (武田薬品工業株式会社)

ラウンドテーブル担当：

川上 亘作 (物質・材料研究機構生体機能材料ユニット)
藤井まき子 (日本大学薬学部)
武田真莉子 (神戸学院大学薬学部)
金 淳二 (小野薬品工業株式会社)

プログラム担当：

楠原 洋之 (東京大学大学院薬学系研究科)
森部久仁一 (千葉大学大学院薬学研究院)
上田 秀雄 (城西大学薬学部)
登美 斉俊 (慶應義塾大学薬学部)
金澤 秀子 (慶應義塾大学薬学部)

財務担当：

中上 博秋 (日本ジェネリック株式会社)
奥村 睦男 (興和株式会社)

運営担当：

藤堂 浩明 (城西大学薬学部)
松元 一明 (慶應義塾大学薬学部)
出口 芳春 (帝京大学薬学部)
井上 勝央 (東京薬科大学)
前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科)

アドバイザー：

高島 由季 (東京薬科大学)
佐々木忠徳 (昭和大)

板井 茂 (静岡県立大学薬学部)
杉林 堅次 (城西大学、城西国際大学)
箱守 正志 (アステラス製薬株式会社)
山口 幸也 (武州製薬株式会社)
木村 章男 (参天製薬株式会社)
丸山 一雄 (帝京大学薬学部)
伊藤 清美 (武蔵野大学薬学研究所)
山下 富義 (京都大学)
山下 伸二 (摂南大学薬学部)
菊池 寛 (エーザイ株式会社)
斉藤 徹 (旭化成ケミカルズ株式会社)
高橋 嘉輝 (沢井製薬株式会社)

事務局：

道中 康也 (久光製薬株式会社)
徳本 誠治 (久光製薬株式会社)
石垣 賢二 (久光製薬株式会社)

(順不同、敬称略)

日本薬剤学会第 32 年会の開催にあたって

この度、日本薬剤学会 第 32 年会を 2017 年 5 月 11 日（木）～ 13 日（土）の 3 日間、大宮ソニックスシティにおいて開催することとなりました。

薬剤学は、医薬品が安全に、有効に、かつ使いやすく設計されることにより、すべての人々の健康な生活を確保するための学問です。本邦が少子高齢化社会へと進む中、医薬品の開発、製造および適正使用までを担う本学会への期待はますます大きくなっています。最近では、多くの疾患の原因が遺伝子レベルで明らかになりつつあり、これまでの低分子やペプチド医薬品に加え、抗体医薬や核酸医薬など薬物治療は多様化し、標的部位も細胞や分子レベルへと、より精密な薬物設計が必要となっています。さらに、これらの薬物の効果を最大限に発揮させながら、有害事象を最小限に抑えた患者さんに対してやさしい製剤へのニーズが高まっています。このような中で、本年会は医療現場で求められる製剤のニーズとそれを満たすための科学との接点を作り出す場を提供することを主題としました。最新の薬剤学のデータや情報をもとに討議することで、医療現場におけるニーズと最新のシーズを融合させるきっかけとなることを期待しています。

本年会ではこれまでの年会と同じく、口頭・ポスターによる一般講演、特別講演、招待講演、各種受賞講演、各種シンポジウム、ラウンドテーブルセッション、ランチョンセミナー、企業展示会等を実施します。特別講演では、腸管吸収の評価系として Caco-2 を開発された Ronald T. Borchardt 先生に、また、招待講演では、腸管免疫システムを活用した経口ワクチンデリバリーシステムの開発を行われている清野宏先生とイオン液体の分子設計および経皮吸収製剤への応用研究を行われている Samir Mitragotri 先生にご講演いただきます。本年会では、特別企画として昨年の熊本地震における現場の薬剤師の先生方の活動について、稲葉一郎先生にポスターにて発表していただきます。起こりうる災害時に薬剤師がどのように医療支援を行えるのか、是非考える場にして頂きたいと思います。熊本地震から早 1 年が経過しました。震災で被災された皆様に心よりお見舞い申し上げますとともに、一刻も早い、そして着実な復興を心からお祈りいたします。

第 32 年会のメインテーマは「医療価値を創造する製剤技術を世界へ」です。グローバル化がうたわれて久しい中、あらためて世界に目を向けた薬剤学会であることを認識し、医療への貢献と世界中の患者さんの QOL 向上を共通の思いとする皆さんと集える事を楽しみにしています。

最後に、本年会の開催に際し、ご支援いただきました永井記念薬学国際交流財団、中富健康科学振興財団、企業、団体、また特別講演、招待講演、教育講演、シンポジウム、ラウンドテーブルセッションのオーガナイザー、座長、演者の皆様、そしてご参加頂ける皆様のご協力に感謝申し上げます。

公益社団法人 日本薬剤学会 第 32 年会
年会長 肥後 成人
(久光製薬株式会社)

目次

日本薬剤学会第32年会 組織委員会	(2)
年会長挨拶	(3)
目次	(4)
日本薬剤学会第32年会 開催概要	(5)
会場へのアクセス	(6)
会場案内	(7)
日本薬剤学会第32年会のお知らせとお願い	(10)
座長へのお知らせ	(12)
最優秀発表者賞・審査員の先生方へのお知らせ	(12)
演者へのお知らせ	(13)
歴代会長・年会長	(15)
日程表 5月11日(木)	(16)
日程表 5月12日(金)	(18)
日程表 5月13日(土)	(20)
プログラム	(23)
年会長講演	2
会長講演	3
特別講演	4
招待講演1～2	5
受賞講演	7
学術シンポジウム1～6	13
特別企画シンポジウム	47
ラウンドテーブルセッション1～5	53
薬学教育シンポジウム	73
医薬品包装シンポジウム	79
学生主催シンポジウム(SNPEE2017)	83
年会特別企画	89
ランチョンセミナー	91
一般演題(口演) 5月11日(木)	105
一般演題(口演) 5月12日(金)	151
一般演題(口演) 5月13日(土)	171
一般演題(ポスター) 5月11日(木)	195
一般演題(ポスター) 5月13日(土)	235
索引	276

日本薬剤学会第 32 年会 開催概要

年会長：肥後 成人(久光製薬株式会社)

会 期：2017 年 5 月 11 日(木)・12 日(金)・13 日(土)

会 場：大宮ソニックシティ

〒 330-8669 さいたま市大宮区桜木町 1-7-5 Tel：048-647-4111

総合受付	ビル棟 B1F	第 1 展示場
クローク	ビル棟 B1F	商談室
第 1 会場	ホール棟 2F	小ホール
第 2 会場	ホール棟 4F	国際会議室
第 3 会場	ビル棟 4F	会議室 401/402
第 4 会場	ビル棟 4F	会議室 403/404
第 5 会場	ビル棟 6F	会議室 602
第 6 会場	ビル棟 6F	会議室 603
ポスター発表会場	ビル棟 B1F	第 1 展示場
企業展示	ビル棟 B1F	第 1 展示場
年会本部	ビル棟 7F	会議室 701

ミキサー

日時：2017 年 5 月 11 日(木) 19:00～21:00

会場：鉄道博物館(さいたま市大宮区大成町 3-47)

懇親会

日時：2017 年 5 月 12 日(金) 19:00～21:00

会場：パレスホテル大宮 4F ローズルーム(さいたま市大宮区桜木町 1-7-5)

関連諸会議

日本薬剤学会理事会

日時：2017 年 5 月 10 日(水) 10:30～12:30

会場：会議室 A ビル棟 7F (702 会議室)

日本薬剤学会評議員会

日時：2017 年 5 月 12 日(金) 12:30～13:30

会場：第 2 会場 ホール棟 4F 国際会議室

日本薬剤学会総会・日本薬剤学会賞授賞式

日時：2017 年 5 月 12 日(金) 14:00～15:20

会場：第 1 会場 ホール棟 2F 小ホール

薬剤学関連教員会議

日時：2017 年 5 月 13 日(土) 12:45～13:45

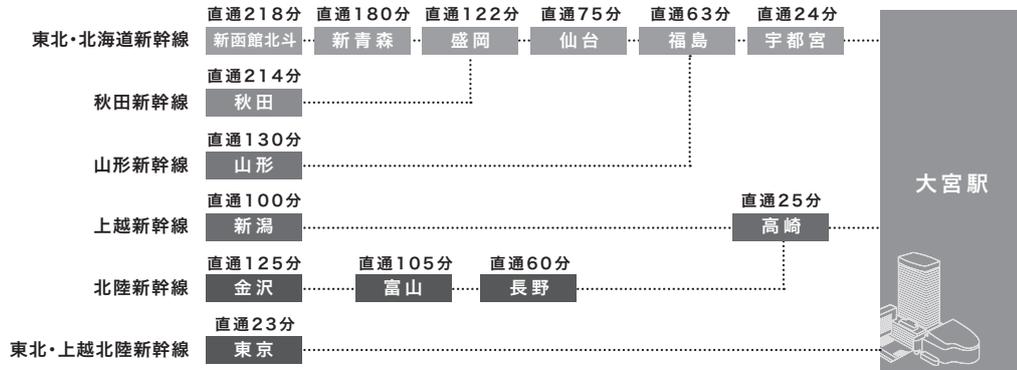
会場：第 2 会場 ホール棟 4F 国際会議室

会場へのアクセス

大宮ソニックシティ

〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 1-7-5 Tel : 048-647-4111

■新幹線で：

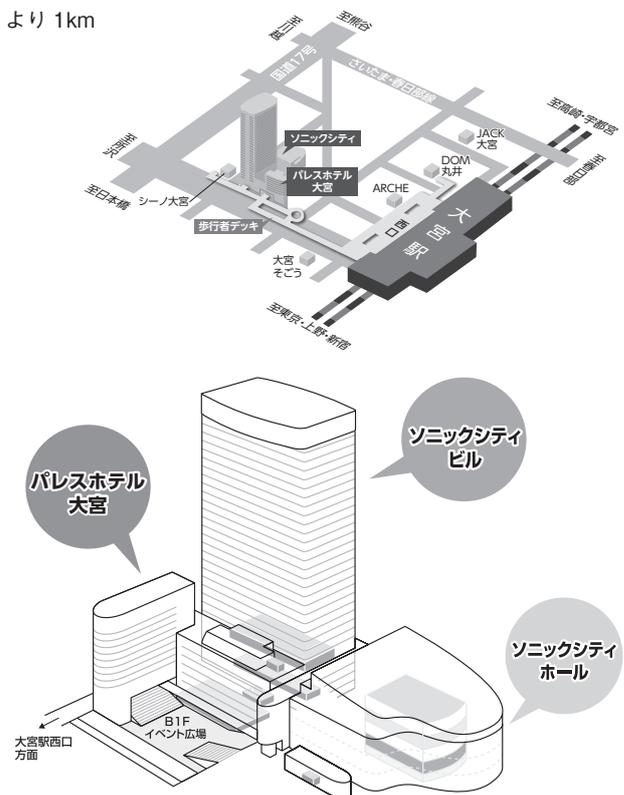
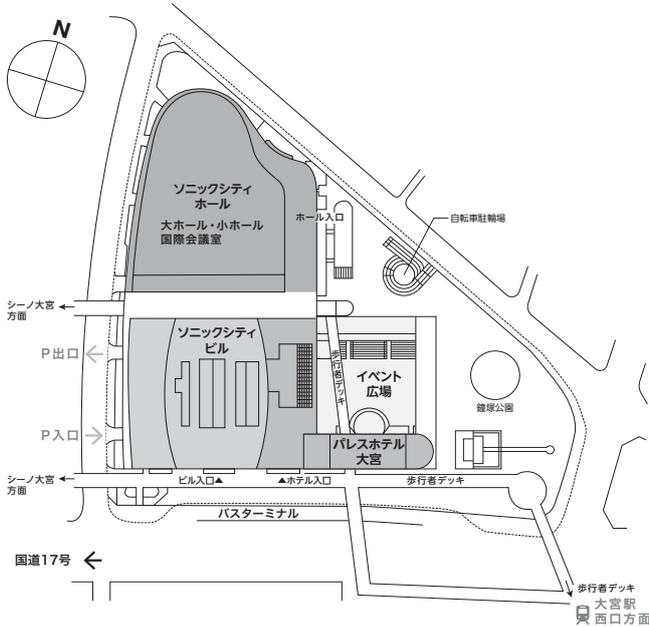


■在来線で：

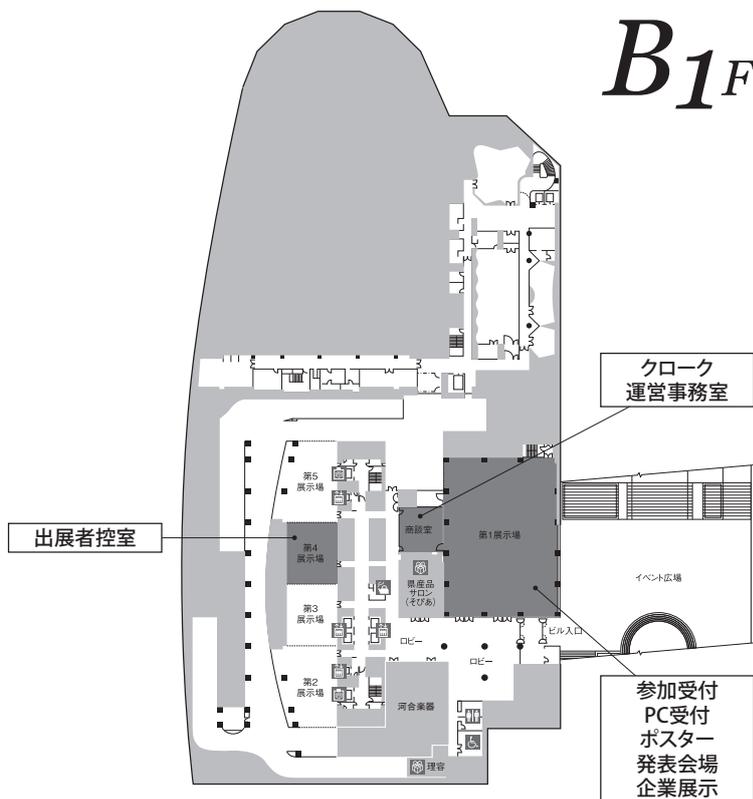
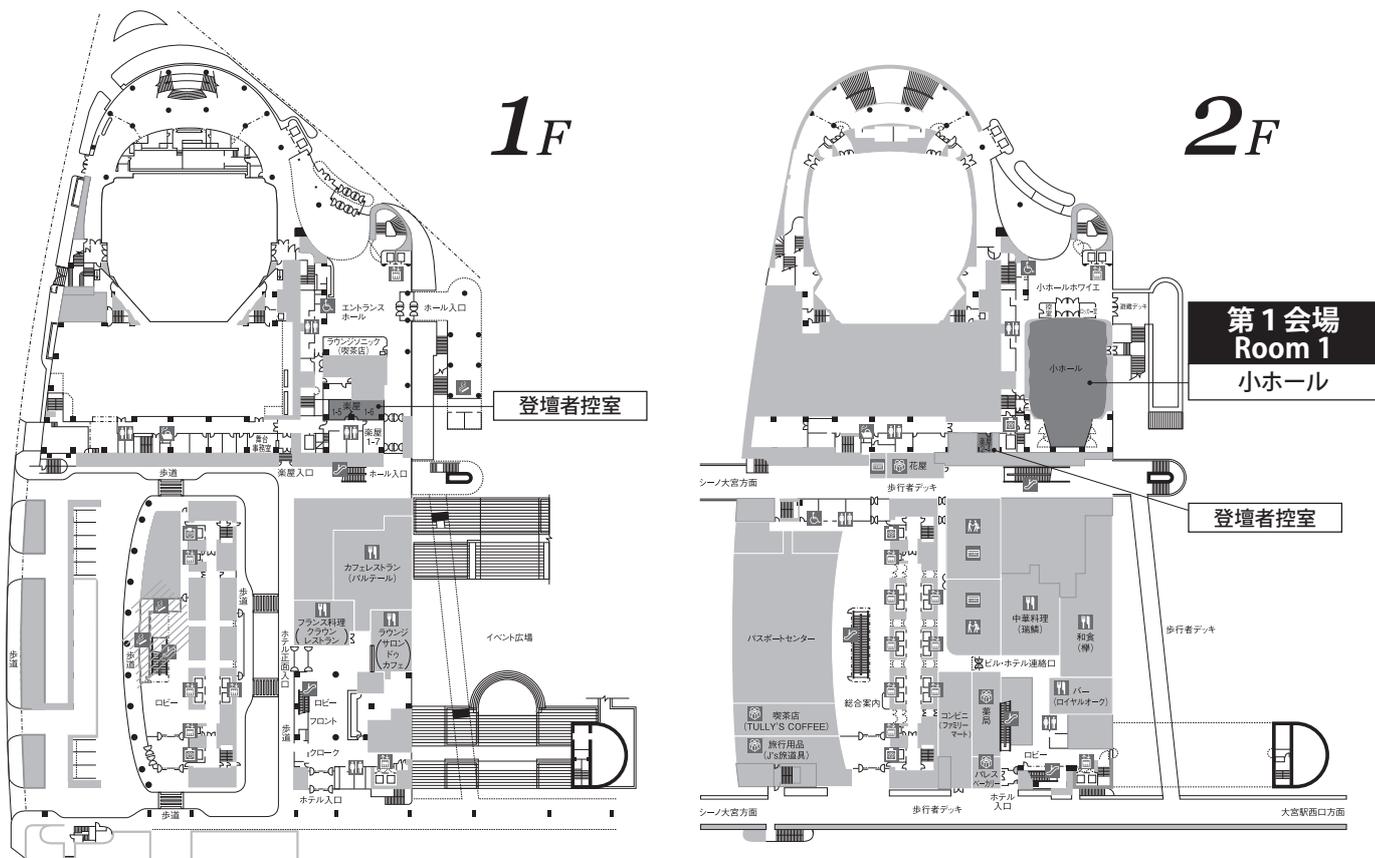


■お車でお越しの場合：首都高速道路埼玉大宮線【新都心西IC】より1km

■駐車場：ソニックシティ地下駐車場…
30分 / 200円 利用時間 / 7:00 ~ 23:00

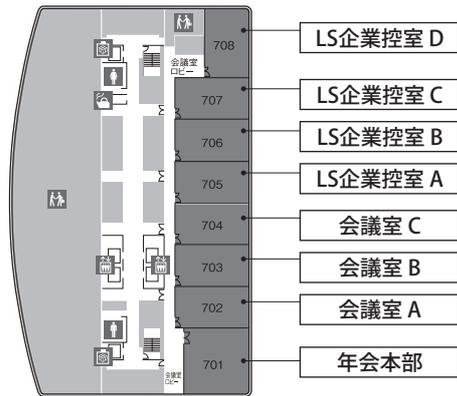


会場案内



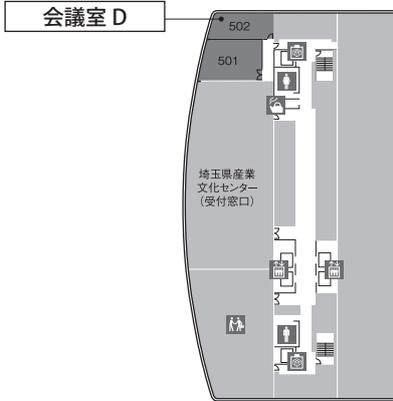
会場案内

7F



会議室 D

5F



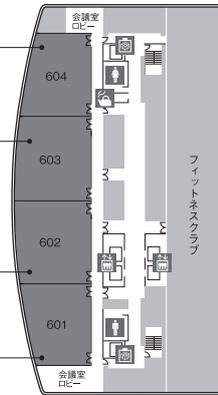
6F

参加者休憩室2

第6会場
Room 6
603

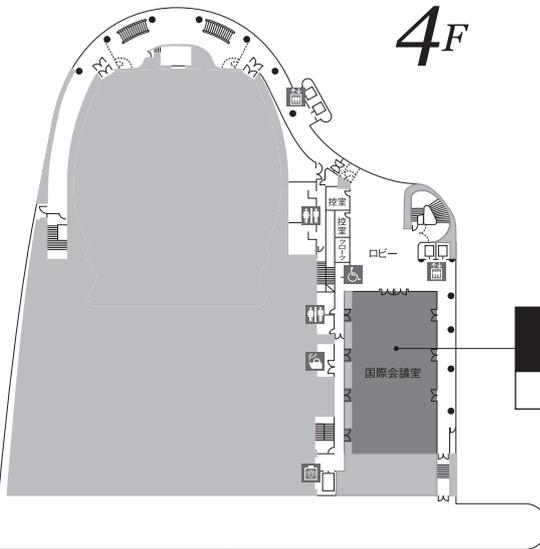
第5会場
Room 5
602

参加者休憩室1



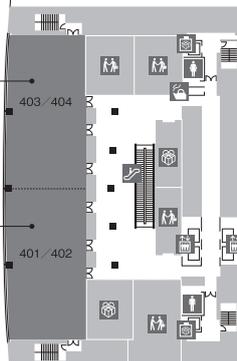
4F

第2会場
Room 2
国際会議室

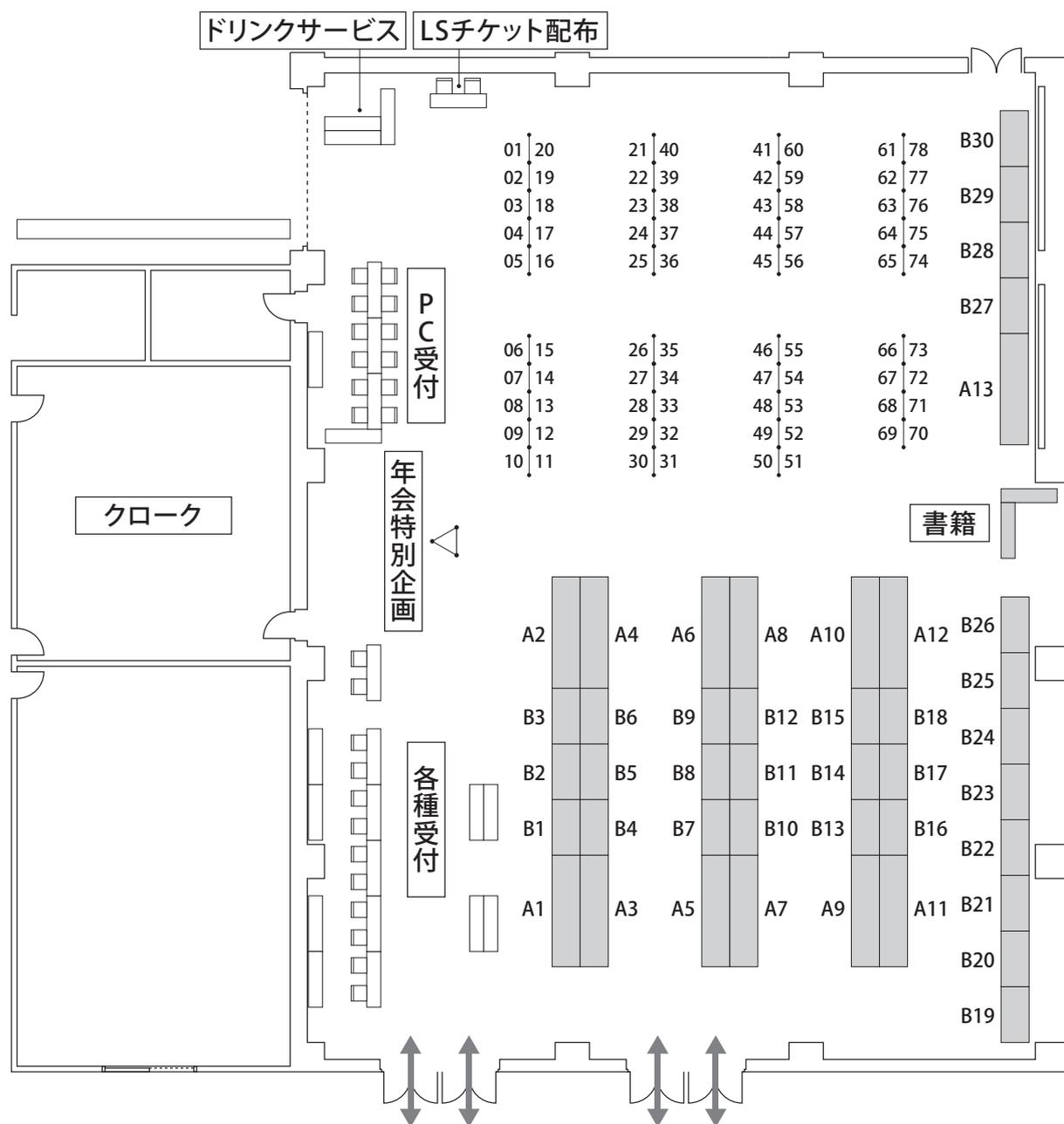


第4会場
Room 4
403/404

第3会場
Room 3
401/402



ポスター・展示会場



- | | | |
|------------------|-------------------------|----------------------------|
| A1：ウイルバー・エリス(株) | B1：(株)パウレック | B16：(株)フクダ |
| A2：日本分光(株) | B2：日本バリデーション・テクノロジーズ(株) | B17：(株)モルシス |
| A3：(株)龍角散 | B3：日本曹達(株) | B18：(株)ケー・エー・シー |
| A4：(株)大日本精機 | B4：CBC(株) | B19：(株)新薬リサーチセンター |
| A5：エボニック ジャパン(株) | B5：クオリカプス(株) | B20：(株)日本サイエンスコア |
| A6：ジャパンハイテック(株) | B6：(株)アイビック・リサーチ | B21：倉敷紡績(株) |
| A7：クローダジャパン(株) | B7：大同化成工業(株) | B22：ポリプラスチック(株) |
| A8：ジャパンマシナリー(株) | B8：ノーザンサイエンスコンサルティング(株) | B23：(株)新日本科学 |
| A9：旭化成(株) | B9：スリーエムジャパン(株) | B24：カプスゲル・ジャパン(株) |
| A10：ナノフoton(株) | B10：MST(一財)材料科学技術振興財団 | B25：片山化学工業(株) |
| A11：(株)シンキー | B11：メルク(株) | B26：ブルカー・オプティクス(株) |
| A12：(株)ダイセル | B12：(株)堀場製作所 | B27：SAS Institute Japan(株) |
| A13：日光ケミカルズ(株) | B13：(株)アルバック | B28：アイメックス(株) |
| 書籍：(株)じほう | B14：(株)インダ | B29：ロケットジャパン(株) |
| | B15：信越化学工業(株) | B30：レニショー(株) |

■ 参加者へのお知らせ

1. 参加受付

場所：大宮ソニックシティ ビル棟 B1F 第 1 展示場

5月11日(木) 8:30～17:30

5月12日(金) 8:15～17:30

5月13日(土) 8:15～15:15

上記の受付開始時間より早く来られても入場できませんのでご注意ください。

2. 参加費関係

各シンポジウム、ラウンドテーブルセッションとセミナーの参加費は、年会参加費に含まれます。

◆当日参加登録

当日参加の方は「当日参加登録受付」にて、当日参加登録用紙に必要事項を記入し、参加費をお支払いのうえ、参加証等をお受け取りください。

	正会員	学生会員 (大学院生)	学生会員 (学部学生)	非会員	
				大学、病院、 官公庁関係者	その他
年会参加費	12,000 円	6,000 円	無料	14,000 円	20,000 円
懇親会参加費	10,000 円	10,000 円	10,000 円	12,000 円	12,000 円

注 1) 懇親会の事前申込者が多数の場合には、当日申込はできません。

注 2) 講演要旨集は冊子体での発行はいたしません。年会ホームページ上の PDF 版をダウンロードしてご利用ください。

注 3) 学生会員(大学院生・学部学生)での登録は、学生証の提示が必要です。なお学生会員での登録は、日本薬剤学会の会員であることが必須です。予め日本薬剤学会に入会ください。

◆事前登録済の方

1) 事前参加登録をされた方は、当日の参加受付・手続は不要です。事前にお送りする参加証(ネームカード)をお持ちのうえ、着用ください。なお、カードケースは受付の記入台に用意してあります。

2) 事前参加登録をされた方にはプログラムを事前に送付しています。当日はお忘れなくお持ちください。

3. 懇親会について

5月12日(金) 19:00よりパレスホテル大宮 4F「ローズルーム」において懇親会を開催いたします。

4. ミキサーについて

5月11日(木) 19:00より鉄道博物館(大宮駅よりニューシャトルにて1駅・片道190円)においてミキサーを開催いたします。参加費は無料です。飲み物と軽食を準備しておりますのでお気軽にご参加ください。

5. ランチョンセミナーについて

5月11日(木) 12:15～13:15 5セミナー

5月12日(金) 12:30～13:30 4セミナー

5月13日(土) 12:45～13:45 4セミナー

- 1) チケットは、セミナー開催当日の朝、受付開始時間よりビル棟 B1F 企業展示会場奥の「ランチョンセミナーチケット引換所」にて先着順で引換いたします。
- 2) ランチョンセミナーチケット引換券は年会の事前登録済の方へは、参加証に同封し事前発送しています。当日の参加登録の方は受付時にお渡しいたします。先に参加登録をお済ませください。

6. 日本薬剤師研修センター認定の受講シールの交付について

受講シールが必要な方は、ビル棟 B1F 受付の「日本薬剤師研修センター受講シール配布」にて申請してください。

- 1) 参加証(ネームカード)をご提示ください。お渡し済みの印を捺印します。
- 2) 受講単位：3日間参加・9単位、2日間参加・6単位、1日参加・3単位となります。

7. 会場運営等についてのお願い

- 1) 会場にお入りの際には、参加証がよく見えるように着用してください。参加証のない場合には、ご入場をお断りする場合がございますので、予めご了承ください。
- 2) 会場等での盗難について、年会事務局では責任を負いかねますので、各自の責任で十分にご注意ください。
- 3) 会場内での呼び出しは行いません。総合案内横の伝言板をご利用ください。
会期中の年会事務局への緊急連絡は 090-8639-6690 へお願いします。
- 4) 講演会場およびポスター会場での写真撮影・ビデオ録画・録音等をご遠慮ください。
- 5) 講演会場およびポスター会場では、携帯電話の電源をお切りになるかマナーモードにしてください。
- 6) 会場内は全て禁煙です。指定場所で喫煙ください。

8. その他

◆クローク

ビル棟 B1F にクロークを設置いたします。貴重品はお預かりできませんので、予めご了承ください。

◆ドリンクサービス

ビル棟 B1F ポスター会場奥にドリンクコーナーを設けますので、ご利用ください。
在庫がなくなった時点で、終了とさせていただきます。

座長へのお知らせ

- 1)当日は、ビル棟 B1F 受付の「座長・オーガナイザー受付」にて、受付をお願いいたします。
- 2)ご担当セッションの開始 15 分前までに次座長席にご着席ください。
- 3)それぞれ決められた時間進行を厳守ください。

一般演題の時間

一般演題(口演 A) 口演 12 分 + 質疑 3 分 計 15 分

一般演題(口演 B) 口演 6 分 + 質疑 2 分 計 8 分

最優秀発表者賞・審査員の先生方へのお知らせ

- 1)前もって郵送する選考手順に従ってご審査ください。
- 2)審査にあたっては、特に発表者のプレゼンテーション能力及びディスカッション能力についてご審査ください。
- 3)審査用紙に必要事項をご記入の上、5月12日(金) 11:00 までにビル棟 B1F 受付に設置の投票箱にご提出ください。

■ 口頭発表者の皆様へ

◆発表方法について

- 1)口演は、全てパソコンによるプレゼンテーションです。DVDやスライドは、使用できません。
- 2)会場には、液晶プロジェクター1台・スクリーン1面を準備しております。
- 3)発表の際は、演台に準備したマウスを用いて、ご自身で画面を進めていただきます。

会場をご利用いただけるパソコンは

- ・OS： Windows7
- ・アプリケーションソフト： PowerPoint2003, 2007, 2010, 2013
- ・動画ソフト： Windows Media Player
- ・フォント： PowerPoint 標準フォントのみをご使用ください。
(MS ゴシック、MSP ゴシック、MS 明朝、MSP 明朝など)

注) Macintosh は、パソコン持ち込みのみの対応となります。データでの持ち込みはできません。また Macintosh 本体を持ち込みの場合にはミニ D-sub15 ピン用ディスプレイアダプタをご持参ください。

注) iPad などのタブレット型 PC を使用しての発表はできません。

◆発表データ受付について

*「PC受付」1箇所にて、発表データをまとめます。

- 1)当日は、ビル棟 B1F の「PC受付」にて、データの確認ならびに提出をお願いいたします。
発表データは、USB メモリーまたは CD-R (RW は不可)に保存して、受付設置のパソコンにて正常に再生されることを確認いただき、提出ください。
- 2)発表データは、当日セッション開始時刻 1 時間前までに「PC受付」に提出ください。
(バックアップは必ずご持参ください)
- 3)プレゼンテーションの他にデータ (静止画・動画・グラフ等)をリンクさせている場合は、使用データもフォルダーと一緒に保存していただき事前に動作確認をお願いします。
- 4)音声データを用いた発表はできません。

◆持参のパソコン (Macintosh)を使用する場合

- 1)ご自身のパソコン (発表されるデータが問題なく再生できるパソコン)を当日セッション開始時刻 1 時間前までに「PC受付」までお持ちください。確認用の液晶モニターを用意しておりますので、本体の出力(動作)確認を行ってください。
- 2)外部出力端子はミニ D-sub15 ピンです。この形状以外の変換ケーブルが必要な機種を使用の方は変換ケーブルをご持参ください。
- 3)スクリーンセーバー、ウイルスチェック、省電力設定を予め解除してください。
- 4)音声データを用いた発表はできません。
- 5)試写終了後、ご自身でパソコンおよび電源アダプターを発表会場のオペレーター席までお持ちください。
- 6)お持ち込みいただいたパソコンの誤作動によるトラブルについては、年会事務局では責任を負いかねます。バックアップデータを必ずご持参ください。

演者へのお知らせ

■ ポスター発表者の皆様へ

◆ 貼付・撤去について

ポスターの貼付および撤去は、各自でお願いします。会場内のご自分の講演番号パネルに掲示してください。

	貼付	撤去
5月11日(木)発表の方	5/11 9:00～10:00	示説終了後 5/12 12:20～12:50
5月13日(土)発表の方	5/12 13:20～13:50	示説終了後 5/13 15:15～16:15

掲示用のピン、発表者用リボンは年会事務局で用意いたします。

撤去時間を過ぎても残っているポスターは、年会事務局にて処分いたします。

◆ 示説について

ポスター発表は、以下に指定した60分間で示説をお願いします。

	奇数番号	偶数番号
5月11日(木)発表の方	15:45～16:45	16:45～17:45
5月13日(土)発表の方	9:00～10:00	10:00～11:00

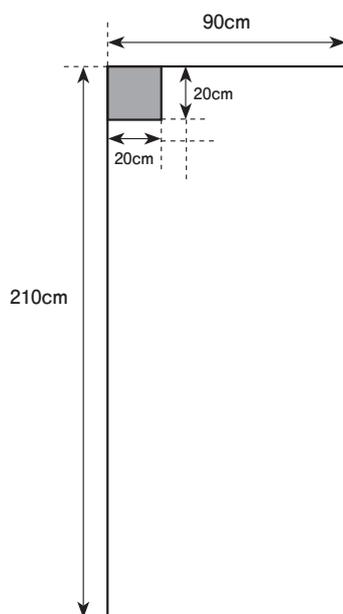
発表者は示説の時間帯、リボンを着用ください。

◆ 発表区画

ポスター掲示スペース：ヨコ90cm×タテ210cm

演題名・所属・氏名(演者に○印)はヨコ70cm×タテ20cm以内で作成してください。

なお、講演番号(ヨコ20cm×タテ20cm)は年会事務局にて掲示いたします。



■ 発表題目、発表者変更について

題目の変更は認めません。発表取り消し・発表者の変更が生じた場合は、速やかに年会事務局までご連絡ください。

歴代会長・年会長

歴代会長

	在任期間		氏名	所属機関 (当時)
初代	1985.10.1	～ 1987.6.30	永井 恒司	星薬科大学
2代	1987.7.1	～ 1988.6.30	松本 光雄	昭和薬科大学
3代	1988.7.1	～ 1989.6.30	小西 良士	帝國製薬株式会社
4代	1989.7.1	～ 1990.6.30	瀬崎 仁	京都大学
5代	1990.7.1	～ 1991.6.30	杉原 正泰	東京女子医科大学病院
6代	1991.7.1	～ 1992.6.30	仲井 由宣	千葉大学
7代	1992.7.1	～ 1993.6.30	安茂 寿夫	日本たばこ産業株式会社
8代	1993.7.1	～ 1994.6.30	矢田 登	広島大学
9代	1994.7.1	～ 1995.6.30	北澤 式文	慶應義塾大学病院
10代	1995.7.1	～ 1997.1.31	村西 昌三	京都薬科大学
11代	1997.2.1	～ 1998.1.31	戸口 始	武田薬品工業株式会社
12代	1998.2.1	～ 1999.1.31	岩鶴 素治	帝京大学
13代	1999.2.1	～ 2000.1.31	中島新一郎	山梨医科大学附属病院
14代	2000.2.1	～ 2002.1.31	木村聰城郎	岡山大学
15代	2002.2.1	～ 2004.1.31	杉山 雄一	東京大学
16代	2004.2.1	～ 2006.5.20	園部 尚	静岡県立大学
17代	2006.5.21	～ 2008.5.19	橋田 充	京都大学
18代	2008.5.20	～ 2010.5.31	岡田 弘晃	東京薬科大学
19代	2010.6.1	～ 2012.5.31	杉林 堅次	城西大学
20代	2012.6.1	～ 2014.5.31	原島 秀吉	北海道大学
21代	2014.6.1	～ 2016.5.31	山下 伸二	摂南大学
22代	2016.6.1	～	今井 輝子	熊本大学

歴代年会長

年会	開催日	所属区分	年会長 (年会組織委員長)	所属機関 (当時)	開催場所
設立総会	1985.10.1	大学	永井 恒司	星薬科大学	東京
第2年会	1986.9.25-26	大学	松本 光雄	昭和薬科大学	東京
第3年会	1987.9.28-30	企業	小西 良士	帝國製薬株式会社	東京
第4年会	1988.9.28-30	大学	瀬崎 仁	京都大学	福岡
第5年会	1989.9.26-28	病院	杉原 正泰	東京女子医科大学	東京
第6年会	1990.9.25-27	大学	仲井 由宣	千葉大学	千葉
第7年会	1991.9.25-27	企業	安茂 寿夫	日本たばこ産業株式会社	東京
第8年会	1992.9.24-26	大学	矢田 登	広島大学	広島
第9年会	1993.9.11-12	病院	北澤 式文	慶應義塾大学病院	東京
第10年会	1994.9.27-29	大学	村西 昌三	京都薬科大学	京都
第11年会	1995.9.11-13	企業	戸口 始	武田薬品工業株式会社	神戸
第12年会	1997.4.3-5	大学	岩鶴 素治	帝京大学	大宮
第13年会	1998.3.25-27	病院	中島新一郎	山梨医科大学附属病院	甲府
第14年会	1999.3.26-28	大学	木村聰城郎	岡山大学	岡山
第15年会 ^{*1}	2000.4.15-16	大学	杉山 雄一	東京大学	サンフランシスコ
第16年会	2001.3.22-24	企業	西村 憲治	三共株式会社	東京
第17年会	2002.3.29-31	大学	園部 尚	静岡県立大学	静岡
第18年会	2003.4.4-6	病院	乾 賢一	京都大学医学部附属病院	京都
第19年会 ^{*2}	2004.3.29-30	大学	橋田 充	京都大学	京都
第20年会	2005.3.25-27	企業	中上 博秋	第一製薬株式会社	東京
第21年会	2006.3.16-18	大学	辻 彰	金沢大学	金沢
第22年会	2007.5.21-23	病院	谷川原祐介	慶應義塾大学病院	さいたま
第23年会	2008.5.20-22	大学	原島 秀吉	北海道大学	札幌
第24年会	2009.5.21-23	企業	伊吹リン太	アステラス製薬株式会社	静岡
第25年会	2010.5.12-14	大学	際田 弘志	徳島大学	徳島
第26年会	2011.5.29-31	病院	安原 真人	東京医科歯科大学医学部附属病院	東京
第27年会	2012.5.24-26	大学	山下 伸二	摂南大学	神戸
第28年会	2013.5.23-25	企業	稲木 敏男	興和株式会社	名古屋
第29年会	2014.5.20-22	大学	杉林 堅次	城西大学	さいたま
第30年会	2015.5.21-23	病院	佐々木 均	長崎大学病院	長崎
第31年会	2016.5.19-21	大学	竹内 洋文	岐阜薬科大学	岐阜

*1 : The Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences のサテライトミーティングとして APGI と共催

*2 : The 2nd Japan-Korea Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy として開催

日程表 5月11日(木)

	第1会場 [小ホール]	第2会場 [国際会議室]	第3会場 [401/402]
9:00			
9:45-10:00	年会長講演	座長：(竹内 洋文) 肥後 成人	
10:00	10:00-12:00 学術シンポジウム1 「ワクチン・免疫療法における創剤開発」 オーガナイザー(宇都口直樹) 岡田 直貴 後藤 雅宏 菊池 正彦 三ツ木元章	10:00-12:00 特別企画シンポジウム 「スペシャリティファーマの ビジネス戦略とそれを支える製剤 技術開発」 オーガナイザー(菊池 寛) 森本 直美 道中 康也 山本 雅浩 藪田 良一	10:00-12:00 ラウンドテーブルセッション 1 個別化製剤フォーカスグループ企画 「最新の医療ニーズからの 科学的課題の発掘」 オーガナイザー (佐々木忠徳、原田 努) 飯田(梅本) 香 本庄 達哉 渡辺 享平
11:00			
12:00		12:15-13:15 ランチョンセミナー 1-2	12:15-13:15 ランチョンセミナー 1-3
13:00		共催:楳ピーエスエスジャパン	共催:ナノフoton(株)
13:30-14:30	招待講演 1 「粘膜免疫学創生が導いた次世代型ワクチン」 座長：山下 伸二 清野 宏		
14:00			
14:45-16:45	学術シンポジウム2 「世界に先駆ける再生医療を目指して」 オーガナイザー (柳井 薫雄、水野 江弘) 佐藤 陽治 長船 健二 山田 哲正	14:45-15:45 一般口演 医療薬学 1 11-2-01~04 座長：加藤 将夫	14:45-15:45 一般口演 物理薬剤・製剤 3 11-3-01~04 座長：大貫 義則
15:00		15:45-16:45 一般口演 医療薬学 2 11-2-05~08 座長：花輪 剛久	15:45-16:45 一般口演 物理薬剤・製剤 5 11-3-05~08 座長：藤井まき子
16:00		16:45-17:45 一般口演 医療薬学 3 11-2-09~12 座長：武田真莉子	16:45-18:00 一般口演 物理薬剤・製剤 7 11-3-09~13 座長：森部久仁一
17:00			
18:00			
19:00	19:00-21:00 若手研究者向けミキサー(鉄道博物館にて)		

日程表 5月11日(木)

	第4会場 [403/404]	第5会場 [602]	第6会場 [603]	ポスター&展示会場 [第1展示場]
9:00				9:00-10:00 ポスター貼付
10:00	10:00-11:00 一般口演 物理薬剤・製剤 1 11-4-01~04 座長：米持 悦生	10:00-11:00 一般口演 DDS 1 11-5-01~04 座長：高島 由季	10:00-11:00 一般口演 PK・PD 1 11-6-01~04 座長：山下 富義	10:00-15:45 ポスター自由閲覧
11:00	11:00-12:00 一般口演 物理薬剤・製剤 2 11-4-05~08 座長：山本 浩充	11:00-12:00 一般口演 DDS 2 11-5-05~08 座長：西川 元也	11:00-12:00 一般口演 吸収・分布 1 11-6-05~08 座長：湯浅 博昭	
12:00				
12:15-13:15	ランチョンセミナー 1-4	ランチョンセミナー 1-5	ランチョンセミナー 1-6	
13:00	共催：(株)樋口商会	共催：ニプロ(株)	共催：ジャパンマシナリー(株)	
14:00				
15:00	14:45-16:00 一般口演 物理薬剤・製剤 4 11-4-09~13 座長：戸塚 裕一	14:45-15:45 一般口演 DDS 3 11-5-09~12 座長：異島 優	14:45-15:45 一般口演 吸収・分布 2 11-6-09~12 座長：井上 勝央	
16:00	16:00-17:15 一般口演 物理薬剤・製剤 6 11-4-14~18 座長：深水 啓朗	15:45-16:45 一般口演 DDS 4 11-5-13~16 座長：徳留 嘉寛	15:45-16:45 一般口演 吸収・分布 3 11-6-13~16 座長：前田 和哉	15:45-16:45 ポスター示説 P11 奇数番号
17:00	17:15-18:08 一般口演 代謝・排泄 1 11-4-19~22 座長：登美 斉俊	16:45-18:00 一般口演 DDS 5・その他 1 11-5-17~21 座長：宇都口直樹	16:45-18:00 一般口演 吸収・分布 4 11-6-17~21 座長：伊藤 清美	16:45-17:45 ポスター示説 P11 偶数番号
18:00				
19:00	19:00-21:00 若手研究者向けミキサー（鉄道博物館にて）			

日程表 5月12日(金)

	第1会場 [小ホール]	第2会場 [国際会議室]	第3会場 [401/402]
9:00			
10:00	9:15~11:15 学術シンポジウム 3 「Gastrointestinal simulators: 医薬品開発におけるベストプラクティス」 オーガナイザー (尾上 誠良、上林 敦) Jennifer Dressman 佐藤 秀行 上林 敦 竹内 達 中村 晃一	9:15~11:15 ラウンドテーブルセッション 2 「核酸・遺伝子医薬の臨床応用に 立ちはだかる障壁について考える」 オーガナイザー (大河原賢一、根岸 洋一) 原島 秀吉 加藤くみ子 山本 利憲	9:15~11:15 ラウンドテーブルセッション 3 物性FG・粉体プロセスFG共催 「原薬と添加剤の複合体は、 原薬?製剤?—原薬と製剤の融合 技術とレギュレーション—」 オーガナイザー (米持 悦生、山本 浩充) 井上 靖雄 溝口 亮 白木 広治
11:00			
12:00	11:15-12:15 特別講演 「The Impact of Cell Culture Systems on the Pharma- ceutical Sciences:A Thirty-Year Perspective」 座長:(高倉 喜信) Ronald T. Borchart		
13:00		12:30-13:30 評議員会	12:30-13:30 ランチョンセミナー 2-3 共催:富士カプセル(株)
14:00	13:45-14:00 会長講演	座長:(竹内 洋文) 今井 輝子	
15:00	14:00-14:40 総会		
	14:40-15:20 授賞式 タケル・アヤ・ヒグチ記念賞 最優秀発表賞ほか		
	15:20-15:50 日本薬剤学会賞受賞講演	座長:(橋田 充) 佐々木 均	
16:00	16:00-18:00 学術シンポジウム 4 「標的性を付与した先駆的医薬品の 開発と評価」 オーガナイザー (加藤くみ子、楠原 洋之) 加藤くみ子 向井 英史 古川 詔大 菅 裕明	16:00-18:00 学術シンポジウム 5 「経皮吸収技術の過去・現在・未来」 オーガナイザー (徳留 嘉寛) 藤井まき子 間 和之助 小岩井一倫 杉林 堅次	16:00-18:00 ラウンドテーブルセッション 4 「物理薬剤学と生物薬剤学のタッグに よる医薬品のall-in-one体内動態予測 ~創薬・創剤の最適化に向けて~」 オーガナイザー (前田 和哉、内田 信也) 高野 順市 松村 直哉
17:00			
18:00			
19:00	19:00-21:00 懇 親 会(パレスホテル大宮)		

日程表 5月12日(金)

	第4会場 [403/404]	第5会場 [602]	第6会場 [603]	ポスター&展示会場 [第1展示場]
9:00				9:00-12:20 ポスター自由閲覧
10:00	9:15-10:15 一般口演 物理薬剤・製剤 8 12-4-01~04 座長：大塚 誠	9:15-10:15 一般口演 医療薬学 4 12-5-01~04 座長：崔 吉道	9:15-10:15 一般口演 吸収・分布 5 12-6-01~04 座長：藤田 卓也	
11:00	10:15-11:15 一般口演 物理薬剤・製剤 9 その他 2 12-4-05~08 座長：岩尾 康範		10:15-11:23 一般口演 PK・PD 2 その他 3 12-6-05~09 座長：千葉 康司	
12:00				12:20-12:50 ポスター撤去 P11
13:00	12:30-13:30 ランチョンセミナー 2-4 共催：(株)フクダ	12:30-13:30 ランチョンセミナー 2-5 共催：(株)ファンケル	12:30-13:30 ランチョンセミナー 2-6 共催：クローダジャパン(株)	13:20-13:50 ポスター貼付 P13
14:00				13:50-18:00 ポスター自由閲覧
15:00				
16:00		16:00-17:00 一般口演 DDS 6 12-5-05~08 座長：石田 竜弘		
17:00	17:00-17:48 一般口演 物理薬剤・製剤 10 12-4-09~14 座長：田原 耕平	17:00-17:56 一般口演 DDS 7 12-5-09~15 座長：秋田 英万		
18:00				
19:00	19:00-21:00 懇親会(パレスホテル大宮)			

日程表 5月13日(土)

	第1会場 [小ホール]	第2会場 [国際会議室]	第3会場 [401/402]
9:00			
9:15-9:35	日本薬学会奨励賞受賞講演 座長：(井上 勝央) 白坂 善之	9:00~11:00 薬学教育シンポジウム 「日本におけるPharm D. 制度の推進」 オーガナイザー (岩城 正宏、藤田 卓也) 杉林 堅次 爪 康浩 望月 真弓 崔 吉道 藤尾 慈	9:00-10:00 一般口演 物理薬剤・製剤 11 13-3-01~04 座長：尾関 哲也
9:35-9:55	日本薬学会奨励賞受賞講演 座長：(森部久仁一) 東 顕二郎		
10:00	10:00-10:20 旭化成創剤研究奨励賞受賞講演		
	10:20-10:40 旭化成創剤研究奨励賞受賞講演		
11:00	10:45-11:25 永井記念国際女性科学者賞受賞講演 座長：(四方田千佳子) Jennifer Dressman		座長：(藤井まき子) 渡部 一宏
	11:30-12:30 招待講演 2 [Ionic-Liquids for Transdermal Drug Delivery] 座長：肥後 成人 Samir Mitragotri	座長：(寺田 勝英) 酒井 憲一	
12:00			
13:00		12:45-13:45 薬剤学関連教員会議	12:45-13:45 ランチョンセミナー 3-3 共催：レニショー(株)
14:00	14:00-16:00 学術シンポジウム 6 「院内製剤から臨床製剤への進化 —効果的な薬物治療を実践するために—」 オーガナイザー (花輪 剛久、渡辺 善照) 渡辺 善照 米持 悦生 井上 裕 百 賢二 奈良 健	14:00-16:00 ラウンドテーブルセッション 5 「製剤-動態連携による創薬研究： 医薬品候補化合物の創出を 加速する製剤-動態研究の新地平」 オーガナイザー (白坂 善之、保地 毅彦) 白坂 善之 近藤 啓 長縄 厚志	14:00-15:00 一般口演 物理薬剤・製剤 12 13-3-05~08 座長：関 俊暢
15:00			15:00-16:08 一般口演 物理薬剤・製剤 13 13-3-09~13 座長：尾上 誠良
16:00			
17:00			
18:00			
19:00			

日程表 5月13日(土)

	第4会場 [403/404]	第5会場 [602]	第6会場 [603]	ポスター&展示会場 [第1展示場]
9:00	9:00-9:56 一般口演 DDS 8・その他 4 13-4-01~07 座長：岡田 直貴	9:00-9:56 一般口演 吸収・分布 6 13-5-01~07 座長：藤堂 浩明	9:00~11:00 医薬品包装シンポジウム 「医療環境変化に対応した 医薬品の容器・包装 ～在宅医療、抗体医薬品を 中心に～」 オーガナイザー (安東 幸弘) 堀田 泰治 水上 佳也 鎌田 泉	9:00-10:00 ポスター示説 P13 奇数番号
10:00		10:00-11:00 一般口演 吸収・分布 7 13-5-08~11 座長：設楽 悦久		10:00-11:00 ポスター示説 P13 偶数番号
11:00				11:00-15:15 ポスター自由閲覧
12:00				
13:00	12:45-13:45 ランチョンセミナー 3-4 共催:(公社)日本薬剤学会	12:45-13:45 ランチョンセミナー 3-5 共催:ジャスコエンジニアリング(株)	12:45-13:45 ランチョンセミナー 3-6 共催:武州製薬(株)	
14:00	14:00-15:00 一般口演 DDS 9 13-4-08~11 座長：加藤くみ子	14:00-15:00 一般口演 吸収・分布 8 13-5-12~15 座長：檜垣 和孝	14:00-16:00 学生主催シンポジウム SNPEE2017 オーガナイザー (鶴留 優也) 田仲 涼真 成田 雄大 鶴田 朗人	
15:00	15:00-16:01 一般口演 医療薬学 5 13-4-12~16 座長：荻原 琢男		総評 特別講演 立川 正憲	15:15-16:15 ポスター撤去 P13
16:00				
17:00				
18:00				
19:00				

年会長講演

5月11日(木) 9:45~10:00 第1会場

座長：竹内 洋文 (岐阜薬科大学 製剤学研究室)

医療価値を創造する製剤技術を世界へ

肥後 成人

(久光製薬株式会社)

会長講演

5月12日(金) 13:45~14:00 第1会場

座長：竹内 洋文 (岐阜薬科大学 製剤学研究室)

日本薬剤学会改革への取り組み

今井 輝子

(熊本大学大学院 薬学教育部)

特別講演

5月12日(金) 11:15~12:15 第1会場

座長：高倉 喜信 (京都大学大学院 薬学研究科)

The Impact of Cell Culture Systems on the Pharmaceutical Sciences:
A Thirty-Year Perspective

Ronald T. Borchardt

(The University of Kansas)

招待講演1

5月11日(木) 13:30~14:30 第1会場

座長：山下 伸二 (摂南大学 薬学部)

粘膜免疫学創生が導いた次世代型ワクチン

清野 宏^{1,2}

¹東京大学医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター、

²東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野)

招待講演2

5月13日(土) 11:30~12:30 第1会場

座長：肥後 成人 (久光製薬株式会社)

Ionic-Liquids for Transdermal Drug Delivery

Samir Mitragotri

(University of California, Santa Barbara)

日本薬剤学会賞受賞講演

5月12日(金) 15:20~15:50 第1会場

座長：橋田 充 (京都大学大学院 薬学研究科)

医療薬剤学に基づく医薬品適正使用と実践的製剤開発

佐々木 均

(長崎大学病院薬剤部)

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

5月13日(土) 9:15~9:35 第1会場

座長：井上 勝央 (東京薬科大学 薬学部)

消化管生理機能の定量的解析に基づいた薬物吸収性予測法の確立

白坂 善之

(東京薬科大学 薬学部)

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

5月13日(土) 9:35~9:55 第1会場

座長：森部 久仁一 (千葉大学大学院 薬学研究院)

固体NMR法による製剤中の薬物分子状態の解明

東 顕二郎

(千葉大学大学院 薬学研究院)

旭化成創剤研究奨励賞受賞講演

5月13日(土) 10:00~10:20 第1会場

座長：藤井 まき子 (日本大学 薬学部)

がん性皮膚潰瘍臭改善薬メトロニダゾールゲルの薬事承認に至るまでのエビデンス構築

渡部 一宏

(昭和薬科大学 臨床薬学教育研究センター)

旭化成創剤研究奨励賞受賞講演

5月13日(土) 10:20~10:40 第1会場

座長：寺田 勝英 (高崎健康福祉大学 薬学部)

自己微小乳化製剤のハイスループットフォーミュレーションスクリーニングシステムの開発

酒井 憲一

(中外製薬株式会社 生産工学研究部)

永井記念国際女性科学者賞受賞講演

5月13日(土) 10:45~11:25 第1会場

座長：四方田 千佳子 (神戸薬科大学)

Linking the Lab to the patient: Combining in vitro testing with PBPK modeling to predict the performance of orally administered drugs

Jennifer Dressman

(Johann Wolfgang Goethe University)

学術シンポジウム1「ワクチン・免疫療法における創剤開発」

5月11日(木) 10:00~12:00 第1会場

オーガナイザー：宇都口 直樹 (昭和薬科大学)

固形がんに対するCAR-T細胞療法の開発

岡田 直貴

(大阪大学大学院薬学研究科 薬剤学分野)

油状可溶化型のS/Oナノ粒子を用いた経皮ワクチンの開発

後藤 雅宏

(九州大学大学院 工学研究院)

次世代型イノベーティブワクチン開発への挑戦

○菊池 正彦、武下 文彦

(第一三共株式会社)

ワクチン開発に関する規制について

三ツ木 元章

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

学術シンポジウム2「世界に先駆ける再生医療を目指して」

5月11日(木) 14:45~16:45 第1会場

オーガナイザー：柳井 薫雄 (武田薬品工業(株))

水野 江弘 (大日本住友製薬(株))

わが国の再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化のための規制

佐藤 陽治

(国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部)

iPS細胞を用いた糖尿病に対する再生医療の開発に向けて

長船 健二

(京都大学iPS細胞研究所)

再生医療の産業化における課題

山田 哲正

(ロート製薬株式会社)

学術シンポジウム3「Gastrointestinal simulators: 医薬品開発におけるベストプラクティス」

5月12日(金) 9:15~11:15 第1会場

オーガナイザー：尾上 誠良 (静岡県立大学薬学部)
上林 敦 (アステラス製薬(株))

A decision tree for in vitro release testing during product development

○Jennifer Dressman, Cord Andreas, Julian Thinner
(Goethe University, Frankfurt GERMANY)

消化管吸収制御における GIS の重要性 -アカデミアからのアプローチ-

○佐藤 秀行¹、Robert K. Prud'homme²、尾上 誠良¹
(¹静岡県立大学 薬学部 薬物動態学分野、²Princeton University)

製剤開発における経口吸収予測研究のベストプラクティス

上林 敦
(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

In Vivo Predictive Dissolutionを用いた生物学的同等性予測

○竹内 達、山崎 舞子、杉原 正久
(沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ)

薬物動態研究における経口吸収性予測の現状

○中村 晃一¹、竹山 匠子²、藤井 義峰²
(¹第一三共株式会社 薬物動態研究所、²第一三共RDノバーレ株式会社 分析研究部)

学術シンポジウム4「標的性を付与した先駆的医薬品の開発と評価」

5月12日(金) 16:00~18:00 第1会場

オーガナイザー：加藤 くみ子 (国立医薬品食品衛生研究所)
楠原 洋之 (東京大学大学院 薬学系研究科)

標的性を指向したDDS製剤の評価

加藤 くみ子
(国立医薬品食品衛生研究所)

創薬・DDS評価におけるPETイメージングの活用

○向井 英史、渡辺 恭良
(理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター)

受動拡散で膜を透過する環状ペプチドと創薬への応用

○古川 詔大¹、R. Scott Lokey²
(¹第一三共株式会社、²カリフォルニア大学サンタクルーズ校)

特殊ペプチド創薬イノベーション

菅 裕明^{1,2}
(¹東京大学・理・化、²JST)

学術シンポジウム5「経皮吸収技術の過去・現在・未来」

5月12日(金) 16:00～18:00 第2会場

オーガナイザー：徳留 嘉寛 (城西大学 薬学部)

経皮吸収型製剤のこれまでの歩み

藤井 まき子
(日本大学 薬学部)

各種経皮吸収促進法の特長と課題

間 和之助
(久光製薬株式会社)

皮内投与デバイスの開発と応用

小岩井 一倫
(テルモ株式会社)

将来の経皮吸収型製剤

杉林 堅次
(城西大学 薬学部)

学術シンポジウム6「院内製剤から臨床製剤への進化—効果的な薬物治療を実践するために—」

5月13日(土) 14:00～16:00 第1会場

オーガナイザー：花輪 剛久 (東京理科大学 薬学部)
渡辺 善照 (東北医科薬科大学病院 薬剤部)

院内製剤から新たな臨床製剤開発に向けて—現状と課題—

渡辺 善照
(東北医科薬科大学病院 薬剤部)

臨床製剤の新たな発信は大学から

○米持 悦生、笹津 備尚
(星薬科大学 薬学部)

学生実習から感じる院内製剤と臨床応用

井上 裕
(城西大学 薬学部)

本邦における院内製剤のエビデンスに関する実態調査

百 賢二
(帝京平成大学 薬学部)

在宅終末期医療の現場から製剤学に期待すること

奈良 健
(株式会社サン薬局 在宅療養支援部)

特別企画シンポジウム「スペシャリティファーマのビジネス戦略とそれを支える製剤技術開発」

5月11日(木) 10:00~12:00 第2会場

オーガナイザー：菊池 寛 (エーザイ株式会社)

参天製薬のビジネス戦略 – 製剤技術開発を礎にした成長

森本 直美

(参天製薬株式会社)

経皮吸収製剤の開発戦略とそれを支える製剤技術

道中 康也

(久光製薬株式会社 TDDS研究所)

「伝統」薬を「開発」する：医療用漢方製剤

山本 雅浩

(株式会社ツムラ)

科研製薬の取り組み

蘭田 良一

(科研製薬株式会社)

ラウンドテーブルセッション1「最新の医療ニーズからの科学的課題の発掘」

5月11日(木) 10:00~12:00 第3会場

オーガナイザー：佐々木 忠徳 (昭和大学病院)
原田 努 (昭和大学 薬学部)

**企業研究者が耳を傾けるべき声
～医療現場とのギャップとそのソリューションに向けて～**

○飯田 (梅本) 香、浅野 美代子、廣中 耕平、瀬野 淳
(小野薬品工業株式会社 CMC研究統括部)

医療現場の現状と製薬企業に求められる課題－臨床薬剤現場研修を通じて－
本庄 達哉

(東和薬品株式会社 製剤研究部)

医療上必要な薬剤の市販化に向けた取り組みと課題

渡辺 享平
(福井大学医学部附属病院 医学研究支援センター)

ラウンドテーブルセッション2「核酸・遺伝子医薬の臨床応用に立ちはだかる障壁について考える」

5月12日(金) 9:15~11:15 第2会場

オーガナイザー：大河原 賢一 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)
根岸 洋一 (東京薬科大学 薬学部)

多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノ医療への展開

原島 秀吉
(北海道大学大学院 薬学研究院)

核酸医薬DDS製剤のレギュラトリーサイエンス研究

加藤 くみ子
(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

遺伝子・核酸医薬開発における非臨床から臨床へのトランスレーションの実際

山本 利憲
(アンジェスMG株式会社)

ラウンドテーブルセッション3「原薬と添加剤の複合体は、原薬？製剤？—原薬と製剤の融合技術とレギュレーション—」

5月12日(金) 9:15~11:15 第3会場

オーガナイザー：米持 悦生 (星薬科大学 薬学部)
山本 浩充 (愛知学院大学 薬学部)

α -/ β -シクロデキストリンによるオパルモン[®]錠の安定化と機構解明

井上 靖雄
(小野薬品工業株式会社 分析研究部)

原薬形態としての共結晶と製剤中間体としてのコアモルファス

○溝口 亮、我藤 勝彦、平倉 穰
(アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第1研究室)

Coprecipitation法で製した固体分散体は原薬か製剤か？

白木 広治
(中外製薬株式会社 研究本部)

ラウンドテーブルセッション4「物理薬剤学と生物薬剤学のタッグによる医薬品のall-in-one体内動態予測～創薬・創剤の最適化に向けて～」

5月12日(金) 16:00~18:00 第3会場

オーガナイザー：前田 和哉 (東京大学大学院 薬学系研究科)
内田 信也 (静岡県立大学 薬学部)

In vitro実験に基づくCYP3A4/P-gp基質薬物の消化管アベイラビリティ予測モデルの構築を通じて考えたこと

高野 順市
(杏林製薬株式会社)

小野薬品工業における物性・製剤と薬物動態の連携

松村 直哉
(小野薬品工業株式会社)

ラウンドテーブルセッション5「製剤-動態連携による創薬研究：医薬品候補化合物の創出を加速する製剤-動態研究の新地平」

5月13日(土) 14:00～16:00 第2会場

オーガナイザー：白坂 善之（東京薬科大学 薬学部）
保地 毅彦（アステラス製薬株式会社）

創薬/創剤に挑む製剤-動態連携研究の新志向

白坂 善之
（東京薬科大学 薬学部）

製剤・DDS技術活用による創薬研究における新たな価値創造への挑戦

近藤 啓
（アステラス製薬株式会社 製剤研究所）

創薬における製剤技術の活用と今後の課題

長縄 厚志
（小野薬品工業株式会社 医薬品化学研究部）

薬学教育シンポジウム「日本におけるPharm D.制度の推進」

5月13日(土) 9:00～11:00 第2会場

オーガナイザー：岩城 正宏 (近畿大学 薬学部)
藤田 卓也 (立命館大学 薬学部)

AP-PENの始動と薬学教育について

杉林 堅次
(城西大学 薬学部)

ミシガン大学におけるPharmDの教育システム

爪 康浩
(ミシガン大学 薬学部)

日本における薬剤師の生涯学習の現状と課題

望月 真弓
(慶應義塾大学 薬学部)

医療現場における医師と薬剤師、MDとPharmD、MD, PhDとPharmD, PhD

崔 吉道
(金沢大学附属病院 薬剤部)

Pharm D (大阪大学) コース

－臨床科学に貢献するPharmacist-Scientistの育成を目指して

○藤尾 慈、前田 真一郎、宇野 公之
(大阪大学大学院薬学研究科)

5月13日(土) 9:00～11:00 第6会場

オーガナイザー：安東 幸弘（第一三共(株)）

医薬品用プレフィルドシリンジに求められる機能と最新動向

堀田 泰治

(大成化工株式会社 メディカル本部 メディカル開発部)

抗体医薬品における自己投与デバイスの開発

水上 佳也

(中外製薬株式会社 製薬本部 生産工学研究部)

バイオ医薬品の包装容器への課題や要望－臨床施用や患者自己注射の視点から－

鎌田 泉

(国家公務員共済組合連合会 三宿病院 治験管理室)

5月13日(土) 14:00～16:00 第6会場

オーガナイザー：鶴留 優也 (九州大学 薬学研究院)

音響混合法と薬剤含有一体型デバイスの組み合わせによる吸入粉末剤の開発

○田仲 涼真¹、服部 祐介^{1,2}、芦澤 一英²、大塚 誠^{1,2}

(¹武蔵野大学大学院 薬科学研究科 製剤学研究室、²武蔵野大学 薬学研究所)

光スイッチプローブDDSを応用した新規動脈硬化診断法の開発

○成田 雄大^{1,2}、清水 広介^{1,2}、間賀田 泰寛²、小川 美香子³、奥 直人¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、
²浜松医科大学 光先端医学教育研究センター、³北海道大学大学院 薬学研究院)

概日時計の分子機構を基盤にした腫瘍細胞への薬物送達の効率化と新規抗炎症薬の探索

○鶴田 朗人¹、松永 直哉^{1,2}、楠瀬 直喜¹、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

(¹九州大学 薬学府 薬剤学分野、²九州大学 薬学府 グローカルヘルスケア分野)

中枢薬剤学-Connecting the dots

立川 正憲

(東北大学大学院 薬学研究科)

年会特別企画

ポスター会場(ホール棟 B1F 第1展示場)

熊本地震における医療支援活動の経験から
～保険薬局による支援の在り方を考える～

稲葉 一郎

(株式会社ハートフェルト)

ランチョンセミナー 1-2

共催：(株)ピーエスエスジャパン

5月11日(木) 12:15~13:15 第2会場

司会：佐々木 健吉 (株式会社ピーエスエスジャパン)

Producing and Characterizing High Performance Nanomaterials for BioPharma Industry

Yang Su
(Microfluidics International Corporation)

佐々木 健吉
(株式会社ピーエスエスジャパン)

ランチョンセミナー 1-3

共催：ナノフォトン(株)

5月11日(木) 12:15~13:15 第3会場

座長：太田 泰輔 (ナノフォトン株式会社)

製剤開発、製剤評価におけるラマン分光分析の基礎と応用

米持 悦生
(星薬科大学 薬学部 薬品物理化学教室)

山中 貴裕
(ナノフォトン株式会社)

ランチョンセミナー 1-4

共催：(株)樋口商会

5月11日(木) 12:15~13:15 第4会場

座長：高橋 公稔 (アイエスピー・ジャパン株式会社 医薬品事業部)

Superdisintegrants selection: from fundamental science to applications

Vivian Bi
(Ashland Specialty Ingredients, Contract Services and Solubilization,
Pharmaceutical Technology, Technical Director)

ランチョンセミナー 1-5

共催：ニプロ(株)

5月11日(木) 12:15~13:15 第5会場

座長：佐々木 均 (長崎大学病院 薬剤部)

透析療法および透析濾過療法における薬物投与の注意点

藤元 昭一
(宮崎大学医学部医学科 血液・血管先端医療学講座
宮崎大学医学部附属病院 腎臓内科 血液浄化療法部)

ランチョンセミナー 1-6

共催：ジャパンマシナリー(株)

5月11日(木) 12:15~13:15 第6会場

司会：真柳 絵利華 (ジャパンマシナリー株式会社 第二営業部)

Predictive dissolution testing - background and experience

Grzegorz Garbacz
(Physiolution GmbH)

経口吸収性シミュレーターの利用

大野 麻美
(旭化成ファーマ株式会社 医薬研究センター CMC研究部)

ランチョンセミナー2-3

共催：富士カプセル(株)

5月12日(金) 12:30~13:30 第3会場

座長：今井 輝子 (熊本大学薬学部(薬学系)薬物送達学分野)

シクロデキストリンの魅力再発見

有馬 英俊

(熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)製剤設計学分野)

ランチョンセミナー2-4

共催：(株)フクダ

5月12日(金) 12:30~13:30 第4会場

座長：伊勢本 富士雄 (株式会社フクダ)

医薬包装の完全性評価 漏れ試験と最大許容漏れ量の設定

樋口 泰彦

(株式会社フクダ 品質保証部)

ランチョンセミナー2-5

共催：(株)ファンケル

5月12日(金) 12:30~13:30 第5会場

座長：炭田 康史 (株式会社ファンケル 総合研究所)

機能性表示食品制度に対応した製品開発

寺本 祐之

(株式会社ファンケル 総合研究所 機能性食品研究所)

ランチョンセミナー2-6

共催：クローダジャパン(株)

5月12日(金) 12:30~13:30 第6会場

座長：市居 章 (クローダジャパン株式会社 HC営業グループ)

スーパーリファインドテクノロジー ～微量不純物除去からの価値の創出～

金子 信行

(クローダジャパン株式会社 滋賀研究所)

池田 達之

(クローダジャパン株式会社 マーケティング部)

ランチョンセミナー3-3

共催：レニシヨー（株）

5月13日(土) 12:45～13:45 第3会場

座長：廣瀬 功治（レニシヨー株式会社 ラマンシステムグループ）
渡部 直樹（レニシヨー株式会社 ラマンシステムグループ）

新世代製薬専用化学イメージング装置の紹介

美里劫 織雅
（レニシヨー株式会社 ラマンシステムグループ）

ランチョンセミナー3-4

共催：（公社）日本薬剤学会

5月13日(土) 12:45～13:45 第4会場

座長：今井 輝子（熊本大学）

日本薬剤学会新規事業「臨床薬剤現場研修」と歴史ある「製剤・創剤セミナー」の説明

原田 務
（昭和大学）
有馬 英俊
（熊本大学）

ランチョンセミナー3-5

共催：ジャスコエンジニアリング（株）

5月13日(土) 12:45～13:45 第5会場

座長：中西 一晃（ジャスコエンジニアリング株式会社）

JASCOグループの製剤分析へのアプローチ

佐藤 泰世
（日本分光株式会社）
峯木 絃子
（ジャスコエンジニアリング株式会社）
鍵 紀子
（ジャスコインタナショナル株式会社）

ランチョンセミナー3-6

共催：武州製薬（株）

5月13日(土) 12:45～13:45 第6会場

座長：畑澤 克彦（武州製薬株式会社 上席執行役員 事業戦略本部長）

開発受託ビジネスの新たな展望

横濱 潤
（武州製薬株式会社 代表取締役社長 兼 CEO）
吉岡 敏夫
（武州製薬株式会社 顧問、元武田薬品CMC研究所長）
水船 秀哉
（武田薬品工業株式会社 ファーマシューティカル・サイエンス）
福田 誠人
（武田薬品工業株式会社 ファーマシューティカル・サイエンス）

一般演題 (口演) 5月11日(木)

[11-2] 医療薬学1

5月11日(木) 14:45~15:45 第2会場

座長：加藤 将夫 (金沢大学)

- 11-2-01* PADE式を用いた市販吸入粉末剤の吸入特性評価
○大竹 裕子^{1,2}、奥田 知将¹、岡本 浩一¹
(¹名城大学 薬学部、²近畿大学 薬学部)
- 11-2-02* チオールと一酸化窒素の肝デュアルデリバリーシステムの構築とNASH治療への応用
○前田 仁志¹、異島 優²、皆吉 勇紀¹、一水 翔太¹、柳澤 洋輝¹、
渡邊 博志¹、小田切 優樹³、丸山 徹¹
(¹熊本大学 薬学部、²徳島大学 薬学部、³崇城大学 薬学部)
- 11-2-03* ジメチル- α -シクロデキストリンを用いた GM1 ガングリオシドーシスの脂質蓄積軽減効果
○前田 有紀^{1,2,3}、本山 敬一¹、東 大志¹、中潟 直己⁴、香月 博志¹、
入江 徹美¹、江良 択実⁵、有馬 英俊^{1,2}
(¹熊本大院薬、²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム、³日本学術振興会、
⁴熊本大生命資源研究・支援セ、⁵熊本大発生医学研)
- 11-2-04* 活性イオウトラフィックタンパク質としてのヒト血清アルブミンの役割
○池田 真由美¹、異島 優¹、田坂 菜々美¹、清水 太郎¹、渡邊 博志²、
小田切 優樹³、丸山 徹²、石田 竜弘¹
(¹徳島大学大学院 薬科学教育部、²熊本大学 薬学部、³崇城大学 薬学部)

[11-2] 医療薬学2

5月11日(木) 15:45~16:45 第2会場

座長：花輪 剛久 (東京理科大学)

- 11-2-05* 官能的マスクングによるエピナスチン塩酸塩含有グミ製剤の服用性の向上
○関 秀太¹、田中 紫菜子¹、松井 良幹¹、袴田 晃央²、小田切 圭一²、
乾 直輝²、内田 信也¹、渡邊 裕司²、並木 徳之¹
(¹静岡県立大学 薬食生命科学総合学府 薬科学専攻、
²浜松医科大学医学部臨床薬理学講座)
- 11-2-06* 非晶質個体分散体技術適応による nobiletin の尿酸値低下作用向上
○後 英理、仁平 拓也、佐藤 秀行、世戸 孝樹、尾上 誠良
(静岡県立大学 薬学部)
- 11-2-07* 固体分散体技術の適用による tranilast の生物薬剤学的特性の向上
○塚田 遼太¹、森谷 樹²、森永 匡彦²、兼子 裕規¹、加藤 滉基¹、
鈴木 寛貴¹、湖城 吉紀¹、世戸 孝樹¹、佐藤 秀行¹、尾上 誠良¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、²株式会社リコー)
- 11-2-08* 改良型ナノスポット法による共結晶の微量探索スクリーニング
○田邊 佑太¹、前野 祐介²、久田 浩史¹、井上 元基¹、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学、²日産化学工業株式会社)

[11-2] 医療薬学3

5月11日(木) 16:45~17:45 第2会場

座長：武田 真莉子 (神戸学院大学)

11-2-09* 毛嚢中薬物濃度評価法の確立

○齋藤 美幸¹、阿部 晃也^{1,2}、カダハム ウィサム¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹
(¹城西大学 薬学部、²大正製薬株式会社 セルフメディケーション開発研究所)

11-2-10* 小児食物アレルギーに対する新規経皮免疫療法の開発

○伊藤 沙耶美¹、桑原 優²、長尾 みづほ²、藤澤 隆夫²、齋藤 美生³、
権 英淑³、神山 文男³、石井 健⁴、廣部 祥子¹、立花 雅史¹、
中川 晋作¹、岡田 直貴¹

(¹大阪大学大学院薬学研究科、²国立病院機構三重病院、³コスメディ製薬、
⁴医薬基盤・健康・栄養研究所)

11-2-11* 炎症性呼吸器疾患の治療を目指した新規 celecoxib 粉末吸入製剤

○當波 諒、鈴木 寛貴、佐藤 秀行、世戸 孝樹、尾上 誠良
(静岡県立大学 薬学部)

11-2-12* 光化学的および薬物動態学的特性に基づく経口投与化合物の光安全性評価

○猪山 陽輔、佐藤 秀行、世戸 孝樹、尾上 誠良
(静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府)

[11-3] 物理薬剤・製剤3

5月11日(木) 14:45~15:45 第3会場

座長：大貫 義則 (富山大学)

11-3-01* ポリ塩化ビニルの温度応答性薬物担体への応用

○瀬谷 翼、河野 弥生、花輪 剛久
(東京理科大学大学院 薬学研究科)

11-3-02* ココアパウダー添加による口腔内崩壊錠の錠剤物性への影響

○勝又 渉、柏倉 康治、鷺ノ森 拓生、高野 秀仁、内田 信也、並木 徳之
(静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野)

11-3-03* マンニトールを基剤とする口腔内崩壊錠の処方設計と錠剤特性評価

○黒田 絢子¹、勘解由 陽啓¹、富田 知香¹、竹内 淑子¹、保田 悠貴²、
瀬川 めぐみ²、小野寺 理沙子¹、田原 耕平¹、竹内 洋文¹
(¹岐阜薬科大学 製剤学研究室、²三菱商事フードテック(株))

11-3-04* 多孔性シリカを用いた固体分散体調製と薬物溶解特性の評価

○水野 泰宗、勘解由 陽啓、竹内 淑子、小野寺 理沙子、田原 耕平、
竹内 洋文
(岐阜薬科大学 製剤学研究室)

[11-3] 物理薬剤・製剤5

5月11日(木) 15:45~16:45 第3会場

座長：藤井 まき子 (日本大学)

- 11-3-05* タンニン酸添加による口腔内崩壊錠の製剤設計
○水上 明仁¹、山本 芹菜¹、角田 陽祐¹、中島 宣明¹、島谷 隆夫²、
郡司 美穂子¹、古石 誉之¹、福澤 薫¹、米持 悦生¹
(¹星薬科大学、²テイカ製薬)
- 11-3-06* Understanding Physicochemical Differences Induced by Solid-state Dehydration and Polymorphic Transformation in Ciprofloxacin HCl
○オッキー プトラ^{1,2,3}、植草 秀裕²、ケネツ ハリース³、米持 悦夫¹
(¹星薬科大学、²東京工業大学、³カディフ大学)
- 11-3-07* 後方散乱・透過ラマン分光法を用いたカフェイン錠剤内水分量の定量と脱水プロセスの解析
○竹島 里奈¹、服部 祐介¹、真名垣 聡²、大塚 誠¹
(¹武蔵野大学大学院薬科学研究科 製剤学研究室、²武蔵野大学環境学部)
- 11-3-08* 三次元ボールミル粉碎によるイブプロフェン/ニコチンアミドのコクリスタル生成過程とその速度論
○石原 聡恵¹、服部 祐介¹、長尾 文喜²、佐々木 哲朗³、大塚 誠¹
(¹武蔵野大学 薬学部、²株式会社ナガオシステム、³静岡大学 電子工学研究所)

[11-3] 物理薬剤・製剤7

5月11日(木) 16:45~18:00 第3会場

座長：森部 久仁一 (千葉大学)

- 11-3-09* 生体内輸送蛋白質を用いたpH非依存性製剤の開発
○中辻 匡俊、溝口 雅之、石橋 宰、乾 隆
(大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科)
- 11-3-10* 製剤均一性評価における透過ラマン分光法の適用に関する研究
○鳥村 りえ¹、荻原 聖弥¹、小出 達夫²、久田 浩史¹、井上 元基¹、
深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学 分子製剤学研究室、²国立医薬品食品衛生研究所)
- 11-3-11* 核磁気共鳴画像法を利用した微粒子分散安定性の非破壊的評価
○伊藤 輝志¹、池田 純子²、林 祥弘¹、大貫 義則¹
(¹富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 製剤設計学講座、²日本ルフト株式会社)
- 11-3-12* 適切な薬物溶出挙動と機械的強度を兼ね備えたゼリー製剤の処方設計
○横川 雅光¹、大貫 義則²、池田 純子³、小幡 誉子¹、高山 幸三¹
(¹星薬科大学大学院 薬学研究科 総合薬科学専攻、²富山大院薬、³日本ルフト株式会社)
- 11-3-13* エマルション製剤の相分離挙動予測に対する時間温度換算則の適用性
○辻 貴大¹、望月 晃司²、林 祥弘¹、高山 幸三²、大貫 義則¹
(¹富山大院・薬、²星薬大)

[11-4] 物理薬剤・製剤1

5月11日(木) 10:00~11:00 第4会場

座長：米持 悦生 (星薬科大学)

- 11-4-01* Effects of various pharmaceutical excipients on the intestinal transport and absorption of sulfasalazine, a typical BCRP substrate
○Kasirawat Sawangrat、草森 浩輔、勝見 英正、坂根 稔康、山本 昌
(京都薬科大学)
- 11-4-02* IRサーモグラフィーによる直打錠剤の製剤特性モニタリング
- 打錠中の温度上昇がテオフィリン処方錠剤の直接圧縮挙動に及ぼす影響 -
○斎藤 秀至、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 製剤学研究室)
- 11-4-03* マイクロクリスタリンワックスを用いたワックスマトリックス製剤の調製と評価
○松本 亘平¹、木村 晋一郎¹、西野 悟²、岩尾 康範¹、板井 茂¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 創剤工学講座、²日本精蠟株式会社)
- 11-4-04* 2種高分子を用いた機能性中空粒子の設計と評価
○吉原 尚輝¹、大杉 祐貴子¹、浅田 拓海²、木村 晋一郎¹、岩尾 康範¹、
野口 修治³、板井 茂¹
(¹静岡県立大学薬学部、²大日本住友製薬株式会社、³東邦大学薬学部)
-

[11-4] 物理薬剤・製剤2

5月11日(木) 11:00~12:00 第4会場

座長：山本 浩充 (愛知学院大学)

- 11-4-05* 二層錠の境界面で起こる薬物分解と製剤処方改良
○松崎 直哉¹、片川 好史¹、木村 晋一郎²、岩尾 康範²、三村 尚志¹、
板井 茂²
(¹アステラス製薬株式会社 物性研究所、
²静岡県立大学大学院 薬学研究院 創剤工学研究室)
- 11-4-06* 微小球形シームレスカプセル調製のための処方検討
○程 相涛¹、岩尾 康範¹、木村 晋一郎¹、近藤 美緒²、下川 義之²、
板井 茂¹
(¹静岡県立大学 薬食生命科学総合学府、²富士カプセル株式会社)
- 11-4-07* 割線錠の分割均一性予測を目的とした新規アルゴリズムの構築
○佐藤 翼、小幡 誉子、高山 幸三
(星薬科大学 薬剤学教室)
- 11-4-08* 角層細胞間脂質のラメラ構造ならびに充填構造に及ぼすアルコール類の影響
○新井 裕子¹、小幡 誉子¹、表 萌々¹、太田 昇²、高山 幸三¹
(¹星薬科大学、²SPring-8/JASRI)
-

[11-4] 物理薬剤・製剤4

5月11日(木) 14:45~16:00 第4会場

座長：戸塚 裕一 (大阪薬科大学)

- 11-4-09* 血管痛誘発物質産生抑制を指向したダカルバジンの光安定性改善手法の開発
○内田 淳^{1,2}、大竹 啓斗²、鈴木 友季子²、佐藤 秀行²、世戸 孝樹²、
尾上 誠良²、小口 敏夫¹
(¹山梨大学医学部附属病院 薬剤部、²静岡県立大学 薬学部)
- 11-4-10* 温度応答性 Sangelose[®]/Cyclodextrin ゲルの点眼剤への応用
○大久保 尚徳^{1,2}、庵原 大輔¹、安楽 誠¹、上釜 兼人¹、平山 文俊¹
(¹崇城大学 薬学部、²株式会社ファーマダイワ)
- 11-4-11* 計算化学を用いた医薬品の未知結晶多形出現リスクの評価
○吉水 稔¹、米持 悦生²
(¹大日本住友製薬株式会社、²星薬科大学)
- 11-4-12* Epalrestatの共結晶の物性改善に関する構造化学研究
○梅田 大貴¹、オッキー プトラ^{1,2}、郡司 美穂子¹、古石 誉之¹、福澤 薫¹、
長瀬 弘昌^{1,2}、植草 秀裕²、米持 悦生¹
(¹星薬科大学、²東京工業大学)
- 11-4-13* マイクロ流路システムを利用したPLGAナノ粒子調製と内包クルクミンの殺細胞効果
○後藤 瑛一、森川 善以、竹内 堂朗、田上 辰秋、尾関 哲也
(名古屋市立大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野)

[11-4] 物理薬剤・製剤6

5月11日(木) 16:00~17:15 第4会場

座長：深水 啓朗 (明治薬科大学)

- 11-4-14* 乾式複合化装置による薬物結晶の機械的球形化における非晶質化の影響
○三浦 紗弥加、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部)
- 11-4-15* ドライナノサスペンション技術を利用した高い経口吸収性を有するシリマリン製剤の開発
○小島 理瑚¹、中村 達雄²、近藤 啓太¹、安楽 誠³、丹羽 敏幸¹
(¹名城大薬、²株式会社ファンケル、³崇城大薬)
- 11-4-16* cryo-TEM及びAFMによる脂質ナノ粒子の構造解析
○松尾 聖羅¹、岩尾 康範¹、東 顕二郎²、森部 久仁一²、木村 晋一郎¹、
板井 茂¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 創剤工学講座、
²千葉大学大学院 薬学研究院 製剤工学研究室)
- 11-4-17* 植物性ソフトカプセル皮膜の処方最適化を目指したスケールダウン手法の確立
○大石 沙奈¹、岩尾 康範¹、木村 晋一郎¹、野口 修治²、近藤 美緒³、
近藤 洋介³、下川 義之³、板井 茂¹
(¹静岡県立大学 薬学部 創剤工学研究室、²東邦大学 薬学部 薬剤学教室、
³富士カプセル株式会社)

- 11-4-18* ベイジアンネットワークによる流動性指標-臼杵への充填性の関連性評価
○大石 卓弥、林 祥弘、白鳥 楓、大貫 義則
(富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 製剤設計学講座)
-

[11-4] 代謝・排泄1

5月11日(木) 17:15~18:08 第4会場

座長：登美 斉俊 (慶應義塾大学)

- 11-4-19* 薬物中枢移行評価に有用な新規P-糖タンパク質ヒト化マウスの作製
○山崎 由貴¹、小林 カオル¹、阿部 智志²、梶谷 尚世²、香月 加奈子²、
嵩原 昇子²、奥谷 風香¹、峰岸 元気¹、伊藤 慎悟³、緒方 星陵³、
大槻 純男³、秋田 英万¹、千葉 寛¹、押村 光雄²、香月 康宏^{2,4}
(¹千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室、²鳥取大学染色体工学研究センター、
³熊本大学大学院生命科学研究部、⁴鳥取大学大学院医学系研究科)
- 11-4-20 テオフィリンとエリスロマイシンの併用投与における薬物間相互作用
○伊賀 勝美、喜里山 暁子、木村 峻輔
(同志社女子大学 薬学部)
- 11-4-21* 幼若期社会的隔離ストレスにおけるマウス肝薬物代謝酵素の誘導メカニズム
○上田 耕士¹、上田 ゆかり¹、西川 卓也¹、谷野 公俊¹、櫻井 栄一¹、
櫻井 映子²
(¹徳島文理大学 薬学部、²いわき明星大学 薬学部)
- 11-4-22 エステル化合物の経皮吸収に寄与する加水分解酵素の組織学的解析
○井上 貴暁¹、中里 優花¹、太田 嘉英²、赤松 正²、宮坂 宗男²、
木村 穰²、カダハム ウィサム¹、田中 享¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹、
畑中 朋美^{1,2}
(¹城西大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻、²東海大学 医学部)
-

[11-5] DDS1

5月11日(木) 10:00~11:00 第5会場

座長：高島 由季 (東京薬科大学)

- 11-5-01* ポロン酸修飾インスリンを用いた糖応答性交互累積膜
○武井 千弥、江川 祐哉、三木 涼太郎、関 俊暢
(城西大学 薬学部)
- 11-5-02* 超音波応答性ナノバブルを用いたゲノム編集DNAの筋組織内デリバリー
○道鎮 えりか¹、菟沢 慧¹、佐々木 愛理¹、佐久間 哲史²、鈴木 亮³、
丸山 一雄³、高橋 葉子¹、新榎 幸彦¹、山本 卓²、根岸 洋一¹
(¹東京薬科大学、²広島大学大学院・理、³帝京大学・薬)
- 11-5-03* Cyclosporine A の粘膜付着ナノ粒子化による体内動態制御と抗炎症作用向上
○兼子 裕規¹、塚田 遼太¹、Hoang D. Lu²、世戸 考樹¹、佐藤 秀行¹、
Robert K. Prud'homme²、尾上 誠良¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬物動態学分野、²Princeton 大学)

- 11-5-04* **全身作用の持続を指向した salmon calcitonin の粉末吸入製剤開発**
○田畑 藍子¹、三分一所 静香¹、森谷 樹²、森永 匡彦²、水元 隆博³、
世戸 孝樹¹、佐藤 秀行¹、尾上 誠良¹
(¹静岡県立大学 薬食生命総合学府、²株式会社リコー、³ILS 株式会社)
-

[11-5] DDS2

5月11日(木) 11:00~12:00 第5会場

座長：西川 元也 (東京理科大学)

- 11-5-05* **A novel strategy to increase the yield of exosomes**
○Sherif, Emam Abdallah Emam^{1,2}、安藤 英紀¹、石田 竜弘¹
(¹徳島大学 薬学部 薬物動態制御学分野、²ザガジグ大学 薬学部)
- 11-5-06* **中分子医薬品 (ペプチド) の経鼻投与に有効な粉末製剤**
○秋吉 祐樹、園田 陽、鳥飼 祐介、迫田 翔悟、三島 秀晶、治田 俊志
(株式会社新日本科学TR事業カンパニーTR事業部)
- 11-5-07* **肺での沈着とナノ粒子の再構築に適した吸入粉末剤の開発に向けた基礎研究**
○山東 史佳、奥田 知将、岡本 浩一
(名城大学 薬学部)
- 11-5-08* **ヒアルロン酸前添加によるnaked pDNA粉末剤の遺伝子発現の上昇**
○内野 隼、西川 梨奈、伊藤 貴章、岡本 浩一、奥田 知将
(名城大学薬学部)
-

[11-5] DDS3

5月11日(木) 14:45~15:45 第5会場

座長：異島 優 (徳島大学)

- 11-5-09* **AT1002ペプチド/フレキシブルリポソームを利用した抗RelA-siRNA皮内送達によるアトピー性皮膚炎治療**
○茨木 ひさ子¹、金沢 貴憲^{1,2}、高島 由季¹、瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学、²日本大学)
- 11-5-10* **ペプチド医薬品の経口デリバリー：浸透圧感受性リポソームの最適化**
○南 景子¹、上原 司¹、高澤 明日香¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、
浅井 知浩²、奥 直人²、山下 伸二¹
(¹摂南大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部)
- 11-5-11* **ジイソステアリン酸ポリエチレングリコールを基本骨格とする非イオン性界面活性剤を用いたドキソルビシン内封ニオソーム製剤の調製とその体内動態特性及び抗腫瘍効果の評価**
○南阪本 貴弥、小橋 亮子、大河原 賢一、檜垣 和孝
(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)
- 11-5-12* **腫瘍内血管を標的とした光線力学的処置が抗腫瘍効果に及ぼす影響の解析**
○中野 晶、虫明 遥風、大河原 賢一、檜垣 和孝
(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)
-

[11-5] DDS4

5月11日(木) 15:45~16:45 第5会場

座長：徳留 嘉寛 (城西大学)

- 11-5-13* **CARの構造改変によるCAR-T細胞医薬の機能調節**
藤原 健人、○重松 知樹、大仲 萌加、立花 雅史、中川 晋作、岡田 直貴
(大阪大学大学院 薬学研究科)
- 11-5-14* **アルブミン融合技術を基盤としたクッパー細胞指向性 I 型インターフェロンの設計と肝保護効果**
○皆吉 勇紀¹、前田 仁志¹、渡邊 博志¹、異島 優²、小田切 優樹^{3,4}、丸山 徹¹
(¹熊本大学大学院 薬学部、²徳島大学 薬学部、³崇城大学 薬学部、⁴崇城大学 DDS研)
- 11-5-15* **(両性／アニオン界面活性剤) 混合系の皮膚バリア機能に及ぼす影響**
○深山 怜奈¹、久保田 耕司^{2,3}、岡坂 真奈⁴、高田 定樹^{1,4}
(¹大阪樟蔭女子大学 学芸学部、²安田女子大学 薬学部、³いわき明星大学 薬学部、⁴大阪樟蔭女子大学大学院 人間科学研究科 化粧ファッション学専攻)
- 11-5-16 **経皮吸収の評価による両性界面活性剤の皮膚バリア機能に及ぼす影響**
○久保田 耕司^{1,2}、深山 怜奈³、岡坂 真奈⁴、高田 定樹^{3,4}
(¹いわき明星大学 薬学部 薬学科、²安田女子大学 薬学部 薬学科、³大阪樟蔭女子大学 学芸学部、⁴大阪樟蔭女子大学大学院 人間科学研究科 化粧ファッション科学専攻)

[11-5] DDS5・その他1

5月11日(木) 16:45~18:00 第5会場

座長：宇都口 直樹 (昭和薬科大学)

- 11-5-17* **超音波応答性遺伝子/ナノバブル複合体を用いた脳への遺伝子導入法の開発**
○小川 昂輝、瀧上 由貴、麓 伸太郎、萩森 政頼、川上 茂
(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科)
- 11-5-18* **c-Myc-siRNA複合体の経肺投与によるメラノーマ肺転移の抑制**
○木場 啓太¹、兒玉 幸修^{1,2}、小林 瑞希¹、北原 隆志^{1,2}、佐々木 均^{1,2}
(¹長崎大学 薬学部、²長崎大学病院 薬剤部)
- 11-5-19* **複合脂質を基盤とした自己組織化7siRNA/脂質ナノ粒子凍結乾燥製剤の開発**
○島袋 裕、奥田 知将、渡部 沙南、當間 海史、岡本 浩一
(名城大学 薬学部)
- 11-5-20* **ヒアルロン酸を賦形剤としたnaked siRNA吸入粉末剤の開発**
○伊藤 貴章、奥田 知将、岡本 浩一
(名城大学 薬学部)
- 11-5-21 **活性酸素スカベンジャーとしての血清アルブミンパースルフィド**
○異島 優¹、池田 真由美¹、清水 太郎¹、渡邊 博志²、小田切 優樹³、丸山 徹²、石田 竜弘¹
(¹徳島大学大学院 医歯薬学研究部、²熊本大学大学院 薬学教育部、³崇城大学 薬学部)

[11-6] PK・PD1

5月11日(木) 10:00~11:00 第6会場

座長：山下 富義 (京都大学)

- 11-6-01* **PBPKモデルを用いたパラメータ最適化で得られた薬物阻害定数の妥当性検**
○年本 広太¹、友田 有加菜^{1,2}、千葉 康司^{1,2}、杉山 雄一¹
(¹理化学研究所 杉山特別研究室、²横浜薬科大学 臨床薬理学研究室)
- 11-6-02* **接着型ヒト凍結肝細胞の短時間培養法によるOATP基質の取り込み評価：
スループットの高い評価法を目指して**
○森田 清愛、年本 広太、杉山 雄一
(理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山特別研究室)
- 11-6-03* **ブタBRB, BBB及びBCSFBの輸送担体の絶対発現量解析：BCRPの重要性**
○張 正宇¹、内田 康雄¹、平野 誠巳¹、安藤 大介²、久保 義行²、
Seppo Auriola³、赤沼 伸乙²、立川 正憲¹、細谷 健一²、Arto Urtti⁴、
寺崎 哲也¹
(¹東北大学大学院 薬学研究科、²富山大学大学院 医学薬学研究部、
³東フィンランド大学 薬学部、⁴ヘルシンキ大学 薬学部)
- 11-6-04* **Anti-PEG IgM-mediated accelerated blood clearance against PEG-G-CSF**
○Nehal, Emam Elsadek Emam Ali Elhewan、清水 太郎、石田 竜弘
(徳島大学 薬学部 薬物動態制御学分野)
-

[11-6] 吸収・分布1

5月11日(木) 11:00~12:00 第6会場

座長：湯浅 博昭 (名古屋市立大学)

- 11-6-05* **低膜透過性化合物の消化管吸収に及ぼす食用油脂の影響**
○大井 悠莉子、片岡 誠、南 景子、東野 晴輝、山下 伸二
(摂南大学 薬学部 薬剤学研究室)
- 11-6-06* **セサミンの経口吸収改善：自己乳化型製剤を用いた検討**
○森本 健司¹、東野 晴輝¹、富森 菜美乃²、櫛木 智裕²、柴田 浩志²、
南 景子¹、片岡 誠¹、山下 伸二¹
(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²サントリーウエルネス株式会社)
- 11-6-07* **Fine droplet drying 工法を用いた製剤化による cyclosporine A 経口吸収性向上**
○鈴木 寛貴¹、森谷 樹²、森永 匡彦²、世戸 孝樹¹、佐藤 秀行¹、
尾上 誠良¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬物動態学教室、²株式会社リコー)
- 11-6-08* **ナノ結晶固体分散体技術による nobiletin の経口吸収性及び腎保護作用向上**
○平野 樹、仁平 拓也、世戸 孝樹、佐藤 秀行、尾上 誠良
(静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府)
-

[11-6] 吸収・分布2

5月11日(木) 14:45~15:45 第6会場

座長：井上 勝央 (東京薬科大学)

- 11-6-09* **ポリアミン誘導体と胆汁酸塩の併用による吸収改善を目的とした固形製剤開発のための基礎的研究**
○前田 寛聡¹、西原 勇希¹、吉川 将斗¹、三宅 正晃²、大河原 賢一¹、南 孝則³、檜垣 和孝¹
(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²大塚製薬 製剤研究所、³大塚製薬 毒性研究部 第三研究室)
- 11-6-10* **角層細胞間脂質の熱挙動解明を目指した脂質モデルの開発**
○表 萌々¹、小幡 誉子¹、新井 裕子¹、太田 昇²、石田 賢哉³、高山 幸三¹
(¹星薬科大学 薬学部、²SPRING-8/JASRI、³高砂香料(株))
- 11-6-11 **経口投与時におけるBosentanの非線形動態の解析**
○田中 裕太¹、年本 広太²、北村 嘉章¹、都丸 充子²、杉山 雄一²
(¹杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター、²理化学研究所 杉山特別研究室)
- 11-6-12 **新規 lutein ナノ結晶製剤の生物薬剤学的特性評価**
○世戸 孝樹、上野 宏大、鈴木 寛貴、佐藤 秀行、尾上 誠良
(静岡県立大学 薬学部 薬物動態学分野)
-

[11-6] 吸収・分布3

5月11日(木) 15:45~16:45 第6会場

座長：前田 和哉 (東京大学)

- 11-6-13* **輸送機能と基質認識特性を利用したメタボロミクスによるSLC22A4生体内基質探索**
○増尾 友佑、大庭 悠里、山田 耕平、中道 範隆、国嶋 崇隆、加藤 将夫
(金沢大学医薬保健研究域薬学系)
- 11-6-14* **肺胞上皮における免疫応答とペプチドトランスポーターPEPT2の関係解析**
○竹内 智哉、杉本 奈津美、川見 昌史、湯元 良子、高野 幹久
(広島大学大学院 医歯薬保健学研究科)
- 11-6-15* **トランスポーターを介した糖尿病治療薬メトホルミンの消化管吸収動態解析**
○畠山 万理恵¹、白坂 善之^{1,2}、黒川 優子¹、関 まりあ¹、岸本 久直¹、Joanne Wang²、井上 勝央¹
(¹東京薬科大学 薬学部、²School of Pharmacy, University of Washington)
- 11-6-16* **消化管水分動態解析 (1): 浸透圧に起因した薬物-フルーツジュース間相互作用機構の解明**
○石原 麻梨華、白坂 善之、鮎井 悠汰、一條 一貴、小田 理加、岸本 久直、井上 勝央
(東京薬科大学 薬学部)
-

[11-6] 吸収・分布4

5月11日(木) 16:45~18:00 第6会場

座長：伊藤 清美 (武蔵野大学)

- 11-6-17* **HDAC阻害薬EntinostatはEMTに伴うP-gpの機能亢進を抑制する**
○町田 幸也¹、伴野 拓巳²、荻原 琢男²、矢野 健太郎¹
(¹高崎健康福祉大学 薬学部、²高崎健康福祉大学 薬学研究科 臨床薬物動態学分野)
- 11-6-18* **Caco-2細胞におけるOATP2B1基質輸送に及ぼすインスリンの影響**
○小林 拓¹、小林 正紀²、鳴海 克哉³、近藤 安佑子¹、古堅 彩子³、
井関 健^{2,3}
(¹北海道大学大学院生命科学院 臨床薬剤学研究室、²北海道大学病院薬剤部、
³北海道大学大学院薬学研究院)
- 11-6-19* **セロトニンの細胞内取り込みを介した異物排泄促進機構の解明**
○小林 孝¹、石田 壮吾¹、岸本 久直¹、白坂 善之¹、豊田 優²、
高田 龍平²、鈴木 洋史²、井上 勝央¹
(¹東京薬科大学、²東京大学医学部附属病院)
- 11-6-20* **難溶解性薬物の各種製剤のBioperformance：薬物吸収プロファイルとの相関**
○今村 優助、東野 晴輝、南 景子、片岡 誠、山下 伸二
(摂南大学 薬学部 薬剤学研究室)
- 11-6-21* **妊娠中のドキソルビシン投与に対する胎仔の薬物動態学的解析**
○北岡 諭¹、鳩貝 壤¹、杉山 清²、落合 和¹
(¹星薬科大学 薬動学教室、²星薬科大学 食品動態学研究室)

一般演題 (口演) 5月12日(金)

[12-4] 物理薬剤・製剤8

5月12日(金) 9:15~10:15 第4会場

座長：大塚 誠 (武蔵野大学)

- 12-4-01* 糖転移ナリンジンを用いたプランルカストの溶解性改善の検討
○山下 力也、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一
(大阪薬科大学 製剤設計学研究室)
- 12-4-02* ビタミン誘導体封入リン脂質ナノ粒子のキャラクタリゼーションと皮膚貯留性評価
○伏見 友佳、内野 智信、宮崎 靖則、賀川 義之
(静岡県立大学 薬学部 臨床薬剤学分野)
- 12-4-03* HPMCの分子量がナノ結晶からの薬物経口吸収性に及ぼす影響
○岩井 隆暁、植田 圭祐、東 顕二郎、森部 久二一
(千葉大学大学院薬学研究院)
- 12-4-04* 薬物封入Eudragit E POナノ粒子の調製及び再分散性評価
○冨所 樹¹、植田 圭祐¹、東 顕二郎¹、川上 亘作²、森部 久仁一¹
(¹千葉大学大学院薬学研究院、²国立研究開発法人物質・材料研究機構)

[12-4] 物理薬剤・製剤9・その他2

5月12日(金) 10:15~11:15 第4会場

座長：岩尾 康範 (静岡県立大学)

- 12-4-05 苦味マスキングを目的としたコーティング顆粒の調製と統計学的解析
○大久保 雄一、竹内 淑子、小野寺 理沙子、田原 耕平、竹内 洋文
(岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室)
- 12-4-06 自己組織化マップを活用した各種崩壊剤による錠剤特性への作用比較
○大貫 義則¹、浜口 雅史¹、丸茂 勇輝¹、熊田 俊吾²、小杉 敦²
(¹富山大学 薬学部、²日医工)
- 12-4-07 難水溶性薬物のsurfactant-free固体分散化と加熱処理の影響
○今村 維克¹、竹田 昂司¹、松浦 傳史²、今中 洋行¹、石田 尚之¹
(¹岡山大学大学院自然科学研究科、²三菱ケミカルフーズ株式会社)
- 12-4-08 粒子画像解析法による半固形製剤中の*in-situ*粒子解析に関する可能性検討
笹倉 大督
(スペクトリス株式会社 マルバーン事業部)

[12-4] 物理薬剤・製剤10

5月12日(金) 17:00~17:48 第4会場

座長：田原 耕平 (岐阜薬科大学)

- 12-4-09 **ATR-FTIRイメージングを用いたフィルム製剤の乾燥工程及び溶出過程における製剤特性の評価**
○一二三 洋希¹、Andrew V. Ewing²、Sergei G. Kazarian²、竹内 正人¹、大原 求¹
(¹第一三共株式会社 製薬技術本部 分析評価研究所、²Department of Chemical Engineering, Imperial College London)
- 12-4-10 **胆汁酸ミセル存在下におけるマクロライド系抗生物質の析出挙動**
○山元 彩帆里、菅野 清彦、伊藤 雅隆、野口 修治
(東邦大学 薬学部)
- 12-4-11 **フロースルーセル溶出試験法における試験液の脱気が製剤の溶出性と水流プロファイルへ及ぼす影響**
○照屋 慶太¹、吉田 寛幸²、福澤 薫¹、郡司 美穂子¹、阿部 康弘²、伊豆津 健一²、合田 幸弘²、米持 悦生¹
(¹星薬科大学 薬学部、²国立医薬品食品衛生研究所)
- 12-4-12 **テルミサルタン-メグルミンのco-amorphous及び塩結晶の物性評価**
藤井 綾花、伊藤 雅隆、菅野 清彦、○野口 修治
(東邦大学 薬学部)
- 12-4-13 **薬物のヒト苦味受容体hTAS2Rs応答に関わる因子の探索**
○原口 珠実、小島 穂菜美、吉田 都、内田 享弘
(武庫川女子大学 薬学部)
- 12-4-14 **味覚センサを用いた薬物混合液の苦味評価**
○小島 穂菜美、中村 早貴、原口 珠実、吉田 都、内田 享弘
(武庫川女子大学 薬学部)

[12-5] 医療薬学4

5月12日(金) 9:15~10:15 第5会場

座長：崔 吉道 (金沢大学)

- 12-5-01* **メトトレキサート誘発性肺障害に対する葉酸の防御メカニズムの解析**
○原田 梨紗子¹、原林 六華²、山上 洋平²、湯元 良子¹、川見 昌史¹、高野 幹久¹
(¹広島大学大学院 医歯薬保健学研究科、²広島大学 薬学部)
- 12-5-02* **特異体質性副作用に関与するClass II HLAと薬物分子間の相互作用の解析**
○加藤 智起¹、本間 雅^{1,2}、長江 裕亮¹、鈴木 洋史¹
(¹東京大学医学部附属病院 薬剤部試験研究室、²東京大学医学部附属病院 薬理動態学講座)

- 12-5-03 **副甲状腺ホルモンによるABCG2の発現抑制を介した尿酸蓄積機構**
○渡邊 博志¹、杉本 龍星¹、池上 孝明¹、田中 元子²、深川 雅史³、
小田切 優樹⁴、丸山 徹¹
(¹熊本大学 薬学部 薬剤学、²あけぼのクリニック、³東海大学 医学部 腎内分泌代謝内科、
⁴崇城大薬)
- 12-5-04 **妊娠高血圧症モデルラットにおけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬同効薬間の治療効果および副作用の差**
○西村 友宏、藤本 享平、中島 恵美、登美 斉俊
(慶應義塾大学 薬学部)
-

[12-5] DDS6

5月12日(金) 16:00~17:00 第5会場

座長：石田 竜弘 (徳島大学)

- 12-5-05 **PEG 化葉酸修飾 dendriマー/ α -シクロデキストリン結合体 (G4) を用いた Tumor suppressor microRNA デリバリーによるがん治療**
○有馬 英俊^{1,2}、大山 歩務^{1,2}、乙須 勇希¹、東 大志¹、本山 敬一¹
(¹熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)、
²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)
- 12-5-06 **ラマンイメージング法および新規SEMイメージング法を用いた高分子ナノ粒子DDS製剤の評価**
○高橋 知里¹、上野 楠夫²、青山 淳一²、足立 真理子³、小川 法子¹、
川嶋 嘉明¹、山本 浩充¹
(¹愛知学院大学 薬学部 製剤学講座、²堀場製作所、³ナノフoton株式会社)
- 12-5-07 **siRNA搭載脂質ナノ粒子によるヒト免疫細胞株の遺伝子発現制御**
○中村 孝司¹、黒井 萌花¹、藤原 優希¹、藁科 翔太²、佐藤 悠介¹、
原島 秀吉¹
(¹北海道大学大学院薬学研究院、²理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター)
- 12-5-08 **ミトコンドリア外来遺伝子発現を可能とするDDSの開発**
○山田 勇磨、石川 卓哉、原島 秀吉
(北海道大学大学院薬学研究院)
-

[12-5] DDS7

5月12日(金) 17:00~17:56 第5会場

座長：秋田 英万 (千葉大学)

- 12-5-09 **神経細胞選択的な核酸複合体搭載型バブルリポソームの開発**
○金丸 理恵¹、佐藤 加奈子¹、高橋 葉子¹、鈴木 亮²、丸山 一雄²、
新槇 幸彦¹、根岸 洋一¹
(¹東京薬科大学 薬学部、²帝京大学 薬学部)
- 12-5-10 **高分子型硫化水素供与体の開発と酸化ストレス疾患治療への応用**
○堺 香輔、勝見 英正、杉浦 真優、草森 浩輔、坂根 稔康、山本 昌
(京都薬科大学)

- 12-5-11 **メラノーマに対する生体分解型VEGF-siRNA複合体の有用性評価**
 ○加藤 由佳¹、兒玉 幸修²、上田 由貴¹、北原 隆志²、佐々木 均²
 (¹長崎大学 薬学部、²長崎大学病院 薬剤部)
- 12-5-12 **VEGF-siRNAナノ粒子の腹腔内投与による大腸がん腹膜播種抑制効果**
 ○城戸 千優¹、兒玉 幸修²、根岸 智奈美¹、北原 隆志²、佐々木 均²
 (¹長崎大学 薬学部、²長崎大学病院 薬剤部)
- 12-5-13 **磁性リポソームの物理化学的性質がその上皮細胞内取り込みに及ぼす影響**
 ○陣在 ひと美¹、河野 裕允^{1,2}、小寺 陽太¹、藤田 卓也^{1,2,3}
 (¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、
³立命館大学 創薬科学研究センター)
- 12-5-14 **磁性アニオン性リポソーム/アテロコラーゲン複合体の作製 (1):
細胞内取り込み効率の評価**
 ○中井 健人¹、河野 裕允^{1,2}、田口 ひとみ¹、藤田 卓也^{1,2,3}
 (¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、
³立命館大学 創薬科学研究センター)
- 12-5-15 **磁性アニオン性リポソーム/アテロコラーゲン複合体の作製 (2):
磁性カチオン性リポソームとの比較検討**
 ○河野 裕允^{1,2}、中井 健人¹、田口 ひとみ¹、藤田 卓也^{1,2}
 (¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構)

[12-6] 吸収・分布5

5月12日(金) 9:15~10:15 第6会場

座長：藤田 卓也 (立命館大学)

- 12-6-01* **消化管水分動態解析 (2): 水分吸収/分泌の定量的解析による水分挙動推定**
 ○一條 一貴、白坂 善之、石原 麻梨華、鮎井 悠汰、小田 理加、
 岸本 久直、井上 勝央
 (東京薬科大学 薬学部)
- 12-6-02* **消化管水分動態解析 (3): 吸収非線形性シミュレーションによる放出制御製剤
設計の最適化**
 ○岡田 怜¹、白坂 善之¹、鈴木 悟¹、江口 明里¹、岸本 久直¹、
 Peter Langguth²、井上 勝央¹
 (¹東京薬科大学 薬学部、
²School of Pharmacy, Johannes Gutenberg University of Mainz)
- 12-6-03* **胆汁うっ滞による小腸膜輸送体発現とイマチニブ体内動態の変化**
 ○河西 巧、荒川 大、増尾 友佑、中道 範隆、加藤 将夫
 (金沢大学 医薬保健研究域 薬学系 分子薬物治療学研究室)
- 12-6-04* **Octanol 相を有する新規 *in vitro* 吸収評価システム (1): 薬物移行率の評価**
 ○江岡 芽衣¹、政田 昂人¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、
 垣見 高一²、藤井 義峰²、高橋 雅行²、山下 伸二¹
 (¹摂南大学薬学部 薬剤学研究室、²第一三共 RD ノバール(株) 分析研究部)

[12-6] PK・PD2・その他3

5月12日(金) 10:15~11:23 第6会場

座長：千葉 康司 (横浜薬科大学)

- 12-6-05 肝OATPおよびCYP3Aが関与する薬物間相互作用のPBPKモデル解析
○吉門 崇¹、前田 和哉²、楠原 洋之²、降旗 謙一³、杉山 雄一¹
(¹理化学研究所イノベーション推進センター 杉山特別研究室、
²東京大学大学院薬学系研究科、³医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニック)
- 12-6-06 PBPK モデルに基づく仮想臨床試験によるタモキシフェン及び活性代謝物の
血中曝露及び有効性の前向き予測
○中村 利通¹、年本 広太²、今村 知世^{2,3}、谷川原 祐介³、杉山 雄一²
(¹帝人ファーマ株式会社、²理化学研究所、³慶應義塾大学医学部)
- 12-6-07 生理学的薬物速度論モデル及びモンテカルロシミュレーションを用いたピタ
バスタチンの血中濃度推移の個人間変動予測
○宮川 麻友子¹、年本 広太²、千葉 康司³、杉山 雄一²
(¹アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所、²理化学研究所 杉山特別研究室、
³横浜薬科大学 臨床薬理学研究室)
- 12-6-08 DDIバイオマーカーとしての抱合型・非抱合型ビリルビンPBPKモデルの構築
○宮内 正二¹、Kim Sae Hee^{2,4}、年本 広太²、楠原 洋之³、杉山 雄一²
(¹東邦大学 薬学部、²理化学研究所 イノベーション推進センター、
³東京大学大学院 薬学系研究科、⁴Daewoong 製薬)
- 12-6-09 大腸がん化学療法における5-フルオロウラシルの血漿中濃度維持に及ぼすイ
リノテカンの影響
○西尾 夏美、河瀬 真治、伊藤 由佳子、栄田 敏之
(京都薬科大学 薬学部 薬物動態学分野)

一般演題 (口演) 5月13日(土)

[13-3] 物理薬剤・製剤11

5月13日(土) 9:00~10:00 第3会場

座長：尾関 哲也 (名古屋市立大学)

- 13-3-01 超高速直打の解析と評価Ⅶ—難溶性薬物の直打化—
○楨野 正^{1,2}、筒井 邦彦²、小根田 好次²
(¹静岡県立大学、²株式会社菊水製作所)
- 13-3-02 薬物粒子径変更に伴うレバミピド懸濁性点眼液の製剤機能の向上
○長井 紀章¹、川崎 真緒¹、上野 祥奈¹、大竹 裕子¹、岡本 紀夫²、
下村 嘉一²
(¹近畿大学 薬学部、²近畿大学 医学部)
- 13-3-03 フェニル酪酸ナトリウムの動物種アルブミンへの結合特性評価
○榎田 泰介¹、山崎 啓之^{1,2}、田口 和明¹、宮本 秀一¹、小田切 優樹^{1,2}
(¹崇城大学 薬学部、²崇城大学・DDS研究所)
- 13-3-04 凍結乾燥工程における一次乾燥初期の昇温速度が製品品質に与える影響
○大堀 良^{1,2}、山下 親正²
(¹エーザイ株式会社メディスン開発センター サイエンス&テクノロジー機能ユニット製剤研究部、²東京理科大学薬学部製剤学教室)

[13-3] 物理薬剤・製剤12

5月13日(土) 14:00~15:00 第3会場

座長：関 俊暢 (城西大学)

- 13-3-05 拡散反射ラマン分光法による錠剤成分原薬結晶多形の定量評価方法の開発
○太田 泰輔、山中 貴裕、三浦 剛
(ナノフoton株式会社)
- 13-3-06 難溶性薬物の過飽和製剤開発戦略(1)：溶解／析出挙動に基づく考察
○片岡 誠、南 景子、東野 晴輝、山下 伸二
(摂南大学 薬学部 薬剤学研究室)
- 13-3-07 水素結合の再配置による非晶質Ritonavirの結晶化抑制
○川上 亘作、富中 悟史、福島 繭子、宮崎 葵
(物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点)
- 13-3-08 薬物封入ヘキソソームの皮膚浸透メカニズムの検討
○内野 智信¹、加藤 彩¹、八田 一郎²、宮寄 靖則¹、村田 明子¹、
佐々木 康太¹、鈴木 誠規¹、賀川 義之¹
(¹静岡県立大学 薬学部 臨床薬剤学分野、²名古屋産業科学研究所)

[13-3] 物理薬剤・製剤13

5月13日(土) 15:00~16:08 第3会場

座長：尾上 誠良 (静岡県立大学)

- 13-3-09 **Quality by Designによる製品品質に優れた異形OD錠の設計**
○寺下 敬次郎¹、橋爪 隆秀²、田尻 隆志²、住友 薫³
(¹大阪ライフサイエンスラボ、²株式会社畑鐵工所、³株式会社クオリティデザイン)
- 13-3-10 **メカノケミカル法によるアセトアミノフェン/スルホン酸類のCocrystal形成**
○鈴木 直人¹、鶴澤 志帆¹、鈴木 豊史¹、深水 啓朗²
(¹日本大学 薬学部 薬剤学研究室、²明治薬科大学)
- 13-3-11 **シクロデキストリン類を用いた抗悪性腫瘍薬の溶解性改善と製剤化**
○小川 法子、竹市 泰佳、小幡 徹、古野 忠秀、高橋 知里、田中 基裕、
山本 浩充
(愛知学院大学 薬学部)
- 13-3-12 **両親媒性物質との分子複合体及びイオン交換体形成を利用したケミカルピーリング剤の開発**
○飯村 菜穂子、本間 愛弥子、中根 優、渡辺 弥生
(新潟薬科大学 薬学部)
- 13-3-13 **Indomethacin/nicotinamide/HPMC 3成分固体分散体の調製と安定性評価**
○西村 美咲、植田 圭祐、東 顕二郎、森部 久仁一
(千葉大学大学院薬学研究院)
-

[13-4] DDS8・その他4

5月13日(土) 9:00~9:56 第4会場

座長：岡田 直貴 (大阪大学)

- 13-4-01 **微弱電流処理によって誘起されるユニークなエンドサイトーシス**
○三村 美夕紀¹、大島 康史¹、虎尾 祐¹、Mahadi Hasan²、濱 進²、
田中 保¹、小暮 健太郎¹
(¹徳島大学大学院 医歯薬学研究部、²京都薬科大学)
- 13-4-02 **大腸を標的としたpH応答型siRNA複合体の設計**
○井之川 彰¹、金沢 貴憲^{1,2}、佐々木 大哉¹、茨木 ひさこ¹、高島 由季¹、
瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学 薬学部、²日本大学)
- 13-4-03 **組織浸透型リポソームによるスフェロイドへのsiRNAサイレンシング効果および静脈投与後の腫瘍内集積性**
○石井 啓太¹、金沢 貴憲^{1,2}、間瀬 萌¹、茨木 ひさ子¹、高島 由季¹、
瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学 薬学部 製剤設計学教室、²日本大学)
- 13-4-04 **核酸内封PEG-脂質ナノミセルの調製とその静脈投与後の炎症部位集積性評価**
○小野 滉太¹、金沢 貴憲^{1,2}、中田 叡¹、竹田 晃宙¹、茨木 ひさ子¹、
高島 由季¹、瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学 薬学部 製剤設計学教室、²日本大学)

- 13-4-05 表面電荷と柔軟性に着目した経皮送達性に優れたリポソームの探索
○大木 知紘¹、茨木 ひさ子¹、金沢 貴憲^{1,2}、高島 由季¹、瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学、²日本大学)
- 13-4-06 siRNA搭載細胞透過性高分子ミセルの経鼻投与後の脳虚血再灌流障害治療
○藏野 匠¹、金沢 貴憲^{1,2}、樋口 舞人¹、茨木 ひさ子¹、高島 由季¹、
鈴木 豊史²、瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学 製剤設計学教室、²日本大学)
- 13-4-07 毛髪中における活性イオウの検出とその生物活性評価
○田坂 菜々美、池田 真由美、清水 太郎、異島 優、石田 竜弘
(徳島大学 薬学部 薬物動態制御学分野)

[13-4] DDS9

5月13日(土) 14:00~15:00 第4会場

座長：加藤 くみ子 (国立医薬品食品衛生研究所)

- 13-4-08 下眼瞼皮膚を介した薬物透過特性に関する研究Drug permeation through the under-eyelid skin
○提坂 あやの、シー ジェラルド リー、カダハム ウィサム、藤堂 浩明、
杉林 堅次
(城西大学 薬学部)
- 13-4-09 新規卵巣がん治療薬PLGA-siRNAハイブリッドミセルの調製
○樫川 舞¹、森岡 政彦^{1,2}、西中川 拓也¹、安河内 友世¹、中村 誠司²、
中島 学¹
(¹福岡大・薬・免疫・分子治療学、²九州大・院歯・顎顔面腫瘍制御学)
- 13-4-10 Manufacturing Pharmaceutical Drug Delivery Nanoparticles with Microfluidizer[®] High-Shear Technology
スウ ヤン
(マイクロフレイディクス インターナショナル コーポレーション)
- 13-4-11 補体活性化能を持つポリマー修飾リポソームによる脾臓辺縁帯B細胞標的化に関する検討
○清水 太郎、栗田 瑞月、吉岡 千尋、異島 優、石田 竜弘
(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野)

[13-4] 医療薬学5

5月13日(土) 15:00~16:01 第4会場

座長：荻原 琢男 (高崎健康福祉大学)

- 13-4-12 COPD根治治療薬としてのPAI-1阻害剤の有効性検討
○永井 美於¹、阿部 香織¹、秋田 智后¹、段 孝²、宮田 敏夫²、
山下 親正^{1,3}
(¹東京理科大学大学院 薬学研究科、
²東北大学医学系研究科医学部分子病態治療学分野附属創生応用医学研究センター、
³東京理科大学研究推進機構総合研究院 再生医療とDDSの融合研究部門)

- 13-4-13 **Bcl-2阻害剤YC137の抗がん活性を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーターZIP6**
 ○中瀬 朋夏、松井 千紘、高橋 幸一
 (武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室)
- 13-4-14 **小動物における新規自己吸入経肺投与方法の確立とその有用性評価**
 ○加藤 大貴¹、大磯 裕輝¹、阿部 香織¹、本村 知己¹、秋田 智后¹、山下 親正^{1,2}
 (¹東京理科大学大学院 薬学研究科、
²東京理科大学研究推進機構総合研究院 再生医療とDDSの融合研究部門)
- 13-4-15 **2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと CpG-ODN の協調的なアジュバント効果**
 ○林 智哉¹、牧坂 高太郎¹、本山 敬一¹、東 大志¹、城内 直²、戸塚 幸²、武下 文彦³、菊池 正彦³、石井 健⁴、有馬 英俊^{1,5}
 (¹熊本大院薬、²北里第一三共ワクチン(株)、³第一三共(株)、⁴医薬健栄研、
⁵熊本大学リーディング大学院HIGOプログラム)
- 13-4-16 **マクロファージにおけるペプチドトランスポーターの機能解析**
 ○加藤 茜¹、松岡 芹佳¹、河野 裕允^{1,2}、藤田 卓也^{1,2,3}
 (¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、
³立命館大学 創薬科学研究センター)

[13-5] 吸収・分布6

5月13日(土) 9:00~9:56 第5会場

座長：藤堂 浩明 (城西大学)

- 13-5-01 **Oxytocin の鼻腔内投与：直接移行経路を介した脳内送達の可能性**
 ○新井 真理¹、田中 晶子¹、井上 大輔²、古林 呂之²、草森 浩輔¹、勝見 英正¹、坂根 稔康³、山本 昌¹
 (¹京都薬科大学 薬学学分野、²就実大学 薬学部、³神戸薬科大学 製剤学研究室)
- 13-5-02 **片頭痛治療薬スマトリプタンの経肺吸収性の評価ならびに吸収促進剤による吸収性の改善**
 ○近藤 綾香、杉本 寛明、倉谷 千愛、草森 浩輔、勝見 英正、山本 昌
 (京都薬科大学 薬学部 薬学科)
- 13-5-03 **Rhodamine123及びその誘導体の消化管粘膜透過特性ならびにP-糖タンパク質の基質認識性との関連性の評価**
 ○河添 有宏、越智 万優子、荻山 鈴菜、荒田 竜佑、草森 浩輔、勝見 英正、山本 昌
 (京都薬科大学)
- 13-5-04 **薬物の消化管吸収改善のための各種 P-gp 阻害剤の比較検討**
 ○安藤 陽一¹、河野 裕允^{1,2}、藤田 卓也^{1,2,3}
 (¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、
³立命館大学 創薬科学研究センター)
- 13-5-05 **各種有機酸によるアレンドロネートの消化管吸収性の改善ならびに吸収促進機構の解明**
 ○面川 杏、山口 初美、木村 真子、草森 浩輔、勝見 英正、山本 昌
 (京都薬科大学)

- 13-5-06 疎水性アミノ酸併用によるインスリン経口吸収性の改善
○民輪 英之、宮田 真里、東山 和広、荻野 秀侑、平野 聖怜奈、
亀井 敬泰、武田 真莉子
(神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室)
- 13-5-07 MRP の基質となる薬物の消化管吸収性に及ぼす各種製剤添加物の影響
○安田 有沙、鏡 朱里、草森 浩輔、勝見 英正、山本 昌
(京都薬科大学 薬学部)

[13-5] 吸収・分布7

5月13日(土) 10:00~11:00 第5会場

座長：設楽 悦久 (サノフィ株式会社)

- 13-5-08 脂溶性薬物の腸管膜透過性に及ぼす腸管粘液の影響及びmucin発現解析
○宮崎 歌織、岸本 久直、村谷 美穂、田野 文音、白坂 善之、井上 勝央
(東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室)
- 13-5-09 6-mercaptopurineのがん細胞取り込みにおけるENBT1の役割
○保嶋 智也¹、細馬 あかね¹、太田 欣哉²、井上 勝央³、湯浅 博昭¹
(¹名古屋市立大学大学院薬学研究科、²金城学院大学 薬学部、³東京薬科大学 薬学部)
- 13-5-10 Oatp1a4ヒト化マウスを用いた血液脳関門における薬物輸送機構の解析
○水野 忠快、佐野 大和、楠原 洋之
(東京大学大学院薬学系研究科)
- 13-5-11 薬物の消化管吸収におけるorganic solute transporter (OST) α/β の寄与
中山 丈史¹、○前田 和哉¹、富貴澤 信哉¹、Paul A. Dawson²、楠原 洋之¹
(¹東京大学大学院薬学系研究科、
²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Emory University School of Medicine)

[13-5] 吸収・分布8

5月13日(土) 14:00~15:00 第5会場

座長：檜垣 和孝 (岡山大学)

- 13-5-12 ジペプチド型5-アミノサリチル酸誘導体の輸送特性
○由利 龍嗣¹、河野 裕允^{1,2}、寺田 智祐³、藤田 卓也^{1,2}
(¹立命館大学大学院薬学研究科、²立命館大学薬学部、³滋賀医科大学附属病院薬剤部)
- 13-5-13 経鼻投与後のCaffeineの脳内移行に対するGlymphatic Systemの影響
○井上 大輔¹、田中 晶子²、草森 浩輔²、勝見 英正²、山本 昌²、
坂根 稔康³、古林 呂之¹
(¹就実大学 薬学部 薬物動態学研究室、²京都薬科大学 薬剤学分野、
³神戸薬科大学 製剤学研究室)

- 13-5-14 ***N*-アシルアミノ酸塩及び*N*-アシルタウリン塩によるアレンドロネートの消化管吸収性の改善ならびに吸収促進機構の解明**
○山本 昌¹、中矢 有華¹、高屋 麻由¹、日夏 優太¹、西躰 文香¹、
金田 彩花¹、草森 浩輔¹、勝見 英正¹、坂根 稔康²
(¹京都薬科大学、²神戸薬科大学)
- 13-5-15 **脳虚血性疾患の治療に向けた血液脳関門P-gp輸送機能の制御機構の解明**
○内田 康雄¹、星 裕太郎¹、立川 正憲¹、大槻 純男²、寺崎 哲也¹
(¹東北大学大学院薬学研究科、²熊本大学大学院生命科学研究部)

一般演題 (ポスター) 5月11日(木)

示説 5月11日(木) 奇数番号15:45~16:45 偶数番号16:45~17:45

- P11-01 効率的な塩と共結晶の識別を目的とした同位体編集赤外分光法
○岩田 健太郎、辛島 正俊、池田 幸弘
(武田薬品工業株式会社 Pharmaceutical Sciences Analytical Development)
- P11-02 水中で形成するソルプラス[®]自己組織体の構造解析
○酒井 俊郎¹、加藤 寛啓¹、土屋 好司²、佐藤 高彰³
(¹信州大学 工学部 物質化学科、²東京理科大学 総合研究院、³信州大学 繊維学部)
- P11-03 薬物粒子懸濁液の全反射減衰テラヘルツ分光評価
○建部 巖、清水 良幸、秋山 高一郎、高本 尚宜
(浜松ホトニクス株式会社 中央研究所)
- P11-04 X線結晶構造解析に基づくオクタン酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-メチオニンのヒト血清アルブミン安定化機構の解明
○山崎 啓之^{1,2}、河合 聡人¹、河野 陽介¹、宮本 秀一¹、田口 和明¹、
安楽 誠^{1,2}、小田切 優樹^{1,2}
(¹崇城大学 薬学部、²崇城大学 DDS研究所)
- P11-05 テラヘルツ分光法及びX線CTを用いたOD錠の吸湿性評価
○伊藤 雅隆¹、秦 欣森¹、坂本 知昭²、濱田 賢作³、山野 昭人³、
野口 修治¹
(¹東邦大学 薬学部、²国立医薬品食品衛生研究所、³株式会社リガクX線研究所)
- P11-06 X線解析装置を活用した口腔内崩壊錠の導水・崩壊挙動の観察
○石川 左枝、岡林 智仁
(株式会社ダイセル)
- P11-07 X線CTによるグランフィラーDの粒子間空隙非依存型導水の観察
○岡林 智仁、石川 左枝
(株式会社ダイセル)
- P11-08 音響ケモメトリックス法による錠剤中薬物濃度のリアルタイムモニタリング
○小島 賢汰、田仲 涼真、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部)
- P11-09 ベンズブロマロンの共結晶予測
○藤田 瑛里子、浜口 慧太郎、梅田 大貴、オッキー プトラ、郡司 美穂子、
古石 誉之、福澤 薫、米持 悦生
(星薬科大学)
- P11-10 非晶質性シクロデキストリンの結晶化挙動
○庵原 大輔、安楽 誠、上釜 兼人、平山 文俊
(崇城大学 薬学部)
- P11-11 Meglumineを用いた非晶質Meloxicamの結晶化の抑制
○原 由季、鈴木 直人、鈴木 豊史
(日本大学 薬学部 薬剤学研究室)

- P11-12 **抗体製剤の安定化素材としてのシクロデキストリンポリ擬口タキサンハイドロゲル**
 ○山下 佳士¹、大下 奈緒子^{1,2}、東 大志¹、本山 敬一¹、小山 佐和子³、飯淵 るり子³、清水 菜津子³、赤塚 直喜³、繁田 賢治³、木本 知明³、大島 英彦³、有馬 英俊^{1,2}
 (¹熊本大院薬、²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム、³テルモ株式会社)
- P11-13 **直接打錠法における無機微粒子の添加効果に関する研究**
 ○小川 佳之、勘解由 陽啓、竹内 淑子、小野寺 理沙子、田原 耕平、竹内 洋文
 (岐阜薬科大学 製剤学研究室)
- P11-14 **シリカを用いたビタミン錠剤の外観安定化**
 ○大森 真治¹、芳形 歩²、勘解由 陽啓²、竹内 淑子²、小野寺 理沙子²、田原 耕平²、竹内 洋文²
 (¹武田薬品工業株式会社、²岐阜薬科大学)
- P11-15 **β デンプンの粉碎非晶質化による薬物溶出制御と薬物分子サイズ選択性**
 ○高久 智美、服部 祐介、大塚 誠
 (武蔵野大学 薬学部)
- P11-16 **加熱混練過程における薬物ナノ結晶形成メカニズムの解明**
 ○植田 圭祐¹、尾曲 克彦¹、東 颯二郎¹、井上 元基²、深水 啓朗²、森部 久仁一¹
 (¹千葉大学大学院 薬学研究院、²明治薬科大学)
- P11-17 **経口投与を目的とした粘膜付着性微粒子の調製と評価**
 ○塩川 雄大¹、池内 由里¹、関田 和樹¹、岩瀬 萌奈¹、岩本 美絵²、大西 啓¹
 (¹星薬科大学 薬学部 医療薬剤学教室、²株式会社バイオリーダーズ)
- P11-18 **離散要素法によるアミノ酸と混合粉碎した薬物の非晶質化進行の解析**
 ○北山 明^{1,2}、小西 由侑人²、門田 和紀³、内山 博雅³、戸塚 裕一³、吉田 幹生²、白川 善幸²
 (¹中外製薬株式会社、²同志社大学、³大阪薬科大学)
- P11-19 **低粘度HPMCのフィルム特性に対する調製温度の影響**
 松末 慎太郎、横澤 拓也、○平間 康之
 (信越化学工業株式会社)
- P11-20 **乾式圧縮による口腔内崩壊錠の超速崩壊化への挑戦**
 ○橋川 尚弘、岡林 智仁
 (株式会社ダイセル)
- P11-21 **フローズルーセル法溶出試験にガラスビーズ直径が与える影響 (2)**
 ○西村 奈緒恵、榎本 初音、立木 秀尚
 (東和薬品株式会社 研究開発本部 医薬分析部)
- P11-22 **フローズルーセル法を用いたアムロジピンの溶出試験**
 ○石倉 由紀子、永田 佳子、金澤 秀子
 (慶應義塾大学 薬学部)
- P11-23 **粒子表面溶解度および粒度分布を考慮した塩の溶出過程のシミュレーション**
 ○高田 則幸、谷田 智嗣、白木 広治、石谷 雅樹
 (中外製薬株式会社)

- P11-24 **加熱溶融混練により調製したnifedipine/HPMC-AS固体分散体の溶出性評価**
○山添 千里¹、植田 圭祐¹、東 顕二郎¹、川上 亘作²、森部 久仁一¹
(¹千葉大学大学院薬学研究院、²国立研究開発法人物質・材料研究機構)
- P11-25 **Gastrointestinal Simulator (GIS) 溶出試験に基づいた難水溶性弱塩基性医薬品ジピリダモールの消化管吸収モデルの構築とその評価**
○松井 一樹^{1,2}、爪 康浩²、竹内 達¹、杉原 正久¹、Amidon Gordon²
(¹沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ、²ミシガン大学 薬学部)
- P11-26 **オクタノール/水を用いた製剤の溶出試験による溶出性・膜透過性の解析**
○松井 仁美¹、服部 祐介^{1,2}、大塚 誠^{1,2}
(¹武蔵野大学 薬学部、²武蔵野大学薬学研究所)
- P11-27 **熱溶解積層方式3Dプリンター用薬剤含有フィラメントの物理化学的性質評価**
○鈴木 啓太、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部)
- P11-28 **徐放性基剤としてのHPCの評価**
○津江 晋一郎¹、中本 憲史¹、本間 直英¹、霜鳥 武司¹、兒玉 智史²
(¹日本曹達株式会社 二本木工場 生産技術研究所、
²日本曹達株式会社 化学品事業部 精密化学品部 医薬品課)
- P11-29 **機械的乾式処理による遅延膨潤機能を有する苦味マスキング粒子の設計**
○渡辺 優衣、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部 製剤学研究室)
- P11-30 **ビニル-シクロデキストリンを用いたスライドリングゲルのワンポット調製**
○小林 由希、小島 裕、江川 祐哉、三木 涼太郎、関 俊暢
(城西大学 薬学部)
- P11-31 **食事の影響が負となる塩基性薬物の胆汁ミセル分配**
○山田 綺乃、菅野 清彦、伊藤 雅隆、野口 修二
(東邦大学 薬学部)
- P11-32 **連続式湿式造粒の可能性検討**
○角田 正、難波 信之、宮崎 雄太、鳥井 公人、宮本 祐司
(小野薬品工業株式会社 CMC・生産本部)
- P11-33 **高機能漢方製剤の開発 ―精油成分含有量の向上―**
○前田 幸千恵、平井 伸明、中瀬 朋夏、高橋 幸一
(武庫川女子大学 薬学部 製剤学研究室)
- P11-34 **生薬エキス末含有錠剤の製剤設計に関する研究**
○塩見 隆史、宇野 明
(小林製薬株式会社 中央研究所)
- P11-35 **球形吸着炭による人工胃腸管液中の尿毒症毒素吸着に対するアトルバスタチンカルシウムの共存とその投与間隔の影響**
○高橋 秀徳、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部)
- P11-36 **アスコルビン酸誘導体を用いたナノキャリア製剤の特性と皮膚浸透性評価**
○日比野 光恵、村田 勇、杉野 雅浩、井上 裕、従二 和彦、金本 郁男
(城西大学 薬学部)

- P11-37 シクロデキストリンエマルジョンの経皮吸収製剤への応用
○田中 陽紀、田口 博之、石川 詠理、橋崎 要、藤井 まき子
(日本大学 薬学部 薬品物理化学研究室)
- P11-38 デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルの調製と経皮吸収製剤への応用
○伊勢 健一郎、田口 博之、大森 春采、橋崎 要、藤井 まき子
(日本大学 薬学部)
- P11-39 デカン酸/リシン系ヒドロゲルの調製と経皮吸収製剤への応用
○今泉 雄太、田口 博之、桜井 美佐、橋崎 要、藤井 まき子
(日本大学 薬学部)
- P11-40 皮膚透過促進抑制剤としての両親媒性ポリアルキルエチレン・プロピレンオキシド誘導体の効果に関する研究
○浅野 成美、金 麗、カダハム ウィサム、藤堂 浩明、杉林 堅次
(城西大学 薬学部)
- P11-41 ハニカムフィルムを支持体に用いたPSAテープの開発
○寄迫 優真¹、鈴木 貴雅¹、金松 俊宏²、山邊 敦美²、カダハム ウィサム¹、
藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹
(¹城西大学 薬学部、²株式会社リコー)
- P11-42 人工ニューラルネットワークを用いた油性基剤からの有効成分皮膚透過性予測に関する研究
田村 麻衣¹、○車田 深雪¹、元木 杏¹、内田 崇志²、佐野 友彦²、
藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹
(¹城西大・薬、²花王株式会社・東京研究所)
- P11-43 市販経皮吸収型製剤のコールドフローの評価
○宮崎 玉樹、阿曾 幸男、菅野 仁美、合田 幸広
(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)
- P11-44 ワセリン軟膏の内部状態の解明と製剤学的特性への影響
○乙黒 沙織、芦塚 勇樹、竹花 裕貴、小澤 洋介
(マルホ株式会社 京都R&Dセンター CMC研究部)
- P11-45 葉酸修飾メチル-β-シクロデキストリンによるがん細胞選択的なミトコンドリア機能障害を介した抗腫瘍効果
○本山 敬一¹、山下 有希^{1,2}、東 大志¹、有馬 英俊^{1,2}
(¹熊本大学大学院生命科学研究部、²熊本大学リーディング大学院HIGOプログラム)
- P11-46 ボロン酸修飾インスリンと糖鎖の相互作用を利用した血管内徐放化の試み
○大野 由依、江川 祐哉、三木 涼太郎、関 俊暢
(城西大学 薬学部)
- P11-47 クロドロン酸内包リポソームを用いた生体内マクロファージへの影響
○峯松 秀希、北川 寛之、平松 由衣、山下 泰典、大谷 敬亨、安達 昌城
(片山化学工業株式会社 R&Dセンター)
- P11-48 生分解性多糖類ナノ粒子を用いた難水溶性薬物の内包可溶化
○金尾 義治、明代 卓也、田中 哲郎、田口 恭子
(福山大学 薬学部)

- P11-49 **細胞内封入性向上を目的とした抗がん薬の細胞内移行・排出特性の解析**
○久米 麻世¹、竹林 裕美子¹、宮崎 誠¹、伊井 正明²、永井 純也¹
(¹大阪薬科大学、²大阪医科大学)
- P11-50 **細胞送達キャリアとしての多機能性アルギン酸ビーズの開発**
○松林 信人、照喜名 孝之、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)
- P11-51 **骨再生足場材料への応用を目指した低温焼結 PLGA マイクロスフェアの開発**
○沼口 貴範、照喜名 孝之、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)
- P11-52 **化粧品への応用を目指した経皮吸収型抗酸化物質封入リポソームの開発**
○柿崎 友里、石神 彩夏、永田 佳子、金澤 秀子
(慶應義塾大学 薬学部)
- P11-53 **吸収促進能を有するリン脂質を構成脂質とした経皮吸収型リポソームの製剤設計**
○岡田 明恵、サクディセット パジャリー、藤堂 浩明、杉林 堅次
(城西大学 薬学部)
- P11-54 **表皮ランゲルハンス細胞の活性化に対するマイクロニードルの長さの影響**
濱鍛 圭登¹、○木村 聡一郎¹、江原 悠香¹、田鎖 惣一郎¹、森本 雍憲²、
上田 秀雄¹
(¹城西大学 薬学部、²TTS技術研究所)
- P11-55 **Eudragit®Eを用いた爪白癬治療ネイルラッカー製剤の評価と改良**
○堀谷 紘史¹、木村 聡一郎¹、栗原 卓季¹、太田 百合菜¹、森本 雍憲²、
上田 秀雄¹
(¹城西大学 薬学部、²TTS技術研究所)
- P11-56 **歯周組織再生剤「リグロス®歯科用液キット600 µg, 1200 µg」の非臨床動態**
石井 邦和¹、古川 明彦²、○今野 芳浩¹
(¹科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬物動態・安全性部、
²科研製薬株式会社 信頼性保証部)
- P11-57 **D/Pシステムを用いた塩基性化合物の制酸剤併用時の吸収性予測**
○藤井 義峰¹、竹山 匠子¹、中村 晃一²、片岡 誠³、山下 伸二³、
高橋 雅行¹
(¹第一三共RDノバーレ株式会社 分析研究部、²第一三共株式会社 薬物動態研究、
³摂南大学 薬学部)
- P11-58 **ラットにおけるドーピング禁止物質DMAAの体内動態解析**
○小田 啓祐¹、松島 葵²、阿部 利央¹、寛田 司³、村上 照夫^{1,2}
(¹広島国際大学 薬学部、²広島国際大学大学院 薬学研究科、³寛田クリニック)
- P11-59 **PMAT及びOCT1の共安定発現系MDCKII細胞でのatenololの経細胞輸送**
○三村 佳久¹、保嶋 智也¹、太田 欣哉²、井上 勝央³、湯浅 博昭¹
(¹名古屋市立大学大学院薬学研究科、²金城学院大学薬学部、³東京薬科大学薬学部)
- P11-60 **内側血液網膜関門を介したcyanocobalamin取り込み輸送機構**
○久保 義行、木下 由梨、野上 暁生、阿部 肇、井上 将彦、赤沼 伸乙、
細谷 健一
(富山大学)

- P11-61 **カクテル試験の1ポイント採血における血漿及び尿中代謝比とAUC比の関係**
 ○渡邊 龍矢¹、田中 紫茉莉¹、内田 信也¹、袴田 晃央²、小田切 圭一²、
 乾 直輝²、渡邊 裕司²、並木 徳之¹
 (¹静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野、²浜松医科大学 医学部 臨床薬理学講座)
- P11-62 **血液脳関門輸送におけるプロプラノロール/プロトン交換輸送機構**
 ○石野 美穂、密本 一樹、鈴木 直人、鈴木 豊史
 (日本大学 薬学部 薬剤学研究室)
- P11-63 **マウス脳灌流法を用いたプロプラノロールの血液脳関門輸送機構の解明**
 ○福田 光良、伊東 冨栄、鈴木 直人、鈴木 豊史
 (日本大学 薬学部 薬剤学研究室)
- P11-64 **Labrasol[®]を用いた自己乳化型製剤による難溶性薬物の経口吸収改善(2) :
 吸収率の変動の抑制効果に関する製剤間比較**
 ○大川 拓也¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、小林 哲雄²、
 下赤 宏昭²、山下 伸二¹
 (¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²CBC株式会社)
- P11-65 **胃潰瘍モデルラットにおける薬物吸収に関する研究**
 ○原 裕一、杉野 雅浩、三木 涼太郎、細谷 治、従二 和彦、関 俊暢
 (城西大学 薬学部)
- P11-66 **プロドラッグ化によるP-gpを介した膜輸送活性の変化とP-gp強制発現細胞株
 におけるエステラーゼの発現亢進**
 ○大浦 華代子、緒方 亮、今井 輝子
 (熊本大学大学院薬学教育部)
- P11-67 **変形性膝関節症関節液中のパラオキシナーゼ-1の定量と活性評価**
 ○アカツイジュカ ダニエル¹、中川 祐良²、大浦 華代子^{1,2}、今井 輝子^{1,2}
 (¹熊本大学 薬学部、²熊本大学大学院薬学教育部)
- P11-68 **サルカルボキシエステラーゼ2分子種の加水分解特性と臓器発現の個体差**
 ○田中 真織¹、井川 佳之¹、大浦 華代子¹、細川 正清²、宇野 泰広³、
 今井 輝子¹
 (¹熊本大学大学院薬学教育部、²千葉科学大学薬学部、³新日本科学)
- P11-69 **有機カチオン輸送系に及ぼすアントシアニンおよびアントシアニジンの影響**
 ○山崎 智加、枡川 真由美、竹林 裕美子、宮崎 誠、永井 純也
 (大阪薬科大学 薬剤学研究室)
- P11-70 **3次元培養ヒト表皮モデルの透過性試験代替膜としての可能性**
 ○渡辺 新¹、藤堂 浩明¹、井上 貴暁¹、畑中 朋美²、杉林 堅次¹
 (¹城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学研究室、²東海大学 医学部)
- P11-71 **ヒト大腸がん細胞株HCT116細胞の遊走能、浸潤能に及ぼすオキサリプラチン
 長期処置の影響**
 ○東野 春佳、細川 美香、田中 章太、上田 久美子、岩川 精吾
 (神戸薬科大学 薬剤学研究室)
- P11-72 **ヒト大腸がん細胞株HCT116細胞によるデシタビンのリン酸化に及ぼす抗がん剤
 の影響**
 ○福田 美沙希、上田 久美子、田中 章太、細川 美香、岩川 精吾
 (神戸薬科大学 薬剤学研究室)

- P11-73 舌癌の治療を目的とした熱応答性ゲル化リポソームの初期検討
○杉山 育美、宮田 雅貴、佐塚 泰之
(岩手医科大学 薬学部)
- P11-74 ミチグリニド口腔内崩壊錠 (グルファスト[®] OD錠) の臨床製剤学的評価
○野神 優月¹、外山 真衣¹、柏倉 康治¹、田中 紫茉莉¹、袴田 晃央²、
小田切 圭²、乾 直輝²、内田 信也¹、渡邊 裕司²、並木 徳之¹
(¹静岡県立大学 薬学部、²浜松医科大学 医学部)
- P11-75 茶葉飲料中のカテキンと医薬品間における不溶性複合体形成に関する検討
○岩永 一範¹、今西 優貴²、橋本 浩明²、竹林 裕美子²、宮崎 誠²、
永井 純也²
(¹大阪薬科大学 臨床薬学教育研究センター、²大阪薬科大学 薬剤学研究室)
- P11-76 炭酸カルシウムを用いた透湿性保護軟膏の機能性評価
○麻野 美幸、宮崎 靖則、内野 智信、賀川 義之
(静岡県立大学 薬学部 臨床薬剤学分野)
- P11-77 大きさの異なる錠剤における取り扱い性の評価
○石坂 優佳¹、柏倉 康治¹、早川 佳之¹、伊藤 譲²、内田 信也¹、
並木 徳之¹
(¹静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野、²レーベンプラン・レモン薬局)
- P11-78 シロドシン口腔内崩壊錠 (ユリーフ[®] OD錠) の臨床製剤学的評価
○鈴木 綾恵、外山 真衣、柏倉 康治、田中 紫茉莉、内田 信也、並木 徳之
(静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府 実践薬学講座)

一般演題 (ポスター) 5月13日(土)

示説 5月13日(土) 奇数番号9:00~10:00 偶数番号10:00~11:00

- P13-01 ラマン分光法による角層細胞間脂質モデルの有用性評価
○藤井 美佳^{1,3}、我藤 勝彦^{2,3}、久田 浩史³、井上 元基³、深水 啓朗³
(¹株式会社 ミロット、²アステラス製薬株式会社、³明治薬大)
- P13-02 確認試験におけるラマン分光法の実用性に関する研究
○久田 浩史¹、佐久間 発¹、井上 元基¹、小出 達夫²、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学 分子製剤学研究室、²国立医薬品食品衛生研究所)
- P13-03 プローブ型低波数ラマン分光器によるコクリスタル形成のモニタリング
○井上 元基¹、久田 浩史¹、小出 達夫²、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学 分子製剤学研究室、²国立医薬品食品衛生研究所)
- P13-04 PXRD法による結晶多形の定量・検出限界の検討
乾 昌路
(住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所)
- P13-05 分析前処理自動化システム (LAS) の開発
○松岡 慶宏、酒井 憲一、山村 尚弘、前田 裕之、上野 誠二、古賀 明子
(中外製薬株式会社)
- P13-06 近赤外スペクトルによる攪拌造粒工程のリアルタイムモニタリング；-水分添加量と攪拌速度が顆粒粒子径に与える影響-
○小柳 敬太¹、上野 明紀¹、服部 祐介²、大塚 誠²
(¹株式会社アーステクニカ、²武蔵野大学薬学部)
- P13-07 低波数ラマン分光用プローブを用いたCocrystalの製剤製造中*in-situ*モニタリング
○大瀧 高志¹、田邊 佑太²、小嵐 隆史¹、三浦 賢¹、池田 幸弘¹、
小出 達夫³、深水 啓朗²
(¹武田薬品工業株式会社 Pharmaceutical Sciences Analytical Development、
²明治薬科大学 分子製剤学研究室、³国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)
- P13-08 親水性高分子を用いたクラリスロマイシン準安定形結晶含有造粒物の調製
○渡邊 美笛¹、岩尾 康範¹、野口 修治²、木村 晋一郎¹、板井 茂¹
(¹静岡県立大学 薬学部、²東邦大学 薬学部)
- P13-09 非晶質固体分散体の溶解挙動解析のための数理モデルの構築と評価
○平井 大貴¹、岩尾 康範¹、木村 晋一郎¹、野口 修治²、板井 茂¹
(¹静岡県立大学 薬学部、²東邦大学 薬学部)
- P13-10 固体分散体における可溶化添加剤の迅速処方スクリーニング
○長谷川 千紘、豊田 修平、酒井 憲一、山村 尚弘、前田 裕之、
上野 誠二、古賀 明子
(中外製薬株式会社 生産工学研究部)
- P13-11 添加剤による共結晶の溶出改善とそのメカニズムの考察
○山下 博之¹、ケルビン サン²
(¹アステラス製薬株式会社 物性研究所、²ミネソタ大学 薬学部)

- P13-12 **3成分湿式練合による難水溶性薬物の微粒子化**
 ○谷村 信爾¹、小阪 和徳¹、村上 慶行¹、山本 久美子¹、高島 英夫¹、
 井澤 直人¹、片井 寛明²、東 顕二郎²、森部 久仁一²、友田 寛¹
 (協和発酵キリン株式会社 生産本部 CMC研究センター、²千葉大学大学院 薬学研究院)
- P13-13 **pH依存性高分子を用いたpH非依存的な溶解特性を有する固体分散体の設計**
 黒田 伸孝
 (杏林製薬株式会社 CMC研究所)
- P13-14 **オキシレスベラトロールの原薬形態(コクリスタル化)に関する研究**
 ○鈴木 夢央¹、井上 元基¹、Boonchoo Sritularak²、Kittisak Likhitwitayawuid²、
 深水 啓朗¹
 (¹明治薬科大学、²チュラーロンコーン大学 薬学部)
- P13-15 **MICによるプラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面の関連性評価**
 ○林 祥弘、白鳥 楓、大石 卓弥、大貫 義則
 (富山大学)
- P13-16 **iGC-SEAを用いた医薬品固体における粒子工学のための表面特性評価**
 ○田村 悠太郎¹、林 一雄¹、Majid Naderi²、Anett Kondor²
 (¹株式会社日本サイエンスコア、²Surface Measurement Systems Ltd.UK)
- P13-17 **医薬品原薬複合体の塩・共結晶の中間的な状態の存在**
 ○佐近 彩、谷田 智嗣、高田 則幸、白木 広治、石谷 雅樹
 (中外製薬株式会社)
- P13-18 **アスコルビン酸誘導體/尿素複合体の評価**
 ○新山 大地、福富 萌子、村田 勇、井上 裕、徳留 嘉寛、金本 郁男
 (城西大学 薬学部)
- P13-19 **多孔性ケイ酸カルシウムを用いたニフェジピン徐放性製剤の調整と評価**
 ○上垣 由布子、前田 幸千恵、平井 伸明、中瀬 朋夏、高橋 幸一
 (武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室)
- P13-20 **キトサン/シクロデキストリン複合体を利用したオルメサルタンメドキシミル徐放錠の設計と評価**
 田淵 良¹、○安楽 誠^{1,2}、庵原 大輔¹、小田切 優樹^{1,2}、上釜 兼人^{1,2}、
 平山 文俊^{1,2}
 (¹崇城大学 薬学部、²崇城大学DDS研究所)
- P13-21 **難溶性薬物の過飽和製剤開発戦略(2)：徐放性過飽和製剤の有用性の検証**
 ○谷田 淳一、片岡 誠、南 景子、東野 晴輝、山下 伸二
 (摂南大学 薬学部 薬剤学研究室)
- P13-22 **正電荷リポソームとsiRNAによる複合体の分子構造の解明**
 ○新庄 永治、高村 宏平、村越 南実、片山 捷平、群司 美穂子、
 古石 誉之、福澤 薫、米持 悦生
 (星薬科大学 薬学部)
- P13-23 **卓上型ボールミルを用いた難水溶性医薬品/水溶性高分子系の混合粉碎**
 ○佐瀬 正則、河野 弥生、花輪 剛久
 (東京理科大学 薬学部)

- P13-24 脂質ナノ粒子の調製法、物性および体内動態に関する研究**
 ○新井 勇太¹、岩尾 康範³、武田 純平¹、木本 香哉¹、佐野 典康²、
 辛島 正俊¹、山本 克彦¹、池田 幸弘¹、松尾 聖羅³、木村 晋一郎³、
 板井 茂³
 (¹武田薬品工業株式会社 Pharmaceutical Sciences Analytical Development、
²武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 薬物動態研究所、³静岡県立大学 薬学部)
- P13-25 油滴の内部設計による水中油滴型 (O/W) エマルションの分散安定化**
 ○占部 峻輔¹、金山 直樹^{2,3}、酒井 俊郎⁴
 (¹信州大学大学院 総合理工学研究科、²信州大学大学院 総合工学系研究科、
³理化学研究所 前田バイオ工学研究室、⁴信州大学 工学部)
- P13-26 乳化剤を使用しない乳化技術：エマルション製剤調製への適用**
 ○高橋 望¹、金山 直樹^{2,3}、酒井 俊郎¹
 (¹信州大学 工学部、²信州大学大学院総合工学系研究科、
³理化学研究所 前田バイオ工学研究室)
- P13-27 高分子多糖を用いたエマルションゲル化液剤の設計**
 ○下山 哲哉、宇野 早也香、仲谷 彰規、西 博史、伊藤 邦彦、小林 道也
 (北海道医療大学 薬学部)
- P13-28 デキストランの濃度変化を利用した吸入粉末製剤の粒子設計**
 ○立川 智子、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一
 (大阪薬科大学 薬学部 薬学科 製剤設計学研究室)
- P13-29 数値流体解析による肺内部での吸入流量変化が粒子挙動に与える影響**
 ○島崎 美由紀、小西 翔子、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一
 (大阪薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室)
- P13-30 クルクミンナノ複合体含有機能性ゼリー剤の開発**
 ○内山 博雅、野上 聡、門田 和紀、戸塚 裕一
 (大阪薬科大学)
- P13-31 吸入粉末剤の空気力学的粒子径評価における相対湿度の影響**
 ○吉田 寛幸¹、有賀 直樹²、堀内 始²、臼井 明子¹、阿部 康弘¹、
 伊豆津 健一¹、松原 健²、林 達之²、合田 幸広¹
 (¹国立医薬品食品衛生研究所、²東亜薬品株式会社)
- P13-32 アレルゲン舌下免疫療法薬の添加剤が有効成分の溶出に及ぼす影響**
 ○鬼頭 宏和、中沢 博
 (鳥居薬品株式会社 研究所)
- P13-33 医療用抗菌眼科用剤の開発変遷の分析**
 ○曾根高 沙紀、中田 雄一郎
 (大阪大谷大学 薬学部)
- P13-34 医療用抗アレルギー点眼剤の開発変遷の分析**
 ○葛城 秀、中田 雄一郎
 (大阪大谷大学 薬学部)
- P13-35 Poloxamer407,188混合物の温度応答性ゲル基剤への応用**
 ○高橋 里奈、河野 弥生、花輪 剛久
 (東京理科大学 薬学部)

- P13-36 **患者に優しい製剤の開発-湿式粉碎によるメフェナム酸の微粒子化-**
○嶋村 映美、河野 弥生、花輪 剛久
(東京理科大学 薬学部)
- P13-37 **Quality by Designアプローチに利用される統計学的手法の習得を目的とした演習用データの構築**
宮嶋 勝春¹、○大貫 義則¹、高山 幸三¹、荒井 宏明¹、則岡 正¹、
長友 章文¹、一色 信行¹、桑子 正行¹、安田 昭仁¹、藤井 拓也¹、
田中 智之¹、高垣 恵介¹、山口 正純¹、小杉 敦¹、谷村 信爾¹、
小野下 智也¹、伊藤 輝志²
(¹日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討FG、²富山大 薬学部)
- P13-38 **塩酸オンダンセトロン[®]の脱水挙動に関する結晶構造および速度論的考察**
○溝口 亮^{1,2}、植草 秀裕¹
(¹東京工業大学 理工学研究科 物質科学専攻、
²アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第1研究室)
- P13-39 **ポリビニルアルコールとフェニルボロン酸修飾 γ -シクロデキストリンからなるハイドロゲルからの糖応答性薬物放出**
○内田 亘、吉川 眞維樹、関 智宏、江川 祐哉、三木 涼太郎、
関 俊暢
(城西大学)
- P13-40 **経口吸収性改善のための新規製剤ユニオーブ[®]の設計と薬物動態評価**
○平澤 亘、清 俊介、遠藤 紀真、深澤 孝之
(三生医薬株式会社)
- P13-41 **Cubosomeの調製法検討と物理化学及び薬物動態に関する研究**
○武田 純平¹、岩尾 康範²、新井 勇太¹、木本 香哉¹、辛島 正俊¹、
山本 克彦¹、池田 幸弘¹、佐野 典康³、アシュラフ アリ²、木村 晋一郎²、
板井 茂²
(¹武田薬品工業株式会社 Analytical Development, Pharmaceutical Sciences、
²静岡県立大学 薬学部、³武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所)
- P13-42 **フェルビナクテープ剤のシリコン膜透過性の比較**
○渡邊 哲也、本田 詩織、安田 翔太郎、河野 晴一
(奥羽大学 薬学部)
- P13-43 **Effect of the nanoformulation of siRNA-lipid assemblies on their cellular uptake and immune stimulation**
○久保田 恒平^{1,4}、大西 浩平²、澤木 一晃²、李 天舒³、武岡 真司^{1,2,3}
(¹早稲田大学大学院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻、
²早稲田大学大学院 先進理工学部 生命医科学科、³早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構、
⁴協和発酵キリン株式会社 CMC研究センター)
- P13-44 **RNA干渉のがん治療応用を目指したsiRNA封入脂質ナノ粒子の有用性検討**
○岡本 彩香、浅井 知浩、奥 直人
(静岡県立大学大学院 薬学研究院)
- P13-45 **中枢神経系組織への遺伝子導入を指向したPolyplex搭載型バブルリポソームの開発**
○滝澤 菜緒¹、佐藤 加奈子¹、大谷 嘉典¹、高橋 葉子¹、鈴木 亮²、
丸山 一雄²、馬場 広子¹、新楨 幸彦¹、根岸 洋一¹
(¹東京薬科大学 薬学部、²帝京大学 薬学部)

- P13-46 **医療用医薬品で構築した遺伝子ベクターの*in vivo*における有用性**
 ○三枝 由香莉¹、兒玉 幸修²、北原 隆志¹、佐々木 均¹
 (¹長崎大学病院 薬剤部、²長崎大学 薬学部)
- P13-47 **急性膵炎に対する一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の有用性評価**
 ○田口 和明¹、永尾 紗理²、酒井 宏水³、山崎 啓之¹、丸山 徹²、
 小田切 優樹¹
 (¹崇城大学 薬学部、²熊本大院 薬、³奈良県立医科大)
- P13-48 **重度記憶障害マウスにおけるExendin-4脳送達と記憶改善効果の解析**
 ○岡田 展幸、池田 尚正、奥村 遥、藤原 由衣、崔 ハヨン、亀井 敬泰、
 武田 真莉子
 (神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室)
- P13-49 **マクロファージ標的化蛍光プローブによる動脈硬化不安定プラークの検出**
 ○清水 広介^{1,2}、成田 雄大^{1,2}、マエス マーテン¹、外村 和也¹、間賀田 泰寛¹、
 奥 直人²、小川 美香子³
 (¹浜松医科大学、²静岡県立大学大学院・薬食生命科学総合学府、
³北海道大学大学院・薬学研究院)
- P13-50 **近位尿細管上皮 HK-2 細胞における有機イオン取り込み特性**
 太田 鮎子、常廣 玲央、毎田 千恵子、小藤 恭子、村田 慶史、
 ○佐々木 将太郎
 (北陸大薬)
- P13-51 **ヒトCYP2C及びCYP3Aの代謝活性に対する各種抗菌薬並びに抗真菌薬の影響**
 ○丹羽 俊朗、今川 友里恵、平井 貴子
 (就実大学 薬学部)
- P13-52 **鼻腔内投与された薬物の脳移行性評価：薬物物性と投与剤形との関係**
 ○田中 晶子¹、巽 恒太¹、井上 大輔²、古林 呂之²、草森 浩輔¹、
 勝見 英正¹、坂根 稔康³、山本 昌¹
 (¹京都薬科大学 薬剤学分野、²就実大学 薬学部、³神戸薬科大学 製剤学研究室)
- P13-53 **エステル型プロドラッグ消化管吸収評価能の向上に向けたヒト小腸型CES発現Caco-2細胞の樹立**
 ○石崎 裕馬¹、降幡 知巳^{1,2}、小山 祐輔³、大浦 華代子³、今井 輝子³、
 細川 正清⁴、秋田 英万¹、千葉 寛¹
 (¹千葉大学大学院 薬学研究院 薬物学研究室、
²千葉大学大学院 医学研究院 薬理学研究室、
³熊本大学大学院 薬学教育部 薬物送達学研究室、
⁴千葉科学大学 薬学部 薬物動態学研究室)
- P13-54 **Micelle形成を介した薬物吸収を評価する簡易測定法の開発**
 ○藤澤 弘、岸本 久直、木全 可奈子、白坂 善之、井上 勝央
 (東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室)
- P13-55 **D-Luciferinトランスポーターを利用した*in vivo*化学発光イメージング**
 ○古屋 貴人¹、竹原 一成²、志村 明日香¹、岸本 久直¹、湯浅 博昭²、
 白坂 善之¹、井上 勝央¹
 (¹東京薬科大学 薬学部、²名古屋市立大学 薬学部)
- P13-56 **ペオニフロリンの口腔粘膜吸収に関する検討**
 ○大西 啓、岡田 治樹、橋本 まり絵、池内 由里、坂田 修
 (星薬科大学 医療薬剤学教室)

- P13-57 **腸溶性製剤化による薬物の過飽和溶解の制御：D/Pシステムを用いた評価**
○小林 先将、片岡 誠、南 景子、東野 晴輝、山下 伸二
(摂南大学 薬学部)
- P13-58 **肺線維症発症時における肺胞閉塞に伴う肺投与型薬物の肺内分布の変化**
○戸上 紘平、弓田 有輝、大聖 貴之、王 鋭、多田 均、丁野 純男
(北海道薬科大学 薬剤学分野)
- P13-59 **胎盤OCT3を介した胎児からのクレアチニン排出輸送**
○登美 齐俊、山下 稔貴、中島 恵美、西村 友宏
(慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座)
- P13-60 **薬物の経鼻吸収性予測におけるヒト呼吸器系初代培養細胞の適合性**
○古林 呂之¹、井上 大輔¹、田中 晶子²、草森 浩輔²、勝見 英正²、
山本 昌²、坂根 稔康³
(¹就実大学 薬学部 薬物動態学研究室、²京都薬科大学 薬剤学分野、
³神戸薬科大学 製剤学研究室)
- P13-61 **エステル型薬物の皮膚代謝におけるブタ皮膚とヒト皮膚の比較検討**
○大原 理恵子¹、宮坂 宗男²、田口 浩之³、市川 訓¹、赤松 正²
(¹東海大学医学部附属病院 薬剤部、²東海大学医学部附属病院 形成外科、³花王株式会社)
- P13-62 **三次元培養系を用いたAcetaminophen誘発肝障害時の薬物代謝酵素発現評価**
○西田 孝洋、谷口 麻里子、宮元 敬天、徳永 彩子、麓 伸太郎
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)
- P13-63 **肝臓におけるCYP3Aのzonation形成過程に関する研究**
○鳩貝 壤、北岡 諭、落合 和
(星薬科大学 薬学部)
- P13-64 **トリアゾラムの非特異的ミクロソーム結合に及ぼす緩衝液条件の影響**
○前田 藍理、小林 薫子、工藤 敏之、伊藤 清美
(武蔵野大学 薬学部)
- P13-65 **生理学的薬物速度論モデルによるバルプロ酸-ラモトリギン相互作用の解析**
○荻原 将人¹、工藤 敏之¹、中村 敏明²、伊藤 清美¹
(¹武蔵野大学 薬学部、²大阪薬科大学 臨床薬学教育研究センター)
- P13-66 **組み合わせゼリー剤 (GT剤) の、安定性評価と応用
ー用事調整可能な小児用製剤と錠剤追加可能なゼリー剤キットー**
○盛本 修司、野崎 雅男、川崎 浩延
(株式会社モリモト医薬)
- P13-67 **生体適合性ナノシートの新規皮膚適用製剤への応用性評価**
齋藤 享徳¹、○福島 孝昌¹、カダハム ウィサム¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹、
岡村 陽介²、畑中 朋美^{1,3}
(¹城西大学大学院 薬学研究科、²東海大・工、³東海大・医)
- P13-68 **市販リマプロストアルファデクス錠の分解速度の湿度依存性**
○松本 祐樹、寺岡 麗子、湯谷 玲子、坂根 稔康
(神戸薬科大学 製剤学研究室)

- P13-69 **粉碎して調製した院内製剤シロリムス散の製剤学的安定性および臨床的安全性に関する検討**
 ○齊藤 順平¹、石原 里美¹、重田 孝信²、福田 晃也²、笠原 群生²、石川 洋一¹
 (¹国立研究開発法人国立成育医療研究センター 薬剤部、²国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臓器移植センター)
- P13-70 **ウリナスタチン膣坐剤の徐放化に関する検討**
 ○齊藤 大吾¹、朝 優佑¹、水野 幸一郎¹、佐竹 清^{1,2}、澤口 能一¹、岩田 政則¹、森本 一洋¹、中島 孝則¹
 (¹日本薬科大学 臨床薬学分野、²さいたま赤十字病院薬剤部)
- P13-71 **ラマン分光法を用いた分包散薬一包中の成分含有量の非接触定量法の開発**
 山本 瑞希¹、○小倉 弓枝¹、亀井 健人²、高柳 和伸²、森山 圭¹
 (¹就実大学 薬学部、²倉敷中央病院 薬剤部)
- P13-72 **水晶振動子マイクロバランスを利用した非電荷薬物に対する新規苦味センサーの開発**
 ○藤田 吉明¹、椿田 裕子¹、矢後 あゆみ¹、我妻 美千留²、村山 信浩¹、原田 努¹、中村 明弘¹
 (¹昭和大学薬学部、²(株) アルバック)
- P13-73 **光応答性アポリポタンパク質の開発**
 ○川原 遥華、奥平 桂一郎、宮下 直樹、津田 雄介、森本 恭平、辻 耕平、重永 章、大高 章、石田 竜弘
 (徳島大院・薬)
- P13-74 **自然発症高血圧ラットでのnifedipineの体内動態および薬効に対するadrenalineおよびnoradrenalineの効果**
 ○喜里山 暁子、木村 峻輔、土橋 慶子、神野 真実、伊賀 勝美
 (同志社女子大学 薬学部)
- P13-75 **ENBT1特異的阻害剤としてのdecynium-22の特性評価**
 ○竹中 理沙¹、菱川 洋輔¹、古川 純士¹、太田 欣哉²、井上 勝央³、湯浅 博昭¹
 (¹名古屋市立大学大学院薬学研究科 薬物動態制御学分野、²金城学院大学薬学部、³東京薬科大学薬学部)
- P13-76 **新薬開発段階での経口製剤の“リスクベースBE確認”の提案**
 村主 教行
 (塩野義製薬株式会社)
- P13-77 **DBC0-PEG-DSPEを介したアジド基導入抗mCherry VHHの細胞表面修飾**
 ○樋口 ゆり子¹、横田 美咲¹、山下 富義¹、橋田 充^{1,2}
 (¹京都大学大学院薬学研究科、²京都大学 物質-細胞統合システム拠点)
- P13-78 **モサプリドクエン酸塩二水和物の脱水挙動**
 ○矢代 みのり、伊藤 雅隆、野口 修治
 (東邦大学 薬学部)

● 年 会 長 講 演 ●

● 会 長 講 演 ●

● 特 別 講 演 ●

● 招 待 講 演 ●

日本薬剤学会賞受賞講演
日本薬剤学会奨励賞受賞講演
旭化成創剤研究奨励賞受賞講演
永井記念国際女性科学者賞受賞講演

年会長講演

医療価値を創造する製剤技術を世界へ

日本薬剤学会第32年会

年会長 肥後成人

(久光製薬株式会社 常務取締役執行役員 研究開発本部長)

Expand innovative pharmaceutical technologies to the world!

Naruhito Higo

(Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. Managing Director, Executive Officer, Head of R&D Division)

世界中のあらゆる産業でグローバル化が長くうたわれてきたが、昨今その方向が大きく変わろうとしている。EU 域内での難民問題、英国の EU 離脱、アメリカ合衆国の保護主義化など、これまでに推し進められてきたグローバル化から逆行する動きである。その中にありながらも、医薬品産業においては、世界に目を向けながら限られた資源で効率よく医薬品を開発することがメインストリームであり、これからも変わらないであろう。世界を見ずして、研究をはじめとする新たなイノベーションは起こしえない。特に、医薬品技術の中の製剤技術を見ても、日本発製剤が世界各国で上市され臨床現場で重要な役割を担っているが、この領域の継続的発展のために、あらためて世界を見据えた研究開発を考えたい。そのような思いから本年会のテーマを「医療価値を創造する製剤技術を世界へ」とした。

本年会では、消化管吸収を模した Caco2 単層細胞膜を開発した Ronald Borchardt 教授、粘膜免疫を活用した次世代ワクチン開発を牽引する清野宏教授、経皮吸収を中心として様々な DDS 技術を開発している Samir Mitragotri 教授の世界的に著名な3名を招いてご講演頂く。また開発の効率化を求めたスペシャリティファーマ各社の技術的競争優位性を活かしたビジネス戦略について講演・議論するシンポジウムを企画した。その他のシンポジウムについても、製剤・包装技術、評価技術、医療薬剤までバランスよく網羅した。さらにラウンドテーブルセッションではフォーカスグループを中心に多くの応募を頂いた中から、5セッションを採択した。いずれもインダストリーおよびアカデミアの研究者が常日頃から取り組んでいるテーマであり、活発な議論が行われるだろう。

新たな有効成分の創出が困難になるなかで、製剤的な工夫により既存薬に新たな価値を付与して製品を生み出すライフサイクルマネージメントの観点から、薬剤学を基盤としたイノベティブな発想が、今こそ求められている。今回の年会が、産官学の連携はもちろん、異分野間の情報と技術の融合、そして新たな製剤技術へと昇華させる契機となることを期待する。

日本薬剤学会改革への取り組み

今井輝子

(熊本大学薬学部)

APSTJ Reform Process

Imai Teruko

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University)

日本薬剤学会は30年を誇る歴史の中で、法人化・公益社団法人化とさまざまな改革をしつつ、薬剤学をけん引する重要な学術団体に成長してきました。さらに、日本薬剤学会が社会に対して責任と影響力もった活動をするために、現在、さまざまな制度や事務局体制の改革に取り組み、学会組織の充実化を目指しております。

ひとつは、代議員制の導入です。学会は、同じ興味を持つ知識人の情報交換の場であり、会員一人一人が充実感を持って、参加すべき存在です。学会としての意思決定機関は総会ですが、現在の総会では十分な議論ができているとは言えません。そこで、代議員制を導入して、代議員総会を総会に位置づけることにより、より活発な議論を展開したいと考えております。

また、学会運営は会員の会費により成り立っていますが、この大事な資金で最大の活動をするために、事務局の効率化、財政のスリム化を目指しています。その一つとして、会誌「薬剤学」は1号のみを冊子体として、2号以降はWeb公開にしました。さらに、事務局体制を強化して、学会の事務委託を徐々に低減し、数年後には会員管理のみの委託とする予定です。

さらに、学会活動面に関して、日本薬剤学会では学会活動のボトムアップのために、学会活動の基盤となるシステムとして、フォーカスグループ (FG) 制度を充実させてきました。それぞれのFGは独自に、あるいはお互いに協力しながら、活発な活動を展開しています。より活発に活動していただくために、3年毎の見直しを予定しておりますが、今年は見直しの年に当たります。お互いに競い合い、融合することで、第2世代のFG活動が展開されることを期待します。また、昨年4月には「製剤設計における種差の問題検討会」を発足し、10月からは企業開発研究者のための「臨床薬剤現場研修」を開始しました。今後も、学会ならではの大学、企業、病院それぞれの立場の会員の相互協力により、新しいアイデアに基づいた充実感ある活動を展開したいと考えています。一方、日本薬剤学会では国際標準医薬分業の推進による薬剤師の地位向上を目指していますが、活動推進のために、国内外の学術団体との連携を強めていきたいと考えています。

日本薬剤学会は患者が使いやすい薬を創製する薬学研究者を応援し、国民の健康管理を担う意識の高い薬剤師をサポートするために、さまざまな事業を展開し、発展し続けます。世界を取り巻く環境が急速に変貌する中、持ちうる潜在能力をフル活用して、広い視野で将来を見定め、確固たる信念のもとに行動することが重要な時期にあると思います。

日本薬剤学会は30年にわたって蓄積した多くの知識や技術を基盤に、今後の学術的活動を会員の皆様と伴って考え、会員相互の協力により、しっかり歩んでいきたいと思っております。

特別講演

The Impact of Cell Culture Systems on the Pharmaceutical Sciences: A Thirty-Year Perspective

Ronald T. Borchardt

Distinguished Professor Emeritus,
Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy,
The University of Kansas, Lawrence, KS, USA

Starting in the 1980s, the paradigm for drug discovery in the pharmaceutical industry was changed significantly by the introduction of new types of biology (e.g. genomics, proteomics, cell biology) and chemistry (e.g. combinatorial chemistry, informatics driven chemistry), high throughput screening, and bioinformatics. In addition, the paradigm for drug discovery was changed to take into consideration the “drug-like” properties (e.g. physicochemical, ADME, toxicity) of structural hits, leads and drug candidates. Eventually this new drug discovery paradigm became focused on the simultaneous optimizations of both the “pharmacological” and the “drug-like” properties of structural hits and leads in an effort to eventually identify drug candidates that had the highest probability of success in the clinic.

To accommodate this new drug design paradigm, pharmaceutical scientists interested in optimizing the “drug-like” properties of structural hits and leads needed to contribute their knowledge and their expertise to drug discovery teams and they needed to adapt their experimental methods or to develop new experimental methodologies to conform to the demands of this new drug discovery paradigm.

Permeability through the intestinal mucosa was quickly identified as a “drug-like” property that needed to be optimized in structural hits, leads and drug candidates during drug discovery. Unfortunately, the experimental methodologies available in the 1980s to measure this “drug-like” property were all based on animals, tissues and isolated cells. Therefore, in the late 1980s Professors Ronald T. Borchardt (University of Kansas) and Per Artersson (Uppsala University) and their colleagues independently developed, characterized and validated Caco-2 cell monolayers as a model of the intestinal mucosa. Over the next three decades, this *in vitro* intestinal mucosal model has been widely used by scientists in pharmaceutical companies, universities, research institutes, and government facilities to determine the route (e.g. paracellular, transcellular), the mechanism (e.g. passive diffusion, carrier mediated) and the overall permeation of small “drug-like” molecules.

In his lecture, Professor Borchardt will discuss the motivation behind the development of this cell culture model and its subsequent impact on the pharmaceutical sciences over the past three decades.

招待講演 1

粘膜免疫学創生が導いた次世代型ワクチン

清野 宏

(東京大学医科学研究所¹ 国際粘膜ワクチン開発研究センター、²炎症免疫学分野)

Foundation of Mucosal Immunology Contributed to Designing of Next Generation Vaccine

Hiroshi Kiyono

(The Institute of Medical Science, The University of Tokyo,

¹ International Research and Development Center for Mucosal Vaccines

² Department of Mucosal Immunology)

口腔に始まる消化管は「内なる外」とも呼ばれ、広大な粘膜面を形成しており、そこに存在する免疫機構の解析は 1970 年代から本格化し、新たな免疫学領域「粘膜免疫学」の創生に繋がった。約半世紀の学問的蓄積は、近年の学問領域の異分野融合と技術的革新により、「免疫の新世界」といわれていた粘膜免疫機構のユニーク性についての学問的理解が、飛躍的に進歩することに繋がった。

この広大な「内なる外」は、上皮細胞を介して恒常的に直接外界に接しており、食物摂取、共生細菌、病原性細菌侵入など様々な生理学的、免疫学的、病理学的現象に遭遇している。粘膜面では粘膜系自然免疫と、獲得免疫を反映する防御・恒常性因子が含まれた分泌液が産生され、常在微生物との共生環境構築と、病原体に対する侵入阻止・排除という防御機構を担っている。つまり、粘膜免疫機構は、「共生と排除」という全く相反する免疫応答を巧みに司っている。

当研究室では「共生」という観点から、粘膜免疫の要である腸管パイエル板の中に *Alcarigenes* 菌が存在する事を発見し、「組織内共生」を提唱している。近年注目されている自然リンパ球 (ILC) がその組織内共生の環境作りに関わっている。さらに、自然リンパ球が腸管上皮細胞の糖鎖修飾の制御を通して、共生細菌叢の維持や病原性細菌感染制御にも関わっている。また、そこに間葉系細胞による上皮-免疫系との統合的制御の存在も示唆されている。つまり、消化管粘膜では、微生物群、上皮細胞-間葉系細胞群、そして免疫担当細胞群という 3つの生物学的エコシステムの相互・協調作用が存在している。

腸管における粘膜免疫システムのユニーク性の理解を踏まえた経口ワクチン開発研究が進んでいる。農学 (コメ) と工学 (植物工場) との異分野融合は、コメに中和抗体やワクチン抗原を発現させた「MucoRice」システムの構築に繋がった。コメが医薬品の生産体、長期貯蔵体、経口デリバリー体として応用され、その生産体制として、GMP 対応型完全閉鎖系 MucoRice 水耕栽培施設の開発も進んだ。中和抗体・ワクチン発現遺伝子改変植物 MucoRice を医療用「経口ワクチン」として感染症をはじめとした疾患対策に応用していく開発研究も進んでいる。

招待講演 2

Ionic-Liquids for Transdermal Drug Delivery

Samir Mitragotri

Department of Chemical Engineering,
University of California, Santa Barbara, Santa Barbara, CA, USA

Delivery of actives into skin for therapeutic and personal care applications is a major challenge, especially for macromolecules.

Transport of molecules into skin is limited by their large size and charge. Further, some of the actives can be quite irritating to the skin and use of such actives in topical products is limited. Several approaches have been put forth to address this challenge. Our laboratory is actively exploring the use of ionic liquids as a novel formulation basis to address these challenges. Ionic liquids are liquid salts comprising pairs of cationic and anionic organic molecules. They offer several advantages for transdermal drug delivery. By selecting the appropriate cationic and anionic species, a wide range of ionic liquids can be designed. Our laboratory has demonstrated the potential of ionic liquids for various aspects of topical formulations. First, we have demonstrated that certain ionic liquids can serve as broad-spectrum antimicrobial agents and possess the ability to penetrate bacterial biofilms. Such ionic liquids can offer novel means to treat a variety of skin conditions of infectious origin. Second, ionic liquids can serve as designer solvents for topical delivery of hydrophilic, hydrophobic, charged and macromolecular drugs. Since the ionic liquids can be tuned by selecting various anions and cations, this approach provides excellent flexibility for designing solvents. In addition, we have also shown that by selecting the right counter ion, ionic liquids offer reduction of the dose-dependent toxicity of actives that otherwise cause skin irritation. I will present examples of these applications of ionic liquids, which collectively demonstrate that ionic liquids hold promise as a novel and unique platform for skin applications.

医療薬剤学に基づく医薬品適正使用と実践的製剤開発

佐々木 均

(長崎大学病院薬剤部)

Proper use of pharmaceutical products and development of practical formulation based on clinical
pharmaceutics

Hitoshi Sasaki

(Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital)

薬剤学は動態学や製剤学など薬剤師業務に直結した学問であり、諸外国でいう薬学とは主に薬剤学を示す。演者は所属が薬学部から医学部へと異動したが、一貫して薬剤学を医療へと実践する医療薬剤学に基づく医薬品適正使用や実践的な製剤開発を続けてきた。特に薬物の潜在能力を最大限に発揮させる新しいドラッグデリバリーシステム（DDS）の開発に従事するとともに、医療薬剤学研究者の立場から科学的で専門的な薬剤師業務を展開してきた。

動態を基盤とした局所適用製剤の開発：長崎大学薬学部において、動態を基盤とした経皮・経眼適用製剤の開発研究を展開した。経皮適用製剤では、皮膚における薬物吸収動態を拡散方程式で解析し、薬物の物理化学的性質や製剤の影響を係数変化として捉え、新しいプロドラッグや経皮適用製剤を開発した。また、経皮吸収促進剤を新たに合成し物理化学的性質を詳細に調べ、薬物、吸収促進剤、基剤の最適化モデルを構築した。また、米国南カリフォルニア大学ビンセント・リー教授の元に留学し、眼科適用プロドラッグ開発に従事し、帰国後眼における PK/PD モデルを基盤とした眼科用 DDS の研究を発展させた。眼角膜の強固なバリア能を拡散方程式で解析し、前眼部や眼内の移行過程を組み合わせた新たな眼科薬物動態モデルを構築した。さらに眼房水の生理学的流れを組み込んだ PK/PD モデルを新規に開発し、ヒトにおける点眼の最適化を理論化した。これらのモデルを用い各種眼科用 DDS の開発と評価を行った。

医療薬剤学を基盤とした業務展開：長崎大学病院へ異動後は、医療薬剤学研究・臨床研究に取り組んだ。肝がんや子宮頸がん患者に対して化学塞栓療法製剤（シスプラチン/リピオドール製剤など）を新たに開発し、病院での承認を受け、臨床使用することにより高い奏効率を得た。難治性大腸炎患者に対しては、粘性の高い注腸ゲルを開発し、外来ケアで高い治療効果と患者満足度を得ることができた。また、専門薬剤師の育成、薬剤師の病棟配置を積極的に進め、医療薬剤学を基盤として医薬品適正使用を推進することで大きな成果をあげた。

一方、医療現場からの創剤を目指して、医薬品や食品などに使用されている安全な素材をスクリーニングし、数種の成分を組み合わせた自己組織型の標的化微粒子製剤（ナノボール）を開発した。この製剤は、高い安全性から臨床への早い応用が期待でき、大量生産や少量多品種の無菌調製も可能で、極めて汎用性が高い。遺伝子・核酸医薬との適合性がよく、特に癌や感染症の DNA ワクチンに関する研究成果は、臨床医との医薬連携共同研究に発展している。

医療現場は薬剤学の実践の場であり、創薬や創剤研究の宝庫である。薬剤学研究者が医療現場へ入ることで、医療の質を高め新たな研究分野を展開することができる。若手の奮闘を期待したい。

謝辞：指導して頂いた先生方や共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。また、本研究に貢献していただいた長崎大学薬学部薬剤学研究室および長崎大学病院薬剤部の教員、薬剤師、大学院生、学部生に敬意を表します。加えて、本会および選考委員の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

消化管生理機能の定量的解析に基づいた薬物吸収性予測法の確立

白坂 善之

(東京薬科大学 薬学部)

Kinetic analysis of physiological functions of gastrointestinal tract to predict oral drug absorption

Yoshiyuki Shirasaka

(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

「薬物の消化管吸収」に関する学術研究は、私が大学生時代だった以前より長年にわたって取り上げられてきたテーマであるが、生物薬剤学/薬物動態学の中であって、分布、代謝、排泄などの他分野に比べて明らかに研究進歩が鈍い。その要因を巡っては様々な意見があるだろうが、私自身は、消化管内腔の組織構造や生理環境が、血管や他の組織内腔に比べて圧倒的に複雑であるからと推察している。例えば、全長 5~8m と長い腸管は、全ての部位が均一な特徴を有しているわけではなく、機能性タンパク質(代謝酵素/トランスポーター)をはじめ、pH 環境、水分量、粘液層および絨毛構造など、その組織構造と生理環境が部位毎に大きく異なっている。しかし、実際にそれを健常人から直接的に観察することは困難であり、詰まるところ、消化管内は依然としてブラックボックスの状態なのである。一方、医薬品開発の初期段階で議論される消化管吸収性は、現在までに、Caco-2 細胞や PAMPA などを用いた様々な *in vitro* 評価により推察されてきた。これら従来型の *in vitro* 評価法は、消化管全体を均一な組織と捉えた単純な評価法であるため、簡便性や迅速性を有する一方で、高精度な吸収予測を期待することは難しい。特に、近年の複雑で多様な構造を有した化合物の創製や、微粉化や放出制御化などの製剤技術の進歩は、薬物吸収動態とその定量的予測をより複雑化させている。

そこで私は、消化管生理機能を考慮した高精度な吸収性予測システムの開発を最終的な目的として、機能性タンパク質を始めとした多彩な生理機能と薬物吸収性との関連を定量的に解明するための詳細な研究を行ってきた。現在までに、吸収型トランスポーター「OATP」、排泄型トランスポーター「P-gp」、代謝酵素「CYP3A」に関する薬物吸収動態研究に取り組み、薬物の吸収性やその変動を、遺伝子多型、薬物や阻害剤の各機能性タンパク質への親和性、管腔中や細胞内の薬物濃度などの影響によって予測/評価できることを実証してきた。また、それら種々因子が放出制御化などの特殊製剤技術に及ぼす影響(吸収非線形性)について、生理学的モデルなどを用いた定量的解析による理論的考察を試みてきた。最近では、消化管内の水分/粘液動態、pH 環境、絨毛構造など、機能性タンパク質以外の消化管生理機能に対する機能特性解析や速度論解析にも注力し、それらの情報を統合的に解析するなど、薬物吸収動態に関する新しい研究志向への開拓にも挑戦している。

さて、本賞受賞の報告を受けた後、改めて気が付いたことがある。この4月を持って、私の研究キャリアが10周年(大学院生時代を入れれば15周年)を迎えたことである。私の研究活動は、山下伸二先生の下で薬物吸収研究の原点を学んだ摂南大学時代に始まり、玉井郁巳先生と共にトランスポーター研究に励んだ東京理科大学/金沢大学時代、Kenneth E. Thummel 先生の下で代謝研究の知識と技術を習得したワシントン大学時代、そして井上勝央先生と共に消化管生理機能の分子論的研究に勤んでいる現在の東京薬科大学時代に大別される。幸運なことは、このような著名人の下で薬物吸収動態の知識と技術を多角的な視点から学ぶことができたことである。かくして、私は薬物吸収を巡るエキスパート達の鬼畜な、いや、奇抜な遺伝子が導入された上質なトランスフェクタントとなったのである。本講演では、そんな私の研究人生を振り返ると共に、今回の受賞対象となった「消化管生理機能の定量的解析に基づいた薬物吸収性予測法の確立」に関する研究について紹介させていただきたい。

最後に、本賞を受賞するにあたり、改めて関係の諸先生方に大感謝すると共に、教え子の皆さん、関係者の皆さん、そして妻、家族、両親をはじめとした親族一同に感謝致します。

固体 NMR 法による製剤中の薬物分子状態の解明

東 顕二郎

(千葉大学大学院薬学研究院)

Elucidation of drug molecular states in pharmaceutical formulations

by solid-state NMR spectroscopy

Kenjirou Higashi

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

薬物の溶解性や安定性などの物性改善を目的として、複合体、固体分散体、ナノ粒子など様々な製剤技術が検討されている。これらの製剤技術を用いた場合では薬物の状態が分子レベルで変化するため、品質評価の観点からその状態を正確に評価する分析手法が必要不可欠となる。さらに、得られた分子レベルの情報をもとに薬物の溶解性・安定性改善メカニズムを明らかにすることができれば、より有効かつ効率的な製剤設計が可能になる。固体 NMR 法では分子を構成する各核を区別して観察できるため、製剤中の薬物の分子状態を詳細に評価できる。そして、最近の装置及び技術の目覚ましい発展に伴い、固体 NMR 法はアカデミアに限らず企業でも汎用的に使える手法として普及・定着しつつある。

私はこれまでに様々な原薬・製剤を各種固体 NMR 法により評価し、製剤研究における固体 NMR 法の有用性について報告してきた。シクロデキストリンやオーガニックナノチューブなどのホスト担体に封入されたゲスト薬物の分子状態について、運動性の低い成分と高い成分をそれぞれ強調して観察できる 2 種類の ^{13}C NMR 法を用いて評価した。そして、各ホスト担体中に一定の空間が存在する場合には、ゲスト薬物の運動性が著しく上昇することを確認した。また、非晶質固体分散体について ^1H 及び ^{13}C 核の NMR 緩和時間測定を行うことで、数 nm～数十 nm の薬物と添加剤の混和性の評価や分子間相互作用の検出が可能であることを示した。

さらに近年は、固体 NMR 法の技術であるマジックアングルスピニング(MAS)を用いて、固形製剤のみならず水分散中の製剤の評価も新たに試みている。MAS の適用により、水中で運動性の低い成分についても、高分解能のスペクトルが得られる。メフェナム酸/Eudragit® E PO の非晶質固体分散体を水に分散することで形成される過飽和溶液について、MAS 条件下で 2 次元 NMR 測定を行った。その結果、両成分間のイオン結合の検出に成功し、本手法が過飽和溶液の評価に有用であることを示した。また、薬物ナノ懸濁液について MAS 条件下で ^{13}C NMR 測定を行い、ナノ懸濁液中の薬物と添加剤の分子状態を直接観察した。そして、水に分散したナノ粒子中の薬物結晶性やナノ粒子表面での薬物と添加剤の相互作用が評価できることを明らかとした。懸濁液中のナノ粒子の分子状態を直接評価できる手法は限られており、本手法の今後の応用が期待される。

今後も、益々の発展が見込まれる固体 NMR 法を用いて、各種原薬・製剤の評価を行っていく予定である。特に、MAS を用いて過飽和溶液やナノ懸濁液などの水分散中の製剤について評価を行い、得られた分子レベルの知見と薬物吸収性などの製剤特性との関連性を明らかにしたいと考えている。

謝辞：本研究の遂行にあたり、ご指導・ご鞭撻を受け賜りました山本恵司先生（千葉大・名誉教授）、森部久仁一先生（千葉大薬・教授）、戸塚裕一先生（大阪薬大・教授）、Ayyalusamy Ramamoorthy 先生（ミシガン大・教授）に心から御礼申し上げます。また、研究にご協力頂きました植田圭祐先生（千葉大薬・助教）、Waree Limwibrant 先生（マヒドン大薬・助教）、多くの共同研究者の先生方、製剤工学研究室の修了生・卒業生の方々に感謝の意を表します。

旭化成創剤研究奨励賞受賞講演

がん性皮膚潰瘍臭改善薬メトロニダゾールゲルの 薬事承認に至るまでのエビデンス構築

渡部 一宏

(昭和薬科大学 臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門)

Construction of evidence leading up to approval of malodorous fungating tumors
using topical metronidazole gel as a drug

Kazuhiro WATANABE

(Center for Education & Research on Clinical Pharmacy, Showa Pharmaceutical University)

がん性皮膚潰瘍とは、癌病巣の皮膚への進展や浸潤・転移によって起こる潰瘍病変であり、特に乳癌に高い頻度で発生する。その症状は、炎症、出血による痛みや滲出液を伴うばかりでなく、潰瘍部が嫌気性菌感染によって強い悪臭（以下、がん性皮膚潰瘍臭）を放ち患者自身やその家族のQOLを著しく低下させる。がん性皮膚潰瘍臭に対しては、嫌気性菌に抗菌力を有するメトロニダゾール（以下、MTZ）を主薬とした外用剤が有効であるが、本邦ではこれまでMTZ外用剤は承認されておらず各施設において病院薬局製剤として調製し、がん性皮膚潰瘍患者に適応しているのが現状であった。小生は、聖路加国際病院薬剤部に在職時から病院薬局製剤MTZ外用剤の品質や安定性に関する製剤学的評価に加え、有効性、安全性及び製剤の使用感などを含めた患者立脚型アウトカム評価を行う目的で臨床研究を実施し、新たな知見を得ることができた。さらに、従来のMTZ外用剤の問題点を克服した新規MTZ外用剤を開発し、その有用性についても検討してきた。

これらの製剤学的評価及び臨床研究の成果とは別に、がん性皮膚潰瘍臭治療薬の市販化に対する臨床現場のニーズを全国実態調査によって明らかにした。この結果を基に小生はMTZ外用剤ががん性皮膚潰瘍臭に対して標準治療薬になることが望ましいと考え、MTZ外用剤の市販化を求めていくため厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し関係学会の要望をまとめ提出した。2010年の第6回検討会議での審査において、MTZ外用剤は、その適応疾病が重篤性であり、この製剤が医療上の有用性に関する妥当性があることが評価され、開発要請が決定した。本製剤の開発に関しては、海外で製造販売していたガルデルマ株式会社となり、国内第Ⅲ相試験「がん性皮膚潰瘍臭に対する治療における安全性及び有効性に関する14日間のオープン試験(RDT.07.SRE.27013試験)」においては小生が臨床試験アドバイザーとして試験デザイン(プロトコール作成)の段階から参画した。臨床試験結果、本剤の安全性及び有効性が認められ、2014年12月に薬事承認取得、そして2015年5月に国内初のがん性皮膚潰瘍臭改善薬「メトロニダゾール(ロゼックス®)ゲル0.75%」として発売に至った¹⁾。

本講演では、小生が薬剤師として臨床現場で目の当たりにしてきた、がん性皮膚潰瘍臭に苦しむ患者さんの問題を解決するために、メトロニダゾール外用剤の製剤学的評価及び臨床研究の実践、更にはメトロニダゾール(ロゼックス®)ゲル0.75%の承認までの変遷の成果や経験談をお話させていただく。更に、臨床現場の問題からリサーチクエスチョンを立案し、患者さん・社会のための研究を実践していくことの必要性について会場の皆様と共有したい。

- 1) Watanabe K, et.al, Safe and Effective Deodorization of Malodorous Fungating Tumors Using Topical Metronidazole 0.75% Gel (GK567): A Multicenter, Open-Label, Phase III Study (RDT.07.SRE.27013), Supportive Care in Cancer, 24, 2583-2590 (2016).

自己微小乳化製剤のハイスループットフォーミュレーションスクリーニングシステムの開発

酒井 憲一

(中外製薬 生産工学研究部 (製剤技術))

Development of high-throughput self-microemulsifying formulation screening system

Kenichi Sakai

(Chugai pharmaceutical, Production engineering dept. (Formulation technology))

自己微小乳化製剤 (SMEDDS) は、処方内に薬物を溶解させ、水相にて安定かつ微細なマイクロエマルジョンを形成することで薬物の溶解性を改善する。SMEDDS を設計するためには、薬物に応じて、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、油剤などの成分を適切に組成することが必要であるが、添加剤種の組み合わせや混合比、薬物濃度などを検討しようとする、数百から数千といった膨大な数の処方検討対象となる。人手により処方を調製し、エマルジョンの粒子径や相安定性などの物性を動的な光散乱や目視観察などで評価した場合、多くのリソース (時間、人員、薬物量) を必要とするため、製剤化検討が新薬開発のボトルネックになることが懸念されていた。リソースの制約が厳しい創薬段階では特にそうであった。そこで、処方設計を迅速かつ効率よく行うことをコンセプトとしたハイスループットフォーミュレーションスクリーニング (High-throughput formulation screening: HTFS) システムを開発した^[1-4]。

HTFS システムの開発には、迅速でかつ効率的な処方調製法と評価法の開発が必要であった。試料調製では、添加剤および薬物を有機溶媒に溶解して扱い、ロボット液体分注機を用いて分注することで、マイクロプレート上に多処方を少量で迅速に調製する方法を開発した^[1]。評価法としては、エマルジョンの粒子径と相安定性、処方内の薬物含有能、薬物送達能を評価する方法を開発した。粒子径と相安定性は、迅速測定が可能な濁度を用いて評価した^[1, 2]。薬物高含量化処方の設計のために、処方内薬物含有能を評価している。薬物含有能は、有機溶媒懸濁液を分注することで、結晶状態の薬物をマイクロプレート上にマウントし、処方内溶解度を評価する方法を構築した^[3]。薬物送達性を評価するため、PAMPA に薄層ゲル膜を付着させた Muco-PAMPA を開発した。これにより、エマルジョンから放出される化合物量を膜透過量として検出することが可能となり、高い送達性を有する処方の設計が可能となった^[4]。以上により、従来の 10 倍以上のスピードと効率性 (10 分の 1 以下の薬物量と人員) で SMEDDS の設計が可能となった。

HTFS で得られた網羅的なデータを解析することで、エマルジョン形成における各添加剤の構造や物性の影響に関する考察^[2]や、様々な薬物を汎用的に可溶化させる処方の設定が可能となった^[5]。この処方により候補化合物の SMEDDS への適用性を探索的に評価することで、創薬初期の化合物選択での利用が期待された。また、HTFS system の開発で得られた技術ノウハウは固体分散体などの他の製剤技術の HTFS 化にも展開されており、それらの探索処方と共に運用することで、候補化合物とそのフォームに最適な製剤技術を選定し処方設計をする Integrated screening system for Combining chemical structure and form of API with Specialized formulation (i-CAS) を構築した^[5]。

激化する新薬開発競争の中において、スピードと効率性を追求し、候補薬物のポテンシャルを最大化させ、開発を迅速に進めていくことは我々の重要なミッションであり、i-CAS の根幹的要素である HTFS system はこのミッションの達成に有用な技術である。本技術を活用することで、より良い医薬品をより速く世界中の患者さんに届けられるよう微力ながら貢献していきたい。

[1] Sakai K., et al., Drug Dev Ind Pharm, 35, 746-755 (2009).

[2] Sakai K., et al., Drug Dev Ind Pharm, 36, 1245-1252 (2010).

[3] Sakai K., et al., Drug Dev Ind Pharm, 38, 1254-1261 (2012).

[4] Sakai K., et al., The 31st Annual Meeting of APSTJ, P19-38 (2016).

[5] Sakai K., et al., 2016 AAPS Annual Meeting and Exposition (Denver), 37T1030 (2016).

永井記念国際女性科学者賞受賞講演

Linking the Lab to the patient: Combining *in vitro* testing with PBPK modeling to predict the performance of orally administered drugs

Prof. Dr. Jennifer Dressman

Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

In the development of new drugs as well as new formulations of existing products (including generic products) it is of great interest to be able to predict to what extent the drug can be absorbed from the gastrointestinal (GI) tract and how the formulation and dosing conditions may affect the absorption profile.

Biorelevant release testing seeks to tailor the dissolution test to those aspects of gastrointestinal physiology which will be the primary determinants of release for the given drug/dosage form combination. Case examples will be used to illustrate how to match the drug/dosage form combination with an appropriate level of Biorelevant media.¹ Additionally, a decision tree to assist selection of equipment and test conditions will be described.

Typical aspects of GI physiology which can influence drug bioavailability are the composition of the GI fluids (which affects various processes including release from the dosage form and stability of the drug), GI motility and hydrodynamics (transit characteristics of the dosage form, release from the dosage form etc.), permeability of the GI mucosa to the drug as a function of location in the GI tract, and gut wall metabolism.

While release from the dosage form can be addressed with Biorelevant release tests, which seek to reproduce compositional and hydrodynamic conditions at various locations within the GI tract, the interplay of release with gut wall permeability, gastric emptying and first pass metabolism are difficult to reflect in these *in vitro* release tests.

By coupling the release test results with a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model that details GI physiology as well as post absorptive events in the body, there is great value-added in terms of predicting *in vivo* performance of the drug. This presentation will show case examples where coupling Biorelevant release testing with PBPK modelling has successfully predicted plasma profiles of the drug after oral administration.²⁻⁴

1. C Markopoulos*, C Andreas*, J Dressman, M Vertzoni, C Reppas
In-vitro simulation of luminal conditions for evaluation of performance of oral drug products: Choosing the appropriate test media
EJPB 93: 173-182 (2015)
2. Y Shono, E Jantratid, C Reppas, J Dressman
Forecasting *in vivo* oral absorption and food effect of nanosized aprepitant formulation in humans
Eur. J. Pharm. Biopharm. **76**:95-104 (2010)
3. Y Shono, E Jantratid, J Dressman
Precipitation in the small intestine may play a more important role in the absorption of poorly soluble weak bases: case example nelfinavir.

● 学術シンポジウム 1 ●

ワクチン・免疫療法における創剤開発

5月11日(木)
10:00~12:00

第1会場

オーガナイザー: 宇都口 直樹(昭和薬科大学)

【シンポジウム趣旨】

免疫を利用した医薬品は感染症における「ワクチン」として古くから実用化されているが、近年では、がんや関節リウマチなどの疾患への治療薬も上市されている。モノクローナル抗体医薬品、子宮頸がんワクチンの実用化や、さらにはナノテクノロジーを駆使したワクチンキャリアーの開発など、ワクチン・免疫療法の推進に寄与する基盤技術の進展も目覚ましい。しかし、これらワクチン・免疫医薬品を「製剤」として捉えた創剤開発研究は未知な部分が多く残されている。そこでワクチン・免疫療法の開発に対する有効性ならびに安全性を向上させるために薬剤学領域で培われたDDS技術が果たせる役割について考えたい。また産官の方からは、実際の創剤開発の問題点について討論していく。

学術シンポジウム 1 「ワクチン・免疫療法における創剤開発」

固形がんに対する CAR-T 細胞療法の開発

岡田 直貴

(大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野)

Development of CAR-T cell therapy for solid cancer

Naoki Okada

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University)

近年、任意の抗原に対して T 細胞の活性化を惹起できるキメラ抗原受容体 (CAR) の創製と、それらを発現させた T (CAR-T) 細胞を用いたがんに対する免疫細胞療法の開発が活発に進められている。CAR-T 細胞療法は、遺伝子工学的手法を駆使することによってがん細胞傷害性 T 細胞を効率よく調製することが可能であり、いまや欧米を中心に多くの研究グループが本療法の臨床実用化を目指している。これらの研究動向として、標的とする疾患に血液系がんが多いことが挙げられるが、これは移入した CAR-T 細胞が血液がん細胞にはコンタクトしやすいのに対して、固形がん細胞にアクセスするには血管外に浸潤して間質を通過しなければならないため、*in vivo*において顕著な有効性が発揮されにくいことに起因している。このような現状を鑑みて演者は、腫瘍新生血管に対して標的指向性と傷害活性を発揮する CAR-T 細胞を創製し、固形がんをターゲットとした有効性・汎用性・利便性に優れた次世代 CAR-T 細胞療法の開発を推進している。

既存の血管系から分岐して造られる腫瘍組織内の新生血管は、がん細胞への酸素や栄養の供給経路であり老廃物の排除も担うことから腫瘍の成長に必須であり、全ての固形がんに共通に存在している。また、薬剤のアクセスが非常に容易であるため、近年、腫瘍血管を標的とする薬物治療・抗体療法が新たながん治療法として盛んに研究・開発されている。本アプローチを CAR-T 細胞療法へと導入するべく、我々は CAR の標的分子として血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2) に着目した [1]。VEGFR2 は正常血管と比較して腫瘍新生血管の内皮細胞に高発現しており、腫瘍血管ターゲティングを成功させる標的分子のひとつであると期待されている。VEGFR2 特異的 CAR-T 細胞は、腫瘍血管を破綻させ腫瘍組織のライフラインを遮断することで、がん細胞そのものを標的とするよりも効率のよい治療成果を発揮した [2]。

この有望な新規 CAR-T 細胞療法の臨床応用を実現すべく、現在、ヒトにおける安全性・有効性を検証する医師主導治験に向けた準備を進めている。欧米ではウイルスベクターを用いて作製した CAR-T 細胞による臨床知見が日毎に積み重ねられ、近年飛躍的な発展を遂げている。しかしながら本邦では遺伝子治療の規制が厳しく、またウイルスベクターの毒性評価が難しいことから審議に時間を要するため、CAR-T 細胞療法の臨床研究は残念ながら膠着状態にあり、研究の迅速さに欠けている。したがって本邦における CAR-T 細胞療法の臨床研究への進展には、安全性と有効性の調和を図った新たな CAR-T 細胞作製法の開発が必要とされた。そこで我々は、CAR をコードした mRNA の電ポレーションによる CAR-T 細胞作製を問題解決へのアプローチと位置づけ、本法により作製した腫瘍新生血管を標的とする CAR-T 細胞の医師主導治験に向けての非臨床データセット取得を強力に推進している [3]。

本発表では、CAR-T 細胞療法研究の現況について概説するとともに、我々の基礎研究から非臨床研究までの成果を紹介することで腫瘍血管傷害性 CAR-T 細胞療法の可能性・将来性について議論できればと考えている。

[1] *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394(1): 54-58 (2010)

[2] *Cancer Gene Ther.* 20(1): 57-64 (2013)

[3] *Mol. Ther. Oncolytics* 3: 16024 (2016)

学術シンポジウム 1 「ワクチン・免疫療法における創剤開発」

油状可溶化型の S/O ナノ粒子を用いた経皮ワクチンの開発

後藤 雅宏

(九州大学大学院工学研究院応用化学部門、次世代経皮吸収研究センター)

Development of Transdermal Vaccines Utilizing Oil-based S/O Nanoparticles

Masahiro Goto

(Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, TDDS Center, Kyushu University)

近年、皮膚から薬物を吸収させる経皮薬物送達システム (transdermal drug delivery system, TDDS) が、低侵襲な薬物投与方法として注目されている。しかしながら、タンパク質等の高分子化合物に対しては、皮膚のバリア機能が非常に大きいため、現状では、TDDS のバイオ医薬品への応用は困難であると考えられている。しかし近年では、この皮膚のバリア機能を克服し、ペプチドやタンパク質等の経皮吸収改善を目指す新たな試みも行われている。本シンポジウムでは、このような親水性高分子薬物の経皮吸収促進法として、油状可溶化型の新規なナノ粒子キャリアの利用を紹介する。本研究では、ペプチドやタンパク質等の表面を疎水性の界面活性剤でナノコーティングする Solid-in-Oil(S/O)技術を用いる。このナノ粒子は、薬物の周りを界面活性剤が疎水基を外側に向けて複合化しており、様々な油状基剤に可溶となる。可溶化後のナノ粒子の粒径は、50-200nm 程度で長期保存が可能であり、使用時に油状基剤に加えて、正確な濃度調整が可能となる。

皮膚には免疫機能を司る樹状細胞が豊富に存在することから、近年、経皮ワクチンが注目されている。S/O ナノ粒子の角層に抗原分子を浸透濃縮させ、リザーバー相として角層を利用できるという特色を活かし、本シンポジウムでは、特に、経皮がんワクチンと花粉症ワクチンへの適用を紹介する。がん抗原としてメラノーマ抗原 TRP-2 ペプチドを用い、マウスに一週間おきに二度、一回あたり抗原投与量 200 μg /匹となるよう S/O パッチを用いてマウスの耳介部に経皮的に免疫化を行った。さらに、S/O 製剤の免疫誘導能向上を期待し、免疫増強剤 (アジュバント) として R-848 を添加した S/O 製剤も調製した。各 S/O 製剤の経皮投与による抗腫瘍効果を検証するため、マウスを用いた *in vivo* での経皮免疫を行い、腫瘍成長および転移抑制能評価を行った。がん細胞として高転移性マウスメラノーマ由来細胞株 B16F10 細胞を使用した。その結果、免疫化を行っていないマウスでは劇的な腫瘍体積の増加が見られたが、S/O 製剤により免疫化を行ったマウスでは、腫瘍成長の顕著な抑制が認められた。さらに、脾細胞を摘出し、サイトカイン IFN- γ 産生を調査した結果、S/O パッチの適用により Th1 優勢の免疫応答が生じ、細胞障害性 T 細胞の機能が増強されることが示された。

さらに、S/O 技術を利用した経皮花粉症ワクチンの開発を試みた。実験に使用するエピトープペプチドとしては、スギ花粉症の治療に効果があると報告のあった 7 個のエピトープ及びそのエピトープ配列を、トリアルギニンリンカーを介して連結させた 7crpR を使用した。この 7crpR は、大腸菌に生産させ、S/O ナノ粒子に封入した。また、ブタ(YMP)皮膚を用いた透過試験では、同一の水溶液に比べ、皮膚への浸透量が、大幅に向上することを確認した。スギ花粉症モデルマウスを作成し、ペプチドの経皮投与による血清中の総 IgE 値および抗原特異的 IgE 値の抑制効果を検討した結果、S/O ナノ粒子を経皮投与したマウスでは、抗原特異的 IgE 値が大きく減少することが明らかになった。

本稿で紹介した油状可溶化型の S/O ナノ粒子は、種々のバイオ医薬品を油状基剤に可溶化させることができる。この手法は、皮膚の最大のバリアである角層への高浸透を可能にする新しい DDS 技術であり、今後、本手法を利用した次世代型の経皮ワクチン製剤が開発されることを期待している。

学術シンポジウム 1 「ワクチン・免疫療法における創剤開発」

次世代型イノベーティブワクチン開発への挑戦

○菊池正彦、武下文彦

(第一三共株式会社)

Challenges of the development of next-generation innovative vaccines

○Masahiko Kikuchi, Ph.D., Fumihiko Takeshita, M.D., Ph.D.

(Daiichi Sankyo Co., LTD.)

ワクチンは通常、健常人に接種され、その多くの対象が小児である。また、短期間に多くの対象者に接種されるため、接種率の上昇に伴い、副反応の総数が上昇し、稀な有害事象との因果関係についての精査が必要となる。この副反応には、接種対象年齢により状況は異なるものの、因果関係否定が難しい交絡因子となる要因も含まれる。接種対象が健常人であるため、副反応に対する許容は低く、次第に信頼性の低下につながり、接種率の低下へと発展する。それに伴い、当該感染症が再興し、ワクチン接種の重要性が再認識された後に、接種率が再び上昇し根絶に至るという構図が知られており、世界中で近年まで繰り返されているのが現状である。一方、1900年初頭から多くの小児用ワクチンが上市され、重篤な感染症を制御したことが、公衆衛生の向上および平均寿命の延伸に貢献したことは言うまでもない。

ワクチンは、投与局所で作用する医薬品であり、同じ投与薬液であっても、投与部位により誘導される免疫応答の種類、量、質（薬効）が異なることが特徴である。市販されている多くの感染症予防ワクチンは、皮下もしくは筋肉内投与であり、一般的に、血中抗体応答（抗体価）を指標として、その有効性が評価されてきた。現状製品化されているワクチンは、その殆どが注射剤であり、今後の新たなワクチン開発には、投与剤形、DDS技術の応用によるイノベーション展開が、大変重要な課題となる。

ワクチンの投与剤形として、イノベーションにつながる可能性があるのは、①皮内投与デバイス、②マイクロニードルであり、現在多方面で検討されている。皮膚経由の薬物送達には多くの利点があるが、基本的に皮膚はバリア機能として存在するため、治療効果を得る十分な量を受動的に拡散できる分子となると、そのサイズと種類が限られるとともに、ワクチンのような分子量の大きな薬剤の吸収は通常期待できない。真皮は薄い組織であるため、一般的な針を用いたマントー法による注射手技で確実に皮内注射することは技術習得および経験が必要であり、皮内への確実なワクチンデリバリーには、安定的に投与可能なデバイスの実用化が必要不意可決である。

季節性インフルエンザ HA ワクチンの皮内注射製剤は、従来の皮下注射製剤と比較して、早期に高い抗体応答を誘導することが臨床試験で示された。その機序として、真皮はリンパ管が発達しており、皮内注射により、抗原を効率よくリンパ節に送達できることが示された。また、マイクロニードルを用いた、皮内デリバリーに関しても、データを含め紹介する。

ワクチンの体内におけるデリバリー技術やアジュバント技術も近年は目覚ましい発展が見られる。本件についても紹介するとともに、実用化に向けたガイドラインの整備等の今後の課題についても問題提起したい。

学術シンポジウム 1 「ワクチン・免疫療法における創剤開発」

ワクチン開発に関する規制について

三ツ木 元章

((独) 医薬品医療機器総合機構)

Regulation on vaccine development

Motoaki MITSUKI

(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

海外では接種できるものの国内では接種出来ない「ワクチンギャップ」が問題となっていたが、そのギャップはほぼ解消されている。WHO 推奨予防接種のうち、すべての地域に向けて推奨されているワクチンは全て国内で承認されている。国内で承認がないのは、限定された地域に向けて推奨されるダニ媒介性脳炎と感染の危険性の高い集団に向けて推奨される腸チフスワクチンである。

このような状況の中、最近のワクチン開発の傾向は、大別して利便性を目的としたもの、より少量の投与で効果をあげられるようにするもの、そして新たな標的に対するワクチンを目指すものの3パターンが挙げられる。利便性については既承認同士あるいは既承認と新規のワクチンの組み合わせによる多混ワクチンの開発、より少量の投与で効果をあげられるようにするものはアジュバントの工夫や投与経路の工夫が挙げられるだろう。新たな標的として、リオデジャネイロオリンピックで一躍注目の的になったジカウイルスなどが挙げられるだろう。

ワクチン製剤の開発には、低分子化合物の製剤開発では見られない特徴がある。例えば、マスター/ワーキングシードあるいはセルバンクの構築は製剤開発初期に実施するが、そこで用いた生物由来原材料は承認審査で必ず登場する論点の1つであるにもかかわらず、製剤開発時期が早いが故に(?) 解決に時間を要することがしばしばある。

これからは、新たな疾患に対するワクチンの開発等が盛んに行われていくと考えている。本講演では、行政の視点から見て、ワクチン製剤の開発初期から承認申請までに参照すべきガイドラインをいくつか紹介したいと考えている。これらガイドラインは、日頃の承認審査の中で、演者が特に気をつけて欲しいと考えるものを中心に取り上げたいと考えている。これから開発される、もちろん、現在進行形のワクチン製剤開発にとって、少しでもスムーズに承認まで進む一助になればと考えている。

● 学術シンポジウム 2 ●

世界に先駆ける再生医療を目指して

5月11日(木)
14:45~16:45

第1会場

オーガナイザー:柳井 薫雄(武田薬品工業(株))
水野 江弘(大日本住友製薬(株))

【シンポジウム趣旨】

根本的治療法が未だ見出せない疾患治療や生体組織の機能再生を実現することによって、患者に多大なる福音を提供し得る再生医療等の研究開発がまさに活発に進められている。2014年11月の改正薬事法と再生医療等安全性確保法の施行後の2015年9月には2つの再生医療等製品が承認された。今後さらに再生医療等が日本をはじめ世界で、さらに実用化が進展し汎用的医療として展開していくためには、規制制度や医療・産業技術の革新、人材育成が益々重要な鍵となる。本シンポジウムでは、再生医療等の領域において官学産の最先端でご活躍の先生方をお招きし、日本から世界に先駆ける革新的再生医療等を目指す現状と将来の課題を認識するとともに、製剤研究者の貢献への期待について議論を行いたい。

学術シンポジウム 2 「世界に先駆ける再生医療を目指して」

わが国の再生医療等製品（細胞加工製品）の実用化のための規制

佐藤陽治

(国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部)

Challenges in the Development of Cell-Based Therapeutic Products in Japan

Yoji Sato

(¹Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences)

近年、細胞を使った新しい治療法の研究・開発が急速に進み、再生医療が次々に現実のものとなりつつある。ヒト軟骨細胞を用いた関節軟骨損傷に対する治療や、ヒト骨格筋芽細胞シートを利用した心不全の治療、さらにはヒト iPS 細胞から作製した網膜色素上皮を利用した加齢黄斑変性の治療など、領域は多岐にわたり、これまでにはなかった治療法が次々に生み出されている。実用化に向けて大きな期待が寄せられている再生医療であるが、治療に用いられる生きた細胞は多様で複雑な特性を持つことから、安全性に関して、これまでの医薬品とは異なる規制が必要である。そこで日本では、安全性を確保しながら実用化を促進させるため、世界に先駆けて再生医療の規制環境の整備が行われてきた。

平成 25 年に 3 つの法律、すなわち「再生医療推進法」、「薬機法」および「再生医療等安全性確保法」が成立した。「再生医療推進法」（正式名称「再生医療を国民が迅速かつ安全に受け入れられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」）は、再生医療の実用化促進を国の責務とした議員立法である。

「薬機法」（正式名称は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」）は、薬事法を改正・改称したものであり、その中で「再生医療等製品」という製品群が「医薬品」「医療機器」とは独立して新たに設けられた。「再生医療等製品」は「細胞加工製品」と「遺伝子治療用製品」とから成る。再生医療等製品は、品質のばらつきが大きいと同時に有効性の証明に通常の医薬品よりも長い時間がかかるという特性をもつ。そこで、薬機法では、こうした特性に応じた再生医療等製品の早期承認制度として、安全性が確認され、有効性が推定された段階で条件・期限付きの製造販売承認を行う制度が新たに導入されている。

「再生医療等安全性確保法」（または「再生医療新法」、正式名称は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」）は、薬機法と同時に成立した、医師による再生医療等の医療行為を規制するための法律である。その目的は、安全な再生医療を迅速かつ円滑に患者に提供することにある。「再生医療等安全性確保法」のもとでは、再生医療等はそのリスクにもとづき、第 1 種、第 2 種、第 3 種の 3 つに分類され、分類に応じて患者に提供する際の審査手続きが異なる。また、これまで法的規制が実質的に存在しなかった保険外の自由診療も規制対象とする点で画期的制度である。

再生医療等製品の開発・実用化の効率化のために、審査機関である PMDA においても様々な制度が導入されている。平成 23 年に始まった薬事戦略相談はその代表的なもので、日本発の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の創出に向けて、製品開発のごく初期から臨床開発初期試験（前期第 II 相試験程度まで）に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談への指導・助言を行う制度である。

上に述べたような再生医療に纏わる法律や審査体制の整備は、産業界から大いに歓迎され、その先見性の高さは海外に大きなインパクトを与え高い関心を持って迎えられている。再生医療は疾患治療の概念を根底から覆すだけでなく、国の新たな産業基盤となって行く事も期待されている。現在、再生医療研究開発の政府予算は大きく計上されているが、国際競争は激化しており、本格的かつ持続的実用化のためには、今後、開発費用の低減や開発期間の短縮を図る必要がある。

学術シンポジウム 2 「世界に先駆ける再生医療を目指して」

iPS 細胞を用いた糖尿病に対する再生医療の開発に向けて

長船 健二

(京都大学 iPS 細胞研究所)

Towards iPS cell technology-based regenerative therapy against diabetes

Kenji Osafune

(Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University)

1 型糖尿病に対する膵臓・膵島移植の有効性が示されているが、深刻なドナー臓器不足の問題が依然として存在し、その解決策の開発が望まれている。近年、無限の増殖能と膵臓を含む全身の臓器の構成細胞種に分化可能な多分化能を有するヒト ES 細胞 (embryonic stem cell, 胚性幹細胞) や iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell, 人工多能性幹細胞) から作製される細胞種の移植によって臓器機能の回復を図る再生医療の開発研究に注目が集まっている。特に本邦において、網膜を含めた神経系の細胞や心筋、血液などの細胞種の iPS 細胞からの分化誘導と再生医療開発が先行しているが、膵臓領域においてもヒト ES/iPS 細胞を用いた再生研究が著しく進捗している。そして、1 型をはじめとする糖尿病も再生医療の対象疾患として、その開発によるドナー臓器・組織不足の解決が大いに期待されている。膵臓発生過程を再現するヒト ES/iPS 細胞から膵内分泌細胞への分化誘導法開発が進捗し、グルコース応答性インスリン分泌を行う成体型ヒト β 細胞に近い膵内分泌細胞も作製可能となっている。また、糖尿病治療に向けて、糖尿病モデル動物を用いた治療効果の評価やデバイスを含めた移植法の開発も研究が進捗し、2014 年秋には 1 型糖尿病患者に対して免疫隔離デバイスに封入したヒト ES 細胞由来膵前駆細胞移植の臨床試験が北米で開始され、他の複数の研究グループも臨床試験の実施に向け研究を進めている。しかし、ヒト ES/iPS 細胞由来膵細胞の移植による糖尿病治療を確立するためには、膵臓発生機構のさらなる解明とそれに基づく生体内のものにより近似した膵内分泌細胞の分化誘導法の開発などの基礎研究の進展が必要である。また、最適な移植膵細胞種の決定、効率的かつ低コストな分化誘導法の確立、薬効および安全性の担保、安定した品質を保つ大量培養法の開発、移植用膵細胞の保存法開発、デバイスを含めた免疫隔離法の開発などさまざまな課題の達成が必要である。本発表では、演者らの研究結果を含めたヒト ES/iPS 細胞から膵系譜細胞への分化誘導法開発と糖尿病モデル動物を用いた移植法開発研究の知見を概説する。そして、ヒト ES/iPS 細胞を用いた糖尿病に対する再生医療開発の今後の展望について提示したい。

学術シンポジウム 2 「世界に先駆ける再生医療を目指して」

再生医療の産業化における課題

山田哲正

(ロート製薬株式会社再生医療研究企画部)

Challenges to commercialize a regenerative medicine-related product

Tetsumasa Yamada

(Regenerative Medicine Research & Planning Division, Rohto Pharmaceutical CO., LTD)

2013年に「再生医療推進法」が、そして2014年に「再生医療等安全性確保法」及び「医薬品医療機器等法」が整備され、再生医療への産業化を推進させる施策が進められている。実際に製薬メーカーとして、再生医療等製品の製造に取り組むと様々な課題が見えてきた。そこで、本講演では、この課題の中からいくつかの現状を紹介したい。

まず、規格化された同一製品を大量生産し大量販売することが産業化ととらえると、自家細胞を用いることは現時点では戦略を立てにくいと考えられる。もちろん、自家細胞の方が拒絶反応による排除を受け難いことから、治療効果の高さが期待できるが、多種多様な患者背景を考慮すると規格化が難しいことは容易に想定される。また、1バッチの規模が明らかに小さいためコストが高くなる。従って、産業化のためには他家細胞を用いる必要があるが、上述の自家細胞のメリットに対する対応が必要となる。このためには、細胞の残存が必須ではないメカニズムでの治療を選択する、免疫を回避する細胞を選択する又は免疫抑制剤を併用するなどの対策を講じる必要がある。この他にも他家のプライマリー細胞を用いる場合、ドナーから細胞ソースの提供を受ける必要がある。日本においては、献血、骨髄バンク及び臍帯血バンク等の事例があるが公的事業であるため、製薬メーカーがこのような公的バンクを利用することは難しい。従って、製薬メーカーはドナーを独自に確保する必要がある。しかし、採取組織の所有権の移転時にドナーにメリットが生ずる場合、利益相反が懸念される。これを回避するためには、ドナーのボランティア精神のみに依存することになる。さらに、ドナー適格性として、ウィルスの潜伏期間を考慮したウィンドウピリオドと呼ばれる組織採取から一定期間経過後の検査が必要となり、レギュレーション上からもドナー負担を増大させている。このようなドナー側に対する一方的な負担が想定され、メーカー側から解決策を提示し難い状況にある。一方、海外に細胞のソースを求める場合、日本特有のレギュレーションに合致させるためのコストが必要となり、他家細胞を用いるメリットが低減する。

続いて、再生医療の対象市場規模の問題が挙げられる。レギュレーション上、再生医療は従来のオーファン医薬品と同等と考えられている。すなわち、対象患者が少ないことが再生医療実施の前提となり、条件・期限付き承認という新しい制度が導入されている。従って、メーカーは、例えば、1つの細胞製剤を多用な疾患へと適応させるといった広がりを考えるといった、従来の医薬品とは異なる市場の考え方が必要となる。一方、この問題が解決された後には、大量の細胞が必要となるが、これらを培養士による手作業に依存しては、必要細胞数を供給することは困難である。従って、製造の機械化が必要となるが、実際の細胞製剤のCMCのレギュレーションに合わせた機械化を進めなくては、2度手間になり、機械で製造した細胞は臨床に使用できない恐れがある。従って、機械メーカーと製薬メーカーの共同での開発が重要となる。

以上に限らず、再生医療の産業化には様々な課題が想定される。細胞を薬剤として考え、これらの課題解決策を皆様と共に考えていきたい。

● 学術シンポジウム 3 ●

Gastrointestinal simulators: 医薬品開発におけるベストプラクティス

5月12日(金)
9:15~11:15

第1会場

オーガナイザー:尾上 誠良(静岡県立大学薬学部)
上林 敦(アステラス製薬(株))

【シンポジウム趣旨】

新薬開発の成功確率が低下の一途をたどる昨今、創薬・創剤開発における様々な観点での高効率化が急務の課題となっており、そのなかで医薬品の生物薬剤学的特性評価についても生体環境を熟考したシミュレーションが積極的に活用されている。すなわち、被験物質の膜透過性、溶解性、消化管腔内及び粘膜中での安定性、そして消化管内での移動特性をはじめとする各種パラメーターを正確に把握し、それらを反映した適切な創薬展開ならびに投与形態開発が強く望まれているのである。本シンポジウムでは Gastrointestinal simulators に関する種々のベストプラクティス共有を指向し、新進気鋭の企業研究者とアカデミアによって種々のケーススタディを概説する。

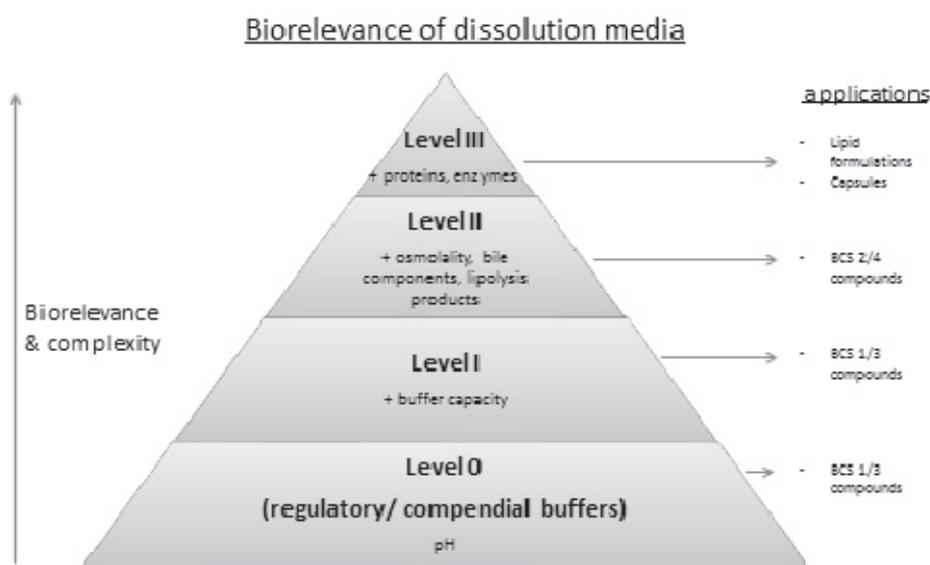
学術シンポジウム 3[Gastrointestinal simulators:医薬品開発におけるベストプラクティス]

A decision tree for in vitro release testing during product development

○Jennifer Dressman, Cord Andreas, Julian Thinner

(Goethe University, Frankfurt GERMANY)

Biorelevant dissolution testing aims to reproduce the key elements of the gastrointestinal physiology that should be taken into consideration for a particular drug and dosage form combination. Recently, a paper has been published as part of the European joint project on Oral Biopharmaceutics Tools (www.OrBiTo.eu), in which appropriate media have been proposed for different types of drug/dosage form combinations¹.



Further to this work, the OrBiTo project has initiated a Decision Tree for in vitro release testing that gives guidance about what release testing protocols should be followed for various kinds of drug/dosage form combinations. These are divided into immediate release, prolonged release and delayed release dosage forms. The general structure of the decision tree will be presented and an illustrative branch of the decision tree will be described in detail. It is planned that the decision tree will be made available to all interested scientists on the internet when the project is finished in 2018.

- 1) C Markopoulos, C Andreas, J Dressman, M Vertzoni, C Reppas, In-vitro simulation of luminal conditions for evaluation of performance of oral drug products: Choosing the appropriate test media, Eur J Pharm Biopharm 93: 173-182 (2015)

消化管吸収制御における GIS の重要性 -アカデミアからのアプローチ-

○佐藤秀行¹、Robert K. Prud'homme²、尾上誠良¹

(¹ 静岡県立大学 薬学部 薬物動態学分野, ² Princeton University)

Strategic application of GIS to controlling absorption behavior in gastrointestinal tract

○Hideyuki Sato¹, Robert K. Prud'homme², Satomi Onoue¹

(¹ Department of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ² Department of Chemical Engineering, Princeton University)

近年、抗体医薬や核酸医薬を始めとするバイオ医薬品の効率的送達を指向して非常に多岐にわたる製剤技術や投与経路に関する研究開発が行われる一方、経口投与は未だに最も汎用される投与経路の 1 つである。経口投与は極めて簡便な投与経路であり、非侵襲的であることに加えて製剤技術による薬物の **controlled release** が他の投与経路と比べ比較的容易であることがその理由として考えられる。しかしながら、経口投与された薬物は全身循環へ移行するまでに吸収部位への到達、製剤からの薬物放出・溶解過程に加え、吸収部位において生体膜を透過するという非常に複雑なプロセスを乗り越えなければならず、これらは効率的な薬物送達と正確な消化管吸収動態予測の大きな障壁となっている。さらに、消化管内の環境は加齢や疾病といった内因性因子ならびに薬物や食事摂取の様な外因性因子によっても大きく変動し、消化管における薬物吸収の制御をより困難なものとしている。特に難水溶性化合物は前述のような消化管内の環境変動に起因する化合物溶解性の変化によって薬物の吸収量が大きく増減し、結果として安定した薬効が得られずときとして予期せぬ副作用を誘発する可能性もある。そのため、薬物の効果的かつ安全な使用には消化管内の環境変動による薬物吸収性変動の予測およびその制御が重要な課題となっている。

消化管内における pH、胃液や腸液をはじめとする消化液分泌や消化管運動性は経口投与後の薬物吸収動態に影響し、これらは外因性および内因性を問わず非常に多くの因子によって変動することが知られている。そのため、実際の病態を模倣した消化管環境、食事の有無やその内容による消化管環境の変動を加味した薬物動態学的評価は、安定した薬物吸収制御の達成に大きく貢献するものとする。また、薬物の溶解性は経口投与後の吸収性変動を引き起こす重要な因子の 1 つであり、吸収性変動を回避するための有効な **strategy** として消化管内環境変化の影響を受けにくい溶解性を有する製剤開発が急務であると考えられる。このような背景の下、我々は様々なモデル動物を使用した薬物の経口吸収性評価に加え、病態や食事により引き起こされる経口吸収性変動回避を指向した薬剤学的研究を行ってきた。例えば、**biopharmaceutics classification system class II** に分類される難水溶性化合物である **itraconazole** は脂溶性が高いことに加えて pH 依存的な溶解性を有することから薬物吸収過程が消化管内の環境変動を受けやすく、顕著な食事性の吸収性変動を示すことが広く知られている。我々は、このような化合物に対して薬物のナノ粒子化や固体分散体技術をはじめとする可溶化技術を適用することで、絶食条件下における薬物の溶解性およびラット経口吸収性を大幅に改善し、高脂肪食摂餌下に等しい吸収動態を得ることに成功した。その他にも消化管運動抑制下、低酸症状態下等のモデル動物を使用してこれらの消化管環境の変化が難水溶性薬物の消化管吸収性に与える影響を精査し、薬物動態の変動回避を指向した技術開発に関する情報を蓄積してきた。本講演では、薬物の消化管吸収性変動に関する評価とその回避を指向した最新の研究動向ならびに我々の研究室で得られた研究成果を中心に紹介したい。

製剤開発における経口吸収予測研究のベストプラクティス

上林 敦

(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

The Best Practice in Predicting Oral Performance of Dosage Forms for Drug Product Development

Atsushi Kambayashi, Ph.D.

(Pharmaceutical Research and Technology Labs., Astellas Pharma Inc.)

第1相臨床試験から第3相臨床試験、承認・市販と流れる医薬品開発において、各ステージで目的に応じた最適な製剤を提供することは製剤部門の重要なミッションである。製剤開発における「最適」という考え方において、薬物の経口吸収の観点からのインプットが特に重要となる。第1相臨床試験においては用量依存的な吸収が求められる。特に、難水溶性候補化合物の場合には、どの処方アプローチがどの投与量まで吸収可能か？を prospective に予測し製剤を選択する必要がある。また、開発ステージ間で剤形や処方を変更することも珍しいことではない。この時、前相の臨床試験用製剤に対してどのような性能の新製剤を設計すべきかという製剤開発方針を設定し、ヒトにおける吸収性能を予測しながら新製剤を設計することが望まれる。検証的臨床試験後に処方や剤形を変更する場合には、多くのケースにおいて、生物学的同等性が取得可能な製剤を設計すべきであり、ヒトでの性能を精密に予測しながら製剤を開発する必要がある。このように全ての開発ステージにおいて、薬物の経口吸収を精度よく予測することが、製剤設計・臨床開発の成否を握るといっても過言ではない。

製剤の経口吸収予測アプローチとして、様々な方法論が報告されている。動物（特に製剤を投与可能な大動物）を用いた薬物動態試験、薬局方や当局のガイドラインに記載されている溶出試験やその他の特殊な溶出試験、ソフトウェアも多数市販されている in silico シミュレーションなど、多岐に及ぶと考えられる。どれがベストプラクティスなのかと迷うこともあるのではないだろうか。

この時、どのようなケースで、どのような予測アプローチを選択すべきか？どの予測アプローチのデータを優先すべきか？を考えることが重要である。全ての特性の化合物・製剤に対して、高精度で予測できる方法があれば話は簡単であるが、残念ながらそのような都合の良いアプローチは現時点では存在しない。開発ステージによっても、許容される予測精度は一様ではなく、リスクとスピードのバランスも考えた予測が必要である。結局はケースバイケースであるが、以下の(1)~(3)のステップを生物薬剤学研究者が熟考し運用することこそが、「ベストプラクティス」と考えられる。(1) 評価対象の薬物及び製剤の物理化学的・生物的特性の深い理解、(2) 各々の予測アプローチの Pros/Cons の深い理解、(3) リスク・スピードのバランスも考え、適切なアプローチを選択する。無ければ自らデザインする。

本講演では吸収予測研究のアステラスのベストプラクティスとして、経口製剤開発における予測例を自社事例も交えて紹介し、皆様と議論したい。

In Vivo Predictive Dissolution を用いた生物学的同等性予測

○竹内達、山崎舞子、杉原正久

(沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ)

The prediction of bioequivalence using IPD methodology.

○Susumu Takeuchi, Maiko Yamazaki, Masahisa Sugihara

(Pharmacokinetics group, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.)

製剤処方開発における生物学的同等性 (BE) 予測は、一般的に後発医薬品のガイドラインで推奨される 4 液性の溶出試験での類似性を指標として進めることが多い。しかし、特に難水溶性薬物は消化管内環境下においてどのように溶出するかを薬物特性と製剤特性に基づいて評価を行わなければ BE 試験予測判断を誤ることになる。Amidon らによって 1995 年に提案された Biopharmaceutical Classification System (BCS) は、後発医薬品の経口製剤の開発において必須の考え方となっている。ミシガン大学の爪らは、難水溶性薬物である BCS class II 又は IV 薬物を更に pKa に基づき subclass (酸性薬物・塩基性薬物・中性薬物) 分けを行い、薬物吸収過程に適した BA/BE 評価方法を行う必要性について提案を行った。その夏にミシガン大学で In Vivo Predictive Dissolution (IPD) conference が開催され、各 BCS subclass に基づいた溶出試験方法が提案された。酸性薬物と塩基性薬物は、胃から小腸への消化管内環境変化において溶解性が大きく変化する為、この変化を導入した試験方法を用いて製剤評価を行うことが重要である。したがって、胃や十二指腸などのチャンバーから構成される Multi-compartment 溶出試験系は非常に有用である。中性薬物は、消化管内環境変化において溶解性がほとんど変化しない為、薬物吸収過程を考慮した溶出性評価が重要であり、Biphasic 溶出試験は有用とされる。弊社における酸性薬物 (BCS class II/IV acid) の製剤開発においては、胃内ではほとんど溶解せずに小腸内腔へ分布していく中で溶解する性質を把握するため、その過程を胃・十二指腸・空腸の 3 つのチャンバーから構成される Gastrointestinal simulator (GIS) を用いて評価や、胃排出過程に焦点を当てたフロースルー溶出試験を用いた評価を行っている。塩基性薬物 (BCS class II/IV base) の製剤開発においては、胃内で溶解しやすく小腸環境下では過飽和・沈殿過程を観察するために、その過程を pH shift study で把握するとともに、製剤を用いての胃内で同時に生じる崩壊・分散・溶出・胃排出過程の影響を含め GIS を用いての評価を行っている。中性薬物については、Ping Gao らが提案しているフロースルー溶出試験とパドル法を改良した Biphasic 溶出試験を用いての評価を行っている。錠剤として評価できる溶出試験系の中で Biphasic 溶出試験は吸収を考慮した消化管内溶出を観察可能である為、BCS class II base 薬物についても GIS 試験 + Biphasic 溶出試験による過飽和・沈殿過程の観察が進められている。本講演では生物学的同等性の予測における In vivo predictive dissolution methodology の中で GIS 試験を中心に試験の有用性について話題提供を行えればと考えている。

薬物動態研究における経口吸収性予測の現状

○中村晃一¹、竹山匠子²、藤井義峰²

(¹第一三共株式会社 薬物動態研究所、²第一三共 RD ノバーレ株式会社 分析研究部)

Current approaches toward predictions of oral absorption in preclinical ADME research

○Koichi Nakamura¹, Shoko Takeyama², Yoshimine Fujii²

(¹DAIICHI SANKYO CO., LTD. Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, ²DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO., LTD. Pharmaceutical and Biomedical Analysis Department)

非臨床におけるヒト薬物動態予測は、非常に重要であり、投与量の設定、原薬供給量の設定、相互作用の有無など臨床試験の計画や臨床薬理試験の立案に活用されている。近年、創薬標的の変化により化合物の分子量が大きく、脂溶性が高い化合物が増えており、その結果、難溶解性で経口吸収性が悪く問題になるケースがある。したがって、経口吸収性の予測の重要性は、医薬品開発の成功確率向上のために高まってきている。経口吸収性予測は、in vitro における膜透過試験や溶解度から推測する方法、これらのパラメータを用いて GastroPlus™ などのソフトウェアで予測する方法あるいは D/P (dissolution/permeation) システムを用いて評価する方法などが知られている。D/P システムは摂南大学山下教授らによって構築され¹⁾、定量的に経口吸収性が予測できること、また、食事の影響や製剤化の効果を評価できることが特徴であり、第一三共 RD ノバーレにて評価可能である。

弊社において実施された臨床試験における薬物動態と非臨床で実施された動態予測結果から後ろ向き解析を行った結果、経口吸収性を見誤り予測を外した事例があり、D/P システムの結果を予測に組み入れることにより予測精度が向上するという結果を得た。また、臨床における食事の影響や胃内 pH 変化の影響などが D/P システムで予測可能であった。これらの結果は D/P システムを用いた経口吸収性予測の有用性を示すものであり、弊社において化合物選抜、製剤化の評価、臨床薬理試験の立案などに D/P システムを活用している。

一方、ソフトウェアを用いた生理学的薬物動態モデルによる経口吸収性予測は、薬物の吸収挙動が解析でき薬物動態の経時変化を予測できることが特徴である。ある難溶解性化合物は、動物において飽食条件では投与量に伴い AUC が増加するが、絶食下では吸収の頭打ちが観察された。すなわち投与量によって異なる食事の影響が観察された。実際に、ヒトにおける推定臨床投与量で食事の影響について、GastroPlus を用いてイヌの PK データを元に生理学的薬物動態モデルを構築し、そのモデルを用いてヒト薬物動態を予測し臨床試験計画に貢献した。このように、ソフトウェアを用いた経口吸収性予測は、臨床投与量の推定や臨床試験計画に活用されている。

本講演では、第一三共における経口吸収性予測に対する取り組みを紹介し、今後の吸収性予測の発展に寄与したいと考えている。

1) Kataoka M et al., Pharm. Res., 20, 1674-1680 (2003)

● 学術シンポジウム 4 ●

標的性を付与した先駆的医薬品の開発と評価

5月12日(金)
16:00～18:00

第1会場

オーガナイザー:加藤 くみ子(国立医薬品食品衛生研究所)
楠原 洋之(東京大学大学院 薬学系研究科)

【シンポジウム趣旨】

ターゲット分子への選択性、親和性を高めた有効成分として、高分子化合物や中分子化合物等の開発が活発化している。さらに、先端技術を駆使した薬物キャリアの標的性付与にこれらの化合物を利用した製剤技術も進展している。このような標的性を付与した先駆的医薬品の開発には、ターゲット分子の局在、化合物の物性(高次構造を含む)、体内動態等を考慮に入れた製剤開発、評価が重要となる。本シンポジウムでは、標的性を付与した先駆的医薬品の特性や開発動向、評価法について産官学の専門家よりご講演いただく。

学術シンポジウム 4 「標的性を付与した先駆的医薬品の開発と評価」

標的性を指向した DDS 製剤の評価

加藤くみ子

(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第4室)

The evaluation of DDS formulations for targeting

Kumiko Sakai-Kato

(Division of Drugs, National Institute of Health Sciences)

標的性を指向した製剤技術は DDS の主要要素技術であり、革新的医薬品の開発促進、科学技術振興への寄与が期待されている。有効成分の標的性を向上させる製剤技術には、標的組織や標的臓器、さらに細胞内への標的性を指向したナノサイズキャリアの利用、細胞膜透過性を増すためのペプチド付加等がある。ナノサイズキャリアに抗体やペプチドを付加することで能動的標的性の機能を付加する技術も開発されている。一方、製剤が複雑になることから、製造や品質管理が高度化するとともに、体内動態評価の面で通常の低分子化学合成医薬品の評価アプローチから、さらに追加の考慮点が必要になる。したがって、これらの製剤を開発・評価する際の留意点をまとめた文書が整備されつつある。¹⁻³ 本発表では、厚生労働省から発出されたナノサイズキャリアを用いた製剤技術に関するガイドライン、リフレクションペーパーについて、特に“標的性”の機能評価に焦点を当て、その概要を紹介する。また、当室で行われているレギュラトリーサイエンス研究について紹介する。

1. 標的性を指向した DDS 製剤に関するガイドライン等

ブロック共重合体ミセル製剤の開発に関する欧州医薬品庁との共同リフレクションペーパー、さらに、リポソーム製剤の開発に関するガイドラインの中で、抗体やリガンドを結合し能動的標的性を付与したナノサイズキャリア製剤の開発・評価について考慮点が示された。^{1, 2}

2. 標的性に関わる重要な品質特性の評価法研究

ナノサイズキャリアを用いた製剤の標的性に関わる重要な品質特性に、サイズが挙げられる。サイズ測定には、動的光散乱、原子間力顕微鏡等が用いられており、これら計測技術の標準化が重要である。さらに、発表者らは新たな品質特性として、3次元培養スフェロイド内への浸透性に関わるリポソーム製剤の膜弾性に着目し、その評価手法の構築を行っている。⁴

【参考資料】

1. ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパー(平成 26 年 1 月 10 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発 0110 第 1 号)
2. リポソーム製剤の開発に関するガイドライン (平成 28 年 3 月 28 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知 薬生審査発 0328 第 19 号)
3. 核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー (平成 28 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課 事務連絡)
4. ナノ医薬品に関する参考情報 http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/nano_j.html

学術シンポジウム 4 「標的性を付与した先駆的医薬品の開発と評価」

創薬・DDS 評価における PET イメージングの活用

○向井英史、渡辺恭良

(理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)

Drug and DDS development advanced by PET imaging

○Hidefumi Mukai, Yasuyoshi Watanabe

(RIKEN Center for Life Science Technologies)

陽電子放射断層撮影(Positron Emission Tomography; PET)は創薬過程において標準的に活用されるモダリティの1つとなりつつある。これは、ヒトにおける組織中薬物濃度の直接的な評価、イメージングバイオマーカーのサロゲートエンドポイントとしての利用、標的分子占有率の算出などにより、ヒトにおける薬物動態と薬効の関連を強く結びつけた議論を可能にすると期待されるためである。

PET では、 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr などの陽電子放出核種が放射崩壊 (β^+ 崩壊) した際に放出される陽電子と近傍の電子との対消滅によって約 180 度逆方向に放出される二本の γ 線を、リング状に配置したシンチレータクリスタルによって同時計数線として検出する。この信号データに画像再構成と呼ばれる数学的な処理をして、線源の三次元画像を得る。このように、放射線検出を原理とするため、発光・蛍光イメージングや MRI などと比較して感度が極めて高く、また吸収補正などの方法が確立しているため生体深部まで高い定量性を担保出来、特にヒトを含む生体を対象としたイメージングにおいて強力なモダリティである。

PET 研究では長らく、グルコースや核酸の誘導体である ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (^{18}F -FDG)や ^{18}F -フルオロチミジン(^{18}F -FLT)を用いた代謝/細胞増殖活性イメージングなどが中心であった。しかし、近年では、個体レベルでの生体機能・病態解明や診断・創薬への応用を指向した分子イメージング研究の潮流のもと、多彩な PET 分子プローブの開発が進められている。例えば、医薬品やその候補化合物を陽電子放出核種で標識した物を分子プローブとして投与すれば、創薬プロセスにおいて重要な情報である体内動態を評価することが出来る。また、注目している生体分子に対するリガンドの標識体を分子プローブとして用いれば、その特異的な結合による標的分子の可視化を介して病態解明や診断へ応用することも出来る。こうした恩恵は分子標的薬や抗体医薬でより明瞭であり、理化学研究所では様々な共同研究者と共に前臨床試験ならびにマイクロドーズ臨床試験が推進されてきた。

本シンポジウムのテーマである標的性を付与した医薬品では、特に、PET イメージング活用創薬により、前臨床試験と臨床試験のギャップを埋め、ヒトでの動態が悪いために早期に脱落するものを見極めることが直接臨床治験での成功率の上昇に繋がると期待される。抗体医薬、標的化アンチセンス核酸、リポソーム製剤、エクソソームなど我々の研究例を紹介しながら、PET 研究の集学的な技術背景や展望についても併せてお話しさせて頂く。

学術シンポジウム 4 「標的性を付与した先駆的医薬品の開発と評価」

受動拡散で膜を透過する環状ペプチドと創薬への応用

○古川 詔大¹、R. Scott Lokey²

(¹第一三共株式会社モダリティ研究所、²カリフォルニア大学サンタクルーズ校)

Passively Membrane Permeable Cyclic Peptides and Pharmaceutical Applications Thereof

○Akihiro Furukawa¹, R. Scott Lokey²

(¹Daiichi Sankyo Co. Ltd., ²University of California, Santa Cruz)

近年のペプチド合成技術の進歩や、ディスプレイ技術をはじめとした新たなリガンド創出技術の進歩により、ペプチドを用いた創薬は一つの大きな潮流となりつつある。標的に対する強い親和性や高い選択性が期待できるため、従来の低分子では狙うことが困難であった創薬標的に取り組むことが可能と考えられている。特に注目されるのは、様々な生理機能を担っている細胞内のタンパク-タンパク相互作用に作用するペプチド医薬品の創製である。一方で、ペプチドは一般的には細胞膜を透過しないとされており、細胞内の標的を対象とするためには、何らかの手法により、細胞内にペプチドを送達させる技術の開発が必要となる。また、低分子医薬品のように経口投与することは困難であり、侵襲的な手法である注射剤が主な投与形態となっている。この2点が、ペプチドを医薬品として利用する際の課題となっている。

これら課題を解決するため、様々な解決法が試みられている。例えば、細胞膜の透過に関しては、ウイルスなどに由来して細胞膜を透過し細胞質へ移行することが知られている CPP (Cell-Penetrating Peptides) とコンジュゲートすることで、細胞内への送達を可能にする技術が研究分野では良く利用されている。また、経口投与に関しては腸管のタイトジャンクションに作用するカプリル酸ナトリウム誘導体を添加剤として利用する方法が開発され、GLP-1 アゴニスト経口投与製剤などの臨床試験が行われている。その一方で、免疫抑制薬のシクロスポリンは11個のアミノ酸からなる環状ペプチドで、Lipinski's rule of five を大きく逸脱する分子でありながら、特別な技術を用いることなく経口投与で体内に吸収され、細胞膜を透過して標的に作用できることが知られている。そのため、環化やアミド部位のN-メチル化はペプチドの膜透過性や経口吸収性に大きな寄与があると考えられている。この考えのもと、人工的にデザインされた膜透過性、経口吸収性のある環状ペプチドがいくつか報告されている。ただし、このような環状ペプチドは側鎖部分の微細な変換により透過性等が大きく減弱することがあり、その一般性に問題があった。

そこで我々は、医薬品への応用を意識し、多官能基化された環状ペプチドにおいても膜透過性を保持するための一般的な化合物デザイン手法の開発に取り組んだ。膜透過性を有する既存の環状ペプチドのN-メチルアミノ酸をペプトイド (N-置換グリシン) に変換し、様々な官能基を有する一連の化合物ライブラリーを作成し、その膜透過性を PAMPA により評価した。その結果、環状ペプチド全体の脂溶性を至適な範囲にコントロールすることで、膜透過性を失うことなく様々な官能基化された側鎖を導入することが出来ることを明らかにした。この研究の詳細と合わせて、実際にこれら環状ペプチドを医薬品として開発するための課題等についても展望する予定である。

学術シンポジウム 4 「標的性を付与した先駆的医薬品の開発と評価」

特殊ペプチド創薬イノベーション

菅 裕明^{1,2}

(¹東京大学・理・化、²JST)

Nonstandard Peptide Drug Discovery and Innovation

Hiroaki Suga^{1,2}

(¹The University of Tokyo, Sci., Chem., ²JST)

近年の生命科学研究の急速な発展は、人類の健康維持・管理に関する革新的な技術を生み出し、病気の診断や治療を飛躍的に向上させてきた。その中でも医薬品は、病人ばかりでなく健康人に至るまで、その健康を維持し、また疾患をコントロールし治療するには欠くことのできないものである。その医薬品開発の主流は、有機小分子薬剤である。有機小分子薬剤は、比較的製造コストが安価かつ経口投与が可能であり、また免疫毒性がない。その一方で、しばしば有機小分子薬剤では、その副作用障害が問題となる。こういった副作用は、有機小分子薬剤の標的疾患原因タンパク質への特異性の低さから、標的としていないタンパク質にも作用してしまうことに起因する。このような問題を解決する手段として、近年、標的タンパク質へ高い特異性をもつ抗体が開発された。副作用が少なく薬理効果の高い抗体は、有機小分子薬剤に代わる薬剤として非常に期待が高い反面、標的タンパク質が細胞表面分子や分泌分子に限られるため、応用範囲が限定される。さらに、免疫毒性や生産コストが高いことも、患者への負担を高めている。

そういった中、タンパク質に代わる次世代薬剤として、有機小分子薬剤なみの低い分子量をもつ特殊ペプチド医薬の期待が近年高まってきた。実は、特殊ペプチド自体決して新しい薬剤ではない。例えばサイクロスポリン A は、天然から単離され製剤化された免疫抑制剤として歴史をもつ。これらのペプチド医薬は、その骨格に通常のアミノ酸以外のアミノ酸（特殊アミノ酸）を含む特徴をもち、「非リボソーム合成系」を有する細菌・カビ等から産生される天然物であり、その発見や製剤化は必ずしも容易ではない。もし天然物のような特殊アミノ酸を含む多様な特殊ペプチドを人工的にライブラリー化する技術が確立できれば、様々な標的タンパク質に対し強い親和性をもち、且つ生体安定性の高い特殊ペプチド薬剤の開発に道が拓ける。しかし、これまでその要望に応える簡便な技術がなく、特殊ペプチドを主軸とした薬剤開発は、抗体を用いた薬剤開発と比較して著しく遅れていた。

菅らは、この問題を一挙に解決できるブレークスルー技術 RaPID (Random peptide integrated discovery) システムを開発した。RaPID システムは、菅らが独自に開発した人工 RNA 酵素「フレキシザイム」と大腸菌再構築無細胞リボソーム翻訳系を組み合わせた FIT システムに、mRNA ディスプレイを組み合わせて構築された。本システムは、mRNA を鋳型として、特殊ペプチドを自在かつ簡便に翻訳合成し、1 兆種類の特異環状ペプチド分子ライブラリーから活性種を迅速にスクリーニングする技術である。この技術を駆使することで、様々な疾患原因タンパク質に対する特殊ペプチドの薬剤探索が可能となった。本講演では、この技術開発に至った経緯、技術の特徴、さらにその将来ビジョンを含めた最近の進展を紹介する。

参考文献

Y. Iwane; A. Hitomi; H. Murakami; T. Katoh; Y. Goto; H. Suga*, "Expanding the amino acid repertoire of ribosomal polypeptide synthesis via the artificial division of codon boxes", **Nature Chemistry** (2016), doi:10.1038/nchem.2446.

K. Ito; K. Sakai; Y. Suzuki; N. Ozawa; T. Hatta; T. Natsume; K. Matsumoto; H. Suga* "Artificial human Met agonists based on macrocycle scaffolds" **Nature Communications**, 6, 6373 (2015).

● 学術シンポジウム 5 ●

経皮吸収技術の過去・現在・未来

5月12日(金)
16:00~18:00

第2会場

オーガナイザー:徳留 嘉寛(城西大学 薬学部)

【シンポジウム趣旨】

皮膚を適用部位とするいわゆる経皮吸収型製剤は、患者のQOLを改善する上で極めて有用であり、近年では局所のみならず全身をターゲットとする化合物にもその対象は広がっています。これを機に一度経皮吸収技術のまとめをしたいと考えました。そこで、本シンポジウムでは、著名な四名の先生方にご登壇いただき、経皮吸収技術の歴史、現状および新規技術、さらには将来の経皮吸収に関してご講演を頂く予定です。全先生の御講演後に総合討論を設けることで、学会員の皆様の考える問題点を全員で考えたいと思っています。

学術シンポジウム 5 「経皮吸収技術の過去・現在・未来」

経皮吸収型製剤のこれまでの歩み

藤井まき子

(日本大学 薬学部)

Development of Transdermal Systems

Makiko Fujii

(School of Pharmacy, Nihon University)

皮膚に適用する製剤は皮膚局所の治療だけでなく、湿布などの皮膚直下の組織に対する作用を期待して、日本では古くから用いられてきた。その後、1980 年前後から、ニトログリセリンなどの全身作用を期待する製剤が市販され、皮膚が投与経路として注目を集めた。現在、局方では経皮吸収型製剤は全身循環血に有効成分を送達することを目的とするものと定義されているが、経皮吸収が最も注目を集めた 1985 年から 8 回にわたって開催された経皮吸収型製剤シンポジウムでは、どちらかという消炎・鎮痛を目的とする非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の外用貼付剤が局所ドラッグデリバリーシステムとして注目されていた。このような点から、経皮吸収型製剤の範囲を広げ、2 つのカテゴリーについてこれまでの経緯を振り返ってみる。

局所用経皮吸収型製剤は、NSAID を疾患のある関節・筋肉にその表面の皮膚から送達させることで疾患部の濃度を高め、全身性の副作用を抑えることができる。NSAID は分子量や脂溶性の点から吸収促進剤の併用で必要な皮膚透過が得られるものが多く、現在は多種の薬物が用いられている。剤形もゲル剤、パップ剤から始まり、現在はテープ剤も増え、使用状況に合わせて薬物・剤形の選択肢が広がっている。しかし、新たな薬物群や用途の開発はほとんど見られない。

一方、全身作用型の経皮吸収型製剤は、初期に実用化されたニトログリセリンは薬物そのものの皮膚透過性が非常によく、製剤側で放出制御をする、放出制御膜を含むリザーバー型のパッチにより皮膚透過速度を調節し、長時間、一定の血中濃度を保つことにより狭心症を防ぐという新たな治療に用いられるようになった。しかし、ニトログリセリンは例外的な薬物であり、多くの薬物は治療に十分な吸収速度が得られず、皮膚バリア機能との戦いが始まった。

化学的な吸収促進として様々な溶剤や、テルペン、Azone などのいわゆる吸収促進剤が検討され、一定の成果が得られている。しかし、皮膚に対する安全性とのバランスが難しく、限界がある。物理的促進方法として、イオントフォoresis、ソノフォoresis やエレクトロポレーションなどが検討され、装置の小型化も進み、米国では医療用として用いられている。また、マイクロニードルのように、経皮吸収と注射の中間のような剤形の進展も角層のバリア機能を回避できることから期待される。

安易に経皮吸収型製剤を目指しても実際の製品化は難しいということから、一時期は研究開発が下火になったが、新薬の開発が難しくなり、LCM から再び注目され、2000 年ごろから上市されるものが増えてきた。これは、高齢者にも使用しやすい、肝初回通過効果を回避できる、長時間薬物の吸収が持続し、一定の血中濃度を保つことにより、有効性を確保しつつ副作用を軽減できるという経皮吸収型製剤の特性と薬物治療の特性をよく見極めた戦略の成果であると考えられる。しかし、最初の研究ブームから、40 年を経た現在でも日本で用いられている経皮吸収型製剤は十数種と決して多くない。さらに、経口投与や注射投与の代替としてではなく、経皮投与を第 1 選択とした薬物開発も望まれる。

学術シンポジウム 5 「経皮吸収技術の過去・現在・未来」

各種経皮吸収促進法の特長と課題

間 和之助

(久光製薬株式会社 研究開発本部 TDDS 研究所 分析チーム)

Features and problems of various transdermal penetration enhancement techniques

Kazunosuke Aida

(Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., R&D Division, TDDS Research Laboratories, Analytical Team)

皮膚を介し薬物を体内へ送達させる経皮薬物送達システム (TDDS : Transdermal Drug Delivery Systems) は、経口剤等の他の製剤と比較して以下のような特長を持っている。例えば、薬効の長時間維持、急激な血中濃度上昇の抑制による副作用低減、初回通過効果の回避、高齢者等の嚥下が困難なケースでの投与、消化管への直接作用による副作用軽減などである。また、TDDS は投与が視認できるため、自身では服薬コントロールが困難な小児や高齢者において、保護者や介護者が代わりに投与を行ったり、確認できるという利点もある。今後、少子高齢化がさらに進んだ社会を迎えるにあたり、保護者・介護者の負担軽減と医薬品の適正使用という点で有用な製剤であると考えている。

一方、皮膚は暑さ、寒さ、太陽光線などの外界からの刺激から身を守る、細菌などの異物の侵入を防ぐ、体内の水分蒸散を抑える等の機能を有しており、身体を維持するための非常に重要な臓器である。そのため、皮膚は極めて強固なバリアーとしての機能を持っており、TDDS の研究開発においては薬物の経皮吸収性の低さが非常に大きな障害となっている。経皮吸収促進は越えなくてはならない壁であり、これまでも数多くの研究がなされてきた。

経皮吸収促進法には大きく分けて化学的促進法と物理的促進法がある。化学的促進法は薬物及び製剤に化学的な工夫をすることで皮膚透過性を向上させるものであり、薬物の吸収を高める吸収促進剤が良く知られている。吸収促進剤の研究は古くより行われ、構造活性相関も含め研究報告も多く、確かな成果をあげていると言って良い。一方、物理的促進法は、外部から物理刺激を加えることで皮膚透過性を向上させるもので、電気を用いたイオントフォーシスや、皮膚に微小な穿孔をあけるマイクロニードル等、当社も含め数多くの研究が行われているが、上市に至ったものは多くないのが現状である。

本発表では、これまで当社が検討を重ねてきた経皮吸収促進法を中心に紹介し、その特長や浮かび上がってきた課題を紹介したい。また、分析技術の向上に力を入れることで TDDS 製剤の課題を解決し、製剤技術の具現化に役立つケースもあるので、それも合わせて紹介したいと思う。現在の経皮吸収技術の状況を整理したうえで、将来の TDDS 開発のために何が重要なのかを考えたい。

学術シンポジウム 5 「経皮吸収技術の過去・現在・未来」

皮内投与デバイスの開発と応用

小岩井一倫

(テルモ株式会社)

Terumo Intradermal Administration Device

Kazunori Koiwai

(terumo corporation)

ワクチンを皮内投与することにより、皮下投与と比べて、より少量のワクチンで同等の免疫が獲得できる、あるいは免疫獲得能が劣る高齢者であっても十分な免疫が獲得できるといった報告が数多くなされている。

皮膚は、表皮、真皮、皮下組織から構成され、表皮と真皮の厚さが約2mm程度である。表皮と真皮には免疫担当細胞であるランゲルハンスセルとか、あるいはダーマレンドリクセルが多いと言われており、ここにワクチンを投与することによって、より強く免疫が惹起できることが期待される。一般的に皮内投与方法としてマントー法が用いられるが、手技が煩雑で習得に時間がかかる上、その成功確率は100%というわけではない。

そこで我々は、「誰でも簡単に確実に短時間で皮内投与できる」をコンセプトに専用デバイスの開発に着手した。まずはデバイスの開発経緯について、つぎに免疫惹起メカニズムについて報告する。

針を設計するに当たり、まずヒトの皮膚がどういうものであるかということについて検討した。体のあちこちの皮膚厚を測定し、皮内投与の場所としてどこが最適かということも含めて検討した。個人差、部位差はかなりあるが、傾向としては背中の中真ん中から離れれば離れるほど薄くなるということがわかり、また肩の上部は、13歳以上であれば個人差はあっても年齢とか性別に関係なく約2mm程度、最低でも1.5mmは超えることから、投与部位としては最適と考えられた。このデータを基に、針先の形状、穿刺深さの調整ができるように新規部材の設定など、デバイス先端構造について詳細な検討を行ってきた。その結果、細径(33G、0.21mm)で穿刺力の高い針、針突出長を調整するストップ、皮膚を張るリミッタ、デバイス押し付け圧を調整するフランジなど多くの独自構造を開発してきた。また皮膚は丈夫な組織のため皮内投与には皮下投与と比べて高い投与圧が必要になる。そのためシリンジ構造も従来とは異なり、手のひらで胴部を握りこんで親指でプランジャーを操作する新形状とした。デバイスを常に皮膚に押し付けることができるため、非常に短い針であっても投与中に抜けることを防ぐことができる。

本デバイスはすでにインフルエンザワクチンで臨床応用されており、皮下投与に比較して高い臨床効果が得られている。特に高齢者においてはその効果が明確に表れており、当初の期待通りに免疫機能が衰えた高齢者であっても高いワクチン効果が得られることが確認された。

皮内投与による免疫惹起メカニズムについて検討するため、まずワクチンの体内分布について確認したところ、皮内投与されたワクチンは投与部位に拡散してとどまるものと、直後にリンパ管に移動するものと2極性に分布することが明らかになった。

我々は、皮内投与の特徴として、皮膚パッチと異なり、IgGは増加するもののIgEの増加は観察されず、ワクチンのわずかな分布の違いが大きく生体反応にかかわることを確認していた。この違いについて検討したところ、投与部位に拡散してとどまったワクチンを取り込む細胞に起因することが明らかになった。長期に皮内投与した場合、IgGに比べてIgEの増加が抑制されることも確認されたため、アレルギー疾患への応用も考えられる。

また、投与部位に拡散してとどまったワクチンを除去しても産生されるIgGの量が変わらないことから、投与直後にリンパ管に移動するワクチンがIgGの産生に重要な作用をしていることも明らかになった。

本デバイスの開発により誰も簡単に皮内投与ができるようになった。皮内投与の免疫惹起メカニズムについてはまだ未解明な部分が多いが、免疫を利用する新たな治療方法の開発につながることを期待する。

学術シンポジウム 5 「経皮吸収技術の過去・現在・未来」

将来の経皮吸収型製剤

杉林堅次

(城西大学薬学部)

Future Transdermal Drug Delivery Systems

Kenji Sugibayashi

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

大学の理系教員は一般企業の R&D の現場におられる方々より将来を語るサイエンスを多く有していると思われがちであるが、教員は過去および現在の専門領域について教員よりはるかに知識が乏しい学生に教えているうちに、極めて狭い専門領域だけにしか興味を持たず、いつの間にか **innovation** の感覚をも失い、結果として将来を語れなくなる危険性を有している。学生には「こんなことも知らないのか」と言ってもっと勉強するように指導するが、教員自身の **innovation** には自覚のないまま消極的になる。しかし、教員に本来期待されている能力 (**competences**) は断片的な知識などではなく将来の夢も語れる知恵ではないかと最近考えるようになった。いま私たちが医療の場で使用している医薬品の 99% 近くは、50 年前の世の中には存在していない。言いかえると、この 50 年余りの間に今日の医療になくってはならない医薬品のほとんどが新薬として登場してきた。したがって、医薬品および医薬品製剤に関する研究開発は薬学・薬科学の教員にとっても大変重要なテーマである。将来の医薬品がどのようなものになるかについては、医薬品や医薬品製剤の過去からの歴史、現在の状況、さらには関連領域の現状などを総合的に考えなければ見えてこないと考える。その意味では、教員を含めた科学者にも、人文科学や社会科学にも造詣があり、多言語多文化のグローバルな考え方にも精通する必要があるのではないかと思う。

我々の身近な生活の中で、この 10 年、20 年で最も進んだものは、パソコンや携帯電話であり、インターネットが生活者に侵入していたのもこれらの機能を押し上げた。医療の世界では、遺伝子治療、再生医療、ロボット技術、マイクロマシンなどが挙げられる。遺伝子や ES 細胞・iPS 細胞を用いた技術は新しいジャンルの治療薬の開発にもつながり始めている。一方、BioMEMS (Bio-Micro Electro Mechanical Systems) や AI (Artificial Intelligence) なども医療に利用され始めた。インターネットの進展は、すべての情報が WiFi などを経由してコンピュータに送られるようになってきた。その意味ではモノのインターネット (Internet of Things, IoT) も忘れてはならない医薬品の革新技术となるだろう。

最近の医薬品開発を overview してみると¹⁾、抗体医薬などの **biopharmaceuticals** が治療薬の中心になる日も近いことが理解できる。しかし、**biopharmaceuticals** は分子量などの点で経口投与ができない。したがって、これからの医薬品、特に新薬の中心は経口剤ではない。これらを総合して考えると、近い将来に解決しなければならない課題も多いが、私は身体 (例えば皮膚) に装着 (**install**) する製剤がこれからの医薬品の中心になると考えている。製剤の装着は身体の表面側が適用部位であり小型医療機器 (例えば **iontophoresis**) との併用も実用化されているので、経皮吸収型製剤 (Transdermal Drug Delivery System, TDDS) の研究者には特にこのような **Installable Drug Delivery System** (iDDS と呼ばれる日を楽しみにしている) の開発の先頭を走ってもらいたい。

いずれにせよ、将来の医薬品開発にはサイエンスと将来を見据える知恵が必須である。将来は過去、現在からの続きであるのは言わずもがなであるが、時代の流れは年々加速している。歴史と近況から学ぶ医薬品と医薬品製剤の **innovation** が待たれる。

1. http://www.pmlive.com/top_pharma_list/Top_50_pharmaceutical_products_by_global_sales

● 学術シンポジウム 6 ●

院内製剤から臨床製剤への進化
—効果的な薬物治療を実践するために—

5月13日(土)
14:00～16:00

第1会場

オーガナイザー：花輪 剛久(東京理科大学 薬学部)
渡辺 善照(東北医科薬科大学病院 薬学部)

【シンポジウム趣旨】

本シンポジウムは薬剤学会「臨床製剤FG(以下、FG)」執行部メンバーにより企画立案されている。これまでFGは「医療現場のニーズに臨床製剤、サイエンティストとしての薬剤師はどのように関わっているのか？」という問いについて、日本医療薬学会、日本緩和医療薬学会などの会員とともに討論を重ねてきたが、「臨床製剤」に関するコンセプトは臨床製剤を調製する者の経緯、立場により当然、異なると考えられる。そこで、本シンポジウムでは、「大学から医療機関へ環境・立場が変わった方」、「教育の現場にいる方」、「医療現場から大学へ環境・立場が変わった方」、「医療の現場」もしくは、「在宅医療の現場」にて様々な環境・立場にあるシンポジストをお招きし、講演と総合討論から従来の臨床製剤が抱える課題を明らかにするとともに、「医療機関に限定されてきた院内製剤を在宅医療までもカバーする臨床製剤へ進化させることの意義・重要性」について討論したい。

学術シンポジウム 6「院内製剤から臨床製剤への進化—効果的な薬物治療を実践するために—」

院内製剤から新たな臨床製剤開発に向けて—現状と課題—

渡辺善照

(東北医科薬科大学病院 薬剤部)

To Develop the Advanced Pharmaceutical Preparations in Hospital Pharmacy

Yoshiteru Watanabe

(Department of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital)

病院薬局製剤（院内製剤）は、医薬品医療機器等法（薬機法）による承認を取得して供給されている医薬品（市販製剤）だけでは十分な薬物療法を行えない場合などに対応するために重要なものである。これまで、薬剤師の努力により多くの院内製剤が医療のニーズに対応しており、日本病院薬剤師会では約 4000 事例に及ぶ報告をもとに、代表的な 364 製剤をまとめた病院薬局製剤事例集を出版している。院内製剤は使用目的に応じ、1) 調剤の準備を目的とするもの、2) 患者の治療・診断を目的とするもの、3) 医療に用いるが患者の治療・診断の目的ではないもの、に大別される。いわゆる予製剤から新規の薬剤を製造するものまでいろいろな製剤がある。薬機法による承認を得たものではないが、医療法のもとで医療機関の責任下において病院内で調製・使用されるものである。したがって、薬事関係法規や PL 法の精神を踏まえながら、日本薬局方の製剤総則に準拠する必要がある。今回は、これからの新規臨床製剤の開発に向けての課題を整理し、今後の検討の一助としたい。(1) 科学的根拠、倫理性の確保：患者治療を目的とした場合、新規の臨床製剤には使用目的や製造過程などについて科学的根拠が求められる。現在、院内製剤はクラス I、II および III に分類され、目的とする製剤に使用するものが薬機法で承認された医薬品適用か否か、人体への侵襲性が大きいかな否か、等により規定される。また、院内製剤は、医療機関の自己責任において製造されるものであり、上記のクラス分類に従い、当該製剤の倫理性の審査が必要である。今後、治療目的の臨床製剤を生み出していくためにはこれらの原則は必須の事項であり、倫理審査委員会等の審査と承認手続きをしなければならない。(2) 臨床研究目的の臨床製剤：現行では厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従った手続きが必要である。医薬品等の臨床研究には、薬機法の規制を受ける”治験”と受けない”特定臨床研究”がある。院内製剤に基づく臨床製剤（未承認・適応外の医薬品等の臨床研究に相当）は特定臨床研究に含まれる。この特定臨床研究については、臨床研究法案への規制強化が進められている。このような背景から、かなり具体的目標を掲げた臨床製剤でないと開発研究は極めて困難となる。(3) 真の医療ニーズと研究者による新製剤開発狙いの齟齬：院内製剤は市販製剤がない場合などの医療ニーズを踏まえているが、新規の臨床製剤を開発するためには真の医療ニーズに適応しているか否かを綿密に吟味しなければならない。アカデミア領域から医療の先端現場に移って気付かされたが、大学や製薬企業で検討されている製剤研究の多くが医療のニーズと必ずしも合致していない。基礎研究としての意義が重要なことは当然であるが、例えば、アドヒアランス向上ということで、OD 錠の技術が出ると次々に OD 錠が発売され、配合剤の技術が出ると多種類の配合剤が上市されてくる。しかし、医療のニーズとは、剤形そのものを対象としただけでなく、包装・容器を含めた製剤技術向上である。高齢者や種々の疾病を患った身体機能不全者、例えば手指が不自由な患者が利便性を向上したとする OD 錠をブリスター容器（PTP 包装）から取り出すときの困難さ、また点眼剤あるいは吸入剤の容器使用時の困難さ（手指に力が入らない人がどのように使えばよいのか）、医療では問題が山積している。このような視点に立って問題改善を図る基本は、臨床製剤への展開にも必要である。高度な製剤技術の開発研究だけではなく、真に医療のニーズはなにかを常に問いながら臨床製剤研究を発展させたい。

臨床製剤の新たな発信は大学から

○米持悦生，笹津備尚

(星薬科大学)

New offer of clinical formulation is done from university

○Etsuo Yonemochi, Masanaho Sasatsu

(Hoshi University)

臨床の現場において、臨床製剤を取り扱うことは製剤学的テーラーメイド医療を実現するために、必要不可欠である。しかしながら臨床製剤の取り扱い、さらには新たな臨床製剤の開発を試みようにも、様々な疑問や問題に遭遇し、それらを臨床現場の知識のみで解決することが困難なことも少なくない。また、そのような問題を解決する糸口を欲しても、一施設に知識や経験を持った製剤担当者がいることは稀であり、他施設への繋がりも少ないため、相談者がいないという現実もある。

その問題をクリアするために、「大学」は重要な役割を果たせるのではないだろうか。臨床現場側からのニーズ・問題点・疑問を大学に持ち込み研究し、得られた結果を臨床現場にフィードバックできるようなシステムを構築することは、臨床現場にとっても大学にとっても有益であると考えられる。

さらに、教育機関である大学として大きな使命の一つは、人材の育成に他ならない。近年、臨床製剤にあまり発展がみられないのは、製剤を扱うことに対するハードルの高さやその認識などに関する問題が大きいと考えられる。大学教育の一環として学生時代から臨床製剤に触れさせ臨床製剤に対する考え方を学ばせることは、製剤に対する意識の高い薬剤師を臨床現場に送り出すことに結びつき、臨床製剤の発展につながるのではないか。さらに卒後教育の一環として、臨床現場の製剤担当者に対する意識改革、教育やサポート体制を構築することは、本臨床製剤フォーカスグループの大きな使命でもある。

本講演では、臨床現場と大学の関り、大学を中心とした薬剤学会および企業との連携、作り上げたシステムの幅を広げ情報共有のためのネットワークの構築、そのネットワークをもとにした臨床での新たな臨床製剤に関する治験への応用、大学を中心とした臨床製剤に関する教育などを考える。

学術シンポジウム 6「院内製剤から臨床製剤への進化—効果的な薬物治療を実践するために—」

学生実習から感じる院内製剤と臨床応用

井上 裕

(城西大学薬学部)

Hospital formulated and clinical application feel from student practice training

Yutaka INOUE

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

医薬分業の進展、医療技術の高度化等に伴う医薬品の適正使用といった社会的要請に医療の担い手として応える質の高い薬剤師が求められている。そのためには、大学の教養教育、医療薬学、実践実習を充実した教育課程に編成することにより、臨床に係る実践的な能力を培うことが必要である。この実務実習は参加型実務実習とされており、学生が主体的に学ぶ仕掛けづくりが礎となる。病院実習の中には、院内製剤と通じて、薬剤学と他学問との架け橋となる意味合いも大きいと感じている。学生は、院内製剤の必要性を理解し、科学的根拠に基づいた、安全で効果的な院内製剤を調製できることを目標に実習が組まれているが、院内製剤の使用目的に応じ1) 調剤の準備を目的とするもの、2) 患者の治療・診断を目的とするもの、3) 医療に用いるが患者の治療・診断目的ではないものに大別されている。その他に、4) 製剤の改良および研究・開発、5) 卒前卒後の実習生・研修生などに対する教育・研究と位置付けられる。

実務実習を行う5年次には、どの大学でも実習空き期には、卒業研究が実施されるタイミングである。そのため、実習生は必ずしも薬剤学に興味を持っている学生ばかりではない。しかし、薬剤学は、薬剤師には切っても切り離れることはない学問である。そのため、学生はマニュアル化された院内製剤の調製・意義の習得も大切であるが、臨床実習を体験し、患者のニーズに応えるにはどのような製剤が必要となっているか、既存の製品では対応できないのか、など問題指向的に製剤開発に触れることが大切となってくる。学生の臨床での経験は、院内製剤の志向を患者の立場で医療ニーズに対応し、安全で安心かつ適正な院内製剤の調製及び使用の立案ができれば学生の大きな成長になると思われる。

私自身、実際に群馬大学薬剤部にて製剤実習を担当にて、実習生とともに坐薬調製などを実施している。群馬大学には、複数の大学から学生が参加しており、所属大学内にて坐薬を調製した経験がある学生もいれば、まったく授業でしか坐薬に触れていない学生もいる。多様な学生の背景にも配慮しながら、学生間での情報交換も非常に有意義な時間となっているように思われる。私が担当の際には、私が病院薬剤師として経験した事例を踏まえ、基礎研究の思考と臨床現場での患者適応製剤の応用の架け橋を意識しながら指導した事例をもとに紹介したい。

学術シンポジウム 6「院内製剤から臨床製剤への進化—効果的な薬物治療を実践するために—」

本邦における院内製剤のエビデンスに関する実態調査

百 賢二

(帝京平成大学薬学部)

Analysis for the evidence on the Hospital preparation medicines in Japan

Kenji Momo

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University)

医療現場では、ニーズがあるものの、一般に市販されていない医薬品などについて、医師からの依頼に基づき院内製剤を調製してきた。院内製剤の臨床使用にあたっては、平成 24 年に日本病院薬剤師会による「院内製剤の調製及び使用に関する指針」が策定されているものの、製剤それぞれの調製方法、有効性、安全性、品質評価等に関しては、十分に情報整理・共有されているとは言い難い。そのため、臨床においては、院内製剤を自施設で初めて調製する際、安全性や保管管理等に関する情報収集に苦勞することも多く、病院薬剤師の限られたマンパワーの効率性に欠ける。

発表者らの調査では、例えば院内製剤の安定性に関する情報として、学術論文として公表されているものは 52 品目 (76 論文) であった。本邦における院内製剤の総数は、詳細が不明であるものの、例えば国内の 250 床以上の医療機関 751 施設 (有効回答 451 施設) を対象として行ったアンケート調査「院内製剤における薬剤師の技術評価に関する調査」の報告書 (平成 17 年 3 月社団法人日本病院薬剤師会) によると、1,495 品目に上ることが報告されている。内訳としては、外用液剤・クリーム剤が約半数を占めるというものであった。

この調査は 10 年前に実施されたものであり、その当時と比べ、市販化などで院内において調製されなくなった製剤や、新たに開発された製剤などがあることが想定される。さらに臨床で使用されている製剤の中には、安定性評価が不要と思われるもの (散剤の予製品など剤形変更を伴わない製剤等)、用事調製品、漢方製剤など主成分が明確でないものなど、必ずしも安定性評価がなじまないものも多いと思われる。しかしながら、これらの点を勘案しても、院内製剤の安定性に関する学術論文等の報告が 52 製剤である点は、やや少ない可能性も考えられる。

発表者は、昨年まで、医療機関においてがん治療 (化学・放射線療法) の有害事象として発症する口腔粘膜炎の疼痛緩和を目的として使用するインドメタシンスプレー (インドメタシンとして 0.25% 含有) の適正使用と市販化を目指し、エビデンスを構築してきた。本製剤は、すでに市販されている通常の口内炎治療薬では効果が期待できない、広範囲に広がる粘膜炎の疼痛緩和を目指したものであり、すでに複数の医療機関において使用されている実績がある。本製剤に関し、発表者らは有効性、安全性に関する探索的検討に加え、安定性に関する情報を構築し、さらに現在はがん患者を対象とした Phase II 試験の実施中である。

本セッションでは、医療機関から大学へ異動した立場として、院内製剤に関する国内のエビデンスについてご報告するとともに、上述のインドメタシンスプレーに関する発表者のこれまでの取り組みについてお話しする。

学術シンポジウム 6「院内製剤から臨床製剤への進化—効果的な薬物治療を実践するために—」

在宅終末期医療の現場から製剤に期待すること

奈良 健

(株式会社サン薬局 在宅療養支援部)

Expectations to formulations from the front of the terminal care at home

Takeshi Nara

(SUN Pharmacy Co.Ltd)

演者が普段業務の舞台は、主として末期がん患者を対象とした在宅での緩和ケアが行われている現場である。ご家族でよく相談した結果、病院内での積極的治療ではなく、慣れ親しんだ生活の場である自宅で Best Supportive Care による医療を受ける事を選択した患者さんに対して、我々医療者は患者さんをあらゆる苦痛から解放するために、各職種の専門性を活かして在宅療養を継続し患者さんの人生の最後において「後悔することのないお看取り」に至るための努力をしなければならない。ここでの薬剤師の最も重要な責務は、①生活の中において患者さんの身体的な痛みをバイタルサインを元に評価し②過去の症状の経過に鑑みて、オピオイドを中心とする症状に対する有効な鎮痛薬を選定し③主治医や訪問看護師などの他職種での協議の場に提案する という事である。さらに上記①～③による過程を経て主治医からの処方された薬剤を迅速・適切なタイミングで患者さんにお持ちし、そのご家庭における生活スタイル（誰が、いつ、どんな方法で患者さんに薬を服用させるか）を踏まえ、確実に除痛のための薬が持続的に服用されるようにしなければならない。ここで着目しなければならないのは、患者さん本人以外で在宅における服薬に関し大きな担いを負うのは、ご家族になることが多いという事である。1日の中で数回行われるこの服薬が順調になされないと、病院の中に比べて患者さんに関わる医療者の手が少ない在宅現場において、患者さんの除痛が適切にされず、終末期に最も高められるべき QOL が低下してしまう事を避けられないばかりか、ご家族の心身の負担も療養日数に比例して高くなり疲弊してしまい、「在宅療養を選択した事が間違えだった」と後悔する事態に至ってしまう事が多い。現在、本邦の在宅現場ではモルヒネ・オキシコドン・フェンタニールの3種の強オピオイドが頻用されているが、前述の条件によって各々内服剤・坐剤・貼付剤・注射剤（保険薬局から主として払い出すのは持続皮下注射として）の剤形を使い分ける事が多い。在宅療養の場においても、基本的には WHO 方式がん疼痛治療法に推奨される『鎮痛薬使用の5原則』すなわち①経口的に (by mouth) ②時刻を決めて規則正しく (by the clock) ③除痛ラダーにそって効力の順に (by the ladder) ④患者ごとの個別的な量で (for the individual) ⑤その上で細かい配慮を (with attention to detail) にそって薬物療法が実施される。ただし、前述のように、医療機関が「治療に専念する場」であるのに対して、自宅は「生活の場」であり「治療をする場」という想定はされてこなかった背景が上記5原則に従うことが困難な事例を発生させることがある。その直接的な原因としては患者さん個々の症状に対応すべき医療者が絶対的に不足している問題や経済的な問題。また、保険制度上の問題などが挙げられる。これらの問題を解決し、在宅療養の質を担保しつつ超高齢化社会が求める在宅緩和ケアを実践していくためには、効率的な情報共有による他職種連携体制の構築に並んで、個々の患者さんに合わせた薬物療法を提供するための、オーダーメイド製剤の推進が望まれる。本シンポジウムでは、実際の現場において直面した症例と共に、訪問薬剤師が訪問看護師と一緒にどの様に対応して患者さんに薬剤を使用したか。服薬や使用に関して、製剤的にどんな点が工夫されたら末期がんの患者さんの QOL を上げる事ができると考えるかを発表します。

● 特別企画シンポジウム ●

スペシャリティファーマのビジネス戦略と それを支える製剤技術開発

5月11日(木)
10:00~12:00

第2会場

オーガナイザー: 菊池 寛(エーザイ株式会社)

【シンポジウム趣旨】

近年、国内外の製薬業界の環境は大きく変化しており、欧米では生き残りをかけた大規模な企業再編が活発化している。日本の製薬業界においても外資系企業が参入し、グローバルでの競争が激化している。このような環境の中で、特定の分野への経営資源の集中や独自の製剤技術を通じて国際競争力の高い新薬開発を行っている企業が存在する。本シンポジウムでは、国内製薬メーカー4社からスペシャリティファーマならではの競争戦略と課題について紹介頂き、新たな製剤技術開発や薬価戦略を含めた今後の展望について議論を深めたい。

特別企画シンポジウム「スペシャリティファーマのビジネス戦略とそれを支える製剤技術開発」

参天製薬のビジネス戦略 — 製剤技術開発を礎にした成長

森本 直美

(参天製薬株式会社 研究開発本部 製品企画室)

Santen 's Business Strategy Leveraging Pharmaceutical Science and Technology

Naomi Morimoto

(Product Planning & Portfolio Management, Global R&D, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

参天製薬は 1890 年に創業し、医薬品および医療機器の研究、開発、製造、販売を行う。創業当初は複数の診療科に製品展開をしていたが、他企業より先駆けて事業の対象を絞り込み、経営資源を集中してきたことで独自の強みを発揮してきた。2015 年に抗リウマチ薬事業を売却したことで、世界の製薬業界でも珍しい完全に眼科領域に特化したスペシャリティファーマとなっている。

現在では、国内のみならず、欧州や米国、中国、アジアなどにも拠点を有し、事業を展開している。医療用医薬品、一般用医薬品、医療機器を取り扱っているが、医療眼科薬が売上高の約 9 割を占め、参天製薬の中核を担っている。眼科領域において国内では長年トップシェアを築いている。さらなる成長のため、日本で得た利益をアジア、欧州、米国での市場拡大に注いでおり、2020 年までの経営ビジョンとして「世界で存在感のあるスペシャリティ・カンパニー」となり、グローバルで眼科トップ 3 に入ることを目指している。

参天製薬が国内で盤石な地位を確立するにおいて、これを成功させた要因は大きく 2 つある。

一つは、対象ドクターを絞り込むことで、決め細やかな製品開発及び営業活動が可能であった点である。参天製薬の MR は日本全国の眼科医をフルカバーしている。大手企業も眼科領域で製品展開を行っているが、大手にとって眼科はニッチであり、眼科のみに資源の多くをつぎ込むことは現実的ではない。また、眼科に事業を絞り込む企業は他にも存在するが、国内でいち早く眼科を重点領域としたことで、ドクターと密接な関係を築き上げ、確固たる信頼を勝ち得てきた。眼科ドクターとの強いつながりがあるからこそ、彼らのニーズを吸い上げ、それに応える製品開発、営業活動が可能となり、好循環を生み出している。

もう一つは、対象領域を絞り込むことで、大手企業と開発競争をするのではなく、むしろ大手と補完的な関係を築いてきたことにある。医薬品開発の成功確率は極めて低いが、参天製薬は、大手が全身性の疾患で開発に成功した化合物をライセンス導入し、これを眼科疾患に適用することで、開発の成功確率を高める戦略をとってきた。大手にとっては、眼科領域は敢えて資源を投下するに足る市場規模ではないため、参天製薬が自らの化合物を活用し、眼科疾患治療薬として開発してくれば、想定外のライセンス収入が期待できるために好都合である。参天製薬にとっても、研究活動により一から化合物候補を見出すための投資を省くことができ、開発上のリスクを低減できるため、win-win の関係を構築できる。

これらいずれにおいても、製剤技術開発が果たしてきた役割は極めて大きい。ドクターのニーズに応えるため、他疾患の薬剤を眼科に応用するため、高い製剤開発力が求められる。本講では、参天製薬が製剤技術開発を礎に、どのようにスペシャリティファーマとしての成長を成し遂げてきたかを紹介したい。

経皮吸収製剤の開発戦略とそれを支える製剤技術

道中 康也

(久光製薬株式会社 研究開発本部 TDDS 研究所)

Strategies of clinical development and pharmaceutical technology for transdermal drug delivery systems

Yasunari Michinaka

(Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., R&D Division, TDDS Research Laboratories)

日本における経皮吸収製剤 (Transdermal Drug Delivery System; TDDS) の歴史は古く、サロンパスに代表される患部局所に適用する局所性の経皮吸収製剤が盛んに開発されてきた。一方、米国においては 1980 年に世界で初めて全身的に作用する TDDS である Transderm Scop® (スコポラミン貼付剤、乗り物酔い予防) が上市されるなど、全身性の TDDS が開発の中心となり上市が相次いだ。このように TDDS は日本、米国とで異なる発展をしてきたが、2000 年前後になると日本においては全身性 TDDS が、米国では局所性 TDDS の上市がなされるようになり、現在では副作用の少ない製剤として局所性、全身性 TDDS とも広く世界の臨床現場で活用されている。当社は TDDS に集中するスペシャリティファーマであるが、2009 年に米国における臨床開発及び製剤開発拠点として Noven Pharmaceuticals 社を買収し米国での開発を鋭意推進している。近い将来、米国などの海外においても TDDS 製品を通じて医療に貢献できるものと考えている。

TDDS は吸収が穏やかなために他の投与ルートと比較して全身的な副作用が少ないことなどが薬剤学的な特長であるが、それに加えてビジネス上の利点も有すると考えている。TDDS として開発される薬物の多くは経口剤や注射剤として承認されて臨床現場で使用されており、そのような薬物を主薬とする TDDS 製剤は新投与経路医薬品に区分されることになる。新有効成分医薬品、いわゆる新薬として開発される薬物は Proof Of Concept (POC) 段階でドロップするリスクが高いとされるが、新投与経路医薬品では有効性、安全性が既に証明されているため第一相試験で十分な血漿中濃度を確認できればその後の開発を低リスクで進めることができる。つまり TDDS の開発ではある意味で第一相試験が POC 段階と考えることができる。新有効成分医薬品の場合は POC 試験を早期に実行するために製剤設計にかかる期間を圧縮して第一相試験製剤や非臨床試験製剤は簡易製剤を用い開発の進展に応じて製剤の完成度を高めていく開発戦略を採ることがあるが、TDDS の開発ではむしろ第一相試験に如何に完成度の高い治験薬を投入できるかが臨床開発全体をスムーズに進捗させるために重要であると考えている。本講演では、このような TDDS 製剤ならではの開発方針と、それを支える製剤技術などを紹介したい。

特別企画シンポジウム「スペシャリティファーマのビジネス戦略とそれを支える製剤技術開発」

「伝統」薬を「開発」する：医療用漢方製剤

山本雅浩

((株) ツムラ 漢方研究開発本部)

Development strategy of traditional medicines, “KAMPO”

Masahiro Yamamoto

(Kampo Research & Development Division, Tsumura & Co.)

ツムラは医療用漢方製剤を提供している企業であるが、当社もかつて「いわゆる」新薬開発を志していた時代があった。漢方医学に通暁した、あるいは好意的な医師への、製剤と情報の提供を本業としつつ、漢方薬の中から有効成分を抽出してそれを単一成分による新薬として開発しようとしていたのである。しかし、当社は2005年に根本的な方向転換を行う。まず、新薬開発の難度とリスクが著しく増大してゆく中で、新薬開発からほぼ完全に手を引いた。次に、我々の漢方薬の有用性についての確信とは裏腹に、漢方医学を知らない医師には——つまり圧倒的多数の医師には——そのことが全く知られていなかったことから、我々は漢方薬の医療現場への普及浸透に全精力を傾けることにした。当社が取り扱っていた100を越える処方から、「現在の医療で治療に難渋し、漢方薬が貢献できる」ような3処方（後に5処方に拡大）と疾患に絞り込み、我々のすべての研究資源を投下して、プラセボ対照二重盲検、集中的な作用機序研究、3000例規模の副作用発現頻度調査、臨床薬物動態試験を次々に実施した。すなわち、我々は、「新」薬ではなく、数千年来の「伝統」をもつ漢方薬を、「開発」することに専心したのである。研究成果を専門・一般の医学会・医学誌に投稿し続け、この結果、国際的な医学会や一流医学誌での漢方関連の発表も珍しいものではなくなった。漢方薬の認知度は向上し、これらの処方に対して医師主導の自主臨床試験が実施されたり、オックスフォード大学、シカゴ大学、UCLA、メイヨークリニックなどの海外の大学・研究機関でも研究が行われるようになった。そして、これらすべての研究を支えているのは、安定した製剤品質であり、高品質で安全な生薬原料の確保や厳格な品質管理についての取り組みも積極的に情報公開した。このような活動と、内外の漢方薬への関心の高まりが相俟って、今日では、大建中湯、抑肝散、六君子湯などいくつかの漢方薬は、日本のほとんどの大学病院、医療機関で、「大多数の」医師によって、処方されるようになっている。日本の医療用漢方製剤は、いまや欧米でも、代替補完医療というよりは、現代医療の一部として捉えられつつある。

一方、この間に、課題も明らかになってきた。他の処方、他の疾患の研究が手薄になったことはもちろんだが、研究が集中された処方においても、明らかに奏功する患者群とそうでない患者群が存在し、適正診療のためにも、臨床試験をさらに進める上でも、このような“レスポnder”を予測・識別することが喫緊の課題となりつつある。“レスポnder”の存在は、個の医療としての漢方医学の伝統的な診療概念である“証”と深く関連するものと推測されるが、その科学的な解明は容易ではない。また、多数の天然成分からなる複雑系薬剤である漢方薬の作用の解明には、主に単一分子の作用を解明するために発展してきたこれまでの薬理学や生物学の手法を超えた、システムバイオロジー的なアプローチが不可欠である。我々は、代謝物（メタボローム）と腸内細菌叢（マイクロバイオーム）の網羅的解析を漢方薬の臨床研究の中に組み入れ、それらをシステムバイオロジーによって統合的に解明することを試みている。また、品質管理においても、システム科学的な手法の導入に取り組んでいる。しかし、生薬の安定供給、薬価問題や高齢者が服用しやすい剤型の開発など解決すべき問題はまだまだ山積している。本講演では、これらの新しい取り組みやこれからの課題についても紹介したい。

特別企画シンポジウム「スペシャリティファーマのビジネス戦略とそれを支える製剤技術開発」

科研製薬の取り組み

藺田良一

(科研製薬株式会社 CMC センター 製剤部)

The approach to drug product development of Kaken Pharmaceutical Co., Ltd

Ryoichi Sonoda

(Formulation Department, CMC center, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd)

科研製薬は、「一人でも多くの方に笑顔を取り戻していただくために優れた医薬品の提供を通じて患者さんのクオリティ・オブ・ライフの向上につとめる。」を企業理念に掲げ、新薬の研究開発・製造販売をはじめとする幅広い事業に邁進している。

製薬業界を取り巻く環境が激しく変化していく中、国内の製薬企業においては、新薬を生み出すべく経営資源を重点疾患領域に投下させるために事業の「選択と集中」を進めている。既にメガファーマでは海外進出も加速させており、成長の活路を新興国市場に求める動きが強まっている。当社においても例外ではなく、特徴的な製品を有する整形外科領域、皮膚科領域、外科領域の3つを大きな柱とした特化領域に経営資源を集中させている。また、患者さんが本当に必要とする医薬品を迅速に提供するため、共同研究や海外の企業との提携も戦略のひとつになっている。

本シンポジウムでは、当社の特徴的な製品として皮膚科領域で上市されている外用爪白癬治療剤「クレナフィン爪外用液10%」について紹介する。また、褥瘡・皮膚潰瘍治療剤「フィブラストスプレー」と同一の有効成分（ヒト塩基性線維芽細胞成長因子）を含有する、2016年12月に発売を開始した歯周組織再生剤「リグロス歯科用液キット」について紹介する。これらの製品開発において、当社が行っている処方設計、容器設計又は包装設計について解説する。

● ラウンドテーブルセッション 1 ●

最新の医療ニーズからの科学的課題の発掘

5月11日(木)
10:00~12:00

第3会場

オーガナイザー:佐々木 忠徳(昭和大学病院)
原田 努(昭和大学 薬学部)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

個別化製剤FGでは、患者個別の課題を考える上で、研究者が患者ならびに医療者のアンメットメディカルニーズを知ることが研究活動の原点と考えている。そこで昨年、大学病院で5日間の実習を企画し、医療現場の課題を知る機会を企業研究者に提供した。本セッションでは、研修参加者が抽出した薬剤学的な問題を紹介し、企業が取り組むべき科学的課題について検討する。さらに、日本病院薬剤師会の「医療上必要な薬剤の市販化に向けた調査検討会」委員長の渡辺先生を招き、研究者および薬剤学会に期待することについて提言いただく。企業研究者と医療者が相互に理解を深め、患者個別の課題に対して薬剤学会としてのソリューションについて議論する。

ラウンドテーブルセッション 1「最新の医療ニーズからの科学的課題の発掘」

企業研究者が耳を傾けるべき声

～医療現場とのギャップとそのソリューションに向けて～

○飯田(梅本) 香、浅野 美代子、廣中 耕平、瀬野 淳

(小野薬品工業(株) CMC 研究統括部)

Voices to be listened by Company Researchers

- True needs of Medical Front, and Solution~

○Kaori Iida (Umemoto), Miyoko Asano, Kohei Hironaka, Jun Seno

(CMC & Production HQs)

製薬企業における製剤研究は、「化合物」を「クスリ」にする段階であると言える。「クスリ」には患者が飲み易い、介助者が飲ませ易い、薬剤師が調剤し易いなど多角的なニーズが存在する。企業では医療現場の声に即した製剤を設計するため、開発段階の薬剤についてアンケート調査を実施するなどの取り組みをしてきた。しかしながら、調査では質問の表現や対象とする機関の設定により回答が大きく変動することがあり、真のニーズを抽出できないケースも多い。実際に調査を基にした薬剤が上市された後でも、使用感の悪さや過誤の件数増加が問題視されることもある。こういった作り手と医療現場のニーズ共有における齟齬は、非常に悲しい擦れ違いである。今回、臨床薬剤現場研修に参加し、病院薬剤部における基本的な業務を経験することで、患者、医療従事者の要望を現場目線で認識すると共に、潜在的なニーズに対する気付きを得ることができた。

気付きの一例であるが、研修を通して特に驚いたのは、あまりに多くの錠剤が錠剤のまま服用されていないことであった。いわゆる錠剤設計のゴールデンゾーンである直径 7~8 mm といった錠剤サイズの最適化により、服薬アドヒアランスを向上することが臨床現場でも強い要望であると考えていたが、嚥下困難や経管投与で錠剤自体を飲めない患者が増加しており、錠剤粉砕の需要がとても高いことを目の当たりにした。口腔内崩壊(OD)錠は水で容易に懸濁できる錠剤であることから、錠剤粉砕の需要に対するソリューションの一つであり、実際に粉砕が必要ないため省力化に貢献しているとのことであった。理想的な錠剤サイズの OD 錠化が難しい場合でも、水で崩壊が起きる錠剤は粉砕せず懸濁されるとのことであり、崩壊の早い普通錠やサイズの大きい OD 錠も受け入れられる可能性があると考えられた。

今回は、病院薬剤部にて研修頂いたが、真の要望は施設の背景によっても違いが生じる。時に病院薬剤部のニーズと薬局のニーズが全く異なる場合もあり、「製剤設計の正義」に迷いを感じることも多々ある。真に医療現場や患者に必要とされる製剤を、企業研究者と各背景の医療従事者で統一認識とすることがソリューションとなると考えられる。また、医療現場では、新たなシステムの導入や制度の改変によるニーズ変化が生じると考えるため、現場の声に耳を傾け続けることが必要とも考える。

最後に研修を通じて、薬剤師さんの「薬剤はあっても、患者さんの体に入れる方法が無いと悔しい」という言葉が印象的であり、製剤的工夫により満たすことのできる臨床現場ニーズが数多く存在することを再認識した。本発表を通じ、医療現場と製薬企業の相互理解を深め、「製剤設計の正義」に向かって一丸となって取り組む足がかりとしたい。

ラウンドテーブルセッション 1「最新の医療ニーズからの科学的課題の発掘」

医療現場の現状と製薬企業に求められる課題

—臨床薬剤現場研修を通じて—

本庄 達哉

(東和薬品 製剤研究部)

Current status of clinical pharmacy and challenges of a pharmaceutical company

Tatsuya Honjo

(Pharmaceutical Research Department, Towa Pharmaceutical Co. Ltd.)

製薬企業の研究者が医療現場で薬剤師の仕事に同伴し、直接意見を聞ける機会は多くない。私が参加した「臨床薬剤現場研修」は、原田先生をはじめとする日本薬剤学会と昭和大学病院の先生方のご尽力により実現した企業研究者向けの研修である。私がこの研修に参加した目的は研修を通じて患者ならびに医療者のアンメットメディカルニーズを知り、私たち製薬企業が取り組むべき課題を持ち帰ることであった。本報では、私が5日間に亘って薬剤師の業務に同行/ディスカッションさせていただく中で得られた企業の課題を大きく3点に纏めて紹介する。

①製剤に関する課題

医療現場においては、様々な状況に対応できる製剤を求める意見が最も多く寄せられた。ここで云う様々な状況とは、経管投与（簡易懸濁法）や、小児投与のための量調節（粉碎法）など医療現場ならではの臨機応変な対応が必要となる場合であり、OD錠や粉製剤といった剤形はこれに対応可能である。特に近年のOD錠は識別性（両面印刷）、ハンドリング性（高強度）の面でも優れたものも多く、企業が用意すべき剤形ラインナップとして必要と考えられる。

②包装に関する課題

一次包装であるPTPは誤飲リスクだけでなく、切り離れた角で指をカットしたり、PTPのアルミ面を破ってしまう課題があり、過去から大きく進歩していない。また、PTPから取り出す場合（一包化）を考慮し、遮光PTPでの光安定性より、錠剤での遮光設計が望まれている。

③情報提供に関する課題

医療現場での使用方法に即した安定性データの提供が求められている。例えば、注射剤においては輸液への側管投与時の配合性データや輸液中の経時的安定性変化などであり、錠剤では簡易懸濁や粉碎時の安定性データ等である。これらのデータ提供の判断は製薬企業に委ねられるが、ネガティブデータの提供や用法容量から外れた使用に対するフォローを行っている企業は少ないのが現状である。企業には積極的、かつタイムリーにデータを提供していく姿勢が求められる。

今回の研修で明らかになった医療現場のニーズ、得られた課題に対して、我々企業は真摯に向き合い、どのような形で解決できるのかについても考えていく必要がある。

・臨床薬剤現場研修のプログラム（第一回/昭和大学病院）

	10/7(月)	10/18(火)	10/19(水)	10/20(木)	10/21(金)
AM	オリエンテーション 処方箋・注射薬 添削 (指導センター)	CI 実務 試験 治療	医療安全 感染対策	製剤 院内製剤 の学薬法 -PN	発表会とまとめ
	昼休み	昼休み	昼休み	昼休み	昼休み
PM	処方箋・注射薬 添削 (指導センター)	添削 (女性添削、 ICU)	添削 (指導内科)	添削 (小児科、 呼吸内科)	添削 (救急)
	振り返り まとめ	振り返り まとめ	振り返り まとめ	振り返り まとめ	解散

ラウンドテーブルセッション 1「最新の医療ニーズからの科学的課題の発掘」

医療上必要な薬剤の市販化に向けた取り組みと課題

渡辺 享平

(福井大学医学部附属病院 医学研究支援センター/薬剤部)

Approach toward commercialization of medications necessary in clinical practice

Kyohei Watanabe

(Medical Research Support Center / Department of Pharmacy, University of Fukui Hospital)

近年、新規作用機序を有する医薬品や既存の医薬品における新たな剤形が開発され、多くの患者がその恩恵を受けている。厚生労働省によると、現在、日本国内において病院等で保険診療に用いられる医療用医薬品（薬価基準収載品目数）は約1万6千品目もあるとされている。しかし、これだけの医薬品を駆使しても、現実問題として複雑で難治度の高い病状や多様化する患者のニーズに対して有効かつ満足度の高い結果が得られているとは言い難く、医師や薬剤師をはじめ医療現場のスタッフは対応に苦慮する状況に多々遭遇している。

病院薬剤師はこうした日々直面する臨床上的の問題に対して薬学的アプローチを実践し、例えば医師と協議して院内製剤を調製・使用することに加え、既存の医薬品を添付文書に記載されている効能・効果、用法・用量の範囲を超えて使用する、いわゆる適応外使用が必要な場合には、医師や診療科とともにその妥当性や安全対策を慎重に検討しながら、患者のために最善を尽くしている。しかし院内製剤や適応外使用は法的位置づけや倫理性的の問題に加え、当然ながら有効性および安全性の確保、薬剤費や保険診療上の取扱いなど多くの問題が存在する。

これらの問題点を解決する方法の1つは、需要が高い薬剤を特定し、これを薬事承認に導き「市販化」させることである。そこで、我々は日本病院薬剤師会の事業として日本全国の病院薬剤師から医療上必要な薬剤に関連する様々な意見や現状の課題、改善に向けた要望を集約し、その情報を分析・評価し、さらに薬剤疫学的な調査を実施して、それらのエビデンスに基づく市販化に向けた働きかけを行政ならびに製薬企業に対して行う活動を展開している。

本セッションでは、こうした病院薬剤師の社会的使命である“社会が必要としている薬”を提案し市販化に結びつける活動とその成果を紹介しながら、医療現場が求める薬剤とそれらを市販化に結び付けるための条件や直面する課題について考え、会場の参加者とともに議論できる場にしたいと考えている。

● ラウンドテーブルセッション 2 ●

核酸・遺伝子医薬の臨床応用に立ちはだかる 障壁について考える

5月12日(金)
9:15~11:15

第2会場

オーガナイザー:大河原 賢一(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)
根岸 洋一(東京薬科大学 薬学部)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

革新的医薬品の臨床応用には、「①基礎研究で生まれたシーズ」のみならず、それらを臨床に橋渡しをする「②トランスレーショナル研究」と、品質・安全性を評価するための「③レギュラトリーサイエンス研究」が不可欠です。これまでDDS製剤臨床応用FGでは、我が国の先駆的なDDS研究の成果の臨床応用を促進することを目的とし、関連する研究領域の現状と課題を明確にしてきました。そこで、本ラウンドテーブルセッションでは、核酸・遺伝子医薬FGと協同し、核酸・遺伝子医薬の臨床応用に必要な①~③の要素について、各演者から話題提供を頂き、それらを受けた多面的な議論を展開いたします。さらに核酸・遺伝子医薬シーズの実用化におけるボトルネックとその解決策、および今後の展開について具体的な議論を行い、核酸・遺伝子医薬の開発環境の改善に向けた契機にしたいと考えています。

ラウンドテーブルセッション2「核酸・遺伝子医薬の臨床応用に立ちはだかる障壁について考える」

多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノ医療への展開

原島 秀吉

(北海道大学大学院薬学研究院)

Development of Multifunctional Envelope-type Nano Device and its Application to Nanomedicine

Hideyoshi Harashima

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

21世紀に入り医薬品開発の領域ではパラダイムシフトが起こり、従来の低分子医薬からバイオ医薬へ開発戦略がシフトしている。政府は2014年11月に医薬品医療機器等法（改正薬事法）と再生医療安全性確保法を施行し、これらの法律は日本再興戦略の中においても重要な柱であり、日本発の革新的医薬品の創出への期待が高まっている。

アカデミア発のDDS製剤を臨床応用へ展開するために何が必要なのか、どのように進めて行けばよいのかなどの問題について議論したい、知識を共有したい、という研究者が産・官・学から集まって「DDS製剤臨床応用FG」が発足し、2011年第26回日本薬剤学会年会でキックオフシンポジウムを行った。その後、日本薬学会や日本DDS学会などにおいても積極的にシンポジウムを開催すると同時に、毎年箱根で泊り込みの合宿を重ね情報共有と親睦を深めてきた。時を同じくして厚生労働省主導の「ナノ医薬品勉強会」が立ち上がり、日本発、世界初のナノ医薬品として開発が進められているブロック共重合体ミセルにフォーカスして、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) の加藤くみ子先生を中心に、EMAと密接な連携のもとにReflection Paperが作成され、世界へ情報発信された。また、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の一環として「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」が2012年11月から始まり、PMDA・NIHS・国立がんセンター・東京大学・北海道大学が連携して人材交流を行うとともに、高分子ミセルとリポソームを基盤技術として革新的ナノ医薬品の創出へ向けた評価方法の確立とガイドラインの策定が進められた（～2017年3月）。2014年には日本学術会議によるマスタープラン2014の公募に対して、公益社団法人日本薬剤学会から「ナノ医療に基づいた革新的医薬品の創出拠点の形成」と「バイオ医薬の次世代型投与システムの開発とその早期実用化を目指した開発基盤拠点」を提案し、マスタープラン2014として採択されている（予算はついていない）。

このような状況の中2016年6月に、Meta-analysis of clinical and preclinical studies comparing the anticancer efficacy of liposomal versus conventional non-liposomal doxorubicin. という論文が発表された (Grant H. Petersen, et al, JCR, 232: 255-264, 2016)。Doxil®とDoxorubicinの抗腫瘍効果について非臨床試験と臨床試験それぞれにおいてメタ解析が行われ、非臨床ではDoxil®はDoxorubicinに対して有意な効果を発揮したが、臨床においては両者に全く有意差が無いという衝撃的な報告で、ナノ医薬品の開発において重要な原理と考えられているEPR効果に種差が存在する可能性が示唆された。2016年5月に日本薬剤学会の傘下に「製剤種差検討会」が発足し、DDS製剤の実用化におけるボトルネックとして種差の問題に焦点を絞り、製薬企業間で知識・経験を共有して一丸となって問題を解決しよう、という菊池寛博士の呼びかけで28企業、6大学、PMDA・NIHS（オブザーバー）が参画し、検討が始まっている。

薬剤分子設計学研究室（1999年7月～）では、細胞内動態制御の観点から多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発を進め、エンドソーム脱出・核移行・ミトコンドリア移行を可能とする種々のシステムを開発している。また、2009年4月より概算要求プロジェクト（血管プロジェクト）のために未来創剤学研究室を新たに創設し、血管を標的とする医薬品分子送達システムの開発に着手した。アクティブターゲティングにより肝臓・がん・脂肪・肺などへの組織選択的な送達システムの開発を進めている。

本シンポジウムでは、死の谷を超えてアカデミア発のDDS製剤を真に実用化するために我々はどのように進んで行くべきか討論したい。

ラウンドテーブルセッション2「核酸・遺伝子医薬の臨床応用に立ちはだかる障壁について考える」

核酸医薬 DDS 製剤のレギュラトリーサイエンス研究

加藤くみ子

(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

The regulatory science research on the delivery system for oligonucleotide medicines

Kumiko Sakai-Kato

(Division of Drugs, National Institute of Health Sciences)

ナノメートルサイズのキャリアを、有効成分の封入・送達に用いた製剤(ナノ医薬品と称する)の開発が進展している。ナノテクノロジーは、低分子化学合成医薬品だけでなく、近年では膜透過や生体での安定性の向上が望まれる siRNA 等の送達技術としても応用されており、siRNA を搭載したナノ医薬品の臨床試験が国内外で進められている。

ナノ医薬品の評価に関しては、国際的な規制当局者間の情報共有が行われている。このような中、厚生労働省は欧州医薬品庁と共同で、「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関するリフレクションペーパー」を発出した。¹更に、2016年には「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」²及び「核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」³が厚生労働省から発出された。

「核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」は、ナノテクノロジーを応用したキャリアを用いたsiRNA 医薬品を評価する際に参考とすべき点をまとめたものである。体内動態(細胞内動態を含む)、安全性の観点から、品質・非臨床試験における留意点を整理している。主として、siRNAを搭載したナノ医薬品の開発において留意すべき点を議論しているが、本文書の考え方はsiRNA以外の核酸を搭載したナノ医薬品の開発の際にも参考となるであろう。また、リポソームやブロック共重合体ミセルなど各キャリアに特有の留意事項は、関連するガイドラインやリフレクションペーパーを参照することが重要である。^{1,2}

先端技術を用いた医薬品の開発では、標準的な評価手法の整備も重要となる。発表者らは、リポソーム製剤を対象として、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)等を用いた炎症性サイトカイン産生に関わる評価手法を構築するなど、ナノ医薬品の免疫学的生体反応に関する評価研究を行ってきた。⁴本発表では、核酸医薬の送達技術に関連する、上記リフレクションペーパーの概要を紹介するとともに、発表者らが行っている核酸医薬 DDS 製剤に関連したレギュラトリーサイエンス研究について紹介し、ラウンドテーブルディスカッションにおける話題提供としたい。

【参考】

1. ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー(平成26年1月10日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0110第1号)
2. リポソーム製剤の開発に関するガイドライン(平成28年3月28日付厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知 薬生審査発0328第19号)
3. 核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー(平成28年3月28日付厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課 事務連絡)
4. ナノ医薬品に関する参考情報 http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/nano_j.html

ラウンドテーブルセッション2「核酸・遺伝子医薬の臨床応用に立ちはだかる障壁について考える」

遺伝子・核酸医薬開発における 非臨床から臨床へのトランスレーションの実際

山本 利憲

(アンジェス MG 株式会社 研究開発本部 創薬研究部)

Translation from Non-clinical Evaluations to the Clinic on the R&D of Gene/Nucleic Acid
Medications

Toshinori Yamamoto

(Drug Discovery Department, Research & Development Division, AnGes MG, Inc.)

医薬品開発を進める上での重要なステップの一つは、創薬ターゲット特定の後に“動物”における非臨床研究を経て患者を含む“ヒト”での安全性及び有効性を証明すること、すなわち非臨床から臨床への橋渡し研究、いわゆるトランスレーショナル・リサーチである。ここでは、後に起こり得るヒトでの反応を如何に効率的かつ確度高く動物で予測・担保するかということが求められる。核酸並びに遺伝子医薬品等の研究開発においては、化学合成低分子医薬品の場合のそれとは異なり、今までのところそれに特化したガイドラインが必ずしも存在しないため、既存の関連ガイドラインを参考にしながらもケース・バイ・ケースでの対応が必要とされるのが現実である。

アンジェス MG は、大阪大学発ベンチャーとして1999年に創業して以来15年余りにわたって、核酸及び遺伝子医薬の領域での革新的医薬品の創出を目指して研究開発を進めている。昨年からは、創業時からの主要パイプラインである肝細胞増殖因子 (HGF) 遺伝子治療薬及びNF- κ B デコイオリゴ核酸に加え、DNA ワクチンの実用化を目指した研究開発も行っており、本年中旬には最初のDNA ワクチンプロジェクトについて臨床移行する計画である。

本講演では、これら遺伝子治療薬等のこれまでの研究開発における経験も踏まえて、動物からヒトへのトランスレーションの進め方・考え方について、バイオベンチャーとしての視点も加えながら実例を交えて紹介したい。

● ラウンドテーブルセッション 3 ●

原薬と添加剤の複合体は、原薬？製剤？ —原薬と製剤の融合技術とレギュレーション—

5月12日(金)
9:15～11:15

第3会場

オーガナイザー：米持 悦生(星薬科大学 薬学部)
山本 浩充(愛知学院大学 薬学部)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

これまで薬理活性化合物の物理化学的性質改善を目的とし、フリー体や塩といった原薬に関する研究および固体分散体やシクロデキストリン等を用いた製剤に関する研究が広く行われてきた。近年ではより難しい化合物の増加に対応すべく原薬物性研究と製剤化研究の連携が重要視され、原薬と製剤の垣根が低くなってきている。一方で何が原薬であり、何を製剤として扱うか？はレギュレーションの観点から重要であり、共結晶については2016年5月の物性・前臨床FGジョイントセミナーにおいて活発な意見交換がなされた。本ラウンドテーブルでは承認されている複数の特殊な製剤および新しい技術として注目を集めるcoamorphousやionic liquidなどについて、レギュレーション面も含めた研究成果について共有し、どのように原薬と製剤を区別することが適切であるのか議論する。

α -/ β -シクロデキストリンによるオパルモン[®]錠の安定化と機構解明

井上靖雄

(小野薬品工業株式会社 分析研究部)

Inclusion complex formation and stabilization of limaprost in the presence of α - and

β -cyclodextrins

Yasuo Inoue

(CMC Regulatory and Analytical R&D Ono pharmaceutical Co., Ltd.)

シクロデキストリン (CD) は環状のマルトオリゴ糖であり、分子内の疎水性空洞内に種々の疎水性ゲスト分子を取り込んで複合体を形成することが知られている。CD 類については、様々な薬物との複合体形成が研究されており、薬剤学・製剤学領域では、医薬品の可溶化、安定化といった製剤改良に応用されている。オパルモン[®]錠は循環器領域における経口投与可能な世界初のプロスタグランジン E₁ (PGE₁) 誘導体制剤であり、その主薬であるリマプロストアルファデクスは、PGE₁ 誘導体であるリマプロストの α -シクロデキストリン (α -CD) による包接複合体である。本製品は、PTP 包装から取り出した状態では高湿度下で分解が進行することが知られており、これまでに 2 回の処方改良を通じて安定性の向上に取り組んできた。しかしながら、医療現場で一包装された際、患者に提供後の環境によっては製品規格を超える懸念があり、高湿度下でのさらなる安定化が課題であった。様々な処方検討の結果、 β -シクロデキストリン (β -CD) を添加することで主薬の安定性が顕著に向上することを見出した。すなわち、リマプロストアルファデクスと β -CD を凍結乾燥後、さらに β -CD を加えて錠剤化することで、リマプロストアルファデクスが 30°C、75% R.H. という高湿度においても長期間安定となる製剤処方を開発し、2014 年に処方の一部変更を行った。また、凍結乾燥工程及び打錠工程で添加した β -CD によるリマプロストアルファデクスの安定化機構を考察するため、各種機器分析により、リマプロストと CD の相互作用、 β -CD が吸湿した水の分子運動性等を評価した。固体 NMR 等により、凍結乾燥体中におけるリマプロストと α -CD 及び β -CD の相互作用を調べた結果、 α -CD はリマプロストの ω 鎖を、 β -CD は五員環を包接し、リマプロスト/ α -CD/ β -CD の 3 成分包接複合体の形成が示唆された。リマプロストの分解は五員環部分の脱水反応により進行することから、 β -CD による包接が分解を抑制したと推察された。またリマプロスト/ α -CD/ β -CD の 3 成分包接複合体は、高湿度下においても極めて安定な非晶質状態を維持し、この効果はリマプロスト/ α -CD またはリマプロスト/ β -CD の 2 成分複合体では認められなかった。打錠工程で添加した β -CD については、 β -CD 中では水の分子運動性が低下しており、吸湿した水のリマプロスト分子への接触が抑制されてリマプロストの安定化に寄与したと推察された。オパルモン[®]錠は、上述したように主薬がリマプロストアルファデクスであり、 α -CD を含む原薬であったが、3 回目の処方改良では β -CD を添加した製剤化を行った。結果的に 2 種の CD が一つの医薬品に含まれることになったが、本ラウンドテーブルでは、このように 2 種類の CD を医薬品に応用した事例を紹介することで、CD の今後の医薬品への利用可能性を議論する際の一助となれば幸いである。

原薬形態としての共結晶と製剤中間体としてのコアモルファス

○溝口亮、我藤勝彦、平倉穰

(アステラス製薬(株)製薬技術本部物性研究所分析第1研究室)

Co-crystal as an API form and Co-amorphous as an intermediate of drug product

○Ryo Mizoguchi, Katsuhiko Gato, Yutaka Hirakura

(Analytical Science 1, Analytical Research Laboratories, Pharmaceutical Technology, Astellas Pharma Inc.)

医薬品開発、特に製剤化検討において、固体物性は様々な影響を与え得る。固体物性を医薬品に適したものとするためには、開発形態の選択に十分な検討を重ねる必要がある。昨今の医薬品開発においては、固体物性をコントロールするために、塩検討や結晶多形検討を行うことは極めて一般的になっており、各製薬会社がそれぞれ独自の手法によって最適化しているのが現状である。

近年、固体物性のコントロール手法として、新たに共結晶に注目が集まっている。共結晶は複数のコンポーネントから構成される結晶であり、塩とは異なり、主要な相互作用が水素結合によるものである。そのため、構成要素が電荷を帯びている必要がなく、塩と比較しても汎用性はより高いことから注目が集まっている。

昨今の医薬品開発において、最も課題となる固体物性は、難溶性であると言えよう。そのため、共結晶化によって改善が望まれる物性も溶解性と考えることができる。共結晶の溶解性は、コフォーマーの水溶性と相関することが知られており、水溶性の高いコフォーマーを用いることで、溶解性を改善した共結晶をデザインすることが可能である。しかし、水溶性の高すぎるコフォーマーによって調製された共結晶は、水への溶解の際に、瞬間的に極めて高い溶解度を示し、その高い溶解度が元のフリー体にとっての超過飽和状態となることから、瞬時にフリー体が析出してしまうケースがある。共結晶のデザインには、適切なコフォーマーを選択する必要がある。

一方、溶解性の改善のためには、様々な製剤技術がこれまでに用いられている。中でも、薬物の結晶状態を崩壊させる非晶質製剤は、可溶化製剤の選択肢の一つである。物理安定性に乏しい非晶質を安定化する工夫として、高分子などの不活性な担体中に、薬物を非晶質状態で分散させた固体分散体が知られており、効率的かつ汎用的な製造法が確立されている。一方で、固体分散体も万能ではなく、担体に由来する嵩高さや高い吸湿性が、製剤設計上問題となる。

近年、新たな非晶質の安定化手法として、コアモルファスが注目を集めている。コアモルファスとは、複数成分の低分子からなる非晶質体であり、単体の非晶質薬物と比較して、優れた物理的安定性を示す可能性がある。また、高分子などの担体を用いないことから、嵩高さや高い吸湿性等、担体由来の固体分散体の弱点を克服できる可能性が示唆されている。

本ラウンドテーブルでは、共結晶、コアモルファスの特徴や評価事例の他、FDA、EMA からの申請上の取り扱いに関するガイドラインに鑑み、共結晶とコアモルファスのあるべき取り扱いについて広く議論したい。

Coprecipitation 法で製した固体分散体は原薬か製剤か？

白木広治

(中外製薬株式会社 研究本部)

Is amorphous solid dispersion made by coprecipitation drug substance or drug product?

Koji Shiraki

(Research division Chugai pharmaceutical Co., Ltd.)

創薬におけるモダリティの多様化は新薬の創出確率の向上を図るためにも必然の流れとも言われているが、同時にその活性分子本体が複雑化し、その分子の物性に対して医薬品としての品質を確保しつつ機能を十分に発揮するレベルまで、何らかの改善処置を施す必要性が今後増加していくと考えられる。これまでの創薬・開発過程での薬剤学的な物性改善のアプローチにおいては、特に水溶性改善の目的で、分子レベルでの複合体化やマトリックス化が実践されている。具体例としては塩形成、共結晶化、包接化、固体分散体化等が挙げられ、こういった分子レベルでの複合体やマトリックスについて、これらが原薬か、製剤中間体かを明確に線引きしようとする場合には議論が巻き起こる。いずれにしてもこの定義により開発上の評価対象とその要件が異なることから、これらの物性を理解し、品質に影響を及ぼす要因を検討することが肝要である。また、この様な複合体やマトリックスの調製、製造においては、その分子特性に合わせて様々なアプローチが取られ、これまでの定義で言う合成工程、製剤工程のどちらでも同様の組成・形態の複合体、マトリックスを得ることが可能な場合もある。

本ラウンドテーブルでは、固体分散体に焦点を当てる。この技術は古くから製剤分野で検討され、その溶解性と吸収性が改善された実績は高い。また、主たる製剤的な製法として噴霧乾燥法、加熱溶融法が広く活用されている。しかしながら、固体分散体調製においてこれらの製法でカバーできない分子の性質を持つ場合もある。例えば、揮発性溶媒への低溶解性、熱への低安定性、高融点を持つ様な化合物である。このような性質の分子への固体分散体化の一手法として、Coprecipitation法の事例を紹介する。Coprecipitation法は良溶媒に化合物と高分子を溶解し、これを双方の貧溶媒に加えて同時に析出させ、固液分離、乾燥することで、固体分散体を製するものである。すなわち、合成の晶析工程とかなり類似しているため、合成プロセスの延長線上の手法で製することが可能である。この製法で製された固体分散体の特性や製法の特徴、上市例も踏まえ、原薬と製剤の定義はどうあるべきかについて議論の一助としたい。

● ラウンドテーブルセッション 4 ●

物理薬剤学と生物薬剤学のタッグによる 医薬品のall-in-one体内動態予測 ～創薬・創剤の最適化に向けて～

5月12日(金)
16:00～18:00

第3会場

オーガナイザー:前田 和哉(東京大学大学院 薬学系研究科)
内田 信也(静岡県立大学 薬学部)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

医薬品の体内動態の予測・最適化には、薬物の溶出・溶解挙動やDDSの評価を得意とする物理薬剤学領域の研究者と、トランスポーター・代謝酵素等分子論に長けた生物薬剤学領域の研究者が知を結集する必要があるが、現状では、個々の専門領域内での予測研究にとどまっている。日本薬剤学会は、両者が混在するハイブリッドな知を有する学会であるからこそ、本来は”薬剤からのall-in-one体内動態予測”が可能なはずだが、必ずしもお互いの接点をうまく持ててないのが現状である。そこで、本RTDでは、物理薬剤学と生物薬剤学の研究者が、創剤の予測・最適化に向けて、どのようなsituationで協調しうるか？協調のためにはどのような橋渡しが必要か？について議論を深めていきたい。

In vitro 実験に基づく CYP3A4/P-gp 基質薬物の消化管アベイラビリティ

予測モデルの構築を通じて考えたこと

高野順市

(杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター 薬物動態研究所)

Some opinions on the construction of prediction model for the intestinal availability of CYP3A4 and/or P-gp substrate drugs from the in vitro measurements with mathematical modeling

Junichi Takano

(DMPK Research Laboratory, Watarase Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., LTD)

経口投与された薬物は、製剤の崩壊、薬物の溶解、消化管上皮細胞を介した膜透過、代謝、トランスポーターによる輸送過程を経て門脈血中に到達する。これらの各素過程を適切に評価できなければ、医薬品の消化管吸収を精度よく予測することは不可能である。ヒト消化管においては、CYP3A4, 3A5をはじめとする代謝酵素や P-gp, BCRPをはじめとする排出トランスポーターの発現が認められており、経口投与された薬物の消化管吸収を制限していることが知られている。特に、CYP3A4/P-gp の基質薬物は上市されている医薬品の中に比較的高い割合で存在することから、これら医薬品の消化管アベイラビリティ(F_aF_g)の予測、さらには CYP3A4/P-gp の両方の基質における F_aF_g の低下に対する CYP3A4, P-gp の相対的な寄与の決定は、CYP3A4/P-gp 各々の機能変動時の消化管吸収率の変化を予測するうえで重要な情報となる。演者は東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室との共同研究により、CYP3A4/P-gp の基質薬物を複数対象として、Caco-2 細胞における経細胞輸送実験より P-gp の速度論パラメータ、CYP3A4 発現系を用いて CYP3A4 の速度論パラメータを実験的に算出し、データを統合した数理モデルによる解析から、薬物の F_aF_g を良好に予測可能なことを報告している(Takano J et al. (2016) Drug Metab Dispos 44:1808-1818)。しかしながら、一部の薬物、特に低溶解性薬物では F_aF_g を過小に評価する傾向が認められた。検討したところ、低溶解性薬物の消化管内における溶解挙動を適切に予測できていない可能性が考えられたが、消化管環境に由来する因子の影響、化合物及び製剤の特性を考慮する必要がある、薬物動態の知識・技術のみでは限界と言わざるをえない。リアルワールドにおける剤形を有する医薬品の投与を起点とした体内動態の all-in-one 予測を実現化するためには、物理薬剤学と生物薬剤学それぞれの部門の知を結集させ、連携することが不可欠となる。

一般に、代謝クリアランスの評価にはヒト肝臓由来の試料や発現系代謝酵素、消化管トランスポーターによる輸送クリアランスの評価には Caco-2 細胞やトランスポーター発現細胞などが用いられているが、これらは実験材料、実験条件の違いにより影響を受ける。そのため、予測方法を構築するためには実験方法を標準化し、そのデータに基づき数理モデルにより予測することが重要となる。また、CYP3A4 及び P-gp の代謝及び排出過程の in vitro クリアランスから in vivo クリアランスへ補外するために、各素過程の速度論パラメータの大きさが異なる複数の基質薬物を同時に評価することで、in vitro-in vivo 間の関連性を補正するというアプローチをとってきた。本講演では、薬物の消化管吸収の予測において、生物薬剤学サイドの視点から、CYP3A/P-gp のヒト in vivo における影響をユニバーサルに考慮した予測モデル構築の試みを紹介するとともに、その研究過程の中で課題として浮き彫りとなった点を皆様と共有し、リアルな医薬品の体内動態の予測精度を向上させるための話題を提供できればと思っている。

小野薬品工業における物性・製剤と薬物動態の連携

松村 直哉

(小野薬品工業株式会社 製剤研究部)

Efficient Integration of Pharmaceutical and Pharmacokinetics Research Works in Ono

Naoya Matsumura

(Pharmaceutical R & D, ONO Pharmaceutical Co., Ltd.)

医薬品として開発される化合物には、有効性や安全性、薬物動態、物性など、それぞれにおいて非常に厳格なクライテリアが求められる。一つの欠点を克服することで、別の視点では新たな欠点となることも多々ある。POCが確立していない早期段階では、できるだけ早く化合物の開発可能性を見極めたいところであり、全てのクライテリアを満たすために長期間の試行錯誤を繰り返すことは得策ではない。一方、放出制御技術や溶解性改善技術など、化合物の価値を高めるための製剤工夫が積極的に行われている。このような製剤工夫には限界もあるが、化合物の構造と同時に定まる特性（溶解性や膜透過性）を、その構造を変えることなく改善できる可能性を秘めている。すなわち、効果的な製剤工夫によって、医薬品開発の可能性を大きく切り開くことが期待される。製剤工夫を適切に選択するためには、候補化合物の吸収や体内動態特性を確認しながら放出制御や溶解性改善などの条件を設定していく必要があり、精度の高い薬物動態予測が必要不可欠となる。

薬物動態の予測は、吸収・代謝・排泄など種々の過程の積み重ねであり、精度高く予測するには幅広い知識や豊富な経験が必要である。当社においては、吸収過程を物性・製剤部門が予測しており、*in vitro*、*in vivo* 試験および *in silico* モデリングの複数の検討結果を用いている。本発表では、自社開発化合物を用いて実施した *in vitro* ヒト経口吸収率予測システム (D/P システム¹⁾)、イヌ PK 試験の経口吸収率および *in silico* モデル (GastroPlus, Simcyp, GUT framework²⁾) を用いた吸収過程のシミュレーション結果を示し、その予測精度について紹介したい。一方、吸収過程以降の体内動態予測は薬物動態部門が担当しており、より適切な製剤を設計するためには物性・製剤部門および薬物動態部門の緊密な連携が必須である。異なる2部門で実施された吸収過程と体内動態の予測を統合するシミュレーションツールの検討事例についても紹介し、精度の高い“薬剤からの all-in-one 体内動態予測”を獲得するための方法論について、皆様と議論させていただきたい。

1) Kataoka M. et al., Pharm Res. 2003 Oct;20(10):1674-80.

2) Sugano K., Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009 Mar;5(3):259-93.

● ラウンドテーブルセッション 5 ●

製剤-動態連携による創薬研究： 医薬品候補化合物の創出を加速する製剤-動態研究の新地平

5月13日(土)
14:00～16:00

第2会場

オーガナイザー：白坂 善之(東京薬科大学 薬学部)
保地 毅彦(アステラス製薬株式会社)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

微量で高い薬理活性を有する医薬品開発の追及に伴い、リード最適化におけるより精密な体内動態制御が求められている。したがって、創薬における薬物動態研究が、合成、薬効、安全性などの他部門と連携することの重要性は益々高まっている。こうした中、通例、開発ステージが上がった化合物に対して導入される製剤技術を、リード最適化に活用する試みが注目されている。DDSに代表される製剤技術を、候補化合物の体内動態制御に活用できれば、より効率的な創薬研究が可能になる。本セッションでは、製剤-動態連携研究が創薬を加速する新しい可能性として、製剤技術による薬物動態特性の最適化と、薬物動態研究に基づいた製剤設計の最適化の両視点に立ち、合成、動態、製剤の三極による革新的な提案と議論を行う。

創薬/創剤に挑む製剤-動態連携研究の新志向

白坂善之

(東京薬科大学 薬学部)

New challenges of pharmaceutical-pharmacokinetic collaboration in innovative drug development

Yoshiyuki Shirasaka

(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

コンビナトリアル合成から得られた新規化合物を、優れた物性、有効性、毒性/安全性および薬物動態プロファイルを有する医薬品候補化合物へと最適化する、いわゆるリード最適化は、効率的な創薬研究を実現させるために最も重要な過程である。特に、近年の微量で高い薬理活性を有する医薬品開発の追及に伴い、リード最適化のためにより精密な体内動態制御が求められている。したがって、SAR 情報や ADME 予測などに基づく薬物動態研究が、合成、薬理、安全性などの他部門と連携することの重要性は益々高まっている。こうした中、通例、開発ステージに上がった化合物に対して施される製剤技術を、リード最適化に活用する試みが注目されつつある。

晴れて開発ステージに上がった医薬品候補化合物は、原薬 (有効成分)としての能力を最大限に発揮させるために製剤化が施される。この段階で活躍するドラッグデリバリーシステム (DDS)などの製剤技術やそのノウハウを、リード化合物の体内動態や毒性/安全性の制御、すなわちリード最適化に適応しようという試みである。実際に、これまでに培ってきた製剤技術を駆使すれば、経口吸収性の改善は勿論のこと、臓器分布や消失半減期、さらにはタンパク結合に至る様々な体内動態プロファイルを効率的に制御できる可能性は十分にある。従来、開発ステージが主戦場であった製剤研究の新戦場を、薬物動態制御を巡る創薬段階に見出すことは可能なはずである。一方、通常の創薬研究では、設計、合成、評価のサイクルを繰り返すことで優れた化合物の創製を目指しており、低分子であれ中分子であれ高分子であれ、あくまで化学合成を絶対的基盤とした原薬至上主義であることは疑う余地もない。したがって、製剤研究が創薬に挑むためには、まず、創薬研究側が原薬至上主義を脱ぎ捨て、製剤研究の合理性を受け入れる必要がある。逆に言えば、製剤学研究者が、自らの技術により薬物動態の最適化と創薬の効率化に貢献できることを示さなければならない。これらの創薬戦略は、一部の企業では既に動きを見せ始めているようだが、本ラウンドテーブルセッションでの議論を皮切りに、改めてこの革新的な「製剤-動態連携」戦略を立案したい。

一方、「製剤-動態連携」戦略が活躍できる場は創薬研究だけでなく創剤研究の場にもある。例えば、臨床的にも商業的にも高い利点を有する放出制御製剤の設計にあたっては、対象薬物が初回通過効果、吸収部位、食事効果などに特異性を有する場合には、その放出制御化により消化管の生理的特性 (機能性タンパク質 (トランスポーターや代謝酵素)、pH、粘液層、水分量、絨毛構造など) やその部位差に起因した吸収動態変動を生じる可能性がある。したがって、適切な製剤設計や新たな製剤技術の開発には、薬物と基剤の物理化学的特性に加え、それらの薬物動態学的特性を考慮した統合的な検討が必要と考えられ、物理薬剤学/製剤学と生物薬剤学/薬物動態学とが架橋する「製剤-動態連携」戦略の重要性が強調される。

本発表では、本ラウンドテーブルセッションの討論主題「製剤-動態連携による創薬研究：医薬品候補化合物の創出を加速する製剤-動態研究の新地平」に関する序論として、上述したような「製剤-動態連携」研究が創薬/創剤に貢献できる新しい可能性について、薬物動態研究に基づいた製剤設計の最適化と、製剤技術による薬物動態特性の最適化の両視点に立ち、より挑戦的に提案したい。本ラウンドテーブルセッションが、日本薬剤学会から発信される革新的な創薬/創剤研究提案に繋がることを期待してやまない。

製剤・DDS 技術活用による創薬研究における新たな価値創造への挑戦

近藤 啓

(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

Challenge for New Value Creation by Application of DDS Technology in Drug Discovery Stage

Hiromu Kondo

(Astellas Pharma Inc., Pharmaceutical Research and Technology Labs.)

「くすり」という言葉から多くの人々は有効成分そのものではなく、錠剤やカプセル剤、あるいは注射剤といった「剤形」をイメージすることから、製剤・ドラッグデリバリーシステム (DDS) は医薬品の研究開発において患者に近い位置に存在しているといえる。低分子化合物を主成分とする従来の医薬品開発では、創薬研究者が薬理活性を有する化合物を探索し、動態・毒性研究者によって化合物の体内挙動、安全性プロファイルが特徴づけられる。その後、製剤研究者がその化合物を患者が服用できる剤形に仕上げ、製品化に至るといったスキームが出来上がっていた。そのスキームでは役割が明確であり、それぞれの研究者はそれぞれの役割を全うすることを求められ、その期待に応えてきた。患者に近い存在である製剤・DDS 研究者は、安定供給を可能にする製品化研究を展開し、ここでは製品を上市するための「成功」を求める検討を優先している。一方、創薬研究者は少しでも薬理効果が優れ、他とは異なる化合物を見出す探索研究を展開しており、ここでは「科学」を優先した検討を進めている。優れた医薬品を患者に届けるという共通の目標を有しているにも関わらず、研究の志向が異なる部分があるが、この相違も含めて従来の研究開発のプロセスが出来上がっていた。近年、Mass Medicine から Precision Medicine へと変化していく中で、革新的な低分子化合物を創製する難易度はますます高まっている。従来の医薬品開発スキームを駆使しても、時間的、経済的に許容される条件のもとで価値のある医薬品を創出することが困難になっている。創薬研究者、動態・毒性研究者、製剤・DDS 研究者がこれまでの役割の枠組みから一度離れて、イノベーションを起こすための効果的な新研究開発スキームを創り出す絶好の機会にあるのではないかと。例えば、製剤・DDS の適用により低分子化合物の有効性・安全性を高められるのであれば、製剤・DDS を前提とした探索研究を展開するオプションも考えられる。

創薬の研究対象が低分子化合物から New Modality へとシフトしている。ここで New Modality とは低分子化合物および抗体以外を指すことにする。New Modality の製品化においては、薬物治療を達成するために Mode of Action (MOA) が最大化され、患者にベネフィットをもたらすのであれば、一般的な経口、注射の投与ルートに拘ることなく、剤形は問われないことが多い。製剤・DDS 研究者の目線からすれば、様々な剤形にチャレンジする機会に恵まれることになるため、早期の段階から創薬研究者と連携し、目標とする製品プロファイル (Target Product Profile : TPP) を議論し、検討を進めることは意義深い。また、New Modality の多くは作用部位に到達するために何らかのデリバリー技術を求めることから、創薬研究と製品化研究の早期の融合は必然かもしれない。ペプチドなどの中分子医薬品の創薬研究では標的の難易度にもよるが、低分子化合物ほどスピーディかつ効率的にスクリーニングができないものの、いったんクライテリアを満たす物質が取得できれば、あとは製剤化が開発の律速になることから、中分子医薬品の創薬においても早期の段階から製剤・DDS 研究者が関与して MOA 最大化を達成する剤形のイメージを作り始めることが望ましい。また、New Modality の TPP 設定において動態・毒性研究者の参画は必須であると考えられる。Modality の動態と薬理効果、安全性を関連付ける評価は製剤・DDS 技術を創薬段階から適用して研究開発を進めるうえでカギとなるであろう。

製剤・DDS 技術を活用して創薬研究において新たな価値を創造するためには、「科学」と「成功」の両者を理解・追求するマインドをもって創薬研究者、動態・毒性研究者、製剤・DDS 研究者がそれぞれの専門性を強く発揮して研究開発に取り組むことが求められると推察する。

創薬における製剤技術の活用と今後の課題

長縄 厚志

(小野薬品工業株式会社 医薬品化学研究部)

Contribution of pharmaceutical technology in early drug discovery, and beyond

Atsushi Naganawa

(Medicinal Chemistry Laboratories, ONO Pharmaceutical Co., Ltd.)

一般に低分子創薬は、HTS等のスクリーニングからヒット化合物を見出し、そこから活性や動態特性、安全性等などの多面的な指標を同時評価しながら数百～数千の誘導体を合成し、最終的に医薬品として高次にバランスのとれた化合物に仕上げる、という流れで行われている。スピードが求められる創薬研究の中では、合成した個々の化合物を最適な原薬形態に仕上げて評価することは不可能であるが、一方でこのようなヘテロな多検体集団を如何に横並びで再現性良く評価するか、というのも創薬上の大きな課題である。特に多検体の誘導体合成は、通常数mg～数十mg程度で行われており、品質の制御も限定的で、結晶性の低いものや非晶質のものも多い。すなわち構造以外の面でも化合物間に違いが存在するのである。溶液を用いて行われる *in vitro* 試験などは別として、このような状況は有効性・吸収性の評価における過大評価・過小評価を招く原因となる。この問題に対して当社では、初期 *in vivo* 評価を水性可溶化した投与形態に統一することで対応している。これによって、カセットドージングによるスピードアップにも貢献できただけでなく、様々な変動要因が混在する創薬初期の化合物群に対しても、個々の最大吸収ポテンシャルでの評価に統一することができた。他方、溶液投与による過大評価の懸念に対しては、創薬後期には基準となる結晶性原薬の懸濁液による評価を行うことで、吸収性低下のリスクを見積もっている。

また、より密接な創薬-製剤の連携の事例として、当社で検討された局所投与型軟骨再生剤プロジェクトを紹介する。本プロジェクトは、関節患部における軟骨再生という薬効と、全身循環における血圧低下という副作用を分離することが課題であった。この課題を克服するために、関節患部への局所滞留型製剤というコンセプトを立案した。製剤的手法による化合物分子の会合体作成法を構築し、通常の化合物評価に加え、会合体安定性や薬剤放出性といった製剤的評価を加えた化合物最適化を行った結果、薬効につながる薬剤の患部滞留性・持続性の獲得と、血圧低下につながる全身循環への初期バーストの回避の両立した化合物を得ることに成功した。これにより、1回の投与で2～4週間の持続と、副作用に対する十分な安全域の確保を達成することができた。

最後に今後の創薬における新たな製剤技術への期待も述べたい。特定の臓器に化合物を選択的に曝露でき、汎用性のある DDS 技術は実現可能であろうか。特に脳血液関門で守られた中枢は限られた化合物しか拡散しないため、こと中枢性疾患に関しては実効性のある検証実験自体が困難な場合が少なくない。創薬初期のツール化合物は、薬物動態面や物性面で課題を抱えていることも多いことから、化合物を効率的かつ選択的に標的臓器へ輸送する方法があれば、これまで困難であった早期の標的検証実験を可能とするであろう。これは創薬研究のスピードアップのみならず、創薬の成功確率の向上にも大きく貢献するはずである。

● 薬学教育シンポジウム ●

日本におけるPharm D.制度の推進

5月13日(土)
9:00～11:00

第2会場

オーガナイザー:岩城 正宏(近畿大学 薬学部)
藤田 卓也(立命館大学 薬学部)

【シンポジウム趣旨】

日本のPharm.D.制度推進は、日本の薬剤師の地位向上につながるのみならず、アジア各国の薬剤師の地位向上につながるものとして、世界的にも注目されている。しかしながら、薬学教育は6年制になったものの、その教育内容は、未だ社会的に高く評価される薬剤師養成にかなったものはいない。本シンポジウムでは、現在の薬学6年制教育の問題点を洗い出した上で、日本の薬剤師が医療チームあるいは地域医療の中で真の職能を發揮できる体制の確立を目指して、計5人の演者から日本におけるPharm.D.制度の推進について講演していただき、日本のPharm.D.制度を再考し、推進する機会にする。

薬学教育シンポジウム「日本における Pharm D. 制度の推進」

AP-PEN の始動と薬学教育について

杉林堅次

(城西大学薬学部)

Start of Asia-Pacific Pharmacy Education Network (AP-PEN) and Our Contribution

Kenji Sugibayashi

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

2006 年度に薬剤師養成課程が 6 年になり多くの薬科大学・薬学部が 6 年制(薬学科)と 4 年制(薬科学科)の学科を設けてから 10 年強の歳月が経過し、6 年制学部の上に来る薬学専攻博士課程と 4 年制学部の上に来る薬科学専攻博士前期および後期課程も完成した。思い起こすと、新制度薬学教育課程を始めるにあたって、まず薬学教育モデル・コアカリキュラムが策定され、すべての薬科大学・薬学部はそれに従った教育計画を立てることになった。なお、この初期のモデル・コアカリキュラムは医学教育のそれを参考にしたと聞いている。しかし、初期のカリキュラムでは臨床の実情に合わない、内容が多く大学独自の教育ができない、と言った意見が多く、2013 年には改定薬学教育モデル・コアカリキュラムが提示され、薬剤師として求められる 10 の基本的な資質についても記述されることになった。より現実近づいたことで、歓迎するべきことと思う。

医薬教育のモデル・コアカリキュラムもまた改定を重ねている。薬学教育モデル・コアカリキュラムと比べてみると、医学教育のそれは国際動向を踏まえて作成されており、**outcome-based education** を骨組みとする近年の欧米諸国の動向も踏まえ、学生が卒業時まで習得して身に付けておくべき実践的能力(**competences**)を到達目標として、客観的に評価できる工夫が凝らされている。もちろん、薬学教育モデル・コアカリキュラムも **outcome-based education** を骨組みとするようになったが、世界各国の教育システムを参考にしたという記述はないし、その傾向もみられない。

例えば、日本の薬学教育では 4 年及び 6 年制を並行して走らせている。薬剤師を養成する薬学教育も薬学の研究者を育てる薬科学教育も同じ土壌でやるのが筋ではないのか。海外の薬学教育者に薬学と薬科学を並立した日本のシステムを説明することは極めて難しい。一方は、臨床や地域で活躍する薬剤師養成を、また、もう一方は、医薬品開発を担う技術者を育成すると説明しても、薬剤師が医薬品開発をも担うべきで、同じコースにすべきではないかという意見が返ってくる。また、米国の薬学は薬剤学の占める割合が極めて高いが日本はそうっていない。さらに、学部卒のタイトルは 4 年制及び 6 年制とも学士 (BS) である。米国では 6 年制修了者には Pharm D の学位を与える。韓国やタイなども同様に Pharm D に動いているが、我が国はそうではない。6 年制薬学部卒業生には **Pharmacist-Scientist** になってもらいたいとのご意見もあったが、現在は決してそうではない。6 年制修了者の多くは大学院に進学していない現状も明らかになっている。

我々は 2010 年から継続して **Asia Pacific Pharmacy Education Workshop** を開催して、それぞれの国さらには世界の薬学教育・薬剤師教育について議論している。昨年のマレーシアで開催された第 6 回大会では、これを発展させて薬学教育ネットワークとすることにし、**Asia Pacific Pharmacy Education Network (AP-PEN)** と名づけた¹⁾。ちなみに、次回の AP-PEN のカンファレンスとワークは、来年日本で行うことを計画している。

FIP の AIM (**Academic Instructional Membership**)²⁾ や AP-PEN に参加して、「世界標準の薬学教育」に向けてここ日本薬剤学会から発信できることを夢見ている。

1. <http://www.josai.ac.jp/news/20161102-01.html>

2. http://academic_institutional_membership.fip.org/

薬学教育シンポジウム「日本における Pharm D. 制度の推進」

ミシガン大学における PharmD の教育システム

爪 康浩

(ミシガン大学薬学部)

Educational System for PharmD at University of Michigan

Yasuhiro Tsume

(University of Michigan, Pharmaceutical Science, USA)

日本の薬学師教育も6年制になり、その新しい6年制教育を受けた薬剤師が社会に羽ばたいている。薬剤師教育が4年制から6年制へと教育制度が変わり、新たに追加された2年間の教育期間がどのように日本薬剤師の教育、トレーニングに反映し、技術と知識を高め、薬剤師としての職能を発揮しているのかを振り返る。アメリカにおける大学での PharmD 教育のカリキュラムを紹介し、すでに確立されたアメリカ薬剤師 (PharmD) の教育システムと日本の教育システムの6年制教育の比較 - 検討を行う。

アメリカの PharmD 教育システムは、すべて6年制と思われがちであるが、実はそうではない。即戦力となるアメリカの薬剤師つまり、PharmD の教育がどのように進められているのか、1大学の PharmD カリキュラムを通して、その一長一短を考える。

今回の発表では、アメリカ PharmD の教育システムの概要を紹介、ならびに、ミシガン大学 (University of Michigan) の薬学部のカリキュラムを例に PharmD 教育の詳細を提示し、ミシガン大学では、授業を通じてどのように学生を指導し、トレーニングをおこない、実習を経て、6年後には即戦力となる薬剤師、つまり PharmD を育てているのかを紹介する。このプレゼンテーションから、日本の6年制の薬剤師教育制度と、アメリカの薬剤師 (PharmD) 教育制度の違い、長所、短所を確認し、日本の PharmD 制度の推進のための未来を考える。

薬学教育シンポジウム「日本における Pharm D. 制度の推進」

日本における薬剤師の生涯学習の現状と課題

望月眞弓

(慶應義塾大学薬学部)

Current Status and issues of lifelong learning for pharmacists in Japan

Mayumi Mochizuki

(Keio University, School of Pharmacy)

2006 年から薬学教育 6 年制が開始されて 10 年以上が経過した。6 年制開始に先立ち作成された薬学教育モデルコアカリキュラム（以下、モデルコアカリキュラム）は、従来の創薬研究者養成も含めた薬学教育のためのものであったが、6 年制教育の拠り所として大きな役割を果たして来た。しかし、6 年制になっても基礎教育の比重が従来と変わらないことが課題とされ、2013 年に改訂モデルコアカリキュラムが作成された。

薬学教育が 6 年制となることで誰もが期待したのは、臨床現場での実習時間の確保と薬学生の臨床能力の向上にあったと言える。それまでの 4 年制教育では、病態や薬物治療に関する教育や実務実習の時間は限られており、薬剤師の養成教育として十分とは言えないところもあり、そのため 2 年間の就学年限延長によって、臨床教育の充実が図られるであろうという期待である。6 年制を卒業した薬剤師の臨床現場からの評価は概ね好評と言えるが、そうは言っても、即戦力としてはまだまだという声も多い。その原因の一つとして、参加型の実務実習とは言え、薬剤師の免許を有さない学生ができる実務実習には限界があるという点がある。そのため、4 年制の時代にあった医療薬学の修士課程の修了生の方が、実力が付いていたのではないかという意見をよく耳にする。これはまさに、資格を持って実践的な教育を受けられていたことが影響していると考えられる。

現在、日本では 6 年制終了後に、薬剤師としてより実践的な力をつけるために研修を積める 1~2 年のレジデント制度を持つ施設もあり、これを選ぶ薬剤師もいる。6 年制終了後の薬剤師の第一歩としてレジデントの位置づけは今後重要性を増してくるものと考ええる。一方で、6 年制教育が開始されたことは、それ以前の 4 年制の既卒薬剤師の生涯学習への意欲を増す促進剤にもなった。そもそも薬剤師は、日本薬剤師会薬剤師倫理規定第 4 条にも唱われているように、「生涯にわたり高い知識と技能の水準を維持するように積極的に研鑽する」ことが求められている。そうした中で、薬剤師の生涯学習を支援し推進する役割を担うため 1989 年に薬剤師研修センターが設立され、薬剤師に対する生涯学習の機会を提供し研修成果を認定するという事業を開始したことは画期的なことであった。しかし、単なるシール集めと揶揄する声も少なからず存在し、その実効性が求められてきた。その後、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会などが会員向けに生涯学習の機会を独自に提供するようになってきているが、いずれも現時点では知識の維持向上が中心となっている。これに対して、各種の専門薬剤師制度は知識のみならず実践力を問うものとなっており、知識を問う試験とともに、薬学的介入を行った症例の提示を求めることによって実践力が確認されている。

以上のように日本においては、薬剤師に対して様々な生涯学習の機会が提供され、その成果を認定する仕組みが存在している。本シンポジウムでは、それらの仕組みの代表例を紹介するとともに、それらの課題についても言及する。

薬学教育シンポジウム「日本における Pharm D. 制度の推進」

医療現場における医師と薬剤師、MD と PharmD、MD, PhD と PharmD, PhD

崔 吉道

(金沢大学附属病院)

Physicians and Pharmacists, MD and PharmD, MD, PhD and PharmD PhD in Clinical Practice

Yoshimichi Sai

(Kanazawa University Hospital)

安全で質の高い医療を担保する医薬分業の基本—医師が診断・処方し薬剤師が監査する—この原則を確実に実行する体制の確立と社会的な認知は核心的な課題である。近年、ドラッグラグの解消が進み、海外での使用経験が浅くきれ味鋭い薬剤が承認後早々に院内・院外で用いられる状況となり、病院内や保険薬局での調剤の重要性は益々高まっている。薬剤業務としても従来の処方せん調剤における服薬指導、入院患者への薬剤管理指導に加え、平成 24 年の病棟薬剤業務実施加算を機に薬剤師の増員が可能となり、薬剤投与後の効果と副作用のモニタリングや処方構築への参画等が多く多くの病院で急速に進み、薬物療法の有効性と安全性の担保、患者 QOL の向上に薬剤師が直接的な役割を担っている。さらに、昨年 6 月の厚生省令改正により、医療安全管理部門への薬剤師の専従配置、医薬品情報の整理、周知及び周知状況の確認の徹底並びに適応外、禁忌等の処方に係る確認及び必要な指導、未承認新規医薬品等を用いた医療への対応や、多くの病院で薬剤師が務める医薬品安全管理責任者の役割も大幅に強化された。すなわち、薬剤師は、①医師の処方した薬剤の使用が、未承認の医薬品の使用もしくは適応外又は禁忌等の使用方法に該当するか否かを把握し、②該当する場合には、薬学的知見に基づき、必要に応じて処方した医師等に対して処方の必要性や論文等の根拠に基づくリスク検討の有無、処方の妥当性を確認する。さらに①②の結果を踏まえ、必要に応じて処方した医師等に対して処方の変更等の提案を行い不適正な薬剤の使用は止める。医薬品安全管理責任者は、必要に応じて医師等に対する指導を行うとともに、各部署への通知や院内研修などを行う。つまり、「医師がいれば薬剤師は要らない」といった状況は病院内では全く当てはまらないことが求められ、既に特定機能病院の承認要件となっていることを前提に議論する必要がある。演者が考える PharmD 制度を日本で推進するためのポイントは、現状の国家資格としての薬剤師は、医療法や薬剤師法、診療報酬上の要件等、保険診療を担うための最低条件で、その先に制度化されている認定薬剤師や専門薬剤師に至るまでのギャップは大きく、安全で質の高い（国民の期待と現場の現実のずれの少ない）医療を推進していくためには、現状の薬剤師の更なるレベルアップが必要である点である。薬学教育 6 年制により実務実習が 22 週に延長されたが、医学教育における卒後 2 年間の初期研修に相当するレベルの薬剤師の臨床研修の制度化が必要である。本院の薬剤師は院内で「〇〇先生」と呼ばれている。病棟や外来での経験を積み適正な薬物療法に導いてくれる存在として認識されるうちに自然に「さん」から「先生」になっていくようである。PharmD の制度設計に当たっては、研修期間や項目も大事だが、エビデンスに基づく適正な医療の選択に関与し（ガイドラインに沿った機械的な選択に留まらず、多様な患者の思いや家族や社会と生き人生を全うするうえでの生きがい共感し支える人間性と倫理性、高度な専門知識に立脚した薬物療法の選択など）適切なアウトカムをもたらす能力など、実質的な臨床能力を担保する仕組みが必要である。さらに、医療制度等がめまぐるしく改正されるなかで、新規でかつ質の高い医療を切り開く人材となる PhD や PharmD, PhD の育成も極めて重要である。形だけでなく実践的な competency を備えた人材育成の制度を作りたいものである。

薬学教育シンポジウム「日本における Pharm D. 制度の推進」

Pharm D (大阪大学)コース

---臨床科学に貢献する Pharmacist-Scientist の育成を目指して

○藤尾 慈、前田真一郎、宇野公之

(大阪大学大学院薬学研究科)

Pharm D (Osaka University) Course: Human resources development for pharmacist-scientists as the
leaders in clinical sciences

○Yasushi Fujio, Shinichiro Maeda, Tadayuki Uno

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University)

大阪大学では、2013年4月より、Pharm D (大阪大学)コースをスタートしている。このコースは、薬剤師の質の保証を目的とする、従来のボトム・アップ型教育から抜け出し、グローバルに活躍できる薬剤師を育成しようとするものである。このコースを企画するにあたって、欧米の Pharm D 制度にしても必ずしも完璧な制度ではないとの認識のもと、それ以上の機能を付加することを目指した。例えば、米国の Pharm D 教育では臨床教育に重きを置くために、研究能力の育成が手薄になっているという批判がある。また、国によって教育制度、医療制度が異なることから、欧米の制度をそのまま我が国に導入することには慎重であるべきであろう。さらに、我が国には、我が国が独自に抱える問題があり、その解決に貢献することで薬剤師の社会的重要性がさらに認識されるであろう。そこで、

1. 卓越した臨床能力の涵養
2. 臨床研究の企画・実施能力の養成
3. 薬事行政に関する見識を持った人材の育成

という3点を柱とした我が国独自の教育コースを設立した。薬学部、医学部、医学部附属病院の「垣根を越えた教育コース」として運営しており、大学から「Pharm D (大阪大学)コース」の名称を用いることを認められた。発表では本コースの概要を紹介させていただくが、まだまだ誕生後間もないコースであり、皆様のご意見・ご指導を仰ぎたい。

● 医薬品包装シンポジウム ●

医療環境変化に対応した医薬品の容器・包装
～在宅医療、抗体医薬品を中心に～

5月13日(土)
9:00～11:00

第6会場

オーガナイザー:安東 幸弘(第一三共(株))

【シンポジウム趣旨】

本シンポジウムは、薬剤学を支える包装・情報に関し、専門の研究者・技術者が協議し、本学会会員に情報発信をおこなうことを目的に開催しています。近年、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品が多数上市されています。また、それらの多くは注射剤であり、利用場面も臨床現場から在宅での自己投与と多岐に渡っています。今回のシンポジウムでは、在宅医療の拡大や抗体医薬品の伸展といった現在の医療環境変化を踏まえ、医薬品メーカー、資材メーカー、医療関係者の方々から、これらに対応した医薬品の容器・包装という切り口で講演を実施していただきます。

医薬品用プレフィルドシリンジに求められる機能と最新動向

堀田 泰治

(大成化工株式会社 メディカル本部 メディカル開発部)

Latest trend and functionality required for a prefilled syringe in medical use

Taiji Horita

(TAISEI-KAKO CO.,LTD. Medical Division Medical Development Department)

近年、プレフィルドシリンジの市場は日本国内および欧米諸国を中心に年々増加傾向にあり、グローバル需要でみた場合、2017年に40億本/年、2025年には80億本/年まで伸びると推測されている。うち日本国内の需要割合は全体の10%程度であり、その関心の高さがうかがえる。

プレフィルドシリンジに求められる機能として、注射剤を保護するための優れた保護性が求められる。そのためプレフィルドシリンジの開発においては、使用する材質の選定や製造方法、管理方法等、様々な角度から慎重に検証する必要がある。

また医療従事者の立場からみて、患者に安全、確実に投与するための優れた使用性が求められ、そのデザイン、製品構造についても深く追求する必要がある。最近では在宅医療の普及により患者自らが投与する機会が増え、益々その要求は高まっている。

例えば、患者がより簡単に投与できるよう工夫した投与補助具やオートインジェクター、投与時の注射針による針刺し事故を防止するセーフティ機構、さらには注射針を必要としない無針注射器なども開発され、これらは患者のQOL向上に寄与している。

そこで本講演では、プレフィルドシリンジに求められる機能について具体的な評価データをもとに紹介するとともに、新機能商品の開発状況含め市場の動向について紹介する。

抗体医薬品における自己投与デバイスの開発

水上 佳也

(中外製薬株式会社 製薬本部 生産工学研究部)

Self-injection medical device development for monoclonal antibody-containing medicinal product

Yoshiya Minakami

(Production engineering department, Pharmaceutical technology division, Chugai pharmaceutical co., ltd.)

1. 抗体医薬品を取り巻く環境

抗体はがんや関節リウマチ、クローン病のような自己免疫疾患をはじめとしたさまざまな病気に対する主要なバイオ医薬品となり、市場が拡大している。抗体は分子量が約 150,000 の蛋白質であるが、その抗原に対する高い特異性と親和性を有する一方で、抗原以外には作用しないことから、高い効果と少ない副作用を両立させる特徴を有する。現在、抗体医薬品の成功と市場拡大に呼応して全てのメガファーマが抗体医薬に注力しており、抗体医薬品の開発は熾烈となっている。

2. 投与デバイスを取り巻く環境

抗体医薬品はその性質上注射剤が一般的である。近年、アンプルやバイアルといった剤形から、プレフィルドシリンジ(PFS)やオートインジェクター(AI)といった利便性の高いコンビネーション製品が増加している。一方、皮下注射における投与量は一般的に約 1 mL が上限とされていることから、投与間隔を延ばすために抗体を高濃度化する必要がある。本演題では、コンビネーション製品開発時の課題と利点について紹介する。

3. コンビネーション製品のレギュレーション

FDA から 2016 年 2 月にコンビネーション製品の開発に新しいガイドラインが発行され、人間工学 (Human factor engineering) に基づき Usability test を実施し、使用者が確実に使用できることをバリデーションすることが求められている。一方、日本では薬事法が改正され、「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」が 2014 年 10 月に通知された。副構成体としての機械部分の不具合報告が承認済みコンビネーション製品を含めて製造販売業者に義務付けられており、適切な設計管理が求められている。

4. 投与デバイスの開発事例：アクテムラ®皮下注 162mg

アクテムラ®皮下注は、患者・医療従事者の利便性向上を勘案し、コンビネーション製品として PFS 及び AI の形態で上市している。アクテムラ®皮下注は 180 mg/mL と高濃度抗体製剤であり粘度が高いために、手が不自由な関節リウマチ患者さんにとって、PFS では自己投与がしにくいことが想定された。そこで、PFS に加え、注入ボタンを押した後は自動で薬液が注入可能で、カートリッジ等のセットが不要、且つ、ディスプレイブルタイプである AI を、自己投与用デバイスとして選定した。本演題では、AI の開発コンセプトや使用時のリスクアセスメントを例にとり、その開発事例を紹介する。

バイオ医薬品の包装容器への課題や要望
—臨床施用や患者自己注射の視点から—

鎌田 泉

(国家公務員共済組合連合会三宿病院 治験管理室)

Package design of Biomedicines for adequate use or patient's self-injection

Izumi Kamada

(Clinical Research Division, Mishuku Hospital)

日常生活における一般消費財と比較して、医薬品の容器や包装がいかに重要であることを医療従事者は業務を通して痛感している。様々な取り組みを重ねても医薬品による事故を完全にゼロにすることはできず、外観や名称の類似がなければ未然に防げたという事例が、今日も何処かで発生しているかもしれない。ここでは、剤形や包装・容器の視点で、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品に関して考察してみたい。

【注射薬の剤形と使い勝手】バイオ医薬品には患者自らの注射行為（在宅自己注射）が認められている医薬品が含まれる。インスリン製剤がその代表であるが、近年、こうした医薬品の種類が急激に増加している。注射手技の患者指導は看護師が行うことが多いが、薬剤師が指導を分担することも多い。薬剤師として患者指導に従事してきた経験から、注入器の形態など剤形に関する事、容器としてのプレフィルド・シリンジ製剤への要望、診療報酬における在宅自己注射関連の制度などについて、バイオ後続品（BS）も含め、実例を挙げて解説したい。

【医薬品の剤型・包装と情報提供】バイオ医薬品の多様性から、患者自己注射の有無も含め剤型にはバリエーションがあり、発売後も剤型改良の取り組みが継続されることが多い。剤型変更などに伴う製品情報（疾病の解説、症例選択基準や用量設定、製剤の取り扱いや保管方法、高額療養費制度など患者負担の解説、等々）の収集・整理も薬剤部門の重要な業務である。医療現場における情報整理の状況を紹介する。

【医薬品購入管理における課題】バイオ医薬品は高額な製品が多く、医療機関における購入管理には苦勞が多い。最大の課題は未使用で廃棄になる医薬品の問題である。包装単位が原因で未使用廃棄につながる事例および対処方法を提示する。

● SNPEE 2017 ●

Glocal Pharmaceuticals ～那由多の可能性を世界へ～

5月13日(土)
14:00～16:00

第6会場

オーガナイザー：鶴留 優也(九州大学 薬学研究院)

【シンポジウム趣旨】

薬剤学に関わる学生の研究室・大学間を超えた活発な交流と、口演能力や講演会運営スキルを涵養することを趣旨として、年会において学生主催シンポジウム「SNPEE (Student Network for Pharmaceutics Education and Evolution)」を開催します。本年度で12回目の開催となるSNPEE2017は、“Glocal Pharmaceuticals～那由多の可能性を世界へ～”を主題としております。将来の薬剤学発展を担う学生による研究内容を、幅広い研究分野の薬学生とともに議論し合い理解を深めていき、活発なシンポジウムを築きたいと考えております。

今回のシンポジウムでは、例年のSNPEEと同様「研究に対する思いや自身の夢を交えた熱意ある発表」であることに加え、「多分野の聴衆を意識して分かりやすい発表」を演者に心がけていただく予定です。本シンポジウムでは最優秀発表賞のほかに、質疑の活発な研究室グループにMost Impressive Laboratory賞を表彰いたします。本シンポジウムで得られる知見や経験が、それぞれの学生の成長を促し、今後の薬剤学の発展に貢献することを期待しております。最後に、今後の薬剤学の発展を担う若手研究者の方々のご参加を心よりお待ちしております。

SNPEE 2017 「Glocal Pharmaceuticals ～那由多の可能性を世界へ～」

音響混合法と薬剤含有一体型デバイスの組み合わせによる吸入粉末剤の開発

○田仲涼真¹, 服部祐介^{1,2}, 芦澤一英², 大塚誠^{1,2}

(¹武蔵野大・院・薬科学, ²薬学研究所)

Development of dry powder inhaler formulation by a preparation to utilize the RAM and drug-containing integrated device

○Ryoma Tanaka¹, Yusuke Hattori^{1,2}, Kazuhide Ashizawa² and Makoto Otsuka^{1,2}

(¹Graduate School of Pharm. Sci., ²Res. Inst. of Pharm. Sci., Musashino University)

【背景】吸入剤は薬理活性成分 (API) を微細な粉末や液滴として吸入する製剤であり, 主に肺・気管支の疾患部位に対する局所作用, あるいは肺からの移行による全身作用を目的としたものが広く用いられている. 我々は吸入剤の中でも最も利便性の高いとされる吸入粉末剤 (DPI) に注目した. DPI は吸入動作により標的患部に API を送達させるため, 粒子径の大きなキャリアの表面に微粒子化された API を付着させた複合粒子 (Ordered Mixture, OM) の形成が重要である. 即ち, 粒子に対し非侵襲的で極めて効率的な微量薬剤含量製剤の混合均一性が求められている. しかし, 粒子径, 密度の異なる粉体同士の混合, OM の形成は従来の混合方法では扱いにくい. さらに DPI の特徴として API やその他添加剤の含量が同じであっても, その製造法, 薬剤の充填法, また吸入デバイスの特性によって臨床での作用が大きく異なることがあり, 安定した生産システムの構築が必須とされる. 本研究では DPI の混合方法として共振音響混合法に注目し, (1) 得られる混合粉末の製剤学的な評価, (2) 近赤外ケモメトリックス法に基づく混合プロセスのモニタリングと解析, (3) 薬剤含有一体型デバイスの組み合わせによる新規吸入粉末剤の開発を検討した.

【実験】(1) キャリア粒子と API で OM を効率よく調製できる最適な振動加速と共振周波数を検討するため数値シミュレーション, 及び Lab RAM (RAM, Resodyn) と一般的な混合方法 (V 型混合機) で比較・評価を行った. 評価には HPLC (Shimadzu) を用いた含量均一性試験により行った. また, Raman マッピング (nano photon) で API の分散均一性を確認した. (2) 調製した有効成分を含む混合粉末について近赤外スペクトルを MicroNIR (Viavi Solutions) を用いて測定し, 部分最小二乗回帰法 (PLSR) により有効成分含量の検量モデルを構築した. 作製したモデルおよび, RAM による混合プロセスの Real-time 近赤外スペクトルを用いて, 含量の予測を行った. (3) RAM を用いた製造法 (特許出願済) により作製したアドエア 250 ディスカス 60 吸入用 (AD, GSK) と同等の成分比で試料を調製した. 薬剤は, 大和製罐株式会社と共同で開発した新機構の薬剤含有一体型ディスク吸入デバイス (DTH-02) に充填した. AD, DTH-02 の充填試料の飛散性を比較するため, アンダーセンカスケードインパクター (COPLEY) を用いて空気力学的粒度分布試験を実施した.

【結果・考察】試料は 2 種類の API (含量 2wt%以下), 粒子径の大きく異なる 2 種類の添加剤を含み, 理想的な混合の実現は容易ではないが, RAM は一般法と比較し, 各粒子が OM を形成しやすいことが確認された. 近赤外によるモニタリングでは, 数十秒単位で理想混合状態に近い均一な状態に混合されていることが確認された. そして新機構 DPI デバイスと組み合わせることで既存製品と同等の空気力学的粒度分布が示された. RAM は共振振動による混合であるため粉体粒子に対し剪断力が加わらず, 非侵襲的に均一混合を高速で実現し, かつ, 生産規模のスケールアップが容易であることが示唆され, DPI の製造工程において重要な働きをすることが示された. 近年では連続生産システムなど医薬品のプレミックスにおける均一性が問題視されているため, センシティブな試料に対してもこのような混合を実現する技術は更なる応用が期待される.

光スイッチプローブ DDS を応用した新規動脈硬化診断法の開発

○成田雄大^{1,2}、清水広介^{1,2}、間賀田泰寛²、小川美香子³、奥 直人¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、²浜松医科大学 光先端医学教育研究センター、
³北海道大学大学院 薬学研究院)

Novel diagnosis of atherosclerosis based on a delivery system of optical switching probe

○Yudai Narita^{1,2}, Kosuke Shimizu^{1,2}, Yasuhiro Magata², Mikako Ogawa³, Naoto Oku¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,

²Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine,

³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

動脈硬化は自覚症状を呈することなく進行し、突として致命的な障害である脳梗塞や心筋梗塞を惹起することから、早期発見が特に望まれる疾患である。動脈硬化病巣を形成するプラークのうち、過度の炎症反応によって粥腫の破綻が起こりやすいものは不安定プラークと呼ばれ、この形成は動脈硬化性疾患の発症と高い相関性を示すことから、不安定プラークを早期に発見することは、疾患の発症ならびに重症化を回避するのに非常に有効である。しかし現状では、疾患部位の形態学的変化を捉える超音波や X 線 CT、MRI による診断では、不安定プラークの同定が困難である。そこで我々は、分子イメージングの手法を応用し、検出信号をオフからオンへ切り替え可能な光イメージングを導入することで、プラークの不安定化という質的变化を捉える新たな動脈硬化診断法を考案した。研究戦略としては、プラークの不安定化に関与するマクロファージの特異的検出を行うこととし、①マクロファージの内在性酵素の活性により検出信号がオンとなる近赤外光スイッチプローブの開発および②リポソーム DDS を利用したマクロファージへの効率的な送達技術の構築を行い、この2つのシステムを融合した光スイッチプローブの DDS による動脈硬化診断法の開発を試みた。

スイッチ機能を有する分子プローブとして、ペプチド鎖をリンカーに近赤外蛍光物質インドシアニングリーン (ICG) 2 分子を結合し、リポソーム内酵素カテプシン B 認識部位をもつ Peptide-ICG2 を合成した。Peptide-ICG2 は等量の ICG と比較してはるかに低い蛍光強度を示し、蛍光の自己消光の誘導が確認された。またカテプシン B を作用させることで、経時的な ICG 由来の蛍光の上昇を示し、かつ阻害剤の存在下で自己消光を保ったままであったことから、酵素特異的な蛍光スイッチ機能が確認された。続いて、マクロファージへの効率的な送達を可能とする DDS キャリアの創製を行った。マクロファージは、アポトーシス細胞の表面に露出したホスファチジルセリン (PS) の認識を介して貪食作用を示すことが知られているため、PS を構成脂質に含有した PS リポソームを調製した。マウスマクロファージ様 RAW264 細胞へのリポソームの取り込みを調べた結果、PS を含まないリポソームでは、RAW264 細胞とマウス内皮 2H11 細胞への取り込みの違いがなかったのに対し、PS リポソームは、RAW264 細胞へ選択的に取り込まれることが示された。次に Peptide-ICG2 の PS リポソームへの封入を行った。Peptide-ICG2 は、リポソーム内外の pH 勾配を利用したリモートローディング法を利用することにより、PS リポソームに効率よく封入でき (P-ICG2-PS-Lip)、また血清中での Peptide-ICG2 の非特異的な自己消光の解除を回避できることが示された。さらに調製した P-ICG2-PS-Lip を RAW264 細胞に添加したところ、時間依存的に ICG 由来の蛍光強度が上昇した。最後に動脈硬化モデル動物を用いた動脈硬化巣の光イメージングの検討を行った。動脈硬化モデルである ApoE ノックアウトマウスおよび WHHL ラビットに P-ICG2-PS-Lip を静脈内投与し、近赤外蛍光イメージングを行った結果、大動脈弓および胸部・腹部大動脈に形成された動脈硬化巣における ICG の蛍光が観察できた。

以上の結果から、蛍光プローブの酵素選択的な光スイッチ機能とリポソームによる効率的なプローブ送達技術により、動脈硬化巣の光イメージングに成功した。現在、サル動脈硬化モデルにおいて、病巣部位の信号を体外から検出する検討を行っており、簡便かつ非侵襲的なイメージング診断法の確立、さらには実用化に向けた研究を進めている。

概日時計の分子機構を基盤にした腫瘍細胞への薬物送達の効率化と 新規抗炎症薬の探索

○鶴田 朗人¹、松永 直哉^{1,2}、楠瀬 直喜¹、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

(¹九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野、²グローバルヘルスケア分野)

Circadian clock-based improvement of drug delivery to solid tumors
and exploration of novel anti-inflammatory drugs.

○Akito Tsuruta¹, Naoya Matsunaga^{1,2}, Naoki Kusunose¹, Satoru Koyanagi^{1,2}, Shigehiro Ohdo¹

(¹Department of Pharmaceutics and ²Glocal Health Care Science,
Graduate School of Pharmaceutical Science, Kyushu University)

細菌からヒトに至るまで、地球上の多くの生物の生体機能には約24時間を1周期とする概日リズムが認められる。これらの概日リズムは時計遺伝子群によって構成される転写・翻訳フィードバックループ機構によって制御され、酵素、受容体、トランスポーターなどの様々な機能性タンパク質の発現に概日リズムを生じさせる。また、これら概日リズムは薬の効果や副作用の発現にも影響を与え、薬の効果や副作用にも影響を及ぼす。時間薬物治療とは薬物の至適投与タイミング(一日の中での時刻)を設定することで、効果を最大に副作用を最小にすることを指向した薬物療法である。一方、時計遺伝子は様々な疾患の発症や病態にも影響を与えることから、近年では分子時計の機能に着目した病因解明の基礎研究やその臨床応用も試みられている。

ドラッグデリバリーシステム(DDS)技術の進展によって、薬物の体内動態は時間的・空間的に制御可能になりつつある。特に、がん細胞の膜表面に発現するタンパク質は、その機能的な解析のみならず選択的な薬物送達を行うための標的分子としても盛んな研究が行われている。トランスフェリンレセプター1(TFR1)は、様々な腫瘍細胞において高発現しているが、我々は時計遺伝子と転写因子 c-Myc との相互作用によって、腫瘍細胞における TFR1 の発現が概日リズムを示すことを見出した。また、この発現リズムを指標に、Colon26細胞を移植した担がんマウスに対してオキサリプラチン(L-OHP)を封入したトランスフェリンリポソーム(Tf-Lipo-L-OHP)を投与したところ、L-OHPの腫瘍細胞内への送達量は TFR1 の発現が高値を示す時間帯において増大することを明らかにした。これらの結果から、腫瘍細胞での TFR1 の発現リズムを指標にしたトランスフェリンリポソーム製剤の投薬時刻の設定は、がん細胞への薬剤送達をより効率化できる手段になり得ると考えられた。

一方、化合物ライブラリーを基軸にした創薬プラットフォーム事業の展開によって、大学等のアカデミア研究から新たな医薬品シーズとなる化合物の探索が試みられている。我々は、時計遺伝子の機能不全に伴う慢性炎症が、腫瘍形成やメタボリックシンドロームの発症につながることに着目し、この予防法および治療法を開発することを目的に、炎症反応の概日リズム形成に関わる因子 X を同定した。上記の化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングの結果、因子 X に対して阻害効果を示す新規抗炎症化合物の探索に成功した。現在構造の最適化により、探索した化合物の効果増強と作用メカニズムの解析を行っている。

本シンポジウムでは、概日時計の分子機構を基盤にした腫瘍標的製剤の効果的な投与方法や創薬研究の新たな応用について紹介する。

SNPEE 2017 「Glocal Pharmaceuticals ～那由多の可能性を世界へ～」

中枢薬剤学-Connecting the dots

立川正憲

(東北大学大学院薬学研究科)

CNS Pharmaceuticals-Connecting the dots

Masanori Tachikawa

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)

海外での研究経験を模索中に、英語ヒアリングの勉強のためにと深夜に視聴していた You tube で、アップル社創設者の1人であるスティーブ・ジョブズ氏のスタンフォード大学卒業式でのスピーチに当たった。感銘を受けた。以下は、その一節である。「Of course, it was impossible to *connect the dots* looking forward..., but it was very, very clear looking backwards 10 years later. Again you can't connect the dots looking forward. You can only connect them looking backwards, so you have to trust that the dots will somehow connect in your future.」そこで、私は当時の自分のテーマに直結してすぐに結果が見えるものでなくとも、海外の研究室で点を一つうってみようと思つたと直感的に決めた。

薬剤学(Pharmaceutics)は、生体メカニズムの生物学的解明から、薬物動態の数理解析、製剤の物理化学に至るまでの、いわゆる学際的研究(Interdisciplinary research)の上に成り立っている。その意味で、薬剤学は外で創られた革新的技術や生物学的発見をも巧みに融合し、洗練されてきた素晴らしい学問だと思う。私は、幸運にもこの学際的風土を背景に持つ薬剤学に身を置く機会を頂いたことで、まだまだひよっこの研究キャリアーであるが、これまでに日本だけでなく海外において異分野の一流の研究者との出会うことができた。今から8年ほど前に、カナダと米国の分野の異なる研究室において研究させて頂いた際に、特に異分野の研究者間の交流は実に盛んであり Nature や Science などの国際一流誌に受理されるような最新の情報をランチセミナーでリアルタイムに入手可能できる風通しのよさには、驚愕した。この経験を通して、ものの見方・価値観や研究の進め方に至るまで、さまざまな刺激を受けることができたと思う。実際に異分野研究の接点で、いつも思いがけない発見やブレイクスルーが生まれるという歴史的事実を目の当たりにした。その時、そもそも、私には何ができるかと自問自答した。未だに結論は出ていないが、ファーマコキネティクス畑で学んできた強みを土台にして、外部領域と薬剤学の接点、能動的ドラッグデリバリー、薬剤学に関わる生体分子機構をキーワードに、10年20年先の健康福祉にどのように貢献できるかを考えながら、研究を進めていきたいと誓った。

私は中枢薬剤学をキーワードに研究を進めてきた。学部時代に取り組んだマウス血液脳関門(Blood-brain barrier)のクレアチン輸送担体機能解明(*J Cereb Blood Flow Metab* 22:1327-35, 2002)は、10年以上前に予想した機能欠損を示す、本邦初のクレアチン脳欠乏症の症例が見つかり、いま治療研究に取り組んでいる。カナダの研究室でその最先端研究を目にしたヘミチャネルは、少なくとも *in vitro* の実験結果から病態BBBの輸送制御を担うことが分かった (*J Pharmacol Exp Ther* 353:192-200, 2015)。海外で雑談にでてきたプラズマ(物質の第4の物理化学的状态)は、生体において能動的な物質輸送を惹起するかもしれないことも分かってきた(日本薬学会第31年会発表)。冒頭に引用したスティーブ・ジョブズ氏の言葉 *connecting the dots* は、本当かもしれないと思っている。本講演では、これからの薬剤学を支える研究者の金の卵である学生の皆様の研究キャリアーの参考になればと、私の考える中枢薬剤学の学際的研究と今後について紹介させて頂きたい。

● 年会特別企画 ●

熊本地震における医療支援活動の経験から ～保険薬局による支援の在り方を考える～

5月11日(木)～13日(土)

ポスター会場
(ホール棟 B1F 第1展示場)

演者: 稲葉 一郎(株式会社ハートフェルト)

2016年の熊本地震では2回の最大震度7の地震に見舞われました。(株)ハートフェルトの稲葉一郎氏は災害直後から現在に至るまで、熊本県薬剤師会の常務理事として、また、南阿蘇地域で保険薬局を運営する代表者として、積極的に被災地の支援をしてこられました。

今回、3枚のポスターで災害時における薬剤師の支援、また支援活動から見えてきた問題点について発表されます。ポスター①では、迅速な初動活動と評された熊本県薬剤師会の支援体制の実際について、ポスター②では、大きな被害を受け、交通が分断された南阿蘇における災害支援とその際に生じた問題点について、さらに、ポスター③では災害拠点薬局について、その在り方や活動のための法の整備の必要性について説明されます。いつでもどこでも起こり得る災害時に、薬剤師・薬学研究者がどのような支援をすべきか、一緒に考える場にしていただきたいと思います。

公益社団法人日本薬剤学会
会長 今井 輝子

年会特別企画

熊本地震における医療支援活動の経験から ～保険薬局による支援の在り方を考える～

稲葉 一郎

(株式会社ハートフェルト)

Medical Support Activities in The 2016 Kumamoto Earthquake -Future Role of the Health Insurance Pharmacy Approach- Ichiro Inaba

(Heartfelt Co., Ltd)

2016年4月に発生した熊本地震では、14日に熊本県熊本地方でM6.5、最大震度7、その後16日未明に熊本地方でM7.3、最大震度7を記録した。一連の地震活動において震度7が2回観測されるのは、1996年に現在の気象庁震度階級が制定されて以来初めてで、余震は4,000回を超えている。

(平成29年2月23日現在 気象庁発表データより)

災害時における薬剤師の支援活動では、薬剤の調達や仮設調剤所の立ち上げが必要だが、今回の薬剤師会の初動は極めて早かったと多団体から評価を頂いている。これは阪神・淡路大震災、東日本大震災、広島土砂災害と時代とともに医薬分業が進展し、大規模災害における薬剤師の活動環境範囲が広がった事、また東日本大震災を機に、薬剤師派遣形態がボランティアから防災協定による都道府県からの正式要請となり、日本薬剤師会として災害に対する支援活動が組織化され、有機的な活動が可能になった事等が要因と考えられる。(熊本に入った支援薬剤師の延べ人数: 県内304名、県外1657名 合計1961名) さらにモバイルファーマシー (MP) を早期から活用できた事も大きく貢献している。ポスター1では、熊本県薬剤師会の支援体制の実際について報告する。

熊本地震で大きな被害を受けた地域の一つに南阿蘇がある。南阿蘇は元々高齢化の著しい医療過疎地であるが、交通アクセスの分断により孤立化し、地域有床病院の機能麻痺も大きく影響して、かなり厳しい状況にあった。私は弊社が南阿蘇で薬局を運営しており、また熊本県薬剤師会常務理事という立場から自ずと支援体制に入り、地震発生後43日間(4月18日～5月30日迄)、県外から南阿蘇に入った支援薬剤師(計116名)の災害薬事コーディネーターとして活動した。ポスター2では、南阿蘇支援の実際と、その際に発生した問題点と課題について考える。

東日本大震災後、厚生労働省と日本薬剤師会が作成した「薬剤師のための災害対策マニュアル」では、“災害拠点薬局”という単語が出てくるが、内閣府が定める災害救助法の中には、保険薬局に関する記載がない。よって現行法のままでは保険薬局が災害拠点薬局として災害処方箋を応需するのは難しい。つまり法の壁が存在するという事である。今回南阿蘇地域の保険薬局は、平時業務に加え災害支援活動にも参加し、開局時間延長や休日返上を余儀なくされた。薬剤師、事務員の負担も大きかった。今後は救護所やMPだけでなく、地域の医療機関や保険薬局においても、支援薬剤師が活動できるよう法の整備を図る必要がある。また、今後起こりえる南海トラフ等の大地震に備え、災害拠点病院前の保険薬局のあるべき姿についても検討が必要である。災害拠点病院である熊本赤十字病院のそばにある当社の薬局は、熊本県薬剤師会の依頼を受け、4月18日～5月6日の19日間、開局時間を延長(朝8時～20時まで)し、休日も返上して災害処方箋を応需した。しかし持ち込まれた処方箋は予想よりもはるかに少なく(平日1.5枚、土日祝3枚)休日を返上してまで対応する必要があったのか疑問である。災害により、病院と保険薬局の連携した支援活動が必要になる状況は想定外であったため、白紙の状態から、災害処方箋の様式とその流れ等について打ち合わせを重ねた。災害処方箋の取り扱いに関する明確な見解の無いまま調整は難航した。結果、要した時間と労力を考えると、有機的な連携だったとは言えない。また、応需した災害処方箋の精算は未だ行われていない。

ポスター3では、災害拠点薬局の在り方を考える。

● ランチョンセミナー ●

5月11日(木) 12:15~13:15

ランチョンセミナー1-2 第2会場

ランチョンセミナー1-3 第3会場

ランチョンセミナー1-4 第4会場

ランチョンセミナー1-5 第5会場

ランチョンセミナー1-6 第6会場

5月12日(金) 12:30~13:30

ランチョンセミナー2-3 第3会場

ランチョンセミナー2-4 第4会場

ランチョンセミナー2-5 第5会場

ランチョンセミナー2-6 第6会場

5月13日(土) 12:45~13:45

ランチョンセミナー3-3 第3会場

ランチョンセミナー3-4 第4会場

ランチョンセミナー3-5 第5会場

ランチョンセミナー3-6 第6会場

ランチョンセミナー 1-2

Producing and Characterizing High Performance Nanomaterials for BioPharma Industry

○Yang Su¹, ○Kenkich Sasaki²

(¹Microfluidics International Corporation, ²Particle Sizing Systems Japan Co., Ltd.)

Nanomaterials have, and will continue to have, revolutionary impact on the biopharma industry. The integration of scalable manufacturing and characterization technologies permits the development and manufacturing of high performance nanomaterials such as various drug delivery systems and biological systems. These small particles can overcome various transport barriers to deliver either or both hydrophobic and hydrophilic therapeutic actives to the targeted sites, which resulting enhanced bio-efficacy at reduced drug load, minimal systemic side-effects and controlled release profiles. These systems can be also formulated into nanoparticle-based theranostic agents with co-encapsulating of diagnostic agents. Major challenges still exist from development to manufacturing, e.g., produce nanoparticles with precisely controlled size and size distribution using a repeatable and scalable process that also meet all cGMP requirements, characterize the produced particles using appropriate method according to testing guidelines such as USP 729 for lipid injectable emulsions. Microfluidizer[®] technology is the only technology that can meet all above manufacturing requirements. Microfluidizer[®] technology brings unique benefits of uniform processing through the core technology of interaction chamber combined with constant high processing pressure. The flow inside the processing module is highly turbulent and the material is exposed to superior shear and energy dissipation rates which are orders of magnitude higher than those of comparable technologies. The most important advantage is the “fixed-geometry” micro-channel design ensures effective scale-up and repeatable process results. Even the best manufacturing techniques require highly sensitive particle size measurements to make sure that a distribution is narrow and absent of large particles. Particle sizing techniques like those that utilize laser scattering can only supply reliable information about the mean diameter. However the technique of Single particle Optical Sizing (SPOS) offers the ability to size and count particles over a wide size range (from 0.2 to 400 microns) that encompasses main peak the nano-dispersions that would be created by the Microfluidizer technology with the added ability to detect and quantify small amounts of oversized particles that can affect the efficacy and safety of these drug preparations. In this luncheon meeting, participants will learn about the Microfluidizer[®] technology and its advantages comparing to other conventional technologies. The technologies are demonstrated with applications of cell disruption, development and scaling up liposome formulation, fabricating polymer particles, and producing filter sterilizable pharmaceutical nanoemulsion. Participants will also learn about the various methods of SPOS like Focused Light Scattering, Light Scattering and Light Extinction and how they can be combined to measure both size and concentration over a wide size range and wide concentration range.

ランチョンセミナー 1-3

製剤開発、製剤評価におけるラマン分光分析の基礎と応用

○米持 悦生

(星薬科大学 薬学部)

○山中 貴裕、太田 泰輔

(ナノフォトン株式会社)

Foundation and application of Raman spectroscopic analysis in the Pharmaceutical Formulations

○Etsuo Yonemochi

(School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University)

○Takahiro Yamanaka, Taisuke Ota

(Nanophoton Corporation)

ラマン分光法は、測定対象試料に光を照射した際に発生する、照射光とは異なる波長の非常に弱い散乱光を分光して得たスペクトルを解析することにより、測定試料の定性的又は定量的評価を行う分光学的方法である。利点としては、前処理なしに迅速で非破壊的に試料を測定できることや、粉末でも液体でも物質の形態によらず測定ができること、また水を含むサンプルでも測定ができることなどがあげられる。医薬品分野における本法の応用としては、原薬及び製剤中の有効成分、添加物についての定性的又は定量的評価がある。また、結晶形・擬多形(溶媒和物、無水物)・結晶化度などの物理的状態の評価に用いることもできる。さらに、顕微手法と組み合わせることにより製剤中の有効成分・添加物の分布を可視化することができ、原薬の結晶多形の検出や溶媒和物転移の評価、アモルファス製剤における再結晶化原薬の検出評価などに有効である。光ファイバーを用いれば、装置本体から離れた場所にある試料について、サンプリングを行うことなくスペクトル測定が可能であることから、医薬品の製造工程管理をオンライン(又はインライン)で行うための有力な手段としても活用することができる。

セミナー前半では、ラマンスペクトルの基礎と製剤評価の応用例について米持先生にご解説いただく。後半ではラマンイメージング技術、広域ラマンスペクトル測定技術、高速ラマンスペクトル測定技術を用いた、製剤開発、製剤評価の実状に即した分析事例をご紹介します。

ランチョンセミナー 1-4

Superdisintegrants selection: from fundamental science to applications

Vivian Bi

(Ashland Specialty Ingredients, Contract Services and Solubilization, Pharmaceutical Technology, Technical Director)

スーパー崩壊剤は経口固形製剤において重要な添加剤である。汎用される 3 種類のスーパー崩壊剤の相違を理解することを目的として、クロスカルメロースナトリウム (CCS)、デンプングリコール酸ナトリウム (SSG) 及びクロスポビドン (商品名: ポリプラスドン™) の水吸収と崩壊力を比較するために総合的メカニズム検討を実施した。クロスポビドンは最小量の水を吸収しながら高い崩壊力を発揮することができ、これらの特性によりクロスポビドンは理想的な崩壊剤となる。口腔内には少量の唾液しか存在しないため、特に口腔内崩壊錠 (ODT) に有効である。異なる結合剤との組み合わせで使用される場合、水に不溶な結合剤では最短の崩壊時間と最高の崩壊力が得られる。

あらゆる応用事例検討の中で、これら 3 種類のスーパー崩壊剤を用いて、崩壊力に加え成形性及び可溶化効果の能力について評価した。その結果から、クロスポビドンが低摩損度と速やかな崩壊性を有するとともに、均一かつ迅速加工のための高い流動性や耐久性錠剤のための高い成形性を持つ多様性のあるスーパー崩壊剤であることが示された。微細な粒子サイズとジェル化しない特性は、ODT のスムーズなマウスフィールのために特に有用である。さらに、低過酸化物グレードのクロスポビドンは、酸化しやすい原薬との併用を可能にしている。

ランチョンセミナー 1-5

透析療法および透析濾過療法における薬物投与の注意点

藤元 昭一

(宮崎大学医学部医学科 血液・血管先端医療学講座)
(宮崎大学医学部附属病院 腎臓内科、血液浄化療法部)

腎機能低下時の薬物投与に関しては、特に腎排泄型薬物では薬物血中濃度上昇による副作用を防ぐための注意が喚起され、種々の解説書や書籍が上梓されている。これには、2000年代になって広まってきた慢性腎臓病（CKD）の概念とともに、CKD患者数が極めて多いことが明らかになってきたことも関与しているのかもしれない。すなわち、「この患者のeGFRで評価される腎機能は？」と考えられる機会が臨床現場で増え、薬物投与時もeGFRレベルが考慮されることが多くなっている。

一方、腎機能が廃絶した慢性維持透析患者に対しての薬物投与はどう考えればよいであろうか？例えば、血液透析（HD）患者では、透析後に血中濃度が下がる薬物もあり、薬物治療効果を十分期待できない可能性もある。すなわち、腎排泄型薬物の過剰投与だけに注意すればよいとは言いきれない。透析の方法や透析に用いられるダイアライザー（透析膜）の特性なども関与する可能性がある。

ここでは、臨床医の立場から、わが国の慢性透析療法の現況、血液浄化療法（主に、HDおよび血液透析濾過（HDF））の原理や特徴を紹介した後、透析時の薬物除去能に影響する因子や薬物投与時に注意すべき点について述べたい。また、我々が経験した、種々の原因に起因したと考えられた、重篤な薬物障害を呈した維持HD症例も提示し、注意を喚起したい。さらに、近年わが国において急速に普及しているHDF療法と従来のHD療法における薬物動態の違いに関する我々の臨床研究についても紹介したい。

ランチオンセミナー 1-6

近年の低分子創薬研究は、短期間、低コストで行うことが求められています。その一方で、有効性・安全性確保のための精密な血中濃度コントロールや、難水溶性化合物対策が要求され、薬剤学分野の技術向上がますます必要とされています。本セミナーでは、GI トラクトの物理的ストレスを再現できるストレス溶出試験システムと、最新の経口吸収性予測ソフトウェアについて紹介します。

Predictive dissolution testing – background and experience.

Grzegorz Garbacz

(CEO of Physiolution GmbH)

Predictive dissolution testing allows preclinical evaluation of biopharmaceutical properties of oral medicines. It is realized using novel characterization techniques realistically simulating the conditions during gastro intestinal (GI) passage. The novel bio-relevant tests realistically simulate motility forces, dynamics of transport, volume and flow pattern of gastro intestinal fluids and temperature gradients. In the presentation, we will provide characterization of physiological factors relevant for drug delivery behavior of oral medicines, introduce novel bio-relevant test equipment realistically mimicking the mechanistic conditions of GI passage and provide numerous examples of practical relevance.

経口吸収性シミュレーターの利用

大野 麻美

(旭化成ファーマ CMC 研究部)

コンピューターによる経口吸収性の予測は、創薬研究の探索段階から開発段階まで、様々な場面で利用されています。中でも探索段階では、限られた情報の中で、スムーズなプロジェクトの進行、適切な新薬候補化合物の選択のために、有用な手段となっています。現在、市場では複数の経口吸収性予測ソフトウェアが販売されています。その中で用いられている経口吸収性理論がソフトウェア間で異なることから、ソフトウェアの利便性だけでなく、予測の精度にも差が生じています。昨年発売した BioavailabilityDesign Mini および BioavailabilityDesign Expert では、GUT Framework という理論が用いられています。今回、BioavailabilityDesign Mini の探索研究段階における利用について、紹介します。

ランチョンセミナー 2-3

シクロデキストリンの魅力再発見

○有馬英俊¹、本山敬一²、東 大志²

(¹熊本大院・薬、²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Rediscover of Cyclodextrin's attractiveness

○Hidetoshi Arima¹, Keiichi Motoyama², Taishi Higashi²

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,

²Program for Leading Graduate Schools "HIGO Program", Kumamoto University)

シクロデキストリン (CyD) は、グルコースが α -1,4 結合で連なった環状マルトオリゴ糖であり、その疎水空洞内に種々の薬物を取り込んで包接複合体形成する単分子的ホスト分子に分類される。代表的な天然 CyD の中で、 α -CyD、 β -CyD および γ -CyD はそれぞれ 6、7、8 個のグルコースから構成される。薬学領域においては、CyD の包接特性を利用して薬物の可溶化、安定化、バイオアベイラビリティの改善、苦味軽減、局所刺激性の軽減などに応用されている。世界初の CyD 含有医薬品は 1976 年に小野薬品工業から発売された「プロスタルモン E₂」であり、その 3 年後の 1979 年には「注射用プロスタンディン」が発売された。その後、天然の CyD の包接特性、物理化学的性質や安全性などを改良した CyD 誘導体が次々と開発されてきた。現在、世界で約 50 種の CyD 含有医薬品が市販されている。また最近、CyD 含有医薬品は、ジェネリック医薬品や一部変更承認された医薬品へと拡がりを見せている。さらに、新規 CyD 誘導体、CyD 結合体ならびに CyD 超分子複合体が構築されてきたことと相まって、次に示すように、低分子薬物、タンパク質性薬物、抗体、遺伝子・核酸医薬への有効利用が活発に行われている。

- 1) 製剤改質技術：CyD の可溶化、安定化、苦味軽減効果を利用した CyD 含有製剤が市販されている。
- 2) ターゲティング技術：CyD は DDS キャリアとしては不適であると考えられてきたが、CyD の構造を的確にデザインすることにより、ターゲティング可能な CyD 誘導体が構築された。
- 3) 新規 PEG 化技術：タンパク質性薬物の安定性や血中滞留性の向上のために PEG 技術は汎用されているが、生物活性の低下という欠点を有する。一方、最近、高い血中滞留性および生物活性を併せ持つ新規 PEG 化技術 Self-assembly PEGylation Retaining Activity (SPRA) が開発された。
- 4) 高濃度抗体製剤安定化技術：抗体含有製剤を自己注射可能な高濃度の抗体を含有する皮下注射用製剤のニーズが高まっている。しかし、高濃度抗体含有溶液では、不溶性凝集体が形成されやすい。そこでその安定性向上の可能な CyD ポリシューードロタキサンハイドロゲルが構築された。
- 5) 遺伝子・核酸医薬を細胞選択的に導入可能な技術：遺伝子や核酸医薬を肝実質細胞、クッパー細胞、がん細胞に選択的・高効率・安全に導入可能な 多機能型 CyD/ dendrimer 結合体が構築された。
- 6) 医薬品原薬 (API)：筋弛緩回復剤「ブリディオ静注 200mg、同 500mg」が世界初の CyD 誘導体の API として承認された。また、ライソゾーム病の一つであるニーマン・ピック症 C 型の患者に対して CyD 誘導体が人道的に使用されている。さらに、がん細胞選択的にマイトファージを誘導し、優れた殺細胞効果を示す CyD 誘導体が見出された。

本セミナーでは、新たに見つかった CyD の魅力について紹介するとともに、ソフトカプセル製剤の特徴等についても紹介する。

ランチョンセミナー 2-4

医薬品包装・完全性評価における漏れ試験と最大許容漏れ量の設定

樋口 泰彦
(株式会社 フクダ)

Leak test technologies and Establishment of maximum allowable limit of the leakage
for the integrity test for pharmaceutical packages

Yasuhiko Higuchi
(FUKUDA CO., LTD.)

平成28年4月発行、第17改正日本薬局方において「医薬品包装における基本的要件と用語」として、ガスバリア性を主体とする包装の透過性試験と微生物汚染に対する完全性試験が記載されました。ガスバリア性においては、水蒸気、酸素、二酸化炭素などの有害ガスに対するバリア性能の試験について、微生物汚染に対しては、漏れ試験、その他の試験（嵌合性試験、シール試験等）、微生物試験等に分類され記載されました。又、昨年8月に USP<1207> 正規版が公開され、包装に対する品質基準は、総合的に新たな段階に入ったといえる状況にあります。

これらの状況を踏まえ、今回は特に完全性試験における漏れ試験技術に焦点をあて、漏れ試験の定義、理論、基本的要件（最大許容漏れ量の設定）、水没試験との比較、実施例、水蒸気侵入量の算出例等、漏れ試験技術応用による包装容器の品質向上を具体的に解説するものです。

近年、工業製品の高精度化、高品質化に伴い多様な漏れ試験技術が開発され急速に発展を遂げております。これらの技術は漏れそのものを定量的に計測するものであり、その原理と手法、計測範囲は対象製品（自動車部品、電子部品、各種電池等）に合わせて多岐に及んでおります。その測定精度と合理性、経済性は幅広い産業分野において品質管理の要を担い、品質の向上と生産コストの低減に大きな役割を果たしております。当該技術を医薬品包装に応用する事は、医薬品包装の品質レベル及び合理性向上の推進に大いに期待できる場所です。

このたびのプレゼンテーションでは、医薬品包装の「最大許容漏れ量」設定の手順を主題として解説しております。漏れの基本的特性を解説し、医薬品包装に生ずる欠陥状態を流体力学的モデル式により分析し、近似する模倣欠陥に置き換え、微生物試験やガスバリア性試験によって品質評価します。その評価から近似欠陥（ピンホール、マイクロキャピラリ、マイクロピペット等）における限界値を分析し、この限界値を「最大許容漏れ量」として設定することで、「最大許容漏れ量」による品質管理を開発段階、製造段階、輸送、販売段階において行う事が可能となります。

この他に、漏れ試験技術の種類及び特徴の説明や測定範囲、測定レベルの指標などについても解説します。又、「ファーマテック ジャパン Vol.33 (2017年3月号)」に掲載されたピンホール径に対する水蒸気移動量の実測値と計算値の分析から、エア漏れ測定値による水蒸気侵入量の推測を可能にした事例、及び、無菌製剤包装（バイアル瓶、点眼薬等）、経口固形製剤包装（PTP、ピロー等）に対する漏れ試験実施例等の紹介を行い、現在行われている抜取り水没試験をエアリークテストに置き換えるためのテスト装置（卓上機、抜取り自動機）と技術の紹介も併せて行います。

ランチョンセミナー 2-5

機能性表示食品制度に対応した製品開発

寺本 祐之

(株式会社ファンケル 総合研究所)

Product development adapted to the system of “Foods with Function Claims”

Sachiyuki Teramoto

(FANCL Corporation)

2015年4月に開始された機能性表示食品制度により、特定の保健の目的が期待できるという機能性を食品に表示できるようになりました。科学的根拠に基づいた機能性があれば、企業の責任において表示が可能になりました。

弊社では2017年3月末で14製品の消費者庁への届出が完了し、順次販売を開始しております。

機能性表示食品制度により、これまでの健康食品の開発とは違い、開発で要求されるポイントが明確になってきてきました。制度に対応した開発と販売体制を構築し機能性表示食品の取り扱いを積極的に推進する企業も増えています。ファンケルでの取り組みを中心に、機能性表示食品の開発について説明させていただきます。

まず安全性の確保の為に、原料の採用手順を明確化し、さらに、開発部門と安全性を判断する部門を分けるなどの体制を整えました。さらに、安全性の評価項目を定め、適切な判断を行い原料の安全性を評価します。さらに、お客様からの情報を活用し、市販後の調査を行っています。通信販売を中心に展開してきたため、お客様からの声をすべてデータベース化し、安全性の確認においても有効に活用できる体制が整っています。

弊社では、最終製品を臨床試験にて機能性の評価し届出しています。原料ベースでの研究レビューが多い中で、積極的に臨床試験を実施しています。臨床試験の場合は、試験計画が重要と考えており、試験の事前準備を念密に行います。お客様のニーズに合わせた機能性を表示にするためには、制度に合わせた被験者の設定や評価方法など臨床試験の計画が重要となります。

そして、販売体制での強化としてお客様をサポートする情報の開発があります。全商品と約3万種類の医薬品との飲み合わせによる影響に関する情報を検索できるデータベースを作成しました。お客様からの問い合わせの約25%が薬との飲み合わせについてです。年々増加傾向であり、情報の拡充を進めています。製品の開発だけでなく、製品に関する情報の開発も重要なテーマになっております。

機能性表示食品制度により、健康食品の研究開発への活性化により、健康食品の市場拡大につながることを期待しております。

ランチオンセミナー 2-6

スーパーリファインドテクノロジー ～微量不純物除去からの価値の創出～

○金子 信行¹、○池田 達之²、市居 章³

(¹研究開発部、²マーケティング部、³ヘルスケア営業グループ)

SUPER REFINED TECHNOLOGY ～Value proposition from impurity elimination～

○Nobuyuki KANEKO¹、○Tatsuyuki IKEDA²、Akira ICHII³

(¹Research & Technology Department, ²Marketing Department, ³Health Care Sales Group)

【はじめに】

医薬品を構成する原料の一つとして油性原料が挙げられる。油脂類、ロウ類、炭化水素類、高級脂肪酸類、高級アルコール類、エステル類などの油性原料は、エモリエント、可溶化剤、乳化剤、キャリア、浸透促進剤として広く用いられている。しかしながら、これらの油性原料は、特に不飽和度が高いと容易に酸化され、刺激の原因や品質の維持などの問題点がある。

【内容】

クローダの会社概要、クローダの精製の歴史 (Lorenzo's Oil: ロレンツォオイル) を交えながら、油性原料の酸化物を除去する独自のカラム吸着精製技術 SUPER REFINED (SR) を紹介し、特に外用剤に用いられる医薬品添加剤の微量不純物分析、医薬品規制調和国際会議 ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) Q3 の不純物分析、Drug Delivery System (DDS) への応用の可能性について述べる。

【その他】

アカデミーによる SUPER REFINED TECHNOLOGY を用いた医薬品添加剤の評価結果について紹介する。

ランチョンセミナー 3-3

新世代製薬専用化学イメージング装置の紹介

○美里劫 織雅、廣瀬 功治、渡部 直樹

(レニショー株式会社)

Chemical Imaging For Anyone – New Generation Pharmaceutical Analyser On Your Desktop

○Milikofu Olga, Hirose Koji, Watabe Naoki

(Renishaw KK)

新登場の RA802 化学イメージング装置は、製薬業界専用に設計されたコンパクトな卓上ラマンイメージングシステムです。優れた機能性を揃った上で使いやすく、簡単にルーチン化学イメージングができます。レニショーの独自 LiveTrack™ フォーカストラッキングテクノロジーを活用し、複雑な形状のサンプルを前処理なし迅速にイメージングできます。錠剤、粉末剤、顆粒剤、液剤などの様々な薬剤をそのままの状態で行い、汚染やコンタミのリスクがありません。API/賦形剤の分布とドメイン情報を短時間で取得できますので、より効率的に製剤開発、QA/QC などを行うことができます。

New generation RA802 Pharmaceutical Analyser is a compact benchtop chemical imaging system designed exclusively for the pharmaceutical industry. Easy to use, simple and fast, it has powerful functionality and validation needed to meet the specific challenges of routine pharmaceutical analysis. With unique Livetrack™ focus-tracking technology, RA802 can get detailed information on API/excipients domain size and distribution from real complex surfaces. Tablets, granules, powders and liquids can be analysed in their original state without any sample preparation. Multiple measurements can be set up and run automatically without user intervention. RA802 provides a practical solution for formulation and deformulation analysis, QA/QC, and other routine chemical imaging of pharmaceutical materials.

ランチョンセミナー 3-4

日本薬剤学会新規事業「臨床薬剤現場研修」と 歴史ある「製剤・創剤セミナー」の説明

○原田努¹、○有馬英俊²、高橋嘉輝³

(¹昭和大・薬、²熊本大・薬、³沢井製薬)

Explanation of The New Project “Residential Training at Hospitals for Corporate Pharmaceutical Researchers” and The historical “Pharmaceutical Technology Seminar”

○Tsutomu Harada¹, ○Hidetoshi Arima², Yoshiteru Takahashi³

(¹Showa University, ²Kumamoto University, ³Sawai Pharmaceutical)

個別化医療は今後進展していくと考えられますが、製剤はどう変わっていくのでしょうか。患者が抱える課題も様々で、QOLを向上させるためには、患者それぞれに適した製剤が必要ですが、研究者が患者個別の課題を十分に把握して研究を行っているとはいえません。個別化製剤FGは、患者ならびに医療者のアンメットメディカルニーズを知ることが研究の出発点と考え、2016年に昭和大学の4病院における現場研修を立ち上げました。5日間に渡り、受講者1～2名に対し、1名の薬剤師がエスコートして臨床現場のニーズを探ります。2017年度も引き続き開催する予定です。

「製剤セミナー」は、1975年、長野県白樺湖畔の昭和薬科大学諏訪校舎でその産声をあげ、わが国の製剤研究、技術開発の進展に、また、大学・企業の若手製剤研究者の育成に40年にわたり多大な貢献を果してきました。2012年度公益社団法人化された日本薬剤学会においても歴史ある学会中心行事の一つとして認識されており、2013年度より「製剤・創剤セミナー」と名称を変更しました。1泊2日の合宿形式のセミナーで、多くの学生の方も参加できるように8月に設定されています。また、開催場所は直近の3年間、淡路島夢舞台（国際会議場・ウェスティンホテル淡路）です。本セミナーでは、製剤・創剤に関わる研究・技術者、学生が一堂に集い、サイエンスとテクノロジー及び刻々と変化する医薬品開発へのニーズを議論することを目的としています。その目的を達成するために、特別講演、招待講演、フォーラム（製剤の匠に聞く）、ケーススタディ講演（医薬品製剤開発の実例と秘話）、製剤技術Q&A Presentationがラインアップされています。また、製剤素材・機械などが展示され、直接触れながら質問できる製剤Q&A展示コーナーも毎年好評です。さらに、博士学位論文の顕彰と発表の場である「ポストドクトラルプレゼンテーション」と「学生ポスタープレゼンテーション」が設けられ、「学生ポスタープレゼンテーション」に関しても優秀発表賞（BP賞）を選出・表彰します。皆様のご参加をお待ちしております。

ランチョンセミナー 3-5

JASCO グループの製剤分析へのアプローチ

① 佐藤泰世¹、② 峯木紘子²、③ 鍵紀子³

(¹日本分光株式会社、²ジャスコエンジニアリング株式会社、³ジャスコインタナショナル株式会社)

LS 3-5-1 薬剤製造における分取 LC-MS、分取 SFC-MS の利用法

薬剤製造における様々な段階、薬物の精製、純度分析、品質管理などで、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) が用いられており、特に薬物の精製段階では分取 HPLC や SFC が有効な手段として利用されている。この分取精製の精度を上げることは、薬剤製造における効率の向上につながる。これを実現させるためには、より多くの情報を利用した分取装置が必要となる。

光分析機器のメーカーである日本分光では、紫外可視吸光度検出器や円二色性検出器などの光学検出器に加え、Advion 社製 expression CMS マルチユース質量分析計を質量検出器として採用している。分取において、これら光学検出器と質量検出器を組み合わせることで、光学情報と質量情報を利用し、より確度の高い分取精製が可能になる。

日本分光では、質量検出器の信号をトリガーとした分取 HPLC や SFC を提案しており、この利用法についてアプリケーションを交えながら紹介する。

LS 3-5-2 錠剤の良好な断面作成方法と正確な有効成分分布の可視化

錠剤は健康食品や医薬品において広く普及している剤形であるが、同じ種類の製品でも製法が異なると、硬度や錠剤内の有効成分の分布状態が異なる場合がある。その結果として体内における成分の吸収に違いが生じる可能性があり、そのため錠剤内部の成分分布を正確に知ることは製剤研究や品質管理を行う上で重要と考えられる。

錠剤内部の成分分布を得る場合、一般的に試料の断面を作製するが、曲率を有する錠剤は固定・断面出しが難しく、切断することができても粗い断面になりやすい。そのため、これまでは再現性良く正確な成分分布を得ることが困難であった。今回、当社では分光分析を始めとした各種分析手法により正確な成分分布を得ることを目的として、曲率を有する錠剤の良好な断面出しを行う新規手法の検討、開発を行った。

本セミナーでは良好な錠剤断面が得られる新型錠剤スライサー TS-10 とこれを用いて作製した試料断面の成分分布を得た分析事例を紹介する。

LS 3-5-3 卓上 NMR を用いた薬剤アプリケーションのご紹介

英国 Oxford 社製 Pulsar は磁場均一性に優れる永久磁石を使用した高感度、高性能な卓上型 NMR である。専用の部屋や冷媒を必要としないため通常の実験室に設置することができ、専門知識がなくても手軽に NMR 測定ができる。一般的な 5mm 径の NMR 試料管に対応しており、数 mM 程度の濃度の試料から簡単、迅速に NMR スペクトルを得ることが可能である。

本セミナーでは、卓上 NMR Pulsar を用いた薬剤分析例として、薬物の ¹H NMR スペクトル測定例を紹介するほか、本来動植物由来の成分のみから構成される天然サプリメントに添加された合成医薬品の検出事例を紹介する。また、LC による分離と SPE による濃縮を組み合わせたオンライン分取濃縮により市販解熱鎮痛剤の成分分析を行った例も併せて紹介する。

ランチョンセミナー 3-6

開発受託ビジネスの新たな展望

横濱 潤

(武州製薬株式会社代表取締役社長 兼 CEO)

Our perspective on CDMO business model

Jun Yokohama

(President and CEO Bushu Pharmaceuticals Ltd.)

武州製薬は、1998年8月設立の医薬品・治験薬受託製造専門会社です。弊社では、欧州、米国を含む最新のGMP基準に基づく製造体制により、医薬品および治験薬の受託製造を積極的に行っています。蓄積したノウハウと最新情報を活用し、埼玉県の川越・美里両工場において、顧客である医薬品製造販売会社・医薬品開発ベンチャー等に対して国内最大の専門CMOとして付加価値のあるソリューションを提供しております。

弊社はこれまで永らく様々なお客様のニーズに迅速に応え、且つ高品質サービスをご提供すべく日々努力して参りました。この背景には、過去10数年にわたる製薬企業様の外部委託ニーズの伸長があり、弊社もその恩恵に浴して参りましたが、しかしながら、ここ数年の外部環境変化、特に長期収載品市場の縮小により、CMO業界の右肩上がりの成長軌道にもはっきりとした変化が現れております。弊社といたしましても、こうした環境変化に積極的に対応し、新たな成長のベースを確立するため様々なトライアルアンドエラーを重ねて参りましたが、本年二月末、武田薬品工業(株)様と弊社の間で合意致しましたCMC業務に関するパートナーシップと新会社の買収はこうした今までの模索の末の経営的結論であり、これまで構想してきた事業を短期間かつ大スケールで実現する可能性を秘めた弊社の事業モデルを根本的に変えるための中核的戦略事業であります。

本パートナーシップ並びに新会社の目論見は、武田薬品様が開発部門のトランスフォーメーションのために自社のCMC開発部門をカーブアウトして設立する新組織を武州製薬が継承し、開発のアウトソーシングパートナーとして武田様の開発ミッションの一翼を担いながら、一方で永年にわたり蓄積してきた技術と人材をベースに、更に他の幅広いお客様からのCMC関連業務の受託を実現し、広く製薬業界の発展に資する企業に成長することにあります。より具体的には、医薬品開発の前臨床段階から承認申請・上市に至るまでのあらゆるCMC業務(原薬プロセス開発、製剤処方設計、試験法開発、治験薬製造、申請業務を含む付随業務等)をワンストップで外部提供できるCDMOへと変革することにより、より広範なお客様のニーズにお応えできるものと確信しております。

設立される新会社においては、CMC業務に長年精通し、貴重な経験を積み上げてきた一流のプロセスケミストや製剤、分析関連の研究者を含む約200名の強力なメンバーが参画し、中心的な役割を果たすこととなります。米国はもとより世界各国の申請業務にも精通したこれらメンバーがお客様の迅速な医薬品開発を強力にサポートします。また、原薬プロセス開発のための合成関連設備、固形剤、注射剤共に高薬理活性対応の最新鋭製造設備並びに分析機器を含む充実した設備・機器ラインナップと確かな技術で、お客様の様々な分野とスケールのニーズにお応えします。今般の施策により、武州製薬グループの技術スコープは飛躍的に広がり、その技術力の圧倒的な底上げ効果が期待できます。これまで弊社サービスをご利用頂きましたお客様はもちろんのこと、あらゆる製薬企業様、国内外のベンチャー企業様も含めた幅広いお客様により質の高い、充実したサービスを提供すべく、引き続き成長の道を歩んで参ります。

● 一般演題(口演) ●

5月11日(木)

第2会場	11-2-01~11-2-12
第3会場	11-3-01~11-3-13
第4会場	11-4-01~11-4-22
第5会場	11-5-01~11-5-21
第6会場	11-6-01~11-6-21

11-2-01*

PADE 式を用いた市販吸入粉末剤の吸入特性評価

○大竹裕子^{1,2}、奥田知将¹、岡本浩一¹

(¹名城大薬、²近畿大薬)

Inhalation Performance of Commercial Dry Powder Inhalers Evaluated with PADE Equation

○Hiroko Otake^{1,2}, Tomoyuki Okuda¹, Hirokazu Okamoto¹

(¹ Faculty of Pharmacy, Meijo University, ² Faculty of Pharmacy, Kindai University)

【目的】市販吸入粉末剤 (DPI)であるタービュヘイラー[®]とディスクス[®]について、単剤および合剤の吸入特性を評価し、その結果を Xu らによって提唱されたキャリア型吸入粉末剤の吸入特性の予測式である Poewer Aerosol Deaggregation Equation (PADE)式に基づいて解析し、製剤設計が異なる DPI の最適な吸入パターンについて検討した。【方法】ツインインピンジャーを用いて吸引速度 15~80 L/min で得られた吸入特性結果を PADE 式に基づきグラフ化し、回帰直線の傾きと切片から肺送達性を示す St2max と薬物粒子の脱離 (解砕)しやすさを示す k_d を算出した。【結果・考察】キャリア型吸入粉末剤であるディスクス[®]の吸入特性は PADE 式で解析可能であり、タービュヘイラー[®]と比較して、St2max は約 1/3 の値、 k_d は約 10 倍の値を示し、容易に薬物粒子の脱離が生じるものの肺送達性が低いことが明らかとなった。一方、造粒型吸入粉末剤であるタービュヘイラー[®]では、吸引速度 30 L/min 以上において PADE 式での解析が可能であり、ディスクス[®]と比較して薬物粒子間の分散・解砕に高い吸入能力が必要となるものの、より強く吸入することで肺送達性が高くなることが示された。また、タービュヘイラー[®]において単剤よりも合剤の方が St2max および k_d が高い値を示した。これは単剤には存在しない乳糖が賦形剤として含まれており、粒子間の付着凝集性が低下することで容易に分散・解砕が生じたためと考えられる。本研究で行われた検討結果が臨床現場における治療薬選択および患者の吸入指導に反映されることにより、患者の Quality of Life の向上につながることを期待される。

11-2-02*

チオールと一酸化窒素の肝デュアルデリバリーシステムの構築と NASH 治療への応用

○前田 仁志¹、異島 優²、皆吉 勇紀¹、一水 翔太¹、柳澤 洋輝¹、渡邊 博志¹、小田切 優樹³、丸山 徹¹

(¹熊本大薬、²徳島大薬、³崇城大薬)

Therapeutic Impact of Liver-Targeted Nitric Oxide Releasing Nano-Antioxidant on NASH

○Hitoshi Maeda, Yu Ishima, Yuki Minayoshi, Shota Ichimizu, Hiroki Yanagisawa, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri, Toru Maruyama

(¹School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

【目的】近年、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の新たな治療標的としてクッパー細胞(KC)由来の活性酸素種(ROS)が注目されている。我々はクッパー細胞に指向性を有するナノ酸化剤として、マンノース(Man)糖鎖とチオール(SH)を担持した組換え型ヒト血清アルブミン(SH-Man-HSA)を開発し、本製剤が KC 由来の ROS を効率良く除去することで急性肝障害を抑制することを実証した。本研究では NASH モデルに対する SH-Man-HSA の有用性について検証した。【方法】NASH モデルとして、メチオニン・コリン欠損食及び高脂肪食誘発脂肪肝炎モデルを作成した。【結果】予想に反して、NASH モデルマウスに対する SH-Man-HSA の肝保護効果は認められなかった。その原因として、脂肪肝に由来した血流減少や、低酸素環境による KC のマンノース受容体(MR)発現の低下に伴う SH-Man-HSA の肝移行性の低下が示唆された。これらを是正すべく、一酸化窒素(NO)供与剤の適応を試みたところ、肝血流及び KC 上の MR 発現が回復する結果、SH-Man-HSA の肝移行性が向上し、KC 由来 ROS を効率良く除去することで肝保護効果を発揮した。そこで、より臨床応用に適した製剤として、NO 分子と SH-Man-HSA を融合させた SNO-Man-HSA を開発し、NASH モデルマウスへの適応を試みたところ、SH-Man-HSA と NO 供与剤の併用療法に匹敵する肝保護効果を発揮した。【結論】KC を標的としたナノ酸化剤と肝内血行動態及び MR 発現を改善する NO 供与剤の併用療法は、NASH 病態時における KC 由来 ROS を効率良く除去できることから、この治療戦略に則り作製された SNO-Man-HSA は新規 NASH 治療薬としての可能性を秘めている。

11-2-03*

ジメチル- α -シクロデキストリンを用いた GM1 ガングリオシドーシスの脂質蓄積軽減効果

○前田有紀^{1,2,3}、本山敬一¹、東 大志¹、中瀧直己⁴、香月博志¹、入江徹美^{1,2}、
江良択実⁵、有馬英俊^{1,2}

(¹熊本大院薬、²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム、³日本学術振興会、⁴熊本大生命資源研究・支援セ、⁵熊本大発生医学研)

Ameliorating Effects of Dimethyl- α -cyclodextrin on Lipid Accumulation in GM1-gangliosidosis
○Yuki MAEDA^{1,2,3}, Keiichi MOTOYAMA¹, Taishi HIGASHI¹, Naoki NAKAGATA⁴, Hiroshi KATSUKI¹,
Tetsumi IRIE^{1,2}, Takumi ERA⁵, Hidetoshi ARIMA^{1,2}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Program for Leading Graduate Schools “HIGO Program”, Kumamoto University, ³Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), ⁴Center for Animal Resources and Development (CARD), ⁵Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University)

GM1 ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素である β -ガラクトシダーゼが欠損することで、GM1 ガングリオシドなどの糖脂質が脳に蓄積する難治性疾患である。一方、環状マルトオリゴ糖であるシクロデキストリン (CyD) は、生体膜から脂質類を脱離させ、生体膜の構造や機能に影響を与えることが知られている。本研究では、生体膜脂質成分の中でも、リン脂質類との相互作用が強い 2,6-ジ-*O*-メチル- α -CyD (DM- α -CyD) が、GM1 ガングリオシドの蓄積を軽減できるか否かを検討した。その結果、DM- α -CyD は GM1 ガングリオシドと相互作用し、患者由来線維芽細胞に蓄積した GM1 ガングリオシド量を著しく減少させた。¹⁾ さらに、DM- α -CyD の脳室内投与は、重篤な副作用を示さずに、疾患モデルマウスの脳内に蓄積した GM1 ガングリオシド量を減少させた。今後、患者由来 iPS 細胞から分化させた神経細胞に対する DM- α -CyD の影響および脂質蓄積軽減メカニズムについても検討を行う。
1) Y. Maeda *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 67, 1133-1142 (2015).

11-2-04*

活性イオウトラフィックタンパク質としてのヒト血清アルブミンの役割

○池田真由美¹、異島優¹、清水太郎¹、渡邊博志²、小田切優樹³、丸山徹²、石田竜弘¹

(¹徳島大学大学院薬科学教育部、²熊本大学薬学部、³崇城大学薬学部)

Functional Role of Human Serum Albumin as a Traffic Protein of Reactive Sulfur Species

○Mayumi Ikeda¹, Yu Ishima¹, Nanami Tasaka¹, Taro Shimizu¹, Hiroshi Watanabe², Masaki Otagiri³, Toru Maruyama², Tatsuhiko Ishida¹

(¹Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

【目的】チオール(R-SH)に更に硫黄原子が付加したパースルフィド(R-SSH)は、R-SH と比較して高い抗酸化作用を有する。このような高反応性の硫黄化合物は活性イオウ分子種と称し、活性イオウの外因的な供給は、酸化ストレス関連疾患の発症や進展を抑制することが期待されている。しかし既存の活性イオウ化合物は安定性が悪く、血中半減期も極めて短い。そこで我々は、高い生体適合性や優れた血中滞留性を有するヒト血清アルブミン(HSA)に活性イオウを付加し、抗酸化剤としての有用性を評価した。【方法】HSA と多硫化ナトリウムを反応させることで、活性イオウが付加した HSA を作製した。付加した活性イオウの測定には、還元剤とメチレンブルー法を組み合わせた方法を独自に開発した。【結果】予想外に未処理の HSA から多量な活性イオウが検出され、HSA は生体内で元来活性イオウの運搬体(トラフィックタンパク質)であることが示された。また、内因性の活性イオウは抗酸化能を有していることを確認した。さらに HSA に多硫化ナトリウムを処理することで活性イオウが更に複数個付加し、多硫化でナトリウム処理された HSA は、より高い抗酸化作用を有していた。本研究は、活性イオウを介した新たな抗酸化剤の開発における重要な知見であると考えられる。

11-2-05*

官能的マスキングによるエピナスチン塩酸塩含有グミ製剤の服用性の向上

○関秀太¹、田中紫茉莉¹、松井良幹¹、袴田晃央²、小田切圭一²、乾直輝²、内田信也¹、
渡邊裕司²、並木徳之¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座、²浜松医科大学医学部臨床薬理学講座)

Improved palatability of gummi drug of epinastine by organoleptic taste-masking method

○Shuta Seki¹, Shimako Tanaka¹, Rakan Matsui¹, Akio Hakamata², Keiichi Odagiri², Naoki Inui²,
Shinya Uchida¹, Hiroshi Watanabe², Noriyuki Namiki¹

(¹School of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka, ²Hamamatsu University School of Medicine)

【目的】近年、一般用医薬品（OTC）を用いたセルフメディケーションが注目されると共に、多様化する生活スタイルにおいて服用しやすい剤型が求められている。その中で、服用時に水を必要としないグミ製剤は有用であると考えられる。本研究ではOTCとしても汎用されるアレルギー治療薬のエピナスチン塩酸塩（Epi）含有グミ製剤（Epi-G）に対して官能的マスキングを施すことで、服用性を向上させることを目的とした。

【方法】還元麦芽糖水飴、D-ソルビトール及び豚ゼラチンに、クエン酸と Epi を水に溶解させ添加し、Epi を 10 mg 含量する Epi-G を調製した。さらに官能的マスキングとしてアスパルテーム、レモンフレーバー及び L-メントールを添加した L-Epi-G、アスパルテーム、チョコレートフレーバー及びココアパウダーを添加した C-Epi-G を調製した。味覚官能試験において被験者（健康成人 10 名、平均 23.3 ± 1.8 歳）は、各 Epi-G を 5 回咀嚼し（服用中）、服用から 20 秒の時点で吐き出した（服用後）。苦味、甘味及び総合服用感を visual analogue scale (VAS) を用い評価した。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

【結果・考察】服用中の苦味の VAS 値は Epi-G と比較し、C-Epi-G と L-Epi-G において有意に減少し、甘味の VAS 値は C-Epi-G で高値を示した。総合服用感は両グミともに有意に上昇し、服用性の向上が認められた。服用後における C-Epi-G の苦味の VAS 値は Epi-G と比べ有意に低値を、甘味の VAS 値は C-Epi-G 及び L-Epi-G ともに有意に高値を示した。以上の結果、官能的マスキングにより服用性に優れた Epi-G を調製できた。

11-2-06*

非晶質固体分散体技術適応による nobiletin の尿酸値低下作用向上

○後 英理、仁平拓也、佐藤秀行、世戸孝樹、尾上誠良

(静岡県立大学 薬学部)

Amorphous solid dispersion of nobiletin with improved anti-hyperuricemic effect

○Eri Ushiro, Takuya Nihei, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue

(University of Shizuoka)

【目的】Nobiletin (NOB) は尿酸値低下作用および抗炎症作用など多様な機能性を有する食品成分であるが NOB は水への溶解性が低くそれに伴う低経口吸収性が機能性発現の妨げとなっている。本研究では NOB の溶解性および経口吸収性向上を指向した NOB 非晶質固体分散体制剤 (NOB/ASD) を調製し、その物理化学的特性、体内動態ならびに機能性について評価を行った。

【方法】NOB と hydroxypropyl cellulose-SSL を等量で混合したものを 1,4-dioxane に溶解後、凍結乾燥することで NOB/ASD を調製し、各種物性を評価した。NOB 原末および NOB/ASD (50 mg-NOB/kg) を高尿酸血症モデルラットに経口投与後の体内動態および尿酸値低下作用を評価した。

【結果・考察】NOB/ASD 中の NOB は大部分が非晶質で存在しており、ポリマー中に均一に分散していた。NOB/ASD は水に速やかに分散し、溶出試験開始 120 分後において NOB 原末と比し 4 倍高い溶出率を示した。NOB/ASD 投与群の最高血漿中濃度および oral bioavailability は NOB 原末投与群と比しそれぞれ 14 および 17 倍高値を示し、溶解性向上による経口吸収性の大幅な改善を認めた。NOB 原末および NOB/ASD 投与群は potassium oxonate 処置による尿酸値上昇をそれぞれ 50 および 82% 有意に抑制し、NOB 原末と比し NOB/ASD は経口吸収性改善に伴う強い尿酸値低下作用を示した。本知見より、非晶質固体分散体制剤技術を NOB に適応することで経口吸収性改善をもたらし、尿酸値低下作用をはじめとする NOB の多様な機能性の向上に寄与するものと期待する。

11-2-07*

固体分散体技術の適用による tranilast の生物薬剤学的特性の向上

○塚田遼太¹、森谷樹²、森永匡彦²、兼子裕規¹、加藤滉基¹、鈴木寛貴¹、湖城吉紀¹、
世戸孝樹¹、佐藤秀行¹、尾上誠良¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、²株式会社リコー)

Enhancement in biopharmaceutical properties of tranilast employing solid dispersion approaches

○Ryota Tsukada¹, Tatsuru Moritani², Tadahiko Morinaga², Yuuki Kaneko¹, Kouki Kato¹, Hiroki Suzuki¹,
Yoshiki Kojo¹, Yoshiki Seto¹, Hideyuki Sato¹, Satomi Onoue¹

(¹University of Shizuoka, ²RICOH Company, Ltd.)

【目的】以前の研究で、難水溶性薬物 tranilast (TL) は比較的高用量 (10 mg/kg) で炎症性腸疾患モデルの大腸炎症に対し有効性を示した。本研究では TL の経口吸収性改善を指向し、TL の非晶質固体分散体 (ASD/TL) および自己ミセル形成固体分散体 (SMSD/TL) を開発し、生物薬剤学的特性を精査した。

【方法】Wet-mill 法により SMSD/TL ならびに fine droplet drying 工法により ASD/TL を調製し、各種物性評価および各製剤 (10 mg-TL/kg) 経口投与時の体内動態評価を行った。大腸炎モデルを用いて、SMSD/TL (2 mg-TL/kg) を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与し、大腸炎症抑制作用を評価した。

【結果・考察】ASD/TL および SMSD/TL 中の TL はそれぞれ非晶質および結晶状態であった。ASD/TL および SMSD/TL は TL 原末と比してどちらも顕著な溶出速度の向上を示し、ラット経口投与後の oral bioavailability はそれぞれ約 4 および 9 倍となった。経口吸収性向上がより顕著であった SMSD/TL の反復経口投与は、大腸における炎症に起因する組織学的変化を同用量の TL 原末と比して顕著に抑制した。さらに結腸中 myeloperoxidase 活性の上昇を有意に抑制し、大腸炎症抑制作用の増強を示唆した。本知見より、SMSD 技術の適用により TL の炎症性腸疾患への有効性向上が期待できる。

11-2-08*

改良型ナノスポット法による共結晶の微量探索スクリーニング

○田邊佑太¹、前野祐介²、久田浩史¹、井上元基¹、深水啓朗¹

(¹明治薬大、²日産化学)

Screening a Trace Amount of Cocrystals by using Enhanced Nano-spot Method

○Yuta Tanabe¹, Yusuke Maeno², Hiroshi Hisada¹, Motoki Inoue¹, Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²Nissan Chemical Industries Ltd.)

【目的】共結晶の設計は原薬物性の改善に有望な技術であるが、開発の初期段階では検討に用いることのできる原薬量が限られているため、広範な探索スクリーニングの実施は困難なのが現状である。これまで我々は、微量の原薬で結晶形態を評価できるナノスポット法の開発について報告してきた¹⁾。本研究では、低波数領域のラマン測定による検出等を新たに採用した改良型ナノスポット法について検討した。

【方法】モデル原薬としてカルバマゼピンを選択し、既報の coformer 11 種類とモル比 1:1 でエタノール-DMSO 混液に溶解し、試料溶液とした。表面を疎水化処理した石英プレート上に、マイクロシリンジを用いて試料溶液 50 nL を滴下し、凍結乾燥により微細試料を析出させた。このプレートを 5 種類の溶媒蒸気が飽和した容器中に保存した後、結晶状態の変化を通常領域および低波数のラマン分光測定で評価した。

【結果及び考察】試料溶液をプレート上にスポットした後、エタノールが先行して揮発し、DMSO 溶液の微量な液滴が形成された。試料プレートを各種の溶媒蒸気に曝露したところ、理論値で 100 ng の結晶が得られ、ラマン測定が可能であった。その結果、11 種類すべての coformer でスペクトルに変化が認められ、通常領域と比較して低波数領域の方が著明に変動していた。一例として、フマル酸との混液からは、別に調製した既報の共結晶と同様のスペクトルが観察された。その一方、同種の coformer でも曝露する溶媒によって異なるスペクトルが得られたことから、本法でのみ生じる共結晶の多形も検出できることが示唆された。

1) Maeno *et al.*, *Cryst. Eng. Comm.*, **18**, 8004-8009 (2016).

11-2-09*

毛嚢中薬物濃度評価法の確立

○齋藤 美幸¹、阿部 晃也^{1,2}、Wesam Kadhum¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹

(¹城西大・薬、²大正製薬株式会社・セルフメディケーション開発研究所)

Establishment of evaluation method for drug distribution in hair follicles

○M. Saito¹, A. Abe^{1,2}, W. R. Kadhum¹, H. Todo¹, K. Sugibayashi¹

(¹Fac. Pharm. Sci., Josai Univ., ²Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)

【目的】角層中または毛嚢内薬物動態の評価は、頭皮を含む皮膚適用薬物の安全性や有効性を評価する上で非常に重要である。皮膚適用薬物の角層中薬物濃度評価法として *tape-stripping* (TS) 法が、毛嚢中薬物濃度評価法として *cyanoacrylate biopsies* (CB) 法が用いられているが、CB 法による評価可能な毛嚢内領域や評価手法の再現性に関する十分な検討は行われていない。そこで本研究では、CB 法の評価領域や評価手法の再現性を調査するとともに、極性の異なる薬物適用後の毛嚢移行率について調べた。【方法】ブタ耳介摘出皮膚または未摘出皮膚に水溶性薬物のカフェイン (CAF) もしくは脂溶性薬物の 4-ブチルレゾルシノール (BR) を適用した後、TS および CB 法にてそれぞれ角層および毛嚢中薬物量を評価した。なお、TS および CB 法により回収した薬物量をそれぞれ M_{SC} および M_{HF} とし、薬物の毛嚢移行率を算出した。また、CB 法にて回収したシアノアクリレートレプリカ (CA-R) の形状から毛嚢深度を測定した。【結果・考察】CA-R の毛嚢深度測定より、角層除去皮膚の表面から深さ 150 μm 程度の毛嚢漏斗部の薬物分布が評価可能であることが分かった。また、 M_{SC} は皮膚摘出の有無に差が見られなかったものの、 M_{HF} は摘出皮膚に適用した際の方が低かった。さらに、極性の違いによる薬物の毛嚢移行率は、BRの方がCAFよりも高値を示した。本検討から、CB法により評価可能な毛嚢領域が明らかとなり、*in vitro* 試験にて毛嚢移行量を評価するには未摘出皮膚が適していることが推定された。また、薬物の毛嚢移行量 (毛嚢移行率ではない) を高めるためには脂溶性物質が適していると考えられた。

11-2-10*

小児食物アレルギーに対する新規経皮免疫療法の開発

○伊藤沙耶美¹、桑原優²、長尾みづほ²、藤澤隆夫²、齋藤美生³、権英淑³、神山文男³、

石井健⁴、廣部祥子¹、立花雅史¹、中川晋作¹、岡田直貴¹

(¹大阪大学大学院薬学研究科、²国立病院機構三重病院、³コスメディ製薬、⁴医薬基盤・健康・栄養研究所)

Development of epicutaneous immunotherapy for childhood food allergy

○Sayami Ito¹, Yu Kuwabara², Mizuho Nagao², Takao Fujisawa², Mio Saito³, Ying-Shu Quan³,

Fumio Kamiyama³, Ken Ishii⁴, Sachiko Hirobe¹, Masashi Tachibana¹, Shinsaku Nakagawa¹, Naoki Okada¹

(¹Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ., ²National Mie Hospital, ³CosMED Pharmaceutical Co. Ltd, ⁴NIBIOHN)

我々は食物アレルギーに対する新規経皮免疫療法 (EPIT) の開発に向け、探索的臨床研究を実施し、その成果から得られた情報に基づく EPIT 用アジュバントの開発を行った。本臨床研究は、国立病院機構三重病院倫理委員会の審査・承認を受けて実施した。重症牛乳アレルギー患児 8 名を対象に、濃縮ミルクタンパク質 1 mg を装填したハイドロゲルパッチ (HG) を皮膚に連日貼付し、経口牛乳負荷試験による症状誘発閾値および血中牛乳特異的抗体価を測定した。また、各種アジュバント候補物質を OVA と混合装填した HG をマウス背部に経皮免疫し、血清中 OVA 特異的抗体価を測定した。本臨床研究では、4 名の患児において閾値の上昇や血中牛乳特異的 IgE (アレルギー誘発抗体) 価の低下が認められ、EPIT による治療効果が実証された。しかしながら、血中牛乳特異的 IgE 価の一過性上昇や蕁麻疹の出現により試験を中止した例もいた。そこで副反応軽減につながるアジュバントを探索したところ、CpG-ODN (K3) が OVA 特異的 IgE の産生に影響せず、OVA 特異的 IgG (ブロック抗体) の産生を増強することを見出した。今後は、副反応を抑制しつつ高い奏効率の得られる K3 併用 EPIT の開発を進める予定である。

11-2-11*

炎症性呼吸器疾患の治療を目指した新規 celecoxib 粉末吸入製剤

○當波 諒、鈴木寛貴、佐藤秀行、世戸孝樹、尾上誠良

(静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府)

Development of dry powder inhaler of celecoxib for treatment of inflammatory respiratory disease

○Ryo Tonami, Hiroki Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue

(University of Shizuoka)

【目的】 Celecoxib (CEL) は cyclooxygenase-2 の選択的阻害による抗炎症作用を有し、炎症性呼吸器疾患治療に有用である。一方で不溶性粒子は肺からのクリアランスの影響を受けやすいため、難水溶性の CEL は肺局所で十分な効果を示さない可能性がある。そこで CEL の溶解性を改善した CEL 固体分散体 (CEL/SD) の粉末吸入製剤 (CEL/SD-RP) を新規に開発し、その有効性および体内動態を精査した。

【方法】 Wet-mill 法にて得た CEL/SD を jet-mill 処理後、lactose carrier と混合し CEL/SD-RP を得た。CEL/SD-RP の各種物性評価を行い、肺炎モデルラットに CEL/SD-RP 気道内投与後の肺炎抑制作用ならびにラットに CEL/SD-RP 気道内投与後および CEL 原末経口投与後の全身曝露量を評価した。

【結果・考察】 CEL/SD は肺環境模倣液中での CEL の溶出挙動を大幅に改善した。CEL/SD-RP は微細な CEL/SD 粒子が carrier 表面に付着した形態を有し、cascade impactor 解析にて CEL/SD-RP は優れた *in vitro* 吸入特性を示した。CEL/SD-RP (100 µg-CEL/rat) 気道内投与により、気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞数の増加および myeloperoxidase 活性の上昇をそれぞれ 50% および 75% 有意に抑制し、肺局所での抗炎症作用を認めた。CEL は全身曝露量に依存し心血管系副作用リスクが上昇するが、毒性発現量の CEL 原末 (10 mg/kg) 経口投与群と比し、薬効発現量の CEL/SD-RP (100 µg-CEL/rat) 気道内投与群の AUC は約 7 倍低値を示し、CEL/SD-RP は心血管系副作用リスクが低いと考える。以上より、CEL/SD-RP は炎症性呼吸器疾患治療に貢献しうる新規投与形態のひとつであると期待する。

11-2-12*

光化学的および薬物動態学的特性に基づく経口投与化合物の光安全性評価

○猪山陽輔、佐藤秀行、世戸孝樹、尾上誠良

(静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府)

Photosafety assessment of orally-taken chemicals by photochemical and pharmacokinetic data

○Yosuke Iyama, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue

(University of Shizuoka)

【目的】 薬剤性光線過敏症の発症機序に基づき、同一母骨格を有する複数の経口投与化合物の光反応性および cassette-dosing 法による体内動態の統合的解析から予測した光毒性リスクは光毒性情報と良好な対応を示した。本研究では化学構造および物性の多様な化合物群に対する本評価系の適用性を検証した。

【方法】 被験物質に erythromycin (ETM), gatifloxacin (GFX), 8-methoxypsoralen (MOP), pirfenidone (PFD), trifluoperazine (TFP), voriconazole (VRZ) を選択し、UV 吸収測定、reactive oxygen species (ROS) assay を実施した。全被験物質を含む溶液をラットに経口投与 (各 5 mg/kg) 後、各被験物質の皮内濃度を測定した。本評価系の予測精度を検証するためにラットを用いた *in vivo* 光毒性試験を実施した。

【結果・考察】 GFX, MOP, PFD および TFP はモル吸光係数が $1,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 以上と高い UV 吸収特性を示した。ETM を除く 5 化合物は露光時に ROS を産生し、特に TFP が最も高い光反応性を有していた。皮内動態解析より PFD の C_{max} が $1,360 \text{ ng/g skin}$ と全被験物質中で最も高い値を示した。光反応性および皮内動態を基に各被験物質の光毒性リスクを $\text{PFD} > \text{MOP} \approx \text{TFP} > \text{VRZ} > \text{GFX} \gg \text{ETM}$ と予測した。各被験物質の *in vivo* 光毒性は $\text{MOP} > \text{TFP} > \text{PFD} > \text{VRZ} \gg \text{GFX} > \text{ETM}$ であり、光毒性リスク予測は *in vivo* 光毒性と良好に対応した。以上より、同一母骨格を有する経口投与化合物群に留まらず化学構造の異なる経口投与化合物群に対しても提案する光安全性評価系にて光毒性リスク予測が可能であった。本評価系の優れた適用性が光安全性の高い創薬に貢献すると期待する。

11-3-01*

ポリ塩化ビニルの温度応答性薬物担体への応用

○瀬谷 翼、河野 弥生、花輪 剛久

東京理科大学大学院 薬学研究科

Application of poly-vinyl chloride to a thermosensitive drug carrier

○Tsubasa Seya, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

【背景・目的】医療現場では、ポリ塩化ビニル(PVC)製輸液バッグにおいて「含有する可塑剤への輸液中医薬品の収着による含量低下」が報告されており、問題視されている。そこで、本研究ではその現象を利用し、『PVCの熱可塑性』・『可塑剤への薬物の分配』という2つの性質を用いて、薬物含有PVCフィルムを調製し、温度応答性薬物担体としての応用の可能性について検討した。

【方法】可塑剤としてTOTM、モデル薬物としてインドメタシン(IND)を用いた。種々のTOTMを含有するIND-PVCフィルムを調製し、クリープメータによるフィルムの物性評価、DSCによる T_g 測定、溶出試験によるINDおよびTOTMの放出挙動を検討した。

【結果・考察】DSCの結果から T_g はTOTM含有量の増加に伴い低温側にシフトした。また、クリープメータによるフィルムの物性評価からTOTM含有量の増加に伴い、変形に伴う初期弾性率の低下が認められ、柔軟性が増すことが明らかになった。フィルムからのINDの放出は T_g 以上の温度で認められ、加熱に伴うフィルム内部の構造変化がINDの放出に影響すると考えられた。一方、いずれの系においてもTOTMの溶出は認められなかった。以上の結果から、TOTM含有IND-PVCフィルムは周囲の温度変化に応じて薬物放出を制御可能な薬物担体として応用可能であると考えられた。

11-3-02*

ココアパウダーの添加による口腔内崩壊錠の錠剤物性への影響

○勝又 渉、柏倉 康治、鷺ノ森 拓生、高野 秀仁、内田 信也、並木 徳之

(静岡県立大学薬学部実践薬学分野)

Effect of different types of cocoa powders on the characteristics of orally disintegrating tablets

○Wataru Katsumata, Yasuharu Kashiwagura, Takumu Saginomori, Hidehito Takano, Shinya Uchida, Noriyuki Namiki

(Department of Pharmacy Practice and Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

【目的】口腔内崩壊錠(OD錠)は唾液や少量の水で優れた崩壊性を有する剤形である。しかし、口腔内での崩壊により薬物の不快な味が問題になることがある。これまでに我々は、OD錠へのココアパウダー(CP)の添加が味マスキングに有効であることを報告した。本研究では5種類のCPを各々添加したOD錠を調製し、各種のCPがOD錠の錠剤物性に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】Ludiflash(BASF社)とフマル酸ステアリルナトリウムに、CPとして4種(ココアパウダーNF-15、F11-T、F11-GFS、F23-T、森永商事株式会社)及びT&Cノンウェットココア(大東カカオ)を2.5、5、10%で添加し、目標硬度75Nとして単発打錠機にて製した。錠剤物性として崩壊時間と摩損度を測定した。

【結果・考察】CPを添加したOD錠の目標硬度75Nを得るために必要な打錠圧はCP含量の増加に伴い5~10kNへと段階的に増加した。トリコープテストで測定した崩壊時間はCP含量の増加に伴い崩壊時間の延長が認められ、CP5%含有OD錠ではF23-TとNF-15ではほぼ同様(32~40秒)で、その他のCPでは60秒以上であった。またCP10%含有製剤ではNF-15が87.0秒と最も短く、その他のCPでは150秒以上であった。摩損度はいずれのOD錠においても0.5%以下であった。以上の結果、CP含量の増加に伴い崩壊時間は延長するが、その延長が最も小さいCPはNF-15であると考えられた。

11-3-03*

マンニトールを基剤とする口腔内崩壊錠の処方設計と錠剤特性評価

○黒田 絢子¹、勘解由 陽啓¹、富田 知香¹、竹内 淑子¹、保田 悠貴²、

瀬川 めぐみ²、小野寺 理沙子¹、田原 耕平¹、竹内 洋文¹

(¹岐阜薬科大学 製剤学研究室、²三菱商事フードテック(株))

Formulation design and evaluation of oral disintegrating tablets of mannitol

○Junko Kuroda¹, Akihiro Kageyu¹, Tomoka Tomita¹, Yoshiko Takeuchi¹, Yuki Yasuda²

Megumi Segawa², Risako Onodera¹, Kohei Tahara¹, Hirofumi Takeuchi¹

(¹Gifu Pharmaceutical University, ²Mitsubishi Shoji Foodtech)

【目的】マンニトールは溶解特性に優れることから口腔内崩壊錠の基剤として汎用されるが、原末では圧縮成形性が低いという欠点がある。既に結晶マンニトールに流動性の優れた球形マンニトールを最適混合することにより、この問題を改善出来ることを報告している。本研究では、この知見に基づき、口腔内崩壊錠の基本処方を確立することを目的として、崩壊剤および滑沢剤を処方し、錠剤特性を評価した。【方法】マンニトールは結晶微粉である Mannit C、球形造粒品である Mannit Q (三菱商事フードテック)を用いた。崩壊剤は膨潤型、導水型と特性の異なる各種崩壊剤を用いた。滑沢剤は疎水性のステアリン酸マグネシウム、親水性のショ糖脂肪酸エステル S-370F を用いた。Mannit C: Mannit Q= 7: 3 の混合粉体に、2%の崩壊剤および 1-5%の滑沢剤を添加し、圧縮圧 150 MPa で錠剤を調製した。錠剤特性として錠剤の硬度ならびに崩壊時間を評価した。【結果】マンニトールにより調製した全ての錠剤は、各種崩壊剤を添加しても、1 MPa 以上の十分な引張強度を示した。また、適切な崩壊剤、滑沢剤の添加により、崩壊時間を 10 秒以内に短縮できた。添加剤の種類および添加量の変化は、処方粉体の成形性には影響を及ぼしたが、最適化することにより、優れた口腔内崩壊錠の設計が可能であることを明らかとした。

11-3-04*

多孔性シリカを用いた固体分散体調製と薬物溶解特性の評価

○水野泰宗、勘解由 陽啓、竹内 淑子、

小野寺 理沙子、田原 耕平、竹内 洋文

岐阜薬科大学 製剤学研究室

Preparation of solid dispersion with porous silica and evaluation of the dissolution property of drug

○Hiromune Mizuno, Akihiro Kageyu, Yoshiko Takeuchi,

Risako Onodera, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

(Gifu Pharmaceutical University)

【目的】近年開発される医薬品は難水溶性のため、溶解性の改善が求められることが多い。固体分散体は溶解性改善手法の一つとして知られているが、当研究室ではこれまでに担体としてシリカを用いて固体分散体化し、薬物の溶解性の改善が可能であることを報告している。本研究では種々のシリカに薬物を吸着させ溶出挙動の比較を行い、溶解特性を比較検討した。【方法】難水溶性薬物のモデルとしてインドメタシン(IND)を用いた。IND をエタノールに溶解させた後、ボルテックスで振動させたシリカに少量ずつ IND 溶液を滴下した。その後乾燥(80℃, 1.5 時間)させ固体分散体粒子を調製した。溶出挙動は調製粒子を蒸留水に加え 37℃で振とうさせ、各時間にサンプリングを行い測定した。薬物の結晶性は PXRD 及び DSC で測定した。【結果】薬物の溶解特性はシリカの種類、グレードによって異なり、薬物の放出挙動には大きな違いが見られることが明らかとなった。特徴的な溶出挙動としては、初期に大きな溶解特性を示す場合、徐々に濃度が上昇する場合の 2 種の挙動が観察された。いずれの場合においても、試験開始 24 時間後においても IND 原末と比較して高い溶解度を示した。

11-3-05*

タンニン酸添加による口腔内崩壊錠の製剤設計

○水上 明仁¹、山本 芹菜¹、角田 陽祐¹、中島 宣明¹、島谷 隆夫²、郡司 美穂子¹、
古石 誉之¹、福澤 薫¹、米持 悦生¹

(¹星薬科大学、²テイカ製薬)

Formulation design of a orally disintegrating tablet containing tannic acid

○Akihito Mizukami¹, Serina Yamamoto¹, Yousuke Tsunoda¹, Nobuaki Nakajima¹, Takao Shimatani², Mihoko
Gunji¹, Takayuki Furuishi¹, Etsuo Yonemochi¹

(¹Hoshi Univ., ² Teika Pharmaceutical Co., Ltd.)

【目的】水溶性結合剤にタンニン酸 (TA) を添加することにより、水不溶性複合体を形成することが明らかにされている。種々の主薬について、TA との相互作用を確認した。さらに口腔内崩壊錠の崩壊性及び、吸水性への薬物物性の影響を検討した。

【方法】ファモチジン (FA)、ロペラミド塩酸塩 (LH) と TA の分子間相互作用は FTIR 及び、XRD にて確認した。さらに、賦形剤、結合剤及び、TA を含む造粒物を作製し錠剤とした。調製した錠剤について、崩壊試験器にて崩壊時間を測定し、水を用いて錠剤への吸水速度を測定した。【結果・考察】FA は TA との相互作用がみられず、LH は TA との相互作用が確認された。吸水時間は TA1.0%添加時、プラセボ錠は 0.038g/s となり、それと比較して FA 含有錠は 0.035g/s と差がみられず、LH 含有錠は 0.02g/s と遅延した。主薬と TA が相互作用することによって吸水速度が低下することが判明した。主薬と高分子の分子間相互作用が崩壊挙動に影響を及ぼすことが示唆された。

11-3-06*

Understanding Physicochemical Differences Induced by Solid-state Dehydration and Polymorphic Transformation in Ciprofloxacin HCl

○Okky Dwichandra Putra^{1,2,3}, Hidehiro Uekusa¹, Kenneth D.M Harris², Etsuo Yonemochi³

(¹Tokyo Institute of Technology, Japan; ²Cardiff University, UK; ³Hoshi University, Japan)

Active pharmaceutical ingredients (APIs) often exist in different crystalline forms such as hydrate and polymorph, which show different pharmaceutically important physicochemical properties such as stability, dissolution rate, color, etc. Moreover, crystalline phase transformation is induced by environmental changes such as heating and humidity. Thus, mechanistic investigation based on crystal structures is essential. Ciprofloxacin Hydrochloride (CIP) is fluoroquinolone antimicrobials with potent activity against a broad spectrum of bacteria. From thermal analysis, the sesqui-hydrate form dehydrates to anhydrous form I and then transforms to another anhydrous form II. The single crystals of sesqui-hydrate form and anhydrous II were obtained by recrystallization and the structure was solved by single crystal structure analysis. However, anhydrous I could not be obtained as single crystal, so the crystal structure was analyzed by *ab-initio* powder crystal structure analysis technique using synchrotron X-ray diffraction data. From these crystal structure, we succeeded to rationalize the differences in stability, dissolution rate and color.

11-3-07*

後方散乱・透過ラマン分光法を用いたカフェイン錠剤内水分量の定量と 脱水プロセスの解析

○竹島里奈¹、服部祐介¹、真名垣聡²、大塚誠¹

(¹武蔵野大・院・薬科学、²武蔵野大・環境)

Calibration of Moisture Content in a Caffeine Tablet and Analysis of the Dehydration Process using Backscattering and Transmission Raman Spectroscopy

○Rina Takeshima¹, Yusuke Hattori¹, Satoshi Managaki², Makoto Otsuka¹

(¹Graduate School of Pharm. Sci., ²Faculty of Environmental Sci., Musashino University)

本研究では、無水物への擬似結晶多形転移が知られているカフェイン水和物(CAH)をモデル薬物として用い錠剤中の脱水過程を解析した。解析には非接触分光法である後方散乱ラマン分光法(BRS)および透過ラマン分光法(TRS)を用い、その結果から錠剤中の含水率を予測した。TRSは、錠剤中の活性医薬成分の含有量を測定可能であるが、BRSはレーザーが侵入する距離が短いことから検出可能な深度は制限される。そこでTRSとBRSそれぞれを基に検量モデルを構築し、錠剤内部評価における精度を比較する。

CHAの水分含有率は示差熱分析(TG)の結果から求めた。乾燥後錠剤内水分含有率はCHAの水分含有量から減量値を差し引き算出した。この値を目的変数とし、TRS及びBRSの測定結果からpartial least squares regression(PLSR)解析を行った。錠剤の厚みは5種類とし、70°C下にて0, 3, 8時間乾燥させた。

検量モデルは水和物と無水物間の結晶構造の差異によって構築された。TRSを基にした検量モデルの精度が、BRSを基にしたモデルの精度を上回ることが確認された。この結果から、TRSが錠剤の厚みに影響を受けないこと、さらに水分子が錠剤内部から外部へ向かって、カフェインの水和部位間で置換を繰り返しながら移動、脱水することが示された。

11-3-08*

三次元ボールミル粉碎によるイブプロフェン/ニコチンアミドのコクリスタル 生成過程とその速度論

○石原聡恵¹、服部祐介¹、長尾文喜²、佐々木哲朗³、大塚 誠¹

(¹武蔵野大学薬学部、²株)ナガオシステム、³静岡大学電子工学研究所)

Cocrystal formation process of Ibuprofen and Nicotinamide by three-dimensional ball milling and its kinetics

○Sae Ishihara¹, Yusuke Hattori¹, Fumiyoshi Nagao², Tetsuo Sasaki³, Makoto Otsuka¹

(¹Faculty of Pharmacy, Musashino University, ²Nagaoka System Inc., ³Research Institute of Electronics, Shizuoka University)

【目的】コクリスタルは医薬品の有効成分の化学構造の変化を伴わずに物理化学的性質を変えることができるため、近年注目されている。イブプロフェン(IBU)とニコチンアミド(NA)は様々な製法でコクリスタルを形成することが報告されている。そこで本研究では新規開発された三次元ボールミルを用い、粉碎によりIBU/NAのコクリスタル調製し、その生成過程の解明と固体反応速度論式の適用性を検証した。

【方法】等モルのIBUとNAを全量5gと20g試料を、それぞれ超小型三次元ボールミル3DB-80(内容積260mL)と小型ミル3D-180(内容積800mL)で240分間粉碎した。それら粉末の物性変化の検証を、粉末X線回析法(XRD)、示差走査熱量計(DSC)及びフーリエ変換赤外分光光度計(FT-IR)で行った。その後、粉碎試料のFT-IRスペクトルをケモメトリクス解析(Alternating Least Squares)を行い出発原料と生成物の存在比から固体反応速度論的解析を行った。

【結果・考察】XRD、DSCより三次元ボールミルでもIBU/NAのコクリスタルが得られることが立証された。Criadoの固体反応速度論式よりIBU/NAコクリスタル形成は三次元拡散のJander equationに従うことが示された。

11-3-09*

生体内輸送蛋白質を用いた pH 非依存性製剤の開発

○中辻 匡俊、溝口 雅之、石橋 幸、乾 隆

(大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科)

Development of pH independent drug formulation using intravital transporter protein

○Masatoshi Nakatsuji, Masashi Mizoguchi, Osamu Ishibashi, Takashi Inui

(Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University)

塩基性薬物の効果的な消化管吸収には、胃内での高い薬物溶解性が重要となる。H₂ブロッカーなどの胃酸分泌抑制剤の服用や加齢による胃酸分泌量の低下により胃内 pH が上昇した環境において、塩基性薬物の溶解性は低下し、体内への薬物吸収量が減少する。これまでに我々は、生体内輸送蛋白質であるリポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) を可溶化剤として、難水溶性薬物の製剤化検討を行ってきた。そこで本研究では、L-PGDS を用いて、難溶性の塩基性薬物であるジピリダモール (狭心症治療薬) を可溶化し、薬物の胃内での溶解性、及び吸収性を調べた。噴霧乾燥法によりジピリダモール/L-PGDS 複合体製剤を調製し、人工胃液 (pH 1.6)、及びリン酸緩衝液 (pH 6.8) を用いて、溶出試験を行ったところ、いずれの試験液においても優れた溶出性を示し、生体内の pH 範囲で均一な溶出挙動を有していることが示された。次に、胃酸分泌抑制剤オメプラゾール投与 (低胃酸モデルラット)、及び非投与ラット (通常ラット) に対して、ジピリダモール/L-PGDS 複合体製剤を経口投与し、血漿中のジピリダモール濃度の経時推移を評価した。その結果、対照群であるジピリダモール投与群は、低胃酸モデルラットにおいて、通常ラットと比較して、AUC、及び C_{max} がそれぞれ 55%、及び 40%低下したのに対して、複合体製剤では、低胃酸モデルと通常ラットにおいて、薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。以上の結果から、L-PGDS を用いることにより、胃内 pH の影響を受けやすい薬物の溶解性、及び吸収性を改善した製剤の開発に成功した。

11-3-10*

製剤均一性評価における透過ラマン分光法の適用に関する研究

○島村りえ¹、荻原聖弥¹、小出達夫²、久田浩史¹、井上元基¹、深水啓朗¹

(¹明治薬大、²国立衛研)

Study on the application of transmission Raman Spectroscopy for content uniformity test

○Rie Shimamura¹, Seiya Ogiwara¹, Tatsuo Koide², Hiroshi Hisada¹, Motoki Inoue¹, Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²National Institute of Health Sciences)

【目的】現在、Process Analytical Technology(PAT)を用いた Real Time Release Testing (RTRT:リアルタイムリリース試験)による製剤均一性試験が実用化されつつある。本研究では、PAT ツールの一つである透過ラマン分光法を用いて実際に製剤均一性試験を行った。併せて近赤外イメージング技術を用いて得られた錠剤内主薬の分布状態や粒子径等の特性と透過ラマン分光法から得られた定量値との比較検討を行った。【方法】製剤モデルとして、アセトアミノフェンおよび乳糖 (質量比 1:4) の錠剤を用いた。モデル錠剤は 3 水準の混合時間 (15 秒, 1 分, 30 分) で、各 100 錠ずつ作製した。透過ラマンスペクトルは TRS 100 (Cobalt Light Systems) を用いて測定し、Partial Least Squares(PLS)を用いて定量した。近赤外分光法によるイメージング測定は Spotlight400(Perkin Elmer)を使用し、PLS-Discriminant Analysis(PLS-DA)を用いてイメージ図作成及び解析を行った。【結果および考察】透過ラマン分光法による定量を行うにあたり、PLSにより作成した検量線のクロスバリデーションの結果は良好であった。錠剤の含量平均値は各混合条件で差は見られなかったが、測定数が 100 錠に増加したことにより、混合条件による含量のばらつきの違いが従来の 10~30 錠の局方試験より明確に確認できるようになった。錠剤表面のケミカルイメージングにおいては、15 秒間混合した粉体を用いて作製した錠剤群は 30 分間混合した錠剤群と比較して主薬の粒子径が大きく、偏在している傾向が確認された。特に含量が±25%の許容幅を超える錠剤にその傾向が顕著に見られ、これが含量均一性に影響する主要因であることが確認された。

11-3-11*

核磁気共鳴画像法を利用した微粒子分散安定性の非破壊的評価

○伊藤 輝志¹、池田 純子²、林 祥弘¹、大貫 義則¹

(¹富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 製剤設計学講座、²日本ルフト株式会社)

Evaluation of dispersion state of fine particle in slurries using nuclear magnetic resonance imaging

○T. Ito¹, J. Ikeda², Y. Hayashi¹, Y. Onuki¹

(¹University of Toyama, ²Nihon Rufuto)

【目的】核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging, MRI) は医療分野などで広く利用される分子イメージング技術であり、 T_2 緩和時間(T_2)などの MR パラメータで画像化を行うと試料成分の分子運動性を可視化することもできる。我々はこれまでに MRI の分子運動性可視化技術を応用してエマルション製剤のクリーミング挙動などの観察を行ってきた。本研究では、エマルションと同様に熱力学的に不安定な分散系である懸濁液を試料とし、微粒子の分散状態を非破壊的に可視化する技術の構築を試みた。

【方法】試料として日焼け止めクリームに使用される市販酸化チタン懸濁液(CM3K40T4J, KOBO ディスパテック社製)を用いた。併せて、市販懸濁液に配合される酸化チタン微粒子を既知濃度で有機溶媒に(エタノールまたはシクロペンタシロキサン)に分散させた懸濁液を調製し、試料とした。これら試料懸濁液の T_2 測定および T_2 マップの撮像は、パルス NMR (Acorn area, Xigo nanotools)および MRI (9.4T, Agilent Technologies)を用いて行った。

【結果】有機溶媒懸濁液の T_2 をパルス NMR および MRI で評価した結果、微粒子濃度の上昇に伴い T_2 が低下することが明らかになった。続いて、有機溶媒懸濁液を室温で静置し、経時的な微粒子の沈降挙動を MRI で観察したところ、目視では不明瞭であった軽微な沈降現象を T_2 マップで明確に観察することができた。最後に市販懸濁液の微粒子分散状態を評価した。なお、市販懸濁液は非常に安定であるため、遠心分離処理を行いながら試料の T_2 マップを観察した。実験の結果、市販懸濁液においても、遠心分離処理の延長に伴って微粒子が沈降していく様子を観察することができた。

11-3-12*

適切な薬物溶出挙動と機械的強度を兼ね備えたゼリー製剤の処方設計

○横川 雅光¹、大貫 義則²、池田 純子³、小幡 誉子¹、高山 幸三¹

(¹星薬大、²富山大院薬、³(株)日本ルフト)

Formulation design of jelly preparation having appropriate drug dissolution property and sufficient mechanical strength

○Masamitsu Yokokawa¹, Yoshinori Onuki², Junko Ikeda³, Yasuko Obata¹, Kozo Takayama¹

(¹Hoshi University, ²University of Toyama, ³Nihon Rufuto)

【目的】経口製剤において、薬物溶出性は最も重要な製剤特性である。ゼリー製剤の薬物溶出性は、錠剤とは異なり、また、ゼリー基剤の機械的強度などによっても大きく変化すると考えられる。そこで、本研究では、錠剤と類似した薬物溶出性を有しつつ、十分な機械的強度を併せ持つゼリー製剤の処方設計を行った。【方法】主薬としてアセトアミノフェン(ACE)を配合し、基剤(κ -カラギーナン、 ι -カラギーナンおよびローカストビーンガム)の処方を変化させた種々のゼリー製剤を調製した。また標準処方に従って、ACE 配合錠を調製した。ACE 配合錠と各ゼリー製剤の薬物溶出性の類似度は similarity factor (f2) で評価した。その他、ゼリー製剤の特性値として、 T_2 緩和時間、弾性率、見かけの拡散強調画像 (DWI) などを測定した。実験データは応答曲面法によって解析した。【結果】得られた応答曲面をもとに、薬物溶出挙動がモデル錠剤と類似し、高い弾性率を有する最適処方を決定した。最適処方の妥当性を検証するため、溶出挙動および弾性率を測定したところ、実測値は 95%信頼区間内に含まれ、高精度に最適処方の探索が行えたことが明らかになった。さらに、薬物溶出性と他の物性値(DWI および T_2 緩和時間)との関係を精査したところ、薬物溶出性の低いゼリー製剤では、水の浸入性が低く、水分子運動性が低い傾向が認められ、製剤中の水分子状態がその薬物溶出性に深く関与している可能性が示唆された。

11-3-13*

エマルション製剤の相分離挙動予測に対する時間温度換算則の適用性

○辻 貴大¹、望月晃司²、林 祥弘¹、高山幸三²、大貫 義則¹

(¹富山大院・薬、²星薬大)

Applicability of TTSP for the prediction of phase separation behavior of emulsion pharmaceuticals.

○Takahiro Tsuji¹, Koji Mochizuki², Yoshihiro Hayashi¹, Kozo Takayama², Yoshinori Onuki¹

(¹University of Toyama, ²Hoshi University)

【目的】時間温度換算則 (TTSP) は、ある事象の変化に対する時間依存性と温度依存性を等価に扱う経験則であり、これまでに高分子等の工業用素材の長期的な自然劣化の予測に応用されてきた。しかし、その有用性にも拘わらず製剤分野への応用例はほとんど報告されていない。エマルション製剤は熱力学的に不安定であり、その乳化安定性は温度依存性を示すことが予想される。そこで、我々はエマルション製剤の乳化安定性予測に対する TTSP の適用性を評価した。【方法】モデル試料としてメントール・ジフェンヒドラミン混合製剤を選択した。試料を 30~45°C で保存し、経時的な相分離挙動を MRI で観察した。観察された相分離挙動に TTSP を適用し、その適用性を評価した。また、試料の経時的な後方散乱光強度を測定し、試料中の油滴の合一挙動を評価した。【結果・考察】MRI の結果から得られたアレニウスプロットは 35°C を境に 2 相性を示したため、本試料の相分離機構は 35°C 以上の高温領域と 35°C 未満のより低い温度領域で異なることが示唆された。Stokes' の式に基づき、温度変化による相分離機構の差異は油滴の合一挙動に起因すると考察した。試料の経時的な後方散乱光強度の変化から合一挙動を解析した結果、油滴の合一挙動が試料の相分離挙動に大きく影響を及ぼすことが示唆された。以上の結果から、TTSP は試料の相分離機構が同じ温度領域であれば十分に適用できると考えられる。

11-4-01*

Effects of various pharmaceutical excipients on the intestinal transport and absorption of sulfasalazine, a typical BCRP substrate

○Sawangrat Kasirawat, Kōsuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto

(Kyoto Pharmaceutical University)

Breast cancer resistance protein (BCRP) is an ATP-driven efflux transporter. Since BCRP is highly expressed on the apical membrane of intestinal epithelial cells, it is responsible for a limited oral bioavailability of its substrates. In this study, we used sulfasalazine as a model BCRP substrate and 5(6)-carboxyfluorescein (CF) as a paracellular transport marker. Eight pharmaceutical excipients were examined by an *in-vitro* diffusion chamber using excised rat intestinal membrane and an *in-situ* closed-loop intestinal absorption method. Diffusion chamber experiments revealed four excipients including BL-9EX, Brij97, Labrasol and Tween 20 significantly reduced sulfasalazine secretory transport without any significant alteration in CF transport. This finding suggested that the reduction in sulfasalazine secretory transport might be due to the inhibition of BCRP transporters. Furthermore, intestinal absorption of sulfasalazine was enhanced in the presence of 0.1% BL-9EX and Brij97 by the *in-situ* closed-loop method. On the other hand, intestinal absorption of CF was not changed even in the presence of 0.1% BL-9EX, suggesting that these pharmaceutical excipients might inhibit the function of BCRP in the intestine. We also measured the activity of lactate dehydrogenase (LDH) and the amount of protein released into the intestinal lumen as the toxicity markers. There was no significant increase in both LDH activity and protein amount in the presence of BL-9EX and Brij97, suggesting that these pharmaceutical excipients might not cause the membrane damage to the intestinal epithelium. From these findings, we concluded that BL-9EX and Brij97 might be safe and can be applied to improve the intestinal absorption of sulfasalazine as well as other BCRP substrates.

11-4-02*

IRサーモグラフィーによる直接打錠の製剤特性リアルタイムモニタリング —打錠中の温度上昇がテオフィリン処方粉末の直接圧縮挙動に及ぼす影響—

○齋藤秀至、服部祐介、大塚誠

(武蔵野大・院・薬科学)

Real-time monitoring using IR thermography during direct compression

○Shuji Saito, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

(Graduate School of Pharm. Sci., Musashino University)

【背景】高速連続打錠の際、打錠機の杵・臼や、粒子同士の摩擦による錠剤内部又はその表面温度上昇が問題となる。温度上昇により粉末成型性が変化すれば、錠剤の製剤特性に影響を受ける。本研究では、IRサーモグラフィーを用いて打錠工程における温度変化をリアルタイムモニタリング(RM)・画像解析により、錠剤温度変化と錠剤の製剤特性の関係を評価した。【方法】原薬、テオフィリン、賦形剤、無水乳糖及びオイドラギット、滑沢剤、タルク及びStMgを用いた。単発打錠中の錠剤表面サーモグラムをRMしながら連続打錠パラメーターをTabAllにより測定した。【結果・考察】応力・杵間曲線から評価した錠剤の打錠エネルギーとサーモグラム解析から求めた錠剤の温度上昇は相関性を示した。打錠工程中の温度上昇が錠剤の製剤特性に影響することが定量的に示唆された。

11-4-03*

マイクロクリスタリンワックスを用いたワックスマトリックス製剤の 調製と評価

○松本 亘平¹、木村 晋一郎¹、西野 悟²、岩尾 康範¹、板井 茂¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 創剤工学講座、²日本精蠟株式会社)

Preparation and evaluation of wax matrices using micro crystalline wax

○Kohei Matsumoto¹, Shin-ichiro Kimura¹, Satoru Nishino², Yasunori Iwao¹, Shigeru Itai¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Nippon Seiro Co. Ltd.)

【背景】ワックスマトリックス (WM) 基剤の一つであるマイクロクリスタリンワックス (MCW) は、直鎖・分岐・環状アルカンの混合物であり、それらの含有比によって様々なグレードが存在する。本研究では、グレードの異なるMCWを用いてWM粒子を調製し、MCWの物性と製剤特性の関係を明らかにした。【方法】薬物としてアセトアミノフェン、基剤として4種類のMCW (Hi-Mic-1045, 1070, 1080 および 1090) を用い、噴霧凝固造粒法によりWM粒子を調製し、粒子形状、薬物放出挙動の評価を行った。【結果】得られた粒子はいずれも高い球形度を有していた。また、37°Cの条件において、1080または1090を含むWM粒子は、拡散型の薬物放出挙動を示し、徐々に薬物を放出したのに対し、1045または1070を含むWM粒子は、初期にわずかに薬物放出を認めたものの、その後の薬物放出はほとんど認められず、拡散型の薬物放出挙動を示さなかった。この特徴的な放出挙動は、MCWの低い融点に起因していると考え、20°Cにて溶出試験を実施したところ、1045または1070を含むWM粒子は、拡散型の薬物放出挙動を示し、37°C条件のものと比較し、薬物放出が促進された。以上より、MCWのグレードの差異は、WM製剤の薬物放出特性に対して、大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。

11-4-04*

2種高分子を用いた機能性中空粒子の設計と評価

○吉原尚輝¹、大杉祐貴子¹、浅田拓海²、木村晋一郎¹、岩尾康範¹、野口修治³、板井 茂¹

(¹静岡県立大学薬学部、²大日本住友製薬株式会社、³東邦大学薬学部)

Design and evaluation of functional hollow granules using two different kinds of polymers

○N. Yoshihara¹, Y. Osugi¹, T. Asada², S. Kimura¹, Y. Iwao¹, S. Noguchi³, S. Itai¹

(¹University of Shizuoka, ²Sumitomo Dainippon Pharma, ³Toho University)

【目的】中空粒子調製技術は、簡便に薬物の高含有化及び高分子由来の機能性付与が可能であることから、様々な医薬品への応用が期待される。本法は原薬と1種の高分子のみで造粒が可能とあるが、複数の高分子を同時に用いることが可能となれば付与される機能性をさらに精密化できると思われる。本研究では水溶性および水不溶性の2種の高分子を用い、任意の放出制御能を有する粒子の調製を試みた。

【方法】薬物として phenytoin、水溶性高分子として hydroxypropyl cellulose (HPC)、水不溶性高分子として ethyl cellulose (EC)、溶媒は triethyl citrate (TEC) を 0–50 g まで変化させ添加した 70% ethanol 溶液を用いた。造粒は遠心転動造粒機 (Granurex®) を用い、高分子配合比、造粒溶媒中の TEC 添加量を変化させ行った。得られた粒子の 250–350 μm の画分を用い、その物理学的特性と溶出挙動を評価した。

【結果・考察】溶出試験において、溶媒中に TEC を含まない粒子の場合、試験開始初期は速やかな薬物溶出を示し、その後緩徐な溶出を示した。この速やかな初期溶出は HPC により濡れ性が向上したことに、後半は EC が薬物と凝集したことに起因したものと思われる。一方、溶媒に TEC 添加した場合、造粒溶媒中の TEC 添加量の増大に伴い、その溶出は遅延し、0 次放出に近づくことが明らかとなった。これは TEC により EC が展延し、EC の機能性を十分に引き出せたからだと思われる。また、これらの結果を基に、造粒溶媒、高分子配合比を変化させ造粒を行ったところ、60%薬物放出時間を 15–1200 min まで調節できることが示唆された。以上より本粒子調製法は放出制御において、即放性から徐放性まで、様々な放出挙動を調節できる優れた技術になりうることが示唆された。

11-4-05*

二層錠の境界面で起こる薬物分解と製剤処方改良

○松崎直哉^{1,2}、片川好史¹、木村晋一郎²、岩尾康範²、三村尚志¹、板井茂²

(¹アステラス製薬(株) 物性研究所、²静岡県立大学大学院 薬学研究院)

Chemical degradation at the interface of bilayer tablet and formulation improvement

○Naoya Matsuzaki^{1,2}, Yoshifumi Katakawa¹, Shin-ichiro Kimura², Yasunori Iwao², Hisashi Mimura¹,

Shigeru Itai²,

(¹Analytical Research Labs., Astellas Pharma Inc., ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

配合二層錠は、複数の薬物を含む薬剤の製剤設計において、薬物同士の接触により起こり得る化学分解を抑制できる等の品質上の利点により、しばしば選択される剤形である。

過活動膀胱治療薬に用いられるミラベグロン (MB) とコハク酸ソリフェナシン (SS) の二層錠製剤を設計し、その化学的安定性を評価したところ、加湿環境下で顕著に増加する分解物が認められた。

境界面の環境を模した配合変化試験により、薬物分解反応には、MB、SS 及び SS 層に含まれる結合剤であるマルトースが関与することが明らかとなった。分解物の構造評価を目的に HPLC-MS 測定を行ったところ、分解物は MB のアミン部位に糖が付加した構造を有すると考えられた。一連の検証の知見から、加湿環境下にて SS のコハク酸の遊離・溶解により酸性条件が供与され、マルトース由来の糖が MB のアミン部位にてアマドリ転移反応を起こしていると推測された。

このような薬物分解のメカニズムに基づき製剤処方の改良を試み、SS 層の結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを代替することにより境界面特異的な薬物分解が抑制でき、製剤の良好な化学的安定性を有することが確認された。

11-4-06*

微小球形シームレスカプセル調製のための処方検討

○程 相涛¹、岩尾 康範¹、木村 晋一郎¹、近藤 美緒²、下川 義之²、板井 茂¹
(¹静岡県立大学薬食生命科学総合学府、²富士カプセル株式会社)

Formulation study for preparing fine globular seamless soft capsule

○Xiangtao Cheng¹, Yasunori Iwao¹, Shin-ichiro Kimura¹, Mio Kondo², Yoshiyuki Shimokawa², Shigeru Itai¹
(¹University of Shizuoka, ²Fuji Capsule Co., Ltd)

【背景・目的】シームレスカプセルは、ゼラチン等の水溶性高分子の内部に油性の内容液を封入できる継ぎ目のないソフトカプセルの総称であり、皮膜の厚さや硬さを幅広く調節できる一方で、その製造機器の特性上、直径 0.5 mm 以下の粒径を持つ微小球形シームレスカプセルを調製することは難しい。そこで本研究では、合成高分子を用いた微小球形ハードマイクロカプセルの調製に使用される Precision Particle Fabrication technology (PPF tech) を応用し、ゼラチン及びその他のゲル化剤による微小球形シームレスソフトカプセルの調製とその処方検討を行った。【方法】ノズルには PPF tech で使用される 3 流体ノズルを用い、外側の carrier stream として medium chain triglyceride (MCT) を、polymer stream として gelatin 及び gelatin/ *k*-carrageenan を、core stream として合成着色料 sudan III 添加 MCT を用いた。Gelatin 濃度、gelatin/ *k*-carrageenan 配合比を変化させ、カプセルを調製し、凍結乾燥後の粒子物性 (粒子径、表面形状など) を評価した。【結果・考察】Gelatin に *k*-carrageenan を添加することで、polymer 溶液の粘度は濃度依存的に増大したが、多くの polymer 溶液で平均粒子径 300 μm 以下のシームレスカプセルを調製できた。また、乾燥後の粒子表面画像から、*k*-carrageenan の添加は粒子表面を滑らかにさせることが明らかとなった。以上、gelatin に *k*-carrageenan を添加することで、十分な被膜強度を有する微小球形シームレスカプセルを調製できることが示唆された。

11-4-07*

割線錠の分割均一性予測を目的とした新規アルゴリズムの構築

○佐藤翼、小幡誉子、高山幸三

(星薬科大学)

Novel algorithm construction for predicting dividing uniformity of scored tablets

○Tsubasa Sato, Yasuko Obata, Kozo Takayama

(Hoshi Univ.)

【背景・目的】錠剤を均一に分割することを目的として割線錠が生産されている。分割均一性等は割線形状や処方の影響を受けると考えられるが、現状ではそれらの影響についての理論的考察が十分にされたとは言えず、割線形状や処方などが経験的に決定されている例が多く見られる。本研究では、これらの問題を解決するために、破壊力学及び統計力学の理論を基盤とした、割線錠の分割均一性を予測するアルゴリズムの構築を試みた。さらに、処方と割線形状が異なる割線錠を製し、アルゴリズムから得られた予測結果の妥当性を実験的に検証した。【方法】混合系実験計画法に従って、結晶セルロース、コーンスターチ、乳糖を秤量し、撹拌造粒法により顆粒を製した。製した顆粒を圧縮し、割線形状が異なる割線錠を製した。各割線錠について、ANSYS Ver.16.2 (ANSYS, Inc.) を用いて 3 点曲げ試験の FEM シミュレーションを行い、応力分布を調べた。FEM から得られた応力分布に予測アルゴリズムを適用し、分割均一性の予測値を求めた。さらに、材料試験機 EZ-SX (島津) を用いた 3 点曲げ試験によって製した割線錠を分割し、分割均一性の実験値を求めた。dataNESIA Ver. 3.2 (Azbil) を用いて予測結果と実験結果から応答曲面を作成し、割線形状及び処方の影響を調べた。【結果】割線形状及び処方について、以下の傾向が予測結果より示された。①割線が深い形状であるほど均一に割れやすい。②割線の開き角度の影響よりも深さの影響の方が大きい。③乳糖が多い処方ほど均一に割れやすい。以上 3 点の傾向は実験結果においても示され、各応答曲面の傾向も概ね一致した。以上より、本アルゴリズムによって理論的かつ非実験的に分割均一性を評価できる可能性が示された。

11-4-08*

角層細胞間脂質のラメラ構造ならびに充填構造に及ぼすアルコール類の影響

○新井 裕子¹、小幡 誉子¹、表 萌々¹、太田 昇²、高山 幸三¹

(¹星薬科大学、²SPring8/JASRI)

Effect of Alcohols on Lipid Lamellar and Packing Structure in Stratum Corneum

○Yuko Arai¹, Yasuko Obata¹, Momo Omote¹, Noboru Ohta², Kozo Takayama¹

(¹Hoshi University, ²SPring-8/JASRI)

【目的】皮膚角層中の細胞間脂質は長周期ラメラと短周期ラメラが六方晶と直方晶を形成している。製剤成分と細胞間脂質との相互作用の検討は優れた経皮吸収型製剤の開発を行う上で重要である。そこで今回は、製剤中に繁用されているエタノール(EtOH)とイソプロパノール(IPA)が細胞間脂質に及ぼす影響を放射光 X 線回折で検討した。【方法】角層の剥離：ヘアレスマウス皮膚(7 週齢、雄)を 0.1%トリプシン溶液に浸漬し、角層を剥離、乾燥した。放射光 X 線回折：角層に EtOH または IPA を含む溶液を 1 時間適用した。適用後ガラスキャピラリーに充填し、SPring-8(BL40B2)にて温度走査小角・広角同時測定を行った。【結果・考察】EtOH と IPA は精製水を適用した角層と比較し、20°C において、長周期ラメラのピーク位置が広角側へ移動した。これはアルコール類の適用により周期の長いラメラが液晶化したため結果的に周期の短いラメラが観察されたためと推察される。長周期ラメラはバリア機能への寄与が大きいことが報告されていることから、EtOH もしくは IPA の適用はバリア機能に影響を与える可能性が示唆された。さらに充填構造に関して 20°C と皮膚表面温度付近を比較すると、EtOH と IPA が皮膚表面温度付近で六方晶の割合を増加させる傾向が認められた。以上の結果より、EtOH と IPA は細胞間脂質のラメラ及び充填構造の両方に影響を及ぼし皮膚の薬物透過を促進する可能性が示唆された。

11-4-09*

血管痛誘発物質産生抑制を指向したダカルバジンの光安定性改善手法の開発

○内田 淳^{1,2}、大竹 啓斗²、鈴木 友季子²、佐藤 秀行²、世戸 孝樹²、尾上 誠良²、小口 敏夫¹

(¹山梨大学医学部附属病院 薬剤部、²静岡県立大学 薬学部)

Photostabilized formulation of dacarbazine with reduced production of algogenic photodegradants

○Atsushi Uchida¹, Hiroto Ohtake², Yukiko Suzuki², Hideyuki Sato²,
Yoshiki Seto², Satomi Onoue², Toshio Oguchi¹

(¹University of Yamanashi Hospital, ²University of Shizuoka)

【目的】ダカルバジン [5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide; DTIC] の特徴的な副作用として、血管痛の発現が知られている。その原因として、DTIC の光分解物 (5-Diazoimidazole-4-carboxamide; Diazo-IC) の産生が関与していることが報告されているが、血管痛発現リスクを抑制する本質的な回避方法が確立されていない。本研究では DTIC の光化学的特性に着目した DTIC の光安定性改善手法の開発を試みた。

【方法】DTIC の光化学的特性を、UV/VIS スペクトル解析および reactive oxygen species (ROS) assay にて評価した。DTIC (1 mM) に 6 種のラジカルスカベンジャー (1 mM) をそれぞれ添加し、擬似太陽光 (250 W/m²) 照射時の DTIC の光安定性および Diazo-IC の産生量について精査した。ラジカルスカベンジャー (0.67 mg/kg) を添加した DTIC (1 mg-DTIC/kg) をラットに急速静脈内投与し、血漿中 DTIC 濃度を測定した。

【結果・考察】DTIC は 330 nm 付近に極大吸収を持ち、光照射時に ROS を産生したことから、DTIC の高い光反応性を示した。各種ラジカルスカベンジャー (1 mM) 添加により DTIC の光安定性改善ならびに Diazo-IC の産生抑制を認めた。特にシステイン (Cys) を添加した場合において、顕著な DTIC の光安定性改善および Diazo-IC の産生抑制を示し、Cys は DTIC の光安定性改善に有用な添加剤であることを示唆した。Cys を添加/非添加した DTIC をラットに投与した際、血漿中 DTIC 濃度推移および AUC_{0-inf} は両群間で有意な差を認めず、Cys 添加による DTIC の薬物動態への影響をほとんど認めなかった。以上より、Cys 添加は DTIC の光安定性を改善し、DTIC 投与時の血管痛発現リスク軽減に有用なアプローチであると考えられる。

11-4-10*

温度応答性 Sangelose®/Cyclodextrin ゲルの点眼剤への応用

○大久保尚徳^{1,2}、庵原大輔¹、安楽誠¹、上釜兼人¹、平山文俊¹

(崇城大薬¹、ファーマダイワ(株)²)

Preparation of thermoresponsive Sangelose®/Cyclodextrin gel for the ophthalmic formulation

○Masanori Okubo^{1,2}, Daisuke Iohara¹, Makoto Anraku¹, Kaneto Uekama¹, Fumitoshi Hirayama¹

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University¹, Pharma-Daiwa Co.²)

点眼は簡便な薬物投与手段であるが、涙、瞬き、角膜などのバリア機能により急速に消失するため、薬物眼内移行性が低く、改善する必要がある。Sangelose® はヒドロキシプロピルメチルセルロースのヒドロキシプロピル基の一部にステアリル (Str) 基を導入した機能性素材であり、増粘剤として汎用されている。これまでに Sangelose® に α -シクロデキストリン (α -CyD) を添加すると、Sangelose® の粘性を制御可能なことを明らかにしてきた。本研究では Sangelose®/ α -CyD の粘性変化機構の詳細および点眼剤としての有用性を検討した。 α -CyD 添加により、Sangelose® ゲルの粘度は低下した。Sangelose®/ α -CyD の粘度は温度上昇に伴い増大し、Sangelose® 単独と同様の挙動を示した。¹H-NMR および粘度測定より、Sangelose®/ α -CyD の粘性変化は、① α -CyD が Sangelose® の Str 基を包接し、Str 基同士の疎水性相互作用を減少させ、粘度が低下すること、② 温度上昇に伴い、 α -CyD が Str 基から解離し、Str 基同士の疎水性相互作用が回復し、温度応答性の粘度変化を示すことが明らかとなった。ジクロフェナク Na 含有 Sangelose®/ α -CyD ゲルを日本白色ウサギに点眼後、角膜および眼房水中の薬物濃度を市販点眼剤と比較すると、 C_{max} は約 4 倍、AUC は約 2.7 倍増加した。室温で低粘性の Sangelose®/ α -CyD は、結膜囊での粘度上昇に伴い局所滞留性を高め、薬物吸収効率を増大させることが期待された。

11-4-11*

計算化学を用いた医薬品の未知結晶多形出現リスクの評価

○吉水 稔¹、米持 悦生²

(¹大日本住友製薬、²星薬科大学)

【目的】リトナビルに代表されるように、未知結晶多形の出現は臨床試験のやり直しや製品の販売中止・回収等を招く事があり、医薬品の品質管理において最も重要な課題の一つである。本研究では2つの結晶多形 (Form A, Form B) をもつ当社開発化合物である Radequinil をモデル化合物とし、計算化学により未知結晶多形出現のリスクを評価した。なお、Radequinil の開発結晶形は Form B である。

【方法】まず Radequinil の安定なコンフォーマー探索を行い、その後 *in silico* で結晶多形スクリーニングを行った。コンフォーマー探索の結果得られた8つのコンフォーマー (A~H) の構造は密度汎関数法 (DFT) により構造最適化を行った。その後、有機分子性結晶において出現頻度の高い上位5つの空間群 (P21/c, P212121, P-1, P21, C2/c) について各コンフォーマーにつき3000個 (合計24000個) の試行結晶構造を作成し、各試行結晶構造を分子力場計算により構造最適化し各結晶構造をエネルギーにより順位付けした。

【結果及び考察】図1に Radequinil の *in silico* 結晶多形スクリーニングで得られた 24000 個の結晶多形のうち、安定な上位約 200 個の結晶多形を示す。横軸は結晶エネルギー、縦軸は結晶密度である。図1から分かるように開発結晶形である Form B は最も左に位置している。すなわち、最も低い結晶エネルギーを持ち、Radequinil の最安定結晶形であることが分かる。この事から、Radequinil について未知の安定な結晶多形が出現するリスクは極めて低いと考えられる。

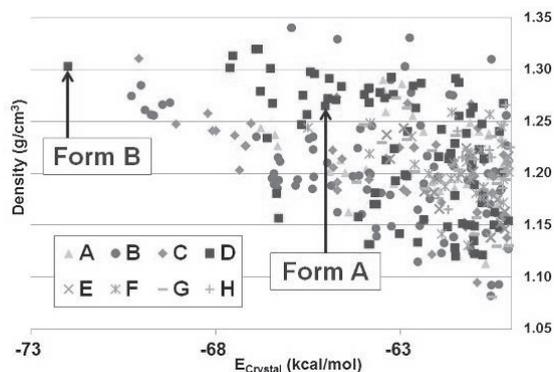


図1 *in silico* 結晶多形スクリーニングの結果

11-4-12*

Epalrestat の共結晶の物性改善に関する構造化学研究

○梅田 大貴¹、Okky D. Putra^{1,2}、郡司 美穂子¹、古石 誉之¹、福澤 薫¹、
長瀬 弘昌¹、植草 秀裕²、米持 悦生¹

(¹星薬科大学、²東京工業大学)

Structural Investigations of Physicochemical Alterations in Epalrestat Cocrystal

○Daiki Umeda¹、Okky D. Putra^{1,2}、Mihoko Gunji¹、Takayuki Furuishi¹、Kaori Fukuzawa¹、
Hiromasa Nagase¹、Hidehiro Uekusa²、Etsuo Yonemochi¹

(¹Hoshi University, ²Tokyo Institute of Technology)

【目的】糖尿病性末梢神経障害の治療薬である Epalrestat (EPR) は BCS class II に分類される難水溶性化合物である。また EPR は 5 つの多形と 4 つの溶媒和物を形成する可能性があり、物理的に不安定であるといわれている。本研究では EPR の共結晶を作製することでこれらの物性の改善を試み、共結晶の結晶構造及び物理化学的特性を検討した。

【方法】EPR と Caffeine (CAF) を用い、Liquid Assist Grinding 法にて共結晶を作製した。得られた試料について IR、PXRD により複合体形成を確認し、単結晶 X 線構造回折により構造を決定した。また試料の緩衝液 (pH6.8) に対する溶解度、溶解速度を検討した。さらに Slurry 法を用いて共結晶を様々な有機溶媒に懸濁し、析出した結晶を PXRD で確認し物理的安定性を検討した。

【結果・考察】CAF において共結晶生成に成功した。X 線構造解析の結果、共結晶は CAF 分子が EPR 分子を挟むように層構造を形成することが示唆された。EPR 単体と比較して共結晶の溶解度は 2 倍、溶解速度は 4 倍になった。これは溶解性の高い CAF と共結晶構造を形成しているためであると推察された。

11-4-13*

マイクロ流路システムを利用した PLGA ナノ粒子調製と 内包クルクミンの殺細胞効果

○後藤 瑛一、森川 善以、竹内 堂朗、田上 辰秋、尾関 哲也
名古屋市立大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野

Curcumin loaded PLGA nanoparticles prepared by micro flow channel system

for the anti-tumor effects

○Eiichi Goto, Yoshinori Morikawa, Takao Takeuchi, Tatsuaki Tagami, Tetsuya Ozeki
(Drug Delivery and Nano Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

ナノメディシンの処方設計において「少量で、素早く、精巧に」調製することは、製剤開発を効率的に行うために重要である。本研究では、マイクロ流路装置であるナノアSEMBラーを用い、種々の条件でクルクミン含有 PLGA ナノ粒子を調製した。クルクミン・PLGA アセトン溶液とポリビニルアルコール水溶液をそれぞれ調製し、カートリッジの別々の流路に流し込み混合させ、アンチソルベント効果によりナノ粒子化した。調製した粒子について、動的光散乱法による粒子径及び分散度の測定、走査型電子顕微鏡による外観観察、殺細胞効果の評価を行った。ナノアSEMBラーの総流速・有機系/水系流速比の違い、PLGA の分子量・L/G 比の違い、ポリエチレングリコール (PEG) の添加など、いずれの調製条件においても、平均粒子径約 200 nm のナノ粒子の微量で素早い調製が可能であった。PEG を PLGA 溶液に添加した場合、ナノ粒子の粒子径が低下する傾向が認められた。クルクミン含有 PEG-PLGA ナノ粒子は、ヒト肺癌由来細胞株 (A549 細胞株) に対して殺細胞効果を有した。以上の結果より、製剤開発を効率的に行うために、マイクロ流路装置は有用なツールである可能性が示唆された。

11-4-14*

乾式複合化装置による薬物結晶の機械的球形化における非晶質化の影響

○三浦紗弥加、近藤啓太、丹羽敏幸

(名城大薬)

Effect of amorphization on spheronization of drug crystals using a mechanical powder processor

○Sayaka.Miura, Keita.Kondo, Toshiyuki.Niwa

(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】口腔内崩壊錠内に配合するコーティング粒子は、粒子径が小さく薬物高含量であることが望まれる。そのため、原薬結晶に直接コーティングを施すことが試みられているが、薬物結晶は一般に棒状、針状あるいは板状であるため、コーティング処理が困難である。そこで、当研究室では数10 μ m程度の薬物結晶を、コーティングに適した球形薬物粒子に改質する機械的球形化技術を開発した。本研究では、機械的処理による薬物結晶の非晶質化が球形化機構に与える影響を検討した。

【方法】モデル薬物としてインドメタシン (IMC) の結晶を用いた。ジェットミルした薬物結晶を乾式複合化装置 (NOB-MINI、ホソカワミクロン) に仕込み、ジャケット内を一定温度に保ちながら機械的処理を行った。得られた粒子について、走査型電子顕微鏡 (SEM) による粒子形態の観察、示差走査熱量計 (DSC) によるガラス転移温度の測定、粉末 X 線回折装置 (XRPD) による結晶性の評価を行った。

【結果・考察】5~40 $^{\circ}$ C のジャケット温度のとき、機械的処理によって IMC の粒子径がわずかに大きくなった。一方、ジャケット温度が 60~80 $^{\circ}$ C のとき、粒子径のより大きな球形粒子が得られた。この結果より、高温条件において IMC の造粒・球形化が進行することが明らかになった。XRPD 測定よりジャケット温度によらず、得られた粒子の回折強度が低下しており、IMC の非晶質化が示唆された。DSC 測定より非晶質 IMC のガラス転移温度が 50 $^{\circ}$ C 付近であることが確認されたため、ジャケット温度が高いときに非晶質体が塑性変形性の高いゴム状態になることで造粒・球形化が進行したと推察した。

11-4-15*

ドライナノサスペンション技術を利用した高い経口吸収性を有するシリマリン製剤の開発

○小島 理瑚¹、中村 達雄²、近藤 啓太¹、安楽 誠³、丹羽 敏幸¹

(¹名城大薬、²株式会社ファンケル、³崇城大薬)

Development of silymarin powdery formulation with improved oral absorption using dry nanosuspension technology

○R. Kojima¹, T. Nakamura², K. Kondo¹, M. Anraku³, T. Niwa¹

(¹Meijo University, ²FANCL Corporation, ³Sojo University)

【目的】肝機能改善効果を持つマリアアザミエキスであるシリマリン (SLM) は溶解性が低く、経口投与時の生物学的利用率が良好でない。そこで、湿式媒体粉碎法により得られたナノ懸濁液 (NS) を粉末化し、水に再分散した際に速やかにナノ粒子を形成するドライナノサスペンション (DryNS) 製剤を設計した。in vitro での薬物粒子の分散性と溶出性に加え、ラットでの経口吸収性について評価した。

【方法】水溶性高分子と界面活性剤を粉碎補助剤とし、ジルコニアビーズを用いて SLM 原末を振動粉砕機 (マルチービーズショッカー、安井器械) にて湿式粉砕した。得られた NS に粉末化剤として糖類や糖アルコールを配合し、噴霧凍結乾燥法 (SFD) にて DryNS 粉末を調製した。SLM 原末及び DryNS 化 SLM (200 mg SLM/kg) を懸濁液としてラットに経口投与し、血中シリピン量を定量した。

【結果・考察】湿式粉砕後の SLM 粒子は130nm 程にメジアン径を持つナノ粒子になった。ここに二糖類物質を添加して SFD 処理した粉末は、水中投入時に自発的に NS を再構築し、薬物溶出性は原末と比較して劇的に向上した。DryNS 品では SLM 原末と比較し、ラットでの経口吸収性が有意に改善され、その改善効果は SLM 粉砕粒子径に大きく影響を受けることが明らかとなった。

11-4-16*

cryo-TEM 及び AFM による脂質ナノ粒子の構造解析

○松尾聖羅¹、岩尾康範¹、東頭二郎²、森部久仁一²、木村晋一郎¹、板井茂¹

(¹静岡県立大学薬学部 創剤工学研究室、²千葉大学大学院薬学研究院 製剤工学研究室)

Structural analysis of lipid nanoparticles by cryo-TEM and AFM measurement

○Seira Matsuo¹, Yasunori Iwao¹, Kenjirou Higashi², Kunikazu Moribe², Shin-ichiro Kimura¹, Shigeru Itai¹

(¹University of Shizuoka, ²Chiba University)

医薬品候補物質の多くは難水溶性であると言われており、経口吸収性の改善を目的とした溶解性の向上が求められている。ナノ粒子製剤は薬物吸収において障壁となる粘膜層を効率的に透過するため、経口バイオアベイラビリティの増加が期待できる。近年我々は、電気的に中性な hydrogenated soybean phosphatidylcholine (HSPC) と負電荷を有する dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) の二種類のリン脂質を薬物担体とし、ロールミル混合粉碎法と超高压乳化分散法を用いて湿式微細化することで、難溶性薬物である nifedipine (NI) を封入した脂質ナノ粒子懸濁液を調製し、その溶解性の向上に成功した。本脂質ナノ粒子は高い薬物封入率と良好な分散安定性を有し、さらに通常の NI 懸濁液の約 4 倍の AUC を示すなど、多くの利点を有することがわかっている。一方で、その詳細な構造特性はいまだ明らかになっていないため、本研究では脂質ナノ粒子の構造解析を試みた。HSPC/DPPG (5/1, molar ratio) で調製した脂質ナノ粒子懸濁液について、クライオ透過型電子顕微鏡 (cryo-TEM) で凍結粒子の形状を測定したところ、サンプルステージ回転前後において、ある円状の粒子は棒状へ変化し、他の粒子ではその逆の変化も観察された。さらに、原子間力顕微鏡 (AFM) で溶液中の形状を測定したところ、粒子径に対してその高さは小さく、扁平であることが明らかとなった。以上より、本脂質ナノ粒子の構造はディスク状粒子であることが示唆された。本発表では、脂質の種類やその組成比等の条件を変化させて調製した際に認められる粒子の構造特性の詳細についても併せて報告する。

11-4-17*

植物性ソフトカプセル皮膜の処方最適化を目指したスケールダウン手法の確立

Establishment of the scale down method for optimizing the formulation of soft vegetable capsule

○大石 沙奈¹、岩尾 康範¹、木村 晋一郎¹、野口 修治²、近藤 美緒³、近藤 洋介³、
下川 義之³、板井 茂¹

(¹静岡県立大学薬学部、²東邦大学薬学部、³富士カプセル株式会社)

○Sana Oishi¹, Yasunori Iwao¹, Shin-ichiro Kimura¹, Shuji Noguchi², Mio Kondo³, Yosuke Kondo³,
Yoshiyuki Shimokawa³, Shigeru Itai¹

(¹University of Shizuoka, ²Toho University, ³Fuji Capsule Co., Ltd)

【背景・目的】これまで、ソフトカプセル皮膜の処方設計は、ロータリーダイ式製法にて実生産機などを用い、主に経験に頼って行われてきた。そのため、処方設計にかかる時間およびコストの削減、処方最適化のために、小スケールにおける評価方法の確立が望まれている。そこで、本研究ではロータリーダイ式製法からラボスケールへのスケールダウン手法の確立と、処方最適化を試みた。【方法】皮膜原料を加熱し溶解した溶液を、アプリケーションターへ注ぎ皮膜を得た。D-最適混合計画に従い、 κ -Carrageenan, ι -Carrageenan, Starch A および Starch B を変化させながら皮膜を作製し、得られた皮膜の引張強度、接着力および柔軟性との関係を重回帰分析により評価した。その後、最適処方を決定し、実生産機にてソフトカプセルを調製した。【結果・考察】重回帰分析より、Starch A と B の交互作用により、Starch A が多いほど引張強度が向上し、Starch B が多いほど柔軟性が增大することが明らかとなった。最適処方を実生産機にて製造したソフトカプセルは、既存の処方で作製したものと比較し、同等またはそれ以上の優れた物性を示しており、本スケールダウン手法の有用性が示された。

11-4-18*

ベイジアンネットワークによる流動性指標-臼杵への充填性の関連性評価

○大石 卓弥、林 祥弘、白鳥 楓、大貫 義則

(富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 製剤設計学講座)

Relationship between powder flowability and die filling property of tablets using Bayesian network

○T. Oishi, Y. Hayashi, K. Shirotori, Y. Onuki

(University of Toyama)

【目的】粉体の臼杵への充填性は、薬物含量の均一性に影響する重要な品質特性である。粉体の臼杵への充填性は流動性と密接に関係しているが、流動性の評価方法には多種多様な指標が考案されており、どの指標が粉体の臼杵への充填性と密接に関係しているのかは未だ不明瞭な点が多い。本研究では、粉体の臼杵への充填メカニズムのより深い理解を目的に、ベイジアンネットワークを用いて、流動性指標-充填性間に内在する潜在構造の明確化を試みた。【方法】設計変数としてアセトアミノフェン (ACE) 配合率、ステアリン酸マグネシウム (Mg-St) 配合率、滑沢剤添加後の混合時間を選択した。中心複合計画に従って、16 処方の流動性指標 (安息角、圧縮性指数、ゆるみかさ密度、タップ密度、動的かさ密度、凝集度、分散度) および臼杵への充填性の指標として JP17 質量偏差試験の判定値を測定した。ベイジアンネットワーク (BN) を用いて、設計変数-流動性-充填性間の因果関係をモデル化した。【結果・考察】BN モデルにより、因子間の関係を有向グラフとして可視化できた。構築した BN モデルの妥当性を評価した結果、設計変数-流動性-充填性間の関係が良好にモデル化されていることを確認できた。因子間の関連性の強さを評価するために相互情報量を算出した結果、判定値は圧縮性指数と分散度の影響を大きく受けることが示された。分散度はとくに錠剤質量のばらつきに対して影響を与えていることが明らかになった。確率推論を行った結果、判定値が低値の処方では、AEC 配合率が低く、Mg-St 配合率が 1.5% の処方であることが示された。

11-4-19*

薬物中枢移行評価に有用な新規 P-糖タンパク質ヒト化マウスの作製

○山崎 由貴¹、小林 カオル¹、阿部 智志²、梶谷 尚世²、香月 加奈子²、嵩原 昇子²、奥谷 風香¹、峰岸 元気¹、伊藤 慎悟³、緒方 星陵³、大槻 純男³、秋田 英万¹、千葉 寛¹、押村 光雄²、香月 康宏^{2,4}

(¹千葉大・院・薬、²鳥取大・染色体工学研究セ、³熊本大・院・生命科学、⁴鳥取大・院・医)

Construction and evaluation of P-glycoprotein humanized mice

○Yuki Yamasaki¹, Kaoru Kobayashi¹, Satoshi Abe², Naoyo Kajitani², Kanako Kazuki², Shoko Takehara², Fuka Okuya¹, Genki Minegishi¹, Shingo Ito³, Seiryu Ogata³, Sumio Ohtsuki³, Hidetaka Akita¹, Kan Chiba¹, Mitsuo Oshimura², Yasuhiro Kazuki^{2,4}

(¹Chiba Univ, ²Chrom Engn Res Ctr Tottori Univ, ³Kumamoto Univ and ⁴Tottori Univ)

P-糖タンパク質 (P-gp, 遺伝子名 *MDR1*) は、血液脳関門、肝臓および腸管などに発現する排出トランスポーターであり、薬物の吸収、分布および排泄を規定する役割を担っている。P-gp の基質認識には、ヒトと実験動物の間で種差が存在するため、動物実験の結果から、ヒトにおける P-gp 基質の体内動態を予測することは困難である。そこで本研究では、染色体工学技術を用いることにより、ヒトにおける薬物中枢移行性を予測する *in vivo* モデルとして、P-gp ヒト化マウスを作製することを目的とした。

まず、マウス内在の P-gp を欠損させた *Mdr1a/1b* ノックアウトマウスに、ヒト *MDR1* 遺伝子を搭載したマウス人工染色体 (MAC) ベクターを導入し、P-gp ヒト化マウス (P-gp MAC マウス) を樹立した。作製した P-gp MAC マウスの種々の臓器において、RT-PCR 法により、ヒト *MDR1* mRNA の発現を確認した。また、LC-MS/MS によるタンパク定量法により、P-gp MAC マウスの脳毛細血管において、ヒト P-gp タンパクの発現を確認した。さらに、P-gp 基質である paclitaxel を尾静脈内投与したところ、P-gp MAC マウスにおける paclitaxel の脳-血漿濃度比は、*Mdr1a/1b* ノックアウトマウスの約 1/6 と低値を示し、その値は P-gp の特異的阻害剤である elacridar の前処置により上昇した。これらの結果から、P-gp MAC マウスの血液脳関門にはヒト P-gp が発現しており、排出トランスポーターとして機能していることが明らかとなった。

以上より、今回樹立した P-gp MAC マウスは、脳において機能的な P-gp を発現する初めての P-gp ヒト化マウスであり、ヒトにおける薬物中枢移行の予測に有用な新規モデル動物である可能性が示された。

11-4-20

テオフィリンとエリスロマイシンの併用投与における薬物間相互作用

○伊賀 勝美、喜里山 暁子、木村 峻輔

(所同志社女子大学薬学部)

Drug-drug interaction produced by theophylline and erythromycin

○Katsumi Iga, Akiko Kiriya, Shunsuke Kimura

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts)

【目的】テオフィリン (THE) は尿中排泄率が 5 から 10%程度で、主に肝で代謝されて消失する。その代謝には CYP1A2 が大きく関与している ($f_{m,CYP1A2} = 0.8$)。本薬物はエリスロマイシン (ERT) との併用で腎毒性が増すことが知られている。また ERT (250 mg TID) で AUC が 1.67 倍に上昇する (AUCR = 1.67) 報告がある。しかし ERT 併用による代謝阻害は CYP3A4 の基質となる薬物に限られる。そこで本研究では CYP1A2 と CYP3A4 の基質であるリドカイン (LID, $f_{m,CYP1A2}/f_{m,CYP3A4} = 0.40/0.60$) を比較対照に、ERT あるいは CYP1A2 および CYP3A4 に対する阻害剤であるフルボキサミン (FLV) との併用で見られる DDI (報告) について比較解析を行い、ERT の *in vivo* での CYP1A2 阻害の有無について検証を行った。【方法】代謝阻害活性 ($A_{i, overall} = 1 + I_u/K_{i,u, overall}$; $1/A_{i, overall} = f_{m,CYP1A2}/A_{i,CYP1A2} + f_{m,CYP3A4}/A_{i,CYP3A4} + 1 - f_{m,CYP1A2} - f_{m,CYP3A4}$) と DDI (AUCR) の関係は tube による肝抽出機構を仮定して得られる Static モデルを用いた (K Iga, *J Pharm Sci* 105: 1307, 2016)。【結果・考察】DDI (LID+ERT) については、ERT の $A_{i,CYP}$ 値 ($A_{i,CYP1A2} = 1$; $A_{i,CYP3A4} = 2.5$) を仮定し、矛盾なく血中濃度の上昇を説明することができたが、DDI (THE+ERT) については、 $A_{i,CYP1A2} = 3$ と仮定しない限り、血中濃度の上昇は説明できないことがわかった。しかし併用においては THE の腎クリアランスが低下することも確認された。THE および ERT は Oocyte を用いた *in vitro* 取り込み試験において hOat2 の基質となり、互いに取り込みを阻害する報告もあり、それらを考慮すると本相互作用においては ERT が THE の腎尿細管における取り込みを阻害している可能性が示唆された。

11-4-21*

幼若期社会的隔離ストレスにおけるマウス肝薬物代謝酵素の誘導メカニズム

○上田耕士¹、上田ゆかり¹、西川卓也¹、谷野公俊¹、櫻井栄一¹、櫻井映子²

(¹徳島文理大学 薬学部、²いわき明星大学 薬学部)

Induction of mouse hepatic drug-metabolizing enzymes in early postnatal stress by social isolation and its mechanism

○Koji Ueda¹, Yukari Ueda¹, Takuya Nishikawa¹, Tadatoshi Tanino¹, Eiichi Sakurai¹ and Eiko Sakurai²

(¹Tokushima Bunri University, Faculty of Pharmaceutical Science, ²Iwaki Meisei University, Faculty of Pharmacy)

【目的】幼若期の社会的ストレスは、成長後に様々な影響を及ぼすことが知られている。本研究ではマウス幼若期の社会的隔離及び隔離後社会集団生活による精神的ストレス負荷が肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素活性及びそのタンパク発現と遺伝子発現にどのような影響を及ぼすのかを検討した。また、ストレスホルモンのコルチコステロン (CORT) 投与後の影響について詳細に検討した。

【方法】雌性 3 週齢 ICR マウスを通常の集団飼育 (SOC) と 1 ケージに 1 匹飼育する社会的隔離飼育 (ISO) 群に無作為に分けた。4 週間後、ISO マウスを 1 ケージ 5 匹で 2 週間集団生活 (ISO-SOC) させたのち肝臓からミクロソームを調製した。また雌性 6 週齢 ICR マウスに CORT を皮下投与し、経日的にミクロソームを調製した。薬物はイプラミンを用い CYPs 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMOs) の活性を HPLC 法により測定した。また、リアルタイム RT-PCR 法により CYPs、FMOs 及び核内受容体の相対的な遺伝子発現を観察した。

【結果及び考察】、ISO-SOC マウスにおけるイミプラミンの 2-水酸化、N-脱メチル化及び N-酸化の活性が SOC6 マウスに比べ有意に高かった。一方、CORT では投与 3 日後に 2-水酸化及び N-脱メチル化の活性が高くなった。幼若期社会的隔離ストレスは薬物代謝酵素の遺伝子発現と活性の誘導を引起し、CORT がこれらを誘導する一因であることが示唆された。

11-4-22

エステル化合物の経皮吸収に寄与する加水分解酵素の組織学的解析

○井上 貴暁¹、中里 優花¹、太田 嘉英²、赤松 正²、宮坂 宗男²、木村 穰²、
Wesam R. Kadhum¹、田中 享¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹、畑中 朋美^{1,2}
(¹城西大・薬、²東海大・医)

Histological evaluation of hydrolases which contribute to percutaneous absorption of ester-compounds

○T. Inoue¹, Y. Nakazato¹, Y. Ohta², T. Akamatsu², M. Miyasaka², M. Kimura², W. R. Kadhum¹, T. Tanaka¹,
H. Todo¹, K. Sugibayashi¹, T. Hatanaka^{1,2}
(¹Fac. Pharm. Sci., Josai Univ., ²Tokai Univ. Sch. Med.)

【目的】エステル化合物を皮膚に適用すると、皮膚内の加水分解酵素により一部が代謝され、親化合物とともに体内へ吸収される。我々は、皮膚代謝実験により得られたパラメータを統計学的に解析し、エステル化合物の経皮吸収に対する種々加水分解酵素の寄与を検討してきた。そこで、本研究ではヒト皮膚切片を用いて異物代謝および脂質代謝に関与する酵素の存在部位と加水分解活性を比較し、皮内代謝における影響について検討した。【方法】皮膚切片観察：ヒト皮膚は他疾患手術時に発生した余剰正常皮膚片を使用した。皮膚切片内の加水分解活性は、FIDの加水分解により生じるFITCの蛍光を共焦点レーザー顕微鏡で観察することにより確認した。Carboxylesterase 1 (CES1)、carboxylesterase 2 (CES2)、glucocerebrosidase (GBA) および steroid sulfatase (STS) の存在は抗体染色により確認した。【結果】角層以外の表皮にFITCの強い蛍光が観察され、高い加水分解活性が確認された。CES2 および STS は生きた表皮に局在し、高い加水分解活性が確認された部位と一致した。一方、CES1 および GBA は表皮のみならず真皮にも存在した。我々は、代謝パラメータの重回帰分析によりヒト皮膚の代謝速度がCES2による代謝で大部分説明できることを既に報告しており、今回の組織学的解析はその結果を裏付けるものとなった。

11-5-01*

ボロン酸修飾インスリンを用いた糖応答性交互累積膜

○武井 千弥、江川 祐哉、三木 涼太郎、関 俊暢

(城西大学 薬学部)

Sugar-responsive layer-by-layer films composed of boronic acid modified insulin

○Chihiro Takei, Yuya Egawa, Ryotaro Miki, Toshinobu Seki

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【目的】DDSにおいてバイオ医薬品の放出制御技術は重要であり、その1つとして、糖応答性放出制御に糖センサーであるボロン酸の利用が試みられている。ボロン酸は、糖やポリビニルアルコール (PVA) 等のヒドロキシ基を複数有する化合物と結合する。本研究では、この性質を利用して、ボロン酸を修飾したインスリンとPVAを組み合わせた交互累積膜を調製し、インスリンの新規糖応答性放出制御材料としての特性を評価した。【方法】4-カルボキシフェニルボロン酸あるいは4-カルボキシ-3-フルオロフェニルボロン酸をヒトインスリンに修飾し、フェニルボロン酸修飾インスリン (PBA-Ins) と、フルオロフェニルボロン酸修飾インスリン (FPBA-Ins) を合成した。ボロン酸の修飾数は、2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸を用いたアミノ基の定量により評価した。交互累積膜の調製と糖応答性挙動は、水晶振動子マイクロバランス (QCM) 法により評価した。すなわち、PBA-Ins または FPBA-Ins 溶液 (0.10 mg/mL) と PVA 溶液 (n=500, 0.10 mg/mL) をフロースルー式の装置へ交互に5回ずつ注入した後、グルコースあるいはフルクトース溶液 (10, 100 mM) を注入し、水晶振動子の振動数変化を測定した。【結果・考察】PBA-Ins と FPBA-Ins のボロン酸修飾数は、どちらも約2であった。QCM測定において、ボロン酸修飾インスリンとPVAの溶液を交互に注入することでの振動数の低下 (質量の増加) と、糖溶液を注入することでの振動数の上昇 (質量の減少) が観察された。この糖に応答して崩壊し、インスリンを放出する交互累積膜は、インスリンの血糖値応答放出制御システムに応用可能である。

11-5-02*

超音波応答性ナノバブルを用いたゲノム編集 DNA の筋組織内デリバリー

○道鎮えりか¹、葦沢 慧¹、佐々木愛理¹、佐久間哲史²、鈴木 亮³、丸山一雄³、
高橋葉子¹、新槇幸彦¹、山本 卓²、根岸洋一¹

(¹東京薬科大学・薬、²広島大学大学院・理、³帝京大学・薬)

Delivery of Genome editing pDNA into Muscle by Ultrasound-responsive Nanobubble

○Erika Dochin¹, Kei Nirasawa¹, Eri Sasaki¹, Tetsushi Sakuma², Ryo Suzuki³, Kazuo Maruyama³, Yoko Endo-Takahashi¹, Yukihiro Aramaki¹, Takashi Yamamoto², Yoichi Negishi¹

(¹Tokyo Univ. of Pharm. and Life Sci., ²Hiroshima University, ³Teikyo University)

筋ジストロフィーは、筋線維の変性・壊死によって筋力低下・筋委縮が進行する遺伝性疾患であり、その中で最も発症頻度が高く重症のものが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)である。その原因は、筋細胞の機械的安定に寄与するタンパク質であるジストロフィンの遺伝子変異である。近年では、DMD の遺伝子治療法として、ゲノム編集技術を用いて特定の塩基配列を除去したり、修復したりすることでジストロフィンタンパク質を発現させる治療法も注目されつつある。これまでに当研究室では、超音波応答性ナノバブル(バブルリポソーム)が、有用な遺伝子導入キャリアとなることを示してきた。本研究では、より効率的な DMD 治療システムの開発を目指し、DMD モデルマウス(*mdx*)筋組織に対し、バブルリポソームと超音波照射併用によるゲノム編集用プラスミド DNA (pDNA) の導入を試みた。導入 pDNA には、CRISPR・Cas9 システムにより、ストップコドンを含む Exon23 の除去が可能となるようにデザインされたものを用い、pDNA とバブルリポソームの混合溶液を *mdx* の下肢部筋組織へと投与し、直ちに超音波照射した。その後、2 週間後の投与部位での欠損ジストロフィン遺伝子の発現回復を免疫染色法にて評価した。その結果、pDNA 単独投与群と比較して、バブルリポソームと超音波照射の併用群において、顕著なジストロフィンタンパク質の発現回復が認められた。以上のことから、バブルリポソームと超音波照射の併用法は、DMD 治療を目的とするゲノム編集ツールの有用なデリバリーシステムとなりうると考えられる。

11-5-03*

Cyclosporine A の粘膜付着ナノ粒子化による体内動態制御と抗炎症作用向上

○兼子裕規¹、塚田遼太¹、Hoang D. Lu²、世戸孝樹¹、佐藤秀行¹、

Robert K. Prud'homme²、尾上誠良¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、²Princeton University)

Cyclosporine A-loaded mucoadhesive nanoparticles for controlling pharmacokinetic behavior

○Yuuki Kaneko¹, Ryota Tsukada¹, Hoang D. Lu², Yoshiki Seto¹, Hideyuki Sato¹,

Robert K. Prud'homme², Satomi Onoue¹

(¹University of Shizuoka, ²Princeton University)

【目的】 Cyclosporine A (CsA) は炎症性腸疾患治療に使用されるが、効果的使用には CsA の体内動態制御が重要である。本研究では、CsA の消化管粘膜付着性ナノ粒子を設計し薬物体内動態制御を試みた。

【方法】 Flash nano precipitation 法を用い Poly acrylic acid (PAA) により表面処理をした CsA ナノ粒子 (PAA-CsA) を調製し、物性、ラット体内動態および大腸炎モデルラットにおける抗炎症作用を評価した。

【結果】 PAA-CsA は水分散後の平均粒子径が 200 nm であり、人工粘膜における粘膜滞留性を示した。PAA-CsA (10 mg-CsA/kg, *p.o.*) 投与群は最高血中濃度到達時間 (T_{max}) および生物学的利用能 (BA) が CsA 原末 (10 mg/kg, *p.o.*) 投与群に比しそれぞれ 2 および 23 倍となり、粘膜付着性ナノ粒子化が T_{max} 遅延や BA 向上に寄与したと推察する。大腸炎モデルに対する PAA-CsA (0.2-10 mg-CsA/kg, *p.o.*) の 9 日間反復投与は、投与量依存的な抗炎症作用を示した。また、PAA-CsA 投与群 (10 mg-CsA/kg) は CsA 原末 (10 mg/kg) 投与群に比して結腸中 Myeloperoxidase 活性上昇を有意に抑制した。本製剤は、炎症性腸疾患治療における CsA の有効性を高める投与形態として有用であろう。

11-5-04*

全身作用の持続を指向した salmon calcitonin の粉末吸入製剤開発

○田畑藍子¹、三分一所静香¹、森谷樹²、森永匡彦²、水元隆博³、

世戸孝樹¹、佐藤秀行¹、尾上誠良¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、²株式会社リコー、³ILS 株式会社)

Inhalable sustained-release formulation of salmon calcitonin using biodegradable polymer

○Aiko Tabata¹, Shizuka Sambuissho¹, Tatsuru Moritani², Tadahiko Morinaga², Takahiro Mizumoto³,

Yoshiki Seto¹, Hideyuki Sato¹, and Satomi Onoue¹

(¹University of Shizuoka, ²RICOH Company, Ltd., ³ILS Inc.)

【目的】本研究ではペプチド医薬品である salmon calcitonin (sCT) の全身作用持続を指向して、生分解性ポリマーの poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) を用いた粉末吸入製剤 (sCT/SR-RP) を開発した。

【方法】製剤は印刷技術を応用した fine droplet drying 工法にて調製し各種物性評価を行った。全身作用評価のため sCT/SR-RP をラット気道内投与 (40 µg-sCT/kg) 後、血中カルシウム濃度を測定した。

【結果・考察】FDD 工法にて得られた PLGA 粒子は、薬物封入率が 98% と高く、span factor は 0.65 と非常に均一な球形粒子であった。肺模倣液中で本製剤は PLGA の加水分解により薬物を徐々に放出し、試験開始 24 時間後において約 60% の sCT 放出を認めた。吸入特性評価において fine particle fraction 値は 28%、空気力学的粒子径は 4.1 µm と算出され、本製剤の良好な吸入特性を確認した。本製剤投与群において sCT 原末投与群と比し持続的なカルシウム低下作用を認め、これは sCT/SR-RP 粒子からの薬物徐放化によるものと推察する。以上の知見より、sCT/SR-RP は全身作用を指向した非侵襲的ペプチドデリバリー製剤として有用であり、他のペプチド医薬品への発展的応用を期待する。

11-5-05*

A novel strategy to increase the yield of exosomes

○Sherif E. Emam^{1,2}, Hidenori Ando¹, Tatsuhiro Ishida¹

(¹ Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University, Japan, ² Faculty of Pharmacy, Zagazig University, Egypt)

Exosomes are tiny extracellular vesicles secreted by most cells, including tumor cells. Recently, cell-derived exosomes become recognized as efficient carriers for proteins, lipids and small RNAs, suggesting that exosomes have great potency as drug delivery carriers. However, the poor yield of secreted exosomes has been an obstacle for the expansion of such research area. In this study, to increase the exosome yield, we investigated effects of liposomes on release of exosomes from tumor cells *in vitro*. Neutral liposomes (NL) and cationic liposomes (CL1) were prepared, and stimulatory effect of such liposomes on secretion of exosomes from cancer cells, including C26, B16BL6, MKN45, and DLD-1, was evaluated. Exosomes were collected by ultracentrifugation and/or using ExoQuick™ Kit. Both NL and CL1 enhanced production of exosomes in a dose dependent manner, while CL1 showed a more powerful stimulatory activity than NL. The secreted exosomes comparably expressed marker proteins, such as CD63, TSG101, and CD81. On the other hand, surprisingly, PEGylation to either NL or CL1 rather suppressed the level of exosome secretion. Although either solid CL (CL1) or fluid CL (CL3) enhanced the exosome secretion from cancer cells, the uptake potency of exosomes obtained following stimulation with either CL1 (exo-S1) or CL3 (exo-S2) was critically different: exo-S1 did not show the uptake potency, but exo-S2 showed. Expression of several surface proteins, such as CD9, annexin-A2, flotillin-1, and EGF, on exo-S1 and exo-S2 related to cellular uptake, was different, might resulting in the diverse uptake potency. Our findings indicate that liposomes play important roles as a stimulant/depressant on exosome release, and might expand exosome basic research via increasing exosome yield.

11-5-06*

中分子医薬品（ペプチド）の経鼻投与に有効な粉末製剤

○秋吉 祐樹、園田 陽、鳥飼 祐介、迫田 翔悟、三島 秀晶、治田 俊志

(株式会社新日本科学 TR 事業カンパニー TR 事業部)

Effective powder formulations for nasal delivery of peptides, a middle molecular weight compound

○Yuki Akiyoshi, Yo Sonoda, Yusuke Torikai, Shogo Sakoda, Hideaki Mishima, Shunji Haruta

(TR Division, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

低分子医薬品の開発が頭打ちになる中で、バイオ医薬品の開発は益々活発化している。特に、中分子医薬品として分類されるペプチドは、安価に製造できることから、抗体医薬に代わる分子標的薬として注目されている。最近では、従来の直鎖状ペプチドに加えて、環状ペプチドや分岐ペプチドの開発も進んでおり、新薬創出の機会が高まっている。また、これらのペプチドを非侵襲的に投与するための送達技術も、強く望まれている状況にある。当社独自の経鼻投与基盤技術は、粉末状もしくは固形状の経鼻製剤と経鼻投与デバイスから成り、適用する薬物の吸収改善や室温安定性の向上に寄与する。本発表では、分子量 6,000 までの各種ペプチドを本経鼻投与基盤技術に適用した時の経鼻吸収性を評価すること、さらに各種ペプチドの分子量や形状等の違いが経鼻吸収に及ぼす影響を評価することを目的に、生理食塩液を溶媒とした点鼻液製剤を対照とし、ヒトと鼻腔構造が類似したカニクイザルへ経鼻投与した時の PK 特性について報告する。各種ペプチドを適用した本経鼻粉末製剤は、点鼻液製剤よりも、3~22 倍高い吸収を示した。また、分子量依存的に、また直鎖から環状になることで、バイオアベイラビリティが低下する傾向が認められたが、いずれも良好な吸収が確認できた。以上のことから、本経鼻投与基盤技術は中分子医薬品に対する有効な経鼻応用技術として期待できることが明らかとなった。

11-5-07*

肺での沈着とナノ粒子の再構築に適した吸入粉末剤の開発に向けた基礎研究

○山東史佳、奥田知将、岡本浩一

(名城大学薬学部)

Fundamental Research for Development of Inhalable Dry Powders Suitable to

Lung Deposition and Nanoparticle Reconstitution

○Fumika Santou, Tomoyuki Okuda, Hirokazu Okamoto

(Faculty of Pharmacy, Meiji University)

【目的】本研究では、気道内環境での加湿成長により肺で効率的に沈着するとともに、沈着後にナノ粒子を再構築可能な新規吸入粉末剤の開発に向けて、ポリスチレンナノ粒子 (PSNP) を用いて処方最適化を試みた。【方法】PSNP と種々の賦形剤を含む試料溶液を用いて、凍結乾燥 (FD) 法及び噴霧急速凍結乾燥 (SFD) 法により粉末製剤化した。得られた粉末製剤を水中で溶解することで再構築した PSNP の粒子径分布を測定し、元の PSNP の結果と比較した。また動的水分吸着測定により、調製した粉末製剤の耐吸湿性及び加湿成長をそれぞれ評価した。【結果・考察】FD 製剤における粒子径分布の結果から、用いた賦形剤の中でトレハロース (Tre) が PSNP の再構築に最適であることが明らかとなった。また、吸入特性の改善が期待できるロイシン (Leu) で Tre の一部を置換した場合でも、PSNP の再構築が可能な FD 製剤及び SFD 製剤を調製できた。25℃で行った Tre と Leu を含む SFD 製剤の耐吸湿性評価において、相対湿度 85% までは加湿による顕著な重量増加が認められず、一般的な保存環境での耐吸湿性が示された。一方、37℃で相対湿度を 15% から 95% まで急激に変化させた加湿成長評価において、SFD 製剤中の Tre の含量増加に伴って顕著な重量増加が認められた。以上の結果より、Tre と Leu の混合賦形剤を用いることで、肺での沈着とナノ粒子の再構築に適した吸入粉末剤を開発できる可能性が示唆された。

11-5-08*

ヒアルロン酸前添加による naked pDNA 粉末剤の遺伝子発現の上昇

○内野隼、西川梨奈、伊藤貴章、奥田知将、岡本浩一

(名城大薬)

Gene Expression of Naked pDNA Powder Increases with pre-addition of Hyaluronic Acid

○Shun Uchino, Rina Nishikawa, Takaaki Ito, Tomoyuki Okuda, Hirokazu Okamoto

(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】 これまでに当研究室は *in vivo* において、ベクターを含まないプラスミド DNA (naked pDNA) の吸入粉末剤にヒアルロン酸 (HA) を賦形剤として用いることで、高い遺伝子発現を示すことを報告してきた。高い遺伝子発現を示すメカニズムとして、HA 特異的な細胞内取り込み機構の存在が考えられる。そこで本研究では、*in vitro* 気液界面細胞培養系を用いて HA を前添加することで能動輸送の阻害を試み、naked pDNA 粉末剤の遺伝子発現への影響を評価した。【方法】 ホタルルシフェラーゼ (Luc) をコードした pDNA をモデル遺伝子に、HA またはマンニトール (Man) を賦形剤として、噴霧急速凍結乾燥 (SFD) 法により各 naked pDNA 粉末剤を調製した。各粉末剤の再溶解液を用いてアガロースゲル電気泳動により pDNA の構造保持性を評価した。遺伝子発現量は、pDNA を含まない HA または Man 粉末剤を細胞に添加した後各遺伝子粉末剤を添加し、Luc 由来の発光強度を測定することで評価した。【結果・考察】 各粉末再溶解液の電気泳動の結果から、SFD 法による粉末微粒化後も pDNA の構造が十分に保持されていた。naked pDNA 粉末剤の遺伝子発現は、予想に反し HA 前添加により上昇した。Man 前添加による遺伝子発現の上昇は確認されなかった。以上、naked pDNA 粉末剤の遺伝子発現は、必ずしも HA が同一製剤中に存在しなくても上昇することが明らかとなり、HA 特異的な遺伝子発現上昇メカニズムの存在が示唆された。

11-5-09*

AT1002 ペプチド/フレキシブルリポソームを利用した抗 RelA-siRNA 皮内送達によるアトピー性皮膚炎治療

○茨木ひさ子¹、金沢貴憲^{1,2}、高島由季¹、瀬田康生¹

(¹東京薬大・薬、²日大・薬)

Therapeutic effects on atopic dermatitis by siRelA combined with functional peptides and liposome

○Hisako Ibaraki¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Yuuki Takashima¹, Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Science, ²Nihon University)

【目的】 我々はこれまでに、機能性ペプチド AT1002 とリポソームの併用により、健常マウス皮膚において高い経皮送達性を示したことを報告している。本研究では、アトピー性皮膚炎 (AD) 治療を可能にする siRNA 経皮投与システムの開発を目指して、DOPE/CHEMS を構成脂質としたリポソームとタイトジャンクション開口作用を持つペプチドである AT1002 を併用した際の AD モデルマウスにおける siRNA 皮内送達性および治療効果を検討した。【方法】 siRNA 皮内送達性は、AD 発症モデル NC/Nga マウスの耳介に FAM 標識 siRNA (FAMsiRNA) 封入リポソームと AT1002 の混合溶液を塗布し、一定時間後に摘出して得られた凍結切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察することで評価した。AD 治療効果は、AD モデルマウスの耳介に、炎症性サイトカイン転写調節因子である NF- κ B 構成タンパク質である RelA を標的とした siRNA (siRelA) を封入したリポソームと AT1002 の混合溶液を経日投与した際の耳の肥厚、臨床スコア、炎症性サイトカイン産生量を測定することで評価した。【結果】 リポソームと AT1002 を併用投与した AD モデルマウスの耳介において、高い siRNA 皮内送達性が観察された。また AD 治療効果の結果より、併用群は未治療群と比較して、耳の肥厚、臨床スコア、炎症性サイトカイン産生量を顕著に抑制した。よって、AT1002 ペプチドとリポソームを利用した本 siRNA 経皮投与システムは、皮内への高い siRNA 送達性を有し、AD 治療に有効である可能性が示唆された。

11-5-10*

ペプチド医薬品の経口デリバリー：浸透圧感受性リポソームの最適化

○南景子¹、上原司¹、高澤明日香¹、東野晴輝¹、片岡誠¹、浅井知浩²、奥直人²、山下伸二¹

(¹摂南大学薬学部 薬剤学研究室、²静岡県立大学薬学部 医薬生命化学教室)

Optimization of osmotic pressure-sensitive liposomes for oral delivery of peptide drugs

○Minami K¹, Uehara T¹, Takazawa A¹, Higashino H¹, Kataoka M¹, Asai T², Oku N², Yamashita S¹

(¹Setsunan University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²University of Shizuoka, School of Pharmacy)

【目的】前年会において演者らは、浸透圧感受性リポソームを用いたペプチド医薬品の経口デリバリーの可能性に関して報告を行った。本研究では、システムの最適化を目的として形態およびサイズの異なる浸透圧感受性リポソームを調製し、*in vitro*および*in vivo*での検討を行った。【方法】リポソームとして、凍結乾燥法後、水和および凍結融解のみを行った MLV、さらに Extruder を用いて孔径 0.45 μ m および 0.1 μ m のフィルターで sizing を行った LUV (LUV-0.45, LUV-0.1) の 3 種のリポソームを調整した。これらリポソームの内液を 1.0M、外液を 0.3M のスクロース-リン酸緩衝液とすることで浸透圧感受性リポソームを作成した。モデル薬物として平均分子量の異なる 2 種の FITC-dextran (FD-4、FD-10) を各リポソームに内封後、透析膜を用いた *in vitro* での放出速度、及びラット小腸内投与後の *in vivo* 吸収率を測定した。【結果・考察】MLV からの FD-4 の放出速度は LUV と比べて遅く、浸透圧差によるリポソームの burst 効果が出にくかったものの、2 種の LUV 間には差は認められなかった。一方、ラット小腸からの FD-4 の吸収率は LUV-0.1 で水溶液に比べて 2.7 倍と最も高くなり、MLV, LUV-0.45 ではそれぞれ 1.8 倍、1.1 倍程度であった。またこの時、LUV-0.1 からの FD-10 の吸収率は水溶液の 1.5 倍程度であり、分子量依存的な吸収改善効果が示された。これは吸収促進剤を使わない場合、一定サイズ以上の分子は paracellular route の透過が制限されるためと考えられた。

11-5-11*

ジイソステアリン酸ポリエチレングリコールを基本骨格とする 非イオン性界面活性剤を用いたドキシソルビシン内封ニオソーム製剤の調製と その体内動態特性及び抗腫瘍効果の評価

○南阪本 貴弥、小橋 亮子、大河原 賢一、檜垣 和孝

(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)

In-vivo disposition characteristics and anti-tumor activity
of doxorubicin-encapsulating niosomes composed of polyethylene glycol diisostearates

○Takaya Minamisakamoto, Akiko Kobashi, Ken-ichi Ogawara and Kazutaka Higaki

(Okayama University)

ニオソームは、主に非イオン性界面活性剤により構成された二重膜に被われた閉鎖小胞体であり、リポソームと類似した構造的特徴を有する分子集合体であることから、薬物キャリアーとしての応用が期待されている。そこで本研究では、非イオン性界面活性剤として、疎水部の構造が同一で、親水部の長さが異なることで様々な HLB 値を有する 5 種類のジイソステアリン酸ポリエチレングリコールを選択し、各種ニオソームの調製を試みた。さらに抗がん剤ドキシソルビシン (DOX) を内封した DOX 内封ニオソーム製剤を調製し、その有用性を薬物の放出性、体内動態特性、並びに抗腫瘍効果といった観点から多面的に検討を加えた。検討の結果、ニオソーム表面を Polyethylene glycol (PEG) で修飾することにより、静脈内投与後の血中滞留性が顕著に増大し、腫瘍組織へ経時的に移行することが明らかとなった。さらに DOX 内封 PEG 修飾ニオソーム製剤を固形がんモデルマウスに静脈内投与したところ、いずれの製剤においても PBS を投与した対照群と比べて、有意な抗腫瘍効果が認められた。

11-5-12*

腫瘍内血管を標的とした光線力学的処置が抗腫瘍効果に及ぼす影響の解析

○中野 晶、虫明 遥風、大河原 賢一、檜垣 和孝
(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)

Anti-tumor effect of Photo-triggered tumor vascular treatment (PVT)
○Sho Nakano, Haruka Mushiake, Ken-ichi Ogawara, and Kazutaka Higaki
(Okayama University)

これまでに我々は、光線力学的な処置が血管に対して様々な影響を与えることに着目し、当研究室で開発した PN-Por (疎水化ポルフィリン誘導体を内封したポリマーナノ粒子製剤) を用いて腫瘍内血管を標的とした光線力学的処置 (PVT) の影響について種々の検討を行ってきた。その中で、腫瘍内血管透過性が高いマウス結腸がん Colon-26 モデルマウス及びマウススライス肺がん Lewis Lung Carcinoma モデルマウスにおいて、PVT が顕著な腫瘍増殖抑制作用を示すことを明らかとした。そこで今回我々は、PVT により示された腫瘍増殖の抑制は、腫瘍組織内の血管透過性が高いことに起因するのではないかと仮説を立て、作製した固形がんモデルマウスの腫瘍内血管透過性が高いことが報告されている、マウス乳がん細胞 (FM3A) 及びマウス腹水がん細胞 (Ehrlich) の 2 種を選択し、PVT が腫瘍の増殖に及ぼす影響について評価した。検討の結果、FM3A モデルマウスでは PVT 単独の処置により腫瘍の増殖が有意に抑制されたものの、Ehrlich モデルマウスにおいては抗腫瘍効果は認められなかった。当日の発表では、FM3A 及び Ehrlich の両固形がんモデルマウスにおいて異なる結果が得られた原因を解明するため、PVT が腫瘍内血管に及ぼす影響について、両腫瘍組織内の血管の構造、並びに機能特性といった観点から多面的に評価した結果を報告する。

11-5-13*

CAR の構造改変による CAR-T 細胞医薬の機能調節

○藤原健人、重松知樹、大仲萌加、立花雅史、中川晋作、岡田直貴
(大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野)

Functional tuning of CAR-T cell medicine by rearranging CAR design

○Kento Fujiwara, Kazuki Shigematsu, Moeka Onaka, Masashi Tachibana, Shinsaku Nakagawa, Naoki Okada
(Lab. of Biotech. and Ther., Grad. Sch. of Pharm. Sci., Osaka Univ.)

【背景・目的】キメラ抗原受容体を発現させた T 細胞 (CAR-T 細胞) を用いた免疫細胞療法が、優れた臨床成果を発揮できる次世代がん治療戦略として注目されている。しかし、本療法はサイトカイン放出症候群などの重篤な副作用を発現する問題を抱えており、高い有効性と安全性を兼備した CAR-T 細胞医薬を創出する方法論の確立が望まれている。そこで我々は、CAR の設計思想に有効性増強や副作用低減のための構造情報を導入するべく、CAR 構造/活性相関解析を進めている。今回は、CAR 構成要素のうちヒンジ領域 (HD) および膜貫通領域 (TMD) を改変した各種構造改変 CAR について検討した。

【方法】マウス T 細胞に各種構造改変 CAR 遺伝子をレトロウイルスベクターにより導入した。これら CAR-T 細胞の CAR 発現プロファイルおよび抗原特異的増殖活性・サイトカイン分泌能を比較検討した。

【結果・考察】T 細胞における CAR 発現レベルは TMD の改変によって大きく影響を受け、CAR の膜移行効率が TMD の種類によって異なることが示唆された。また、CD8⁺ CAR-T 細胞の抗原刺激に伴う増殖活性ならびにサイトカイン分泌能は、各 TMD 改変 CAR の発現強度に依存して増減した。一方、CD4⁺ CAR-T 細胞では、いずれの TMD 改変 CAR を発現させた場合も抗原刺激によって活性化起因性細胞死が強力に誘導された。これらの結果から、CAR の TMD 改変は CAR 発現レベルの制御に基づいた CD8⁺ CAR-T 細胞の機能調節を可能とすることが示されるとともに、機能的な CD4⁺ CAR-T 細胞の創出には TMD 改変のみならず CAR の他の構成要素の改変を含めたシグナル入力強度の調整が必要であることが明らかとなった。現在、TMD 改変 CD8⁺ CAR-T 細胞の標的細胞傷害活性について検討を進めている。

11-5-14*

アルブミン融合技術を基盤とした クッパー細胞指向性 I 型インターフェロンの設計と肝保護効果

○皆吉勇紀¹、前田仁志¹、渡邊博志¹、異島優²、小田切優樹^{3,4}、丸山徹¹

(¹熊本大院薬、²徳島大・薬、³崇城大・薬、⁴崇城大・DDS 研)

Hepatoprotective effect of liver-oriented type I interferon via its anti-inflammatory action

○Yuki Minayoshi¹, Hitoshi Maeda¹, Hiroshi Watanabe¹, Yu Ishima², Masaki Otagiri^{3,4}, Toru Maruyama¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Fuculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima university, ³Fuculty of Pharmaceutical Sciences and ⁴DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】肝障害にはクッパー細胞の過剰免疫応答に由来する炎症が関与しており、この炎症を抑制する新規治療薬が切望されている。近年、I 型インターフェロン(IFN)はクッパー細胞に作用すると、抗炎症性サイトカインである IL-10 及び IL-1 受容体アンタゴニスト(IL-1Ra)の誘導をもたらすことが明らかとなった。そこで当研究室で開発されたクッパー細胞指向性キャリアであるマンノース付加変異型アルブミン(Man-HSA)に、I 型 IFN である IFN α 2b を融合することでクッパー細胞指向性 I 型 IFN(Man-HSA-IFN α 2b)を作製し、Concanavalin-A(Con-A)誘発肝障害マウスに対する有効性を検証した。【方法】マウスに Con-A を 12.5 mg/kg 尾静脈内投与することで Con-A 誘発肝障害マウスを作成した。【結果】RAW264.7 細胞とマウス由来初代培養クッパー細胞への Man-HSA-IFN α 2b 添加は、IL-10 及び IL-1Ra の mRNA 発現を有意に増加させたことから、作製した本融合体が IFN 活性を十分保持していることが示された。さらに、FITC 標識 Man-HSA-IFN α 2b をマウスに投与したところ、クッパー細胞と共局在することが蛍光免疫染色により確認された。致死性の Con-A 誘発肝障害マウスに対する Man-HSA-IFN α 2b の投与は、生存率を有意に改善した。一方、本融合体の構成成分である IFN α 2b 及び Man-HSA 単独による肝保護効果は認められなかったことから、抗炎症作用をクッパー細胞で効率よく発揮させることの重要性が示された。*In vivo* においても、Man-HSA-IFN α 2b による IL-10 及び IL-1Ra の発現誘導に加え、TNF- α の抑制が確認されたことから、肝保護効果にはこれらサイトカインの関与が示唆された。【結論】アルブミン融合技術を駆使して、肝指向性を有する I 型 IFN の作製に初めて成功した。本融合タンパク質は、肝クッパー細胞を介して I 型 IFN の多面的な抗炎症効果を惹起する結果、優れた肝保護効果を発揮したことから、新規肝疾患治療薬としての適応が期待される。

11-5-15*

(両性／アニオン界面活性剤) 混合系の皮膚バリア機能に及ぼす影響

○深山 怜奈¹、久保田 耕司^{2,3}、岡坂 真奈¹、高田 定樹¹

(¹大阪樟蔭女子大学 学芸学部、²安田女子大学 薬学部、³いわき明星大学 薬学部)

Effect of amphoteric surfactant / anionic surfactant mixed system on skin barrier function by the evaluation of the skin permeability

○Rena Miyama¹, Koji Kubota^{2,3}, Mana Okasaka¹, Sadaki Takata¹

(¹Osaka Shoin Women's University, ²Yasuda Women's University, ³Iwaki Meisei University)

界面活性剤は優れた洗浄料や乳化作用を持ち、化粧品や医薬品に配合されるが、角層のバリア機能に対し悪影響を及ぼす。皮膚洗浄剤や頭髮用シャンプーの処方では各種界面活性剤を組み合わせることで一般的である。本研究では、シャンプーや皮膚洗浄剤に広く用いられる両性界面活性剤とアニオン界面活性剤の混合系が皮膚バリア機能に及ぼす影響についてフランチ型拡散セルシステムによる薬物の皮膚透過量測定によって評価した。

皮膚透過量の指標物質には、パラオキシ安息香酸メチル(メチルパラベン)を用いた。フランチセルに装着したラボスキ[®](星野実験動物飼育所)に界面活性剤を作用させた後に界面活性剤をイオン交換水で洗浄除去し、メチルパラベン水溶液を作用させ、その透過量を経時的に測定した。皮膚バリア機能は、水を作用させた皮膚に置けるメチルパラベンの透過量に対する、界面活性剤作用皮膚における透過量の比によって評価した。

昨年報告したアニオン界面活性剤の中で最も皮膚バリア機能を低下させたラウリン酸石鹼と、両性界面活性剤としてラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン製品 2 種、ラウロアンホ酢酸ナトリウムを用いて各混合系の皮膚バリアへの影響を評価した。ラウリン酸石鹼とこれらの両性界面活性剤を併用することにより、各界面活性剤を単剤で使用するよりも皮膚バリアへの影響を大きく低減できることが認められた。

11-5-16

経皮吸収の評価による両性界面活性剤の皮膚バリア機能に及ぼす影響

○久保田 耕司^{1,2}、深山 怜奈³、岡坂 真奈³、高田 定樹³

(¹ 安田女子大学 薬学部、² いわき明星大学 薬学部、³ 大阪樟蔭女子大学 学芸学部)

Effect of amphoteric surfactant on the skin barrier function evaluated on the basis of skin permeability

○Koji Kubota^{1,2}, Rena Miyama³, Mana Okasaka³, Sadaki Takata³

(¹ Yasuda Women's University, ² Iwaki Meisei University, ³ Osaka Shoin Women's University)

界面活性剤は優れた洗浄料や乳化作用を持ち、化粧品や医薬品に配合される。しかし界面活性剤は角質細胞や細胞間脂質で形成される角層の皮膚バリア機能に対し悪影響を及ぼすことが考えられる。本研究では、頭髮用シャンプーや皮膚洗浄剤に広く用いられる両性界面活性剤の皮膚バリア機能への影響をフランチ型拡散セルシステムによる薬物の皮膚透過量測定によって評価した。

皮膚透過量の指標物質には、化粧品の微生物汚染防止のために防腐剤として添加されるパラオキシ安息香酸メチル（メチルパラベン）を用いた。フランチセルに装着したラボスキン®（星野実験動物飼育所）に界面活性剤を作用させた後に界面活性剤をイオン交換水にて洗浄除去し、メチルパラベン水溶液を作用させ、その透過量を経時的に測定した。皮膚バリア機能は、水を作用させた皮膚におけるメチルパラベンの透過量に対する、界面活性剤作用皮膚における透過量の比によって評価した。

両性界面活性剤は、シャンプーや皮膚洗浄剤において洗浄性や起泡性を高める目的で配合される。本研究では、比較的使用頻度の高いラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン製品2種とラウロアンホ酢酸ナトリウムの皮膚バリア機能への影響について調べた。全般的に皮膚バリア機能に及ぼす影響は昨年報告したアニオン界面活性剤より高く、ベタイン系の2種が特に皮膚バリア機能への影響が大きかった。

11-5-17*

超音波応答性遺伝子/ナノバブル複合体を用いた脳への遺伝子導入法の開発

○小川昂輝、湊上由貴、麓伸太郎、萩森政頼、川上 茂

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

Development of surface-charge-regulation based preparation of gene/nanobubble complex for gene delivery system to brain

○Koki Ogawa, Yuki Fuchigami, Shintaro Fumoto, Masayori Hagimori, Shigeru Kawakami

(Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University)

[目的]我々は、超音波応答性 pDNA/ナノバブル複合体を開発した。しかし通常、複合体調製に用いられる非イオン性溶媒中においては超音波造影ガスの封入性が悪く、安定にガスを封入する工夫が必要である。そこで本研究では、NaCl 添加による電荷制御に基づく脂質膜の安定化を介した超音波応答性ガスの封入促進法を開発した。さらに脳への超音波照射により脳へ遺伝子導入を行い、脳内遺伝子発現特性の評価を行った。[方法] 5%グルコース溶液中において、ガス封入時に 6 mM NaCl を添加することで表面電荷を制御した pDNA/ナノバブル複合体を調製し、物理化学的性質を評価した。次に本製剤をマウスへ静脈内投与後、脳へ超音波照射し、脳内遺伝子発現量ならびに組織透明化による遺伝子発現空間分布の評価を行った。[結果・考察] pDNA/ナノバブル複合体の粒子径・ガス封入量を評価したところ、NaCl 添加により電荷制御した製剤で増大がみられ、超音波造影ガスの高い封入が示された。また、マウス脳における遺伝子発現量は電荷制御により調製した pDNA/ナノバブル複合体は、対照に比べ約 10 倍高かった。さらに、組織透明化により脳内空間分布を評価したところ、脳血管内皮細胞だけでなく脳血管外においても遺伝子発現がみられた。以上、電荷制御に基づく遺伝子/ナノバブル複合体の調製法を開発した。また、組織透明化手法を用いて、遺伝子発現の脳内空間分布特性を明らかにすることに成功した。

11-5-18*

c-Myc-siRNA 複合体の経肺投与によるメラノーマ肺転移の抑制

○木場 啓太¹、兒玉 幸修²、小林 瑞希¹、北原 隆志²、佐々木 均²

(¹長崎大学 薬学部、²長崎大学病院 薬剤部)

Suppression of melanoma lung metastasis by intratracheal administration of c-myc-siRNA complex

○Keita Koba¹, Yukinobu Kodama^{1,2}, Mizuki Kobayashi¹, Takashi Kitahara², Hitoshi Sasaki²

(¹Department of Pharmaceutics, Nagasaki University, ²Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital)

【目的】メラノーマの肺転移は非常に難治性である。siRNA などの核酸医薬が期待されているが、生体内での安定性や細胞内への取り込みが低く、臨床応用には DDS の開発が必須である。当研究室では、生体適合性の高い成分を自己組織化させることでメラノーマ細胞に高効率に取り込まれるナノ複合体の開発に成功した。また、ナノ複合体を経肺投与した結果、肺局所において高い遺伝子発現を示した。本研究ではメラノーマの増殖に関与する転写因子である c-myc に対する siRNA (c-myc-siRNA) を内包したナノ複合体を経肺投与することで、メラノーマ肺転移の抑制に対する有用性を評価した。

【方法】c-myc-siRNA、dendrigrift poly-L-lysine (DGL)、 γ -polyglutamic acid (γ -PGA)を混合して三重複合体 (c-myc-siRNA/DGL/ γ -PGA 複合体) を調製した。粒子径、 ζ -電位を測定し、電気泳動により複合体の安定性を確認した。また、三重複合体を経肺投与後の全身分布について評価した。さらに、B16-F10/Luc を用いて作成したメラノーマ肺転移モデルマウスに三重複合体を経肺投与し、メラノーマ肺転移の増殖抑制を調べた。

【結果】三重複合体は約 100 nm のアニオン性の微粒子を形成し、肺洗浄液中および肺ホモジネート上清中においても siRNA を安定に内包していた。三重複合体の経肺投与後、肺でのみ分布が確認できた。また、c-myc 複合体を経肺投与した結果、肺転移の抑制が認められた。以上より、c-myc を内包した三重複合体の経肺投与はメラノーマ肺転移の増殖を抑制できる可能性が示された。

11-5-19*

複合脂質を基盤とした自己組織化 siRNA/脂質ナノ粒子凍結乾燥製剤の開発

○島袋 裕、奥田知将、渡部沙南、當間海吏、岡本浩一

(名城大学薬学部)

Development of Lyophilized Formulations for Self-Assembled siRNA/Mixed Lipid Nanoparticles

○Hiroshi Shimabukuro, Tomoyuki Okuda, Sana Watabe, Kairi Toma, Hirokazu Okamoto

(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】これまでに当研究室では、極少量のフェニルアラニン (Phe)を安定化剤として用いることで、粒子均一性と遺伝子発現抑制効果に優れた siRNA/脂質ナノ粒子を水中で自発的に形成する凍結乾燥 (FD)製剤の開発に成功している。本研究では更なる遺伝子発現抑制効果の向上を目的として、これまでに用いてきたカチオン性脂質に新たに pH 依存型カチオン性脂質を組み合わせることを試み、処方最適化を進めた。【方法】siRNA と Phe を水に、カチオン性脂質、pH 依存型カチオン性脂質、ポリエチレングリコール (PEG)誘導体、及びコレステロールを tert-ブチルアルコールにそれぞれ溶解して混合した試料溶液を用いて、FD 製剤を調製した。FD 製剤を水に溶解することで形成した siRNA/脂質ナノ粒子について、平均粒子径とゼータ電位を測定するとともに、培養細胞に添加した際の遺伝子発現抑制効果と細胞毒性を評価した。【結果・考察】水中で形成した siRNA/脂質ナノ粒子の物性について、平均粒子径は組成に依らず約 200 nm であったのに対し、ゼータ電位は pH 依存型カチオン性脂質の含量増加に伴ってカチオン性から中性にシフトする傾向が認められた。一方、siRNA/脂質ナノ粒子の機能について、pH 依存型カチオン性脂質を組み合わせることで、カチオン性脂質単独の場合と比べて細胞毒性を高めることなく、遺伝子発現抑制効果を飛躍的に向上できることが明らかとなった。更に、PEG 誘導体の構造が及ぼす siRNA/脂質ナノ粒子の遺伝子発現抑制効果への影響について、PEG 部分の分子量は影響しない一方、脂溶性部分の構造がリン脂質よりもコレステロールの方がより効果が高いことを見出した。

11-5-20*

ヒアルロン酸を賦形剤とした naked siRNA 吸入粉末剤の開発

○伊藤貴章、奥田知将、岡本浩一

(名城大薬)

Development of Naked siRNA Inhalation Powder Composed of Hyaluronic Acid

○Takaaki Ito, Tomoyuki Okuda, Hirokazu Okamoto

(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】当研究室は本学会第30年会において低分子量ヒアルロン酸(LHA)を賦形剤としたベクターを含まないプラスミドDNA単独(naked pDNA)の吸入粉末剤が、ベクターを含むpDNA吸入粉末剤よりもはるかに高い遺伝子発現効果を示すという、興味深い結果を報告した。本研究ではsmall interfering RNA(siRNA)を用いてnaked siRNA吸入粉末剤を調製し、最大遺伝子発現抑制時間を明らかにすると共に、naked siRNA吸入粉末剤の有用性を評価した。【方法】ルシフェラーゼ(Luc)遺伝子をターゲットとするsiRNAとLHAを用いて噴霧急速凍結乾燥(SFD)法により吸入粉末剤を調製した。Luc遺伝子を導入した気液界面細胞培養系を用い、naked siRNA粉末剤添加後遺伝子発現抑制効果が最大となる時間の解明を試みた。続いて、Luc遺伝子を導入した肺転移癌モデルマウスの肺内にnaked siRNA吸入粉末剤を投与し、*in vivo*遺伝子抑制効果の評価した。【結果】気液界面細胞培養系において、naked siRNAの最大遺伝子発現抑制時間はベクターを含む製剤よりも短くなった。*In vivo*遺伝子発現抑制効果の評価からnaked siRNA吸入粉末剤はsiRNAを含まない吸入粉末剤と比較し有意に高く遺伝子発現を抑制した。【考察】Naked siRNA粉末剤は複合体を形成しないため、細胞内取込み後短時間で遺伝子発現を抑制すると考えられる。Naked pDNAに加えてnaked siRNA吸入粉末剤においても有用性が認められたことから、LHAを賦形剤とするnaked核酸吸入粉末剤により安全で優れた遺伝子治療が可能であることが支持された。

11-5-21

活性酸素スカベンジャーとしての血清アルブミンパースルフィド

○異島優¹、池田真由美¹、清水太郎¹、渡邊博志²、小田切優樹³、丸山徹²、石田竜弘¹

(¹徳島大院・薬、²熊本大院・薬、³崇城大・薬)

Human Serum Albumin Hydropersulfide is a potent reactive oxygen species scavenger

○Yu Ishima¹, Mayumi Ikeda¹, Taro Shimizu¹, Hiroshi Watanabe², Masaki Otagiri³, Toru Maruyama²,
Tatsuhiko Ishida¹

(¹ Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, ² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

【目的】近年、新たなレドックスシグナル系として、活性イオウ種が報告された。特に、タンパク質中のシステイン残基に形成されるパースルフィド(Cys-SSH)は、抗酸化作用や活性イオウ転移反応の観点から高い注目を集めている。これまでに我々は、ヒト血清アルブミン(HSA)にCys-SSHが存在することを見出している。そこで、このHSA上のCys-SSH量が病態において変動するかを検討した。【方法】Cys-SSHの検出には、赤色蛍光プローブであるRed-マレイミドを用い、還元処理の有無により、Cys-SSHとCys-SHを測定した。【結果・考察】尿毒症物質が顕著に蓄積する維持血液透析患者の血清中Cys-SSH量を測定したところ、健常人と比較してCys-SSH量の有意な低下が認められた。興味深いことに、そのCys-SSH量は、血液透析により回復することも確認された。このことから、尿毒症物質由来の活性酸素によって、Cys-SSH量が増加することが予想された。そこで、慢性腎臓病モデルラットの血清中Cys-SSH量を測定したところ、尿毒症物質であるp-クレジル硫酸の負荷によりCys-SSH量は顕著に減少した。これらの知見は、活性酸素スカベンジャーとしてのHSAのCys-SSHの可能性を示すものと考えられる。

11-6-01*

PBPK モデルを用いたパラメータ最適化で得られた薬物阻害定数の妥当性検証

○年本 広太¹、友田 有加菜^{1,2}、千葉 康司^{1,2}、杉山 雄一¹

(¹理化学研究所杉山特別研究室、²横浜薬科大学臨床薬理学研究室)

Verification of the Ki value obtained from parameter optimization with PBPK modeling

○Kota Toshimoto¹, Yukana Tomoda^{1,2}, Koji Chiba^{1,2}, Yuichi Sugiyama¹

(¹Sugiyama Laboratory, RIKEN, ²Clinical Pharmacology Research Laboratory, Yokohama University of Pharmacy)

PBPK モデル解析において、臨床試験で得られた薬物濃度推移を再現するためにパラメータ最適化を実施するが、最適化で得られた値が真の値であるという保証は無い。本研究では、特に阻害剤の阻害定数(Ki)に着目し、腸肝循環を考慮した複雑な薬物相互作用において、最適化により Ki 値が正しく推定できるかを検証した。律速過程の異なる 5 つの仮想基質、及び代謝と胆汁排泄に対しそれぞれ異なる Ki 値を有する 9 つの仮想阻害剤を設定した。まず、阻害剤の代謝および胆汁排泄における Ki 値に対する感度分析を実施した。その結果、代謝の Ki 値を小さくした場合には基質の AUC は常に増加するが、ある条件下で胆汁排泄の Ki 値を小さくすると、AUC が低下した。腸管循環を考慮した AUC の理論式からも同様の結果を得ることができた。次に各パラメータに個人間変動を与えることで、50 人の仮想被験者を構築した。構築した仮想被験者を用い、基質と阻害剤の全ての組み合わせの薬物相互作用試験をシミュレーション後、平均血中濃度推移を計算した。最後に得られた濃度推移を用い、Ki 値を含む PBPK モデルパラメータに対して非線形最小二乗法による最適化を実施し、最適化で得られた Ki 値が真の値を正しく推定できるかを検証した。その結果、Ki 値が正しく推定できるかは最適化に使用する初期値に強く依存し、初期値が真の値に近い場合においてその値を正しく推定できる可能性が高くなった。以上のことから、PBPK モデルにおいて信頼できる in vivo パラメータの推定を実現するためには、適切な条件で実施された in vitro 試験等の結果を踏まえ、初期値を設定する必要があることが示唆された。

11-6-02*

接着型ヒト凍結肝細胞の短時間培養法による OATP 基質の取り込み評価：

スループットの高い評価法を目指して

○森田清愛、年本広太、杉山雄一

(理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山特別研究室)

Evaluation of OATP substrate uptake by short-time cultured plateable cryopreserved human hepatocyte: Aiming at a high-throughput screening system

○Kiyoe Morita, Kota Toshimoto, Yuichi Sugiyama

(Sugiyama Laboratory, RIKEN Innovation Center, RIKEN, Yokohama, Japan)

【目的】肝細胞取り込み法として、遊離肝細胞の他に接着型肝細胞の短時間培養法がある。6 時間程度までの培養ではトランスポーター発現が維持される。また、スループット性が高いという特徴を持つ。この方法を用いて、長時間 (2 時間) の取り込み時間推移を数理モデルに基づいて解析する Dynamic analysis を実施した。【方法】4 種のスタチンの取り込み試験をカセットドージングで実施した。その結果を数理モデルにフィットさせ、各素過程におけるクリアランスを算出した。【結果】Pitavastatin、Rosuvastatin、Cerivastatin では、遊離肝細胞に比べて CV 値の小さい取り込み値を得ることができ、取り込みはリファンピシンにより濃度依存的に阻害された。また Dynamic analysis により、リファンピシン感受性の細胞内への高い濃縮性を示す取り込み値を算出できた。水溶性の高い Pravastatin については取り込み値のばらつきが大きく、低温緩衝液による洗浄中に取りこまれた化合物が wash されてしまうことが示された。【考察】短時間培養法は、脂溶性が高く細胞内結合性の高い化合物について安定して取り込みを測定できる実験法であるが、水溶性の高い化合物の評価には適していない。化合物の性質により取り込み測定の方法を選択する必要があると考えられる。

11-6-03*

ブタ BRB, BBB 及び BCSFB の輸送担体の絶対発現量解析 : BCRP の重要性

○張正宇¹、内田康雄¹、平野誠巳¹、安藤大介²、久保義行²、Seppo Auriola³、赤沼伸乙²、
立川正憲¹、細谷健一²、Arto Urtti⁴、寺崎哲也¹

(¹東北大院薬、²富山大院医薬、³東フィンランド大学薬、⁴ヘルシンキ大学薬)

Absolute quantification of transporter proteins at porcine BRB/BBB/BCSFB: Importance of BCRP

○Zhengyu Zhang¹, Yasuo Uchida¹, Satoshi Hirano¹, Daisuke Ando², Yoshiyuki Kubo², Seppo Auriola³, Shin-ichi
Akanuma², Masanori Tachikawa¹, Ken-ichi Hosoya², Arto Urtti⁴, Tetsuya Terasaki¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, ²Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama University,

³School of Pharmacy, University of Eastern Finland, ⁴Faculty of Pharmacy, University of Helsinki)

【目的】内側血液網膜関門(inner BRB)の輸送機構、および外側血液網膜関門(outer BRB)や血液 - 中枢関門との類似性・相違性を解明することは、網膜及び中枢組織における薬物動態を理解する上で重要である。本研究では、ヒトと類似性が高いブタに着目し、inner BRB の輸送担体のタンパク質発現量を解明し、outer BRB・血液脳関門(BBB)・血液脳脊髄液関門(BCSFB)との違いを解明することを目的とした。

【方法】ブタ網膜毛細血管と色素上皮細胞から調製した粗膜画分、および脳毛細血管と脈絡叢から調製した細胞膜画分のトリプシン消化物を用いて、32分子のタンパク質発現量をLC-MS/MSで測定した。

【結果・考察】Inner BRBにおいて、BCRP, MDR1, MCT1, GLUT1及びNa⁺/K⁺-ATPaseのタンパク質発現が検出された。中でもBCRPはMDR1の2.6倍高い発現量を示した。BCRPは光毒性物質を網膜から血液中へ排出輸送するため、その高発現は光感受性が高い網膜を光毒性物質から保護するためである、と考えられる。また、inner BRBにおいて検出された複数の輸送担体のタンパク質発現量パターンは、BBBのそれと最も高い相関を示し(R²=0.89)、BCSFBのそれとは最も低い相関を示した(R²=0.47)。

11-6-04*

ペグフィルグラスチム(PEG-G-CSF)に対するABC現象

○Nehal Emam、清水太郎、石田竜弘

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野)

Anti-PEG IgM-mediated accelerated blood clearance against PEG-G-CSF

○Nehal Emam, Taro Shimizu, Tatsuhiro Ishida

(Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University)

We previously reported that anti-PEG IgM is induced after injection of PEG-modified liposome (PL) or PEG modified ovalbumin (PEG-OVA), so that PL and PEG-OVA injected as the second dose rapidly disappear from the blood as referred to accelerated blood clearance (ABC) phenomenon. This suggests that ABC phenomenon could take place in PEG-modified protein preparations. In this study, we examined anti-PEG IgM response against PEG-G-CSF. In addition, we evaluated the cross-reactivity of anti-PEG IgMs induced by PEG-G-CSF and other PEGylated products *in vitro* and *in vivo*. We revealed that PEG-G-CSF induces anti-PEG IgM, but the anti-PEG IgM production was disappeared in nude mice lacking T-cells, which is consistent with previous our result of PEG-OVA, but different from those of PL. Moreover, although there was a high titer of anti-PEG IgM production by both of PEG-OVA and PL and such IgM could recognize PEG-G-CSF in ELISA (*in vitro*), only IgM induced by PEG-OVA was able to induce ABC phenomenon for PEG-G-CSF (*in vivo*). Our results may suggest that PEG-modified protein and PL can induce anti-PEG IgM production with different mechanism and the induced anti-PEG IgMs have different biological function upon clearance of PEG-modified products.

11-6-05*

低膜透過性化合物の消化管吸収に及ぼす食用油脂の影響

○大井悠莉子、片岡 誠、南 景子、東野晴輝、山下伸二

(摂南大学薬学部)

Effect of triglycerides on intestinal absorption of poorly permeable compounds

○Ohi Y, Kataoka M, Minami K, Higashino H, Yamashita S

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University)

【目的】食用油脂である脂肪酸トリグリセリド(TG)は、膵リパーゼによって消化管内で分解され遊離脂肪酸(FFA)と脂肪酸モノグリセリドとなる。FFAのうち、一部の中鎖脂肪酸(カプリル酸、カプリン酸)は消化管膜透過性を上昇させる効果が報告されている。そこで本研究では、TGの分解により生じたFFAが低膜透過性化合物の吸収にどのような影響を及ぼすのかに関して種々の検討を行った。【方法】TGとして主に中鎖脂肪酸で構成される油脂(MCT)を、また低膜透過性化合物のモデルとしてFITC-dextran (FD4, 平均分子量:4,000)を用いた。界面活性剤を用いてMCTをFaSSIF中に溶解(25 mg/mL)させた溶液にFD4を添加し、SDラット(雄:麻酔下)の小腸上部に0.5 mL投与した後の血漿中FD4濃度を経時的に測定した。【結果・考察】MCTを含む溶液を投与した場合、MCTを含まない溶液(界面活性剤含有 FaSSIF)と比較してFD4の吸収率は約4倍に上昇した。また、MCTの代わりに長鎖脂肪酸からなるコーン油を用いた場合、吸収率の上昇は認められなかった。さらにMCTが完全に分解された時に生じる濃度のFFAを添加したFaSSIFを用いた場合、MCTと同程度のFD4の吸収率の上昇が認められた。また、FD4静脈内投与後の血漿中濃度推移を用いてデコンポリューションを行った結果、FD4の吸収速度は投与後初期に一過的に上昇した後、速やかに低下することが明らかとなった。以上の結果より、MCTを経口的に摂取した場合、消化管内で生じた中鎖FFAがFD4の消化管膜透過性を有意に上昇させることが明らかとなった。本研究結果は、中鎖脂肪酸含有TGの食用油脂としての安全性に関する重要な知見と考えられた。

11-6-06*

セサミンの経口吸収改善：自己乳化型製剤を用いた検討

○森本健司¹、東野晴輝¹、富森菜美乃²、櫛木智裕²、柴田浩志²、南景子¹、片岡誠¹、山下伸二¹

(¹摂南大学薬学部 薬剤学研究室、²サントリーウエルネス株式会社)

Improvement of oral absorption of sesamin using self-microemulsifying drug delivery system

○K. Morimoto¹, H. Higashino¹, N. Tomimori², T. Rogi², H. Shibata², K. Minami¹, M. Kataoka¹, S. Yamashita¹

(¹Faculty of pharmaceutical sciences, Setsunan University, ²SUNTORY WELLNESS LIMITED)

【背景・目的】難溶解性の健康食品の成分であるセサミンの消化管吸収率の改善、及び摂食による吸収のばらつきを低減を目的として、種々の脂質分散製剤(LBF)を調製し、その機能を評価する。【方法】LBF製剤として、オリーブ油単独、または脂質65%：界面活性剤35%の割合とした自己乳化型製剤(SMEDDS)に、セサミンを溶解させた。各LBF製剤およびセサミンのCMC懸濁液を、HBSS緩衝液あるいは絶食時、摂食時のヒト小腸内モデル液(FaSSIF、FeSSIF)中に分散後、ラット小腸内に投与し、セサミンの血中濃度推移よりbioavailability(BA)を算出した。【結果・考察】CMC懸濁液投与群では、全ての投与溶媒からのセサミンのBAは極めて低く、特にFeSSIFでは他の溶媒の半分程度のBAであった。この結果は、摂食によってセサミンの吸収率が低下する可能性を示唆するものと考えられた。また、オリーブ油投与群では、懸濁液と比較してBAが上昇するものの、FeSSIFによるBAの低下は改善されなかった。一方、SMEDDS投与群の場合、全ての投与溶媒で、オリーブ油投与時に比べて吸収速度が顕著に上昇し、血漿中濃度推移の個体間差が小さくなることが示された。さらに、FeSSIFによるBAの低下も改善された。また、長鎖脂肪酸を用いたSMEDDSでは、セサミンのBAが他の製剤に比べて有意に上昇した。以上、SMEDDSは、セサミンの様な脂溶性の高い健康食品の吸収のバラツキを低減するとともに、その吸収率を改善する上でも有用な製剤であると考えられた。

11-6-07*

Fine droplet drying 工法を用いた製剤化による cyclosporine A 経口吸収性向上

○鈴木寛貴¹、森谷 樹²、森永匡彦²、世戸孝樹¹、佐藤秀行¹、尾上誠良¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府、²株式会社リコー)

Amorphous solid dispersion of cyclosporine A prepared with fine droplet drying process

○Hiroki Suzuki¹, Tatsuru Moritani², Tadahiko Morinaga², Yoshiki Seto¹, Hideyuki Sato¹, Satomi Onoue¹

(¹University of Shizuoka, ²RICOH Company, Ltd.)

【目的】Cyclosporine A (CsA) は強力な免疫抑制作用を有するが、その経口吸収性は低溶解性のために限られている。本研究では印刷技術を応用した fine droplet drying (FDD) 工法を用いて CsA 非晶質固体分散体 (ASD/CsA) を開発することで、CsA の経口吸収性向上を試みた。

【方法】CsA と hydroxypropyl cellulose-SSL を 1,4-dioxane に溶解後、FDD 工法により ASD/CsA を調製した。ASD/CsA の物性は外観、粒子径、結晶性および溶出挙動の項目にて評価した。さらに、ASD/CsA (10 mg-CsA/kg) をラットに経口投与後の血漿中 CsA 濃度をモニタリングした。

【結果・考察】ASD/CsA は均一な球形粒子であり、平均粒子径および span factor はそれぞれ 3.6 μm および 0.4 であった。同様の条件で調製した噴霧乾燥粒子はその表面に凹凸があり、平均粒子径および span factor はそれぞれ 2.6 μm および 3.0 であった。すなわち、FDD 工法により調製した ASD 粒子は極めて均一な形状および粒子径を有していた。溶出試験において、ASD/CsA は CsA 原末と比較して CsA の溶出速度を顕著に向上し、その溶出挙動は擬 0 次放出であった。ASD/CsA をラットに経口投与後、血漿中 CsA 濃度は速やかに上昇し、生物学的利用能は CsA 原末投与時の 23 倍高値を示した。また半減期は 2 倍に延長し、これは ASD/CsA の放出制御に起因していると推察する。以上より、FDD 工法を用いて開発した ASD/CsA は CsA の有効性を高める新規投与形態として期待できる。

11-6-08*

ナノ結晶固体分散体技術による nobiletin の経口吸収性及び腎保護作用向上

○平野 樹、仁平拓也、世戸孝樹、佐藤秀行、尾上誠良

(静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府)

Nano-crystalline solid dispersion of nobiletin for improving oral absorption and anti-nephropathy

○Tatsuki Hirano, Takuya Nihei, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue

(University of Shizuoka)

【目的】柑橘類由来成分である nobiletin (NOB) は、水への低い溶解性から経口吸収性が乏しくその機能性発現が限られている。本研究では NOB の溶解性改善による経口吸収性及び腎保護作用向上を指向し、ナノ結晶固体分散体 (nano-crystalline solid dispersion: CSD) 技術の適用を試みた。

【方法】NOB 原末 : hydroxypropyl cellulose-SSL = 1 : 1 からなる懸濁液を wet-mill 処理後、freeze-dry することで NOB/CSD を得た。調製した製剤の物理化学的特性及びラット経口吸収性 (5 mg-NOB/kg) に加え、cisplatin (7 mg/kg, *i.p.*) 誘発性腎障害モデルラットにおける腎保護作用を精査した。

【結果・考察】NOB/CSD 中に分散する微細化 NOB 粒子は 381 nm であり結晶状態を維持していた。溶出試験開始 120 min 後、水における NOB/CSD からの NOB 溶出量は NOB 原末と比較して約 3 倍高値となった。NOB/CSD は NOB 原末と比較して顕著に高い経口吸収性を示し、経口投与後における全身暴露量は NOB 原末投与時の約 13 倍であった。Cisplatin 誘発性腎障害モデルラットにおいて NOB 原末 (5 mg/kg, *p.o.*, 5 days) 投与群及び NOB/CSD (5 mg-NOB/kg, *p.o.*, 5 days) 投与群は、cisplatin 処置による blood urea nitrogen (BUN) 上昇をそれぞれ 36% 及び 86% 有意に抑制した。NOB の溶解性改善に伴う経口吸収性の向上が腎保護作用増大に寄与するものと推察する。以上の知見より、NOB のような難水溶性化合物への CSD 技術適用は、その生物薬剤学的特性向上に対して有用であると考えられる。

11-6-09*

ポリアミン誘導体と胆汁酸塩の併用による 吸収改善を目的とした固形製剤開発のための基礎的研究

○前田 寛聡¹、西原 勇希¹、吉川 将斗¹、三宅 正晃²、
大河原 賢一¹、南 孝則³、檜垣 和孝¹

(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²大塚製薬 製剤研究所、³大塚製薬 毒性研究部 第三研究室)

Development of solid formulation containing polyamine derivative and bile salt

○H. Maeda¹, Y. Nishihara¹, M. Yoshikawa¹, M. Miyake²,
K. Ogawara¹, T. Minami³, and K. Higaki¹

(¹Okayama University, ^{2,3}Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd)

【目的】これまでに我々は、難吸収性薬物に対して生体内ポリアミンの誘導体である OPI-102 と sodium taurocholate (STC)の併用が、高い吸収改善効果と安全性を示すことを見出した。そこで今回は、OPI-102 と STC の併用による消化管各部位における吸収改善効果を、*in situ* 実験系により評価した。また、OPI-102 と STC を含む固形製剤の製剤特性、並びに吸収改善効果を、*in vitro* 実験系、及び *in vivo* 実験系により評価した。

【結果・考察】OPI-102 と STC の併用による消化管各部位における吸収改善効果を、*in situ* closed loop 法により検討した結果、吸収改善効果には消化管部位差が存在し、またその部位差は対象となる薬物によって異なることが示された。また、ラット経口投与実験において、OPI-102 と STC を含む固形製剤は、難吸収性薬物に対して、液剤投与の場合と同程度の吸収改善効果を示した。さらに、その吸収改善効果には、製剤中の polyvinylpyrrolidone 含有量が一部影響を与えていることが示唆された。

11-6-10*

角層細胞間脂質の熱挙動解明を目指した脂質モデルの開発

○表 萌々¹、小幡 誉子¹、新井 裕子¹、太田 昇²、石田 賢哉³、高山 幸三¹

(¹星薬科大学、²Spring-8/JASRI、³高砂香料(株))

Development of lipid model to evaluate thermotropic behavior of stratum corneum lipids.

○Momo Omote¹, Yasuko Obata¹, Yuko Arai¹, Noboru Ohta², Kenya Ishida³, Kozo Takayama¹

(¹Hoshi University, ²Spring-8/JASRI, ³Takasago International Corporation)

【目的】皮膚角層に存在する細胞間脂質は、約 13 nm の長周期ラメラと約 6 nm の短周期ラメラが六方晶及び直方晶の形をとって存在し、ラメラ構造の乱れがバリア機能に影響を及ぼす。そのため、ラメラ構造の乱れを伴う細胞間脂質の熱挙動を理解することは経皮吸収型製剤の開発において重要である。今回は、ヒト角層中に存在するセラミド[NDS](CER[NDS])、セラミド[NP](CER[NP])及びコレステロール(CHOL)の共融混合物とパルミチン酸(PA)を組み合わせ、脂質モデルを調製した。さらに調製した脂質モデルの熱挙動を詳細に検討した。【方法】CER[NDS]、CER[NP]、CHOL、PA を各々クロロホルム：メタノール混合溶液(=2:1)に溶解、有機溶媒留去を行い、脂質薄膜を調製した。これを水和させたのち凍結乾燥し示差走査熱量測定(DSC)及び放射光 X 線回折(SXRD)を行った。【結果・考察】得られた共融混合物と PA から成る脂質モデルの DSC 測定において、約 40 °C と約 60 °C に吸熱ピークが認められた。加えて SXRD 測定では、2.4 nm⁻¹ と 2.7 nm⁻¹ に 2 つの回折ピークが現れた。このピークは約 40 °C と約 60 °C で減弱がみられた。以前に調製した CER[NDS]、CER[NP]のみを用いた脂質モデルでは 40 °C 付近の相転移が認められなかったことから、共融混合物による脂質モデルは相転移温度や、熱挙動に対応した構造変化がヒト角層と類似している可能性が示唆された。以上の結果から、共融混合物から成る脂質モデルは経皮吸収型製剤の評価に利用できる可能性が示された。

11-6-11

経口投与時における Bosentan の非線形動態の解析

○田中 裕太¹、年本 広太²、北村 嘉章¹、都丸 充子²、杉山 雄一²

(¹杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター、²理化学研究所 杉山特別研究室)

Analysis of Nonlinear Pharmacokinetics of Bosentan after Oral Administration

○Yuta Tanaka¹, Kota Toshimoto², Yoshiaki Kitamura¹, Atsuko Tomaru², Yuichi Sugiyama²

(¹Watarase Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., ²Sugiyama Laboratory, RIKEN)

【背景・目的】肺動脈性肺高血圧症治療薬である Bosentan は複雑な非線形体内動態を示し、静脈内投与で投与量比以上に AUC が増加するが、経口投与では高投与量で AUC が頭打ちとなる。静脈内投与時の非線形動態メカニズムは、現在までに、肝臓取り込みトランスポーターの飽和であると示されている¹⁾。本研究では経口投与時の非線形動態メカニズムを明らかにするため、消化管における Bosentan の挙動を数理モデルにより解析することを目的とした。【方法】数理モデル解析には、消化管の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルである Advanced Dissolution Absorption and Metabolism (ADAM)モデルを搭載した Simcyp Population-Based Simulator (version 16)を使用した。まず静脈内投与時の非線形動態を記述する、肝臓取り込みトランスポーターの飽和を組み込んだ systemic PBPK モデルを既報¹⁾を参照して作成した。次に ADAM model 構築に必要なパラメータを取得し、ADAM モデルと systemic PBPK モデルを結合した。膜透過係数は Caco-2 細胞、OATP2B1 の Km 値は OATP2B1 発現細胞を使用した実験により求め、溶解度は申請資料概要の値を使用した。【結果・考察】構築した systemic PBPK モデルは、静脈内投与時の非線形動態を示す臨床データを良好に再現できた。経口投与時の非線形動態は、OATP2B1 の関与を考慮しない ADAM モデルで臨床試験結果に近い非線形性が得られたが、高投与量における血漿中濃度は臨床データよりも低い推移となった。OATP2B1 の関与を考慮した ADAM モデルでは、低投与量から高投与量までの臨床データを比較的良好に再現できた。¹⁾佐藤 正延ら、日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013)

11-6-12

新規 lutein ナノ結晶製剤の生物薬剤学的特性評価

○世戸孝樹、上野宏大、鈴木寛貴、佐藤秀行、尾上誠良

(静岡県立大学 薬学部)

Biopharmaceutical characterization on novel nanocrystal formulation of lutein

○Yoshiki Seto, Kodai Ueno, Hiroki Suzuki, Hideyuki Sato, Satomi Onoue

(University of Shizuoka)

【目的】Lutein (LT) は抗酸化作用および blue light への吸収特性を有し、眼の健康維持を目的とした機能性食品成分として注目されている。一方で LT は水への溶解性および経口吸収性が低いことから、本研究では LT の nanocrystal formulation (LT/NC) を新規に調製し、生物薬剤学的特性評価を行った。

【方法】LT の 1,4-dioxane 溶液を Tween 80 含有 hydroxypropyl cellulose 水溶液中に滴下 (4 mL/min) することで LT のナノ結晶を析出させ、懸濁液の凍結乾燥により LT/NC を調製した。LT/NC について LT の結晶性、粒子径、保存安定性、水における溶出挙動およびラットにおける体内動態を評価した。

【結果・考察】LT/NC 中の LT は主に結晶状態でポリマー中に分散しており、LT/NC を水に再分散後の LT の平均粒子径は 220 nm であった。また、40°C/75% 相対湿度下で 4 週間保存後の LT/NC は保存前と比し顕著な LT の結晶性の変化および粒子の凝集を認めず、本製剤の高い保存安定性を示唆した。LT/NC は LT 原末と比し、水における LT の溶出挙動を大幅に改善した。LT 原末 (300 mg/kg, p.o.) に対する LT/NC (100 mg-LT/kg, p.o.) の相対的 bioavailability は 14 倍と経口吸収性改善を示し、さらに LT/NC (100 mg-LT/kg/day) 7 日間反復経口投与終了 24 時間後の眼内濃度は LT 原末 (100 mg/kg/day) と比し 3.4 倍高値を示した。以上より、LT/NC は LT の溶解性および経口吸収性を改善し、LT 原末と比し高い眼への集積を示し、LT/NC は LT の機能性を高める新規投与形態の一つであると期待する。

11-6-13*

輸送機能と基質認識特性を利用したメタボロミクスによるSLC22A4生体内基質探索

○増尾友佑、大庭悠里、山田耕平、中道範隆、国嶋崇隆、加藤将夫

(金沢大学医薬保健研究域薬学系)

Screening of Endogenous Substrates of SLC22A4 by Metabolomics Using Transporting Functions and Substrate Recognitions

○Yusuke Masuo, Yuri Ohba, Kohei Yamada, Noritaka Nakamichi, Munetaka Kunishima, Yukio Kato

(Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University)

【背景】膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 は、炎症性腸疾患の一つであるクローン病の関連遺伝子であり、OCTN1 の L503F 変異を有するヒトでは、罹患リスクが高い。本研究は、炎症性腸疾患に関連する OCTN1 の生体内基質の同定を目的とした。【方法】HEK293/WT-OCTN1 細胞を大腸抽出物とインキュベーションし、細胞内に基質候補化合物を濃縮させた。OCTN1 基質の多くはアミノ基を有するため、得られた細胞のライセートをアミノ基誘導体化試薬 APDS と反応させた。反応生成物を LC-MS/MS に injection し、APDS の product ion を対象にした precursor ion scanning により、空ベクターを導入した HEK293/mock よりも HEK293/WT-OCTN1 細胞で強いピークを探索した。【結果・考察】OCTN1 基質候補化合物として spermine が同定された。Spermine の細胞内への取り込み活性は、L503F-OCTN1 の方が、WT-OCTN1 よりも高かった。一方、末梢血単核球(PBMC)中 spermine 濃度は、octn1 遺伝子欠損マウスで野生型よりも低かった。Spermine は生体内核酸と相互作用する物質であるが、細胞毒性を示す活性代謝物を生じることも知られる。L503F 変異を有するヒトでは、腸管マクロファージ等に spermine が多く取り込まれ、生じた活性代謝物による炎症の悪化が、クローン病罹患リスクを高める要因の一部になる可能性が考えられた。【結論】本研究より、spermine は、OCTN1 の生体内基質であることが示唆された。

11-6-14*

肺胞上皮における免疫応答とペプチドトランスポーターPEPT2の関係解析

○竹内智哉、杉本奈津美、川見昌史、湯元良子、高野幹久

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科)

The role of peptido transporter PEPT2 in immune response in the alveoli

○Tomoya Takeuchi, Natsumi Sugimoto, Masashi Kawami, Ryoko Yumoto, Mikiyoshi Takano

(Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University)

【目的】当研究室では、ペプチドトランスポーターPEPT2 はラット初代培養肺胞上皮II型細胞において発現・機能しているが、I型細胞への分化転換に伴って発現・機能が消失すること、肺胞上皮細胞モデルとして汎用されているラット肺由来 RLE-6TN 細胞やヒト肺癌由来 A549 細胞ではほとんど発現していないが、ヒト肺腺癌由来 H441 細胞では発現・機能しており肺胞上皮II型細胞における PEPT2 の機能解析に有用であることを報告している。一方、PEPT2 の肺における生理的役割には不明な点が多いが、上気道上皮細胞において細菌の細胞壁由来ペプチド iE-DAP を取り込むことで免疫応答に関与することが示唆されている。本研究では、H441 細胞を用い、肺胞上皮II型細胞における PEPT2 機能と免疫応答との関連性について解析した。【方法】H441 細胞に iE-DAP を処置し、炎症性サイトカインの mRNA 発現を RT-PCR や real-time PCR 法を用いて測定した。また、ELISA 法を用いてそれらの分泌量を測定した。PEPT2 の輸送活性は、基質である蛍光標識 D-Ala-Lys の細胞内取り込みで評価した。【結果・考察】H441 細胞を iE-DAP で処置したところ、炎症性サイトカインである IL-6 や IL-8 の mRNA 発現や培養上清中への分泌量が増加した。また、Gly-Sar の共存によって PEPT2 機能を阻害したところ、iE-DAP 単独処置の場合と比較して IL-8 の mRNA 発現量や分泌量の増加が抑制された。以上の結果から、肺胞上皮細胞における PEPT2 は細菌由来のペプチドを取り込むことで肺における免疫応答に関与している可能性が示された。

11-6-15*

トランスポーターを介した糖尿病治療薬メトホルミンの消化管吸収動態解析

○島山万理恵¹、白坂善之¹、黒川優子¹、関まりあ¹、岸本久直¹、Joanne Wang²、井上勝央¹

(¹東京薬科大学 薬学部、²School of Pharmacy, University of Washington)

Multiple transport systems involved in the intestinal absorption of antidiabetic metformin

○Marie Hatakeyama¹, Yoshiyuki Shirasaka¹, Yuko Kurokawa¹, Maria Seki¹, Hisanao Kishimoto¹, Joanne Wang² and Katsuhisa Inoue¹

(¹School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²School of Pharmacy, University of Washington)

II型糖尿病治療薬である metformin は、非代謝性の経口製剤として世界中で汎用されている。Metformin の膜透過性は極めて低く、これまで、細胞間隙が主な吸収経路であると考えられてきた。しかし、metformin のバイオアベイラビリティは 50~60%と比較的高く、さらに、経口投与量に依存した吸収非線形性が報告されていることから、その消化管吸収過程にはトランスポーターを介した吸収機構が関与している可能性が推察される。そこで本研究では、消化管に発現する種々トランスポーター (OCTs、OCTNs、PMAT など)に着目し、トランスポーターを介した metformin の消化管吸収動態の定量的機構解析を行った。MDCKII/OCT1、MDCKII/OCT3 および MDCKII/PMAT を用いた検討により、metformin が各トランスポーターの基質となることが確認された。また、それらの輸送はいずれも decynium22 により阻害され、さらに WD201 により OCT3 が、WD103 により PMAT が阻害されることが示された。次に、metformin のラット消化管(空腸、回腸、大腸)膜透過性を評価したところ、空腸および回腸膜透過性は decynium22 および WD201 による有意な低下を示した。これらの結果は、各トランスポーターの mRNA 発現と矛盾のない部位特性を示した。一方、Caco-2 細胞を用いた膜透過性評価を行ったところ、metformin の膜透過性は decynium22、WD201 および WD103 により有意に低下した。以上より、metformin のラット消化管吸収過程には主に Oct3 が関与している可能性が示された。一方、ヒトにおける消化管吸収過程では、OCT3 に加え、OCT1 および PMAT を介した輸送機構が寄与している可能性が示唆された。

11-6-16*

消化管水分動態解析(1): 浸透圧に起因した薬物-フルーツジュース間相互作用機構の解明

○石原麻梨華、白坂善之、鮎井悠汰、一條一貴、小田理加、岸本久直、井上勝央

(東京薬科大学 薬学部)

Gastrointestinal water absorption (1): Osmolality-dependent drug interactions with beverages

○Marika Ishihara, Yoshiyuki Shirasaka, Yuta Funai, Kazuki Ichijo, Rika Oda, Hisanao Kishimoto and Katsuhisa Inoue

(School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

フルーツジュース(FJ)が引き起こす薬物の吸収性低下は、現在のところ、OATP2B1 阻害に起因していると考えられている。しかし、OATP2B1 基質以外でも同様の相互作用は報告されており、例えば、atenolol は OATP2B1 基質ではないにもかかわらず吸収性の低下が観察されている。したがって、新たな相互作用機構の存在が推察される。一方、我々は、これまで、浸透圧の違いに起因した水分吸収動態変動とその薬物吸収性への影響に関する報告を行ってきた。本研究では、薬物-FJ 間相互作用に伴う薬物吸収変動の新規メカニズムを解明することを目的として、atenolol および fexofenadine を用い、消化管内水分動態に着目した詳細な薬物吸収動態解析を試みた。まず、HEK293/OATP2B1 細胞を用いた取り込み試験から、fexofenadine が OATP2B1 基質である一方で、atenolol は基質ではないことが改めて示された。次に、非吸収性 FD-4 を用いて *in situ* closed loop 実験を行った結果、ラット消化管における水分吸収性は、水 > 生理食塩水 > mannitol 等張液 > apple juice (AJ)の順となり溶媒依存性を示した。興味深いことに、AJ においては水分分泌が観察された。また、各溶媒の浸透圧と水分吸収性との間には負の相関性が示された。一方、atenolol の消化管吸収性を検討したところ、その吸収率は AJ に比べ水溶液で顕著に高くなった。本結果は、水分吸収に伴う薬物濃縮により、見掛けの膜透過速度が上昇したことに起因していると推察された。以上より、FJ 併用による薬物の吸収低下は、これまでの OATP2B1 に基づく分子論的議論に加え、FJ の高張性に基づく消化管内水分変動(生理学的議論)により説明できる可能性が示唆された。

11-6-17*

HDAC 阻害薬 Entinostat は EMT に伴う P-gp の機能亢進を抑制する

○町田 幸也¹、伴野 拓巳²、矢野健太郎¹、荻原 琢男²

(¹高崎健康福祉大学 薬学部 生物薬剤学研究室、²高崎健康福祉大学 薬学研究科 臨床薬物動態学分野)

HDAC inhibitor Entinostat inhibits P-gp hyperactivity associated with EMT

○Tatsuya Machida¹, Takumi Tomono², Kentarou Yano¹, Takuo Ogihara²

(¹ Laboratory of Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare ² Clinical pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare)

【背景・目的】転写因子の一つである Snail は、がんの悪性化に関与する上皮間葉転換(EMT)を引き起こすことが明らかになっている。一方、P-糖タンパク (P-gp) は悪性度の高いがんを高発現しており、がんの薬剤耐性化に寄与しているが、EMT と P-gp の関連性は未だ明らかにされていない。そこで本研究では、EMT の促進と P-gp の増加及び機能亢進の関連について検討し、さらに、そのときの P-gp 機能に対する Histone Deacetylase (HDAC) 阻害薬 Entinostat (Ent) の影響を評価した。

【方法】肺がん細胞株 HCC827 及び Snail を発現させた HCC827/Snail を用いて、EMT マーカー及び P-gp の mRNA、タンパク発現並びに Rhodamine123(Rho123)の細胞内蓄積量を評価した。

【結果】HCC827/Snail において、EMT 化を示す上皮系マーカーの減少及び間葉系マーカーの増加が認められた。また、P-gp タンパク発現量に変化は認められなかったものの、Rho123の細胞内蓄積量は減少した。EMT 阻害薬として知られる Ent で処理したとき、上皮系マーカーの増加及び間葉系マーカーの減少が認められ、さらに、Rho123細胞内蓄積量が増加した。

【考察】本検討より、Snail の過剰発現は EMT に伴って P-gp の機能亢進を引き起こすことが示唆された。また、Ent は EMT 及び P-gp 活性化を抑制する可能性が示唆された。

11-6-18*

Caco-2 細胞における OATP2B1 基質輸送に及ぼすインスリンの影響

○小林拓¹、小林正紀²、鳴海克哉³、近藤安佑子¹、古堅彩子³、井関健^{2,3}

(¹北海道大学大学院生命科学院、²北海道大学病院薬剤部、³北海道大学大学院薬学研究院)

Insulin stimulates transport of organic anion compounds mediated by organic anion transporting polypeptide 2B1 in the human intestinal cell line Caco-2

○Kobayashi T¹, Kobayashi M², Narumi K³, Kondo A¹, Furugen A³, Iseki K^{2,3}

(¹ Graduate School of Life Science, Hokkaido University, ² Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital, ³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

Organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1)は腸内の主要な取り込みトランスポーターであり、臨床で使用される様々な薬物を基質として認識する。当研究室では OATP2B1 による基質輸送が低分子量 GTPase Rab family の一員である Rab8A により亢進されることを見出している。Rab8A については、消化管に高発現し種々のトランスポーターの細胞膜への局在に関与すること、インスリンにより活性化し Glucose transporter 4 (GLUT4)の細胞膜移行亢進に寄与することが報告されている。そこで本研究では OATP2B1 に着目し、インスリンが小腸のトランスポーターに及ぼす影響をヒト腸細胞株 Caco-2 細胞を用いて検証した。OATP2B1 基質の取り込み、透過実験、およびウェスタンブロットにより OATP2B1 発現に対するインスリンの影響を評価した。その結果、インスリン処理により OATP2B1 の膜発現、および、基質輸送が亢進することが明らかとなった。この基質輸送の促進作用はインスリン除去後も持続することが確認され、また、Transwell を用いた透過実験においても、インスリンの Basal 側への添加により OATP2B1 基質の透過が亢進することが確認された。以上の結果から、個体レベルにおいてもインスリンが小腸 OATP2B1 の基質薬物輸送変動を引き起こす可能性が考えられる。

11-6-19*

セロトニンの細胞内取り込みを介した異物排泄促進機構の解明

○小林孝¹、石田壮吾¹、岸本久直¹、白坂善之¹、
豊田優²、高田龍平²、鈴木洋史²、井上勝央¹

¹東京薬科大学薬学部、²東京大学医学部附属病院薬剤部

Enhancement of xenobiotic excretion by a serotonin metabolite

○Ko Kobayashi¹, Syogo Ishida¹, Hisanao Kishimoto¹, Yoshiyuki Shirasaka¹, Yu Toyoda², Tappei Takada²,
Hiroshi Suzuki², Katsuhisa Inoue¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²The University of Tokyo Hospital)

[目的] セロトニン (5HT) は、精神活動や身体の内環境を制御する神経伝達物質である。体内5HTの約10%は中枢神経と血小板に存在し、残りの約90%は腸管のエンテロクロマフィン細胞に存在する。腸管での5HTは神経系を介した蠕動運動や嘔吐などの調節に関与するが、これらの生理機能のみで多量の5HT含量を説明するのは困難である。本研究では5HTが異物への応答とその体内動態制御に関与すると仮説を立て、主要な異物排泄経路であるグルタチオン抱合体排出活性に対する5HTの影響について検討した。

[方法と結果] HepG2細胞及びC2BBel細胞におけるmonochlorobimaneグルタチオン抱合体(mBCl-SG)の細胞外への排出活性は5HT前処理により有意に増加し、その活性増加は5HTトランスポーター阻害剤(sertraline)及びMAO-A阻害剤(pargylin)の添加により消失した。そこで5HT代謝物及び構造類似化合物について同様の検討を行ったところ、5HTの主代謝物である5HIAAの前処理により、mBCl-SGの排出促進活性が認められた。したがって、5HTは、細胞内に取り込まれた後、MAO-Aにより5HIAAへ代謝され、グルタチオン抱合体の排出を促進することが示唆された。このことは腸管における5HTが薬物動態制御に関わる可能性を示すものである。

11-6-20*

難溶性薬物の各種製剤のBioperformance：薬物吸収プロファイルとの相関

○今村 優助、東野 晴輝、南 景子、片岡 誠、山下 伸二

(摂南大学薬学部 薬剤学研究室)

Comparison of the bioperformance of oral formulation for poorly soluble drugs

○Yusuke Imamura, Haruki Higashino, Keiko Minami, Makoto Kataoka, Shinji Yamashita

(Faculty of pharmaceutical sciences, Setsunan University)

【背景・目的】難溶性薬物を経口投与した後の血中濃度プロファイルを予測するためには、薬物自体の物性や動態特性に加えて、用いる製剤の消化管内挙動を十分に理解しておく必要がある。本研究では、Danazolの溶解改善を目的とした種々製剤を調製し、製剤からの溶解・析出・再溶解過程と吸収プロファイルの関係について*in vitro*, *in vivo*での検討を行った。【方法】Danazolの原薬懸濁液、微粉化製剤、固体分散体、過飽和懸濁液を調製し、各製剤からのFaSSIF中での溶解濃度推移、及びラット小腸内投与後の吸収率(Fa値)を測定した。Danazolの投与量は、理論上の最大吸収量(1.5 mg/rat)以下の1.0 mg/ratとした。【結果・考察】各製剤のラット小腸内投与後のDanazolの吸収率は、原薬懸濁液で5%程度に対し、微粉化製剤(d(0.9)値=11 μm)で60%、また2種の過飽和製剤では80%以上と顕著に上昇した。この時、微粉化製剤では投与4時間まで吸収が持続しほぼ一定の血中濃度が保たれた。一方、過飽和製剤では投与15分後にC_{max}に達しその後速やかに低下したことから、投与直後の高い過飽和溶解濃度を反映した結果と考えられた。しかし、過飽和懸濁液では投与時(調製1分後)の溶解率が投与量の15%程度と低く、初期の過飽和溶解のみでは80%以上の吸収率は説明出来なかった。そこで析出物の粒度分布を測定したところ、d(0.9)値が13 μm程度の微細な粒子が析出しており、その速やかな再溶解が吸収率の上昇に寄与していたことが示唆された。以上、難溶性薬物の製剤化においては、溶解過程のみでなく、析出・再溶解過程を含めた検討を行い、得られる吸収プロファイルを予測することが重要と考えられた。

11-6-21*

妊娠中のドキソルビシン投与に対する胎仔の薬物動態学的解析

○北岡 諭¹、鳩貝 壤¹、杉山 清²、落合 和¹

(¹星薬科大学 薬動学教室、²星薬科大学 食品動態学研究室)

The influence of doxorubicin administration during pregnancy evaluated from the pharmacokinetic analysis of embryo

○Satoshi Kitaoka¹, Jo Hatogai¹, Kiyoshi Sugiyama², Wataru Ochiai¹

(¹Clinical Pharmacokinetics Hoshi University, ²Department of Functional Molecule Kinetics Hoshi University)

【目的】妊娠中の癌化学療法が母体や胎児に与える影響を機能形態学的あるいは毒性学的視点に立って評価した研究がほとんどである。それに対して、母体に投与した抗がん剤の胎児における薬物動態学的な研究は胎児の採血が難しいためにほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、血管系や代謝機能の未熟な胎児に移行した薬物が胎児の体内でどのような動態を示すのかについて解析した。

【方法】妊娠中期のマウスにドキソルビシンを静脈内投与後、経時的に母体の血液と羊水を採取し、子宮から胎仔を摘出した。各サンプルは、固相抽出で前処理し、ドキソルビシンを HPLC で定量分析した。

【結果・考察】母体から胎仔に移行したドキソルビシンは、主に脳、肝臓および消化管に集積することが明らかとなった。さらに、小腸に集積したドキソルビシンは、胎仔が羊水中のドキソルビシンを飲むことで集積したものであることが示唆された。また、胎仔に移行したドキソルビシン量を母体の血中濃度で除した値は、投与後の経過時間に対して良好な相関性を示した。本研究の成果は、母体から胎児に移行したドキソルビシンの分布や量を推定するための基礎データの提供につながるものと考えられる。

● 一般演題(口演) ●

5月12日(金)

第4会場 12-4-01~12-4-14

第5会場 12-5-01~12-5-15

第6会場 12-6-01~12-6-09

12-4-01*

糖転移ナリンジンを用いたプラナルカストの溶解性改善の検討

○山下力也、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一

(大阪薬科大学 製剤設計学研究室)

Improvement in solubility of pranlukast using α -glycosylated naringin

○Rikiya Yamashita, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

これまでに、糖転移化合物として α -glycosylated stevia や α -glycosylated hesperidin、 α -glycosylated rutin (Rutin-G)などを用いた難溶性薬物の溶解性改善について報告している。これらの糖転移化合物は、水溶液中で構造体を形成し、その構造中に難溶性薬物を可溶化することで溶解性改善を可能にする。本研究では、新規糖転移化合物である α -glycosylated naringin(Naringin-G)に関して、物理混合による難溶性薬物の溶解性改善効果について Rutin-G と比較検討を行った。Pranlukast hemihydrate(PLH)を難溶性のモデル薬物として選択し、水での溶解度試験を行ったところ、PLH/Naringin-G=1/2 (w/w)からの PLH の溶出量は、PLH 原末及び PLH/Rutin-G=1/2 (w/w)に比べ、それぞれ約 100 倍および 9.8 倍であった。また FaSSIF 溶液においても、PLH/Naringin-G=1/2 (w/w)からの PLH の溶出量は、他と比較して顕著に高い値を示した。Naringin-G の添加量が PLH の溶出量に及ぼす影響について検討したところ、Naringin-G の添加量の増大に従って PLH の溶出量は直線的に増大した。一方で、Naringin-G 溶液の界面活性作用を評価したところ、ほとんど界面活性作用を示さなかった。以上のことから、Naringin-G は界面活性作用をほとんど示さないが、Naringin-G を物理混合するだけで難溶性薬物の溶解性を顕著に改善することが示された。

12-4-02*

ビタミン誘導体封入リン脂質ナノ粒子のキャラクタリゼーションと 皮膚貯留性評価

○伏見 友佳、内野 智信、宮寄 靖則、賀川 義之

(静岡県立大学 薬学部 臨床薬剤学分野)

Characterization and evaluation of skin accumulation of phospholipid nanoparticles encapsulating vitamin derivatives

○Tomoka Fushimi, Tomonobu Uchino, Yasunori Miyazaki, Yoshiyuki Kagawa

(Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

[目的] ビタミンCおよびEは、併用により高い抗酸化活性を示すことが知られている。両者は不安定な物質であり外用製剤化が難しいが、それらの誘導体は安定性が高く、ナノ粒子への封入により皮膚送達性の向上が期待できる。本研究では、それぞれの誘導体であるビタミンCセチルエーテル(VCCE)、トコフェロールアセテート(TA)を封入したリン脂質ナノ粒子(PLNP)のキャラクタリゼーションと VCCE および TA の皮膚貯留性評価を行った。また、両物質の皮膚貯留性向上を目的に PLNP にグリセリン(GL)またはジグリセリン(DG)を添加した系についても併せて評価した。

[方法] PLNP は VCCE/Soya PC/Sodium cholate/TA を 20/80/5/6 の比率で混合し、pH 5.0 のクエン酸緩衝液に再分散させることにより調製した。GL または DG の添加系には、それぞれを 30%含有したクエン酸緩衝液を用いた。調製した試料は、動的光散乱法、NMR、VCCE と TA の皮膚貯留性試験により評価した。

[結果・考察] 各物性評価の結果、調製した各製剤は粒子径 200 nm 以下で 2 週間安定であり、両物質は PLNP の脂質鎖に封入されているものと示唆された。また皮膚貯留性試験の結果より、製剤適用から 24 時間後の TA の真皮への蓄積量は、30%DG 添加処方では 9.5 ± 1.9 ng/mg となり、無添加処方 3.9 ± 2.3 ng/mg に比べ有意に上昇した(各数値は mean \pm SE, n=6)。VCCE の蓄積量にも同様の傾向が見られ、DG 添加により効率的な皮膚への貯留が可能となることが示唆された。

12-4-03*

HPMC の分子量がナノ結晶からの薬物経口吸収性に及ぼす影響

○岩井 隆暁、植田 圭祐、東 顕二郎、森部 久仁一

(千葉大学大学院薬学研究院)

Effect of HPMC molecular weight on drug oral absorption from nanocrystals

○Takaaki Iwai, Keisuke Ueda, Kenjirou Higashi, Kunikazu Moribe

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【目的】本研究では分子量の異なる2種類の hypromellose(HPMC)を分散安定化剤として用い、湿式粉碎法により薬物ナノ結晶を調製した。そして、薬物ナノ結晶の分散安定化剤が経口吸収性に及ぼす影響について評価した。

【実験】 Fenofibrate (FFB)/HPMC/sodium dodecyl sulfate を質量比 20: 6: 0.5 で混合後、ピーズミル (アシザワ・ファインテック DVT15) により湿式粉碎することで FFB ナノ懸濁液を調製した。HPMC は平均分子量 16,000 の TC-5E 及び 35,600 の TC-5R を用いた。

【結果・考察】粒度分布測定の結果、両ナノ懸濁液共に平均粒子径約 150 nm の単峰性の粒度分布を示した。また、両ナノ懸濁液を凍結乾燥した試料について粉末 X 線回折測定を行い、FFB が結晶状態で存在することを確認した。ラットを用いた経口吸収性評価の結果、TC-5R を用いた FFB ナノ懸濁液では TC-5E を用いたものと比較して最高血中濃度到達時間が遅延した。ムチン溶液を用いた粒子の拡散性試験の結果、TC-5R を用いた FFB ナノ懸濁液では TC-5E を用いたものよりも FFB ナノ結晶の拡散性が低いことが示された。FFB ナノ結晶表面の HPMC の分子量の違いにより、消化管粘液中における FFB ナノ結晶の拡散性が変化し、小腸における FFB の吸収速度に差が生じたと考察した。

12-4-04*

薬物封入 Eudragit E PO ナノ粒子の調製及び再分散性評価

○富所 樹¹、植田 圭祐¹、東 顕二郎¹、川上 亘作²、森部 久仁一¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、²国立研究開発法人物質・材料研究機構)

Preparation and redispersibility evaluation of drug-loaded Eudragit E PO nanoparticles

○¹Itsuki Tomidokoro, ¹Keisuke Ueda, ¹Kenjirou Higashi, ²Kohsaku Kawakami, ¹Kunikazu Moribe

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²National Institute for Materials Science)

【目的】本研究では、pH 5.5 以下で溶解する Eudragit E PO (EUD-E)を用いて polymer nanoparticle (PNP) を調製し、薬物封入が PNP の再分散性に及ぼす影響を評価した。【実験】 EUD-E 及び難水溶性薬物の probucol (PBC:ガラス転移温度 $T_g = 27^\circ\text{C}$)、fenofibrate (FFB: $T_g = -20^\circ\text{C}$)を質量比 5:1 で dichloromethane に溶解させ、oil in water エマルジョン溶媒蒸発法により薬物封入 PNP を調製した。薬物未封入の PNP も同様の方法で調製した。再分散性は粒子径測定、走査型電子顕微鏡 (SEM)及び原子間力顕微鏡 (AFM) 観察により評価した。【結果・考察】粒子径測定の結果、各 PNP の体積平均径は約 190-210 nm であった。AFM により懸濁液中の各 PNP の形態を評価したところ、いずれの PNP を用いた場合でも基板吸着時に PNP の扁平化が認められ、特に FFB 封入 PNP で顕著であった。次に mannitol を凍結保護剤として用いた PNP 凍結乾燥試料の水への再分散性を評価した。薬物未封入及び PBC 封入 PNP は良好な再分散性を示したのに対し、FFB 封入 PNP では粒子径が増加した。各 PNP 凍結乾燥試料について SEM 測定を行った結果、薬物未封入及び PBC 封入 PNP では粒子の球形構造の維持が観察されたのに対し、FFB 封入 PNP では粒子が合一した像が得られた。示差走査熱量測定の結果、薬物未封入及び PBC 封入 PNP と比較して、FFB 封入 PNP で顕著に T_g が低下した。 T_g の低い FFB の封入により EUD-E PNP が軟化し、凍結乾燥時の粒子凝集・合一を促進したため、再分散性が損なわれたと考察した。

12-4-05

苦味マスキングを目的としたコーティング顆粒の調製と統計学的解析

○大久保雄一、竹内淑子、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文

(岐阜薬科大学 製剤学研究室)

Preparation and statistical analysis of coated granules to mask bitter taste of drugs

○Yuichi Okubo, Yoshiko Takeuchi, Risako Onodera, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

(Department of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University)

【背景・目的】苦味マスキングは苦味薬物の服用アドヒアランスを向上させるために必要である。私達は確実なマスキングを期待して薬物粒子を高分子膜でコーティングする方法を選択し、口腔内での薬物の初期溶出を抑制させるコーティング顆粒を設計した。今回、重要と考えられる処方因子（コーティング剤の量など）およびプロセス因子を選択し、実験計画法に基づいた条件にて顆粒を調製した。また得られた顆粒の物性を統計学的に解析することにより、因子が顆粒物性に及ぼす効果を考察した。【方法】高分子として酸易溶性の Polyvinylacetal diethylaminoacetate(AEA)を用いた。可塑剤として Polyethylene glycol 6000 を、モデル薬物として Acetoaminophen(AAP) を用いた。顆粒はワースター型コーティング装置 (MP-01,パウレック社製) を用いて調製した。顆粒は①平均粒子径(d50)、②初期溶出制御の指標として開始2分後の溶出率、③流動性として圧縮度、スパチュラ角、安息角、均一度の各指標と Carr の流動性指数より評価した。【結果・考察】①平均粒子径(d50)は AEA のコーティング量%と伴にほぼ増加した。d50 の推移から顆粒の生成機構を推測した。②AAP に対して AEA 量を 100%以上コーティングすることにより、顆粒は今回設定した「2分後の溶出率が5%以下」の許容値を満たした。また溶出プロファイルから溶出機構を推測した。③AAP 原末の流動性は「かなり低い」評価であったが、得られた顆粒は「かなり高い」と評価でき、顆粒化により流動性が改善された。以上のことから、処方因子・プロセス因子から得られた結果を統計学的に解析し、適切な設計を行うことにより、初期溶出を抑制した顆粒を得ることができた。

12-4-06

自己組織化マップを活用した各種崩壊剤による錠剤特性への作用比較

○大貫義則¹、浜口雅史¹、丸茂勇輝¹、熊田俊吾²、小杉敦²、林祥弘¹

(¹富山大 薬学部、²日医工)

A comparative study of effects of various disintegrants on tablet characteristics using self-organizing map

○Y. Onuki¹, M. Hamaguchi¹, Y. Marumo¹, S. Kumada², A. Kosugi², Y. Hayashi¹

(¹University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical)

【目的】今日、錠剤の崩壊剤として、様々な添加剤が使用されている。本研究では様々な崩壊剤による錠剤特性への作用を包括的に理解するため、汎用される 11 種類の崩壊剤を配合したモデル錠剤を調製し、その錠剤物性について詳細な検討を行った。

【方法】モデル製剤は各種崩壊剤のほか、マンニトール(賦形剤)および結晶セルロース(結合剤)を配合したプラセボ錠とし、崩壊剤の添加量や打錠圧などの条件を変化させながら直打法によって調製した。それらモデル製剤の錠剤物性(崩壊時間および引張強度)を調製直後および無包装状態(25°C, 65%RH)で 1 週間保存した後に測定した。また併せて種々の物性(モデル錠剤の濡れ時間および吸水量、崩壊剤粉末の平均粒子径など)を測定した。得られた実験データは、Kohonen の自己組織化マップ(SOM)を用いて解析した。

【結果】モデル製剤の錠剤特性は配合する崩壊剤の種類によって様々な挙動を示した。続いて、各崩壊剤を配合したモデル製剤の錠剤特性を用いて SOM クラスタリングを行った。その結果、実験した 11 種類の崩壊剤をいくつかの特徴的なクラスターに分類することができた。さらに、SOM 要素マップで錠剤特性と各種物性との関係を精査したところ、崩壊剤の吸水性などが錠剤特性に影響する傾向が示された。

12-4-07

難水溶性薬物の surfactant-free 固体分散化と加熱処理の影響

○今村維克¹、竹田昂司¹、松浦傳史²、今中洋行¹、石田尚之¹

(¹岡山大学院自然科学研究科、²三菱ケミカルフーズ株式会社)

Surfactant-free solid dispersion of water-insoluble drug and the influence of heating

○K. Imamura,¹ K. Takeda,¹ T. Matsuura,² H. Imanaka,¹ N. Ishida¹

(¹Okayama University, ²Mitsubishi Chemical Foods)

非晶質化した糖を難水溶性の薬剤と共に有機溶媒に溶解し、乾燥することにより（界面活性剤や両親媒性高分子を用いること無しに）疎水性薬剤を糖類アモルファスマトリクス中に分子レベルで分散包括することができる。この surfactant-free 固体分散技術により疎水性薬剤の水溶液系における溶解性を高度に改善できることが分かった。しかし、有機溶媒から乾燥固化した糖アモルファスの T_g は低く、保存安定性に欠点があることが示唆された。これに対し、演者らは、熱処理により surfactant-free 固体分散体の T_g を大幅に高められることを見出した。疎水性薬剤として indomethacin を含有する (1%w/w) surfactant-free 固体分散試料を調製し、種々の条件で熱処理を施したときの T_g および indomethacin の水に対する溶解過程を調べた。ここで調製試料からのモデル薬剤の溶解挙動については、固体分散試料を 37°C のイオン交換水に溶解し、一定時間毎に試料溶液をサンプリング・吸光度測定することにより、溶解薬剤濃度の経時変化を求めた。その結果、熱処理により surfactant-free 固体分散試料の T_g は大幅に上昇し、モデル薬剤の溶出過程は、アモルファス固体分散体特有の急激な濃度上昇と平衡濃度への低下漸近を示すが、低下速度が著しく遅延されることが分かった。

12-4-08

粒子画像解析法による半固形製剤中の *in-situ* 粒子解析に関する可能性検討

笹倉 大督

(スペクトリス株式会社 マルバーン事業部)

Feasibility Study of *in-situ* Particle Characteristics in Semisolid Formulations using Particle Image Analysis.

Daisuke Sasakura

(Malvern Instruments, A division of Spectris Co.,Ltd.)

[緒言] 半固形製剤、特にクリーム剤やパッチ剤などの中に存在する薬物結晶やエマルション滴の大きさは、吸収性などに影響があることから重要である。しかし、従来は希釈してレーザー回折等により測定するか、手動による顕微鏡観察を用いて解析することが多い。両者の課題としては、前者は、希釈することより溶解や過分散の影響で実使用時の環境と乖離すること、後者は定性的な情報の取得にとどまるということが考えられる。本研究では、非希釈、かつ、できるだけそのままの状態(*in-situ*)で半固形製剤中の粒子を定量的評価ができる分析手法として、全自動式粒子画像分析法(Automated Particle Image Analysis ; APIA)による *in-situ* 測定(*in-situ* APIA)に着目し、適用に関する可能性検討を行った。**[検討および装置]** *in-situ* APIA を実施する装置は Morphologi G3 (Malvern Instruments) を用いた。観察法は明視野、暗視野、偏光などの各手法を検討した。半固形体の試料を APIA にて測定する際には、試料を適切に観察可能であるよう調整する必要がある。その試料の前処理条件を検討するために、回転式レオメータ Kinexus(Malvern Instruments) を用いて検討を行った。

12-4-09

ATR-FTIR イメージングを用いたフィルム製剤の乾燥工程及び溶出過程における製剤特性の評価

○一二三洋希¹、Andrew V. Ewing²、Sergei G. Kazarian²、竹内正人¹、大原求¹

(¹第一三共株式会社 製薬技術本部 分析評価研究所、²Imperial College London)

ATR-FTIR spectroscopic imaging to study the drying and dissolution of pharmaceutical films

○Hiroki Hifumi¹、Andrew V. Ewing²、Sergei G. Kazarian²、Masahito Takeuchi¹、Motomu Ohara¹

(¹Analytical & Quality Evaluation Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co. Ltd., ²Department of Chemical Engineering, Imperial College London)

フィルム製剤は、嚥下困難な患者さんが服薬しやすい、また、服薬の利便性が高いという特徴を持つ比較的新しい剤形である。フィルム製剤の製造においては、一般に溶液または懸濁液の状態を経るため、原薬と賦形剤の相互作用は、製剤品質に影響を及ぼす重要な品質特性となり得る。一方で、その相互作用が大きく変化する乾燥工程、また、品質試験としての溶出過程において、連続的に変化の様子を測定することができる分析技術は開発途上である。本研究では、フィルム製剤の乾燥工程及び溶出過程に対する赤外分光イメージング装置による連続モニタリングにより、フィルム内での分子間相互作用を解析し、それらが製剤品質に与える影響を評価した (H. Hifumi, et.al., International Journal of Pharmaceutics 515 (2016) 57-68)。その結果、pH または親水性を適切に設定することにより、原薬と賦形剤の相互作用をコントロールし、製剤品質 (均一性、溶出性) を管理することができた。製造プロセス及び現象への理解を深める測定技術として、本成果を発表する。

12-4-10

胆汁酸ミセル存在下におけるマクロライド系抗生物質の析出挙動

○山元彩帆里、菅野清彦、伊藤雅隆、野口修治

(東邦大学・薬学部)

Precipitation Behavior of Macrolide Antibiotics in the Presence of Bile Acid Micelles

○Sahori Yamamoto, Kiyohiko Sugano, Masataka Ito, Shuji Noguchi

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University)

【目的】マクロライド系抗生物質 (以下、マクロライド) の経口吸収に対する食事の影響に関しては、これまでその要因は不明であった。そこで本研究では、アジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン(RXM)の溶解性に対する胆汁酸ミセルの影響を検討した。

【実験】各マクロライドをリン酸緩衝液に完全に溶解し、タウロコール酸(TC)とレシチン(LT)を含むリン酸緩衝液を加え、37°C、50 rpm で振とうした(pH 6.5, PO₄: 25 mM, TC: 15 mM, LT: 3.75 mM)。溶液の変化を経時的に 24 時間まで目視観察した。析出した結晶を偏光顕微鏡観察および粉末 X 線解析し、更に、DMSO-d₆ に溶解して NMR 測定した。

【結果】4 種のマクロライドのうち RXM において、白色針状結晶が析出した。TC/LT の非存在下では析出しなかった。NMR 測定の結果、結晶は RXM と TC を 1:1 で含有していた。また、LT を除いた場合でも、同じ結晶が析出し、析出速度は LT 共存下よりも速かった。以上の結果から、RXM は TC と 1:1 の不溶性塩を形成することが示された。

【考察】RMX は臨床において食事の影響が負であることが知られており(AUC 比 0.76)⁽¹⁾、その一因として、今回、RMX と TC の不溶性塩の形成が示唆された。本発表では、Dissolution/permeation system による検討結果も併せて報告する予定である。

(1) S. K. Puri, H. B. Lassman, J Antimicrob Chemother (1987) 20 (suppl_B): 89-100.

12-4-11

フロースルーセル溶出試験法における試験液の脱気が製剤の溶出性と 水流プロファイルへ及ぼす影響

○照屋慶太¹、吉田寛幸²、福澤薫¹、郡司美穂子¹、阿部康弘²、伊豆津健一²、合田幸広²、
米持悦生¹

(¹星薬科大学、²国立医薬品食品衛生研究所)

Effect of deaeration of test medium on dissolution and fluid flow profiles in the flow through cell
dissolution system

○Keita Teruya¹, Hiroyuki Yoshida², Kaori Fukuzawa¹, Mihoko Gunji¹, Yasuhiro Abe², Ken-Ichi Izutsu²,
Yukihiro Goda², Etsuo Yonemochi¹

(¹Hoshi University, ²National Institute of Health Sciences)

【目的】フロースルーセル溶出試験装置を用いた錠剤の溶出性評価に影響を与える要因の解明を目的に、試験液の脱気が水流プロファイルと溶出速度に与える影響を検討した。【方法】試験液の脱気は加温(45℃、2時間攪拌)により行い、脈流ポンプを用いて内径の異なる2種類のセルへ送液した。モデル製剤として USP プレドニゾン錠(崩壊型)と USP サリチル酸錠(非崩壊型)を用いて溶出試験を行なった。セル内の試験液の経時的な速度変化(水流プロファイル)は粒子画像速度測定法により測定した。【結果・考察】脱気後の試験液では、セル内の水流がポンプの脈流に対応した変動を示した。一方で無脱気の試験液では脈流中の変動は不明確となり、同じ流速において脈流中の最大速度が低下した。サリチル酸錠の溶出試験では、セルの内径によらず脱気した試験液で溶出が速い傾向を示し、脈流中の最大速度が溶出に寄与することが示唆された。プレドニゾン錠の溶出には、内径の異なるセル間で脱気の有無が異なる影響を与えた。プレドニゾン錠の崩壊後には脱気の有無により粒子の分散に差が観察され、水流プロファイルに加えて、セル内における錠剤の挙動が溶出性に影響する可能性が示された。

12-4-12

テルミサルタン - メグルミンの co-amorphous 及び塩結晶の物性評価

○藤井 綾花、伊藤 雅隆、菅野 清彦、野口 修治

(東邦大学薬学部)

Physical property evaluation for co-amorphous and salt of telmisartan-meglumine

○Ayaka Fujii, Masataka Ito, Kiyohiko Sugano, Shuji Noguchi

(Faculty of Pharmaceutical Science, Toho University)

【背景・目的】テルミサルタンは難溶性の化合物であり、製剤化においては溶解性を向上させる工夫が必要となる。塩のような多成分系の分子複合体を調製し、物性を改善する検討は行われてきたが、近年は co-amorphous を利用した検討が活発に行われている。本研究ではテルミサルタンを利用して多成分系の分子複合体を調製し、溶解性を含めた物性評価を実施した。

【方法】テルミサルタン及びメグルミンを 1:1 モル当量秤量し、メタノールを滴下し、粉碎方法を変えることでテルミサルタン-メグルミンの co-amorphous 及び塩結晶を調製した。Co-amorphous は調製比率を変えて XRD-DSC 測定を実施し、塩結晶は spring-8 にて単結晶構造解析を実施し、モル当量比を求めた。続いて co-amorphous の保存安定性を評価するため、25℃ 75%RH に調湿したデシケーターで保管し、結晶化の有無を確認した。さらに、溶解性測定及び iGC を用いて表面自由エネルギー測定を実施した。

【結果・考察】XRD-DSC 測定において co-amorphous の比率を変化させたところ、1:1 の場合のみ完全に非晶質化していたことからモル当量比は 1:1 であると示唆された。塩結晶も単結晶構造解析から 1:1 のモル当量比であることが確認できた。デシケーター内で 20 日保管したところ結晶化は確認できなかったが 3 日目付近から潮解が確認された。溶解性は co-amorphous においてテルミサルタンの約 60 倍に改善されており、表面自由エネルギー測定においても濡れ性の改善が示唆された。

12-4-13

薬物のヒト苦味受容体 hTAS2Rs 応答に関わる因子の探索

○原口珠実、小島穂菜美、吉田都、内田享弘

(武庫川女子大学薬学部)

Searching for the factor of bitterness caused by stimulation of bitter taste receptor hTAS2Rs

○Tamami Haraguchi, Honami Kojima, Miyako Yoshida, Takahiro Uchida

(Mukogawa Women's University)

【目的】当研究室では医薬品として現在使用されている薬物のヒト苦味受容体 (hTAS2Rs) 応答と味覚センサ脂質膜応答の相関性を評価し、各味覚センサ膜応答に相関性の高い hTAS2R サブタイプを見出している。本検討ではさらに hTAS2Rs リガンドの物性と受容体応答の関連性を探索することを目的とした。【方法】現在明らかとなっている hTAS2Rs リガンドのうち、臨床で使用されている 22 種の薬物 (アザチオプリン、アセトアミノフェン、エリスロマイシン、オフロキサシン、カフェイン、キニーネ、クロモリン、クロラムフェニコール、クロルフェニラミン、コルヒチン、ジフェニドール、ジフェンヒドラミン、ストリキニーネ、デキストロメトルファン、ノスカピン、パパベリン、ハロペリドール、ヒドロコルチゾン、ファモチジン、フルフェナム酸、プロピルチオウラシル、メチマゾール) を用いた。各薬物の LogP (octanol-water), LogD, Water solubility, Hydrogen bond donor, hydrogen bond acceptor, Aromatic rings 等の物性と、味覚センサ応答および hTAS2Rs 応答との相関性を評価した。味覚センサはインテリジェントセンサーテクノロジー株式会社の SA402B を用いた。【結果】味覚センサ測定より、ジフェニドール、ジフェンヒドラミン、デキストロメトルファン、パパベリン、ハロペリドール、クロラムフェニコールはキニーネと比較して強い苦味を呈することが予測され、これらに共通する受容体は hTAS2R10, 14 であった。また、LogP \geq 2 であることと、hTAS2R14 に応答することに有意な相関が認められた ($P < 0.01$)。以上より、25 種類存在することが知られている hTAS2Rs のうち特に hTAS2R14 は脂溶性の高い薬物の苦味受容体として機能している可能性が示唆された。

12-4-14

味覚センサを用いた薬物混合液の苦味評価

○小島穂菜美、中村早貴、原口珠実、吉田都、内田享弘

(武庫川女子大学薬学部)

Bitterness evaluation of mixed drug solution using taste sensor

○Honami Kojima, Saki Nakamura, Tamami Haraguchi, Miyako Yoshida, Takahiro Uchida

(Mukogawa Women's University)

【背景・目的】アドヒアランス向上のための方法の一つとして、複数の薬物を配合した普通錠や口腔内崩壊 (OD) 錠が上市されている。しかし、薬物の組み合わせによっては薬物単独の場合と比較して苦味に変化する可能性が考えられる。本研究では合剤として組み合わせる可能性のある 2 種薬物混合溶液を調製し、その苦味を味覚センサ及びヒト官能試験により評価することを目的とした。【方法】味覚センサは SA402B (インテリジェントテクノロジー社) を使用した。測定試料として、ファモチジン (Fam) 1.2 mM / イブプロフェン (Ibu) 1, 2, 5, 10, 20 mM、Fam 1.2 mM / ナプロキセン (Nap) 1, 2, 5, 10, 20 mM、オメプラゾール (Ome) 0.6 mM / Ibu (0.1, 0.2, 0.5, 1, 10, 20 mM)、Ome 0.6 mM / Nap (0.1, 0.2, 0.5, 1, 10, 20 mM) の 2 種薬物混合溶液を各々調製し、塩基性苦味膜 ANO を用いて胃粘膜保護薬の苦味に及ぼす NSAIDs の影響を評価した。さらに味覚センサによる予測の検証のためヒト官能試験を実施した。【結果】Fam 1.2 mM 溶液のセンサ出力値は、Ibu 添加濃度依存的に減少した。Ome 0.6 mM 溶液のセンサ出力値は、Nap 添加濃度依存的に増加した。味覚センサ測定試料と同濃度の試料を用いてヒト官能試験を実施したところ、味覚センサ出力値とヒト官能試験による苦味強度との間に有意な相関が認められた。以上より、ファモチジンの苦味はイブプロフェンにより抑制されること、オメプラゾールの苦味はナプロキセンにより増強することが明らかになった。配合剤に 2 種以上の主薬を含む場合、主薬の苦味が増強または減弱する場合があります。主薬の苦味を減弱する組み合わせを考慮した製剤開発は苦味抑制を目的とした添加剤軽減に貢献できると考えられる。

12-5-01*

メトトレキサート誘発性肺障害に対する葉酸の防御メカニズムの解析

○原田梨紗子¹、原林六華²、山上洋平²、湯元良子¹、川見昌史¹、高野幹久¹

(¹広島大学大学院医歯薬保健学研究科、²広島大学薬学部²)

Mechanistic analysis of the protective effect of folic acid on MTX-induced lung injury

○Risako Harada¹, Rika Harabayashi², Yohei Yamagami², Ryoko Yumoto¹, Masashi Kawami¹, Mikihisa Takano¹

(¹Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, ²School of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima University)

【目的】葉酸は、葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート (MTX) の副作用に対するレスキューのために使用されるが、MTX の重篤な副作用の一つである肺障害に対する葉酸の効果は不明である。一方、我々はこれまで、ヒト由来培養肺胞上皮細胞 A549 において、MTX が肺胞上皮細胞から筋線維芽細胞への上皮間葉転換 (EMT) を誘発することを報告している。本研究では、A549 細胞を用いて、MTX による EMT 様の形質変化に及ぼす葉酸の影響について、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析も含めて検討した。【方法】遺伝子の mRNA 発現およびタンパク質発現は real-time PCR および Western blot によって解析した。マイクロアレイ解析には、3D-Gene® (TORAY) を用いた。【結果・考察】A549 細胞において葉酸は、MTX による EMT 様の形態変化や EMT マーカー遺伝子である α -smooth muscle actin の mRNA、タンパク質発現の上昇を抑制した。一方、葉酸は線維化因子として知られる transforming growth factor- β 1 による形質変化に対して抑制効果を示さなかった。また、マイクロアレイ解析のデータについて、MTX による mRNA 発現の変動が葉酸の共存によって抑制された遺伝子群に着目し Gene ontology および Pathway 解析を行ったところ、cyclin dependent kinase 1 やそのネガティブフィードバックを担う growth arrest and DNA damage 45 など細胞周期の制御に関与する遺伝子が多く含まれることを見出した。以上の結果から、A549 細胞における MTX 誘発性 EMT に対して葉酸は防御効果を有しており、その効果に細胞周期の制御を担う遺伝子が関与する可能性が示された。

12-5-02*

特異体質性副作用に関与する Class II HLA と薬物分子間の相互作用の解析

○加藤 智起¹、本間 雅^{1, 2}、長江 裕亮¹、鈴木 洋史¹

(¹東京大学医学部附属病院薬剤部、²東京大学医学部附属病院薬理動態学講座)

Analysis of interactions between Class II HLA proteins and drug molecules involved in the development of idiosyncratic adverse drug reactions.

○Tomoki Kato¹, Masashi Honma^{1, 2}, Yusuke Nagae¹, Hiroshi Suzuki¹

(¹Department of Pharmacy, ²Laboratory of Pharmacology and Pharmacokinetics, the University of Tokyo Hospital)

【背景】近年の臨床研究より、薬物の特異体質性副作用と HLA 遺伝子型の相関が数多く見出されている。HLA は Class I と Class II に大別されるが、Class I に関しては、抗 HIV 薬 abacavir と B*57:01 の組み合わせに代表されるように、薬物分子と HLA タンパク質の相互作用様式に関する詳細な解析が進んできている。一方、Class II HLA タンパク質と薬物分子の組み合わせに関しては、分子メカニズムに未だ不明な点が多い。そこで本研究では、抗腫瘍薬 lapatinib をモデル薬物として解析を行った。

【方法】lapatinib による特異体質性肝障害発症との相関性が報告されている DR7 および比較対照 2 種を含む 3 つの遺伝子型の Class II HLA に関し、細胞外ドメイン組換えタンパク質を調製し、抗原ペプチドの結合に与える lapatinib 添加の影響を評価した。また、各組換えタンパク質を高発現する哺乳類細胞の培養上清に、lapatinib を添加してインキュベーションすることで、HLA タンパク質に提示される抗原ペプチドレパートリーに対して lapatinib が与える影響を評価した。

【結果・考察】上記の検討より、lapatinib の添加に伴って、相関が報告されている DR7 遺伝子型の HLA タンパク質では、特定の抗原ペプチドの結合が阻害されることが示され、さらに提示されている抗原ペプチドレパートリーも変化することが確認された。生体内においても、lapatinib 分子が HLA-DR7 に提示される抗原ペプチドレパートリーを変化させ、特異体質性副作用発症に関与する可能性が想定された。

12-5-03

副甲状腺ホルモンによる ABCG2 の発現抑制を介した尿酸蓄積機構

○渡邊博志¹、杉本龍星¹、池上孝明¹、田中元子²、深川雅史³、小田切優樹⁴、丸山徹¹
(¹熊本大薬、²あけぼのクリニック、³東海大医腎内分泌代謝内科、⁴崇城大薬、)

Down-regulation of ABCG2 by parathyroid hormone enhances urate accumulation

○Hiroshi Watanabe¹, Ryusei Sugimoto¹, Komei Ikegami¹, Motoko Tanaka², Masafumi Fukagawa³,
Masaki Otagiri⁴, Toru Maruyama¹

(¹School of Pharmacy, Kumamoto University, ²Akebono Clinic, ³Division of Nephrology, Endocrinology, and Metabolism, Tokai University School of Medicine, ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

【目的】複数の観察研究より、血清副甲状腺ホルモン(PTH)濃度と尿酸値あるいは高尿酸血症との関連性が指摘されてきた。本研究では、PTH が ABCG2 の膜発現抑制を介して尿酸排泄を低下させる結果、高尿酸血症を惹起する可能性と、PTH 分泌抑制薬シナカルセトによる改善効果について、著明な高 PTH 血症を呈する二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)ラット並びに SHPT 患者を対象として検討した。【方法】SHPT ラットは 5/6 腎臓摘出ラットに高リン食を与えることで作製した。臨床試験はシナカルセト投与が開始された SHPT 合併維持透析患者を対象とした。【結果および考察】健常ラットに比べて、SHPT ラットでは血清 PTH 濃度と尿酸値が有意に上昇した。その際、腎臓と小腸における ABCG2 の膜発現量が低下していた。これらの現象はシナカルセト投与により抑制された。興味深いことに、血清 PTH 濃度と尿酸値の間には有意な正の相関性が認められた。Caco-2 細胞において活性型 PTH (1-34) は ABCG2 の mRNA レベルには変化を与えずに、膜発現量を有意に減少させた。SHPT 患者を対象とした観察研究では、シナカルセト投与により、血清中 PTH 濃度と尿酸値が有意に減少していた。以上の結果から、血清 PTH の上昇が ABCG2 の膜発現を抑制する結果、尿酸排泄の低下を惹起する現象を初めて明らかにした。

12-5-04

妊娠高血圧症モデルラットにおけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 同効薬間の治療効果および副作用の差

○西村友宏、藤本亨平、中島恵美、登美斉俊

(慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座)

Difference of therapeutic and adverse effect between angiotensin receptor II inhibitors in gestational hypertension model rats

○Tomohiro Nishimura, Kyohei Fujimoto, Emi Nakashima, Masatoshi Tomi

(Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University)

【目的】妊娠高血圧症は妊娠 20 週以降の妊婦が発症する高血圧症であり、高頻度に高尿酸血症、腎障害および子宮内胎児発育遅延(IUGR)を伴う。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)は羊水過少症を誘発する危険性のため一律に禁忌である。FDA 有害事象報告システム(FAERS)に登録された報告では一部の ARB は羊水過少症の報告が少ないことから、本研究では ARB 同効薬間において胎児への作用が異なる可能性を検証することを目的にした。【方法】妊娠高血圧症および高尿酸血症を同時に発症するラットを、妊娠 12.5 日より NOS 阻害剤である L-NAME とウリカーゼ阻害剤であるオキソニン酸投与により作出し、olmesartan (40 mg/kg/day)および irbesartan (50 mg/kg/day)を妊娠 13.5 日より 18.5 日まで経口投与した。【結果】Olmesartan および irbesartan を投与以降、母体ラット血圧は対照群と同程度まで顕著に低下し、降圧作用に差がないことが示された。胎児および胎盤の重量は、olmesartan 投与群は対照群と差が観察されなかったが、irbesartan 投与群では有意な増加が得られた。羊水量、胎児血漿尿酸値の変動はいずれの投与群でも観察されなかった。【結論】Olmesartan および irbesartan 投与群は同様の降圧作用を示し、irbesartan のみ IUGR の改善効果を示した。胎児胎盤重量の改善作用は降圧作用のみでは説明できず、ARB 同効薬間において作用に差があることが示唆された。

12-5-05

PEG 化葉酸修飾 dendrimer/ α -シクロデキストリン結合体 (G4) を用いた Tumor suppressor microRNA デリバリーによるがん治療

○有馬英俊^{1,2}、大山歩務^{1,2}、乙須勇希¹、東大志¹、本山敬一¹

(¹熊本大院薬、²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Tumor Suppressor MicroRNA Delivery by Folate-PEG-appended Dendrimer (G4) Conjugate with α -Cyclodextrin for Cancer Treatment

○Hidetoshi ARIMA^{1,2}, Ayumu Ohyama^{1,2}, Yuki OTOSU¹, Taishi HIGASHI¹, Keiichi MOTOYAMA¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Program for Leading Graduate Schools “HIGO Program”, Kumamoto University)

近年、がんの抑制に関わる tumor suppressor microRNA (miRNA) をがん細胞に導入する miRNA 補充療法が、新たながん治療戦略として期待されている。我々はこれまでに、 α -シクロデキストリンと generation 4 (G4) のポリアミドアミン dendrimer との結合体 (α -CDE) 中の dendrimer 分子に、平均分子量 2,000 のポリエチレングリコール (PEG) を介して葉酸を導入した Fol-P α C (G4, 葉酸置換度 (DSF) 2) を構築し、がん細胞選択的 siRNA キャリアとしての有用性を明らかにした¹⁾。しかしながら、miRNA キャリアとしての Fol-P α C (G4, DSF2) の有用性は不明である。そこで本研究では、乳がんなどで発現低下が報告されている miR-125 を使い、tumor suppressor miRNA 補充療法における Fol-P α C (G4, DSF2) の miRNA キャリアとしての可能性について検討した。その結果、*in vitro* において Fol-P α C (G4, DSF2)/miR-125 複合体は、内因性の miR-125 の発現量が低下しているがん細胞でのみ、標的遺伝子の発現を抑制し、殺細胞効果を誘導することが示された。このことから、Fol-P α C (G4, DSF2) による tumor suppressor miRNA の補充は、新規がん治療戦略として有用である可能性が示唆された。現在、*in vivo* における Fol-P α C (G4, DSF2)/miR-125 複合体の抗腫瘍効果および RNAi 効果について検討中である。

1) A. Ohyama *et al.*, *Bioconjug. Chem.* (2016)

12-5-06

ラマンイメージング法および新規 SEM イメージング法を用いた 高分子ナノ粒子 DDS 製剤の評価

○高橋知里¹、上野楠夫²、青山淳一²、足立真理子³、小川法子¹、川嶋嘉明¹、山本浩充¹

(¹愛知学院大学薬学部、²堀場製作所、³ナノフォトン株式会社)

Evaluation of polymeric nanoparticles for drug delivery system by slit-scanning confocal Raman microscopy and scanning electron microscopy with energy-dispersive X-ray spectroscopy

○C. Takahashi¹, K. Ueno², J. Aoyama², M. Adachi³, N. Ogawa¹, Y. Kawashima¹, H. Yamamoto¹

(¹Aichi Gakuin University, ²Horiba Ltd, ³Nanophoton Corporation)

我々は、これまでに球形晶析法を応用し、高分子ナノ粒子 DDS 製剤の設計を手掛けてきた。本発表では、近年注目を集めているバイオフィルム感染症治療を目的とした高分子ナノ粒子 DDS 製剤を設計し、バイオフィルムに対する抗菌効果をラマンイメージング法および新規 SEM イメージング法を用いて評価した結果について報告する。本実験には、バイオフィルム形成菌として、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) を用いた。ナノ粒子は、ポリ乳酸・グリコール酸 (PLGA) とソルプラスを高分子基剤として用い調製した。また、粒子表面修飾剤としてキトサンを用いた。新規 SEM イメージング法には試料の前処理として親水性イオン液体を用い、通常の固定・脱水による試料前処理では形態保持が困難であった有機複合材料の局所イメージングを可能にした。さらに、蛍光物質をマーカーとして付与した製剤をバイオフィルムに投与することで、SEM イメージング・分析を高感度で行うことができた。加えて蛍光マーカーを付与せずラマンイメージングを行うことにより、試料前処理なしでバイオフィルムおよび形成菌内における製剤の挙動を高い空間分解能で捉えることに成功した。これらのイメージング法を用いることで、バイオフィルム形成菌に対し効果を十分に発揮しうる製剤の設計が可能になると考えられる。

12-5-07

siRNA 搭載脂質ナノ粒子によるヒト免疫細胞株の遺伝子発現制御

○中村孝司¹、黒井萌花¹、藤原優希¹、藁科翔太²、佐藤悠介¹、原島秀吉¹

(¹北海道大学大学院薬学研究院、²理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター)

Efficient gene silencing in human immune cell lines by siRNA-loaded lipid nanoparticle

○Takashi Nakamura¹, Moeka Kuroi¹, Yuki Fujiwara¹, Shota Warashina², Yusuke Sato¹, Hideyoshi Harashima¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, ²RIKEN Center for Life Science Technologies)

Small interfering RNA (siRNA) を用いたヒト免疫細胞の機能制御は、免疫チェックポイント阻害剤と基盤とした複合がん免疫療法の開発や基礎研究における有用なツールになると考えられる。しかしながら、非ウイルスベクターによるヒト免疫細胞への siRNA 導入は困難であることが知られている。本研究では、新規合成脂質 YSK12-C4 を含む脂質ナノ粒子 (YSK12-MEND) を用いて、ヒト免疫細胞株 (Jurkat、THP-1、KG-1、NK92) への siRNA 導入を試みた。その結果、Lipofectamine RNAiMAX と比較して、YSK12-MEND は効率的な標的遺伝子ノックダウンを実現し、そのノックダウン率は Jurkat、THP-1、KG-1 において 80%以上、NK92 において 60%であった。YSK12-MEND は、用いた 4 種のヒト免疫細胞株に dose 依存的に高効率かつ一様に取り込まれたのに対し、Lipofectamine RNAiMAX は取込み効率が悪く、ヘテロな取込みを示した。それ故、YSK12-MEND より効率的な遺伝子ノックダウンは、細胞への効率的かつ均一な取り込みに起因すると考えられる。以上のことから、YSK12-MEND はヒト免疫細胞株へ効率よく siRNA を導入可能な非ウイルスベクターであることが示唆された。

12-5-08

ミトコンドリア外来遺伝子発現を可能とする DDS の開発

○山田勇磨、石川卓哉、原島秀吉

(北海道大学大学院薬学研究院)

Development of drug delivery system to achieve mitochondrial transgene expression

○Yuma Yamada, Takuya Ishikawa, Hideyoshi Harashima

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

ミトコンドリア (Mt) ゲノムの変異と種々の疾患との関連が報告されており、本オルガネラを標的とした遺伝子治療が期待されている。本治療戦略を実現するためには、Mt で治療タンパク質を発現する外来遺伝子発現システムの開発が必要不可欠である。これまでに、Mt 内因性プロモーター-heavy strand promoter (HSP) の下流に、レポーター発光タンパク質 NanoLuciferase を Mt 遺伝子コドンに改変したプラスミド DNA (pDNA)、pHSP-mtLuc (CGG) を設計し、本 pDNA が Mt において遺伝子発現する事を確認していたが (Y. Yasuzaki *et al*, Mol. Pharm. [2015])、培養細胞における遺伝子発現効率は低かった。本研究では、Mt 内因性プロモーター-HSP から高い転写活性が期待できるウイルス由来プロモーターに変更した pX-mtLuc (CGG) を設計し、疾患細胞での遺伝子発現の検証を行った (自主臨床研究：北海道大学薬学部 [承認番号 2014-003])。疾患細胞 Mt への pDNA 導入には、我々が開発を進めてきたリポソーム型 Mt-DDS、MITO-Porter 用いた (Y. Yamada *et al*, Handb. Exp. Pharmacol. [2016])。pX-mtLuc (CGG) 搭載 MITO-Porter を調製し、疾患細胞にトランスフェクションした。細胞取り込みをフローサイトメトリーで、細胞内分布を共焦点レーザー走査型顕微鏡で観察し、DDS の最適化を図った。種々の検討を経て、構築した新型 MITO-Porter は、疾患細胞において効率的な外来遺伝子発現を示した (国際特許出願：PCT/JP 2016/85098)。本研究は、Mt を標的とした疾患治療・ライフサイエンス研究を新たなステージへ発展させると確信している。

12-5-09

神経細胞選択的な核酸複合体搭載型バブルリポソームの開発

○金丸理恵¹、佐藤加奈子¹、高橋葉子¹、鈴木 亮²、丸山一雄²、新槇幸彦¹、根岸洋一¹

(¹東京薬科大学・薬、²帝京大学・薬)

Development of Nucleic Acid Complexes-loaded Bubble Liposomes
as a delivery tool to central nervous system

○Rie Kanemaru¹, Kanako Sato¹, Endo-Yoko Takahashi¹, Ryo Suzuki³, Kazuo Maruyama³,
Yukihiko Aramaki¹, Yoichi Negishi¹

(¹ Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Teikyo University)

中枢神経系疾患の治療薬開発において、脳組織への効率的なデリバリーツールの開発が必要不可欠とされている。これまでに我々は、超音波造影ガス封入リポソーム（バブルリポソーム）を開発し、超音波との併用による脳組織への核酸・遺伝子導入、および超音波造影が可能となることを報告している。さらには脳内の血液脳関門（BBB）の透過性を一時的に亢進できることを明らかにしている。本研究では、脳組織への効率的な核酸デリバリーを可能とする核酸搭載型バブルリポソームを開発するために、神経細胞選択的ペプチド（RVG）とカチオン性ペプチド（R9）を融合させた RVG-R9 ペプチドと siRNA との複合体をバブルリポソームへと搭載することを試みた。はじめに、RVG-R9 と siRNA の複合体形成をアガロースゲル電気泳動にて確認したところ、N/P 比=20 以上ですべての siRNA において複合体形成が認められた。この複合体をアセチルコリン受容体発現神経細胞株として知られる Neuro2A へ添加し、蛍光顕微鏡観察したところ、コントロール細胞と比較し、その細胞選択性が示された。さらにアニオン性脂質を用いてバブルリポソームを調製し、フローサイトメトリーにて核酸複合体の搭載を明らかとした。今後は、超音波併用による神経細胞選択的な核酸デリバリーシステムを構築し、神経細胞選択的な核酸複合体搭載型バブルリポソームの有用性を評価する予定である。

12-5-10

高分子型硫化水素供与体の開発と酸化ストレス疾患治療への応用

○堺 香輔、勝見英正、杉浦真優、草森浩輔、坂根稔康、山本 昌

(京都薬科大学)

Development of macromolecular hydrogen sulfide donor for the treatment of reactive oxygen
species-mediated diseases

○Kosuke Sakai, Hidemasa Katsumi, Mayu Sugiura, Kosuke Kusamori, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto

(Kyoto Pharmaceutical University)

近年、硫化水素は一酸化窒素、一酸化炭素に次ぐ第3のガス状シグナル分子として注目されている。硫化水素は抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス効果等の生理活性を有していることから、硫化水素を体外から投与することによる酸化ストレス疾患治療への応用が期待される。しかしながら、硫化水素は気体であるため、硫化水素を医薬品として投与するには生体内で硫化水素を放出する硫化水素供与体の利用が必須である。そこで本研究は、高分子キャリアである血清アルブミンを利用した新規高分子型硫化水素供与体を合成し、その基本的な体内動態及び酸化ストレス疾患治療への応用の可能性について検討した。すなわち、ウシ血清アルブミンに硫化水素供与体を結合させたスルフォアルブミンを合成し、体内動態及び肝障害モデルマウスにおける治療効果を検討した。スルフォアルブミンは PBS 中では硫化水素を放出せず、細胞内を想定した 5 mM グルタチオン溶液中で硫化水素を放出した。マウス静脈内投与後のスルフォアルブミンは、主に肝臓へ集積することが明らかとなった。肝障害モデルマウスにおいて、肝障害の指標である血漿中 AST、ALT 活性の上昇はスルフォアルブミンの投与により顕著に低下した。以上の知見は、体内動態制御を目的とした硫化水素供与体を開発する上で、有用な基礎的情報を提供するものと考えられる。

12-5-11

メラノーマに対する生体分解型 VEGF-siRNA 複合体の有用性評価

○加藤 由佳¹、兒玉 幸修²、上田 由貴¹、北原 隆志²、佐々木 均²

(¹長崎大学 薬学部、²長崎大学病院 薬剤部)

Development of biodegradable VEGF-siRNA complex for treatment of melanoma

○Yuka Kato¹, Yukinobu Kodama^{1,2}, Yuki Ueda¹, Takashi Kitahara², Hitoshi Sasaki²

(¹Department of Pharmaceutics, Nagasaki University, ²Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital)

【目的】メラノーマは早期に転移を生じる悪性度の高い腫瘍である。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などが開発され、治療効果は向上しているものの、未だ満足できる状況ではない。siRNA は次世代の医薬品として期待されているが、臨床応用には生体適合性に優れたベクターが必須である。我々はすでに、siRNA、Dendrigrift poly L-lysine (DGL)およびγ-polyglutamic acid (γ-PGA)を用いた三重複合体がメラノーマ細胞株に高効率に取り込まれ、遺伝子抑制効果を示すことを明らかにした。本研究では三重複合体の取り込みメカニズムおよび細胞内分解性を調べるとともに、悪性黒色腫の増殖に関与する VEGF を抑制する siRNA (VEGF-siRNA) を用いてメラノーマに対する有用性を評価した。

【方法】siRNA モデルとして luciferase を抑制する siRNA (siLuc)、核酸医薬として VEGF-siRNA を用いて三重複合体を構築した。Luciferase を恒常発現しているマウスメラノーマ細胞株 (B16-F10/Luc) を用いて、三重複合体の取り込みメカニズム、細胞内分解性を評価した。次に B16-F10/Luc の腹膜播種モデルマウスに VEGF-siRNA を内包した三重複合体を腹腔内投与し、メラノーマの増殖抑制を調べた。

【結果】三重複合体の取り込みはカベオラ介在性のエンドサイトーシスが主に関与しており、取り込まれた後は細胞内で分解していることが示された。また、腹膜播種モデルマウスへの VEGF-siRNA を内包した三重複合体の投与により、メラノーマの増殖が抑制された。以上より、VEGF-siRNA を内包した三重複合体はメラノーマに対して有用である可能性が示された。

12-5-12

VEGF-siRNA ナノ粒子の腹腔内投与による大腸がん腹膜播種抑制効果

○城戸 千優¹、兒玉 幸修²、根岸 智奈美¹、北原 隆志²、佐々木 均²

(¹長崎大学 薬学部、²長崎大学病院 薬剤部)

Eradication of peritoneal dissemination of colon cancer by intraperitoneal administration of VEGF-siRNA nanoparticle

○Chihiro Kido¹, Yukinobu Kodama^{1,2}, Chinami Negishi¹, Takashi Kitahara², Hitoshi Sasaki²

(¹Department of Pharmaceutics, Nagasaki University, ²Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital)

【目的】大腸がんは進行すると腹膜播種を引き起こすが、有効な治療法は確立されていない。次世代の治療薬として注目されている核酸医薬品はアニオン性の高分子で易分解性のため、細胞取り込みや生体内での安定性が低い。我々は大腸がん安全かつ高効率に取り込まれるナノ複合体の開発に成功した。本研究では、VEGF を抑制する siRNA (VEGF-siRNA)を用いて、大腸がん腹膜播種モデルマウスに対するナノ複合体の有効性を評価した。

【方法】ルシフェラーゼを恒常発現しているマウス大腸がん細胞株 Colon26-Luc をマウスに腹腔内投与し腹膜播種モデルマウスを作製した。VEGF-siRNA、dendrigrift poly-L-lysine (DGL)、γ-polyglutamic acid (γ-PGA)を混合し VEGF-siRNA/DGL/γ-PGA 複合体 (VEGF 複合体) を調製した。Colon26-Luc 細胞投与後、3, 5, 7, 9 日目に VEGF 複合体を腹腔内投与し、インビボイメージングシステムによる発光観察およびルシフェラーゼ活性の測定を行った。また VEGF 複合体の投与回数と効果の関連を精査した。

【結果・考察】VEGF 複合体により腫瘍の増殖が抑制され、腹膜播種はほとんど確認されず、マウス腹腔内ルシフェラーゼ活性は Control と比較して有意に低い値を示した。また、投与回数依存的に増殖抑制効果を示した。以上、VEGF-siRNA 内包ナノ製剤の腹腔内投与は、腹腔内における大腸がんの増殖を抑制できる可能性が示された。

12-5-13

磁性リポソームの物理化学的性質がその上皮細胞内取り込みに及ぼす影響

○陣在 ひと美¹、河野 裕允^{1,2}、小寺 陽太¹、藤田 卓也^{1,2,3}

(¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、³立命館大学 創薬科学研究センター)

Effect of physicochemical properties of magnetic liposomes on their uptake into epithelial cells

○Hitomi Jinzai¹, Yusuke Kono^{1,2}, Yota Kotera¹, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization,

³Research Center for Drug Discovery and Pharmaceutical Development Science at Ritsumeikan University)

【目的】我々はこれまでに、磁性ナノ粒子を内封したカチオン性リポソームを作製し、本磁性リポソームと外部磁場を併用することにより高効率に薬物および遺伝子を腸管上皮細胞内に導入できることを報告してきた。本研究では、磁性リポソームの有効性、および安全性の最適化を目的として、物理化学的性質の異なる複数の磁性リポソームを作製し、その細胞毒性、取り込み特性、および安定性について評価を行った。【方法】粒子径、および表面電荷の異なる6種の蛍光標識磁性リポソームを作製した。各磁性リポソームを結腸癌由来上皮細胞株 Caco-2 細胞の単層膜に添加後、一定時間、磁場存在下において培養した後、細胞生存率、および細胞中リポソーム量を測定した。また、磁性リポソームの安定性は、各リポソームと Caco-2 細胞ホモジネート液を混合した後、ゲルろ過を行うことで評価した。【結果・考察】いずれの磁性リポソームも細胞毒性を示さず、磁場存在下において Caco-2 細胞内取り込みが顕著に増大した。特に、粒子径約 100 nm の磁性カチオン性リポソームが細胞内取り込み効率に最も優れ、また細胞中滞留性も高いことが明らかとなった。さらに、磁性カチオン性リポソームは、Caco-2 細胞ホモジネート中において比較的高い安定性を示した。以上より、粒子径の小さい磁性カチオン性リポソームは、消化管への薬物送達に有用なキャリアとなる可能性が示された。

12-5-14

磁性アニオン性リポソーム/アテロコラーゲン複合体の作製 (1)：細胞内取り込み効率の評価

○中井 健人¹、河野 裕允^{1,2}、田口 ひとみ¹、藤田 卓也^{1,2,3}

(¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、³立命館大学 創薬科学研究センター)

Cellular uptake efficiency of magnetic anionic liposomes/atelocollagen complexes

○Taketo Nakai¹, Yusuke Kono^{1,2}, Yota Kotera¹, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization,

³Research Center for Drug Discovery and Pharmaceutical Development Science at Ritsumeikan University)

【目的】我々はこれまでに、磁性ナノ粒子を内封したカチオン性リポソームが磁場存在下において効率的にマクロファージ内に取り込まれることを示してきた。しかしながら、本磁性カチオン性リポソームは濃度依存的に細胞毒性を示すことも確認している。そこで本研究では、安全性の高い磁性リポソームの開発を目的として、磁性アニオン性リポソームと正電荷を有するアテロコラーゲンの複合体を作製し、本複合体の細胞内取り込み効率を評価した。【方法】DSPG とコレステロールより成る磁性ナノ粒子内封アニオン性リポソームとアテロコラーゲンを混合することで複合体を作製した。複合体をマウスマクロファージ様細胞株 RAW264 に添加後、磁場存在下において一定時間培養し、細胞生存率を WST-8 アッセイにより測定するとともに、細胞内に取り込まれたリポソームの蛍光強度を測定した。【結果・考察】低濃度のアテロコラーゲンを添加することにより、磁性アニオン性リポソームの細胞内取り込みが顕著に増大した。一方、アテロコラーゲンを高濃度添加した場合には、リポソームの細胞内取り込み効率の向上は認められず、これはアテロコラーゲンの凝集によるものであることが示唆された。また、本複合体による細胞毒性は認められなかった。

12-5-15

磁性アニオン性リポソーム/アテロコラーゲン複合体の作製 (2):

磁性カチオン性リポソームとの比較検討

○河野 裕允^{1,2}、中井 健人¹、田口 ひとみ¹、藤田 卓也^{1,2}

(¹立命館大学 薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構)

Comparative study of magnetic anionic liposomes/atelocollagen complexes and magnetic cationic liposomes on their stability and uptake efficiency

○Yusuke Kono^{1,2}, Taketo Nakai¹, Hitomi Taguchi¹, Takuya Fujita^{1,2}

(¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization)

【目的】我々は、磁性ナノ粒子内封アニオン性リポソーム/アテロコラーゲン複合体が、磁場存在下において効率的に細胞内に取り込まれること、および細胞内取り込みに伴う細胞毒性を示さないことを明らかにした。本研究では、安定性、および取り込み効率の観点から、作製した複合体と磁性カチオン性リポソームとの比較検討を行った。【方法】DSPG とコレステロールより成る磁性ナノ粒子内封アニオン性リポソームとアテロコラーゲンを混合することで複合体を作製した。本複合体、および磁性カチオン性リポソームをウシ血清存在下においてマウスマクロファージ様細胞株 RAW264 に添加後、磁場存在下において一定時間 4°C あるいは 37°C 条件下で培養した後、細胞生存率を WST-8 アッセイにより測定するとともに、細胞内に取り込まれたリポソームの蛍光強度を測定した。【結果・考察】磁性アニオン性リポソーム/アテロコラーゲン複合体は、磁性カチオン性リポソームと同程度の取り込み効率を示した。また、血清存在下においても細胞内取り込み効率の減少はほとんど認められなかった。さらに、磁性カチオン性リポソームでは濃度依存的な細胞毒性が認められた一方で、本複合体はカチオン性脂質を含まないため細胞毒性を示さなかった。

12-6-01*

消化管水分動態解析 (2): 水分吸収/分泌の定量的解析による水分挙動推定

○一條一貴、白坂善之、石原麻梨華、鮎井悠汰、小田理加、岸本久直、井上勝央

(東京薬科大学 薬学部)

Gastrointestinal water absorption (2): Kinetic analysis of intestinal water absorption and secretion

○Kazuki Ichijo, Yoshiyuki Shirasaka, Marika Ishihara, Yuta Funai, Rika Oda, Hisanao Kishimoto and Katsuhisa Inoue

(School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

薬物の消化管吸収過程は、膜透過速度やトランスポーター/代謝酵素活性などにより規定されるが、いずれも薬物濃度に依存する。したがって、経口投与された薬物が、消化管内でどの程度の水分で溶解し、どの程度の濃度で存在するのかを理解することは、薬物吸収動態を考察する上で重要となる。しかし、服用された水分はそれ自体が吸収される上、消化管内への体液分泌も生じるため、消化管内水分動態ならびにその薬物吸収への影響は複雑となる。そこで本研究では、消化管内水分動態を考慮した高精度な薬物吸収性予測法の構築を最終的な目的として、消化管内水分吸収/分泌動態に関する詳細な検討を試みた。非吸収性 FD-4 を用いた *in situ* closed loop 実験により、ラット消化管 (空腸、回腸、大腸) における見掛けの水分吸収性を評価したところ、いずれの部位も 30 分まで時間依存的な吸収が確認され、それ以降は見掛け上定常状態に達した。一方、³H-water を用いて真の水分吸収性を評価したところ、いずれの部位も速やかかつ完全な水分吸収を示した。したがって、消化管内水分挙動が、投与水分の吸収性と体液の分泌/吸収性により規定されている可能性が推察された。次に、見掛けの吸収速度定数($k_{abs,app}$)と真の吸収速度定数(k_{abs})を用いたモデル解析から、真の分泌速度定数(k_{sec})を概算したところ、水分分泌性は、空腸 > 回腸 > 大腸となった。アクアポリン(AQPs)および分泌型ムチン(MUCs)の発現解析から、これら水分動態の分子メカニズムには主に AQPs が関与している可能性が示唆された。以上より、消化管水分吸収動態は水分吸収/分泌性に基づいて部位依存的に規定されていることが明らかとなった。

12-6-02*

消化管水分動態解析(3): 吸収非線形性シミュレーションによる放出制御製剤設計の最適化

○岡田怜¹、白坂善之¹、鈴木悟¹、江口明里¹、岸本久直¹、Peter Langguth²、井上勝央¹

(¹東京薬科大学 薬学部、²School of Pharmacy, Johannes Gutenberg University of Mainz)

Gastrointestinal water absorption (3): Simulation analysis of nonlinear drug absorption in controlled-release formulation

○Ren Okada¹, Yoshiyuki Shirasaka¹, Satoru Suzuki¹, Akari Eguchi¹, Hisanao Kishimoto¹, Peter Langguth² and Katsuhisa Inoue¹

(¹School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²School of Pharmacy, Johannes Gutenberg University of Mainz)

受動拡散やトランスポーター/代謝酵素を介した薬物の消化管吸収過程は、上皮細胞膜表面での薬物濃度に依存する。したがって、薬物の消化管吸収性を精度良く予測するためには、消化管内の薬物動態だけでなく水分動態についても考察する必要がある。例えば、トランスポーターの基質となる薬物の場合、薬物および水分動態に基づいた薬物濃度変動により、吸収非線形性が生じる可能性がある。そこで本研究では、薬物と水分の消化管内動態を統合的に解析できる新しい薬物吸収動態予測モデルの構築を目指し、これまでに我々が構築した生理学的薬物吸収動態モデル (transit compartment model) に新たに水分動態モデルを組み込み、その妥当性と予測性について検討した。まず、非吸収性 FD-4 および [³H]-water を用いた *in situ* closed loop 実験により、ラット消化管 (空腸、回腸、大腸) における水分吸収性および水分分泌性を推定した。得られたパラメーターとヒト消化管内水分に関する文献データを基にヒト消化管内水分動態モデルを確立し、最終的に、transit compartment model に組み込むことで、消化管内薬物/水分動態を統合解析できる薬物吸収動態予測モデルを構築した。本モデルを用いて、P-gp 基質薬物 talinolol の徐放化に伴う吸収動態変動シミュレーションを試みたところ、通常(速放性)製剤と徐放性製剤との間で P-gp に起因した吸収非線形性が観察され、いずれの血中濃度推移も実測値と良く一致する良好な予測性が示された。以上より、合理的な放出制御製剤設計には、薬剤学、薬物動態学および生理学的特性を考慮した複合的な消化管吸収動態解析が重要と考えられた。

12-6-03*

胆汁うっ滞による小腸膜輸送体発現とイマチニブ体内動態の変化

○河西巧、荒川大、増尾友佑、中道範隆、加藤将夫

(金沢大学医薬保健研究域・薬学系)

Altered intestinal expression of xenobiotic transporters and pharmacokinetics of imatinib in cholestasis

○Takumi Kawanishi, Hiroshi Arakawa, Yusuke Masuo, Noritaka Nakamichi, Yukio Kato

(Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Kanazawa University)

【目的】一部のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)は、肝障害患者における最高血中濃度(C_{max})が非障害患者に比べて低いことが報告されている。その原因として、TKIの体内動態に関わる膜輸送体や薬物代謝酵素の活性変動が考えられるが、その原因は未だ明らかにされていない。本研究ではTKIの一つであるイマチニブの薬物動態が胆汁うっ滞時に変化するか、また変化が引き起こされる場合、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。【方法】雄性ICRマウスの胆管を手術糸で結紮し、2週間飼育することで胆管結紮マウスを作製した。イマチニブを経口及び静脈内投与し、経時的に血液を採取した。小腸での吸収の変化を*in situ* ループ法を用いて評価した。イマチニブの動態に関わる可能性のあるタンパク質及びその発現を調節する核内受容体の発現量を定量PCR及びWestern blotにより測定した。【結果・考察】胆管結紮マウスにおいて、健常マウスと比較し、経口投与後の最高血漿中濃度が低い値を示した。一方、静脈内投与では血漿中濃度推移に大きな差は観察されなかった。さらに*in situ* ループ法の結果、胆管結紮マウスにおいて膜透過性が減少した。これらの結果から、胆管結紮時にイマチニブの消化管吸収が減少していることが示唆された。小腸に発現する動態関連因子の遺伝子発現量を定量PCRやWestern blotで比較した結果、胆汁うっ滞マウスにおいてbcrpのmRNA及びタンパク質発現量の上昇が観察された。以上の結果より、胆管結紮時に小腸のBcrp発現上昇によりイマチニブの吸収が減少し、経口投与後の血中濃度が減少する可能性が示された。本研究成果により、肝障害患者に対するイマチニブ投与には慎重な投与設計が必要であることが示唆された。

12-6-04*

Octanol 相を有する新規 *in vitro* 吸収評価システム (1) : 薬物移行率の評価

○江岡 芽衣¹、政田 昂人¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、垣見 高一²、藤井 義峰²、
高橋 雅行²、山下 伸二¹

(¹摂南大学薬学部 薬剤学研究室、²第一三共 RD ノバーレ(株) 分析研究部)

New Dissolution/Permeation system with octanol phase in the receiver side

○Mei Eoka¹, Takato Masada¹, Keiko Minami¹, Haruki Higashino¹, Makoto Kataoka¹, Koichi Kakimi²,
Yoshimine Fujii², Masayuki Takahashi², Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Daiichi Sankyo RD Novare Co., LTD)

【目的】消化管内での薬物の溶解・膜透過過程を同時に評価可能な *in vitro* Dissolution/Permeation system (D/P system) は、すでに実際の経口剤開発過程でヒト吸収性予測に用いられており、その有用性が実証されている。一方、現在の system について、①Caco-2 単層膜の作成に時間・施設が必要、②*in vivo* に比べて溶液量に対する膜透過クリアランスが小さい、③製剤の適用が困難、等の問題点の改善が望まれている。そこで本研究では、receiver 側溶液を octanol とし、donor 側との間に水溶性 filter を装着した新規システムを考案し、従来のシステムとの比較検討を試みた。【方法】従来の D/P system 用の chamber に水溶性 filter を装着し、その receiver 側を octanol で満たした後、溶解度・膜透過性の異なる種々のモデル薬物を donor 側に添加し、2 時間までの octanol 相中の薬物濃度を測定した。Donor 側溶液としては、FaSSIF を用いた。【結果・考察】孔径 0.22 または 0.45 μm の水溶性 filter を装着した場合、FaSSIF 成分の octanol 相への移行はほとんど認められなかった。また、2 時間までの薬物移行量は従来の D/P system とほぼ同様で、人における吸収率との間に一定の相関が認められた。今後、膜面積、溶液量を最適化した新たな chamber を作成することによって、より有用性の高いシステムの開発が可能と考えられる。

12-6-05

肝 OATP および CYP3A が関与する薬物間相互作用の PBPK モデル解析

○吉門 崇¹、前田 和哉²、楠原 洋之²、降旗 謙一³、杉山 雄一¹

(¹理化学研究所杉山特別研究室、²東京大学大学院薬学系研究科、³慶幸会ピーワンクリニック)

PBPK modeling analyses of drug-drug interactions involving hepatic OATPs and CYP3A

○Takashi Yoshikado¹, Kazuya Maeda², Hiroyuki Kusahara², Ken-ichi Furihata³, Yuichi Sugiyama¹

(¹Sugiyama Laboratory, RIKEN, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo, ³P-One Clinic, Keikokai Medical Corporation)

本研究では、我々が実施した、複数の OATPs/CYP3A 基質薬物について OATPs (rifampicin) 及び CYP3A (itraconazole) 個々の阻害による血中動態の変動を観察した臨床試験の結果を、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルの手法により解析することを目指した。Bosentan, repaglinide, clarithromycin, simeprevir は、rifampicin 併用により血中濃度が上昇したが、itraconazole 併用時には、clarithromycin, simeprevir, midazolam のみで上昇が見られた。各基質薬物について PBPK モデルを構築し、併用薬非存在下での血中濃度推移を再現した後、以前に rifampicin 併用時の statins の PBPK モデル解析を満足させる肝 OATPs に対する阻害定数(K_i)と、今回の itraconazole 併用時の midazolam の挙動を再現可能な CYP3A に対する K_i を用いて、他の薬物の相互作用時の挙動をシミュレーションした。その結果、肝取り込みに占める受動拡散の割合を表すパラメータ(R_{dif})と、肝消失の律速過程を反映するパラメータ(β)が、それぞれ rifampicin, itraconazole 併用時の基質薬物の血中濃度の変動率に影響した。また、itraconazole 併用による bosentan, repaglinide の血中濃度変動の小ささは、bosentan の肝消失の律速段階が肝取り込み過程にあること、repaglinide の代謝に占める CYP3A の寄与率が低いことに起因すると考えられた。以上、PBPK モデルを用いたアプローチを通じて、肝取り込み・代謝の両方が関与するような複雑な薬物間相互作用の定量的な予測には、 R_{dif} や β のようなパラメータの精密な推定が重要であることが示された。

12-6-06

PBPK モデルに基づく仮想臨床試験によるタモキシフェン及び活性代謝物の 血中曝露及び有効性の前向き予測

○中村 利通¹、年本 広太²、今村 知世^{2,3}、谷川原 祐介³、杉山 雄一²

(¹帝人ファーマ株式会社、²理化学研究所、³慶應義塾大学医学部)

A Prospective Prediction of Exposure of Tamoxifen / its Active metabolites and Response using Virtual Clinical Study based on PBPK modeling

○Toshimichi Nakamura¹, Kota Toshimoto², Chiyo K. Imamura^{2,3}, Yusuke Tanigawara³, Yuichi Sugiyama²

(¹TEIJIN Pharma, ²Riken, ³Keio University)

乳癌治療薬タモキシフェン(TAM)の活性代謝物の生成には CYP2D6 が介在する。日本人には CYP2D6 活性減弱の遺伝子型保持者が欧米人に比べて多く、TAM 効果の不十分な患者が存在する。現在、慶應義塾大学医学部を中心として、乳癌患者を対象に多施設共同研究「TAM の CYP2D6 遺伝子型に基づく個別化投薬と固定用量の比較研究 (TARGET-1 study)」が実施されており、その目的は CYP2D6 遺伝子型に基づく投与量設定の確立である。最終的に TAM と活性代謝物の曝露情報及び有効性の情報が取得される。我々の研究の目的は、TARGET-1 study の仮想臨床試験をシミュレーションし、多型影響と有効性を前向き予測することである。最初に、TAM 及び代謝物に関して PBPK モデルを構築した。パラメータ推定には Cluster Newton Method を用い、過去の臨床試験の血中濃度推移を再現可能なパラメータセットを複数取得した。次に取得パラメータセットを用いて、日本人多型頻度を考慮した仮想患者集団を構築した。このように計算された仮想患者の活性代謝物曝露濃度と有効濃度域を基に、TARGET-1 study 結果公表前に曝露情報と有効性の前向き予測を行っており、学会当日はその予測結果を公表したい。

12-6-07

生理学的薬物速度論モデル及びモンテカルロシミュレーションを用いた ピタバスタチンの血中濃度推移の個人間変動予測

○宮川麻友子¹、年本広太²、千葉康司³、杉山雄一²

(¹アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所、²理化学研究所 杉山特別研究室、
³横浜薬科大学 臨床薬理学研究室)

Prediction of inter-individual differences in pharmacokinetics and drug interactions of pitavastatin using physiologically based pharmacokinetic model with Monte Carlo simulation

○Mayuko Miyagawa¹, Kota Toshimoto², Koji Chiba³, Yuichi Sugiyama²

(¹Analysis & Pharmacokinetics Research Labs., Astellas Pharma Inc., ²Sugiyama Laboratory, RIKEN Innovation Center,
³Laboratory of Clinical Pharmacology, Yokohama University of Pharmacy)

薬物動態の定量的解析において生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルが注目されているが、モデルに用いられるパラメータのばらつきは考慮されていないことが多い。ピタバスタチンは OATP1B1 の基質となり、その遺伝子多型が血中濃度の個人間変動に影響することが知られている。本研究では、PBPK モデルを用いて OATP1B1 の多型によるピタバスタチンの薬物動態を記述するとともに、個人間変動の予測を試みた。

既報¹⁾の PBPK モデルを用い、血中濃度推移の個人間変動の推定のために、モンテカルロシミュレーションを行った。OATP1B1 の遺伝子多型による取り込み活性変動を考慮し、輸送過程を含む生体及び薬物関連パラメータの各種変動を既報および最近の成果に基づいて設定し、仮想の臨床試験データを発生させることにより、血中濃度推移及び個人間変動の予測を行った。シミュレーションの結果、ピタバスタチンの血中濃度推移は、報告されている OATP1B1 の 3 つのハプロタイプにおける血中濃度推移およびそのばらつきを予測することができた。この方法を用いて OATP 阻害剤による薬物間相互作用の個人間変動を予測し、副作用の発生率を推定できるかどうか、検討中である。

1) T. Yoshikado et al., Clin Pharmacol Ther. 2016 Nov;100(5):513-523.

12-6-08

DDI バイオマーカーとしての抱合型・非抱合型ビリルビン PBPK モデルの構築

○宮内正二¹、Sae Hee Kim^{2, 4}、年本広太²、楠原洋之³、杉山雄一²

(¹東邦大・薬、²理研、³東大院・薬、⁴Daewoong 製薬)

Evaluation of PBPK model for unconjugated/conjugated bilirubin used as a biomarker of DDI

○Seiji Miyauchi¹, Sae Hee Kim^{2, 4}, Kota Toshimoto², Hiroyuki Kusuhara³, Yuichi Sugiyama²

(¹Toho University, ²RIKEN, ³The University of Tokyo, ⁴Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.)

【目的】非抱合型ビリルビン(UB)はヘモグロビンおよびヘムタンパク質の分解により生合成され、肝臓においてグルクロン酸抱合型ビリルビン(CB)に代謝され胆汁中へと排泄される。血漿中 UB および CB レベルは、生合成速度と肝臓における消失速度により決まり、古くから肝機能診断マーカーとして用いられている。現在、UB および CB の肝消失に関わる輸送担体・代謝酵素が分子レベルで解明され、更に、これら輸送担体・代謝酵素が関与する遺伝子疾患も明らかにされている。本研究では、これら知見に基づいて UB/CB の PBPK モデルを構築し、UB/CB レベルの変動から UB/CB の動態に関与する輸送担体および代謝酵素活性の阻害予測が可能か否か検討した。【結果・考察】健常人、様々な遺伝子疾患患者 (Gilbert 症候群、Criger-Najjar 症候群、Rotor 症候群、Dubin-Johnson 症候群) における血漿中 UB/CB レベルから、定常状態速度論に基づき、肝臓における UB/CB の動態パラメータを算出した。様々な症候群は、UB および CB の肝臓における消失に関与する輸送担体あるいは代謝酵素が特異的に欠損しており、定常状態解析から、UB/CB の動態パラメータの関係式を算出できる。これら算出されたパラメータから構築した PBPK モデルは、臨床データを再現出来ることを確認した。更に、PBPK モデルに基づき UB および CB の動態に関わる輸送担体 (OATP, MRP2, MRP3) や代謝酵素 (UGT1A1) に対する阻害を考慮することにより、UB および CB の血漿中濃度が DDI により一過的に上昇する、血漿中濃度推移がシミュレーションされた。これより、UB/CB の変動が、UB/CB の動態に関与する輸送担体および代謝酵素を阻害による薬物の DDI バイオマーカーの一つになる可能性が示唆された。

12-6-09

大腸がん化学療法における5-フルオロウラシルの血漿中濃度維持に及ぼす イリノテカンの影響

○西尾夏美、河渕真治、伊藤由佳子、栄田敏之

(京都薬科大学)

Effects of irinotecan on plasma concentration of 5-fluorouracil in rats

○Natsumi Nishio, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda

(Kyoto Pharmaceutical University)

5-フルオロウラシル (5-FU) は、大腸がん化学療法における key drug であり、良好な奏効率を得るためには高い血漿中濃度を長時間維持することが必要と考えられている。我々は以前、5-FU 先行急速静脈内投与が、5-FU 持続点滴投与後の血漿中濃度の維持に寄与することを報告した。そこで本研究では、FOLFIRI 療法におけるイリノテカン (CPT-11) の併用による 5-FU の血漿中濃度維持に対する効果について、薬物動態学的観点から基礎的検討を行ったので報告する。Wistar 系雄性ラットを、5-FU 持続点滴投与 (50 mg/m²/hr、4 時間) 群、CPT-11 (180 mg/kg) 投与群、および両薬物併用群の 3 群に分類し、得られた CPT-11、SN-38 および 5-FU の血漿中濃度推移から薬物動態学的解析を行った。5-FU の消失半減期は、5-FU 持続点滴投与群、両薬物併用群で、0.87±0.16hr、および 2.06±0.87hr であり、CPT-11 の併用によって有意に延長することが示された。また、CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の AUC は、両薬物併用群で 37.70±14.38 μmol・hr/L を示し、CPT-11 投与群 (3.51±0.88 μmol・hr/L) に対し有意な増大を認めた。以上の結果から、CPT-11 の併用による 5-FU の血漿中濃度維持が認められ、さらに SN-38 の血漿中暴露量の増加を認めたことから、腫瘍効果への寄与が示唆された。このことは FOLFIRI 療法の良好な奏効率に関与しているものと考えられた。

● 一般演題(口演) ●

5月13日(土)

第3会場 13-3-01~13-3-13

第4会場 13-4-01~13-4-16

第5会場 13-5-01~13-5-15

13-3-01

超高速直打の解析と評価Ⅶ—難溶性薬物の直打化—

○榎野 正^{1, 2}、筒井邦彦²、小根田好次²

(¹ 静岡県立大学薬学部、² 株式会社菊水製作所)

Analysis and evaluation of the super-high speed compression -Direct compression of poorly soluble drug-

○Tadashi makino^{1, 2}, Kunihiko Tsutsui², Yoshitsugu Oneda²

(¹ University of Shizuoka, ² KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)

〔目的〕前報に引き続き超高速直打の解析と評価として今回は、難溶性薬物の直打化である。直打用添加剤(乳糖、マンニトール)が普及して、セミ直打が実用化されている。一方薬物のBCS分類では、クラス2が70%を占めている。湿式造粒において、ある程度の難溶性薬物は、溶出性の向上がなされている。直打においても薬物の濡れ改善、溶出性の向上が必要である。

〔方法〕水にほとんど溶けないエテンザミド(クラス2)を用いて、界面活性剤、水溶性バインダーを添加した予備実験を行い、その後超高速直打の実験を行った。錠剤機(AQUARUS・G)の充填装置は、”特殊密閉攪拌フイダー”であり、内部滑沢・外部滑沢で行った。タレット回転数50-120rpmで水溶性バインダーHPC(SSL-SFP)を用いて重量変動、含量均一性、硬度、溶出性を評価した。

〔結果・考察〕直打によりエテンザミドに界面活性剤や水溶性バインダーを添加することにより溶出性が大幅に向上させるが、特にHPC(SSL-SFP)は錠剤の硬度を低下させることなく溶出性を向上させた。また高速打錠時の圧力CVが低く高速打錠を安定化させる効果もあった。特に外部滑沢による高速打錠(50-120rpm)において錠剤硬度に優れていた。その原因として、HPC(SSL-SFP)の低粘度と微粒化が起因しておりバインダーが薬物周辺で纏わりつき濡れを改善して溶出性の向上に繋がったと推測する。適用例についても報告する。

13-3-02

薬物粒子径変更に伴うレバミピド懸濁性点眼液の製剤機能の向上

○長井 紀章¹、川崎 真緒¹、上野 祥奈¹、大竹 裕子¹、岡本 紀夫²、下村 嘉一²

(¹近畿大学薬学部製剤学研究室 ²近畿大学医学部眼科学教室)

Size effect of rebamipide ophthalmic suspension on its therapeutic efficacy

○Noriaki Nagai¹, Mao Kawasaki¹, Akina Ueno¹, Hiroko Otake¹, Norio Okamoto², Yoshikazu Shimomura²

(¹Kindai University, Faculty of Pharmacy ²Kindai University, Faculty of Medicine)

市販レバミピド(REB)懸濁点眼液(ムコスタ[®]懸濁液UD 2%)は糖尿病性角膜症など重度の角膜傷害の治療において非常に有用な点眼製剤である。本研究ではこのREB懸濁点眼液を対象に、薬物粒子径の変更が角膜傷害治癒効果に与える影響について検討を行った。薬物粒子の微細化にはビーズミル法(水中破碎法)を用い、角膜上皮傷害治癒効果は糖尿病モデルOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty(OLETF)ラットの角膜上皮を剥離後、治癒過程を観察することで評価した。まず、ビーズミル法にて二次粒子径735 nm(REB₇₃₅)、149 nm(REB₁₄₉)及び44 nm(REB₄₄)の異なる3種のREB分散液を調製した。これら3種のREB懸濁点眼液点眼後のラット角膜傷害治癒効果および角膜滞留性を測定したところ、いずれもREB₁₄₉>REB₄₄>REB₇₃₅の順であった。さらに、市販REB懸濁点眼液(平均粒子径581 nm)をビーズミル処理することで、平均粒子径137 nmまで微細化でき、これら137 nmまで微細化したREB点眼液の角膜傷害治癒効果、角膜滞留性は市販レバミピド点眼液のそれらと比較し有意に高かった。以上、従来の懸濁点眼液を粒子径140 nm程度に調整することで、薬効・薬物滞留性といった製剤機能の向上が得られることを見出した。これらREB懸濁点眼液の粒子サイズの変更は、有用なドライアイまたは角膜創治療に繋がるものと考えられる。

13-3-03

フェニル酪酸ナトリウムの動物種アルブミンへの結合特性評価

○榎田泰介¹、山崎啓之^{1,2}、田口和明¹、宮本秀一¹、小田切優樹^{1,2}

(¹崇城大学・薬学部、²崇城大学・DDS 研究所)

Characterization of binding of sodium phenylbutyrate to albumin species

○Taisuke Enokida¹, Keishi Yamasaki^{1,2}, Kazuaki Taguchi¹, Shuichi Miyamoto¹, Masaki Otagiri^{1,2}

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ²DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】フェニル酪酸ナトリウム (PB) は尿素サイクル異常症の治療薬として臨床において使用されているが、近年、細胞・動物実験によりその他の疾患への有効性が期待されている。これまでに我々は、PB がヒトアルブミン分子上のサイト II へ強く結合することを明らかにしてきた。一方、アルブミンには種差の存在が知られており、前臨床段階での検討においてはその影響を考慮しなければならない。本研究では、PB のアルブミン結合における種差を評価した。【方法】蛍光プローブ法及び限外ろ過法を用いて、PB 及び関連構造化合物の動物種アルブミン (ウシ、ウサギ、ラット) に対する結合を評価し、ヒトアルブミンにおける結果と比較した。また、MOE-ASEDock によるドッキングシミュレーションを行った。【結果及び考察】蛍光プローブ法及び限外ろ過法より、PB はいずれの動物種のアルブミンにおいても、ヒトアルブミン分子上のサイト II に相当するサイトに特異的に結合しており、その結合には主として静電的相互作用と疎水性相互作用が関与していることが示唆された。結合定数の高さは、ヒト ≧ウシ>ラット>ウサギとなり、PB の結合には種差が存在することが明らかとなった。さらに、関連構造化合物を用いた検討及びドッキングシミュレーションの結果から、PB のアルブミン結合における種差には、電荷、疎水性やサイズなどの結合サイトマイクロ環境の差が反映されていると推察された。以上、本研究は PB の各種疾患への臨床応用を検討する上で有用な基礎資料になると考えられた。

13-3-04

凍結乾燥工程における一次乾燥初期の昇温速度が製品品質に与える影響

○大堀 良^{1,2}、山下 親正²

(¹エーザイ株式会社メディスン開発センター サイエンス&テクノロジー機能ユニット製剤研究部、

²東京理科大学薬学部製剤学教室)

Effect of temperature ramp rate during primary drying process on the properties of lyophilized cake

○Ryo Ohori¹, Chikamasa Yamashita^{1,2}

(¹Medicine Development Center Pharmaceutical Science and Technology Unit Formulation Research, Eisai Co., Ltd.,

²Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

【背景・目的】注射剤の凍結乾燥工程において、一次乾燥は製品品質や乾燥時間を左右する最も重要な工程である。一次乾燥工程の最適化には凍結乾燥庫内の棚温や圧力等のパラメータ等を検討するのが一般的であるが、凍結工程から一次乾燥工程に移行する際の昇温速度 (棚温) については知見が乏しい。本研究では、昇温速度が凍結乾燥後の製品品質に与える影響について検討した。

【方法・結果・結論】各種賦形剤水溶液及び BSA を含有するモデル処方等の様々な試料を異なる昇温速度で凍結乾燥した。得られた結果より、マンニトール、グリシン及びデキストラン水溶液では、昇温速度によって凍結乾燥ケーキの特性は変化しなかった。一方、二糖類水溶液及び BSA を含有したモデル処方では、昇温速度が速い条件で低水分かつケーキ外観も良好な凍結乾燥ケーキが得られるのに対し、昇温速度が遅い条件では凍結乾燥ケーキが部分的にコラプス (軟化崩壊) することが確認された。多くの処方では一次乾燥初期の昇温速度が低下することによりコラプスが誘発され、昇温速度が製品品質を左右する重要な運転パラメータであることが示唆された。

13-3-05

拡散反射ラマン分光法による原薬結晶多形の定量評価方法の開発

○太田 泰輔、山中 貴裕、三浦 剛

(ナノフォトン株式会社)

Quantitative analysis of API polymorphism in a tablet by diffuse reflection Raman spectroscopy

○Taisuke Ota, Takahiro Yamanaka, Tsuyoshi Miura

(Nanophoton corp.)

ラマン分光法は、錠剤中における原薬や添加剤の分布の観察、また、それぞれの成分の含有量の推定ができる有力な手法である。特に結晶多形の識別や、水和物・無水物の識別、さらには結晶・非晶質の識別なども可能であるため、安定性試験前後における原薬の結晶多形や溶媒和物転移の評価、アモルファス製剤における再結晶化原薬の検出評価などにも有効である。これらの定量評価を行う場合、これまでラマンイメージング像から画像解析の手法により各成分比を求めることができたが、広い領域をイメージングするには長い測定時間を要した。従って一般的には局所領域のイメージング結果から算出したもので評価することとなり、定量精度の信頼性がやや劣るのではないかとの課題があった。そこで、局所領域測定によるばらつきをより小さくし、定量精度の信頼性の向上のために、拡散反射ラマン分光による定量評価の方法を開発した。本法では、錠剤表面に6mm×6mmのレーザー照射を行い、拡散反射成分を含んだ錠剤表面から内部約0.5mm(深さ)、つまり体積領域にして約18mm³のラマン散乱光を分光測定する方法である。本講演では、2種類の異なる結晶多形を有し、原薬が異なる比率で含まれるモデル錠剤を用い、本法によって測定された結晶多形の定量評価の結果について報告する。

13-3-06

難溶性薬物の過飽和製剤開発戦略(1)：溶解／析出挙動に基づく考察

○片岡 誠、南 景子、東野晴輝、山下伸二

(摂南大学薬学部)

Successful strategy for development of supersaturable formation of poorly water-soluble drugs (1)

○Kataoka M, Minami K, Higashino H, Yamashita S

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University)

【目的】難溶性薬物の多くは過飽和製剤化によって有意な吸収改善が認められるものの、吸収改善の量的・時間的な程度は薬物によって大きく異なることが知られている。本研究では、難溶性薬物の過飽和製剤化による吸収改善の可能性を早期に評価するための理論構築を目的とした検討を行った。【方法】難溶性薬物のモデルとしてアルベンダゾール(ALB)およびケトコナゾール(KTZ)を用いた。ソルベントシフト法により日局第2液中での薬物添加濃度(1-500 μ g/mL)と実際の溶解濃度との関係を経時的に評価した。【結果・考察】実験開始5分後のALB(溶解度：0.96 μ g/mL)の溶解濃度は、10 μ g/mLまでは添加量に比例して上昇したが、それ以上の濃度では著しい析出が認められた。一方KTZ(溶解度：8.4 μ g/mL)では、100 μ g/mLまでは直線的に上昇し、さらに高濃度においても100 μ g/mL程度の高い溶解濃度が30分以上維持された。このときの両薬物の最大過飽和度(飽和溶解度に対する最大溶解度の比)は11程度であった。したがって、両薬物の過飽和製剤を経口投与した場合、KTZでは消化管内で過飽和溶解が一定時間持続され、それに伴って吸収率の上昇が期待されるものの、ALBでは過飽和溶解後速やかに析出が生じて溶解濃度が低下するため、吸収率改善効果は限定的であると考えられた。これは、両薬物とも塩基性であるにもかかわらず、ヒト経口吸収率に及ぼす胃内pHの影響が大きく異なることに対応する結果である。したがって、ALBの吸収率を効率的に改善するためには、徐放化等によって小腸内で一定以下の過飽和度(約11)を持続的に示すように制御した製剤化が望ましいと考えられた。

13-3-07

水素結合の再配置による非晶質 Ritonavir の結晶化抑制

○川上亘作、富中悟史、福島繭子、宮崎葵

(物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点)

Suppression of crystallization of ritonavir glass based on H-bond reorganization

○Kohsaku Kawakami, Satoshi Tominaka, Mayuko Fukushima, Aoi Miyazaki

(International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science)

【目的】近年の難水溶性薬物に対する製剤化技術の進展には目覚ましいものがあるが、中でも非晶質固体分散体は顕著な経口吸収性改善を示す事例が多く、極めて有用な技術のひとつである。しかしながら、その利用を妨げる要因のひとつに、物理安定性を上げることができる。本発表においては、簡単なアニーリングによって物理安定性を改善できる事例と、そのメカニズムについて報告する。

【方法】非晶質 Ritonavir を DSC 内でクエンチ法により調製し、緩和挙動を観察した。また DSC で調製した非晶質検体を様々な等温条件で保管し、結晶化挙動を観察した。保管後の結晶化度は融解エンタルピーより求めた。40℃における保存中の構造変化は、粉末 X 線回折に基づく動径分布関数解析および FT-IR で観察した。

【結果と考察】Ritonavir のガラス転移温度は 47℃であり、30℃以上で速やかに緩和が進行した。45～60℃においては等温結晶化が進行し、その開始時間はアレニウス則に概ね従ったが、40℃では全く結晶化が進行しないことが分かった。40℃においては水素結合の再配置と充填体積の減少が認められ、これが結晶化抑制に大きく関与しているものと推測された。従ってアニーリングが結晶化抑制に有用なことが示されたが、発表ではこの安定化戦略が有効と思われる化合物の特徴にも触れる。

13-3-08

薬物封入ヘキサソームの皮膚浸透メカニズムの検討

○内野 智信¹、加藤 彩¹、八田 一郎²、宮寄 靖則¹、村田 明子¹、佐々木康太¹、
鈴木 誠規¹、賀川 義之¹

(¹静岡県立大学 薬学部 臨床薬理学分野、²名古屋産業科学研究所)

Investigation of the skin permeation mechanism of drug loaded hexosome

○Tomonobu Uchino¹, Sayaka Kato¹, Ichiro Hatta², Yasunori Miyazaki¹, Akiko Murata¹, Kota Sasaki¹,
Tomonori Suzuki¹, Yoshiyuki Kagawa¹

(¹Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Research, Nagoya Industrial Science Research Institute)

【目的】 これまでに、我々はヘキサゴナル液晶の水分散体のヘキサソーム(HEX)がモデル薬物のフルルビプロフェン(FLU)の皮膚浸透性を改善することを報告した。今回は、薬物封入 HEX の皮膚浸透性改善のメカニズムについて共焦点レーザー顕微鏡(CLSM)および SPring-8 の放射光 X 線回折測定により評価した。

【方法】 FLU 封入 HEX の調製は、セラキルアルコール、水素添加大豆レシチン、1,3-ブチレングリコール、FLU を 8/1/15/0.1 (w/w%) で混合し、pH 3.0 のクエン酸緩衝液に分散させた。蛍光標識 FLU 封入 HEX は、クマリン-6 (CN6)およびローダミン DHPE (Rh-PE)を上記処方にそれぞれ 0.05 および 1%添加した。調製した蛍光標識 FLU 封入 HEX はフランツセルにセットしたヘアレスマウス皮膚切片に適用し、経時的に皮膚を採取後に切片を作成し、CLSM で両蛍光物質を観察した。FLU 封入 HEX と角層の相互作用は、SPring-8 の BL40B2 にてヘアレスマウス角層に FLU 封入 HEX を適用後、小角・広角 X 線の時間変化によって評価した。

【結果・考察】 CLSM の結果から、蛍光標識 FLU 封入 HEX 適用から 30 分後には CN6 と Rh-PE は角層への浸透が認められ、適用後経過時間の延長に伴い両物質の浸透速度に差が認められた。放射光 X 線回折測定の結果では、製剤適用直後から長周期ラメラ構造の周期の約 0.5 nm の収縮が認められ、また HEX のヘキサゴナル構造に由来する回折ピークが製剤適用から 40 分後に 2 つに分裂した。以上の結果から、FLU 封入 HEX は皮膚適用後に HEX と角層が相互作用することにより角層の長周期ラメラ構造を収縮させ、また HEX 自身も角層表面で構造変化することによって FLU を放出するものと推察された。

13-3-09

Quality by Designによる製品品質に優れた異形 OD 錠の設計

○寺下敬次郎¹、橋爪隆秀²、田尻隆志²、住友 薫³

¹大阪ライフサイエンスラボ、²畑鐵工所、³クオリティデザイン

Design of High quality variant OD tablet based on Quality by Design
○Keijiro Terashita¹, Takahide Hashizume², Takashi Tajiri², Kaoru Sumitomo³

¹Osaka Life Science Labo, ²Hata Tekkoshu Co.,Ltd, ³Quality Design

【背景・目的】小児患者の服薬アドヒアランスを向上させる目的で、異形錠に注目した。製剤設計および工程設計では Quality by Design が不可欠である。そこで本研究では、目標製品品質プロファイル(QTPP)の異形 OD 錠が設計されるデザインスペース(DS: Design Space)の構築を試みた。工程パラメータを選択し実験計画法の中心複合法に基づいて実験を行い、寄与度や最適化ならびに DS を考察した。

【処方・実験方法】直打法による OD 錠の処方、アセトアミノフェン(5%)—OD 錠用賦形剤(94%)—流動化剤(1%)—滑沢剤[(1%)外割り]である。原料粉体の混合は無限ミキサーにより 20 分間行った。

本研究では錠剤に視覚的識別機能を付加することを目的し、三角錠および円形錠を同じ打錠機により同時に生産する方法を検討した。製錠にはロータリー式打錠(HT-AP18SS-II)を用いた。採用した三角杵の一辺は 9.42mm (外接円 10.4mm)、また円形錠の杵径は ϕ 8mm(R10)である。工程パラメータ PP には「本圧、予圧および吸込み深さ」を選択した。解析には The UnscramblerX v10.3 を採用した。

【結果・結論】①製品品質に及ぼすクリティカルパラメータを指摘した。②目標とする OD 錠の品質(QTPP)を満たす三角錠および円形錠の最適化を示すとともに、各錠剤の DS を構築した。③三角および円形の OD 錠が同時に打錠障害を発生させないで連続生産できる可能性を取得した。④Quality by Design に基づいた実験により、優れた製剤設計が可能になると共に工程設計が理解できた。

13-3-10

メカノケミカル法によるアセトアミノフェン/スルホン酸類の Cocrystal 形成

○鈴木 直人¹、鶴澤 志帆¹、鈴木 豊史¹、深水 啓朗²

(¹日本大学 薬学部、²明治薬科大学)

Mechanochemical Formation of Acetaminophen and Sulfonic Acids Cocrystals

○Naoto Suzuki¹, Shiho Uzawa¹, Toyofumi Suzuki¹, Toshiro Fukami²

(¹Nihon University, School of Pharmacy, ²Meiji Pharmaceutical University)

【目的】医薬品の Cocrystal は原薬の物理学的特徴を改善する手段であり、近年、新たな原薬形態として注目されている。本研究ではモデル薬物のアセトアミノフェン (APAP) とスルホン酸類である 1,2-エタンジスルホン酸二水和物 (EDSA)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (TOSA) あるいは 2-ナフタレンスルホン酸水和物 (NASA) からなる Cocrystal について、温度や衝撃力などの粉碎条件が Cocrystal の形成に与える影響を評価した。

【実験方法】APAP と EDSA, TOSA あるいは NASA を混合した物理的混合物 (PM) を、種々の温度および粉碎機で粉碎し、粉碎混合物 (GM) を得た。また、GM の結晶状態について粉末 X 線回折法 (PXRD)、示差走査熱量測定法 (DSC) および赤外吸収スペクトル (IR) により評価した。

【結果および考察】温度を変化させて粉碎した結果、TOSA 系ではいずれの温度においても同一の Cocrystal が形成されたのに対し、EDSA 系では 25°C と 80°C で異なる PXRD パターンが認められ、IR でも同様であった。また、NASA 系においては 80°C 以上でのみ Cocrystal の形成が認められた。このとき DSC 測定では 70°C 付近に APAP と NASA の共融と考えられる吸熱ピークが認められた。一方、衝撃力の大きい振動ボールミルを用いて粉碎した結果、EDSA 系および TOSA 系では 25°C と同じ Cocrystal が形成されたのに対し、NASA 系では異なる Cocrystal が認められた。このことから、APAP-EDSA および APAP-NASA の Cocrystal では結晶多形の存在が示唆され、粉碎する温度あるいは衝撃力のような粉碎条件を調節することで、Cocrystal の結晶形を制御できると考えられた。

13-3-11

シクロデキストリン類を用いた抗悪性腫瘍薬の溶解性改善と製剤化

○小川法子、竹市泰佳、小幡 徹、古野忠秀、高橋知里、田中基裕、山本浩充
(愛知学院大学薬学部)

Solubility improvement and formulation of antitumor drug using cyclodextrins

○Noriko Ogawa, Yasuka Takeichi, Tohru Obata, Tadahide Furuno, Chisato Takahashi, Motohiro Tanaka,
Hiromitsu Yamamoto
(Aichi Gakuin University)

【目的】抗悪性腫瘍薬の中には *in vitro* 実験や動物実験では高い有効性を示すが、臨床試験では有効性が十分に現われないものが少なくない。抗腫瘍薬 1-(2-C-cyano-2-deoxy-β-D-arabino-pentofuranosyl)cytosine の *N*⁴-パルミトイル誘導体 (CS-682) もその一つである。本研究では、両親媒性高分子 Soluplus[®] とヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD) を用いて、CS-682 の溶解性の改善と固体分散体化及び安定性評価を行った。

【方法】薬物の溶解性の検討は、過量の薬物に各種添加剤水溶液を添加して振とうした後、上清中の薬物濃度を定量することで行った。固体分散体は、CS-682 の各種飽和溶液から溶媒を留去することで得た。また安定性は、Soluplus[®] と HP-β-CD により可溶化した CS-682 溶液 (液体状態) 及び CS-682 溶液より溶媒を留去して得た粉末 (固体分散体) 中の CS-682 を定量することにより評価した。

【結果と考察】CS-682 単体の水への溶解度は、HPLC の検出限界以下 (<0.02 μg/mL) であるが、添加剤を加えることで溶解度は向上した。また、HP-β-CD の方が Soluplus[®] よりも CS-682 に対する可溶化能が高いことが明らかとなった。可溶化した CS-682 の液体および固体状態での安定性評価を行った結果、いずれの試料においても時間経過に伴って CS-682 は分解したが、固体製剤化し、冷蔵又は冷凍保存することで、液体状態よりも分解が抑制されることが確認された。

13-3-12

両親媒性物質との分子複合体及びイオン交換体形成を利用した ケミカルピーリング剤の開発

○飯村 菜穂子、本間 愛弥子、中根 優、渡辺弥生
(新潟薬科大学 薬学部)

Development of the drugs for chemical peeling using the technique of complex formation with amphiphilic agents and the ion exchange method

○Nahoko Iimura, Ayako Honma, Yu Nakane, Yayoi Watanabe
(Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences)

【目的】シミやニキビに対する治療法の一つにケミカルピーリングがある。現在ピール剤として用いられる薬剤の問題点として皮膚刺激性、薬剤不安定性、低い皮膚浸透性等がある。今回、両親媒性物質との複合化技術を導入することで新規ピール剤の開発を試みたので報告する。

【方法】現在ピール剤として使用されている salicylic acid、resorcinol 等と両親媒性物質 Dimethyldipalmitylammonium bromide (DMDPB) 等との分子複合体形成、及びイオン交換体作成を試みた。得られた分子複合体及びイオン交換体のピーリング効果は test skin、フランツセルを用いて検討を行った。

【結果・考察】ピール剤と両親媒性物質との間で良質な分子複合体結晶を得ることができた。DMDPB/resorcinol 分子複合体は resorcinol 単体と比較して角質剥離効果が高く、皮膚刺激性が低いことが示唆された。得られたイオン交換体についても分子複合体に類似した結果を得た。本研究で得られた化合物が今後の皮膚疾患治療に貢献できることを期待する。

13-3-13

Indomethacin/nicotinamide/HPMC 3 成分固体分散体の調製と安定性評価

○西村 美咲、植田 圭祐、東 颯二郎、森部 久仁一

(千葉大学大学院薬学研究院)

Preparation and stability evaluation of indomethacin/nicotinamide/HPMC ternary solid dispersion

○Misaki Nishimura, Keisuke Ueda, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【目的】薬物の溶解性・安定性改善を目的として、2 種以上の化合物間で水素結合などの synthon を形成した co-crystal が検討されている。本研究では、co-crystal 形成の報告がある indomethacin(IMC)及び nicotinamide(NIC)を、hypromellose (HPMC)に分散させた 3 成分固体分散体を調製し、HPMC 中の薬物分子状態及び非晶質安定性を評価した。

【実験】IMC、NIC 及び HPMC を有機溶媒に溶解後、噴霧乾燥処理し噴霧乾燥物(SPD)を調製した。また、溶媒留去により調製した IMC/NIC co-crystal と HPMC の混合物を振動型ロッドミルで粉碎処理し、混合粉碎物(GM)-1 を調製した。同様に、IMC、NIC 及び HPMC を混合粉碎し GM-2 を調製した。

【結果・考察】固体 ^{13}C NMR 測定の結果、SPD 及び 2 種類の GM では IMC のカルボキシル基炭素由来のピークが、IMC 単独非晶質のものとは異なる化学シフト値を示した。IMC は SPD 及び 2 種類の GM 中で NIC と synthon を形成し、HPMC 中に分散している可能性が示唆された。次に $60^\circ\text{C} \cdot 0\%\text{RH}$ に各試料を保存し、粉末 X 線回折測定により安定性を評価した。その結果、SPD では 20 日保存後においても結晶化に由来するピークが認められなかった。IMC 及び NIC が完全に非晶質化したため、安定な非晶質状態が維持されたと考察した。一方、GM-1 では IMC/NIC co-crystal、GM-2 では IMC 及び NIC 結晶というどちらも粉碎前の結晶の析出が認められた。GM 中には粉碎後も微細な結晶がわずかに残存していたため、それらを核として保存時に結晶化が進行したと考察した。

13-4-01

微弱電流処理によって誘起されるユニークなエンドサイトーシス

○三村美夕紀¹、大島康史¹、虎尾 祐¹、藤川昂樹¹、

Mahadi Hasan²、濱 進²、田中 保¹、小暮健太郎¹

(¹徳島大学 大学院医歯薬学研究部 衛生薬学分野、²京都薬科大学)

Unique endocytosis induced by faint electric treatment

○Miyuki Mimura¹, Yasuhumi Oshima¹, Tasuku Torao¹, Koki Fujikawa¹, Mahadi Hasan², Susumu Hama²,
Tamotsu Tanaka¹, Kentaro Kogure¹

(¹ Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, ² Kyoto Pharmaceutical University)

我々は、微弱電流処理により皮膚組織及び培養細胞に siRNA 等高分子の取り込みが促進されることを明らかにしており、これまでに微弱電流処理によりエンドサイトーシスが促進され、エンドソーム内の封入物質が細胞質に漏出することを見出している。本研究では、微弱電流処理細胞のエンドソーム物性に着目し、取り込み物質の分子量による細胞内動態の変化を検討した。異なる分子量の蛍光標識デキストラン共存下で、マウスメラノーマ細胞に微弱電流処理($0.34\text{mA}/\text{cm}^2$, 15min)を行い、顕微鏡観察を行った。その結果、分子量 70kDa のものは漏出せず、分子量 10kDa のものは細胞質に漏出していたことから、微弱電流処理により誘起されたエンドソームは、ある一定の分子量以下の物質が漏出できる性質を有していることが示唆された。さらに負電荷を有する金コロイドナノ粒子共存下で微弱電流処理した細胞を電子顕微鏡観察したところ、細胞内に金コロイドナノ粒子が取り込まれていることが確認された。この時のエンドソームの形状が、一般的なエンドソームの形状と異なることを見出した。これらのことから、微弱電流処理によって誘起されるエンドサイトーシスは、一般的なものとは異なるユニークなものである可能性が示唆された。

13-4-02

大腸を標的とした pH 応答型 siRNA 複合体の設計

○井之川彰¹、金沢貴憲^{1,2}、佐々大哉¹、茨木ひさ子¹、高島由季¹、瀬田康生¹

(¹東京薬大・薬、²日大・薬)

Development of pH-responsive siRNA complex for targeting colon

○Akira Inokawa¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Tomochika Sasaki¹, Hisako Ibaraki¹, Yuuki Takasima¹, Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life science, ²Nihon University)

【目的】本研究では、核酸の大腸ターゲティング経口投与製剤の開発に向け、塩基性ペプチドと siRNA の複合体を腸溶性ポリマーである EUDRAGIT S-100 (S100) でコーティングした siRNA 複合体を調製し、その物性、pH 応答性および経口投与後の治療効果について検討した。【方法】塩基性ペプチド/siRNA の複合体 (N/P 比 10) 溶液と S100 のエタノール溶液を混合後、MES-HEPES で希釈することで S100 コーティング siRNA 複合体 (S100/siRNA 複合体) を調製した。次にこの S100/siRNA 複合体の pH6.8 および 7.4 における pH 応答性を、アガロースゲル電気泳動後の蛍光を測定することにより評価した。また、経口投与後の治療効果は、NF- κ B 構成タンパク質の一つである RelA に対する siRNA (siRelA) を用いて調製した S100/siRNA 複合体を投与した、デキストラン硫酸ナトリウムを自由摂取させて作製した潰瘍性大腸炎マウスの大腸の長さ、臨床スコアを測定することで検討した。【結果・考察】S100 の割合が多いほど粒子径の増加、表面電位の低下が見られ、S100 のコーティングが確認された。また電気泳動の結果より、siRNA 複合体と S100 のモル比 1:0.1 群では pH6.8 および 7.4 処理により蛍光が観察されたことから、pH 応答性かつ安定な粒子であることが示唆された。さらに、naked siRelA 群では、大腸の縮小、臨床スコアの悪化が見られたのに対し、S100/siRNA 複合体投与群では、潰瘍性大腸炎の症状を改善した。以上より、S100/siRNA 複合体は、pH 応答性を有し、潰瘍性大腸炎治療に有用である可能性が示唆された。

13-4-03

組織浸透型リポソームによるスフェロイドへの siRNA サイレンシング効果 および静脈投与後の腫瘍内集積性

○石井啓太¹、金沢貴憲^{1,2}、間湊萌¹、茨木ひさ子¹、高島由季¹、瀬田康生¹

(¹東京薬大・薬、²日大・薬)

siRNA silencing effects in spheroid and tumor accumulation by intra-tumor penetrating liposome

○Keita Ishii¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Moe Mabuchi¹, Hisako Ibaraki¹, Yuuki Takashima¹, Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Nihon University)

【背景・目的】我々はこれまで、腫瘍組織の細胞間隙ルートに着目した組織内浸透型核酸キャリアの構築に向けた検討を行い、タイトジャンクション開口ペプチド (AT1002) を修飾した核酸内封 PEG リポソームが腫瘍スフェロイド内浸透性を示すことを報告している。本研究では、本リポソームの静脈投与用核酸キャリアとしての有用性について評価するため、スフェロイド培養系でのサイレンシング効果ならびに担癌マウスへの静脈投与後の腫瘍集積性について評価した。【方法】スフェロイドは GFP 発現細胞株である C166-GFP 細胞を低吸着性の U 底プレートで 2-3 日間培養することで作製した。サイレンシング効果は GFP 標的 siRNA 内封リポソームをトランスフェクションした C166-GFP スフェロイド中の GFP を共焦点レーザー顕微鏡により観察することで行った。また、S-180 細胞を皮下移植し作製したマウスに静脈投与し一定時間後の腫瘍の集積性について IVIS イメージングシステムにより観察した。【結果・考察】AT1002 修飾率が高いほど、C166-GFP スフェロイド深部の GFP 蛍光強度は減少したことから、AT1002 による細胞間隙開口による浸透性向上の可能性が示された。また、S-180 細胞皮下移植マウスへの静脈投与により、腫瘍への集積が観察された。このとき AT1002 未修飾の PEG-リポソームよりも強い蛍光が観察されたことから、AT1002 修飾により腫瘍集積性が向上する可能性が示唆された。

13-4-04

核酸内封 PEG-脂質ナノミセルの調製とその静脈投与後の炎症部位集積性評価

○小野滉太¹、金沢貴憲^{1,2}、中田叡¹、竹田晃宙¹、茨木ひさ子¹、高島由季¹、瀬田康生¹

(¹東京薬大・薬、²日大・薬)

Accumulation of siRNA in inflammatory tissue by siRNA loaded PEG-lipid nanomicelles

○Kota Ono¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Ei Nakata¹, Akihiro Takeda¹, Hisako Ibaraki¹, Yuuki Takashima¹,
Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Nihon University)

【目的】本研究では、静脈投与用の核酸ナノキャリアの開発を目指し、ステアリン酸修飾塩基性ペプチド（ペプチド）との siRNA 複合体（ペプチド複合体）を PEG-脂質のミセル内へ封入した核酸内封 PEG-脂質ナノミセルを設計し、その細胞内取り込み、細胞毒性、炎症部位集積性について評価した。【方法】核酸内封 PEG-脂質ナノミセルは DSPE-PEG からなる薄膜をペプチド複合体（N/P 比 10）溶液で水和することで調製した。DSPE-PEG/ペプチドのモル比は 1/1、5/1、10/1 で行った。細胞内取り込みおよび細胞毒性は、マウスマクロファージ（RAW264.7）細胞に各比率で調製した FAM-siRNA 内封 PEG-脂質ミセルをトランスフェクションした後フローサイトメトリーおよび WST アッセイにより評価した。炎症部位集積性はコラーゲン誘発関節炎モデルマウスへ静脈投与後、炎症四肢を蛍光イメージング装置で観察することで評価した。【結果・考察】PEG-脂質ナノミセルは、いずれのモル比においても約 100 nm の中性付近を示した。RAW264.7 細胞への siRNA の取り込みは、DSPE-PEG 量に比例して減少したものの、モル比 1/1 では比較的高い細胞内取り込みを示した。また、ペプチド複合体で見られた細胞毒性は PEG 脂質ミセルとすることで大きく軽減した。さらに、PEG-脂質ナノミセルは、naked やペプチド複合体に比べ、関節炎モデルマウスへの静脈投与後の核酸の炎症四肢への集積性を向上させた。

13-4-05

表面電荷と柔軟性に着目した経皮送達性に優れたリポソームの探索

○大木知紘¹、茨木ひさ子¹、金沢貴憲^{1,2}、高島由季¹、瀬田康生¹

(¹東京薬大・薬、²日大・薬)

Selection of liposomal transdermal system

using the various liposome having different characteristics

○Chihiro Oogi¹, Hisako Ibaraki¹, Takanori Kanazawa², Yuuki Takashima¹, Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Nihon University)

【目的】本研究では、効率的に皮内深部まで送達可能な経皮送達システムの構築を目的とし、リポソームの表面電荷、柔軟性が皮内送達性に与える影響について比較検討した。【方法】正電荷脂質として DOTAP、中性電荷脂質に DOPC、負電荷脂質に DOPS を用いて、それぞれ異なる表面電荷を持つリポソームを調製した。また、柔軟構造を持つリポソームとして DOPE/CHEMS からなるリポソームを調製した。これらのリポソームを ICR 健常マウスの腹部に塗布し、一定時間後の皮膚切片中の標識脂質由来蛍光を共焦点レーザー顕微鏡により観察することで、皮内送達性を評価した。また、リポソームの細胞内取り込み能を、マウスマクロファージ細胞株である RAW264.7 細胞を用いて評価した。【結果・考察】中性電荷リポソーム群では、蛍光はほぼ確認できなかったのに対し、正電荷リポソーム群では皮内の広範囲に蛍光が観察された。一方で、柔軟性を持つ負電荷の DOPE/CHEMS リポソーム投与群では、正電荷リポソーム投与群と同様の送達性を確認した。また、細胞内取り込み能は、DOPE/CHEMS リポソームが他群と比較し有意な取り込み効率を示した。以上より、表面電荷と柔軟性、高い細胞内取り込み能を持つ DOPE/CHEMS リポソームが皮内送達用リポソームとして適する可能性が示唆された。

13-4-06

siRNA 搭載細胞透過性高分子ミセルの経鼻投与後の脳虚血再灌流障害治療

○蔵野匠¹、金沢貴憲^{1,2}、樋口舞人¹、茨木ひさ子¹、高島由季¹、鈴木豊史²、瀬田康生¹

(¹東京薬大・薬、²日大・薬)

Therapeutic effects by anti-TNF- α siRNA in t-MCAO rats by intranasal administration with cell penetrating peptide-modified polymer micelles

○Takumi Kurano¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Maito Higuchi¹, Hisako Ibaraki¹, Yuuki Takashima¹,

Toyofumi Suzuki², Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Nihon University)

【背景・目的】我々はこれまで、細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセル (CPP ミセル) と経鼻投与の併用が、脳への効率的な薬物デリバリー法として有用であることを報告している。本研究では、脳虚血再灌流障害に対する虚血時の脳内への核酸デリバリーへの応用を目指し、神経細胞 (RN33B) への siRNA の取り込み効率ならびに栓系法により作製した一過性中大脳動脈閉塞 (t-MCAO) ラットに経鼻投与した際の脳虚血治療効果について検討した。【方法】ラット延髄縫線核由来神経細胞 (RN33B) 細胞は 37°C で 48 時間培養することで神経細胞へと分化させてから用いた。細胞内取り込みは、N/P 比 5-30 の FAM-siRNA 搭載 CPP ミセルをトランスフェクション後、フローサイトメトリーを用いて評価した。脳虚血再灌流障害に対する治療効果は、再灌流前の t-MCAO ラットに TNF- α 標的 siRNA 搭載 CPP ミセルを経鼻投与し、再灌流 22 時間後における梗塞巣の割合および神経学的スコアを測定することにより評価した。【結果・考察】siRNA 搭載 CPP ミセルは N/P 比 10 以上で粒子径 50-60 nm の正電荷を示す安定な複合体を形成した。また RN33B 細胞への siRNA の取り込み効率は、N/P 比 15 以上で naked に比較し有意に向上した。さらに t-MCAO ラットへ TNF- α 標的 siRNA 搭載 CPP ミセル (N/P 比 10, 30) を経鼻投与することで、未処置群と比較し、梗塞巣割合、神経学的スコアの改善が認められ、特に N/P 比 30 で梗塞巣割合が最も改善した

13-4-07

毛髪中における活性イオウの検出とその生物活性評価

○田坂菜々美、池田真由美、清水太郎、異島優、石田竜弘

(徳島大学大学院薬科学教育部)

Detection of Reactive Sulfur Species in Human Hair and Evaluation of Its Biological Activities

○Nanami Tasaka, Mayumi Ikeda, Taro Shimizu, Yu Ishima, Tatsuhiro Ishida

(Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University)

【目的】毛髪のタンパク質の主成分であるケラチンは、含硫黄アミノ酸であるシステイン(Cys)を約 30% と特徴的に多く含むタンパク質である。この Cys は、ジスルフィド結合(Cys-SS-Cys)を形成することで、ケラチンタンパク質間の架橋を形成し、毛髪の強靭さに関与している。パーマメントウェーブ剤は毛髪中のジスルフィド結合を酸化・還元することで構造変化を惹起することが知られている。一方、近年新たに発見された活性イオウ分子種は、Cys-SH や Cys-SS-Cys に更に硫黄原子が付加したパースルフィド (Cys-SSH)や Cys-SSS-Cys などの分子種であり、Cys 構造の多様性を生み出すだけでなく、高い抗酸化能を新たに獲得する。そこで我々は、世界に先駆けてこの活性イオウ分子種の定量系を構築し、未だ明らかにされていない毛髪中の活性イオウの検出を試みた。【方法】ヒト毛髪サンプルは化学処理を受けていないものを使用し、活性イオウの測定は、アスコルビン酸を用いた活性イオウ追い出し法で行った。毛髪を脱色剤やウェーブ剤等の化学処理、または紫外線照射といった様々なストレス条件下に晒し、毛髪中活性イオウ含量の変化を評価した。【結果】個人差はあるもののヒト毛髪中から活性イオウが高濃度検出され、概算で約 59% の Cys が活性イオウを保持していることが示された。また、毛髪中の活性イオウ含量は、紫外線照射において有意に減少したことから、毛髪中の活性イオウ種は、紫外線防御としての役割を有することが示唆された。今後、毛髪中の活性イオウ量と強度や髪質との関係性をさらに精査し、ケラチンタンパク質の抗酸化能発現メカニズムを詳細に解明していく予定である。

13-4-08

下眼瞼皮膚を介した薬物透過特性に関する研究

○提坂 あやの、Gerard Lee L. See、Wesam R. Kadhum、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大・薬)

Drug permeation through the under-eyelid skin

○A. Sagesaka, G.L.L. See, W.R. Kadhum, H. Todo, K. Sugibayashi

(Fac. Pharm. Sci., Josai Univ.)

【目的】下眼瞼皮膚は角層厚の薄い部位の一つであり、その裏側には結膜が位置しているため、下眼瞼皮膚を介した薬物の結膜移行が期待できる。さらに、下眼瞼皮膚は就寝中でも薬物適用が可能であることや、長時間の適用が可能のため、高い組織中薬物濃度の維持も期待できる。しかし、下眼瞼皮膚を介した結膜への薬物送達に関する研究はほとんどない。そこで本研究では、下眼瞼皮膚と腹部皮膚を介した種々薬物の透過特性を比較し、さらに、下眼瞼皮膚から結膜への薬物送達の可能性について調査した。【方法】極性の異なる6種類のモデル薬物を選択し、ヘアレスラットの下眼瞼と腹部 intact skin もしくは stripped skin を用いて透過実験を行った。また、皮膚切片を作成し、H.E.染色および Nile red 染色による組織学的評価を行った。さらに、rhodamine B (Rh-B) を点眼もしくは下眼瞼皮膚に適用し、下眼瞼皮膚の Rh-B の皮内および結膜分布を評価した。【結果・考察】種々薬物の intact skin を介した累積透過量は、薬物の極性によらず下眼瞼皮膚の方が腹部皮膚よりも高値を示した。また、皮膚切片の H.E. 染色および Nile red 染色結果より、下眼瞼は腹部皮膚と比べて角層数や脂質含有量が少ないことが分かった。これらが下眼瞼皮膚を介した薬物透過性が、腹部皮膚よりも高い原因であると考えられた。Rh-B の点眼では、適用直後には Rh-B 由来の赤色蛍光が結膜に認められたものの、短時間で消失した。一方、下眼瞼皮膚適用では、適用2時間後から赤色蛍光が結膜で認められ、8時間後も赤色蛍光が認められた。以上の結果から、下眼瞼皮膚は、眼科用薬物の新規適用部位として有用である可能性が示唆された。

13-4-09

新規卵巣がん治療薬 PLGA-siRNA ハイブリッドミセルの調製

○樫川舞¹、森岡政彦^{1,2}、西中川拓也¹、安河内友世¹、中村誠司²、中島学¹

(¹福岡大・薬・免疫・分子治療学、²九州大・院歯・顎顔面腫瘍制御学)

Preparation of self-assembled siRNA-PLGA hybrid conjugate micelles for ovarian cancer

○Mai Hazekawa¹, Masahiko Morioka^{1,2}, Takuya Nishinakagawa¹, Tomoyo

Kawakubo-Yasukochi¹, Seiji Nakamura², Manabu Nakashima¹

(¹Dept. Immuno. Mol. Pharm., Fac. Pharm., Fukuoka Univ,

²Sec. Oral. Maxillofac. Oncol., Fac. Dent. Sci., Kyusyu Univ.)

【目的】卵巣がんは、婦人科がんの中でも自覚症状が少なく早期発見が難しく、発見時のその多くは腹膜転移が進行しており予後が不良である。本研究では、卵巣がん新規核酸医薬品開発として PLGA-siRNA ハイブリッドミセルを調製し、その抗腫瘍効果について検討することを目的とした。【方法】PLGA-siRNA ハイブリッドミセルの調製：PLGA7510 と siRNA を結合させモノマーを作成し、自己会合によりミセルを形成させた。表面修飾には LPEI25k を用いた。腹膜転移モデルの作製：マウス卵巣がん細胞株 HM-1 を6週齢雌性 B6C3F1 マウスの腹腔内に 1×10^6 個投与し、14日後開腹した。抗腫瘍効果の評価：卵巣がん腹膜転移モデルにミセルを腹腔内投与し、開腹時の腹水量、腹膜内の腫瘍塊数を評価した。【結果・考察】PLGA と siRNA のハイブリッドモノマー分子は、アガロースゲル電気泳動により確認し、CMC 測定によりミセル形成を確認した。本ミセル製剤は、*in vitro* でターゲットタンパクのノックダウン効果および腫瘍増殖抑制効果を示した。また、卵巣がん腹膜転移モデルに対し、有意な腹水量、腸間膜内の腫瘍塊数の抑制効果を示した。さらに、LPEI25k 表面修飾ミセルは、非修飾ミセルよりも顕著な抗腫瘍効果を示した。本研究により、本製剤の腹腔内化学療法における新規卵巣がん治療薬としての有用性および siRNA の高効率細胞内送達のための新規剤形としての有用性が明らかとなった。

13-4-10

Manufacturing Pharmaceutical Drug Delivery Nanoparticles with Microfluidizer® High-Shear Technology

Yang Su, PhD

New Technology Manager
Microfluidics International Corporation

Nanoparticles as drug delivery systems show a number of advantages comparing to conventional methods. These systems can be used to deliver poor water soluble actives, co-deliver both of the diagnostic and therapeutic agents, overcome various transport barriers, etc. The benefits are precise delivery to the targeting sites, greatly enhanced bio-efficacy at reduced drug load, minimal systemic side effects, and controlled release capabilities. Examples of such systems include nanoemulsions, liposomes and polymer nanoparticles. Major manufacturing challenges exist across the board for these nanoparticles despite their great potentials, such as precisely control particle size and size distribution, achieve repeatable and scalable results, meet all cGMP regulations and product sterilizable, e.g., through terminal sterile filtration. Microfluidizer® technology is an advanced technology that satisfies all of the requirements. Through the utilization of fixed geometry interaction chamber and constant process pressure, samples passed through the Microfluidizer processors are exposed to superior uniform shear and energy dissipation rates which are orders of magnitude higher than those of comparable technologies. The unique benefits are presented here with three case studies. The first case study compares making an oil-in-water nanoemulsion adjuvant with post-processing sterile filtration using both of the Microfluidizer and traditional high-pressure homogenization technology. Microfluidizer was able to produce nanoemulsions have much higher filterability due to smaller droplets and narrower distribution. The process also showed excellent energy efficiency. The second and third case studies demonstrate producing and scaling up of a liposomal antibiotic formulation and fabricating two different polymer particles, one solid and the other one with embedded nanoparticles, respectively. In summary, Microfluidizer® technology is very efficient, reliable, and well-suited for manufacturing drug delivery nanoparticles for the pharmaceutical industry.

13-4-11

補体活性化能を持つポリマー修飾リポソームによる脾臓辺縁帯 B 細胞 標的化に関する検討

○清水太郎、栗田瑞月、吉岡千尋、異島優、石田竜弘

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野)

Investigation on targeting of polymer-modified liposomes to splenic marginal zone through complement activation

○Taro Shimizu, Mizuki Awata, Chihiro Yoshioka, Yu Ishima, Tatsuhiro Ishida

(Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University)

抗原提示細胞への抗原送達はワクチン効果を向上させるうえで重要な課題である。我々は B 細胞の中でも抗原提示能が高い脾臓辺縁帯 B 細胞を標的としたキャリア開発に注目した。以前我々は、PEG 修飾リポソームを繰り返し投与すると、二回目投与リポソームに抗 PEG IgM・補体が結合し、補体受容体を介して辺縁帯 B 細胞がリポソームを取り込むことを明らかにしている。本検討では、補体の活性化を利用して一回の投与で辺縁帯 B 細胞に抗原を送達できるポリマー修飾リポソームの開発を行った。従来用いられてきた末端構造がメトキシ基の PEG 修飾リポソームと比較して、ヒドロキシ末端 PEG 修飾リポソームは、補体活性化能が高く、補体依存的に辺縁帯 B 細胞により多く取り込まれた。また PEG 修飾密度の影響を検討したところ、補体活性化能が高い 2%PEG 修飾リポソームが、5%や 10%PEG 修飾リポソームよりも多量に取り込まれていた。以上の結果より、PEG 修飾リポソームの末端構造や修飾密度を調節し、補体系を適切に活性化することにより、辺縁帯 B 細胞へと抗原を効率的に送達できることを明らかにした。本キャリアは辺縁帯 B 細胞を標的とした新規抗原送達システムとして期待される。

13-4-12

COPD 根治治療薬としての PAI-1 阻害剤の有効性検討

○永井美於¹、阿部香織¹、秋田智后¹、段孝²、宮田敏男²、山下 親正^{1,3}

¹東京理科大学薬学部製剤学教室、²東北大学医学系研究科医学部分子病態治療学分野附属創生応用医学研究センター、³東京理科大学総合研究院再生医療と DDS の融合研究部門)

Effectiveness of PAI-1 inhibitors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

○Mio Nagai¹, Kaori Abe¹, Tomomi Akita¹, Takashi Dan², Toshio Miyata², Chikamasa Yamashita^{1,3}

(¹Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,

²Molecular medicine and Therapy, United Centers for ART, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Fusion of Regenerative Medicine with DDS, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science)

[背景・目的]慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、主にたばこ煙の吸入が原因で、不可逆的な肺胞破壊が起る疾患であり、根治治療薬の開発が急務となっている。近年、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の増加が COPD 増悪に関連しており、更に細胞接着・分化に関わる Integrin が PAI-1 により調節されているとの報告がある。本研究では、PAI-1 阻害剤 TM5484 を用いて COPD に対する有効性の検討を行なった。

[方法・結果・結論] Integrin α 3 β 1 の関連性を検証するために未分化性肺がん細胞 Calu-6 を用いてウエスタンブロットを行なったところ、TM5484 処置群で Integrin α 3 β 1 の発現増加が確認された。次に、LDH アッセイで細胞傷害がみられなかった濃度内で TM5484 を Calu-6 に処置したところ、分化誘導効果が確認されたため、エラストラーゼ誘発性 COPD モデルマウスに TM5484 を週2回3週間経肺投与した。その結果、TM5484 において肺胞修復効果と呼吸機能改善効果がみられた。以上から、PAI-1 阻害剤 TM5484 が COPD 根治治療に有効である可能性が示唆された。

13-4-13

Bcl-2 阻害剤 YC137 の抗がん活性を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター ZIP6

○中瀬朋夏、松井千紘、高橋幸一

(武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室)

Zinc and its transporter ZIP6 regulate the antitumor activity of Bcl-2 inhibitor in MCF-7 human breast cancer cells

○T. Takatani-Nakase, C. Matsui, K. Takahashi

(Dept. Pharmaceut., Sch. Pharm. and Pharmaceut. Sci., Mukogawa Women's Univ.)

[目的]近年、亜鉛イオン(Zn²⁺)とその制御分子である亜鉛トランスポーター(ZIP6)は、乳がん細胞の運命を支配することが示され、新たな分子標的治療法開発の重要なアプローチとして注目されている。本研究では、亜鉛を利用した革新的乳がん治療法の開発を目指し、乳がん細胞内外の Zn²⁺が Bcl-2 阻害剤 YC137 の抗がん活性に与える影響とその機序について検討した。[方法]ヒト乳がん細胞 MCF-7 の細胞内外の Zn²⁺濃度を変化させ、YC137 の細胞毒性を評価した。ヒト ZIP6 特異的ノックダウン MCF-7 は、MCF-7 にヒト ZIP6 標的 siRNA 発現プラスミドを導入し、ネオマイシン耐性遺伝子を指標として選択培養後、単離した。[結果・考察] YC137 の MCF-7 に対する細胞毒性効果は、細胞外 Zn²⁺濃度に依存して著しく促進した。その機序として、Zn²⁺存在下での YC137 の細胞死を解析した結果、Zn²⁺刺激によるオートファジーの誘導とそれに伴う非アポトーシス型細胞死の増加が必要であった。さらに、ZIP6 をノックダウンしたところ、Zn²⁺による YC137 の細胞毒性の亢進は消失し、ZIP6 を介して細胞内輸送された Zn²⁺によるオートファジーを必要とした。以上より、ZIP6 による Zn²⁺輸送活性が抗がん効果を制御できることを初めて示し、亜鉛は新たな乳がん治療戦略の強力なツールとして期待される。

13-4-14

小動物における新規自己吸入経肺投与方法の確立とその有用性評価

○加藤 大貴¹、大磯 裕輝¹、本村 知己¹、阿部 香織¹、秋田智后¹、山下 親正^{1,2}

(¹東京理科大学・薬・製剤学、²再生医療と DDS の融合研究部門)

Development of a novel method for pulmonary administration to mice

○Daiki Kato¹, Yuki Oiso¹, Tomoki Motomura¹, Kaori Abe¹, Tomomi Akita¹, Chikamasa Yamashita^{1,2}

(¹Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Fusion of Regenerative Medicine with DDS, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science)

[背景・目的]従来、一般的に行われてきた経肺投与方法では、投与による組織傷害が起こる、実験者間で薬液の肺内分布に大きなばらつきが見られる、などといった問題点がある。本研究ではこれらの問題点を解決できる新規経肺投与方法の確立およびその有用性の検討を行った。

[方法]従来及び新規投与方法で生理食塩水を経肺投与し、肺の外観、切片画像を比較し、組織傷害性を評価した。異なる実験者でエラストーゼ誘発性肺気腫モデルマウスを作製して平均肺胞壁間距離 (Lm) を算出し、実験者間でのばらつきを評価した。また、肺気腫改善効果を有する分化誘導剤 Am80 を投与し、平均CT値、肺組織弾性、0.05 秒率を測定することで薬物投与による治療効果の発現を確認した。

[結果]傷害性の比較では、出血や肺胞破壊が確認された従来方法と異なり、新規方法ではそのような傷害はみられなかった。肺気腫モデル作製では、どの実験者でも Lm 値において同程度のモデルが作製された。また Am80 投与による治療効果発現の評価では、平均CT値、肺組織弾性および 0.05 秒率において有意な治療効果が確認され、本研究で確立した新規経肺投与方法の有用性が示唆された。

13-4-15

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと CpG-ODN の協調的なアジュバント効果

○林 智哉¹、牧坂高太郎¹、本山敬一¹、東 大志¹、城内 直²、戸塚 幸²、武下文彦³、菊池正彦³、石井 健⁴、有馬英俊^{1,5}

(¹熊本大院薬、²北里第一三共ワクチン(株)、³第一三共(株)、⁴医薬健康研、⁵熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Cooperative Adjuvant Effect of 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin and CpG-ODN

○Tomoya HAYASHI¹, Kotaro MAKISAKA¹, Keiichi MOTOYAMA¹, Taishi HIGASHI¹, Nao JONAI², Miyuki TOZUKA², Fumihiko TAKESHITA³, Masahiko KIKUCHI³, Ken ISHII⁴, Hidetoshi ARIMA^{1,5}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Kitasato Daiichi Sankyo Vaccine Co., Ltd., ³Daiichi Sankyo Co., Ltd., ⁴National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, ⁵Program for Leading Graduate Schools “HIGO Program”, Kumamoto University)

アジュバントは、抗原単独では得られない強力な免疫応答を誘導するためにワクチン製剤に使用される。しかし、抗原とアジュバント単独では十分な免疫応答が得られないことがあるため、複数のアジュバントを併用したワクチン製剤も開発されている。近年、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) は Th2 型のアジュバント活性を有することが報告された。しかし、HP-β-CyD と他のアジュバントを併用した報告はない。本研究では、HP-β-CyD を Th2 型アジュバントの Alum および Th1 型アジュバントの CpG-ODN と併用した際のアジュバント効果を検討した。HP-β-CyD と Alum または CpG-ODN をモデル抗原のオブアルブミン (OVA) と混合し、C57BL/6 マウスに尾根部投与したところ、OVA 抗原特異的 IgG の産生は Alum 単独投与群と HP-β-CyD/Alum 併用投与群では変化しなかった。一方、HP-β-CyD 単独および CpG-ODN 単独投与群と比較して、HP-β-CyD/CpG-ODN 併用投与による OVA 抗原特異的 IgG2c の産生は有意に増加した。以上の結果より、HP-β-CyD は CpG-ODN の Th1 型免疫応答を増強したことから、協調的なアジュバント効果を発揮する可能性が示唆された。

13-4-16

マクロファージにおけるペプチドトランスポーターの機能解析

○加藤 茜¹、松岡芹佳¹、河野裕允^{1,2}、藤田卓也^{1,2,3}

(¹立命館大学薬学部、²立命館グローバル・イノベーション研究機構、³立命館大学創薬科学研究センター)

Functional Characteristics of Peptide Transporter in Macrophages

○Akane Kato¹, Serika Matsuoka¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharm. Sci., ²R-GIRO, ³Research Center for Drug Discovery. & Development, Ritsumeikan Univ.)

【目的】 バクテリア由来のペプチド様物質 fMLP、MDP などは、マクロファージの細胞内 NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain) に認識され、NOD シグナル経路の一部である proinflammatory cytokine を誘導する。fMLP や MDP は、炎症時大腸部で誘導される PEPT1 により認識されることが報告されているが、マクロファージの fMLP、MDP 輸送における PEPTs の関与に関しては、十分な検討がなされていない。本研究では、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 およびマウス腹腔マクロファージにおける PEPT の発現と輸送活性を検討した。【方法】 RAW264 および単離マウス腹腔マクロファージは、定法に従い 10%FBS 含有 RPMI1640 で継代培養したものを実験に供した。PEPTs の mRNA およびタンパク発現は、RT-PCR、Western blotting により確認した。輸送活性は、³H]Gly-Sar を用いて定法に従い検討した。【結果・考察】 RT-PCR、Western blotting の検討により、RAW264 および腹腔マクロファージは PEPT2 を発現していることが明らかとなった。³H]Gly-Sar を用いた輸送実験により、Gly-Sar の細胞内取り込みには pH 依存性が認められた。また、種々のジ・トリペプチドや cephalexin、cefadroxil などにより Gly-Sar の取り込みは有意に阻害された。これらの結果により、RAW264 やマウス腹腔マクロファージは PEPT2 を機能的に発現していることが明らかとなった。

13-5-01

Oxytocin の鼻腔内投与：直接移行経路を介した脳内送達の可能性

○新井真理¹、田中晶子¹、井上大輔²、古林呂之²、草森浩輔¹、勝見英正¹、坂根稔康³、山本 昌¹

(¹京都薬科大学、²就実大薬、³神戸薬科大学)

Nasal application of oxytocin: Feasibility of brain delivery through the direct nose-brain pathway

○Mari Arai¹, Akiko Tanaka¹, Daisuke Inoue², Tomoyuki Furubayashi², Kosuke Kusamori¹, Hidemasa Katsumi¹, Toshiyasu Sakane³, Akira Yamamoto¹

(¹Kyoto Pharmaceutical University, ²Shujitsu University, ³Kobe Pharmaceutical University)

【目的】 Oxytocin (OXT) はアミノ酸 9 個からなるペプチドホルモンであり、愛情や信頼に基づく良好な人間関係の構築に対する生物学的基盤として、重要であることが明らかとなっている。近年、自閉症スペクトラム障害に対する治療効果が見いだされ、点鼻スプレー剤を用いた大規模臨床試験が開始されつつある。しかしながら、鼻腔内投与後の OXT の脳への移行には不明な点が多い。本研究ではその詳細、特に移行経路に関する情報を得るために、動物実験を基本に種々の検討を行った。

【方法】 **OXT の動態評価**：OXT を Wistar 系雄性ラットの鼻腔内または静脈内に投与し、その後の血中濃度の経時変化及び脳内濃度を評価した。OXT の定量は全て LC/MS を用いて行った。**薬理効果の評価**：マウスに OXT を投与後、2 時間のストレス負荷をかけ、血中 corticosterone (CCS) 濃度を測定した。

【結果】 血中および CSF 中における OXT の安定性は良好であった。また、OXT を鼻腔内または静脈内に投与し、血漿中、脳内濃度を比較したところ、鼻腔内投与後の血漿中薬物濃度は非常に低かったが、脳内濃度、特に嗅球を含む脳前部が高かったことから、鼻腔からの直接、脳組織へ移行している可能性が示された。次に、薬理効果を評価した結果、静脈内投与と比較して、鼻腔内投与後の血中 CCS 濃度が低く、鼻腔内投与時に有意な薬理効果を示すことが示唆され、鼻腔内投与による OXT の脳内送達の可能性を薬理効果においても確認することができた。

13-5-02

片頭痛治療薬スマトリプタンの経肺吸収性の評価ならびに 吸収促進剤による吸収性の改善

○近藤綾香、杉本寛明、倉谷千愛、草森浩輔、勝見英正、山本 昌
(京都薬科大学 薬剤学分野教室)

Evaluation of pulmonary absorption of sumatriptan for migraine treatment and its absorption enhancement by absorption enhancers

○Ayaka Kondo, Hiroaki Sugimoto, Chiaki Kuratani, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto
(Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University)

【目的】スマトリプタン (STP) は临床上、経口投与等により用いられているが、生物学的利用能が低いこと、即効性が期待できないこと等、未だ様々な欠点を有している。そこで本研究では、これら問題点を回避し得る新規投与形態として経肺投与に注目し、各種吸収促進剤併用時の STP の経肺吸収性を評価した。

【方法】各種吸収促進剤を加えた STP 投与液を Wistar 系雄性ラットに経肺投与した。投与後 4 時間経時的に採血を行い、HPLC にて STP の血中濃度を測定した。一方、肺粘膜障害性は実験終了後のラットから気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、BALF 中の乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性値を測定することにより評価した。

【結果・考察】STP の経肺吸収性は、シヨ糖脂肪酸エステル (L-1695) またはグリココール酸の併用により有意に増大したが、カプリン酸、PAMAM dendrimer、*N*-アシルタウリン塩の併用ではほとんど効果が認められなかった。またこれらの吸収促進剤の中で、L-1695 は STP の経肺吸収性を最も増大させることが明らかとなった。一方、L-1695 及びグリココール酸の肺粘膜障害性はほとんど認められなかった。以上のことから、L-1695 を用いた STP の経肺投与は、吸収性、即効性及び安全性に優れた投与形態であることが示された。

13-5-03

Rhodamine123 及びその誘導体の消化管粘膜透過特性ならびに P-糖タンパク質の基質認識性との関連性の評価

○ 河添有宏、越智万優子、荻山鈴菜、荒田竜佑、草森浩輔、勝見英正、山本 昌
(京都薬科大学・薬剤学分野)

Evaluation of intestinal absorption of rhodamine123 and its derivatives and relationship between their physicochemical characteristics and substrate recognition of P-glycoprotein

○ Naohiro Kawazoe, Mayuko Ochi, Suzuna Ogiyama, Ryusuke Arata, Kosuke Kusamori, hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto
(Kyoto Pharmaceutical University)

一般に、P-糖タンパク質 (P-gp) の基質となる薬物は、脂溶性が高いにもかかわらず消化管からの吸収性が低いものがみられ、P-gp が薬物の消化管吸収性を抑制する重要な要因の一つであることが明らかになっている。一方、P-gp の基質となる薬物は、化学構造や薬理効果に関係なく幅広い薬物を基質として認識することが報告されている。そこで本研究では、P-gp の基質となるモデル薬物として Rhodamine123 及びその誘導体を選択し、これら P-gp の基質となる薬物の消化管粘膜透過性及び消化管吸収性と化学構造との関連性について評価し、P-gp の基質特異性について検討した。薬物の消化管粘膜透過性は、*in vitro* diffusion chamber 法ならびに Caco-2 細胞培養法を用いて評価した。その結果、*in vitro* diffusion chamber 法における rhodamine 6G、rhodamineB 及び dihydrorhodamine123 の排出方向の透過性は、吸収方向の透過性に比べ顕著に高く、排泄方向と吸収方向の透過係数の比である efflux ratio (ER) はきわめて高い値を示すことが明らかとなった。したがって、これら化合物は、消化管に存在する排泄型トランスポーターにより排泄されている可能性が示唆された。一方、Caco-2 細胞培養法においても rhodamine 6G 及び dihydrorhodamine123 の排出方向の透過性は、吸収方向の透過性に比べ顕著に高い値を示すことが明らかとなった。

13-5-04

薬物の消化管吸収改善のための各種 P-gp 阻害剤の比較検討

○安藤陽一¹、河野裕允^{1,2}、藤田卓也^{1,2,3}

(¹立命館大学薬学部、²立命館・グローバルイノベーション研究機構、³立命館大学創薬科学研究センター)

Assessment of Various P-gp Inhibitors on Improvement of Intestinal Absorption

○Yoichi Ando¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharm. Sci., ²R-GIRO, ³Research Center for Drug Discovery. & Development, Ritsumeikan Univ.)

【目的】経口製剤の開発においてはヒトにおける経口吸収性を精度よく予測することは未だ困難であり、この一因として、消化管上皮細胞に発現している P-glycoprotein (P-gp) などの排泄 transporter が薬物吸収に寄与する可能性が示唆されている。本研究では、消化管での薬物吸収における P-gp の寄与を見積もるための P-gp 阻害剤の利便性の評価を目的として、6 種の P-gp 阻害剤 (GF120918、LY335979、XR9576、WK-X-34、VX-710、OC144-093) の阻害活性を検討した。【方法】*In vitro* 透過実験：Caco-2 細胞は TranswellTM に播種後、2～3 週間培養したものを透過実験に用いた。各阻害剤の P-gp 阻害特性と BCRP 阻害特性を、それぞれ、paclitaxel をモデル薬物として Caco-2 単層膜透過性に対する IC₅₀ 値として算出し、その値を cyclosporin A と比較した。【結果・考察】Caco-2 単層膜透過実験により検討した P-gp 阻害剤のうち、XR9576、GF120918、LY335979 は paclitaxel の排泄方向の透過係数を顕著に減少させた。特に、LY335979 は BCRP に対する阻害活性がほとんど認められなかったことから、消化管に発現する排出系 transporter のなかで P-gp への選択性が高いことが示唆された。そこで、野生型マウスにおける paclitaxel の消化管吸収に対する LY335979 の影響を検討したところ、LY335979 を併用した際の paclitaxel の吸収速度は、P-gp KO マウスにおける paclitaxel の消化管吸収速度と同程度まで上昇した。したがって、LY335979 は *in vivo* においても P-gp への選択性が高いことが明らかとなり、薬物の消化管吸収における P-gp の寄与を考慮するための阻害剤として有用であることが示唆された。

13-5-05

各種有機酸によるアレンドロネートの消化管吸収性の改善 ならびに吸収促進機構の解明

○面川 杏、山口初美、木村真子、草森浩輔、勝見英正、山本 昌
(京都薬科大学 薬剤学分野)

Improvement of intestinal absorption of alendronate by various organic acids and elucidation of their absorption enhancing mechanisms

○An Omokawa, Hatsumi Yamaguchi, Mako Kimura, Kosuke Kusamori,
Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto
(Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University)

【背景】現在、骨粗鬆症治療の第一選択薬として汎用されている alendronate (ALN) の消化管吸収率は 1~2 % と極めて低く、食事によりさらに吸収性が低下することが知られている。そこで ALN の消化管吸収性を改善するため、有効かつ安全性の高い吸収促進剤の開発が重要であると考えられる。本研究では、吸収促進剤として各種有機酸を選択し、ALN の消化管吸収性に及ぼす有機酸の影響ならびにその吸収促進機構について評価した。

【方法】消化管吸収実験は、Wistar 系雄性ラットを用い *in situ* closed loop 法で行った。また、消化管粘膜の障害性は乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性値、及びタンパク量を指標に評価した。さらに、*in vitro* においては Caco-2 細胞を用いた ALN の透過実験を行うとともに、経時的に膜抵抗値を測定し有機酸の吸収促進機構を評価した。

【結果・考察】ALN のラットにおける消化管吸収性は、各種有機酸の併用により増大した。また各種有機酸の中で、クエン酸が安全性と有効性のバランスで最も優れていることが認められた。さらにクエン酸の吸収促進機構を解析したところ、膜抵抗値が低下し、ALN の Caco-2 細胞透過性が増大したことから、paracellular route を介した薬物透過性増大作用が関与していることが示唆された。

13-5-06

疎水性アミノ酸併用によるインスリン経口吸収性の改善

○民輪英之、宮田真里、東山和広、荻野秀侑、平野聖怜奈、亀井敬泰、武田真莉子

(神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室)

Oral Absorption of Peptide Drugs Enhanced by Coadministration with Hydrophobic Amino Acid

○Tamiwa H, Miyata M, Higashiyama K, Ogino H, Hirano S, Kamei N, Takeda-Morishita M

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

当研究室ではこれまでに、オクタアルギニン (R8) や penetratin 等の細胞膜透過ペプチド (CPPs) の併用によりタンパク質・ペプチド薬物の経口吸収性を顕著に増大できることを報告してきた。近年ではさらに、CPPs 配列中の鍵分子である塩基性アミノ酸アルギニンを併用するのみでインスリンの消化管吸収性が改善されることを明らかにした (Kamei et al, *Int J Pharm* 2017)。一方、CPPs 配列への疎水性分子の導入によりその細胞内移行効率が飛躍的に向上することも知られている。そこで本研究では、アルギニンによるインスリン吸収促進作用のさらなる効率化を目的として、疎水性アミノ酸であるトリプトファンをアルギニンと同時に併用することによる相乗的な吸収促進効果を評価するとともに、トリプトファン自身によるインスリン消化管吸収促進作用を明らかにすることにした。*In situ* loop 吸収実験の結果、アルギニン単独併用時と比較して、アルギニンおよびトリプトファン同時併用時に、より強力なインスリン吸収促進作用が認められた。一方、トリプトファン単独併用時においても、アルギニン同時併用時と同程度まで血漿中インスリン濃度は上昇したことから、トリプトファン自身が強力なインスリン吸収促進作用を有していることが明らかになった。また、トリプトファン適用時に消化管粘膜上皮に対する傷害作用は認められなかった。本研究の結果より、疎水性アミノ酸トリプトファンがタンパク質およびペプチド薬物の経口吸収を飛躍的に改善する安全な促進剤となりうることが示唆された。

13-5-07

MRP の基質となる薬物の消化管吸収性に及ぼす各種製剤添加物の影響

○安田 有沙、鏡 朱里、草森 浩輔、勝見 英正、山本 昌

(京都薬科大学、薬剤学分野)

Effects of various pharmaceutical excipients on the intestinal transport and absorption of a typical MRP substrate

○Arisa Yasuda, Akari Kagami, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto

(Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University)

【目的】消化管上皮細胞には P-糖タンパク質 (P-gp) 以外に多剤耐性関連タンパク質 (MRP) や乳がん耐性タンパク質 (BCRP) などの排泄型トランスポーターが発現し、これらトランスポーターにより薬物の消化管吸収が制御されることが知られている。これまでに当研究室では P-gp の基質となる薬物の消化管吸収性が各種製剤添加物により増大することを明らかにした。そこで本研究では MRP の基質であるフェノールレッド (PSP) を用いて各種製剤添加物併用時の PSP の消化管吸収性について評価した。

【方法】Wistar 系雄性ラットの空腸部位の筋層を剥離し、各種製剤添加物を加えた PSP 溶液を投与し、経時的にサンプリングを行い、PSP の濃度を測定し、累積透過量及び見かけの透過係数 (Papp) を算出した。一方、消化管障害性は実験終了後投与液を粘膜側より採取し、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性値を測定することにより評価した。

【結果・考察】PSP の排泄方向の透過性は各種製剤添加物により抑制され、特に PEG400 で有意に減少した。一方、各種製剤添加物併用時の消化管障害性はほとんど認められなかった。以上のことから、製剤添加物を使用することにより MRP の機能を制御できる可能性が示唆された。

13-5-08

脂溶性薬物の腸管膜透過性に及ぼす腸管粘液の影響及び mucin 発現解析

○宮崎 歌織、岸本 久直、村谷 美穂、田野 文音、白坂 善之、井上 勝央
(東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室)

Effect of mucus layer on the intestinal membrane permeability of lipophilic drugs

○Kaori Miyazaki, Hisanao Kishimoto, Miho Muratani, Ayane Tano, Yoshiyuki Shirasaka, Katsuhisa Inoue,
(Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【背景・目的】粘液層は腸管粘膜近傍に存在し、糖タンパクである mucin を主成分とする水溶性の層である。粘液層は高い水溶性を有するため、以前から脂溶性薬物の腸管吸収に対して抑制的に働くことが指摘されているが、その寄与率は不明である。医薬品化合物の多くが脂溶性であることを考慮すると、ヒト腸管での薬物の吸収挙動を高精度に予測するためには、粘液層の生理学的性質と薬物吸収との関係性について理解を深める必要がある。本研究では、脂溶性薬物の腸管膜透過性に及ぼす腸管粘液の影響について検討した。

【方法】薬物の膜透過性評価はラット摘出腸管を用いた *in vitro* sac 法により行い、粘液除去剤である dithiothreitol (DTT) を投与することで腸管吸収性に対する粘液層の影響を評価した。この時の sac 内の粘液量を Alcian Blue 染色により定量した。また、ラット消化管の各部位における rMUC 遺伝子 (rMUC1, 2, 3A, 4, 5AC, 13) の mRNA 発現量を real-time RT-PCR 法により評価した。

【結果・考察】DTT 処理により sac 内液中の粘液量は DTT の濃度依存的に増加し、DTT 処理による粘液除去効果に腸管部位差は認められなかった。しかし、griseofulvin、rifampicin 及び antipyrine の腸管における膜透過性は DTT 処理により上昇し、その変化は腸管上部で顕著であった。一方、消化管での rMUC 遺伝子の発現分布について解析した結果、発現様式は mucin 分子種ごとに異なることが示された。以上より、脂溶性薬物の腸管膜透過性に及ぼす腸管粘液の影響には部位差が存在し、その要因として mucin 分子の発現様式の違いが関与している可能性が示された。

13-5-09

6-mercaptopurine のがん細胞取り込みにおける ENBT1 の役割

○保嶋智也¹、細馬あかね¹、太田欣哉²、井上勝央³、湯浅博昭¹
(¹名古屋市大・院、²金城学院大・薬、³東京薬大・薬)

Role of ENBT1 in 6-mercaptopurine uptake into cancer cells

○T. Yasujima¹, A. Hosoma¹, K. Ohta², K. Inoue³, H. Yuasa¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, ²College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, ³School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【目的】equilibrative nucleobase transporter 1 (ENBT1/SLC43A3) は、当研究室において見出された核酸塩基トランスポーターであるが、その機能解析を進めたところ、6-mercaptopurine (6-MP) に対する輸送活性が見出された。そこで本研究では、ENBT1 の 6-MP 輸送機能の解析を進め、さらに各種がん細胞への 6-MP 取り込みにおける ENBT1 の役割を探ることとした。【方法】ヒト ENBT1 を安定発現させた MDCKII 細胞を用い、¹⁴C]6-MP (0.5 μM) の細胞内取り込みを評価した。また、6-MP による³H]adenine 取り込みの阻害を評価した。さらに、各種のがん細胞株における ENBT1 の発現を real-time PCR 法により評価したうえで、ENBT1 の高発現細胞と低発現細胞における¹⁴C]6-MP の取り込み活性を比較検討した。【結果・考察】MDCKII 細胞安定発現系での ENBT1 による¹⁴C]6-MP 取り込みの Michaelis 定数 (K_m) は 4.27 μM と得られた。一方、³H]adenine 取り込みに対する 6-MP の 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 97.7 μM であり、大きく乖離していた。これについては、その K_m が ENBT1 と連携して働く代謝酵素 (HPRT1) への 6-MP の親和性を主に反映するためであり、HPRT1 の関与のない³H]adenine 取り込みに対する IC_{50} が 6-MP の ENBT1 への親和性を表しているものと考えられる。また、ENBT1 高発現型の HT1080 細胞と HeLa 細胞では、低発現型の Caco-2 細胞に比べて著しく高い 6-MP 取り込み活性が認められ、さらに、それが ENBT1 の特異的阻害剤である decynium-22 により強く阻害され、ENBT1 への mRNA に特異的な siRNA でのノックダウン処理によっても強く抑制されたことから、6-MP 取り込みの ENBT1 の関与が大きいことが示唆された。したがって、ENBT1 の発現レベルが各種がん細胞における 6-MP の細胞内取り込みに大きく関わっており、殺細胞効果 (抗がん効果) を左右する要因となっている可能性が考えられる。

13-5-10

Oatp1a4 ヒト化マウスを用いた血液脳関門における薬物輸送機構の解析

○水野 忠快、佐野 大和、楠原 洋之

(東京大学大学院薬学系研究科)

Analysis of Blood-Brain Barrier Drug Transport Mechanism using Oatp1a4-Humanized Mouse

○Tadahaya Mizuno, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

血液脳関門 (BBB) は血中に存在する物質の脳内移行を制限しており、脳の恒常性を維持する上で重要な役割を担っている。マウス BBB では Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1a4 が発現し、血液から内皮細胞および中枢神経系側から内皮細胞のアニオン性薬物の輸送を担っている。ヒト BBB にも、OATP1A2 の発現は報告されている。アニオン性薬物については Oatp1a4 とヒトホモログである OATP1A2 の基質選択性は類似しているが、トリプタン系薬剤などカチオン性薬物については、輸送活性に明確な種差が認められる。そのため、BBB の薬物輸送に種差が存在することが考えられる。そこで本研究では、OATP1A2 の基質選択性に関して更なる重要性を解明するとともに、CRISPR-Cas9 システムにより、マウス Oatp1a4 をヒト OATP1A2 に置換した遺伝子改変マウスを作製し、ヒト BBB における薬物の中枢移行性を評価するためのモデルマウスとしての有用性を評価した。OATP1A2 発現 HEK293T 細胞および Oatp1a4 発現 HEK293 細胞を用いた取り込み試験の結果より、D2 受容体拮抗薬である sulpiride および amisulpride が OATP1A2 の基質となる一方で、Oatp1a4 の基質とならないことが示された。また、作製したマウスを用いて OATP1A2 の基質の中枢移行を in situ 脳灌流試験により評価したところ、zolmitriptan の脳内分布容積が作製したマウスにおいて有意に上昇し、OATP1A2 の阻害薬である naringin の存在下において血管容積程度の値まで減少した。以上の結果より、OATP1A2 の中枢作用薬の取り込みに関して新たな知見が得られ、本研究で作製したマウスを用いることで、OATP1A2 の BBB における機能を評価できることが示唆された。

13-5-11

薬物の消化管吸収における organic solute transporter (OST) α/β の寄与

中山 丈史¹、○前田 和哉¹、富貴澤 信哉¹、Paul A. Dawson²、楠原 洋之¹

(¹東京大学大学院 薬学系研究科 分子薬物動態学教室、²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Emory University School of Medicine)

The importance of organic solute transporter (OST) α/β in the intestinal absorption of drugs

Takeshi Nakayama¹, ○Kazuya Maeda¹, Shinya Fukizawa¹, Paul A. Dawson², Hiroyuki Kusuhara¹

(¹Department of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Emory University School of Medicine)

Organic solute transporter (OST) α/β は、消化管上皮細胞の基底膜側に発現し、内因性基質である胆汁酸の消化管吸収に寄与することが知られていた。しかし、薬物の消化管吸収に対する OST α/β の寄与については未解明である。本研究では、OST α/β が薬物の消化管吸収に関与するかどうかを明確にすべく、Ost α -knockout (Ost α -KO) マウスを用いた解析を行った。当研究室がこれまで行った、ヒトおよびマウス OST α/β 遺伝子発現系の輸送実験の結果より、比較的良好な基質薬物を複数選択し、Ost α -KO と野生型マウス由来の消化管検体を用いた Ussing chamber 法による透過試験を行ったところ、sulfasalazine や trichlormethiazide など複数の薬物について、吸収方向の透過性が Ost α -KO マウスで有意に低下した。また、Ost α -KO と野生型マウスの小腸下部管腔内を薬物を含む緩衝液で灌流し、血漿中濃度を経時的に測定したところ、上記 Ussing chamber 法による透過試験で差が見られた薬物では、血漿中濃度が概ね Ost α -KO マウスの方で有意に低かった。さらに、trichlormethiazide を両マウスに経口投与したところ、野生型に比べ Ost α -KO マウスで血漿中濃度が有意に低値を示した。以上より、OST α/β がマウスにおいて薬物の消化管吸収にも寄与するケースがあることを初めて示すことができた。

13-5-12

ジペプチド型 5-アミノサリチル酸誘導体の輸送特性

○由利 龍嗣¹、河野 裕允^{1,2}、寺田 智祐³、藤田 卓也^{1,2}

(¹立命館大学大学院薬学研究科、²立命館大学薬学部、³滋賀医科大学附属病院薬剤部)

Transport Characteristics of Dipeptide-type 5-Aminosalicylic Acid Derivatives

○Tatsushi Yuri¹, Yusuke Kono^{1,2}, Tomohiro Terada³, Takuya Fujita^{1,2}

(¹Graduate School of Pharm. Sci., ²Collge of Pharm. Sci., Ritsumeikan Univ., ³Shiga Univ. Med. Sci.)

【目的】炎症性腸疾患 (IBD) に対する治療薬として、5-アミノサリチル酸 (5-ASA) が汎用されているが、炎症局所において十分な治療濃度が得られていないことが多く、投与量の増加やそれに伴う副作用発現など問題が生じている。一方、IBD 患者の大腸炎症部位では、H⁺共役型ペプチドトランスポーター PEPT1 が発現誘導されることが報告されている。本研究では、5-ASA にアミノ酸を導入したジペプチド型 5-ASA 誘導体を合成し、これら誘導体の PEPT1 に対する基質認識特性、輸送特性を検討した。【方法】5-ASA の NH₂ 基あるいは COOH 基に 5 種のアミノ酸 (glycine, lysine, glutamic acid, valine, tyrosine) を導入した 5-ASA 誘導体を合成した。5-ASA 誘導体の PEPT1 を介した輸送特性は、Caco-2 細胞および hPEPT1 発現 LLC-PK₁ 細胞を用いて評価した。5-ASA 誘導体の定量は、逆相 HPLC により行った。【結果・考察】5-ASA の NH₂ 基にアミノ酸を導入した誘導体の Caco-2 細胞への取り込みは、pH 依存性および飽和性が認められた。また、これら化合物は、非代謝性ジペプチド [³H]glycylsarcosine (Gly-Sar) の Caco-2 細胞への輸送を濃度依存的かつ競合的に阻害した。特に valine を導入した Val-ASA では、Caco-2 細胞への取り込みの $K_m = \sim 0.90$ mM、[³H]Gly-Sar 輸送に対する K_i 値は ~ 100 μ M と比較的良好な親和性を示した。一方、5-ASA の COOH 基にアミノ酸を導入した誘導体では、Caco-2 細胞への取り込みに濃度依存性が認められなかった。これらの結果から、NH₂ 基にアミノ酸を導入した 5-ASA 誘導体は PEPT1 の基質として輸送されることが示された。

13-5-13

経鼻投与後の Caffeine の脳内移行に対する Glymphatic System の影響

○井上大輔¹、田中晶子²、草森浩輔²、勝見英正²、山本昌²、坂根稔康³、古林呂之¹

(¹就実大学 薬学部 薬物動態学研究室、²京都薬科大学 薬剤学分野、³神戸薬科大学 製剤学研究室)

Effect of Glymphatic System on Direct Delivery of Caffeine from Nose to Brain

○Daisuke Inoue¹, Akiko Tanaka², Kosuke Kusamori², Hidemasa Katsumi², Akira Yamamoto², Toshiyasu Sakane³, Tomoyuki Furubayashi¹

(¹School of Pharmacy, Shujitsu University, ²Kyoto Pharmaceutical University, ³Kobe Pharmaceutical University)

【目的】薬物が鼻腔から脳組織に直接移行することから、鼻腔内投与は中枢疾患治療薬の効率的な脳内送達を可能にする手法として注目されている。一方、脳内細胞外液とクモ膜下腔の脳脊髄液との迅速な交換システム (glymphatic system, GPS) の存在が明らかとなり、アルツハイマー型認知症との関係が注目を集めている。本研究では、経鼻投与後の薬物脳移行と GPS との関係を解明するために、caffeine (CFE) をモデル薬物として、その脳内動態に対する麻酔の影響を定量的に評価した。

【方法】麻酔下又は覚醒下のラットに CFE を経鼻投与し、その後の脳内濃度を評価した。さらに脳内動態の詳細を解明するため、CFE を大槽内投与又は脳実質内投与した後の脳内濃度の経時変化を観察した。

【結果・考察】麻酔群では、血液を介した CFE の脳移行性が低下する一方、鼻腔から脳への直接移行量は増大することが明らかとなり、麻酔により、経鼻投与後の CFE の脳移行が促進されることが示された。さらに、大槽内投与した CFE の脳実質への移行及び脳実質内に投与した CFE の脳外への排出の両者が麻酔時に促進されることが明らかとなった。これらの結果より、麻酔により、GPS が活性化されることで、脳脊髄液に直接移行した CFE の脳脊髄液と脳細胞外液との循環が促進され、その結果、経鼻投与後の CFE の脳移行性が改善される可能性が示唆された。

13-5-14

N-アシルアミノ酸塩及び N-アシルタウリン塩によるアレンドロネートの消化管吸収性の改善ならびに吸収促進機構の解明

○山本 昌、中矢有華、高屋麻由、日夏優太、西躰文香、金田彩花、草森浩輔、
勝見英正、坂根稔康

(京都薬科大学・薬剤学分野, 神戸薬科大学・製剤学教室)

Improvement of intestinal absorption of alendronate by N-acyl amino acids and N-acyl taurates and elucidation of their absorption enhancing mechanisms

○Akira Yamamoto¹, Yuka Nakaya¹, Mayu Takaya¹, Yuta Hinatsu, Fumika Nishitai, Ayaka Kaneda¹, Kosuke Kusamori¹, Hidemasa Katsumi¹, Toshiyasu Sakane² (¹Kyoto Pharmaceutical University, ²Kobe Pharmaceutical University)

現在、bisphosphonates (BPs) の一種であるアレンドロネート (ALN) は骨粗鬆症治療薬として汎用されているが、ALN の消化管吸収がきわめて低いことが知られている。そこで本研究では、新規吸収促進剤である N-アシルアミノ酸塩及び N-アシルタウリン塩を用いて ALN の消化管吸収改善ならびにこれら促進剤の吸収促進機構の解明を試みた。ALN の消化管吸収は *in situ* closed loop 法を用いて検討した。また、膜流動性は蛍光偏光解消法により測定した。さらに、Caco-2 細胞を用いて膜抵抗値及び薬物の透過性を評価した。その結果、ALN の消化管吸収性は、N-アシルアミノ酸塩及び N-アシルタウリン塩の併用により増大したが、これら吸収促進剤による消化管粘膜障害性はほとんど認められなかった。一方、これら吸収促進剤は、脂質膜内部、脂質膜外部及び膜タンパク質の流動性を増大させることが示唆された。また、これら吸収促進剤の併用により Caco-2 細胞の膜抵抗値は濃度依存的に低下し、ALN の透過性は濃度依存的に増大することが明らかとなった。さらに、N-アシルアミノ酸塩を投与した際の claudin-4 の発現量が減少することが認められた。

13-5-15

脳虚血性疾患の治療に向けた血液脳関門 P-gp 輸送機能の制御機構の解明

○内田康雄¹、星裕太郎¹、立川正憲¹、大槻純男²、寺崎哲也¹

(¹東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野、²熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野)

Investigation of regulatory mechanism of blood-brain barrier P-gp function toward brain infarct therapy

○Yasuo Uchida¹, Yutaro Hoshi¹, Masanori Tachikawa¹, Sumio Ohtsuki², Tetsuya Terasaki¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, ² Faculty of Life Sciences, Kumamoto University)

【目的】我が国において、脳梗塞は、要介護の最大の原因である。後遺症を回避するためには、脳梗塞発生直後に起きる神経細胞の傷害を最小限に食い止めることが重要な課題である。P 糖タンパク (P-gp) の内因性基質であるグルココルチコイドは虚血・再灌流における神経細胞傷害の原因物質である。本研究では「急性酸化ストレス下で血液脳関門(BBB)の P-gp の排出輸送活性が低下する」という仮説を証明し、その低下メカニズムを負に制御することによってグルココルチコイドの過剰な脳内移行を抑制するための治療戦略を提案することを目的とした。

【結果】典型的な P-gp 基質 (vinblastine, quinidine) を用いた解析によって、*in vitro* ヒト脳毛細血管内皮細胞株(hCMEC/D3)及びラット *in vivo* BBB の P-gp の排出輸送活性が、H₂O₂ の暴露によって分単位で有意に低下することが実証された。リン酸化プロテオミクスに基づいて網羅的にリン酸化変動を定量した結果、caveolin-1 (Cav1) Tyr14 のリン酸化量の増大が P-gp 活性の低下に関与することが示された。さらに、Cav1 のリン酸化酵素である Abl kinase と Src kinase の活性化が、H₂O₂ による P-gp 活性の低下を誘導することが示された。*In vivo* の酸化ストレス条件における BBB の P-gp 輸送機能の低下とそれに伴うコルチゾールの脳移行の亢進が、両キナーゼの阻害剤 (imatinib, PP2) の投与によって抑制された。

【結論】急性酸化ストレスによって BBB の P-gp の排出輸送活性が低下することを実証し、その活性低下シグナル(Abl・Src kinases)の阻害剤によってコルチゾールの脳移行の亢進を抑制することに成功した。

● 一般演題(ポスター) ●

5月11日(木)

示説時間

奇数番号 15:45~16:45

偶数番号 16:45~17:45

ポスター会場

(ホール棟 B1F 第1展示場)

P11-01

効率的な塩と共結晶の識別を目的とした同位体編集赤外分光法

○岩田 健太郎、辛島 正俊、池田 幸弘

(武田薬品工業株式会社 Pharmaceutical Sciences Analytical Development)

Isotope-edited Infrared Spectroscopy for Efficient Discrimination between Cocrystals and Salts

○Kentaro Iwata, Masatoshi Karashima and Yukihiro Ikeda

(Analytical Development, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited)

近年、米国食品医薬品局および欧州医薬品庁から共結晶開発の指針を示された。そのなかで、共結晶は同一結晶格子内に存在する2つあるいはそれ以上のイオン化していない分子によって構成される結晶性物質として定義されている。また、その開発においては、開発する原薬の結晶がイオン性結晶である塩ではなく共結晶であることを示すことが求められている。X線結晶構造が塩との識別で最も有力なデータであるが、解析に適したサイズの結晶を得ることは必ずしも容易ではない。固体NMR法やX線光電子分光などの他の識別分析のなかで、赤外分光法は装置が安価かつ広く普及していることから比較的实施しやすい分析手法である。しかし、識別に使用する赤外ピークを確実にアサインすることは原薬および共結晶化剤(CCF)由来のその他のピークが重なることなどから難しいことも多い。

本研究では、 ^{13}C で選択的に標識したカルボン酸のCCFあるいは塩のカウンターを用いて、識別に必要な赤外ピークを同位体効果で効率よく検出する同位体編集赤外分光法を提案する。この手法によって識別に有用なピークを特異的にアサインすることが可能であり、従来法では共結晶と紛らわしかった塩についても正確に識別できた。この手法を用いれば、塩と共結晶の識別を迅速かつより正確に行うことができると考えられる。

P11-02

水中で形成するソルプラス®自己組織体の構造解析

○酒井俊郎¹、加藤寛啓¹、土屋好司²、佐藤高彰³

(¹信州大工、²東理大総研、³信州大繊維)

Structure of Soluplus® self-assemblies in water

○Toshio Sakai¹, Hiroyoshi Kato¹, Koji Tsuchiya², Takaaki Sato³

(¹Faculty of Engineering, Shinshu Univ., ²Research Institute for Sci. Technol., Tokyo Univ. Sci., ³ Faculty of Textile Sci. Technol., Shinshu Univ.)

ポリビニルカプロラクタム・ポリ酢酸ビニル・ポリエチレングリコールグラフトコポリマーであるソルプラス®は難水溶性薬剤の可溶化剤として有効である[Nagy et al., *J. Parma. Sci.*, 2012]。そこで、我々は、ソルプラス®水溶液の界面化学的特性、特に、ソルプラス®水溶液の表面張力低下能、臨界ミセル濃度(cmc)、自己組織化能、可溶化能、乳化能、起泡力について検討してきた。その結果、ソルプラス®は界面活性剤と同様に水の界面張力を低下させ、cmcを有することが明らかとなった。このことから、ソルプラス®は水中で自己組織体を形成していることが示唆された。そこで、動的光散乱法、cryo-透過型電子顕微鏡を用いて水中でのソルプラス®自己組織体のサイズ・形状を確認したところ、ソルプラス®は水中で平均粒子径が約80 nmの球状粒子を形成していることが明らかとなった。さらに、小角X線散乱法によりソルプラス®自己組織体の内部構造を解析したところ、ソルプラス®自己組織体はソルプラス®分子が規則的に配列した集合体ではなく、ソルプラス®分子が不規則に集合したゲル状集合体であることが明らかとなった。このソルプラス®自己組織体は高い可溶化能を有し、水中でのデカンの可溶化能(単位質量あたりの可溶化限界量)はSDS、CTAB、Brij 56、Pluronic F127の水中でのデカンの可溶化能に比べ $10^4 \sim 10^5$ 倍高いことも明らかとなった。

P11-03

薬物粒子懸濁液の全反射減衰テラヘルツ分光評価

○建部 巖、清水 良幸、秋山 高一郎、高本 尚宜

(浜松ホトニクス株式会社 中央研究所)

Evaluation of drug crystallinity and hydration state in aqueous suspension using terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy

○Gen Takebe, Yoshiyuki Shimizu, Koichiro Akiyama, Hisayoshi Takamoto

(Hamamatsu Photonics K.K., Central Research Laboratory)

テラヘルツ波は結晶の格子振動や分子の回転・緩和過程に相当するエネルギー帯であり、薬物の結晶形に応じて固有のスペクトルが得られる。また水に大きな吸収を示すため、分子間振動や水和など水の状態を反映してスペクトルが変化する。今回、カルシウム拮抗薬ニフェジピンの結晶および非晶質粒子懸濁液について、吸収スペクトルおよび複素誘電率を測定し、薬物の結晶状態と水和状態を評価した。ニフェジピンは水への濡れ性が低いことから、ポロクサマー188と乳鉢乳棒混合を行い、水に懸濁したものを測定試料とした。動的散乱法により懸濁粒子の粒子径を測定したところ、結晶および非晶質粒子ともに2~3 μm付近にピークを示した。結晶試料のテラヘルツ吸収スペクトルは、懸濁濃度に依存して結晶由来の吸収ピークが増大したほか、任意の波長で水に比べて吸収が有意に低下した。同周波数領域の複素誘電率を算出し、結晶試料と非晶質試料で比較したところ、結晶試料の方が薬物の濃度に応じてスペクトル全域が大きく減衰した。水のモデル式によるフィッティングを行ったところ、水分子の配向や分子間振動に薬物粒子が影響を及ぼしている可能性が示唆された。本計測法は懸濁液中における薬物の状態を評価する手法として有用であると期待される。

P11-04

X線結晶構造解析に基づくオクタン酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-メチオニンのヒト血清アルブミン安定化機構の解明

○山崎 啓之^{1,2}、河合 聡人¹、河野 陽介¹、宮本 秀一¹、田口 和明¹、安楽 誠^{1,2}、小田切 優樹^{1,2}

(¹崇城大・薬、²崇城大・DDS研)

Analysis of stabilizing mechanism of albumin by sodium octanoate and N-acetyl-L-methionine using X-ray crystallography

○Keishi Yamasaki^{1,2}, Akito Kawai², Yosuke Kouno¹, Shuichi Miyamoto¹, Kazuaki Taguchi¹, Makoto Anraku^{1,2}, Masaki Otagiri^{1,2}

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ² DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】ヒト血清由来アルブミン (HSA) を主成分とするアルブミン製剤にはオクタン酸ナトリウム (Oct) と N-アセチル-L-トリプトファン (N-AcTrp) が安定化剤として添加されている。最近我々は、N-AcTrp に代えて N-アセチル-L-メチオニン (N-AcMet) を用いることで、より高い安定化効果が得られることを見出した。本研究では、HSA-Oct-N-AcMet 三元複合体の X 線結晶構造解析を行い、その結果から Oct 及び N-AcMet による HSA の安定化機構を推察した。【方法】結晶化はハンギングドロップ蒸気拡散法により行い、単結晶はストリークシーディング法を用いて得た。【結果・考察】得られた三元複合体の結晶構造から、Oct はサブドメイン IIA と IIIA の 2 ヶ所に結合し、一方、N-AcMet はサブドメイン IIA に結合していることが明らかになった。また、Oct 及び N-AcMet はそれぞれ、サブドメイン IIA ポケットの内部及びエントランス領域に共結合していることも示された。我々の先の研究では、Oct 及び N-AcTrp はサブドメイン IIIA への結合で競合することが示されている。以上より、Oct と N-AcMet による HSA の安定化効果は、N-AcMet が Oct の有する熱安定化効果を妨げることなく、その側鎖を溶媒に露出することで効率的に抗酸化効果を発揮しているためであると推察された。

P11-05

テラヘルツ分光法及び X 線 CT を用いた OD 錠の吸湿性評価

○伊藤 雅隆¹、秦 欣森¹、坂本 知昭²、濱田 賢作³、山野 昭人³、野口 修治¹

(¹東邦大学薬学部、²国立医薬品食品衛生研究所、³株式会社リガク X 線研究所)

Hygroscopic Evaluation of ODTs using terahertz spectroscopy and X-ray CT

○Masataka Ito¹, Xinmiao Qin¹, Tomoaki Sakamoto², Kensaku Hamada³, Akihito Yamano³, Shuji Noguchi¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Science, Toho University, ²National Institute of Health Sciences, ³Rigaku Corporation)

【背景・目的】口腔内崩壊錠(OD 錠)は服用時の利便性や易分散性から、医療現場においてコンプライアンス向上や経管投与の目的で用いられている。しかし、OD 錠は崩壊力を付与するため強力な崩壊剤を添加する必要があり、結果として錠剤が吸湿しやすくなる場合がある。これまで、錠剤中の水分量は破壊分析または反射法を用いた分光法で測定されてきた。本研究では錠剤中の水分量をテラヘルツ分光法の透過法で非破壊的に定量できるか検討するとともに、錠剤中の構造変化を X 線 CT 法で評価した。

【方法】クロスポビドン：マンニトール=25:75、50:50、75:25、100:0 の処方モデル OD 錠を作製した。モデル OD 錠を 25°C 75%RH に調湿したデシケーターに入れ、1、6、12、24、48、72 時間経過後に取り出し、カールフィッシャー測定、錠剤物性測定、テラヘルツ波透過法測定(時間領域分光法)(TAS-7500)を実施した。また、nano3DX を用いて X 線 CT 測定を実施した。

【結果・考察】クロスポビドンの処方量が多いほど加湿後の水分量は増加していた。テラヘルツ分光法は周波数依存性が小さい複素誘電率を利用して水分量との相関関係を確認したところ、相関関係を確認し($R^2=0.84$)、非破壊的に錠剤中の水分量を定量できる可能性が示された。また、X 線 CT 法の結果より、錠剤は 6 時間から 12 時間の間から密度の減少が錠剤全体で起きており、これは吸湿によってクロスポビドンが膨張した現象を捉えたためと考えられた。

P11-06

X 線解析装置を活用した口腔内崩壊錠の導水・崩壊挙動の観察

○石川左枝、岡林智仁

(株式会社ダイセル)

The observational study of the wicking and disintegration mechanism of ODT by X-ray facilities in SPring-8.

○Sae Ishikawa, Tomohito Okabayashi

(DAICEL Corporation)

口腔内崩壊錠 (OD 錠 : Orally Disintegrating Tablets) は、水無しでも服用でき 30 秒以内を目安に迅速に口腔内で崩壊することを特長とする製剤である。医薬品製剤の分野における X 線を用いた研究には、錠剤内部の密度分布やコーティング粒子の内部構造解析などの例があるが、その多くは静止状態での観察であった。今回、我々は大型放射光施設 SPring-8 の放射光 X 線と高速画像取得システムを活用することで、速やかに崩壊する OD 錠を対象とし、しかも崩壊の初期に起こる錠剤内部への水の浸透 (導水挙動) をリアルタイムに観察できると考えた。創意工夫の結果、外観からはわかり難い内部クラックの有無や偏った導水といった様々な導水挙動を観察することができた。更に、OD 錠剤に水を少量滴下し、錠剤内部のうち水が到達した領域と未到達の領域の界面付近を高分解能 X 線 CT で撮影することにより、崩壊挙動の違い、すなわちブロック状の崩壊や微粒子状の崩壊などを観察することに成功した。このような導水挙動や崩壊挙動の違いは OD 錠剤に必要とされる速崩壊性や口触りと密な関係にあると考えられる。本発表では、これら OD 錠剤の設計や評価に関わる新しい研究の成果を報告したい。

P11-07

X線CTによるグランフィラーDの粒子間空隙非依存型導水の観察

○岡林智仁、石川左枝

(株式会社ダイセル)

The explication of the wicking mechanism of GRANFILLER-D by X-ray CT in SPring-8.

○Tomohito Okabayashi, Sae Ishikawa

(DAICEL Corporation)

口腔内崩壊錠（OD錠：Orally Disintegrating Tablets）には高い錠剤硬度と速やかな口腔内崩壊の両立が求められる。OD錠用のプレミックス型賦形剤「グランフィラーD」はこれらの性能要求を高いレベルで満たすことを目指して開発され実用化に至っている。我々は、グランフィラーDを用いた錠剤の導水メカニズムが、従来からのOD錠設計とはやや異なるユニークなものであると推定した。すなわち、従来からの主流であった設計では、水溶性成分、多孔性の錠剤構造、あるいは錠剤を構成する粒子と粒子間の接触面や空隙が錠剤内部への導水経路として働くのに対し、グランフィラーDでは構成する粒子自身が導水経路として働くという違いがある。このような、錠剤を構成する粒子間の空隙に依存しない導水メカニズムは、高い打錠圧縮力や高含有量のAPIを用いた製剤であっても速やかな導水と崩壊を実現すると考えられる。今回我々は、大型放射光施設SPring-8のX線解析装置を活用し、グランフィラーDを用いた錠剤内部の、粒子間空隙に依存しない導水の直接的観察を試みた。評価用検体と測定方法を工夫した結果、空隙の極めて少ない錠剤内部でグランフィラーD粒子部位に水が浸透していく様子を観察することに成功した。本発表ではX線CTデータを元にOD錠の導水メカニズムについて考察し報告する。

P11-08

音響ケモメトリックス法による錠剤中薬物濃度のリアルタイムモニタリング

○小島賢汰、田仲涼真、服部祐介、大塚誠

(武蔵野大学薬学部)

Real time monitoring of drug concentration in the tablets by audible acoustic emission
chemometrics

○K.Kojima, R.Tanaka, Y.Hattori, M.Otsuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】近年では、欧州医薬品庁やアメリカ食品医薬品局によりプロセス解析（PAT）の適用やQuality by Designアプローチの実現が推奨されている。これは製造プロセスの進行中に、製品の重要品質パラメータをリアルタイムに非破壊・非接触な方法により測定し、最終製品の品質を保証する技術であり、主に分光学的手法が用いられている。音響スペクトル分析は非破壊・非接触な方法により測定できる方法で造粒、乾燥工程に適用されている。そこで本研究では、音響スペクトルを利用し、錠剤成型工程のインラインにより実施することで、錠剤物性のリアルタイムモニタリングを試みた。

【方法】処方には無水乳糖 Super Tab 21 AN、バレイショデンブ、テオフィリンを使用し、直打用処方標準製剤とした。テオフィリン濃度を1%-10%まで1%ずつ変化させ、打錠中の下杵位置の音響測定を行った。得られた音響スペクトルを利用し、解析ソフト（Pirouette）を用いて部分最小二乗回帰法（PLSR）と組み合わせることで検量モデルを構築した。

【結果】PLSRにより良好な検量モデルを構築することができた。またテオフィリン錠の薬剤濃度を音響スペクトル分析法により非破壊・非接触で予測できることが示された。

P11-09

ベンズブロマロンの共結晶予測

○藤田 瑛里子、浜口 慧太郎、梅田 大貴、Okky D. Putra、

郡司 美穂子、古石 誉之、福澤 薫、米持 悦生

(星薬科大学)

Cocrystal prediction of Benzbromarone

○Eriko Fujita, Keitaro Hamaguchi, Daiki Umeda, Okky D. Putra, Mihoko Gunji,

Takayuki Furuishi, Kaoru Fukuzawa, Etsuo Yonemochi

(Hoshi Univ)

【目的】今日、難水溶性薬物の溶解性改善方法として共結晶、塩、プロドラッグそして添加剤など様々な手法が存在する。その中で共結晶を作成するには、主薬と多くの *coformer*、溶媒から最適なものを選び出す必要がある。そこで本研究では、痛風・高尿酸血症治療薬であるベンズブロマロン (BEZ) を主薬とし、*coformer* を水溶性ビタミンであるニコチンアミドの構造異性体であるイソニコチンアミド (INA) を用い、複合体形成を試み、更に *conflex* で構造結晶予測を行った。

【方法】BEZ と INA を秤量し、Solvent drop grinding 法を行い乾燥させたものを grinding mixture (GM) とした。この作製した試料について FTIR, PXRD, DSC を用いて新規複合体生成の確認を行った。また、BEZ, INA それぞれ単体と 1 : 1 の複合体の構造を計算ソフトである *conflex* を用いて結晶構造最適化、結晶構造探索そして結晶構造予測を行った。

【結果・考察】GM の PXRD で単体とは異なる新規ピークが確認できた。このことから新規複合体の存在が示唆される。*Conflex* での計算結果から新規複合体の安定な結合を予測することができた。

P11-10

非晶質性シクロデキストリンの結晶化挙動

○庵原 大輔、安楽 誠、上釜兼人、平山文俊

(崇城大薬)

Crystallization Behavior of Amorphous Cyclodextrins

○Daisuke Iohara, Makoto Anraku, Kaneto Uekama, Fumitoshi Hirayama

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

当研究室ではこれまでに、リマプロスト、 α -シクロデキストリン (CD)、 β -CD 混合溶液を凍結乾燥すると、リマプロスト/ α -CD/ β -CD 3 成分包接複合体を形成し、加湿下でのリマプロストの安定性が著しく改善されることを報告した。(Int. J. Pharm., 509, 338-347 (2016).) この安定化には 3 成分包接複合体中の α -CD が β -CD の結晶化を抑制し、非晶質状態 (複合体) を長期間維持することによるものと推察された。そこで本研究では、2 種類の CD を凍結乾燥した際の各非晶質性 CD の結晶化挙動を検討した。非晶質性 CD は、 α -CD、 β -CD、 γ -CD 溶液および各 CD を 2 種類添加した溶液 ($\alpha\beta$ 、 $\beta\gamma$ 、 $\gamma\alpha$) を凍結乾燥することで調製した。 β -CD のみを凍結乾燥した場合、特徴的な粉末 X 線回折ピークが少しみられたが、他の CD とともに凍結乾燥することで非晶質化した。各凍結乾燥体を 25°C、75%R.H. に保存すると、 β -CD 凍結乾燥体では 1 日後、 α -CD 凍結乾燥体では 1 週間後に結晶化がみられた。一方、 γ -CD 凍結乾燥体および 2 成分 CD 凍結乾燥体では 4 週間後においても結晶化はみられなかった。35°C、75%R.H. 保存下でも同様に、 α -CD および β -CD 凍結乾燥体では、保存初期から結晶化がみられ、 γ -CD 凍結乾燥体および 2 成分 CD 凍結乾燥体では結晶化はみられなかった。さらに、 β - γ -CD 2 成分凍結乾燥体と α - γ -CD 2 成分凍結乾燥体については、50°C、75%R.H. 保存下でも結晶化はみられなかった。以上の結果より、CD を 2 種類混合し、凍結乾燥することで非晶質状態を長期間維持可能なことが明らかとなった。本発表では薬物含有 CD 凍結乾燥体の結晶化挙動および溶解性についても報告する。

P11-11

Meglumine を用いた非晶質 Meloxicam の結晶化の抑制

○原 由季、鈴木 直人、鈴木 豊史

(日本大学 薬学部 薬剤学研究室)

Inhibition of Crystallization of Amorphous Meloxicam with Meglumine

○Yuki Hara, Naoto Suzuki, Toyofumi Suzuki

(Nihon University, School of Pharmacy)

【目的】固体分散体とは、非晶質化した難水溶性薬物を水溶性ポリマー中に分散させて薬物の溶解性を改善する製剤技術である。しかしながら、吸水性を有する水溶性ポリマーを添加するため、保存中に分子の運動性が向上することにより薬物の結晶化が生じる。そこで、本研究では Meloxicam (MLX) の Coformer として医薬品添加物として使用される Meglumine を用いて、非晶質 MLX の物理的安定性の改善について検討した。【実験方法】MLX と Meglumine をモル比 1:1 で混合し物理的混合物 (PM) とした。これをビーズ破砕機 μ T-12 (TAITEC 社製) を用いて粉砕し粉砕混合物 (GM) を得た。得られた GM を粉末 X 線回折法 (PXRD) および示差走査熱量測定法 (DSC) により評価した。また、得られた Coamorphous の物理学的特徴を評価するため、25°C における溶解度測定および 25°C 50%RH における物理的安定性を検討した。【結果と考察】GM の PXRD 測定の結果、GM はハローパターンを示したため、各成分は GM 中で非晶質状態であることが示唆された。DSC 測定を行った結果、GM は単一のガラス転移点を示したことから、Coamorphous の形成が示唆された。また、溶解度試験の結果、試験開始 2 時間後に非晶質状態の MLX や PM と比較し、GM は高い溶解度を示した。さらに、物理的安定性を評価したところ、非晶質状態の MLX は 5 日後に結晶化が生じたのに対し、GM は少なくとも 2 カ月間結晶化が抑制された。以上の結果より、MLX と Meglumine は混合粉砕することにより Coamorphous を形成することが示唆され、この Coamorphous の形成により、非晶質状態の MLX の結晶化を抑制することが明らかとなった。

P11-12

抗体製剤の安定化素材としてのシクロデキストリンポリ擬ロタキサン ハイドロゲル

○山下佳士¹、大下奈緒子^{1,2}、東 大志¹、本山敬一¹、小山佐和子³、飯渕りり子³、
清水菜津子³、赤塚直喜³、繁田賢治³、木本知明³、大島英彦³、有馬英俊^{1,2}

(¹熊本大院薬, ²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム, ³テルモ株式会社)

Cyclodextrin Polyseudrotaxane Hydrogels for Stabilization of Antibodies

○Yoshihito YAMASHITA¹, Naoko OHSHITA^{1,2}, Taishi HIGASHI¹, Keiichi MOTOYAMA¹,
Sawako KOYAMA³, Ruriko IIBUCHI³, Natsuko SHIMIZU³, Naoki AKATSUKA³, Kenji HANDA³,
Tomoaki KIMOTO³, Hidehiko OOSHIMA³, Hidetoshi ARIMA^{1,2}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Program for Leading Graduate Schools “HIGO Program”, Kumamoto University, ³Terumo Corporation, R&D Headquarters, Japan)

近年、抗体製剤の開発が活発に行われているものの、抗体は輸送時や保存時に凝集体を形成しやすいため、その安定化が求められている。一方、 α - および γ -シクロデキストリン (α - および γ -CyD) は、それぞれ 1 本および 2 本のポリエチレングリコール (PEG) をネックレス状に包接し、ポリ擬ロタキサン (PPRX) を形成する。また、高分子量 (> 2 kD) の PEG 鎖の場合、PPRX はハイドロゲルを形成する。当研究室ではこれまで、PPRX ハイドロゲルがインスリンおよびリゾチームの制御放出担体として機能することを報告した^{1,2)}。しかし、抗体の安定化素材としての PPRX ハイドロゲルの有用性は不明である。そこで本研究では、ヒト免疫グロブリン G (IgG) および市販の抗体製剤を用いて、PPRX ハイドロゲルの安定化効果を評価した³⁾。その結果、PPRX ハイドロゲルは、抗体の熱や振とうに対する安定性を著しく改善することが示された。現在、抗体封入 PPRX ハイドロゲルの長期安定性試験や反復投与時の安全性の評価を実施している。1) I.I. Abu Hashim *et al.*, *Int. J. Pharm.* (2010), 2) T. Higashi *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (2012), 3) T. Higashi *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (2017).

P11-13

直接打錠法における無機微粒子の添加効果に関する研究

○小川 佳之、勘解由 陽啓、竹内 淑子、小野寺 理沙子、田原 耕平、竹内 洋文

(岐阜薬科大学 製剤学研究室)

Evaluation of inorganic additives on the flowability and compressibility during tableting

○Yoshiyuki Ogawa, Akihiro Kageyu, Yoshiko Takeuchi,

Risako Onodera, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

(Department of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University)

【目的】直接打錠法は造粒プロセスを必要としない理想の錠剤調製法であるが、原料粉体の流動性、圧縮成形性が優れていることが必要条件となる。処方中にシリカ等の無機微粒子を添加してこれらの特性を制御できることが知られているが、無機微粒子の特性と流動性改善効果ならびに圧縮特性との関係については十分な解明は行われていない。そこで、本研究では数種の無機微粒子を用いてその効果を評価した。【方法】賦形剤としてマンニトールおよび乳糖、添加剤として無機微粒子であるシリカ (Aerosil 200)および2種類の合成ケイ酸アルミニウム (AS-L, AS-SL)を用いた。流動性評価には異なる2種の装置 (パウダーテスター, FT4)を用いた。また圧縮成形性評価には圧縮プロセス解析装置および万能引張圧縮試験機を用いた。【結果】混合添加した無機微粒子の種類、添加量、混合方法により粉体流動性の改善効果は異なり、最適な添加量が存在することが分かった。パウダーテスターによる静的条件下での評価では Aerosil 200 を添加したときに最も高い流動性改善効果が得られた。さらに FT4 を用いた動的条件下での評価により各無機微粒子の流動性改善効果の違いを明確にした。また、混合条件によっても流動性改善効果は異なることも明らかとなった。さらに、無機微粒子の添加により錠剤の引張強度は上昇することも確認された。この際、圧縮時の弾性回復率が低下することも確認され、成形性向上の要因の一つであると考えられた。

P11-14

シリカを用いたビタミン錠剤の外観安定化

○大森 真治¹、芳形 歩²、勘解由 陽啓²、竹内 淑子²、小野寺 理沙子²、田原 耕平²、
竹内 洋文²

(¹武田薬品工業株式会社、²岐阜薬科大学)

Stabilization of Vitamin Tablet Appearance using Silica

○Shinji Ohmori¹, Ayumi Yoshikata², Akihiro Kageyu², Yoshiko Takeuchi², Risako Onodera², Kohei Tahara²,
Hirofumi Takeuchi²

(¹Takeda Pharmaceutical Company Ltd, ²Gifu Pharmaceutical University)

フルスルチアミン塩酸塩とニコチン酸アミドを配合した錠剤は 60℃密栓保存あるいは 40℃75%RH 開栓保存下で、錠剤の厚み膨張が生じ、錠剤に亀裂を生じる著しい外観変化を引き起こすことがわかった。これはフルスルチアミン塩酸塩とニコチン酸アミドが混合されると低融点化及び易吸湿性化することに起因していると考えられた。この錠剤の厚み膨張を抑制するために、ニコチン酸アミドに各種高分子で微粒子コーティングを施し、錠剤中に配合した。しかし、微粒子コーティングでは錠剤の厚み膨張を抑制することができなかった。次に、ニコチン酸アミドをケイ酸カルシウムやメタケイ酸アルミン酸マグネシウムに溶解吸着させ、配合することを試みたが、錠剤の厚み膨張を抑制することはできなかった。しかし、シリカを用いると錠剤の厚み膨張が抑制できることがわかった。しかも、その安定化には、ニコチン酸アミドをシリカに溶解吸着させなくてもよく、錠剤中に物理混合でニコチン酸アミドと等量以上のシリカを配合することでよいことがわかった。配合するシリカは、粒子径が大きく、pH が中性であるものが、安定化効果が高いこともわかった。

P11-15

β デンプンの粉碎非晶質化による薬物溶出制御と薬物分子サイズ選択性

○高久智美、服部祐介、大塚誠

(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)

Controlled drug release due to amorphization of β starch by ball milling, and drug molecules size selectivity

○Tomomi Takaku, Yusuke Hattori, Makoto Otuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【背景・目的】 β デンプン(β -St)は粒中で結晶状態にあり、粉碎することで α 化(非晶質化)し、ゲル形成能が付加され、この特性を利用することで薬物溶出制御できる。そこで本研究では β -Stの結晶性を粉碎により制御し、薬物溶放出制御製剤を作製した。また、分子サイズの異なる薬物を用いて薬物放出挙動を比較し、今回作製した薬物溶放出制御製剤に適した薬物分子サイズの探索を目的とした。

【実験方法】遊星ボールミルを用いて β -St(10g, ジャガイモ由来)を200 rpmで種々の時間粉碎した。粉碎した β -Stと、主薬としてテオフィリン(TH)及びアトルバスタチン(AT)、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、結合剤として結晶セルロースをそれぞれ84%, 5%, 1%, 10%の割合で混合した。打錠は、1錠200mg, 10kNで行った。錠剤を20 mLの精製水中、37°C, 50 rpmで振とう溶出させ、紫外吸光度法で濃度を測定した。また、結晶性と錠剤体積をそれぞれX線回折(XRD), X線CTを用いて測定した。

【結果・考察】 β -Stは粉碎の進行により非晶質化したことがXRDにより示された。粉碎時間が長い β -Stほど膨潤率が高く、薬物放出制御することができた。特に粉碎時間が120分の β -Stにおいて、THに比べ分子サイズが大きいATの方が薬物溶出制御できるということが示唆された。

P11-16

加熱混練過程における薬物ナノ結晶形成メカニズムの解明

○植田 圭祐¹、尾曲 克彦¹、東 颯二郎¹、井上 元基²、深水 啓朗²、森部 久仁一¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、²明治薬科大学)

Mechanistic elucidation of drug nanocrystal formation during hot extrusion process

○Keisuke Ueda¹, Katsuhiko Omagari¹, Kenjirou Higashi¹,

Motoki Inoue², Toshiro Fukami², Kunikazu Moribe¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²Meiji Pharmaceutical University)

【目的】難水溶性薬物の溶解性改善手法の一つとして、薬物のナノ結晶化が広く研究されている。当研究室のこれまでの研究において、加熱溶融混練装置を用いることで薬物ナノ結晶が調製可能であることを報告している。本研究では、加熱混練条件の異なる試料について薬物ナノ結晶形成能を比較し、加熱混練法による薬物のナノ結晶化メカニズムを考察した。【実験】モデル薬物として Glibenclamide (GLB)を用いた。GLB/Polyvinylpyrrolidone (PVP)/Sodium dodecyl sulfate (SDS)の混合物を、スクリー回転数10及び350 rpm、混練温度90~140°Cにて加熱混練処理(装置: HAAKE MiniLab II)を行い、加熱混練物(HE)を得た。各種HEについてラマン測定を行い、HE中のGLB非晶質量を算出した。HEを精製水に分散させることでHE懸濁液を調製し、ナノ結晶形成能を比較した。【結果・考察】加熱混練条件を変化させることにより、HE懸濁液中のGLBナノ結晶の粒子径及び形成量に違いが認められた。HE中のGLB非晶質量を算出した結果、HE中の過剰なGLB非晶質化は水分散時に急激なGLB結晶成長を引き起こし、GLBナノ結晶形成量を減少させることが示された。GLBの非晶質化を制御しつつ、ナノ結晶化を促進するためには、低い混練温度かつ高いスクリー回転数を用いて加熱混練処理を行うことが重要であることが明らかとなった。

P11-17

経口投与を目的とした粘膜付着性微粒子の調製と評価

○塩川雄大¹、池内由里¹、関田和樹¹、岩瀬萌奈¹、岩本美絵²、大西 啓¹

(¹星薬科大学、²株式会社バイオリダーズ)

Preparation and evaluation of oral bioadhesive microparticles

○Yudai Shiokawa¹, Yuri Ikeuchi¹, Kazuki Sekita¹, Mona Iwase¹, Mie Iwamoto², Hiraku Onishi¹

(¹Hoshi University, ²BioLeaders Corporation)

【目的】薬物の消化管吸収は、主に溶解性と膜透過性に依存しており、化合物の溶解性と膜透過性の高低に応じたクラス分けとしてBCS分類 (Biopharmaceutics Classification System) が提唱されている。本研究では、BCSクラスII(低溶解性、高膜透過性)に属する薬物であるインドメタシン(IM)を用い、消化管吸収性を向上させる目的で、粘膜付着性微粒子を調製し、IMの結晶性、微粒子の製剤特性について評価した。【方法】粘膜付着性高分子としてポリ-γ-グルタミン酸(PGA)を用いた。IMのエタノール溶液に界面活性剤添加水溶液を滴下してIMを析出させた。そこにPGA水溶液を添加し、混合液を酸性にすることでPGAを析出させ、ろ過後、減圧乾燥して粘膜付着性微粒子を調製した。微粒子の調製において、界面活性剤の種類および添加量について検討した。製剤中のIMの結晶性は、示差走査熱量測定(DSC)および粉末X線回折測定により評価した。微粒子の製剤特性として、膜付着性および薬物放出性について測定した。【結果・考察】界面活性剤として、Tween60あるいはTween80を用いて検討した結果、界面活性剤の種類には大きな違いはなく、添加量を増加することで、PGAの回収量が増加した。DSCおよび粉末X線回折測定の結果から、製剤中のIMは準安定形であることが示唆された。疑似膜としてムチン膜を用いて、微粒子の膜付着性について評価した結果、IM原末と比較して微粒子の膜付着性が向上した。さらに、微粒子からの薬物放出性は、IM原末と比較して向上したことから、本製剤がIMの消化管吸収を高める製剤として有用である可能性が示された。

P11-18

離散要素法によるアミノ酸と混合粉碎した薬物の非晶質化進行の解析

○北山明^{1,2}、小西由侑人²、門田和紀³、内山博雅³、戸塚裕一³、吉田幹生²、白川善幸²

(¹中外製薬株式会社 ²同志社大学 ³大阪薬科大学)

Analysis of amorphization behavior during co-grinding with amino acid using distinct element method simulation

○Akira Kitayama^{1,2}, Yuto Konishi², Kazunori Kadota³, Hiromasa Uchiyama³, Yuichi Tozuka³, Mikio Yoshida², and Yoshiyuki Shirakawa²

(¹Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²Doshisha University, ³Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

薬物結晶を非晶質化する方法の一つに遊星ボールミルを用いた方法がある。この方法は、ボールの複雑な挙動による局所的な摩擦エネルギーを用いるため、その操作条件と非晶質化の進行度に関する詳細な機構は未だ不明である。本研究では、遊星ボールミルによる非晶質化の進行に及ぼす操作条件の影響を、離散要素法シミュレーション(DEM)を用いて得た摩擦エネルギーと粉碎物のXRDスペクトルに対するPCA解析により考察した。試料として、インドメタシン(IMC)とアミノ酸の一つであるシスチン(Cys2)を選択した。IMCとCys2の混合粉碎条件を変化させ、粉碎後の試料について結晶性を評価した。さらに、DEMを用いてミル内ボール挙動を再現し、ボール衝突力および衝突エネルギーを算出し、操作条件の違いが非晶質化に及ぼす影響を解析した。その結果、PCA解析による第1主成分と摩擦エネルギーの間に線形相関があった。また、第2主成分の変化は混合物の特徴を示しており混合粉碎物の非晶質化メカニズムを反映していた。これは摩擦エネルギーを算出することで非晶質化の進行を制御できることを示唆している。

P11-19

低粘度 HPMC のフィルム特性に対する調製温度の影響

松末慎太郎、横澤拓也、○平間康之

(信越化学工業(株))

Effect of drying temperature on film properties of low viscosity HPMC

Shintaro Matsusue, Takuya Yokosawa, ○Yasuyuki Hirama,

(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

【目的】低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) は、古くからコーティング、カプセルなどに使用されている。本報告では、フィルム調製時の温度がフィルム特性に与える影響を確認するため、低粘度 HPMC のフィルムを調製し、基礎物性評価を行った。

【実験方法】ベーカーアプリーケーターを使用し、予め温調 (25°C, 45°C, 60°C及び80°C) したガラス基板上に低粘度 HPMC の 20wt%溶液をキャスト後、無風オープン中に水平に静置して乾燥させ、膜厚 100 μ m の低粘度 HPMC のフィルムを調製した。得られた各フィルムを、25°C、52RH%にて3日間調湿した後、引張試験 (試験片サイズ: 1×8cm, 治具間距離: 4cm, 試験速度: 10mm/min) により強度と伸度を測定した。また、フィルムの溶解性を測定 (試験片サイズ: 1×1cm, 試験液: 水) し、フィルム調製温度が各特性に与える影響を評価した。

【結果】HPMC フィルムの強度は、調製温度による影響をほとんど受けないが、低温で調製したフィルムの方が、高温で調製したものよりも高い伸度を示した。また、低温で調製したフィルムは、高温で調製したフィルムよりも優れた溶解性を示した。

P11-20

乾式圧縮による口腔内崩壊錠の超速崩壊化への挑戦

○橋川尚弘、岡林智仁

(株式会社ダイセル)

Feasibility of dry compression OD tablets using GRANFILLER-D achieving super short disintegration time

○Naohiro Hashikawa, Tomohito Okabayashi

(DAICEL Corporation)

一般的に、乾式圧縮プロセスにより製造される口腔内崩壊錠 (OD 錠) は、凍結乾燥のような湿式プロセスによる OD 錠と比較すると、機械的強度に優れているが、口腔内崩壊の速やかさにおいて劣るとされる。この乾式圧縮プロセスを適用することによって、錠剤の高い機械的強度のみならず、汎用のロータリー打錠機の使用による生産性の向上や、錠剤の包装形態の選択肢が幅広くなるというメリットがある。従って、乾式圧縮プロセスで製造される OD 錠の口腔内崩壊時間を極限まで短縮することができれば、小児薬や服薬拒否傾向のある患者様向けの剤形として従来からの凍結乾燥型 OD 錠を補完する有力な選択肢になると期待される。今回我々は OD 錠用のプレミックス型賦形剤「グランフィラーD」を用い、実用的な機械的強度を有しつつ、従来より格段に速い口腔内崩壊を達成する OD 錠の作製を試みた。鋭意研究の結果、錠剤のサイズを通常より小さくしたり (小型錠剤)、錠剤径を大きく且つ厚みを極力薄くする (コイン型錠剤) ことで凍結乾燥型 OD 錠に匹敵する速やかな口腔内崩壊を達成した。また、乾式圧縮プロセスのメリットを明らかにするため、種々の API を含有した OD 錠の試作や、API を被覆した苦味マスキング粒子を用いた OD 錠の試作も行った。本発表では、これら試作錠剤の評価結果と乾式圧縮型 OD 錠と凍結乾燥型 OD 錠の比較を考察し報告する。

P11-21

フロースルーセル法溶出試験にガラスビーズ直径が与える影響(2)

○西村 奈緒恵、榎本 初音、立木 秀尚

(東和薬品株式会社 研究開発本部 医薬分析部)

Effects of Glass Beads Diameter on Dissolution Profiles in Flow-Through Cell Dissolution Systems(2)

○Naoe Nishimura, Hatsune Enomoto, Hidehisa Tachiki

(Research & Development Division, Towa Pharmaceutical Co., Ltd.)

【背景・目的】我々はこれまでに、フロースルーセル法溶出試験の変動要因のひとつとして、ガラスビーズ直径の影響について報告した。本報告では、ガラスビーズ直径が溶出挙動に及ぼす影響のメカニズム解明を目的とし、試験条件を変化させた際の溶出挙動から、フロースルーセル内の流体力学的な影響について検討した。【方法】USP サリチル酸錠、ピオグリタゾン錠/OD錠「トーワ」を用い、ガラスビーズ直径(0.5-1.5 mm)及び送液速度(4-16 mL/min)を変化させて試験を実施し、各条件の溶出初速度を求めた。各製剤で、ガラスビーズ直径変化が溶出初速度に及ぼす影響の予測式を作成し、更に、予測式の要因として、流体力学の観点から、「試験液の流れに起因するガラスビーズの流れ励起振動」及び「ガラスビーズ充填部の圧力損失」の影響について検討した。【結果・考察】ガラスビーズ充填部内で、ガラスビーズ直径が小さいほど流れ励起振動が生じやすいが、製剤に触れるガラスビーズでは流れ励起振動が生じにくく、溶出初速度への影響が少ないと考えられた。また、セル中心部と壁面部の圧力損失差、送液速度に依存する中心部と壁面部共通の圧力損失が溶出速度へ影響すると考えられた。ガラスビーズ直径が及ぼす影響は圧力損失等によりフロースルーセル内部の試験液流れに影響し、そのメカニズムを把握することは、精度の良い製剤評価、医薬品開発に有用と考える。

P11-22

フロースルーセル法を用いたアムロジピンの溶出試験

○石倉 由紀子、永田 佳子、金澤 秀子

(慶應義塾大学薬学部)

Dissolution testing of amlodipine with flow-through cell method

○Yukiko Ishikura, Yoshiko Nagata, Hideko Kanazawa

(Faculty of Pharmacy, Keio University)

【背景】2025年問題に向け、政府は後発品の普及率を80%以上にすることを目標としている。後発品には経済的メリットだけでなく、口腔内崩壊錠や口腔内崩壊フィルム製剤など、患者のニーズに合わせ、先発品に新たな付加価値が加えられた製剤が販売されている。本研究では、後発品の生物学的同等性をin vitroで評価する溶出試験を実施し、剤形の違いについて比較した。また、従来のパドル法よりIVIVCが高いフロースルーセル法で溶出試験を行い、最適な物性評価法について検討した。

【方法】アムロジピンの普通錠、OD錠、ODフィルム錠を試料とし、溶出試験はフロースルーセル法(大日本精機 DF-7)を用いて試験を行った。

【結果・考察】アムロジピンの溶出試験を行った結果、普通錠に比べてODフィルム錠の溶出性は高く、一方、OD錠の溶出性は低かった。高血圧治療薬のアムロジピンは、1日1回朝食後の服用で血圧をコントロールするが、朝は忙しくコンプライアンスが悪いというデータがある。しかし、OD錠・ODフィルム錠は水なしでも服用できるため、通勤途中でも服用することができ、コンプライアンスが向上すると考えられる。OD錠・ODフィルム錠の溶出試験をIVIVCが高いフロースルーセル法を用いることで、従来のパドル法より感度の良い溶出結果が期待される。

P11-23

粒子表面溶解度および粒度分布を考慮した塩の溶出過程のシミュレーション

○高田則幸、谷田智嗣、白木広治、石谷雅樹

(中外製薬株式会社 研究本部)

Simulation of the dissolution process of a salt in consideration of the solubility at the particle surface and the particle size distribution

○Noriyuki Takata, Satoshi Tanida, Koji Shiraki, Masaki Ishigai

(Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

【目的】原薬形態を用いた難水溶性化合物の溶出性改善には、塩の形成が第一選択として用いられる。塩形成による溶出性の改善は、Free 体よりも高い塩の溶解度による過飽和の生成により説明される。しかしながら、塩の溶出過程をその溶解度と溶出速度式を用い記述した事例はほとんど報告されていない。Nernst-Brunner 式に代表される溶出速度式は、粒子表面での瞬時平衡（瞬時の溶液の飽和）が起こること、それに続くバルク溶液への拡散が律速過程であること、これらの仮定を基に導出されている。また、式は単分散粒子に対するものであり、実際の多分散粒子の溶出過程の記述には、粒度分布を考慮する必要がある。本発表では、Haloperidol 塩酸塩をモデル化合物に用い、塩の溶出過程を粒子表面溶解度と粒度分布を考慮しシミュレーションした結果について報告する。

【結果】pH1 buffer 中で得られた溶出プロファイルを溶出速度式でフィッティングし、見かけの拡散係数を求めた。この拡散係数、サロゲート化合物を用い求めた粒子表面の溶解度、並びに粒度分布を基に、pH6.5 buffer 中の溶出プロファイルをシミュレーションした。その結果、実測データとシミュレーションはよく一致した。本検討により、塩の溶出過程の記述においても、粒子表面溶解度と粒度分布を考慮する必要があることが示された。

P11-24

加熱溶融混練により調製した nifedipine/HPMC-AS 固体分散体の溶出性評価

○山添 千里¹、植田 圭祐¹、東 顕二郎¹、川上 亘作²、森部 久仁一¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、²国立研究開発法人物質・材料研究機構)

Evaluation of dissolution behavior of nifedipine/HPMC-AS solid dispersion prepared by hot melt extrusion

○Chisato Yamazoe¹, Keisuke Ueda¹, Kenjiro Higashi¹, Kohsaku Kawakami², Kunikazu Moribe¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²National Institute for Materials Science)

【目的】本研究では、加熱溶融混練法を用いて薬物/hypromellose acetate succinate (HPMC-AS)固体分散体を調製し、混練時の温度及び HPMC-AS の置換基比率が薬物溶出性に及ぼす影響について評価した。

【実験】Nifedipine(NIF)及び HPMC-AS を質量比 1:3 で混合後、二軸溶融混練機(調製温度:150°C 及び 180°C)で加熱混練処理を行い、加熱溶融混練試料(HME)を調製した。HPMC-AS は置換基比率の異なる特殊試作品 AS-1 及び AS-2 グレードを用いた。

【結果・考察】粉末 X 線回折測定の結果、すべての HME において NIF の非晶質化が認められた。示差走査熱量測定の結果、NIF/AS-1 HME (150°C)において NIF 結晶に由来する融解ピークが観測され、加熱時に一部の NIF が結晶化したことが示唆された。一方、NIF AS-1 HME (180°C)及び NIF/AS-2 (180°C)では NIF の融解ピークは認められなかった。このことから、調製温度の上昇により NIF と HPMC-AS の混和性が向上することが示された。溶出試験の結果、NIF/AS-1 HME(150°C)と比較して NIF/AS-1 HME(180°C)では NIF の溶出速度が速くなった。NIF と AS-1 の混和性向上により NIF の溶出性が改善したと考察した。また、NIF/AS-1 HME(180°C)と比較して、NIF/AS-2 HME(180°C)では顕著に NIF の溶出性が低下した。HPMC-AS の置換基比率の違いが NIF との相互作用形成に影響を及ぼし、NIF の溶出性が変化したと推察した。

P11-25

Gastrointestinal Simulator (GIS)溶出試験に基づいた難水溶性弱塩基性医薬品 ジピリダモールの消化管吸収モデルの構築とその評価

○松井 一樹^{1,2}、爪 康浩²、竹内 達¹、杉原 正久¹、Gordon Amidon²

(¹沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ、²ミシガン大学 薬学部)

Gastrointestinal Simulator (GIS)-based absorption model to forecast in vivo behavior of a weak base drug, dipyridamole

○Kazuki Matsui^{1,2}, Yasuhiro Tsume², Susumu Takeuchi¹, Masahisa Sugihara¹, Gordon Amidon²
(¹Sawai Pharmaceutical Co., Ltd., Pharmacokinetics Group, ²University of Michigan, College of Pharmacy)

近年、難水溶性医薬品の消化管内溶出挙動の評価に消化管生理を模倣した溶出試験、in vivo predictive dissolution (iPD) methodology の活用が提唱されている。Gastrointestinal Simulator (GIS) は iPD methodology の一種で、胃・十二指腸そして小腸上部を模した 3 つのチャンバーで構成される溶出試験器である。GIS はヒト絶食時の消化管生理を反映していることから、中性 pH 付近で低い溶解度を示す難水溶性弱塩基性医薬品の析出挙動の評価に適していると考えられる。本検討ではジピリダモールをモデル化合物として、conventional な溶出試験から溶出速度を、GIS から析出速度に関するパラメーターを推定し、胃排泄時間やなどの生理学的なパラメーターは GIS の実験条件に従った消化管吸収モデルを構築した。その結果、ジピリダモールの消化管内濃度及び血漿中濃度の予測推移はヒトの実測値を概ね再現するものであり、消化管内挙動推定における GIS の有用性を示唆する結果が得られた。

P11-26

オクタノール/水を用いた製剤の溶出試験による溶出性・膜透過性の解析

○松井仁美¹、服部祐介^{1,2}、大塚 誠^{1,2}

(¹武蔵野大学薬学部、²武蔵野大学薬学研究所)

Dissolution and Permeation Analysis of Pharmaceuticals using Octanol/Water Binary Solution

○Hitomi MATSUI¹, Yusuke HATTORI², Makoto OTSUKA²

(¹Faculty of Pharmacy, ²Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University)

【背景】薬物の適切な生理活性作用を維持するためには、生体における薬物濃度が有効濃度域内にあることが必要である。そのため、医薬品の創薬、製剤化の段階において、薬物の体内動態を予測し最適化することが望ましく、製剤技術による薬物の可溶化と膜透過性改善の両面からの検討が必要である。通常、オクタノール/水における分配係数から薬物自体の膜透過性は予測されるが、製剤化されたものについて、適切に膜透過性を評価した例は少ない。そこで本研究では、オクタノールと水による 2 層溶液をもちいた溶出試験から、製剤の溶出性および膜透過性を同時に評価する試験法と解析法を確立することを目的とした。

【実験方法】モデル製剤として市販のアトルバスタチン Ca 10mg 錠を用いた。溶媒には上層に 1-オクタノール (250 mL)、下層は溶出試験第二液(pH6.8, 750 mL)とし、溶出試験ベッセルを用いて 37 °C、回転数 75 rpm で 5 時間溶出試験を行った。試験中、オクタノールと水、両層における薬物濃度を UV 吸収測定により定量した。

【結果・考察】溶解した薬物がオクタノール層へ移行する速度は、Fick の式により表される。実際には錠剤からの溶出による薬物濃度の時間変化を考慮するため、両層における濃度変化についてデコンボリューション法による解析を行った。その結果、薬物の移行速度定数を求めることができた。

P11-27

熱溶解積層方式 3D プリンター用薬剤含有フィラメントの物理化学的性質評価

○鈴木 啓太、服部 祐介、大塚 誠

(武蔵野大学 薬学部)

Evaluation of Physicochemical Properties of filaments for FDM 3D Printer.

○K. Suzuki, Y. Hattori, M.Otsuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【背景・目的】 遺伝子診断に基づく個別化医療や低用量薬のような医薬品の多様化により、患者ごとに適した用量の医薬品の製造技術が求められている。そのため、新たな製造技術として熱溶解積層方式 3D プリンター(FDM3D)による医薬品の製造が注目されている。FDM3D による錠剤の製造では、原材料として Hot-melt extrusion (HME)により作成されたフィラメント(FL)を必要とするが、医薬品を含有した FL の物理化学的性質についての評価は進んでいない。そこで、本研究では、X 線回折法(XRD)や熱分析(DSC)に加え、赤外スペクトル(IR)の測定などによって薬剤含有 FL の物性評価を行うことを目的とした。

【方法】 原料となる水溶性ポリマーのポリビニルアルコールとモデル薬物であるカルバマゼピンの物理的混合、HME によって調製された薬剤含有 FL の粉碎品、薬剤含有 FL を FDM3D による錠剤成型した粉碎物の IR, XRD, DSC を測定し、物性の変化について解析を行った。

【結果・考察】 原料粉末と FL の粉末において IR スペクトルにおけるピークの変化や XRD, DSC による結晶構造の変化をみることができた。これらから、FL の作製工程における固溶体の生成や押し出しによる配向性の変化が影響していると考えられる。

P11-28

徐放性基剤としての HPC の評価

○津江晋一郎¹、中本憲史¹、本間直英¹、霜鳥武司¹、兒玉智史²

(¹日本曹達株式会社 二本木工場 生産技術研究所、

²日本曹達株式会社 化学品事業部 精密化学品部 医薬品課)

Evaluation of HPC as a controlled-release material

○Shinichiro Tsue¹, Norifumi Nakamoto¹, Naoe Honma¹, Takeshi Shimotori¹, Satoshi Kodama²

(¹Nihongi Laboratory, Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd., ²Pharmaceutical Chemicals Section, Specialty Chemicals Business Department, Chemicals Business Division, Nippon Soda Co., Ltd.)

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) は親水基と疎水基を持ち、水や極性有機溶媒への溶解性を兼ね備え、低級アルコール類に溶解する数少ないセルロース誘導体である。水系および非水系を問わず溶解させて使用することができる。また、HPC は 1971 年に日本薬局方品として収載され、その特性から、錠剤・顆粒剤製造時の結合剤として広く使用されている。また、HPC は水を吸収して膨潤、ゲル化する水溶性高分子であることから、水溶性マトリックス型徐放性製剤における溶出制御基剤として有用である。さらに非イオン性の高分子であるため、酸やアルカリ、その他の電解質中での相互作用が非常に少ないと考えられる。

本発表では水への溶解度の違う 3 種類のモデル薬物と重合度の違う 4 種類の HPC を使用し、直接打錠法によりマトリックス型徐放錠を種々作製した。得られた錠剤の徐放性能の評価を行い、各錠剤の溶出プロファイルより、薬物の溶解度の影響、HPC 重合度の影響について考察した。

P11-29

機械的乾式処理による遅延膨潤機能を有する苦味マスキング粒子の設計

○渡辺 優衣、近藤 啓太、丹羽 敏幸

(名城大学 薬学部 製剤学研究室)

Design of masking particles with time-delayed swelling function by mechanical dry processing

○Y. Watanabe, K. Kondo, T. Niwa

(Department of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】当研究室では、難溶性薬物の溶解性を改善するため、デンプングリコール酸ナトリウム (EX) を被覆用核粒子として利用した新規な乾式粉碎・複合化技術を開発し、水に触れると直ちに吸水・膨潤する薬物被覆粒 (swell-OM-sphere, SOS) を設計した。今回、SOS 表面に機能性ポリマーなどを乾式操作にて複層コーティングし、薬物溶出を遅延させない苦味マスキング球形粒の開発を試みた。

【実験方法】EX を核粒子として、乾式粉碎・複合化装置 (NOB-MINI, ホソカワミクロン) にて難溶性薬物フェニトイン (PHT) 結晶を粉碎・複合化した。同一装置を用い、この粒子に合成高分子やワックス類を被覆し、EX を中心核にした複層コーティング粒を調製した。得られた各種粒子の形態観察や粒度分布等の粒子特性、水相中での膨潤特性と苦味マスキング性能、並びに薬物溶出挙動を評価した。

【結果と考察】機械的乾式処理にて、SOS 粒を凝集・融合させることなく単一球形核から成る複層コーティング粒を得た。ワックス類に加え、医薬用合成高分子においても乾式法にて緻密な皮膜を形成することを見出した。SOS 粒の水中膨潤挙動は被覆層の成分・組成や膜厚に依存して遅延したが、膨潤後は速やかに薬物を放出した。本知見は、被覆 SOS 粒が口腔内で薬物を漏出せず、消化管内に移行後には短時間で薬物溶出を完了するマスキング粒としての設計の可能性を示している。苦味マスキング性能や放出開始時間を制御した溶出挙動についても併せて報告する。

P11-30

ビニル-シクロデキストリンを用いたスライドリングゲルのワンポット調製

○小林 由希、小島 裕、江川 祐哉、三木 涼太郎、関 俊暢

(城西大学 薬学部)

One Pot Preparation of Slide-Ring Gels Using A Vinly-Modified Cyclodextrin

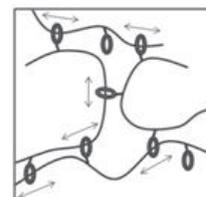
○Yuki Kobayashi, Yu Kojima, Yuya Egawa, Ryotaro Miki, Toshinobu Seki

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【緒言】これまで、鎖状高分子、cyclodextrin (CyD)、ストッパー分子からなるポリロタキサンを調製し、そのロタキサンの CyD を架橋したスライドリングゲル (SRG) が報告されている。SRG は、架橋点が自由に動くスライディング効果によりユニークな性質を示し、様々な分野での応用が期待されている。本研究では、isoprene と mono-vinly- β -cyclodextrin (V- β -CyD) を共存させて重合することにより、V- β -CyD が polyisoprene を包接する架橋点となり、かつ CyD が抜け落ちるのを防ぐストッパーとしての役目を果たす SRG が調製できるか試みた。

【方法】V- β -CyD は、 β -CyD の 6 位水酸基に 2-isocyanatoethyl methacrylate を反応させ、カラムクロマトグラフィーにより分離、精製を行い、1 置換体であることを $^1\text{H-NMR}$ および FAB-MS にて確認した。SRG の調製では、水に ammonium peroxydisulfate、isoprene、V- β -CyD を溶かし、そこに N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine を加えて窒素雰囲気下で重合した。

【結果】反応溶液を 3 日間室温で穏やかに振とうしたところ、ヒドロゲルが得られた。このことから、V- β -CyD が架橋点として機能したと考えられた。得られたゲルは、水で洗浄することで未反応物を取り除き、膨潤状態での質量を測定した後、乾燥させた。乾燥状態での質量との比から算出したゲルの膨潤度は、16 であった。今後、V- β -CyD の割合を変え、膨潤度などの物性に与える影響を調査する。



P11-31

食事の影響が負となる塩基性薬物の胆汁ミセル分配

○山田綺乃、菅野清彦、伊藤雅隆、野口修二

(東邦大学薬学部)

Bile micelle partitioning of base drugs and their negative food effect

○Ayano Yamada, Masataka Ito, Shuji Noguchi, Kiyohiko Sugano

(Faculty of pharmaceutical sciences, Toho University)

(目的) 薬物の経口吸収において食事の影響が負となる場合(Negative food effect, NFE)、服薬性の低下が懸念される。また、NFEが原因となり医薬品開発が中止になった事例もある。NFEのメカニズムとしては、消化管内における胆汁ミセルへの分配によるフリー濃度の低下が知られている。そこで今回、食事の影響が負となる塩基性薬物の胆汁ミセル分配係数をNMRにて測定した。

(実験) モデル薬物として、ヒドララジン、マラビロク、ラニチジン、チラミン、および、エピナスチンを用いた。タウロコール酸(TC)とレシチンを4:1で含む人工腸液を重水を用いて作成し(pH 6.5 (25 mM Na-PO₄), TC: 0 to 100 mM)、各薬物を溶解した。薬物の濃度は、1回臨床投与量/250 mLとした。各TC濃度にてNMR測定を行い、ピーク位置のシフトから分配係数を算出した。

(結果) 重水人工腸液を用いることで胆汁ミセルへの分配係数を測定することが可能であった。チラミン以外の化合物については、消化管内胆汁濃度付近でのフリー濃度の低下が認められたが、臨床における食事の影響との定量的な相関は得られなかった。

P11-32

連続式湿式造粒の可能性検討

○角田 正、難波 信之、宮崎 雄太、鳥井 公人、宮本 祐司

(小野薬品工業株式会社 CMC・生産本部)

Feasibility Study of Continuous Wet Granulation

○Tadashi Tsunoda, Nobuyuki Namba, Yuta Miyazaki, Kimihito Torii, Yuji Miyamoto

(CMC & Production HQs, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)

医薬品の生産においてはバッチ式の生産方式が今なお主流であるが、他産業にみられるような連続生産方式は、製剤開発及び生産の両面において、コスト削減や効率化のメリットがあり、欧米の製薬企業を中心として採用が始まっている。バッチ式から連続式への切り替えにおける経口固形製剤の製造上の大きな課題の一つとして、湿式造粒機の機器仕様が異なる点が挙げられる。そこで、本研究では、バッチ式の攪拌造粒機と複数の連続式湿式造粒機を用いた製造比較検討を実施した。具体的には、2種類の原薬を用い、造粒顆粒中の原薬濃度が造粒性に及ぼす影響や造粒顆粒の物質特性、並びに錠剤の品質特性を評価し、バッチ式から連続式造粒機への切り替えにおける製剤品質特性への影響を評価した。その結果、ブレード回転数や水分添加量等の製造条件を適切に設定することで、バッチ式の攪拌造粒機と同等の製剤を同処方で製造することが可能な連続式湿式造粒機を見出すことができた。また、連続式の湿式造粒機においては造粒機内での原料の滞留も懸念となり得る。この点に対しては造粒中に青色色素を一定時間添加してプラグイン/プラグアウト性能の確認を実施したところ、造粒機内の顆粒は長時間滞留することなく排出されていることが確認された。これらの結果から、課題の一つと考えていた従来のバッチ式攪拌造粒機から連続式湿式造粒機への変更は、製造条件を適切に設定することで可能であると考えられた。

P11-33

高機能漢方製剤の開発 -精油成分含有量の向上-

○前田幸千恵、平井伸明、中瀬朋夏、高橋幸一

(武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室)

Development of highly functional Kampo granules –Improving content of essential oil-

○S. Maeda, N. Hirai, T. Takatani-Nakase, K. Takahashi

(Dept. Pharmaceut., Sch. Pharm. and Pharmaceut. Sci., Mukogawa Women's Univ.)

【背景・目的】従来、漢方薬は生薬を水で煎じて服用するのが一般的であったが、現代においてはエキスを粉末化し固形製剤としたものが主流となっている。しかし、エキスを粉末化する過程において大部分の精油成分が失われ、煎じを基本とした漢方薬とは厳密には同等とはいえないことが長い間課題の一つとされている。そこで、本研究では精油成分をより多く含有する漢方薬の製剤化を目的とし検討を行った。【方法】モデル漢方処方として安中散を用い、ケイヒに由来する Cinnamaldehyde(C.A.)を精油成分の指標とした。安中散 8 日量に水 1000mL を加え、還流下で加熱後、熱時濾過して煎剤を製した。種々の多孔性キャリアに煎剤を添加し、減圧濃縮あるいは噴霧乾燥を行い、エキス粉末を製した。このエキス粉末にメタノール水溶液を加え、抽出、HPLCにより C.A.含有量を測定した。一方、安中散 4 日量に水 500mL を加え、漢方煎じ器で煎じたものを標準煎剤とした。また、市販の医療用顆粒についても同様に C.A.含有量の比較を行った。【結果・考察】減圧濃縮により得られたエキス粉末を比較したところ、多孔性ケイ酸カルシウムを用いたエキス粉末において高い C.A.含有量を示した。しかし、標準煎剤と比較すると C.A.含有量は十分な値とは言えず、キャリアに吸着させた C.A.の多くが減圧濃縮の段階で失われることが示唆された。噴霧乾燥によりエキス粉末を製したところ、C.A.含有量は著しく増加した。これは、減圧の影響で損失する C.A.量と温度の影響で損失する C.A.量の差に起因すると考えられる。C.A.含有量のさらなる増加を目指して、キャリア併用の影響についても検討を行ったので併せて報告する。

P11-34

生薬エキス末含有錠剤の製剤設計に関する研究

○塩見隆史、宇野明

(小林製薬㈱ 中央研究所)

A study on formulation design of tablets containing crude drug extract powder

○Takashi Shiomi, Akira Uno

(KOBAYASHI Pharmaceutical Co., Ltd. Central R&D Laboratory)

【目的】生薬エキス末は一般的に吸水すると粘つく性質を有するため、錠剤に高含有させると崩壊時間が長くなり、崩壊試験法（日本薬局方）で 30 分を越えてしまうことがある。そのため多量の賦形剤と併せて造粒することで錠剤の崩壊性を良好に保つことが多い。しかしながら、賦形剤の添加量が多くなることで錠剤は大きくなり、錠数も多くなるために服用しにくくなる。そこで、本研究では生薬エキス末の錠剤化における賦形剤の選定および造粒方法を検討することで、良好な崩壊性を有し、かつ服用しやすい生薬エキス末含有錠剤の設計を試みた。

【方法】造粒方法として、高速攪拌造粒法および流動層造粒法を用いて検討した。賦形剤として物性の異なる二酸化ケイ素を用い、添加率を変化させて造粒を行った。得られた造粒物の物性およびこれらを用いて調製した錠剤の崩壊性について評価した。

【結果および考察】生薬エキス末に二酸化ケイ素を添加し造粒操作をすることで、流動性の良好な造粒物が得られた。流動層造粒法においては、用いた二酸化ケイ素の物性の違いによって造粒状態が異なっていた。また、得られた造粒物を SEM にて観察したところ、造粒物表面に二酸化ケイ素の被覆層が形成されていた。さらに錠剤の崩壊性については、高速攪拌造粒法に比べ崩壊時間が短かった。これは、二酸化ケイ素が生薬エキス末の造粒物表面を被覆することで、吸水による粘つきを抑制したためであると考えられる。

P11-35

球形吸着炭による人工胃腸管液中の尿毒症毒素吸着に対する アトルバスタチンカルシウムの共存とその投与間隔の影響

○高橋秀徳、服部祐介、大塚誠

(武蔵野大・薬)

Effect of coexisting atorvastatin calcium and their administrative interval on uremic-like-toxin adsorption in simulated gastrointestinal tract solution by spherical carbon adsorbent

○Hedenori Takahashi, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

(Musashino Univ.)

【緒言】球形吸着炭製剤(SC)は、高純度の多孔質炭素からなる球形微粒状の経口吸着薬である。SC内部には多数の微細孔が存在し、尿毒症毒素を吸着する。これは尿毒症毒素を選択的に吸着するわけではなく、in-vitroの試験では、尿毒症毒素以外に併用投与薬物を吸着してしまう例が報告されている。今回、そのSCの尿毒症毒素吸着に併用アトルバスタチンカルシウム(AT)の投与間隔が及ぼす影響を検討した。

【実験】インドール酢酸(IA)10 mgを第2液(pH6.8)に溶解させ、主な併用薬AT10 mg又はSC(クレメジン)を一定時間間隔(0, 60, 120分)で投与し、12時間薬局方パドル法(50rpm)で溶出試験を行い、200~400nmの波長をUVで測定し、IAとAT濃度を部分最小自乗法(PLS、ピロエット Ver 4.5)により同時測定した。

【結果】IAとATの薬物濃度プロファイルは、ATとSCの投与間隔により著しく変動した。このプロファイルからIAとATの薬物濃度曲線下面積(AUC)を評価した。薬物の投与間隔により薬物吸着量に著しい相違が示され、ATを投与120分後のSC投与が最もIAとATのAUCが高い結果となった。

P11-36

アスコルビン酸誘導体を用いたナノキャリア製剤の特性と皮膚浸透性評価

○日比野光恵、村田勇、井上裕、杉野雅浩、従二和彦、金本郁男

(城西大学 薬学部)

Characterization and skin permeation of nano-carrier formulation using ascorbic acid derivative

○M. Hibino, I. Murata, Y. Inoue, M. Sugino, K. Juni, I. Kanamoto

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【目的】アスコルビン酸誘導体である Trisodium L-ascorbyl 2-phosphate 6-palmitate (APPS) は皮膚浸透性に優れ、水溶液中でミセルを形成する。これまでに当研究室では APPS を用いてナノ粒子を調製し、その物性について報告した。そこで本研究は、ナノ粒子にモデル薬物として Nadifloxacin (NDFX) を封入し、ナノ粒子調製による NDFX の皮膚浸透性について検討する。

【方法】試料は APPS、Distearoylphosphatidylethanolamine-PEG2000 (DSPE-PEG2000) および Isopropyl myristate (IPM) を溶解し、超音波処理で調製した。また NDFX の封入は水和法を用いた。そして封入させた NDFX の含有量を求めた。APPS/DSPE-PEG2000/IPM/NDFX=1/1/0.5/0.01 と NDFX 懸濁液とで比較検討を行った。NDFX の皮膚透浸透性を評価するために Diffusion cell と Yucatan Micro Pig の皮膚を用いて皮膚透過試験を行った。NDFX の皮膚への移行性を視覚化するために皮膚切片を蛍光顕微鏡観察によって評価した。

【結果・考察】調製したナノ粒子には NDFX が封入されていることが確認された。皮膚透過試験により、NDFX の皮膚浸透量は NDFX 懸濁液に比べ、ナノ粒子化した方が増大することが明らかとなった。また蛍光顕微鏡によって、ナノ粒子製剤では NDFX が表皮表層や皮膚内局所に残存していることが観察された。これは、皮膚浸透促進作用のある APPS と IPM を含むナノ粒子を用いることにより、NDFX の皮膚浸透性を向上させていると考えられた。以上のことから、APPS を用いたナノ粒子は皮膚標的ナノキャリアとして有用である可能性が示された。

P11-37

シクロデキストリンエマルジョンの経皮吸収製剤への応用

○田中 陽紀、田口 博之、石川 詠理、橋崎 要、藤井 まき子

(日本大学薬学部、薬品物理化学研究室)

Application of Cyclodextrin Emulsion to Percutaneous Absorption Preparation

○Haruki Tanaka, Hiroyuki Taguchi, Eri Ishikawa, Kaname Hashizaki, Makiko Fujii

(Laboratory of Physical Chemistry, School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】シクロデキストリンを乳化剤として用いて調製したエマルジョン (CD エマルジョン) は、Pickering エマルジョンの一種であり、新たなサーファクタントフリーエマルジョンとして期待されている。本報告では、モデル薬物として ACE 阻害薬であるカプトプリル (CP) を用いて CD エマルジョン製剤を調製し、CD エマルジョン製剤からの CP の皮膚透過性について検討を行った。

【方法】CD エマルジョン製剤は、所定量の β -CD、水、CP を混合した後、油相 (ミリスチン酸イソプロピル (IPM)、流動パラフィン、大豆油) を加え、ホモジナイザーで 10,000 rpm、5 min 攪拌して調製した。CD エマルジョン製剤の物理的安定性は、目視、顕微鏡観察、レオロジー測定により調べた。皮膚透過実験は、ヘアレスマウス皮膚を Franz セルに装着し、製剤を皮膚に塗布した後、経時的にレセプター相 (pH 7.4、PBS、32°C) を採取することにより行った。CP 濃度は HPLC を用いて測定した。

【結果・考察】製剤の静置安定性は、いずれの油相を用いた場合も、CD 濃度の増加とともに向上することがわかった。製剤のレオロジー特性を検討したところ、いずれもビンガム流動を示し、その降伏値が製剤の安定性を決める要因の一つであることがわかった。IPM を用いた CD エマルジョン製剤は、流動パラフィンや大豆油の場合に比べて、CP の皮膚透過速度 (Flux) が大きく、また lag time が短くなり、皮膚透過性が高い製剤であることが明らかになった。これは、IPM が CP の皮膚透過を促進したことによるものと考えられる。

P11-38

デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルの調製と経皮吸収製剤への応用

○伊勢 健一朗、田口 博之、大森 春采、橋崎 要、藤井 まき子

(日本大学薬学部)

Preparation of decanoic acid /arginine hydrogel and its application to percutaneous absorption preparation

○Kenichiro Ise, Hiroyuki Taguchi, Haruna Oomori, Kaname Hashizaki, Makiko Fujii

School of Pharmacy, Nihon University

【目的】皮膚に適用する剤形の一つとしてヒドロゲルがあり、水分含量が著しく高いことから生体適合性に優れているという利点がある。当研究室では脂肪酸、塩基性アミノ酸、水を物理的に混合することでヒドロゲルが調製できることを見出した。本報告では、デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルのレオロジー特性およびインドメタシン (IM) の皮膚透過性について検討した。

【方法】ヒドロゲルは、アルギニンを水に溶解し、デカン酸を加えゲル化させた後、IM を加えて調製した。なお、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いてゲルの pH を 7 に調整した。ゲルのレオロジー特性は動的粘弾性を測定した。皮膚透過性実験はヘアレスマウスの皮膚を Franz セルに装着し、製剤を皮膚に塗布した後、経時的にレセプター相を採取して行った。

【結果・考察】ヒドロゲルが形成される組成を調べるため相図を作成したところ、デカン酸 12%以上およびアルギニン 9%未満で透明ゲル領域が確認された。次にゲルのレオロジー特性を調べたところ、弾性が粘性よりも優位となり、固体としての性質が高いことがわかった。また、IM の皮膚透過性を調べたところ、IM 懸濁液に比べてヒドロゲルからの flux が有意に増加し、皮膚透過性が向上した。

P11-39

デカン酸/リシン系ヒドロゲルの調製と経皮吸収製剤への応用

○今泉 雄太、田口 博之、桜井 美佐、橋崎 要、藤井 まき子

(日本大学薬学部)

Preparation of decanoic acid / lysine hydrogel and its application to percutaneous absorption preparation

○Yuta Imaizumi, Hiroyuki Taguchi, Misa Sakurai, Kaname Hashizaki, Makiko Fujii,

School of Pharmacy, Nihon University

【緒言】ゲル化剤の多くは高分子化合物であるが、近年、両親媒性物質により分子集合体を形成する超分子ゲルが注目されている。本研究室では脂肪酸と塩基性アミノ酸を水と物理的に混合することにより、ヒドロゲルを形成することを明らかにした。本報告ではヒドロゲルを経皮吸収経路へ応用し、皮膚透過性、レオロジー挙動について検討した。

【実験】ヒドロゲルはリシンを水に溶解し、デカン酸を加えゲル化させた後、モデル薬物であるインドメタシン (IM) を加えて調製した。なお、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いてゲルを pH 7 に調整した。ヒドロゲルのレオロジー特性は動的粘弾性測定を行い調べた。皮膚透過実験はヘアレスマウス皮膚を Franz セルに装着し、製剤を皮膚に塗布した後、経時的にレセプター相を採取することで行った。

【結果・考察】デカン酸 14%以上リシン 5%未満の添加で液晶構造を有するヒドロゲルの形成が確認された。リシンとデカン酸の濃度が高くなるとヒドロゲルは固体としての性質が強くなった。また、リシンのみの添加量を増やすと固体としての性質が増加することからリシンがヒドロゲルの三次元構造を強固にする要因の一つと考えられる。IM の皮膚透過性を検討したところ、IM 懸濁液に比べてヒドロゲル製剤の方が flux の値は増加し、皮膚透過性が向上した。

P11-40

皮膚透過促進抑制剤としての両親媒性

ポリアルキルエチレン・プロピレンオキシド誘導体の効果に関する研究

○浅野 成美、金 麗、カダハム ウィサム、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大・薬)

Effect of amphiphilic polyalkylethylene · propylene oxide derivatives

as a permeation skin-penetration co-enhancer

○N. Asano, R. Kim, R. W. Kadhum, H. Todo, K. Sugibayashi

(Fac. Pharm. Sci., Josai Univ.)

【目的】アルキルエチレンオキシド (EO) およびアルキルプロピレンオキシド (PO) 誘導体は、ホモ結合、ブロック結合、ランダム結合することで分子量や親水疎水バランスの制御が可能であり、皮膚透過促進剤としての利用も期待されている。本研究では、分子量および構造 (直鎖型および多鎖型) の異なる EOPO 共重合体を用い、これらの脂溶性薬物の皮膚透過促進効果および他の透過促進剤との併用効果について調査した。

【方法】直鎖型および多鎖型構造を持つ分子量 1,000 および 3,000 の EOPO ランダム共重合体 (モル比率 50:50) を用い、種々濃度に調製した EO・PO 共重合体溶液からのフルルビプロフェン (FP) の皮膚透過促進効果を調べた。また、オレイン酸ナトリウム (SO) を併用し、FP の皮膚透過促進に及ぼす併用効果について応答曲面法を用いて解析した。なお、FP の皮膚透過量は、一度に最大 48 検体の評価が可能な多検体セルを用いて評価した。【結果・考察】EOPO 共重合体の単独適用では、FP の経皮透過促進効果が認められたものの、その効果は僅かであった。一方、SO との併用適用により FP の高い透過促進効果が確認でき、応答曲面法による解析結果から高い促進効果が得られる混合割合を見出すことに成功した。以上の結果から、EO・PO 共重合は他の透過促進剤の効果を高める皮膚透過促進補助剤として利用できる可能性が示唆された。

P11-41

ハニカムフィルムを支持体に用いた PSA テープの開発

○寄迫 優真¹、鈴木 貴雅¹、金松 俊宏²、山邊 敦美²、Wesam R. Kadhum¹、
藤堂 浩明¹、杉林 堅次¹
(¹城西大・薬、²(株)リコー)

Development of pressure-sensitive-adhesive tape with honeycomb film as a backing layer

○Sakisako.Y, Suzuki.T, Kanematsu.T, Yamabe.A, Kadhum.R.W., Todo.H, Sugibayashi.K
(Fac. Pharm.Sci., Josai Univ., RICOH Co.,Ltd.)

【目的】超高齢社会を迎え高齢者にも投与しやすい製剤設計が必要とされ、投与の簡便さや服薬管理のしやすさから皮膚適用製剤が注目されている。全身作用を期待する皮膚適用製剤は、PSA テープが主に用いられているが、貼付による蒸れや剥離による角層剥離は、皮膚刺激の原因の一つとして改善が望まれている。そこで本研究では、我々が開発したハニカムフィルムを支持体とした PSA テープ（以後、新型テープ）を用いて、市販製剤と製剤物性および角層剥離量などを比較することで新型テープの有用性を評価した。【方法】新型テープは、アクリル系粘着剤である Duro-tak 87-5216 をベーカー式アプリケーションにて展延して得られた粘着層に、貫通型もしくは非貫通型ハニカムフィルムを圧着することで調製した。調製したテープはボールタック試験にて粘着力を評価した。また、ヘアレスマウスへ製剤を貼付し、製剤剥離後の角質細胞剥離量、テープ剤剥離後の角層状態および貼付部位の TEWL 変化を調べた。さらに、各テープの透湿性を評価した。【結果・考察】粘着力試験および製剤貼付試験より、新型テープは市販品と同等の貼付力を示すことがわかった。また、新型テープは市販製剤と比較して、角質細胞剥離量が少なく、製剤剥離による TEWL 変化が小さいことがわかった。さらに、新型テープはいずれも高い透湿性を示した。以上より、ハニカムフィルムを支持体とする新型テープは、長時間貼付による蒸れや角層剥離により生じる刺激性の問題を軽減できる可能性が示された。

P11-42

人工ニューラルネットワークを用いた油性基剤からの有効成分皮膚透過性予測に関する研究

田村 麻衣¹、○車田深雪¹、元木 杏¹、内田 崇志²、佐野 友彦²、藤堂 浩明¹、
杉林 堅次¹
(¹城西大・薬、²花王株式会社・東京研究所)

Prediction of skin permeation of active ingredients from oil-bases using artificial neural network

M. Tamura¹, ○M. Kurumada¹, A. Motoki¹, T. Uchida², T. Sano², H. Todo¹, K. Sugibayashi¹
(¹Fac. Pharm. Sci., Josai University, ²Tokyo Research Lab., Kao Corporation)

【目的】皮膚適用製剤からの薬物の皮膚透過性は、薬物だけでなく適用製剤に含まれる水性成分や油性成分などの添加物の物理化学特性の影響を受けることから、添加物の選定は有効性や安全性に優れた製剤を設計するうえで非常に重要である。しかしながら、油性成分からの薬物の *in silico* 皮膚透過性予測に関する研究はほとんど見当たらず、現状では皮膚適用製剤の処方開発初期段階で薬物の皮膚透過性を考慮した油剤選択は困難である。予備検討として薬物や油剤の物理化学的特性、人工膜を介した薬物透過量や油剤の人工膜への取り込み量と薬物の油剤からの皮膚透過性との関係について線形回帰分析法による解析を行ったが、いずれも良好な相関が得られなかった。そこで本研究では、非線形回帰分析法である人工ニューラルネットワーク (ANN) に着目し、種々油剤からの薬物の皮膚透過性予測の可能性を検討した。【方法】常温で液体かつ分子量が 260-600、SP 値が 15-18 (J/cm³)^{0.5} の 18 種の油剤を選択した。また、モデル化合物としてカフェイン (CAF) を用いた。油剤からの CAF の食用ブタ皮膚透過量を調べ、その実測値を目的変数、油剤の特性値、油剤中の CAF 溶解度および油剤の角層取り込み量を説明変数として選択し、分析した。【結果・考察】ANN を用いることで、従来の線形解析法と比較して油剤からの有効成分の皮膚透過性を精度良く予測できた。今後、極性の異なる薬物や多種類の油剤を追加検討することで、本手法は動物実験を実施することなく有効性および安全性に優れた皮膚適用製剤の処方設計を可能にするものと考えられた。

P11-43

市販経皮吸収型製剤のコールドフローの評価

○宮崎 玉樹、阿曾 幸男、菅野 仁美、合田 幸広

(国立衛研)

Assessment of cold flow of commercially available transdermal drug delivery systems

○Tamaki Miyazaki, Yukio Aso, Hitomi Kanno, Yukihiro Goda

(National Institute of Health Sciences)

貼付剤のコールドフロー(CF)とは、製剤の縁あるいは剥離紙の切れ目から基剤がはみ出す現象であり、可塑性の粘着基剤が経時的に流動変形するために起こる。基剤のはみ出しは、外袋からの製剤の取り出しにくさと袋中への基剤の残存、投薬中の貼り位置のずれ、はみ出した基剤の他所への付着などの原因となる。これらの事象は、使用感の低下だけでなく薬物用量の減少につながることから、製剤品質を確保する上でCFの評価は重要である。米国薬局方では、経皮吸収型製剤の粘着性試験の一つにCFが取り入れられているが、試験法についての具体的な記述は無く、各製品に適切な方法で行うこととされている。直径十数ミリに打ち抜いた円形の貼付剤の剥離紙を剥がし、カバーガラス等に挟んで荷重をかけ、規定の温湿度条件下で一定時間保存後、支持体からはみ出した基剤の量を数値化する方法が、論文や学会発表として米国食品医薬品局から報告されている。そこで、これら既報を参考に、荷重を負荷した状態でのCFに影響を与える諸因子について検討を行った。CFの数値化は、二次元画像解析および重量法、HPLC法で行った。CFは、荷重を負荷した初期においては経時的に増加するが、やがて頭打ちとなる傾向を示した。CFは荷重が大きいほど、あるいは保存温度が高いほど発生しやすくなった。さらに、CFの度合いは、テフロンフィルムよりもテフロン加工したポリエステルフィルムで試料を挟んだ場合や、単位面積当たりの荷重は同一であっても試料の直径を小さくした場合に大きくなる事が判明し、試験に用いるフィルムの材質や試料のサイズもCFに影響を及ぼすことが明らかとなった。

P11-44

ワセリン軟膏の内部状態の解明と製剤学的特性への影響

○乙黒 沙織、芦塚 勇樹、竹花 裕貴、小澤 洋介

(マルホ株式会社 京都 R&D センター CMC 研究部)

Investigation of Internal State and Effect of Pharmaceutical Property of Petrolatum Ointment

○Saori Otaguro, Yuki Ashizuka, Yuki Takehana and Yosuke Ozawa

(Maruho Co., Ltd. Kyoto R&D Center CMC Research Laboratories)

【目的】ワセリンは直鎖、分岐鎖及び環状の炭化水素から構成され、皮膚外用薬における主要な基剤である。我々は、これまでにワセリンを主基剤とするワセリン軟膏の製剤学的特性と顕微鏡観察像が製造条件により変わることを報告した¹⁾。しかし、ワセリンに含まれる各炭化水素の組成や分布、内部状態と製剤学的特性に関する詳細は明らかとなっていない。そこで我々は、ワセリンに含まれる各炭化水素の組成や分布を科学的に評価する方法を検討し、製造条件によるワセリン軟膏の変化及び製剤学的特性への影響を確認した。【方法】サンプル調製：溶融したワセリンを65°Cで高速攪拌後に、低速攪拌で全体を混ぜながら冷却し、各設定温度に達した時点でサンプリングを行った。その後、攪拌を行わずに25°Cまで冷却し、攪拌停止温度の異なるワセリン軟膏を得た。評価：上記サンプルの製剤学的特性として、硬度、ブリーディング率等々を評価し、さらに顕微鏡、レーザーラマン顕微鏡及びガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)による分析を行った。【結果】攪拌停止温度により、観察像(ワセリン由来の針状結晶や球形凝集体の状態)、硬度やブリーディング率が異なった。また、レーザーラマン顕微鏡によるイメージング像では、固形及び液状成分由来の炭化水素の分布傾向が明らかとなり、針状結晶や球形凝集体は主に固形成分由来の炭化水素で構成されていることが分かった。さらに、ワセリン軟膏の連続相に占める液状成分の割合が多い場合にワセリン軟膏の硬度は低く、ブリーディング率が高くなることが示唆された。【参考文献】1) Yuki Ashizuka and Eijiro Horisawa, YAKUGAKU ZASSHI, 136(8), 1161-1169 (2016).

P11-45

葉酸修飾メチル-β-シクロデキストリンによるがん細胞選択的な ミトコンドリア機能障害を介した抗腫瘍効果

○本山敬一¹、山下有希^{1,2}、東大志¹、有馬英俊^{1,2}
(¹熊本大院薬、²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Mitochondrial Dysfunction-mediated Antitumor Activity with Folate-appended Methyl-β-cyclodextrin

○Keiichi MOTOYAMA¹, Yuki YAMASHITA^{1,2}, Taishi HIGASHI¹, Hidetoshi ARIMA^{1,2}
(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Program for Leading Graduate Schools
“HIGO Program”, Kumamoto University)

これまで当研究室では、葉酸修飾メチル-β-シクロデキストリン (FA-M-β-CyD) が葉酸受容体 (FR-α) 高発現がん細胞選択的に取り込まれ、オートファジー介在性の細胞死を誘導することを報告した。^{1,2} しかし、FA-M-β-CyD のオートファジー誘導機構の詳細は不明である。そこで本研究では、FA-M-β-CyD の FR-α 高発現がん細胞選択的なオートファジー誘導機構について検討した。FA-M-β-CyD はヒト口腔がん由来 KB 細胞 (FR-α (+)) に取り込まれた後、ミトコンドリアと一部共局在することが示された。また、FA-M-β-CyD は単離ミトコンドリアの膜電位を著しく上昇させ、ATP の産生を減弱させることが示された。さらに、FA-M-β-CyD は KB 細胞 (FR-α (+)) のミトコンドリア由来活性酸素種 (mtROS) の産生を増強させた。また、FA-M-β-CyD はミトコンドリア選択的オートファジー (マイトファジー) のマーカーである PINK1 の発現を誘導し、細胞内ミトコンドリア数を減少させることが示された。これらの結果より、FA-M-β-CyD はがん細胞選択的にミトコンドリアの機能障害を惹起し、マイトファジーを介した細胞死を誘導することが示唆された。また、興味深いことに、KB 細胞 (FR-α (+)) のミトコンドリア葉酸トランスポーター (MFT) を siRNA でノックダウンしたところ、FA-M-β-CyD によるオートファゴソームの形成が阻害されたことから、FA-M-β-CyD のマイトファジー誘導に、MFT の関与が示唆された。今後、FA-M-β-CyD のマイトファジー誘導機構について詳細に検討する予定である。

1) R. Onodera *et al.*, *Sci. Rep.*, 3, 1104-1113 (2013). 2) R. Onodera *et al.*, *Sci. Rep.*, 4, 4417, 1-8 (2014).

P11-46

ボロン酸修飾インスリンと糖鎖の相互作用を利用した血管内徐放化の試み

○大野由依、江川祐哉、三木涼太郎、関俊暢

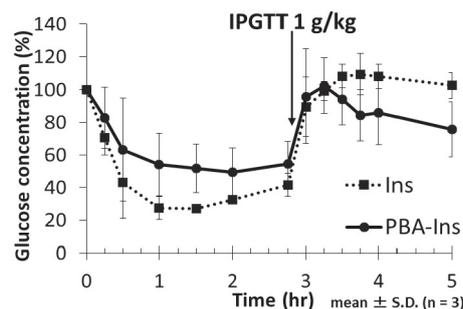
(城西大学薬学部)

Intravascular sustained release system utilizing the interaction between a boronic acid modified insulin and sugar chains

○Yui Ohno, Yuya Egawa, Ryotaro Miki, Toshinobu Seki

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

ボロン酸は糖などのポリオール構造を持つ化合物に特異的に結合することが知られている。我々は、インスリン (Ins) にフェニルボロン酸 (PBA) を修飾し (PBA-Ins)、赤血球あるいは血管内皮細胞などの糖鎖と PBA との相互作用を利用して、Ins の作用持続化を試みた。Wistar ラットにストレプトゾシンを 50 mg/kg で静脈内投与し、1 型糖尿病を誘発させた。そのラットを絶食後、Ins あるいは PBA-Ins を 5 IU/kg で静脈内投与し、その 2 時間 50 分後にグルコースを 1 g/kg で腹腔内投与した (IPGTT)。Ins 投与群では投与後 1.5 時間で血糖値が薬物投与前の 27% まで下降したのに対し、PBA-Ins 投与群では投与後 2 時間で 50% までと穏やかに下降した。その後の IPGTT により、両群で血糖値が上昇したが、Ins 投与群では血糖値が上昇したままであったのに対し、PBA-Ins 投与群では上昇した血糖値が再び下降した。この結果は、血管内で PBA-Ins が細胞糖鎖と結合することで分解を免れ、長時間薬効を示したことによると考えられた。



P11-47

クロドロン酸内包リポソームを用いた生体内マクロファージへの影響

○峯松秀希、北川寛之、平松由衣、山下泰典、大谷敬亨、安達昌城

(片山化学工業株式会社 R&D センター)

The effects of liposome-encapsulated clodronate to macrophages *in vivo*

○Hideki Minematsu, Hiroyuki Kitagawa, Yoshie Hiramatsu, Yasunori Yamashita,
Takayuki Otani, Masaki Adachi

(R&D division, Katayama Chemical Industries Co., Ltd.)

マクロファージは、食作用、抗原提示および炎症性刺激への免疫応答のみならず、腫瘍形成および個体の発生ならびに形態形成にも関与している事が近年分かってきており、様々な分野において研究が進められている。マクロファージの生体内における役割・影響等を調べる研究手法として、クロドロン酸内包リポソーム (C-Lip) が食作用を受ける事を利用して一時的にマクロファージを殺傷する方法が知られている。

C-Lip はマクロファージを一時的に殺傷する効果がある一方、投与後、体重の減少および活動低下が認められ、場合によっては死亡する。C-Lip の生体内への影響を調べるにあたり、腹腔内投与ならびに尾静脈内投与を行った正常マウスを用いて血液学的検査、血液生化学的検査および組織病理学的検査を行った。その結果、投与経路による違いがある事が示された。

そこで本大会において、投与経路の違いによる、粒子サイズ、投与量ならびに効果持続時間に対する影響について評価を行ったので報告する。また詳細な死因については、現在評価検討中である。

P11-48

生分解性多糖類ナノ粒子を用いた難水溶性薬物の内包可溶化

○金尾義治、明代卓也、田中哲郎、田口恭子

(福山大学薬学部薬物動態学研究室)

Nano-encapsulation of sparingly water-soluble drugs using biodegradable polysaccharides

○Yoshiharu Kaneo, Takuya Myoutai, Tetsuro Tanaka, Kyoko Taguchi

(Laboratory of Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University)

【目的】クラスターデキストリン (CDex) は、環状のデキストリン構造を持つ新規多糖である。バイオグリコーゲン (BioG) は、天然のグリコーゲンに類似し、食品成分として利用される。CDex (462 kDa) と BioG (3,000 kDa) は巨大分子であるにも関わらず、良好な水溶解性を示し、 α -1,4 結合を有するグルコースのポリマーであることから、 α -アミラーゼで容易に分解される。本研究では、これらの生分解性多糖に疎水基を導入し、形成する自己会合型ナノ粒子を用いて難水溶性薬物の可溶化を行った。

【実験】CDex と BioG にコレステリル基 (cho), ステアロイル基 (stearoyl) およびオレオイル基 (oleoyl) を導入して両親媒性の疎水化多糖を合成した。これらの疎水化多糖の自己凝集により形成されるナノ粒子を用いて、難水溶性薬物 amphotericin B (AmB) や all-trans retinoic acid (ATRA) の内包可溶化を検討した。【結果】CDex と BioG の粒子径は、16 nm と 23 nm であった。 α -アミラーゼを添加するといずれも分解されるが、CDex がより速く分解した。FITC 標識した CDex (FCDex) と BioG (FBioG) をラットに投与すると、FCDex は血中から尿中に速やかに排泄された。HPSEC を用いた解析では FCDex は血中で容易に低分子まで分解された。FBioG では血中滞留性が FCDex より高く、分解は緩やかであった。疎水化多糖はいずれも自己会合型のナノ粒子を形成し、AmB ではそれぞれ 15-20 w/w%, ATRA ではそれぞれ 4-10 w/w% を内包した。薬物の内包により、粒子径はそれぞれ約 20~30 nm となった。生分解性を有する疎水化多糖により、体内蓄積性のない高分子担体を用いたナノ粒子の調製が可能となった。

P11-49

細胞内封入性向上を目的とした抗がん薬の細胞内移行・排出特性の解析

○久米麻世¹、竹林裕美子¹、宮崎 誠¹、伊井正明²、永井純也¹

(¹大阪薬大 薬剤学研究室、²大阪医大 研究支援センター実験動物部門)

Analysis of Cellular Influx and Efflux of Anthracyclines to Improve Intracellular Entrapment

○Mayo Kume¹, Yumiko Takebayashi¹, Makoto Miyazaki¹, Masaaki Ii², Junya Nagai¹

(¹Laboratory of Pharmaceutics, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, ²Division of Research Animal Laboratory and Translational Medicine, Osaka Medical College)

【目的】近年、間葉系幹細胞ががんへの集積性やがん細胞の抑制効果を有することが注目されており、幹細胞をがん治療のためのツールとして利用することが試みられている。特に、幹細胞に抗がん薬を封入して投与することで、がん選択的に抗がん薬をデリバリーする試みがなされている。現在、当研究室では間葉系幹細胞の1つである脂肪幹細胞をDDSのツールとして最適化する研究を大阪医大と共同で進めており、脂肪幹細胞に封入する薬物としてアントラサイクリン系抗がん薬を候補としている。一方、アントラサイクリン系抗がん薬であるドキソルビシン(DOX)やピラルビシン(THP)はP-糖タンパク質(P-gp)などの排出トランスポーターの基質になるため、こうしたトランスポーターが細胞内封入性を規定する因子になることが想定される。本研究では、抗がん薬の細胞内封入性を向上させるための基礎的知見を得ることを目的として、P-gpや多剤耐性関連タンパク質MRPの発現や機能が認められるヒト培養腎上皮細胞HK-2を用い、DOXとTHPの細胞内移行・排出特性について比較解析した。

【方法】HK-2細胞は常法に従い培養した。DOXあるいはTHPの細胞内蓄積量およびefflux量は蛍光光度法によって評価した。タンパク定量はLowry法によって行った。

【結果】THPの細胞内移行量(50 μM, 2 h)は、同条件下のDOXに比べ、約10倍高かった。また、THPの細胞内蓄積量に対するP-gp阻害剤ベラパミルの影響は、DOXの場合の増加に比べ、その程度は小さかった。さらに、細胞内からのTHPのefflux量はごく初期の放出以降は測定した2時間までほとんど変化がなく、DOXが経時的に放出されることとは対照的であった。

【考察】細胞内に封入するアントラサイクリン系抗がん薬として、DOXに比べTHPがより細胞内に移行しやすく、細胞内滞留性も優れていた。ヒト脂肪幹細胞を用いた結果も報告する予定である。

P11-50

細胞送達キャリアとしての多機能性アルギン酸ビーズの開発

○松林信人、照喜名孝之、服部祐介、大塚誠

(武蔵野大薬)

Development of multifunctional alginate beads as cell delivery vehicles

○Makoto Matsubayashi, Takayuki Terukina, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】生体の自己再生能力を活かすために、幹細胞等を用いた細胞療法が徐々に実現されている。我々は、骨欠損部において骨芽細胞を生体内で安定に長期間機能することが可能な細胞送達キャリアの粒子設計を行った。アルギン酸はCa²⁺などの二価カチオンでゲル化するが、Na⁺存在下ではゾル化する。この性質を利用し、アルギン酸ビーズ内部からCa²⁺供給源である各種リン酸カルシウムコーティング粒子(シンバスタチン(SIM)含有PLGAナノ粒子及びマイクロ粒子)を封入し、薬物徐放可能で病態応答性のあるアルギン酸ビーズの細胞送達キャリアとしての有用性を*in vitro*において評価した。【方法】SIM封入PLGAマイクロ及びナノ粒子はそれぞれO/W水中乾燥法及び水中拡散法を用いて調製後、高濃度疑似体液(SBF)中に浸漬し、各種リン酸カルシウムコーティングPLGA粒子を得た。骨欠損部での病態応答性を評価するために、正常状態及び低Ca²⁺血漿環境のモデルとして、それぞれ疑似体液(SBF)及びリン酸生理緩衝液(PBS)中でのSIMの溶出挙動を*in vitro*評価した。【結果と考察】走査型電子顕微鏡及びX線結晶回折の結果から、リン酸カルシウムコーティングした各PLGA粒子が得られたことが示唆された。次に、各PLGA粒子を封入したアルギン酸ビーズをSBF中で溶出試験を行った結果、アルギン酸ビーズは崩壊に時間を要した一方、PBS中では速崩壊性を示し、崩壊後はPLGAの粒子径に応じた溶出挙動に依存した薬物放出性を示唆したことから、病態応答性細胞送達キャリアとしての応用が期待される。

P11-51

骨再生足場材料への応用を目指した低温焼結 PLGA マイクロスフェアの開発

○沼口貴範、照喜名孝之、服部祐介、大塚誠

(武蔵野大薬)

Development of sintered PLGA microspheres for bone regeneration

○Takanori Numaguchi, Takayuki Terukina, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】近年、骨の自己再生能力を活かして欠損部の骨を再建する骨欠損部充填材料が開発されている。骨は破骨細胞と骨芽細胞のカップリングによるリモデリングの過程において、 Ca^{2+} を供給すると骨芽細胞の増殖が刺激されて、増殖・分化を促進する。 Ca^{2+} 供給源であるナノアモルファスハイドロキシアパタイト (nano-HAP) と、骨形成促進効果を有する Simvastatin (SIM) をポリ乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) に封入した nano-HAP・SIM 封入 PLGA マイクロスフェア (nano-HAP/SIM/PLGAMs) を調製し、低温焼結した足場材料の有用性を、*in vitro* において評価した。【方法】まず、HAP は $\text{Ca}(\text{OH})_2$ と H_3PO_4 を出発原料として湿式法にて調製した。調製後、nano-HAP の物性評価を行った。nano-HAP/SIM/PLGAMs を W/O/W エマルジョン法により調製・評価後、*in vitro* における SIM の溶出挙動を評価した。骨欠損部での病態応答性を評価するために、正常状態及び骨吸収環境のモデルとして、それぞれ疑似体液 (SBF) 及び酢酸バッファー (AB) 中での SIM の溶出挙動を評価した。【結果と考察】X 線結晶回折の結果から、nano-HAP 及び SIM は PLGA マイクロスフェア中に封入されていることが示唆された。次に、焼結した nano-HAP/SIM/PLGAMs を SBF 中で溶出試験を行った結果、徐放性を示した一方、AB 中では速放性を示したことから、病態応答性マテリアルであることが示唆された。以上の結果より、焼結した nano-HAP/SIM/PLGAMs は、骨リモデリングに調和可能な有機・無機ハイブリッドの骨再生足場材料として応用可能な材料であると期待される。

P11-52

化粧品への応用を目指した経皮吸収型抗酸化物質封入リポソームの開発

○柿崎 友里、石神 彩夏、永田 佳子、金澤 秀子

(慶應義塾大学 薬学部)

The development of the percutaneous absorption type liposome-encapsulated antioxidant for cosmetic applications

Yuri Kakizaki, Ayaka Ishigami, Yoshiko Nagata, Hideko Kanazawa

(Faculty of Pharmacy, Keio University)

【背景】現在、Drug Delivery System(DDS)におけるキャリアとして、リポソームを用いた製剤の開発が進められている。リポソームは生体との親和性が高く、皮膚浸透性が良いことから、化粧品への応用も期待されている。そこで本研究では、化粧品への応用を目的に、抗酸化物質を封入した経皮吸収型リポソーム製剤の開発を目指し検討した。

【方法】生体膜構成リン脂質であるホスファチジルコリン(卵黄由来)、コレステロール、フィトスタノールを用いて、 α -トコフェロールおよびアスコルビン酸 Na を封入したリポソームを作製した。さらに、リポソーム表面にキトサンを修飾した。Yucatan Micro Pig (YMP) 皮膚およびヒト 3 次元培養表皮を用いて、皮膚滞留性試験を行い、表皮中の α -トコフェロール量、アスコルビン酸 Na 量を測定した。

【結果・考察】皮膚滞留性試験の結果、YMP 皮膚、ヒト 3 次元培養表皮いずれにおいてもキトサン表面修飾リポソームを用いた場合に表皮中のアスコルビン酸 Na 量が増大した。一方、表皮中の α -トコフェロール量は差が見られなかった。このことから、キトサン修飾リポソームは水溶性抗酸化物質の浸透性を向上させることが示唆された。カルセイン封入リポソームを用いた場合においては、YMP 皮膚を用いた方が、表皮中のカルセイン量が増大することが示されている。今後、抗酸化物質封入リポソーム製剤に関しても同様の評価を行い、ヒト 3 次元培養表皮を用いた試験の妥当性について検討する。

P11-53

吸収促進能を有するリン脂質を構成脂質とした経皮吸収型リポソームの製剤設計

○岡田 明恵、Pajaree SAKDISSET、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大・薬)

Liposomal formulation design with phospholipids having skin permeation enhancement effect

○A. Okada, P. Sakdiset, H. Todo, K. Sugibayashi

(Fac. Pharm. Sci., Josai Univ.)

【目的】脂質二重膜構造からなる閉鎖小胞体のリポソームは、その構造が角質細胞間脂質のラメラ構造と類似し皮膚への高い親和性を有することから、すでに化粧品や医薬部外品などの皮膚適用製剤にも利用されている。しかしながら、皮膚透過促進能を有するリポソーム製剤の論理的設計に関する報告は少ない。そこで本研究では、リポソーム構成脂質自体が皮膚透過促進能を有するリポソームを調製して内封薬物の皮膚透過促進効果を調べた。なお、リポソーム構成脂質の皮膚透過促進能は high throughput screening (HTS) 法を用いて評価した。【方法】HTS を用いたリン脂質のスクリーニング：10 種類のリン脂質を選択し、プロピレングリコールと等張リン酸緩衝液の 1:1 混合溶媒に種々リン脂質を溶解させ、HTS 拡散セルを用いてリン脂質の透過促進能の有無を調べた。リポソーム調製法：薄膜法と凍結融解法を用いて調製した。物性評価：ゼータサイザーナノを用いて粒子径およびゼータ電位を測定した。各種リポソームの相転移温度を示差走査熱量測定にて測定した。また、濁度法によりリポソームの安定性を評価した。リポソーム製剤を用いた皮膚透過実験：縦型拡散セルを用いて、製剤適用 8 時間までの薬物透過量を調べた。【結果および考察】HTS にて皮膚透過促進能を有するリン脂質を構成成分とすることで透過促進能を有するリポソーム製剤が調製できた。一方、透過促進能を示さないリン脂質を構成成分としたリポソーム製剤でも、製剤自体が高い薬物内封率や高い負のゼータ電位を有する場合は透過促進能を示す場合が確認できた。これらの結果より、HTS のスクリーニング結果をもとにしたリポソーム製剤設計は有用であるものの、リポソーム製剤自体の物理化学的要因も考慮した製剤設計が重要であると考えられた。

P11-54

表皮ランゲルハンス細胞の活性化に対するマイクロニードルの長さの影響

濱鍛圭登¹、○木村聡一郎¹、江原悠香¹、田鎖惣一郎¹、森本雍憲²、上田秀雄¹

(¹城西大薬、²TTS 技術研究所)

Effect of microneedle length on activation of epidermal Langerhans cells

Keito Hamaka¹, ○Soichiro Kimura¹, Yuka Ehara¹, Soichiro Tagusari¹, Yasunori Morimoto², Hideo Ueda¹

(¹Fac. of Pharm. Sci., Josai Univ., ²Res. Inst. TTS Tech.)

【目的】我々は、表皮内に存在するランゲルハンス細胞 (LC) に対して、マイクロニードル (MN) 処理に伴う物理的刺激が、MHC class II および langerin の発現を増加させ、活性化した LC が角層側に樹状突起を延伸することを報告した。このことは、MN 処理により皮膚免疫機能が賦活化されることを示唆している。一方、物理的刺激の強度が LC の活性化に対してどのような影響を及ぼすかについては明らかになっていない。本研究では、MN による刺激強度の違いとしてニードル長さの異なる MN (500 μm と 300 μm) を用いて、表皮における langerin の発現および局在に対する影響について検討した。【方法】麻酔下雌性ヘアレスラットの左腹側部皮膚の一定の範囲を、ニードル長さ 300 μm および 500 μm のチタン製スタンプ式 MN を用いて処理した。MN 処理後、一定時間に皮膚を摘出し、表皮シートを調製して発現解析に用いた。免疫染色法により langerin を特異的に検出し、共焦点レーザー走査型顕微鏡で観察した。【結果・考察】X-Y 平面画像より、500 μm MN 処理したときの langerin 発現シグナルは MN 処理後 12 時間まで増加し、24 時間では減少した。500 μm MN 処理したときの langerin シグナル強度は、300 μm MN 処理に比べて顕著に高かった。この結果から、MN による皮膚への物理的刺激はニードル長さにより異なり、刺激強度が LC の活性化に影響を及ぼすことが明らかになった。以上のことから、MN 処理により LC の高い抗原捕獲能を得るためには、ニードル長さは皮内への抗原送達だけではなく、物理的刺激の観点からも重要な要因になるものと考えられた。

P11-55

Eudragit®E を用いた爪白癬治療ネイルラッカー製剤の評価と改良

○堀谷紘史¹、木村聡一郎¹、栗原卓季¹、太田百合菜¹、森本雍憲²、上田秀雄¹

(¹城西大薬、²TTS 技術研)

Evaluation and improvement of nail lacquer using Eudragit®E for treatment of onychomycosis

○Hirofumi Horitani¹, Soichiro Kimura¹, Takuki Kuwabara¹, Yurina Ota¹, Yasunori Morimoto², Hideo Ueda¹

(¹Fac. of Pharm. Sci., Josai Univ., ²Res. Inst. TTS Tech.)

【目的】ネイルラッカー製剤は、爪甲表面に高濃度で薬物を含有する被膜を形成するため、薬物の高い爪甲送達を期待できる。一方、欧米で市販されているネイルラッカー製剤の多くは、親油性高分子を基剤に用いているため、被膜を除去するために物理的な処理を必要とし、この作業は使用者にとって負担となっている。我々は、親水性高分子である Eudragit®E (Eud) を用い、水洗等で除去可能なネイルラッカー製剤の調製を試みてきた。本研究では、調製した Eud 含有試験製剤の使用感を明らかにすることを目的とし、ヒト官能試験において水洗で容易に除去可能な市販の化粧用マニキュア製品の使用感と比較、評価した。また、より良い製剤へと改良を試みた。【方法】城西大学生命科学研究倫理審査委員会の承認を得てヒト官能試験を実施した。本試験では Eud 含有試験製剤および化粧用マニキュア製品を使用していただき、塗りやすさおよび取り除きやすさについて調査した。【結果・考察】ヒト官能試験において、研究協力者が負担を感じることなく爪表面に塗ることができ、かつ取り除くことができる試験製剤は化粧用マニキュア製品のみであった。一方、Eud 含有試験製剤は塗りやすさは前者と同等であったものの、取り除きやすさについては研究協力者が苦痛を感じる 5 分間を上回った。そこで、ポリビニルピロリドン(PVP)を基剤に加えた結果、40°Cの石鹼水を用いた *in vitro* 実験では被膜除去に要する時間は、PVP の配合割合の増加に依存して除去時間が短縮された。以上のことから、Eud を用いた試験製剤に PVP を添加することにより、除去性に優れたネイルラッカー製剤の調製が可能になると考えられた。年会では、試験製剤からの爪甲への薬物送達についても報告する予定である。

P11-56

歯周組織再生剤「リグロス®歯科用液キット 600 µg, 1200 µg」の非臨床動態

石井邦和¹、古川明彦²、○今野 芳浩¹

(¹科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬物動態・安全性部、²科研製薬株式会社 信頼性保証部)

Nonclinical pharmacokinetics of periodontal tissue regeneration drug product (Regroth®)

Kunikazu Ishii¹, Akihiko Furukawa², ○Yoshihiro Konno¹

(¹Pharmacokinetics and Safety Department, Drug Research Center, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., ²R&D Quality Assurance Department, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.)

【目的・方法】科研製薬(株)は、遺伝子組換えヒト型塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) を有効成分とした日本初の歯周組織再生剤「リグロス®歯科用液キット 600 µg, 1200 µg」の承認を 2016 年 9 月に取得した。リグロス®は歯周組織欠損部投与時の液垂れを防止し、かつ多様な歯槽骨の欠損形状に対応できる粘稠性の外用液剤である。この粘稠性製剤は、ラット筋肉内投与したときに水溶液投与時よりも投与直後の血清中濃度が低い。この製剤について歯周組織欠損部投与したときの非臨床薬物動態 (イヌ：吸収、ウサギ：分布・代謝) を評価した。

【結果・考察】イヌ歯周組織欠損部に bFGF 製剤を投与したときのバイオアベイラビリティは 0.1%であった。ウサギの歯周組織欠損部に [¹²⁵I] 標識 bFGF 製剤を投与したときの、投与部位における放射能残存率は投与後 30 分で 97.7%、投与後 24 時間で 73.4%、投与後 7 日で 21.2%であった。更に投与後 21 日では放射能残存率が 0.2%に減少し、放射能の大部分が投与部位から消失することが確認された。投与部位及び甲状腺以外の主要組織の放射能分布率は最大で 0.6%と低かった。投与部位の放射能を分析した結果、未変化体の分子量に相当するものが多くを占めた。これらの結果から、歯周組織欠損部に投与された bFGF は投与部位に貯留し、全身移行性が低いことが明らかとなった。

P11-57

D/P システムを用いた塩基性化合物の制酸剤併用時の吸収性予測

○藤井義峰¹、竹山匠子¹、中村晃一²、片岡誠³、山下伸二³、高橋雅行¹

(¹第一三共 RD ノバーレ 分析研究部、²第一三共 薬物動態研究、³摂南大学 薬学部)

Application of D/P system to predict oral absorption of basic drugs coadministered with antacid

○Fujii Y¹, Takeyama S¹, Nakamura K², Kataoka M³, Yamashita S³, Takahashi M¹

(¹Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd., ²Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³Setsunan University)

【目的】胃の酸性 pH 環境で溶解し易く、小腸の中性 pH 環境で低溶解性となる塩基性化合物において、胃内での溶解性が吸収に大きく影響し、低胃酸症の患者や制酸剤併用時に経口吸収性が著しく低下する薬剤がある。Dissolution/Permeation system (D/P システム)は、溶解性・膜透過性を同時に評価することにより薬物のヒト経口吸収率(Fa)を良好に予測できる *in vitro* 評価系である。今回、経口吸収性に及ぼす胃内での溶解性の影響について、D/P システムを用いて吸収性が低下する原因の究明が可能であるか検証した。【方法】薬物：制酸剤併用時に吸収性が低下する Gefitinib, Erlotinib, Dasatinib、制酸剤の影響を受けない Imatinib を用いた。D/P システム：各化合物を疑似胃液中(pH 1.6, 5.0, 6.5)で 10 分間攪拌後、一定量を D/P システムの apical 側(絶食時の疑似腸液)に添加した。120 分後に apical 側ろ液および basal 側溶液中の化合物濃度を測定し、basal 側への透過率から Fa を予測した。【結果】D/P システムから予測した Fa は、Gefitinib, Erlotinib, Dasatinib では pH 1.6 の疑似胃液処理に比べて pH 5.0, 6.5 の疑似胃液処理により低下した。一方、Imatinib の予測 Fa は疑似胃液の pH に影響されず一定であった。これら予測された Fa の変動は臨床で報告されている制酸剤併用時の AUC 低下率を反映していたことから、制酸剤併用時の吸収性の低下は、胃内 pH の低下による胃内での溶解挙動が主要因と推察された。以上、D/P システムを用いた塩基性化合物の胃内 pH の影響による吸収性低下を予測できる新たな手法を確立した。

P11-58

ラットにおけるドーピング禁止物質 DMAA の体内動態特性解析

○小田 啓祐¹、松島 葵²、阿部 利央¹、寛田 司³、村上 照夫^{1,2}

(¹広島国際大学薬学部、²広島国際大学大学院薬学研究科、³寛田クリニック)

Pharmacokinetic behavior of DMAA, a prohibited doping material, in rats

○Keisuke Oda¹, Aoi Matsushima², Rio Abe¹, Tsukasa Kanda³, Teruo Murakami^{1,2}

(¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, ² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University, ³ Kanda Clinic)

【目的】1,3-ジメチルアミルアミン (DMAA) はスポーツの競技特性を上昇させる化合物として 2010 年に世界アンチドーピング機構により禁止物質として追加された。DMAA は塩基性の脂溶性化合物であるため、経口投与以外の方法においても吸収され尿中に検出される可能性が考えられるが、DMAA の吸収経路、血中動態、尿中排泄については情報が乏しい。本研究では DMAA の動態学的特性について検討した。【方法】ラットに DMAA を静脈内投与 (1 mg/kg)、経口投与 (2 mg/kg)、経皮投与 (5 mg/body) し、血漿中動態および尿中排泄量を解析した。生体試料中の DMAA は LC-MS/MS により測定した。【結果・考察】DMAA を静注した場合、血漿中濃度推移は二相性を示し、消失相における半減期は 107 min と算出された。一方、投与 6 時間後における尿中濃度は 25 µg/mL と高濃度であり、尿中排泄率は 6 時間で約 35%であった。In vitro 肝ミクロソームにおける代謝実験の結果から代謝はほとんど受けないことが確認されたため、残りの DMAA は組織に分布したか、もしくは他の経路から排泄されていると考えられた。経口投与時の AUC_{0-360 min} から算出したバイオアベイラビリティは 44%であった。皮膚に塗布したところ、投与 7 日後においても尿中に DMAA が検出され、投与量の 5%が尿中に検出された。以上より、DMAA は経口以外の経路からも容易に吸収され長時間尿中に検出されるため、ドーピング検査時にはこれらの可能性を考慮すべきである。

P11-59

PMAT 及び OCT1 の共安定発現系 MDCKII 細胞での atenolol の経細胞輸送

○三村佳久¹、保嶋智也¹、太田欣哉²、井上勝央³、湯浅博昭¹

(¹名市大院薬、²金城学院大薬、³東京薬科大薬)

Transcellular Transport of Atenolol in MDCKII Cells Stably Expressing PMAT and OCT1

○Y Mimura¹, T Yasujima¹, K Ohta², K Inoue³ and H Yuasa¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, ²Collage of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, ³School of pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【目的】atenolol の腸管吸収については、これまで単純拡散によると考えられてきたが、トランスポーターの関与の可能性が指摘されるようになった。当研究室での探索の結果、小腸 apical 膜での薬物取り込みへの関与の可能性が報告されている plasma membrane monoamine transporter (PMAT/SCL29A4) 及び organic cation transporter 1 (OCT1/SLC22A1) に atenolol の細胞内取り込み輸送活性が見出された。しかし、両トランスポーターの細胞膜局在及び機能について、未だ不明な点がある。そこで、本研究では basolateral 膜への局在の可能性も指摘されている OCT1が、apical 膜に局在する PMAT と連携して atenolol の経細胞輸送経路を構成している可能性を考え、検討を行った。【方法】FLAG 付加体のヒト PMAT (FLAG-PMAT) 及び GFP 付加体のヒト OCT1 (GFP-OCT1) を導入し、安定発現させた MDCKII 細胞を作製した。これを transwell 上で5日間培養を行って極性化細胞モデル系とし、³H]atenolol の経細胞輸送を評価した。また、GFP-OCT1及び蛍光免疫染色した FLAG-PMAT の細胞膜局在を検討した。

【結果・考察】FLAG-PMAT は apical 膜に局在していたが、GFP-OCT1は basolateral 膜に局在していた。一方、MDCKII 細胞の apical 側から basal 側への atenolol の経細胞輸送は、FLAG-PMAT の単独導入により著しく増大した。しかし、GFP-OCT1を共導入しても、それ以上の増大は見られなかった。また、GFP-OCT1の単独導入も、atenolol 輸送を増大させなかった。これらの結果から、PMAT は apical 膜での atenolol 取り込みに働き、その経細胞輸送において重要な役割を有していると考えられる。OCT1は basolateral 膜に局在しているが、細胞外への atenolol の排出輸送には働かないとみられ、atenolol の排出輸送には他のトランスポーターの関与の可能性が考えられる。

P11-60

内側血液網膜関門を介した cyanocobalamin 取り込み輸送機構

○久保義行、木下由梨、野上暁生、阿部 肇、井上将彦、赤沼伸乙、細谷健一

(富山大学 大学院医学薬学研究部 薬剤学研究室)

Mechanism of cyanocobalamin transport across the inner blood-retinal barrier

○Yoshiyuki Kubo, Yuri Kinoshita, Kagayaki Nogami, Hajime Abe, Masahiko Inouye, Shin-ichi Akanuma, Ken-ichi Hosoya

(Department of Pharmaceutics, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)

Vitamin B₁₂ は網膜機能に重要な栄養物の 1 つであり、その神経保護効果や欠乏による形態異常が報告されている。Vitamin B₁₂ の一種である cyanocobalamin は哺乳動物で生合成されないことから、循環血液から網膜への cyanocobalamin 供給に血液網膜関門 (blood-retinal barrier; BRB) の寄与が推測された。本研究では、内側血液網膜関門 (inner BRB) における cyanocobalamin 輸送機構の解明を目的とした。Cyanocobalamin を蛍光色素 Cy5 で標識した Cy5-cyanocobalamin を合成した。Inner BRB モデル細胞である TR-iBRB2 細胞 (条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞) における Cy5-cyanocobalamin 取り込みが transcobalamin 存在下において経時的増大を示した一方、transcobalamin 非存在下での Cy5-cyanocobalamin 取り込みは検出されなかった。Transcobalamin 存在下において、Cy5-cyanocobalamin 取り込みは細胞外 Ca²⁺枯渇条件下や cyanocobalamin や chlorpromazine 存在下において有意に阻害され、また、TR-iBRB2 細胞における局在解析では、GFP 標識化 transcobalamin (GFP-transcobalamin) と Cy5-cyanocobalamin が同様の局在性を示す結果となった。さらに、発現解析では TR-iBRB2 細胞における transcobalamin 受容体の発現が示された。以上の結果は、inner BRB における網膜への cyanocobalamin 供給に transcobalamin 受容体介在性エンドサイトーシスの寄与を示唆するものである。

P11-61

カクテル試験の1ポイント採血における血漿及び尿中代謝比とAUC比の関係

○渡邊龍矢¹、田中紫茉莉¹、内田信也¹、袴田晃央²、小田切圭一²、乾直輝²、渡邊裕司²、
並木徳之¹

(¹静岡県立大学薬学部実践薬学分野、²浜松医科大学医学部臨床薬理学講座)

Correlation between plasma metabolic ratios of CYP substrates at 1 sampling point or urine metabolic ratios and the AUC ratios in the cocktail method

○Tatsuya Watanabe¹, Shimako Tanaka¹, Shinya Uchida¹, Akio Hakamata², Keiichi Odagiri², Naoki Inui², Hiroshi Watanabe², Noriyuki Namiki¹

(¹School of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka, ²Hamamatsu University School of Medicine)

【目的】カクテル試験は、複数のシトクロム P450 (CYP) 基質薬物 (カクテル薬) を同時投与し、その薬物動態を検討して CYP 活性を *in vivo* で網羅的に評価する手法である。本研究では低侵襲かつ効率的な CYP 活性評価方法の確立を目的とし、CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 の基質薬物についてカクテル試験の各採血時刻における1ポイントの血漿中代謝比並びに尿中代謝比とそれらのAUC比との相関性を解析した。

【方法】解析には既報の caffeine, losartan, omeprazole, dextromethorphan, 及び midazolam を基質薬物とするカクテル試験の結果を用いた。血漿中と尿中薬物濃度データ (健康成人男性 32 名) を用い、AUC 比 (基質薬/代謝物) と血漿中代謝比 (MR_p、血漿中薬物/代謝物) 及び尿中代謝比 (MR_u、尿中薬物/代謝物) を算出した。

【結果・考察】カクテル薬投与後、全ての基質薬物において MR_p と AUC 比が強い正の相関を示す採血ポイントが存在し、投与後 3, 4, 6 hr のいずれかの時間で回帰直線の相関係数が最も高値を示した。さらに caffeine は、MR_u と AUC 比の間にも正の相関を示した ($r=0.743$, $p<0.001$)。また各採血時間における MR_p とそれらの AUC 比との間の相関係数の平均値は投与後 4 hr で最も高値を示した ($r=0.917$)。よって、投与後 4 hr の1ポイントの血漿中代謝比を用いることで、低侵襲的にカクテル試験を実施できると示唆された。

P11-62

血液脳関門輸送におけるプロプラノロール/プロトン交換輸送機構

○石野 美穂、密本 一樹、鈴木 直人、鈴木 豊史

(日本大学 薬学部 薬剤学研究室)

Mechanism of propranolol/proton antiport at the blood-brain barrier

○Miho Ishino, Kazuki Mitsumoto, Naoto Suzuki, Toyofumi Suzuki

(Nihon University, School of Pharmacy)

【目的】プロプラノロール (PRL) は片頭痛発作の発症抑制に有用であり、欧米ではその予防薬として推奨されている。PRL は高脂溶性の有機カチオン薬物であり、ラット Brain Uptake Index 法を用いた実験からその高い脳内移行性が報告されている。また、PRL の脳内取り込みは非標識 PRL やピリラミンによって 50~64%阻害されることが示されている。これまでに内側血液網膜関門における PRL 輸送はピリラミン輸送を担う低親和性輸送機構に一致することが示唆されている。本研究では、*in vitro* で PRL のラット血液脳関門 (BBB) 輸送機構の解明を目的とした。【方法】不活化ラット脳毛細血管内皮細胞株 (GPNT 細胞) を用いて、³H]PRL の取り込み輸送特性を種々の条件で検討した。【結果・考察】GPNT 細胞への³H]PRL 取り込みは、時間や温度に依存的であり、担体輸送に特徴的である飽和性を示した。この PRL 担体輸送は pH 依存性を示し、細胞外 pH の上昇で促進したが、その輸送は非標識 PRL の添加により著しく低下した。³H]PRL 取り込みは、ジフェンヒドラミンやピリラミンなどによって有意に阻害された一方で、既知の有機カチオン輸送担体の基質によって阻害されなかった。PRL の細胞内取り込みはエネルギー依存性を示し、細胞外 Na⁺及び膜電位依存性は示されなかった。細胞内 pH の上昇やプロトノフォア (FCCP) の添加によって、PRL 取り込みはどちらも顕著に抑制されたことから、この担体輸送システムは H⁺交換輸送であることが示唆された。以上、BBB における PRL 輸送は、既知の有機カチオン輸送担体とは異なる PRL/プロトン交換輸送体の関与が示唆された。

P11-63

マウス脳灌流法を用いたプロプラノロールの血液脳関門輸送機構の解明

○福田 光良、伊東 冨栄、鈴木 直人、鈴木 豊史

(日本大学 薬学部 薬剤学研究室)

Mechanism of propranolol transport at the mouse blood-brain barrier

○Mitsuyoshi Fukuda, Sae Ito, Naoto Suzuki, Toyofumi Suzuki

(Nihon University, School of Pharmacy)

【目的】プロプラノロール (PRL) は、高脂溶性の有機カチオン薬物であり、片頭痛発作の発症抑制に適用されている。ラット Brain Uptake Index 法を用いた解析から、 $[^3\text{H}]$ PRL の脳への移行性は高く、その取り込みは非標識 PRL やピリラミンにより 50~64%阻害されることが報告されている。また内側血液網膜関門においては、PRL 輸送にピリラミン感受性有機カチオン輸送担体の関与が示唆されている。本研究では、*in vivo* で PRL のマウス血液脳関門 (BBB) 輸送機構の解明を目的とした。【方法】マウス脳灌流法を用いて、 $[^3\text{H}]$ PRL の脳内取り込みに関する輸送特性を種々の条件で検討した。【結果・考察】 $[^3\text{H}]$ PRL の脳内取り込みは、灌流時間の延長や非標識 PRL 濃度の増加に依存的であり、担体輸送に特徴的である飽和性を示した。 $[^3\text{H}]$ PRL 輸送は灌流液の酸性側で抑制され、アルカリ側で促進される pH 依存性を示し、それらの輸送は非標識 PRL の添加により著しく低下した。ピリラミンやジフェンヒドラミンのようなカチオン性薬物は、 $[^3\text{H}]$ PRL の脳内取り込み輸送を有意に阻害したが、既知の有機カチオン輸送担体の基質はその輸送に影響を及ぼさなかった。灌流液に関して、 Na^+ フリー、 Na^+ と K^+ の置換や Na^+ と Li^+ の置換を検討したが、 $[^3\text{H}]$ PRL の取り込み輸送に変化は認められなかった。一方、灌流液に NH_4Cl を添加したところ、その輸送は約 30%有意に低下した。以上、BBB における PRL 輸送は、膜電位や細胞外 Na^+ に非依存的であり、逆向きの H^+ 勾配に依存したことから、分子実体は不明であるが、その機構として H^+ /有機カチオン交換輸送体の関与が示唆された。

P11-64

Labrasol[®]を用いた自己乳化型製剤による難溶性薬物の経口吸収改善 (2) :

吸収率の変動の抑制効果に関する製剤間比較

○大川拓也¹、南景子¹、東野晴輝¹、片岡誠¹、小林哲雄²、下赤宏昭²、山下伸二¹

(¹摂南大学薬学部 薬剤学研究室、²CBC 株式会社)

In vitro evaluation on oral absorption of poorly water-soluble drugs from SEDDS with Labrasol[®]

○T. Okawa¹, K. Minami¹, H. Higashino¹, M. Kataoka¹, T. Kobayashi², H. Shimoaka², S. Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²CBC Co., Ltd)

【目的】我々は前年会において Labrasol[®]を用いた自己乳化型製剤 (SEDDS) によって難溶性薬物 (フェノフィブラート, FEN) の経口吸収率が有意に上昇することを報告した。FEN は食事の影響によって吸収率が大きく変動することが知られている。そこで本研究では、SEDDS 製剤化による FEN の吸収率の変動の抑制効果に関して、D/P システムを用いた評価を試みた。【方法】絶食時および摂食時の消化管内モデル液 (FaSSIF_{mod}, FeSSIF_{mod6.5}) を適用した D/P システムを用いて各製剤 (SEDDS 製剤・微粉化製剤・ナノ粒子化製剤) からの、FEN の漿膜側への透過率を経時的に測定した。また製剤化効果を比較するために D/P システムへの添加量は全条件下で 1 mg (FEN として) とした。【結果・考察】製剤添加 2 時間後までの FEN の膜透過率は絶食条件および摂食条件下ともに SEDDS 製剤>>ナノ粒子化製剤>微粉化製剤の順となった。さらに 2 時間後の膜透過率からヒト経口吸収率を算出した結果 (絶食時、摂食時の順、カッコ内はその比)、SEDDS 製剤:65%, 92%(1.4)、微粉化製剤:29%, 43%(1.4)、ナノ粒子化製剤:44%, 72%(1.9)であった。したがって SEDDS 製剤の経口吸収改善効果により FEN の食事の影響を低減できることが示唆された。

P11-65

胃潰瘍モデルラットにおける薬物吸収に関する研究

○原 裕一、杉野雅浩、三木涼太郎、細谷 治、従二和彦、関 俊暢

(城西大学薬学部)

Study on absorption of drugs in model rats with gastric ulcer

○Yuichi Hara, Masahiro Sugino, Ryotaro Miki, Osamu Hosoya, Kazuhiko Juni, Toshinobu Seki

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【背景】胃に潰瘍を有する患者においては、それに関連して全身状態や消化管生理機能に変調し、それによって薬物の消化管吸収にも影響が生じることが考えられる。例えば、NSAIDs を多用するがん患者では、胃に傷害が生じ、それに伴って morphine (MOR) などの吸収に変化が生じることが懸念される。そこで本研究では、胃に潰瘍を生じさせたモデルラットを用い、それに伴う生理的機能の変化を評価するとともに、MOR を含めたモデル化合物の消化管粘膜透過性の変化を評価し、その両者の関係について考察した。【方法】酢酸胃漿膜適用潰瘍モデルの作成 麻酔下のラットを開腹し、胃を露出させ、腹側漿膜に氷酢酸または生理食塩液を 15 秒間接触させた。接触後閉腹して飼育した。摂食、飲水量の測定 摂食量、飲水量を 24 時間毎に測定し、胃漿膜表面処理の前後における飲水量と摂食量の変化を評価した。胃組織 in vitro 薬物透過試験 胃漿膜表面処理後 48、72、96 時間経過した個体について、胃を摘出し、拡散セルに腹側（処理部位）および背側（非処理部位）の胃組織を装着し、組織粘膜側に MOR 溶液を適用して MOR 累積透過量を測定した。小腸粘膜薬物透過実験 胃漿膜表面処理後 48、72、96 時間経過した個体について、空腸および回腸からの薬物吸収を各種方法で評価した。【結果・考察】胃漿膜表面の 15 秒間の氷酢酸処理により、胃粘膜に潰瘍の形成が確認された。胃漿膜表面処理後 24 時間の摂食量は有意に低下した。潰瘍形成部位、非形成部位で、MOR の胃粘膜透過性に変化は認められなかった。一方、小腸粘膜からの吸収性への影響は多様であり、複数の要因が関わっていることが推察された。

P11-66

プロドラッグ化による P-gp を介した膜輸送活性の変化と P-gp 強制発現細胞株におけるエステラーゼの発現亢進

○大浦 華代子、緒方 亮、今井 輝子

(熊本大学大学院薬学教育部)

Alternation of P-gp-mediated transport by prodrug and the upregulation of esterases in LLC-PK1 cell line overexpressing human P-glycoprotein

○Ohura K, Ogata R, Imai T

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University)

プロドラッグ開発にはエステル結合が多く利用されることが多く、官能基の修飾が輸送担体に対する親和性に影響することがある。本研究では、P-gp を阻害するが基質ではない fluphenazine (FPZ) をモデル親薬物に用いて、エステル化に伴う P-gp 認識性の変化について検討した。ブタ腎由来 LLC-PK1 細胞とヒト P-gp 過剰発現 LLC-GA5-COL300 細胞により FPZ のエステル誘導体 caproyl-FPZ の P-gp 輸送活性を評価した結果、caproyl-FPZ の efflux 比 ($P_{app, BL \rightarrow AP} / P_{app, AP \rightarrow BL}$) はヒト P-gp 過剰発現細胞で 2.4 倍と高く、P-gp により輸送されることが明らかとなった。FPZ は水酸基のエステル化によって P-gp の阻害剤から基質へと認識性が変わると考えられた。興味深いことに、caproyl-FPZ の加水分解は両細胞で異なっており、ヒト P-gp 過剰発現細胞で高い活性がみられた。ヒト P-gp 過剰発現細胞ではブタのカルボキシルエステラーゼ (CES)1 の発現の亢進が認められた。ヒト P-gp 過剰発現細胞は colchicine 含有の培地で培養されるが、colchicine はブタ CES1 の発現増加に影響しておらず、ヒト P-gp 遺伝子導入時の何らかの刺激によりブタ CES1 の発現が増大したものと考えられた。遺伝子組み換え培養細胞における代謝酵素の発現変動の報告は稀であり、評価系細胞を用いた実験において考慮すべき問題と考えられる。

P11-67

変形性膝関節症関節液中のパラオキシナーゼ-1 の定量と活性評価

○アカツイジュカ ダニエル¹、中川 祐良²、大浦 華代子^{1,2}、今井 輝子^{1,2}

(¹熊本大学薬学部、²熊本大学大学院薬学教育部)

Quantification of paraoxonase-1 and evaluation of its activity in the synovial fluid of osteoarthritis

○Akawwijuka D¹, Nakagawa Y², Ohura K^{1,2}, Imai T^{1,2}

(¹School of Pharm., Kumamoto Univ., ²Graduate School of Pharm. Sci., Kumamoto Univ.)

変形性膝関節症(OA)は関節軟骨が摩耗することで発症し、進行に伴って関節内部の滑膜に炎症が起き、滑膜・血液関門が破綻し、血漿成分が関節腔に流入するようになる。これまでOAの治療や診断には、滑膜細胞由来の成分の利用が考えられてきたが、未だ、確立されたものはない。関節液中には血漿成分も存在し、OA治療薬の効果に影響するとともに、病態の進行状況の把握に利用できる可能性がある。これまでに、OA患者の関節液をNative-PAGEで活性染色した結果、関節液に血漿由来の加水分解酵素のパラオキシナーゼ-1(PON1)、ブチリルコリンエステラーゼおよびアルブミンが存在することを明らかにした。本研究では、平均粒子径約10 nmのHDLに会合して存在するPON1に焦点をあて、OA患者の関節液中のPON1存在量および加水分解活性を測定し、X線画像診断により分類される病態グレード(Kellgren-Lawrence分類)との関係を検討した。PON1はパラオキシナーゼ活性やアシルエステラーゼ活性などの複数の異なる活性サイトを持ち、これらの活性は遺伝子多型によって異なる影響を受ける。PON1活性測定にはparaoxonを用い、アシルエステラーゼ活性測定にはphenyl acetateを用いて、それぞれの活性を測定し、PON1存在量、加水分解活性、さらにそれぞれの測定値の比を病態グレードによってプロットし、相互の関係性を検討している。関節液は治療目的で採取・廃棄されているが、その成分解析によって、関節液をOAの診断や治療に利用できる可能性がある。さらに、関節内滞留型のDDS製剤の開発のために、PON1が会合するHDLを分離定量し、HDLサイズと漏出の程度についても検討する予定である。

P11-68

サルカルボキシエステラーゼ2分子種の加水分解特性と臓器発現の個体差

○田中真織¹、井川佳之¹、大浦華代子¹、細川正清²、宇野泰広³、今井輝子¹

(¹熊本大学大学院薬学教育部、²千葉科学大学、³新日本科学)

Functional analysis of carboxylesterase 2 isozyme in cynomolgus monkey

○Tanaka M¹, Igawa Y¹, Ohura K¹, Hosokawa M², Uno Y³, Imai T¹

(Graduate School of Pharm. Sci., Kumamoto Univ.¹, Chiba Institute Sci.², Shin Nippon Biomedical Lab.³)

エステルプロドラッグの代謝には、カルボキシエステラーゼ(CES)が関与することが多い。カニクイザルは医薬品開発の非臨床試験における大動物として汎用されるが、小腸に発現が多いとされるCES2分子種についての詳細は明らかではない。我々は、CES2分子種の統一的な命名法を提案すると同時に、カニクイザル肝臓および小腸におけるmfCES2A分子発現の個体差を検討した。CES2分子として、ヒトにはhCE2のみが存在するが、サルにはmfCES2AからmfCES2Cの3種の酵素が存在し、さらにmfCES2Aには野生型のmfCES2Av1に加え、バリエーションのmfCES2Av2が存在することを明らかにした。mfCES2Av2はmfCES2Av1と10アミノ酸残基しか相違せず、そのうちの5残基はExon3に集中することが示された。Exon3の上流および下流領域を含む配列はmfCES2Bと同じ配列であることから、mfCES2Av2はmfCES2Av1とmfCES2BのIntron2~3の部分での遺伝子変換により生じたと考えられた。また、124頭のカニクイザルのゲノム解析の結果、インドシナ産のカニクイザルがmfCES2Av2を保有することが判明した。また、肝臓と小腸における発現変動を検討した結果、肝臓にはどちらか一方あるいは両者が発現するのに対し、小腸ではバリエーションmfCES2Av2が優先的に発現することが示された。一方、HEK293細胞に発現させた各酵素活性は、野生型とバリエーションで大きく異なるものの、*p*-nitrophenyl acetateと*p*-nitrophenyl butyrateの活性比が数倍異なるなど、基質認識性の若干の相違が観察された。

P11-69

有機カチオン輸送系に及ぼすアントシアニンおよびアントシアニジンの影響

○山崎智加、栢川真由美、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也

(大阪薬大 薬剤学研究室)

Effects of Anthocyanin and Anthocyanidin Pigments on Organic Cation Transport

○Satoka Yamasaki, Mayumi Masukawa, Yumiko Takebayashi, Makoto Miyazaki, Junya Nagai

(Laboratory of Pharmaceutics, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】当研究室では、植物色素であるアントシアニンおよびそのアグリコンであるアントシアニジンによる薬物トランスポーターへの影響について解析を進めている。これまでに、P-糖タンパク質(P-gp)基質であるローダミン123(Rho123)を用い、P-gp 活性に及ぼすアントシアニン[cyanidin-3-rutinoside(Cya-R), cyanidin-3-glucoside(Cya-G)]やアントシアニジン[cyanidin(Cya)]の影響について調べ、前者はP-gp 活性に影響しないが、後者はP-gp 活性を阻害することを細胞レベルで示した。本研究では、Rho123を用いて解析を進めた際に、その初期取り込み過程に及ぼす影響で新たな知見が得られたので報告する。

【方法】培養細胞はヒト腎近位尿細管上皮由来HK-2を用い、常法に従い培養した。基質にはRho123を用い、その細胞内蓄積を蛍光光度法により評価した。タンパク定量はBradford法により行った。

【結果】インキュベーション溶液に共存させたCyaはRho123の初期取り込み(5, 10分)には影響せず、120分の蓄積量を有意に増加させた。一方、Cya-RおよびCya-Gの共存はRho123の初期取り込みを有意に阻害した。Rho123の初期取り込みは有機カチオン輸送系阻害剤cimetidineによって濃度依存的に阻害された。また、Cya-RおよびCya-Gを前処理した場合においては、Rho123の初期取り込みは影響されなかった。

【考察】Rho123は有機カチオントランスポーター(OCT)の基質になることが報告されていることから、Cya-RおよびCya-GはOCT介在性輸送を阻害する可能性が示唆された。

P11-70

3次元培養ヒト表皮モデルの透過性試験代替膜としての可能性

○渡辺 新¹、藤堂 浩明¹、井上 貴暁¹、畑中 朋美²、杉林 堅次¹

(¹城西大・薬、²東海大・医)

Possibility of three-dimensional cultured human skin model as an alternative for skin in the permeation test

○A. Watanabe¹, H. Todo¹, T. Inoue¹, T. Hatanaka², K. Sugibayashi¹

(¹Fac. Pharm. Sci., Josai Univ., ²Sch. Med., Tokai Univ.)

【目的】*In vitro* 皮膚透過試験に用いるヒト皮膚や動物皮膚などの実皮膚の代替膜として3次元培養ヒト表皮モデル(以下、3D皮膚モデル)の利用が注目されている。最近の研究では3D皮膚モデル中の薬物代謝酵素の発現が報告されているが、我々は、エステル化合物の3D皮膚を介した皮膚透過では、主に未変化体のみが透過し、代謝物の透過は実皮膚と比較して有意に低値を示すことを明らかにしている。そこで、本研究では3D皮膚モデルホモジネートを用いた代謝実験によりエステル化合物の代謝挙動のヒト皮膚との差異を明らかにした。【方法】3D皮膚モデル: LabCyte EPI-MODEL 24を用いた。代謝実験: 種々濃度に調製した4種類のエステル化合物、サリチル酸メチル(MS)、4-ニトロ安息香酸メチル(MNB)、ニコチン酸エチル(EN)およびアセチルサリチル酸(ASA)の溶液を酵素源である3D皮膚モデルホモジネートにそれぞれ加え37°Cでインキュベートした後、生成した代謝物量をHPLCによって測定した。その後、Michaelis-Menten式を用いて代謝パラメータ(K_m , V_{max})を算出した。【結果・考察】ASAを除きMS、MNBおよびENはミカエリスメンテン式に従った代謝挙動を示した。MNB、MSおよびENのいずれの場合も、 V_{max}/K_m 値はヒト皮膚から得られた値よりも低値を示した。この結果より、3D皮膚モデルを用いてエステル化合物の*in vitro* ヒト皮膚透過性を予測する場合には、未変化体および代謝物の透過性をそれぞれ過大評価および過小評価する可能性があると考えられた。

P11-71

ヒト大腸がん細胞株 HCT116細胞の遊走能、浸潤能に及ぼすオキサリプラチン 長期処置の影響

○東野春佳、細川美香、田中章太、上田久美子、岩川精吾

(神戸薬科大学薬剤学研究室)

Effect of long-term oxaliplatin treatment on the migration and invasion activity of human colon cancer cell line HCT 116 cells

○Haruka Higashino, Mika Hosokawa, Shota Tanaka, Kumiko Ueda, Seigo Iwakawa

(Department of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】ヒト大腸がん細胞株 SW620 細胞においてオキサリプラチン (L-OHP) の長期処置による L-OHP 耐性獲得に伴い、遊走能及び浸潤能が亢進し、上皮間葉転換 (EMT) が誘導されていることを当研究室では認めた。本研究ではヒト大腸がん細胞株 HCT116 細胞を用いて L-OHP の感受性及び遊走能・浸潤能、EMT 関連因子の発現量に及ぼす L-OHP 長期処置の影響を検討した。【方法】ヒト大腸がん細胞株 HCT116 細胞に対し L-OHP 濃度を 12.8 μM まで段階的に上昇させ 145 日間処置した。L-OHP の感受性は WST-8 assay、遊走能及び浸潤能は Transwell Migration and Invasion assay により評価した。タンパク質は Western blot 法、microRNA (miRNA) の発現量は real-time PCR により解析した。【結果・考察】L-OHP の長期処置により L-OHP に対する IC₅₀ 値が約 37 倍上昇した L-OHP 耐性 HCT116 細胞が得られた。この細胞の遊走能・浸潤能は有意に亢進した。EMT 関連因子の miR-200a 発現量は control と比べ減少し、E-cadherin 及び他の miR-200 ファミリー等の発現量に変化は認められなかった。したがって、HCT116 細胞では SW620 細胞と異なり、L-OHP 耐性獲得による遊走能・浸潤能の亢進には EMT の関与は乏しいことが示唆された。

P11-72

ヒト大腸がん細胞株 HCT116細胞によるデシタビンのリン酸化に及ぼす 抗がん剤の影響

○福田美沙希、上田久美子、田中章太、細川美香、岩川精吾

(神戸薬科大学薬剤学研究室)

Effect of anticancer drugs on the phosphorylation of decitabine by human colon cancer cell line HCT 116 cells

○Misaki Fukuda, Kumiko Ueda, Shota Tanaka, Mika Hosokawa, Seigo Iwakawa

(Department of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】当研究室ではこれまでに、HCT116 細胞において、デシタビン(DAC)の細胞内取り込みが抗がん剤シタラビン、ゲムシタビンにより阻害されること、デオキシシチジンキナーゼ(dCK)のノックダウンにより DAC の細胞内取り込みが低下することを報告した (日本薬学会第 136 年会)。DAC は dCK によりリン酸化されることから、DAC のリン酸化に対するこれら抗がん剤の影響について検討した。

【方法】HCT116 細胞から凍結・融解により抽出した細胞質タンパクを、³H]-DAC と抗がん剤を含む緩衝液と反応させたのち、イオン交換ろ紙(Whatman DE-81)を用いてリン酸化された DAC を分離した。また、recombinant dCK タンパクと³H]-DAC を反応させ、薄層クロマトグラフィーにより DAC と DAC モノリン酸化体を分離した。それぞれの放射活性は、液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果・考察】HCT116 細胞から抽出した細胞質タンパクによる DAC のリン酸化は、シタラビン及びゲムシタビンにより約 20%まで低下した。また recombinant dCK タンパクによる DAC のリン酸化も、シタラビン及びゲムシタビンにより約 20%まで低下した。したがって、シタラビン及びゲムシタビンによる DAC 取り込み阻害は、dCK による DAC のリン酸化を阻害したことによることが示唆された。

P11-73

舌癌の治療を目的とした熱応答性ゲル化リポソームの初期検討

○杉山 育美、宮田 雅貴、佐塚 泰之

(岩手医大・薬)

Development of the thermosetting gel liposome for therapy on tongue cancer

○Ikumi Sugiyama, Masaki Miyata, Yasuyuki Sadzuka

(School of Pharm., Iwate Med. Univ.)

【目的】舌癌の多くは扁平上皮癌であることより、腫瘍部位への局所投与後、投与部位にて制がん剤が滞留できることが有用であると考えられる。しかしながら、液体での投与はリンパ管や血管への速やかな移行により頻回投与や大量投与が必要となる。そこで、本研究では液状で投与後、体温によりゲル化・滞留する製剤による治療および所属リンパ節での転移予防を目的に、薬物をリポソームに内封した熱応答性ゲル化リポソームの初期検討を行った。【方法】熱応答性ゲルの調製にはメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、マクロゴール 4000 を用い、配合比率を変化させることによりゲル化する温度を調整した。リポソームは Bangham 法で調製した。ゲル化の物性評価は鋼球を使用した落球粘度試験法により測定した。生体内でのゲル化評価では、マウス背部皮下にサンプルを投与し、3 分後に投与部位の製剤を回収し、その重量より製剤の滞留性を判定した。【結果および考察】熱応答性ゲルは 33℃までは粘性の変化が認められなかったが、34℃より徐々に粘度が増大し、落下時間より算出した粘度は 35.5℃で 95.9 mPa・s、36.5℃では 144.8 mPa・s であった。37℃では強固にゲル化したため測定不可能であった。熱応答性ゲルとリポソームを混合した場合も同様にゲル化が認められ、投与部位での滞留が期待された。これらゲルをマウス皮下に投与した結果、生理食塩液投与群の 2 倍の重量が残存しており、速やかにゲル化することが示唆された。また、熱応答性ゲルは常温下に置くことにより速やかに液化する可逆的な性質を有していた。以上の結果より、ゲル化リポソームの物性は舌癌に対し有効性を示すと考えられた。

P11-74

ミチグリニド口腔内崩壊錠(グルファスト® OD 錠)の臨床製剤学的評価

○野神 優月¹、外山 真衣¹、柏倉 康治¹、田中 紫茉莉¹、袴田 晃央²、小田切 圭一²、
乾 直輝²、内田 信也¹、渡邊 裕司²、並木 徳之¹

(¹静岡県立大学薬学部、²浜松医科大学医学部)

Evaluation of orally disintegrating tablets of mitiglinide (GLUFAST® OD) in clinical pharmaceuticals

○Yuzuki Nogami¹, Mai Sotoyama¹, Yasuharu Kashiwagura¹, Simako Tanaka¹, Akio Hakamata², Keiichi Odagiri², Naoki Inui², Shinya Uchida¹, Hiroshi Watanabe², Noriyuki Namiki¹

(¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Hamamatsu University School of Medicine)

【目的】口腔内崩壊錠 (OD 錠) はアドヒアランス向上などの臨床的機能性を有することで注目される。OD 錠を臨床使用する場合、その服用性や一包化調剤への適合性など臨床製剤学的特性の評価は重要である。本研究では新規に開発されたミチグリニド OD 錠 (グルファスト® OD, GF-ODT) の服用性および臨床製剤学的特性を明らかにすることを目的とした。

【方法】物理的および官能的マスクング (甘味料、フレーバー) を組み合わせた GF-ODT (10 mg) の服用性について健康成人を対象とした味覚官能試験で評価した。さらに GF-ODT を自動錠剤分包機により一包化調剤し錠剤物性について検討した。

【結果・考察】GF-ODT の服用性を評価したところ、物理的マスクング単独では苦味の抑制のみが認められたが、物理的マスクングと官能的マスクングを併用することで、苦味の抑制と総合服用感の向上が認められた。また、GF-ODT の硬度と崩壊時間はそれぞれ 43.2 N と 21.7 秒であり、良好な錠剤物性を有すると考えられた。自動錠剤分包機による 5 回繰返し分包においても GF-ODT に調剤上問題となるような破損は認めなかった。以上、GF-ODT は薬物の苦味が軽減された良好な服用性、ならびに臨床使用上問題のない物性を有すると考えられた。

P11-75

茶葉飲料中のカテキンと医薬品間における不溶性複合体形成に関する検討

○岩永 一範¹、今西 優貴²、橋本 浩明²、竹林 裕美子²、宮崎 誠²、永井 純也²

(¹大阪薬大 臨床薬学教育研究センター、²大阪薬大 薬剤学研究室)

Formation of an insoluble complex between drugs and catechins in tea-based beverages

○K. Iwanaga¹, Y. Imanishi², H. Hashimoto², Y. Takebayashi², M. Miyazaki², J. Nagai²

(¹Education and Research Center for Clinical Pharmacy, ²Laboratory of Pharmaceutics, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】近年のセルフメディケーションの推進に伴い、医薬品間のみならず、服薬時における医薬品と飲料間の相互作用についてもより一層注意を払う必要がある。当研究室では、ドネペジル塩酸塩 (DNP) を茶葉飲料と混合すると、DNP と茶葉飲料中のカテキンが不溶性複合体を形成し、DNP の溶解性が顕著に低下することを明らかにした。また、シプロヘプタジン塩酸塩 (CHH)、ケトチフェンフマル酸塩 (KF) についても茶葉飲料との混合により、溶解性が低下することを示したが、そのメカニズムについては明らかではない。そこで、本研究では、DNP-カテキン間における不溶性複合体の形成に及ぼす CHH および KF の影響について検討を行うことにより、茶葉飲料との混合時における CHH および KF の溶解性低下メカニズムについて考察を行った。

【方法】茶葉飲料中に含有されるカテキンのうち、以前の検討において DNP の溶解性を最も大きく低下させたエピガロカテキンガレート (EGCg) を使用した。サンプルチューブ内に最終濃度が 1.0 mM になるように DNP を単独あるいは CHH, KF とともに一定量秤取した (CHH, KF の最終濃度はいずれも 1.0 ~ 8.0 mM) 後、1.0 mM EGCg 含有ギ酸緩衝液 (pH=5.0) を添加した。15 分間攪拌した後、遠心分離を行い、得られた上清中の DNP 濃度を測定することにより溶解した DNP 濃度を算出した。

【結果・考察】DNP に EGCg を共存させると、DNP の溶解性は EGCg 非存在時と比較して約 30%程度に低下した。さらに CHH あるいは KF を共存させると、それらの添加濃度に依存して EGCg による DNP の溶解性低下効果は減弱した。これは、DNP-EGCg 間で生じる不溶性複合体が、他の薬物により阻害を受ける様式で形成されていることを示している。以上より、CHH および KF を茶葉飲料に混合した際の溶解性低下は DNP と同様、カテキンとの不溶性複合体の形成が関与している可能性が示唆された。

P11-76

炭酸カルシウムを用いた透湿性保護軟膏の機能性評価

○麻野美幸、宮寄靖則、内野智信、賀川義之

(静岡県立大学 薬学部 臨床薬剤学分野)

Functional evaluation of breathable protective ointment containing calcium carbonate

○Miyuki Asano, Yasunori Miyazaki, Tomonobu Uchino, Yoshiyuki Kagawa

(Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

[目的]我々は、軟膏基剤に炭酸カルシウム結晶 (CaCO₃) を加えることで、皮膚の不感蒸泄を妨げず外界刺激物質から皮膚を保護する透湿性保護軟膏を開発してきた。CaCO₃ を一定量以上加えると、軟膏中に細孔が形成され透湿性を示すと考えられるが、その閾値およびメカニズムは不明である。本研究では閾値の算出およびメカニズムの解明を目的とし、CaCO₃ 含量変化に伴う軟膏の機能性の変化を調査した。

[方法]軟膏基剤に白色ワセリン(プロペト®)を用い、CaCO₃ を 7.5~22.5v/v%含有する軟膏を調製した。調製した軟膏は、撥水性を微小水滴の接触角測定、透湿性を水蒸気の透過速度測定、展延性をスプレッドメーターによる降伏値の算出により評価した。また、軟膏表面を示差走査型電子顕微鏡 (SEM) で撮影し、画像解析により CaCO₃ の分散状態および面積分率を求めた。

[結果・考察]撥水性は CaCO₃ 含量が増加すると直線的に減少し、22.5 v/v%のとき 114° を示した。水蒸気の透過速度および降伏値は、CaCO₃ 含量 15~17.5 v/v%間で大きく増加し、22.5 v/v%のとき各々 6.36 g/m²/h および 10166 dyne/cm² を示した。SEM 観察から、CaCO₃ の面積分率は 17.5 v/v%で大きく上昇していた。これらの結果より、透湿性および展延性の大きな変化は軟膏中の CaCO₃ がパーコレートすることにより生じ、パーコレーション閾値が CaCO₃ 含量 15~17.5 v/v%にあることが示唆された。

P11-77

大きさの異なる錠剤における取り扱い性の評価

○石坂優佳¹、柏倉康治¹、早川佳之¹、伊藤讓²、内田信也¹、並木徳之¹

(¹静岡県立大学薬学部実践薬学分野、²レーベンプラン・レモン薬局)

Evaluation of the ease of handling of tablets with different sizes

○Yuka Ishizaka¹, Yasuharu Kashiwagura¹, Yoshiyuki Hayakawa¹, Yuzuru Ito², Shinya Uchida¹,
Noriyuki Namiki¹

(¹Department of Pharmacy Practice & Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Leben-Plan Lemon Pharmacy)

【目的】錠剤の大きさはその服用性と使用性に大きく影響する。一般に小さい錠剤は服用しやすいものの、握みにくく、特に手指機能が低下した高齢者ではより錠剤の取り扱いが困難になる場合がある。しかしこれまでに直径の小さな錠剤についての使用性を定量的に明らかにした報告はない。本研究では、各種の大きさの錠剤を製し、それらの取り扱い性について検討した。

【方法】直径2~8 mmの7種類のプラセボ錠を被検薬剤とした。高齢患者6~12名(79.5 [68-90]歳、中央値[範囲])を対象に、シャーレに入れた各被験薬剤10錠を30 cm離れた投薬カップへ移動させ、要した時間を測定し、錠剤の取り扱い易さについて最も困難な場合を100としたvisual analogue scale (VAS)により評価した。また、一般市民90人(65.0 [17-83]歳)を対象に、被検薬物の実物大の写真を用いたアンケートにより、飲み込み易さと握み易さについての印象を5段階で評価した。

【結果・考察】錠剤移動に要した時間は、錠剤の直径が増加するに従い32.8秒から22.2秒へと短縮したが、5 mm以上では差異は認めなかった(19.8~20.7秒)。同様に、取り扱いのVAS値は錠剤の直径が大きくなるにつれて低下したが、5 mm以上では大きな差異は認めなかった。またアンケートでは飲み込み易さと握み易さはそれぞれ直径6 mm以下と4 mm以上で問題ないとの印象が得られた。以上の結果、錠剤の取り扱い性は直径の増加に伴い低下するが、4~5 mm以上であれば容認されると示唆された。

P11-78

シロドシン口腔内崩壊錠(ユリーフ®OD錠)の臨床製剤学的評価

○鈴木 綾恵、外山 真衣、柏倉 康治、田中 紫茉莉、内田 信也、並木 徳之

(静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府 実践薬学講座)

Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Silodosin (URIEF® OD) in Clinical Pharmaceutics

○Ayae Suzuki, Mai Sotoyama, Yasuharu Kashiwagura, Shimako Tanaka, Shinya Uchida, Noriyuki Namiki

(Department of Pharmacy Practice and Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

【目的】口腔内崩壊錠(OD錠)は、嚥下障害救済だけでなくアドヒアランス向上など様々な臨床的機能性を有することでも注目される。OD錠の臨床使用を想定した場合、硬度や崩壊時間などの錠剤物性に加え、一包化調剤への適合性や服用性など臨床製剤学的特性の検討が必要となる。本研究では新規に開発されたシロドシンOD錠(ユリーフ®OD, UR-OD)について、UR-ODの服用感を味覚官能試験により評価した。さらにUR-ODの臨床使用を想定した状況下での臨床製剤学的評価を行った。

【方法】健康成人を対象とした味覚官能試験を行い、visual analogue scaleを用いてUR-ODの総合服用感を評価した。次に全自動錠剤分包機Xana-1360(TOSHO)によりUR-OD(2および4 mg)の一回量調剤(分包)を行い、錠剤表面の破損、硬度および崩壊時間を測定した。さらに、分包後のUR-ODを30℃、56%RHおよび75%RHの条件下で28日間保存し、経時的に硬度と崩壊時間を測定した。

【結果・考察】味覚官能試験の結果、シロドシンOD錠に甘味料のみを添加した製剤と比べて、チョコレートおよびバニラの香料を添加した製剤(UR-OD)は良好な総合服用感を示した。分包前のUR-ODの硬度および崩壊時間は30 N以上かつ30秒以内であった。全自動分包機による分包後の錠剤において、調剤上問題となるような破損は認められなかった。また分包後、30℃、56%RH条件下で28日間保存したところ、大きな錠剤物性の変化は認められなかった。以上の結果、本製剤は下部尿路症状を有する前立腺肥大症患者のアドヒアランスを改善し、治療効果およびQOLを向上できるものと期待される。

● 一般演題(ポスター) ●

5月13日(土)

示説時間

奇数番号 9:00~10:00

偶数番号 10:00~11:00

ポスター会場
(ホール棟 B1F 第1展示場)

P13-01

ラマン分光法による角層細胞間脂質モデルの有用性評価

○藤井 美佳^{1,3}、我藤 勝彦^{2,3}、久田 浩史³、井上 元基³、深水 啓朗³

(¹株式会社ミロット、²アステラス製薬株式会社、³明治薬大)

Evaluation of intercellular lipid model of the stratum corneum by Raman spectroscopy

○Mika Fujii ^{1,3}, Katsuhiko Gato ^{2,3}, Hiroshi Hisada ³, Motoki Inoue ³, Toshiro Fukami ³

(¹Milott Cosmetic Corporation, ²Astellas Pharma Inc., ³Meiji Pharmaceutical University)

【目的】化合物の経皮吸収には、角層中の細胞間脂質を経由する Intercellular route の寄与が大きいことが知られており、細胞間脂質と化合物間との相互作用を明らかにすることは、化合物の経皮吸収性を予測する上で重要である。本検討では、角層細胞間脂質モデル(脂質モデル)を調製し、この脂質モデルの相互作用評価系としての有用性を検証した。相互作用評価には、水による影響を受けにくく、かつ非破壊測定が可能なラマン分光法を用いた。【方法】脂質モデルの組成は Watanabe らの報告¹⁾を基に、セラミド5 (26.5 mol%)、コレステロール (13.9 mol%)およびパルミチン酸 (59.6 mol%)とし、クロロホルム/メタノール混液に溶解して使用した。この溶液を96 ウェルプレートに分注し、乾燥させて重量3.5 mg/ウェルの脂質モデルを調製した。この脂質モデルに各種容量の pH 5.0 の D₂O を加え 35°C で 1 h 静置し、脂質モデルが水和する最適な D₂O 量をラマン分光法にて確認した。水和した脂質モデルに各種経皮吸収促進剤を加え、脂質モデルとの相互作用をラマン分光法により評価した。【結果および考察】脂質モデルに D₂O を 40 μL 以上加えると、2500 cm⁻¹ 付近に緩慢なピークが出現したことから、脂質モデルが水和したことを確認した。水和した脂質モデルに経皮吸収促進剤としてジメチルスルホキシドを加えると、2882 cm⁻¹ と 2848 cm⁻¹ のピーク強度比が濃度依存的に減少することが確認された。これはヒトの角層細胞間脂質で報告されている挙動と同様であり、当脂質モデルは細胞間脂質-化合物間の相互作用評価モデルとして有用であることが示唆された。1) Watanabe *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 58(3) 312-317 (2010)

P13-02

確認試験におけるラマン分光法の実用性に関する研究

○久田浩史¹、佐久間発¹、井上元基¹、小出達夫²、深水啓朗¹

(¹明治薬大、²国立衛研)

Study on practicality of Raman spectroscopy in the field of material identification

○Hiroshi Hisada¹, Hajime Sakuma¹, Motoki Inoue¹, Tatsuo Koide², Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²The National Institute of Health Sciences.)

【目的】日本の PIC/S 加盟が承認された平成 24 年 7 月 1 日以降、ラマン分光法は非接触・非破壊の測定が可能な分析手法であることから全個数の受入れ確認試験に導入されつつある。本研究では日本薬局方 (JP) に収載されている原薬、製剤(顆粒剤)および医薬品添加剤を用いて、ラマン分光法が ICH-Q2 の求める特異性を有する分析手法であること明らかにし、医薬品の確認試験法としての実用性について検討した。【方法】試料は JP 収載の原薬 9 種類、添加剤 11 種類および製剤 2 種類を用いた。原薬に関しては結晶多形の判別についても検討した。ラマンおよび赤外吸収スペクトル (IR) は、携帯型ラマン分光計 (Progeny、リガク) および ATR (全反射装置) を搭載した FT-IR 装置 (FT/IR-4100、日本分光) を用いて測定した。【結果および考察】IR 測定が確認試験として規定されている原薬および添加剤について検討した結果、ラマンスペクトルにおいても医薬品の構造に由来する特徴的な散乱ピークが認められた。また、IR およびラマン測定ともにスペクトルから結晶多形の識別が可能であった。製剤に関する検討では、主薬含量が 10%程度であれば、IR およびラマンスペクトルのいずれにおいても原薬に由来するピークを観察することができた。これらの製剤の確認試験は紫外可視吸光スペクトルで行うことになっているため、本測定で得られたラマンスペクトルの方がピークの分解能が高く、特異性に優れていることが明らかとなった。以上の結果より、ラマン分光法は、医薬品の確認試験として十分な特異性を有し、非接触・非破壊で迅速な測定が可能であることから、高い実用性が示唆された。

P13-03

プローブ型低波数ラマン分光器によるコクリスタル形成のモニタリング

○井上元基¹、久田浩史¹、小出達夫²、深水啓朗¹

(¹明治薬大、²国立衛研)

Monitoring of cocrystal formation using probe-type low-frequency Raman spectrometer

○Motoki Inoue¹, Hiroshi Hisada¹, Tatsuo Koide², Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²National Institute of Health Sciences)

【目的】低波数ラマン分光スペクトルは格子振動に由来した結晶形固有の情報が得られることから、これまでに著者らはプローブ型低波数ラマン分光器が結晶転移のモニタリングに有用であることを報告した¹⁾。本研究ではコクリスタル形成のモニタリングを目的とし、リアクションクリスタリゼーション法で形成される異なる化学量論比のコクリスタルを低波数ラマン分光法により分析した。

【方法】1:1 ならびに 2:1 からなるカルバマゼピン-4-アミノ安息香酸のコクリスタルをモデルとして選択した。低波数領域測定用ノッチフィルターと 853 nm 励起レーザーからなるプローブ型低波数ユニット(Ondax 社製)を Kaiser 社製ラマン分光器(WorkStationTM)に換装することで低波数ラマンスペクトルを得た。なお、反応の解析には Kaise 社製 HoloReact に搭載されているアルゴリズムを使用した。

【結果・考察】カルバマゼピン、4-アミノ安息香酸およびエタノールを所定量混合し、1:1 ならびに 2:1 コクリスタルのモニタリングを行ったところ、いずれも反応開始 5 分程度で 1:1 コクリスタルに由来する 44、75、122、175 cm⁻¹、2:1 コクリスタルに由来する 32、40、57、82、101、171 cm⁻¹ にピークを有するスペクトルが確認された。コクリスタル同士の識別能を検討するため、1:1 コクリスタルが生成した懸濁液中に、4-アミノ安息香酸およびエタノールを加えて 2:1 コクリスタルが生成する組成とし、攪拌時のモニタリングを行った。反応開始直後 1:1 コクリスタルに由来するスペクトルが確認され、時間経過に伴い 2:1 コクリスタルに由来するスペクトルへと変化し、3 時間程度で転移が完了することが確認された。1) Inoue et al., *Org. Process Res. Dev.*, **21**, 262-265 (2017)

P13-04

PXRD 法による結晶多形の定量・検出限界の検討

乾 昌路

(住友化学 健康・農業関連事業研究所)

The study on QL/DL of pharmaceutical polymorphs using PXRD method

Masamichi Inui

(Health & Crop Sciences Research Laboratory Sumitomo Chemical Co.,Ltd)

【目的】先発医薬品における物質特許の期間満了後、ジェネリック(GE)医薬品の登録・販売が開始される。このときに PLCM を目的とした結晶形特許が残っている場合がある。つまり物質特許は特許満了し結晶形特許は期限内のため、GE 医薬品メーカーは他の結晶形を用いて GE 医薬品の登録・販売を開始することになる。このときに GE 医薬品に特許結晶形が混入しているかどうか判断基準が明確になっていない。そこで本報告では、PXRD 法による結晶多形の定量方法を用いた判断基準を提案する。

※PLCM : Product Life Cycle Management の略

【方法】ピラジナミドの α 型、 δ 型結晶を用いて数種類の混合試料を作製し、PXRD 法を用いて定量データを収集した。次に、選択配向の影響を低減するために多相リートベルト解析法を用いて α 型と δ 型の質量分率を算出した。そして、ICH-Q2B に基づいて検出限界・定量限界値を見積った。

【結果】ピラジナミド α 型と δ 型結晶を使って、多相リートベルト解析法を用いた結晶多形の定量について検討した結果、ピラジナミド δ 型の検出限界 0.25%、定量限界 0.75%の結果を得た。選択配向のある針状結晶であっても、結晶多形が混入しているか微量でも明確に判断できることがわかった。

P13-05

分析前処理自動化システム (LAS) の開発

○松岡慶宏、酒井憲一、山村尚弘、前田裕之、上野誠二、古賀明子

(中外製薬(株) 生産工学研究部)

Development of laboratory automation system: sample pretreatment

○Y. Matsuoka, K. Sakai, H. Maeda, T. Yamamura, S. Ueno, A. Koga

(Production Engineering Dept (Formulation Technology), Chugai Pharmaceutical co., ltd)

【目的】従来、製剤の HPLC 分析には、サンプルの前処理が必要であり、多大なリソースを要していた。また、高活性化化合物を含むサンプル処理においては、作業者の暴露に対する安全性を考慮する必要がある。そこで、サンプル前処理を全自動で行うことをコンセプトとしたシステム (LAS-Laboratory Automation System) を開発し、その性能を評価した。【方法】LAS は、液体分注、攪拌、ろ過、希釈ユニット、およびサンプル搬送用ロボットハンドで構成した。7種の溶媒(水、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、THF、DMSO)を用いて、液体分注機の分注精度(RSD)を評価した。アセトアミノフェンをモデル化合物とし、一連の前処理操作をLASおよびマニュアルで行い、定量誤差の比較を行った。また、LASの封じ込め性能評価として、乳糖水和物を用いて暴露量を測定した。【結果】各種溶媒の1.5~10 mL分注時のRSDは0.00~0.90%であった。LASおよびマニュアルで前処理した試料の定量値の相対誤差はそれぞれ-1.28~0.47%、-1.50~0.72%であった。LAS稼働時の暴露量は、いずれのサンプリングポイントでも0.03 µg/m³未満であり、優れた封じ込め性能を有していることが確認された。【結論】本LASは、従来のマニュアル法に劣ることのない定量誤差をもって、分析前処理操作を自動化できた。また、優れた封じ込め性能により、高活性化化合物を含む試料の前処理に適用可能であることを確認した。本LASを用いることで、分析業務の効率化と高活性化化合物への暴露リスク低減が可能となり、医薬品開発における効率性の向上と作業安全に貢献すると考える。

P13-06

近赤外スペクトルによる攪拌造粒工程のリアルタイムモニタリング； -水分添加量と攪拌速度が顆粒粒子径に与える影響-

○小柳敬太¹、上野明紀¹、服部祐介²、大塚誠²

(¹株アーステクニカ、²武蔵野大・薬)

Real-time monitoring of agitating granulation process by near infrared spectrum;

- Influence of moisture content and agitating rate on granule particle size -

○Keita Koyanagi¹, Akinori Ueno¹, Yusuke Hattori², Makoto Otsuka²

(¹Earthtechnica Co.,Ltd., ²Musashino University)

【目的】造粒工程における水分量や造粒品の粒子径は、錠剤や顆粒の品質に大きな影響を与える重要な要素である。攪拌造粒中の水分量や粒子径をモニタリングすることは、Process Analytical Technology (PAT)の観点から製品の品質管理に繋がる。本研究では、攪拌造粒工程における近赤外(NIR)スペクトルの測定・解析を行い、添加水分量や攪拌速度が顆粒特性に与える影響を評価・予測した。

【方法】無水乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースを用い、試料量は500 gとした。攪拌造粒機は、ハイスピードミキサ(LFS-GS-2J型, Earthtechnica Co.,Ltd.)を用いた。造粒条件のうち、混合時間、造粒時間、練合時間、チョップ回転数を固定し、滴下水分量、アジテータ回転数を変化させた。ハイスピードミキサでの全工程に対してNIR(MPA, Bruker-Optics)を用いて継続的に測定し、得られたスペクトルについて解析ソフト(Pirouette, ジーエルサイエンス株)を用いて解析した。

【結果・考察】攪拌造粒時の滴下水分量が大きいほど、NIRスペクトルから得た水の吸光度が増大した。更に、造粒によってNIRスペクトルのベースラインがプラス方向に変動した。滴下水分量、アジテータ羽根の周速と粒子径についての相関関係を調査し、それらとスペクトルとの関係性について部分最小二乗法(PLS)により、検量モデルを作成した。得られたPLS検量モデルにより、攪拌造粒工程における水分量、粒子径を監視することが可能であることが示された。

P13-07

低波数ラマン分光用プローブを用いた Cocrystal の製剤製造中 *in-situ* モニタリング

○大瀧 高志¹、田邊 佑太²、小嶋 隆史¹、三浦 賢¹、池田 幸弘¹、小出 達夫³、深水 啓朗²
(¹武田薬品工業株式会社、²明治薬科大学、³国立医薬品食品衛生研究所)

In-situ monitoring of cocrystals on formulation manufacturing processes using low-frequency Raman probe

○Takashi Ootaki¹, Yuta Tanabe², Takashi Kojima¹, Masaru Miura¹, Yukihiro Ikeda¹, Tatsuo Koide³ and
Toshiro Fukami²

(¹Takeda Pharmaceutical Company Ltd., ²Meiji Pharmaceutical University, ³National Institute of Health Sciences)

近年の製剤開発では、製剤の重要品質特性に影響を与える原薬及び添加剤の特性ならびに製造中の湿度及び混合時間などの工程パラメータの適切な設定が求められている。それに伴い、様々なプロセス分析技術 (PAT) ツールを適用したリアルタイム分析による適切な品質管理が盛んに行われている。

本研究では、近赤外分光法や通常領域 (200-4000 cm⁻¹) でのラマン分光法と比較して結晶格子の振動や分子間振動の情報に鋭敏であり、結晶形についてより高い識別能を持つ低波数領域 (10-200 cm⁻¹) のラマン分光法 (LF-Raman) を用いた *in-situ* モニタリングを検討した。Furosemide/Nicotinamide cocrystal (FRS/NCT CC) をモデル薬物とした系において、FRS/NCT CC 水懸濁液の *in-situ* モニタリングの結果から、LF-Raman スペクトルの経時変化が確認され、湿式製造時の解離リスクが示唆された。続いて、実際の流動層造粒工程の *in-situ* モニタリングでは、LF-Raman スペクトルの経時変化は確認できず、実製造プロセスでは解離を引き起こす可能性は低いと推察された。流動層造粒工程では水の噴霧と並行して乾燥も行うため、製造環境中の水分量が低値で推移したためと考えられた。以上のことから、懸濁液及び流動層造粒工程の *in-situ* モニタリングに LF-Raman プローブは適用可能であり、錠剤製造工程中の cocrystal を検出できる PAT ツールとしての有用性が示唆された。

P13-08

親水性高分子を用いたクラリスロマイシン準安定形結晶含有造粒物の調製

Preparation of granules containing metastable crystal of clarithromycin by melt granulation

○渡邊 美笛¹、岩尾 康範¹、野口 修治²、木村 晋一郎¹、板井 茂¹

○Miteki Watanabe¹, Yasunori Iwao¹, Shuji Noguchi², Shin-ichiro Kimura¹, Sigeru Itai¹

(¹静岡県立大学 薬学部、²東邦大学 薬学部)

(¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Faculty of Pharmaceutical Science, Toho University)

【背景】近年我々は、14 員環マクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシン (CAM) の準安定形結晶 Form I に、脂肪酸等の疎水性賦形剤を添加・加熱することで、通常、150°C の加熱で相転移し得られる安定形結晶 Form II を、50-80°C 付近の低温域においても生成できることを見出した。これは、Form I が溶融した賦形剤中へ一度溶解し、その後 Form II 結晶が析出したことに起因すると考えている。この現象を逆に利用し、Form I が溶解しにくい親水性賦形剤を用いて造粒を行えば、相転移を起こさずに、Form I 造粒物が得られると思われるが、これまで Form I 造粒物を調製できた例はない。本研究では、親水性高分子ポリエチレングリコール (PEG) を用いて、攪拌溶融造粒法による Form I 含有造粒物の調製を試みた。【方法】熱溶融結合剤として、親水性高分子 PEG 10000 (PEG10k) を、比較のため、疎水性賦形剤ステアリン酸を用いた。Form I 及び Form II と結合剤を混合し、攪拌溶融造粒法により造粒物を調製した。得られた造粒物は結晶形、粒子表面形状、薬物放出特性を評価した。【結果・考察】Form I / ステアリン酸を用いた造粒においては、Form II のみ含有する造粒物が得られたのに対し、Form I / PEG10k を用いた造粒物は一部 Form I を含有しており、薬物放出は Form II を出発物質とした造粒物よりも遅延した。Form I 含有造粒物に溶媒を滴下し表面を観察したところ、粒子表面に結晶が観察されたことから、これらの結晶の析出が Form I 造粒物からの CAM の溶出を抑制したと考えている。

P13-09

非晶質固体分散体の溶解挙動解析のための数理モデルの構築と評価

○平井 大貴¹、岩尾 康範¹、木村 晋一郎¹、野口 修治²、板井 茂¹

(¹静岡県立大学 薬学部、²東邦大学 薬学部)

Mathematical model to analyze the dissolution behavior of amorphous solid dispersion

○Daiki Hirai¹, Yasunori Iwao¹, Shin-ichiro Kimura¹, Shuji Noguchi², Shigeru Itai¹

(¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Toho University)

【目的】薬物の非晶質固体分散体化は難溶性薬物の溶解性改善に有用な手法として広く用いられている。しかしながら、非晶質状態の薬物は溶解過程において、過飽和の溶液濃度となった後に、結晶の析出により安定形結晶の溶解度に漸近する挙動を示すため、この溶解過程を詳細に理解することは、非晶質固体分散体の過飽和維持能等を評価する上で有用であると考えられる。そこで、本研究では過飽和を伴う溶解現象について数理モデルを構築し、モデルを用いて安定形結晶の析出速度定数や固体分散体中の薬物溶解度について解析を試みた。【方法】薬物にイブプロフェン (IB)、ポリマーにポリビニルピロリドン (PVP) を用い、これらをエタノールに溶解後、減圧乾燥させることで固体分散体を調製した。調製した固体分散体について溶出試験を行い、経時的にバルク溶液中の薬物濃度を測定した。この測定結果をモデル式に当てはめ、安定形結晶の析出速度定数 (k_c) や実測不可能な固体分散体の薬物溶解度 (C_M) 等のパラメーターを算出した。さらに、ポリマーの種類や比率、薬物を変更したサンプルについても同様に検討を行い、種々のパラメーターに及ぼす影響について評価した。【結果・考察】構築したモデル式は、過飽和の過程を経て安定形結晶の溶解度に漸近するという非晶質固体分散体の溶解挙動とよく一致した。また、モデル式への当てはめにより、組成の異なる各固体分散体についてパラメーターを算出し、比較したところ、ポリマー比を大きくすることで C_M および k_c は増加した。このことから、ポリマー比の増加に伴い溶解度は増加するものの、結晶の析出は速やかに生じることが示唆された。さらに、IB/PVP 比が 1/5 の固体分散体では、安定形結晶に比べ約 2 倍の溶解度を示すことが明らかとなった。以上より、本モデルを用いることで各製剤の溶解性の差異を定量的に評価できた。

P13-10

固体分散体における可溶化添加剤の迅速処方スクリーニング

○長谷川千紘、豊田修平、酒井憲一、山村尚弘、前田裕之、上野誠二、古賀明子

(中外製薬 生産工学研究部 (製剤技術))

High-throughput formulation screening of solubilization excipients in solid dispersion

○C. Hasegawa, S. Toyoda, K. Sakai, T. Yamamura, H. Maeda, S. Ueno, A. Koga

(Chugai Pharmaceutical, Production Engineering (Formulation technology))

【目的】これまでに固体分散体 (SD) の迅速処方スクリーニング (HTFS) システムを構築してきた (1-3)。原薬 (API) と高分子の 2 成分 SD に、3 成分目の可溶化剤を加えることで、溶解度が向上する処方の探索および最適化に、本技術を適用し、その有用性を検証する。【実験】API に Gefitinib (Gef) を用いた。高分子は 2 成分 SD において溶解度が異なる PVPK30 (PVP)、HPMCAS-MF (AS)、Eudragit L100 を用いた。可溶化剤は、アミノ酸、糖類、界面活性剤、有機酸等計 40 種を用いた。溶出試験液には FaSSIF を用いた。【結果】Gef:AS:可溶化剤=1:2:3 で調製した 3 成分 SD の溶解度は、Gef:AS=1:2 の 2 成分 SD に対して、酒石酸で約 4.7 倍、グルタミン酸 (Glu) で約 3.7 倍、TPGS で約 3.1 倍であった。同様に、PVP を用いた 3 成分 SD では、酒石酸で約 12.5 倍、イソアスコルビン酸で約 10.1 倍、リンゴ酸で約 9.5 倍、Eudragit を用いた 3 成分 SD では、酒石酸で約 27.3 倍、Glu で約 14.7 倍、ラウリル硫酸ナトリウムで約 11.8 倍となった。また、AS の 3 成分 SD において、Glu の増加 (Gef:AS:Glu=1:2:6) もしくは AS の増加 (Gef:AS:Glu=1:5:3) により溶解度は低下した。一方、他の可溶化剤を用いた際には、添加比率の影響は Glu とは全く異なる挙動を示した。【結論】3 成分 SD では、高分子種によって優れた可溶化効果を示す可溶化剤の種類および組成が異なっており、網羅的な迅速スクリーニングを行う本 HTFS システムは、複雑な挙動を示す処方の最適化に有用なツールであることが明らかとなった。[(1) 柴田ら 薬剤学会第 30 年会、(2) 安崎ら 薬剤学会第 31 年会、(3) Sakai et al. 2016AAPS]

P13-11

添加剤による共結晶の溶出改善とそのメカニズムの考察

○山下博之¹、Calvin Sun²

(¹アステラス製薬株式会社 物性研究所、²ミネソタ大学 薬学部)

Dissolution profile improvement of cocrystals by excipients and consideration of the mechanism

○Hiroyuki Yamashita¹, Calvin Sun²

(¹Analytical Research Laboratories, Astellas Pharma Inc., ²College of Pharmacy, University of Minnesota)

共結晶は原薬の溶解性改善手法の一つとして注目されている。しかし、共結晶の溶解度とそのフリー体や水和物に対して高すぎると、溶出時に Diffusion layer において即座にフリー体や水和物の結晶に転移し、結果として溶出性を改善できないことがある。カルバマゼピン-ニコチンアミド共結晶 (CBZ-NCT) とカルバマゼピン-グルタル酸共結晶 (CBZ-GLA) の2つの共結晶は同程度に溶解度が高く、水中でカルバマゼピン二水和物 (CBZ dihydrate) として析出することが知られていた。これらの2つの共結晶に対し、添加剤を用いた溶出性の改善を試みた。まず、結晶化阻害高分子のスクリーニングを実施し、Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate (HPMCAS) が CBZ dihydrate への結晶阻害能が最も高いことがわかった。2つの共結晶と HPMCAS の物理的混合物を調製し、Intrinsic dissolution rate (IDR) を使って溶出プロファイルを評価した。その結果、HPMCAS の添加により、CBZ-NCT では溶出性が改善した。一方、CBZ-GLA では CBZ dihydrate への転移が進み、溶出性の改善が見られなかった。CBZ-GLA と CBZ dihydrate の結晶構造の高い相溶性がその理由と考えられた。次に、coformer 自体をそれぞれの共結晶と物理的に混合すると、その溶出性が改善することがわかった。CBZ-NCT においては NCT 分子の Common coformer effect による CBZ dihydrate への転移抑制で、CBZ-GLA では GLA 分子の Hydrotropic solubilization による CBZ 分子の可溶化効果で、それぞれ異なるメカニズムで溶出性が改善されたと考えられた。

P13-12

3成分湿式練合による難水溶性薬物の微粒子化

○谷村信爾¹、小阪和徳¹、村上慶行¹、山本久美子¹、高島英夫¹、井澤直人¹、片井寛明²、東頭二郎²、森部久仁一²、友田寛¹

(¹協和発酵キリン株式会社 生産本部 CMC 研究センター、²千葉大学大学院薬学研究院)

Micronization of poorly soluble drug by wet kneading with water soluble polymer and surfactant

○Tanimura S.¹, Kosaka K.¹, Murakami Y.¹, Yamamoto K.¹, Takashima H.¹, Izawa N.¹, Katai H.², Higashi K.², Moribe K.², Tomoda Y.¹

(¹CMC R&D center, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【目的】難水溶性薬物を界面活性剤/水溶性高分子と共に湿式練合し、難水溶性薬物の溶出性を改善できることを見出している。本研究では攪拌造粒機で処理した3成分湿式練合物中の難水溶性薬物が微粒子化していることを明らかにした。【方法】①ロフィリン、②グリハソクナミド又は③トトラコナールをラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) と共に攪拌造粒機を用いて対粉約 20wt% の水を添加して湿式練合後、乾燥した (処方比率 薬物:SLS:HPC=1:0.05:0.4)。練合物を水懸濁後に、0.8 及び 0.45 μ m 孔径のフィルター通過薬物量、粒子径、結晶性を評価した。溶液 ¹H-NMR により分子間相互作用も評価した。【結果】難水溶性薬物を SLS/HPC と共に湿式練合した場合、SLS/HPC の一方のみと比べ、通過薬物量が最も多かった。フィルター通過薬物量は①72%、②64%、③73%(0.8 μ m 孔径)、①51%、②50%、③50%(0.45 μ m 孔径)であり、当該薬物の界面活性剤/水溶性高分子との微粒子形成が確認できた。さらに、粉末 X 線回折、溶液 ¹H-NMR 測定により、水中分散したロフィリン微粒子は結晶性を示し、微粒子表面への SLS 分子の吸着が示唆された。

P13-13

pH 依存性高分子を用いた pH 非依存的な溶解特性を有する固体分散体の設計

黒田 伸孝

(杏林製薬株式会社 CMC 研究所)

Improving of the pH-independent dissolution characteristics of a solid dispersion with pH-dependent polymers

Nobutaka Kuroda

(CMC Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co.)

【目的】固体分散体は難溶性薬物の溶解性改善手段として用いられるが、非晶質薬物の再結晶化による製剤の品質・吸収性低下に影響を与える可能性がある。この再結晶化を抑制するために吸湿性の低い pH 依存性のある非水溶性高分子が選択されることがあるが、高分子が溶解せず薬物溶出を阻害して予期せぬ薬効低下が生じる要因となりうる。本研究は、pH 依存性の溶解特性を持つ高分子が最適である難溶性化合物 (Compound A) をモデルにして、数種の高分子を配合することで、pH 非依存的な溶出性を有する固体分散体を調製した。【方法】①固体分散体の調製には噴霧乾燥法を用い、種々の高分子をスクリーニングした。②pH 依存性のある非水溶性高分子の存在下、数種の高分子を配合して pH 非依存的な溶出性を有する固体分散体の調製を行った。【結果・考察】pH 依存性のある非水溶性高分子の存在下でも、製剤の分散性を向上させる機能性高分子を組み合わせることで、Compound A が pH 非依存的に溶出する固体分散体の調製が可能となった。本手法を用いれば、経口投与での予期せぬ薬効低下やバラつきを回避できる可能性が示唆された。なお、本技術の pH 非依存的な固体分散体徐放製剤設計への応用も期待される。

P13-14

オキシレスベラトロールの原薬形態（コクリスタル化）に関する研究

○鈴木夢央¹、井上元基¹、Boonchoo Sritularak²、Kittisak Likhitwitayawuid²、深水啓朗¹

(¹明治薬大、²チュラーロンコーン大薬)

Studying a Form of Drug Substance and Cocrystallization for Oxyresveratrol

○Yumena Suzuki¹, Motoki Inoue¹, Boonchoo Sritularak², Kittisak Likhitwitayawuid², Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²Chulalongkorn University)

【目的】オキシレスベラトロール (ORV) は、抗炎症作用などの薬効が報告されている天然物由来の化合物である。しかしながら、経口投与製剤の開発を考慮した場合の結晶形態に関する情報については知られていない。近年、開発の初期段階から原薬の結晶形態を広く探索することが常法となりつつあり、その 1 つの可能性としてコクリスタル (共結晶) の設計が注目されている。そこで本研究では ORV のキャラクタリゼーションおよびカルボン酸を利用したコクリスタル化について検討した。

【実験方法】ORV とカルボン酸 10 種類をそれぞれモル比 1:1 で混合し、物理的混合物 (PM) とした。各 PM を Liquid Assisted Grinding (LAG), 溶媒留去およびスラリー法を用いて処理し、結晶状態の評価を行った。物性改善の評価としては日本薬局方の溶出試験を行い、ORV の溶解挙動について検討した。

【結果および考察】LAG 法によるスクリーニング検討を行った結果、溶媒として酢酸エチルを用いた場合に ORV とクエン酸の組合せで粉末 X 線回折パターンに変化が認められた。溶媒留去およびスラリー法で調製した場合でも同様の変化が認められた。また、示差熱分析測定においても試料の融解に由来する吸熱ピークが低温側へシフトしたことから、ORV とクエン酸の間で新規の結晶性複合体を形成していることが示唆された。ORV および PM は溶出液 (pH 1.2 および 6.8) への溶解度が約 500 µg/mL であったのに対して、新規複合体では約 950 µg/mL を示したことから溶解性の改善が認められた。また、溶出液の pH 間で変化が認められなかったことから、複合体はコクリスタルである可能性が考えられた。

P13-15

MIC によるプラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面の関連性評価

○ 林 祥弘、白鳥 楓、大石 卓弥、大貫 義則

(富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 製剤設計学講座)

Relationships between response surface for placebo and API containing tablet using MIC

○ Y. Hayashi, K. Shirotori, T. Oishi, Y. Onuki

(University of Toyama)

【背景・目的】錠剤特性は配合する薬物によって大きく変化するが、配合する薬物が設計変数と錠剤特性間の関係にどのような影響を及ぼすのか未だ不明瞭な点が多い。本研究では、因子間の複雑な相関関係を定量的に評価できる Maximum Information Coefficient (MIC)を用いて、プラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面の関連性を評価することを目的とした。さらに、プラセボ錠から薬物配合錠の応答曲面の予測を試みた。【方法】モデル薬物としてアセトアミノフェン、エテンザミド、ニコチン酸、ピリドキシン塩酸塩のいずれか 10%を配合した。添加剤として乳糖(LAC)、コーンスターチ(CS)、結晶セルロース (MCC)、ステアリン酸マグネシウムを配合した。LAC、CS、MCC 配合率を設計変数として、実験計画法に基づき 10 処方 を調製した。直接圧縮打錠法により錠剤を作製し、引張強度と崩壊時間を測定した。薄板スプライン補間を応用した非線形応答曲面法 (RSM-S)を用いて、設計変数と錠剤特性間の関係をモデル化した。応答曲面上の 500 処方の錠剤特性を抽出し、各添加剤配合比率におけるプラセボ錠と薬物配合錠の錠剤特性の関連性を MIC により評価した。【結果・考察】RSM-S による解析の結果、引張強度は MCC 配合量の高い領域で高く、崩壊時間は MCC 配合量の高い領域と CS 配合量の高い領域で長いことが示された。MIC はいずれの薬物においても高値を示し、プラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面に高い相関性のあることが示唆された。プラセボ錠の応答曲面データと薬物配合錠 2~3 処方からモデル式を構築し、薬物配合錠の応答曲面の予測を行った結果、いずれの薬物配合錠についても引張強度および崩壊時間の応答曲面が高精度に予測された。

P13-16

iGC-SEA を用いた医薬品固体における粒子工学のための表面特性評価

○田村 悠太郎¹ 林 一雄¹ Majid Naderi² Anett Kondor²

(¹株式会社日本サイエンスコア、²Surface Measurement Systems Ltd. UK)

Surface Energy for Particle Engineering in Pharmaceutical Solids

○Yutaro Tamura¹, Kazuo Hayashi¹, Majid Naderi², Anett Kondor²

(¹Nippon Science Core Co.,²Surface Measurement Systems Ltd. UK)

概要

医薬品固体の粉碎、造粒、結晶化、粉末混合および乾燥などの表面処理方法は最終製品に大きな影響を与える。本稿では iGC-SEA(インバースガスクロマトグラフィー)を用いて数種類の異なる処理方法を施したサンプルの表面エネルギーを測定し、処理方法が最終製品にどのような影響を与えるかを評価した。

測定

測定サンプルには結晶医薬賦形剤であり、経口および咀嚼錠剤、粉末顆粒および API に一般的に使用される D-マンニトール(Sigma Aldrich)とこれの表面をシラン化したものを使用した。

この 2 種類のサンプルを Surface Measurement Systems 社の iGC-SEA を用いて表面エネルギー(分散性および酸-塩基性)を評価した。

結果

表面のメチル化により、D-マンニトールの流動特性は明確に改善された。表面化学的性質が不均質から均質で濡れ性の低い表面特性に変化することにより、すべての粉末流動特性の変動性が低減され、これにより再現性の高い加工性能を実現することができる。特に、表面のシラン化は粉末が凝集しにくくなった。

P13-17

医薬品原薬複合体の塩・共結晶の中間的な状態の存在

○佐近 彩、谷田 智嗣、高田 則幸、白木 広治、石谷 雅樹

(中外製薬株式会社 研究本部)

The existence of salt-cocrystal continuum of API complexes

○Aya Sakon, Satoshi Tanida, Noriyuki Takata, Koji Shiraki, Masaki Ishigai

(Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

【目的】塩および共結晶は、医薬品開発において物理化学的性質を改善する手段として用いられ、その有用性を示す研究も数多く報告されている。加えて、共結晶の分類や、塩と共結晶の判別等に関するガイドス類も FDA および EMA から示されている。塩と共結晶の判別は、医薬品分子とコフォーマー間のプロトン位置に従うため、ガイドスにはその実験的実証や ΔpK_a からの判断の必要性等が記載されている。従って、原薬が複合体である場合、その判別に関わる検討は必須となる。本発表では、塩基性化合物パペリンと複数のジカルボン酸との塩・共結晶スクリーニングを実施し、見出した複合体の結晶構造解析に加え、 ΔpK_a とプロトン移動の相関を検討した結果について報告する。

【結果】見出した 9 種の複合体は、パペリンのイソキノリン環 N とコフォーマーのカルボン酸との間で水素結合をいずれも形成していた。 ΔpK_a が 4.4 より大きい複合体は COOH からイソキノリン環 N にプロトン移動が生じ塩を、2.2 より小さい複合体は共結晶を形成していた。一方、 ΔpK_a がその間となるフマル酸との複合体では塩と共結晶の中間的な状態をとっていた。これは $N_{\text{isoquinoline}} \cdots O_{\text{COOH}}$ 距離が 2.58 Å と短いため、ポテンシャルエネルギー的にプロトンがどちらかに結合することができず、中間に存在して起こる状態である。本研究により、塩と共結晶という 2 つの明確に区別可能な状態だけでなく、医薬品分野ではほとんど報告がない塩と共結晶の中間的な状態が存在することが示された。

P13-18

アスコルビン酸誘導体/ 尿素複合体の評価

○新山 大地、福富 萌子、村田 勇、井上 裕、徳留 嘉寛、金本 郁男

(城西大学 薬学部)

Evaluation of ascorbic acid derivative/ urea complex

○Daichi Niiyama, Moeko Fukutomi, Isamu Murata, Yutaka Inoue, Yoshihiro Tokudome, Ikuo Kanamoto

(Josai University)

【目的】アスコルビン酸誘導体であるアスコルビン酸パルミテート (ASCP) は、溶解性が低いため、用途が制限され製剤開発上の問題となっている。溶解性を改善する手段として共結晶が知られており、尿素 (UR) は共結晶を形成する。そこで、本研究では ASCP の溶解性を改善するために、ASCP/ UR 複合体を調製し、評価を行ったので報告する。

【方法】物理的混合物 (PM) は、ASCP と UR をモル比 (1/ 12) で、Vortex Mixer を用いて 1 分間混合し調製した。溶媒留去物 (EVA) は、PM をメタノールに溶解後、溶媒留去し調製した。調製した試料は、粉末 X 線回折 (PXRD) 測定、赤外吸収スペクトル (IR) 測定、溶解度試験、DPPH ラジカル消去試験、およびマッシュルームチロシナーゼ活性阻害試験により評価した。

【結果と考察】PXRD 測定および IR 測定の結果より、UR 単独は Tetragonal 型であるが、EVA では Hexagonal 型が確認され、複合体の形成が推察された。溶解度試験の結果、EVA (2.4 $\mu\text{g/mL}$) は ASCP 単独 (0.8 $\mu\text{g/mL}$) と比較し、ASCP の溶解度が 3.5 倍に向上した。DPPH ラジカル消去試験とマッシュルームチロシナーゼ活性阻害試験により、それぞれの IC_{50} 値は ASCP 単独および EVA でほぼ同等の値を示した。以上のことから、EVA は ASCP/UR の複合体を形成し、ASCP の抗酸化能やチロシナーゼ活性阻害能を保持したまま溶解性が改善されることが示唆された。

P13-19

多孔性ケイ酸カルシウムを用いたニフェジピン徐放性製剤の調整と評価

○上垣由布子、前田幸千恵、平井伸明、中瀬朋夏、高橋幸一

(武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室)

Preparation and evaluation of sustained release nifedipine formulations with porous calcium silicate

○Y. Uegaki, S. Maeda, N. Hirai, T. Takatani-Nakase, K. Takahashi

(Dept. Pharmaceut., Sch. Pharm. And Pharmaceut. Sci., Mukogawa Women's Univ.)

【背景・目的】製剤の徐放化は、製剤からの有効成分の放出を遅らせることで、血中有効成分濃度の持続や副作用軽減、さらに服用回数の減少によりコンプライアンスの改善にも貢献できる。当研究室ではこれまでに、多孔性ケイ酸カルシウム(PCS)に着目し、簡便な製法での速放性製剤の開発を行ってきた。PCSは高い吸液能力を持ち、薬物の放出速度を制御する保持担体としても有用であると考えられる。そこで本研究では、これまでの研究成果を生かした徐放性製剤の開発を目的とし、主薬として難溶性塩基性薬物であるニフェジピン(Nif)、担体としてPCSを用い検討を行った。まず、水溶性高分子であるポリビニルピロリドン(PVP)に着目し、本添加剤による徐放性製剤の可能性やその影響因子の解明を行った。

【方法】高速攪拌造粒機(アーステクニカ社)を用い、NifとPVPをエタノールに溶解後、PCSに吸着させ、キシリトールを結合剤として湿式造粒法により顆粒を製した。溶出試験は、第17局日本薬局方記載のパドル法に従い徐放性の検討を行った。顆粒中のNif、PVPの状態変化の評価には、示差走査熱量測定法(DSC)、X線結晶解析法(XRD)、赤外分光光度法(IR)を用いた。【結果・考察】PVPで製した顆粒では、PVPの分子量増加に伴い徐放化が認められた。PVPK-90の添加量を検討したところ、その徐放性は添加量に依存していた。次に、PCSにNifとPVPK-90を吸着させた吸着物について検討したところ、徐放化は認められなかった。以上の結果より、湿式造粒を行う過程で徐放化が起こることが示唆された。他の薬物においても同様に、徐放化が起こるのかについても検討したので、併せて報告する。

P13-20

キトサン/シクロデキストリン複合体を利用したオルメサルタンメドキシミル徐放錠の設計と評価

田渕 良¹、○安楽 誠^{1,2}、庵原 大輔¹、小田切 優樹^{1,2}、上釜 兼人²、平山 文俊^{1,2}

(¹崇城大・薬、²崇城大・DDS研究所)

Design and evaluation of olmesartan medoxomil slow released tablet using chitosan/cyclodextrin complex

Ryo Tabuchi¹, ○Makoto Anraku^{1,2}, Iohara Daisuke¹, Masaki Otagiri^{1,2}, Kaneto Uekama², Fumitoshi Hirayama^{1,2}

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences and ²DDS Research Institute, Sojo University)

カニ殻などの甲殻類に多く含まれるキトサンは、脂質吸着作用、抗酸化能、抗炎症作用などを有するため健康食品や化粧品だけでなく医薬分野にも応用されている。今回、我々はカチオン性高分子であるキトサンとアニオン性であり、薬物溶解性改善機能を有するスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン(SBE-β-CyD)の静電的相互作用を利用した複合体に着目し¹⁾、高血圧治療薬であるオルメサルタンメドキシミル(OLM)徐放錠の設計と評価を試みた。OLMとSBE-β-CyDとの相互作用を溶解度法で検討したところOLM/SBE-β-CyD溶解度相図はA_L型を示し、OLMとSBE-β-CyDは1:1で包接複合体を形成することが示された。次に、各成分を物理混合後IR打錠機にて錠剤を調製し、そのOLMの放出挙動について検討した結果、溶出試験第1液及び第2液において徐放性を示した。この徐放化は特に第2液において顕著であり、24時間持続的にOLMを放出した。以上の結果より、キトサン/シクロデキストリン徐放錠の有用性が示された。今後、ラットにおけるOLMの血中濃度についても検討する予定である。

¹⁾ M. Anraku et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 487, 142–147, 2015

P13-21

難溶性薬物の過飽和製剤開発戦略(2)：徐放性過飽和製剤の有用性の検証

○谷田淳一、片岡 誠、南 景子、東野晴輝、山下伸二

(摂南大学薬学部)

Successful strategy for development of supersaturable formation of poorly water-soluble drugs (2)

○Tanida J, Kataoka M, Minami K, Higashino H, Yamashita S

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University)

【目的】我々は前報において、過飽和溶解が速やかに消失する薬物では、徐放性の過飽和製剤化が効果的であることを示唆した。そこで本研究では、実際に徐放性過飽和製剤を調整しその有用性を検証した。【方法】胃内 pH によって溶解性が影響を受けない中性のフェノフィブラート(FEN)を難溶性薬物のモデルとして用いた。FEN の日局第 2 液中での過飽和溶解/析出挙動をソルベントシフト法により評価した。また即放性と徐放性の基剤として、それぞれ HPMC と HPMCAS を用いて調製した FEN の固体分散体をカプセル充填(PCcaps[®], Capsugel)し、ラット経口投与後の FEN の血漿中活性代謝物(フェノフィブル酸、FA)濃度を経時的に測定した。【結果・考察】FEN の日局第 2 液中での溶解濃度は、5 μg/mL までは添加量に比例して上昇したが、それ以上の添加濃度では著しい析出が認められたことから、過飽和製剤の徐放化によって吸収率が有意に上昇すると推察された。ラット経口投与試験において、HPMC 製剤からの FEN の平均吸収時間は HPMCAS 製剤に比べて顕著に短かったものの(0.5 hr vs 2.5 hr)、C_{max} には有意な差は認められなかった。一方、吸収率(AUC による評価)は HPMCAS 製剤の方が HPMC 製剤よりも約 2 倍高くなった。さらに、デコンボリューションによって FEN の吸収速度の時間推移を算出した結果、HPMC 製剤では投与後初期に一過的に速やかな吸収が認められたのに対し、HPMCAS 製剤では長時間に渡って高い吸収速度が維持されていた。以上のことから過飽和溶解後、速やかに析出する薬物では、過飽和製剤を徐放化することで、より効果的な吸収改善効果が得られることが示された。

P13-22

正電荷リポソームと siRNA による複合体の分子構造の解明

○新庄 永治、高村 宏平、村越 南実、片山 捷平、郡司 美穂子、古石 誉之、
福澤 薫、米持 悦生

(星薬科大学)

Study of molecular structure of complex of cationic liposome with siRNA

○Eiji Shinsho, Kohei Takamura, Mami Murakoshi, Shohei Katayama, Mihoko Gunji, Takayuki Furuishi,

Kaori Fukuzawa, Etsuo Yonemochi

(Hoshi Univ.)

【目的】リポソーム/siRNA 複合体(リポプレックス)は、分子構造や生成メカニズムが十分に明らかとなっていない。本研究では、X 線小角散乱測定(SAXS)および等温滴定型熱量測定(ITC)により、リポソームとそのリポプレックスの分子構造を明らかとし、脂質と siRNA の相互作用について検討した。

【方法】正電荷脂質である TAP, DOTAP とリン脂質である DPPC, DPoPC を用いて、正電荷脂質とリン脂質をモル比 1:1 でリポソームを作製し、それぞれの粒子径は 100nm 程度に調整した。ITC にて、リポソームに siRNA を荷電比(-/+ = 2.0)まで滴定した。SAXS は BL10C にて、総脂質濃度は 1~40mM で測定を行った。

【結果・考察】ITC より、脂質の組成によって吸熱反応が主なパターンと、発熱反応が主で、変曲点がみられるパターンがあり、熱挙動に違いがみられた。ITC と SAXS の結果より、TAP/DPoPC の組成のリポソームでは構造の転移が、TAP/DPPC の組成のリポソームは、2種の膜厚を持つリポソームであることが示唆された。各組成のリポプレックス形成過程の熱力学的パラメータを算出し、疎水性および静電的相互作用の寄与について考察した。

P13-23

卓上型ボールミルを用いた難水溶性医薬品/水溶性高分子系の混合粉碎

○佐瀬 正則、河野 弥生、花輪 剛久

(東京理科大学 薬学部)

Cryogenic co-grinding of poorly water-soluble drug / water-soluble polymer system

○Masanori Sase, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

【背景・目的】難水溶性医薬品の溶解性を向上する方法の一つとして、固体分散体の調製が行われており、中でも卓上型ボールミルを用いた粉碎法は、研究室レベルでも簡便に調製できる方法として注目されている。本研究ではモデル薬物としてウラピジル (UPD) に着目し、水溶性高分子 (ヒドロキシプロピルセルロース: HPC-SSL) と混合粉碎した際の物理化学的性質を評価した。

【方法】種々の重量比で UPD と HPC-SSL の物理的混合物 (PM) を調製し、粉碎ジャーにステンレス製ボール 1 個と共に充填し、液体窒素下で冷却後、ミキサーミル (MM 400 ヴァーダー・サイエンティフィック社製) で粉碎し、混合粉碎物 (GM) を調製した。得られた GM の物理化学的性質を粉末 X 線回折測定 (PXRD)、示差走査熱量測定 (DSC)、フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) により評価した。

【結果・考察】PXRD 測定の結果、UPD 原末および PM で認められた UPD 結晶由来の鋭い回折ピークは粉碎により低下し、30 分間粉碎した試料では消失した。また、UPD を単独粉碎した試料および GM の DSC 曲線には UPD のガラス転移挙動を示唆する吸熱ピークが認められた。FT-IR 測定の結果、PM で観察された UPD のカルボニル基 (C=O) 由来の特性振動吸収帯 (1650 cm^{-1} 付近) が GM では低波数側にシフトしたことから、UPD と HPC-SSL 分子鎖間の水素結合形成が示唆された。今後は粉碎に伴う UPD の物性変化について詳細に検討するとともに、混合粉碎物からの UPD の溶解性、保存安定性などについて評価する予定である。

P13-24

脂質ナノ粒子の調製法、物性および体内動態に関する研究

○新井 勇太¹、岩尾 康範²、武田 純平¹、木本 香哉¹、佐野 典康¹、辛島 正俊¹、
山本 克彦¹、池田 幸弘¹、松尾 聖羅²、木村 晋一郎²、板井 茂²

(¹武田薬品工業株式会社、²静岡県立大学 薬学部)

Preparation, physicochemical and biopharmaceutical research of lipid nanoparticles

○Yuta Arai¹, Yasunori Iwao², Junpei Takeda¹, Koya Kimoto¹, Noriyasu Sano¹, Masatoshi Karashima¹,
Katsuhiko Yamamoto¹, Yukihiko Ikeda¹, Seira Matsu², Shin-ichiro Kimura², Shigeru Itai²

(¹Takeda Pharmaceutical Company Ltd., ²University of Shizuoka)

難溶性化合物の医薬品開発において、しばしば低吸収性が問題となり、それを解消するために各種可溶化製剤が広く利用されている。本研究では、難溶性化合物の溶解性改善のため、生体適合性の高いリン脂質と水のみを用いたナノ粒子製剤である脂質ナノ粒子に着目し、その調製法および特性について検討を行った。水素添加大豆ホスファチジルコリン (HSPC) およびジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG) を 5:1 (w/w) の割合で混合し、薬物と混合・共粉碎した後に水で懸濁させた懸濁液を高圧ホモジナイザーで処理し、脂質ナノ粒子を調製した。BCS クラス II 化合物である ketoconazole において、平均粒子径約 35 nm の脂質ナノ粒子が調製可能であり、薬物濃度は JP2 中の溶解度の 83 倍と、可溶化効果が認められた。この脂質ナノ粒子は 4°C での保存において 4 週まで粒子径の増大は認められなかった。また、簡便な調製方法として、透析膜を用いた薬物封入法を考案し、その有用性について検討した。さらに、Ketoconazole 封入脂質ナノ粒子について、ラットに経口および静脈内投与し、血漿中薬物濃度の推移を確認したところ、経口投与においては、0.5%メチルセルロース懸濁液と比較し、 C_{\max} および BA の向上が認められた。静脈内投与においては、可溶化溶液と同等のプロファイルを示した。以上より、経口投与においては、難溶性化合物の吸収改善のための可溶化製剤、静脈内投与においては、有機溶媒や可溶化剤を用いた可溶化製剤の代替製剤として有用であると期待された。

P13-25

油滴の内部設計による水中油滴型 (O/W) エマルションの分散安定化

○占部峻輔¹、金山直樹^{2,3}、酒井俊郎⁴

(信州大院総合理工¹、信州大院総合工²、³理研前田バイオ³、信州大工⁴)

Internal design of oil droplets for colloidal stabilization of oil-in-water emulsions

○Shunsuke Urabe², Naoki Kanayama², Toshio Sakai²

(¹Graduate School of Science and Technology, Shinshu University, ²Interdisciplinary Graduate School of Science and Technology, Shinshu University, ³RIKEN, ⁴Faculty of Engineering, Shinshu Univ.)

一般に、エマルションは分散媒中に分散している液滴（分散質）が両親媒性分子・高分子などの乳化剤により安定化されて乳化状態を維持している。つまり、エマルションは分散している液滴を乳化剤が外側から保護することにより安定化されている。一方、我々は、両親媒性分子・高分子などの乳化剤を使用しなくても、異なる種類の油を混合することにより水中油滴型 (O/W) エマルションを分散安定化できることを見出した [Sakai, T., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2008]。すなわち、油滴内部を設計することにより、O/W エマルションの分散安定性を制御できることが明らかとなった。そこで、本研究では、*l*-メントール (LM) を溶解したパラフィン分散質とした不安定な O/W エマルションを分散安定化することを目的として、LM を溶解したパラフィン分散質とした O/W エマルションの分散安定性に及ぼす極性油の影響について検討した。その結果、例えば、LM を溶解したパラフィンに極性油（トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリド；GTE）を混合すると、O/W エマルションの分散安定性が向上することが分かった。LM を溶解したパラフィンに GTE を混合すると、LM と GTE が水素結合して、LM がパラフィン滴中で均一化することにより、O/W エマルションが分散安定化するものと考えられる。LM と極性油との水素結合性については FT-IR 測定により確認された。

P13-26

乳化剤を使用しない乳化技術：エマルション製剤調製への適用

○高橋望¹、金山直樹^{2,3}、酒井俊郎¹

(¹信州大工、²信州大院総合工、³理研前田バイオ)

Application of emulsifier-free emulsification to preparation of pharmaceutical emulsions

○Nozomi Takahashi¹, Naoki Kanayama², Toshio Sakai¹

(¹Faculty of Engineering, Shinshu Univ., ²Interdisciplinary Graduate School of Science and Technology, Shinshu University, ³RIKEN)

エマルション製剤は脂溶性薬剤あるいは脂溶性薬剤を含んだ油剤を水中に分散した液/液分散系である。一般に、エマルション製剤は化学的手法（乳化剤、界面活性剤などの使用）、物理的手法（ローター式ホモジナイザー、ホーン型超音波ホモジナイザー、高圧ホモジナイザーなどの使用）を組み合わせることで調製される。本研究では、乳化剤を使用せず、高出力バス型超音波照射機 (US-eM) を用いて水中油滴型 (O/W) エマルション製剤を調製し、エマルション製剤調製における“乳化剤を使用しない乳化技術（乳化剤フリー乳化）”の適用性について検討した。その結果、US-eM により O/W エマルションを調製したところ、1 分間程度の処理により O/W エマルションの濁度が 100% に到達することが明らかとなった。ローター式ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー、市販の超音波洗浄機を用いて乳化処理を行った場合、O/W エマルションの濁度が 100% に到達するまでには 5~10 分間程度必要であった。また、US-eM を用いて 1 分間処理された O/W エマルション中の油滴の平均粒子径は 0.4 μm に到達することが分かった。さらに、US-eM を用いて調製された O/W エマルションの分散安定性は、ローター式ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー、市販の超音波洗浄機を用いて調製された O/W エマルションよりも高いことが明らかとなった。

P13-27

高分子多糖を用いたエマルジョンゲル化液剤の設計

○下山 哲哉、宇野 早也香、仲谷 彰規、西 博史、伊藤 邦彦、小林 道也

(北海道医療大・薬)

Design of Emulsified Gel-forming Liquid Formulation Using Polysaccharide

○Tetsuya Shimoyama, Sayaka Uno, Akinori Nakaya, Hirofumi Nishi, Kunihiko Itoh, Michiya Kobayashi

(School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido)

【目的】我々はマメ科植物タマリンド(*Tamarindus indica*)種子由来のキシログルカン(XG)の側鎖ガラクトース残基を部分除去した XG-TG を用い、その温度応答性ゲル化能を利用した経口徐放性液剤の設計を行っている。本研究では難水溶性薬物を可溶化し、XG-TG 液剤に適用することを目的として、エマルジョンゲル化液剤を調製し、そのレオロジー的性質及び薬物放出性を評価した。

【方法】エマルジョンゲル化液剤は水相に XG-TG 水溶液、油相にミリスチン酸イソプロピル(M)、界面活性剤にレシチン(L)を用い、ホモジナイザーで5分間攪拌して調製した。レオロジー的性質は、液剤の粘度及び付着性、ゲル化温度、ゲル強度を評価した。ゲルからの薬物放出性は親水性薬物としてアセトアミノフェン(AAP)、親油性薬物にはシクロスポリン(CyA)をモデル薬物として用いて、溶出試験法で評価した。

【結果・考察】XG-TG エマルジョンゲル化液剤は総 L・M 濃度の増大に伴って粘度、付着性は増加し、ゲル化温度及びゲル強度は低下した。一方、L/M 比が増大すると、粘度、付着性及びゲル化温度は総 L・M 濃度増大時と同様の挙動を示したが、ゲル強度は増加した。したがって、本剤のゲル形成性は XG-TG と L・M の分子間相互作用により向上することが考えられた。溶出試験では本剤の総 L・M 濃度の増大に伴って、AAP 放出量は低下したが、CyA 放出量は増加した。これはゲル網目中の油滴の増加により、AAP の拡散を抑制した一方で、CyA の放出を促進したものと考えられた。以上より、XG-TG エマルジョンゲル化液剤は適切な構成比を設定することにより、優れたゲル形成性及び薬物放出制御能を示す基剤となりうることを示唆された。

P13-28

デキストランの濃度変化を利用した吸入粉末製剤の粒子設計

○立川 智子、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一

(大阪薬科大学 製剤設計学研究室)

Particle design of dry powder inhaler formulations by changing dextran concentration

○Tomoko Tachikawa, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology)

吸入粉末製剤の基剤として、一般的に乳糖やマンニトールなどの糖類が使用されている。しかし、これらの基剤による吸入粉末製剤の粒子設計では吸入特性を向上させる薬物は限定される。これまで我々は、疎水性薬物だけでなく親水性薬物を効率的に肺へ送達するために、高度分岐環状デキストリンによる粒子設計を行い、吸入粉末合剤の開発に成功している。本検討では、医薬品としても使用されており、分子量の制御が可能なデキストランを基剤とした。モデル薬物として、肺結核治療薬として用いられる Rifampicin(RFP)を使用した。薬物をエタノールに、デキストラン(Dextran)を精製水に溶解させ、薬物溶液をデキストラン水溶液に、滴下することで調製した混合溶液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥時の混合溶液中のエタノールと水の総量を 300 mL に固定し、溶液中のエタノールの割合およびデキストラン濃度を変化させた混合溶液を噴霧乾燥することで粒子を調製した。調製した粒子について、粒子物性及び in vitro での吸入特性を評価した。エタノール割合を変化させ、得られた噴霧乾燥粒子の肺内到達率を比較した結果、エタノール割合が 35wt%において最も肺内到達率が高くなった。そこでエタノール割合を 35wt%とし、デキストラン濃度を変化させ得られた噴霧乾燥粒子の粉体物性を比較した。薬物とデキストラン濃度比が 1:10 以上になると中空粒子の割合が多くなる傾向にあった。さらに、粒子径についても薬物とデキストランの比が 1:10 以上で大きくなった。

P13-29

数値流体解析による肺内部での吸入流量変化が粒子挙動に与える影響

○島崎美由紀、小西翔子、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一

(大阪薬科大学 製剤設計学研究室)

Effect of air flow on inhaled particles behavior in lungs by analyzing computational fluid dynamics

○Miyuki Shimazaki, Shoko Konishi, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology)

呼吸器疾患における薬物治療として、病変部位に直接薬物を到達させることが可能で、かつ副作用が少ない吸入製剤が注目されている。中でも吸入粉末製剤 (Dry Powder Inhaler : DPI) は、従来から使用されているネブライザーに比べ携帯性に優れ、また定量噴霧式製剤 (Metered Dose Inhaler : MDI) と異なりフロンガスを使用しないため、環境面に配慮されている点からも開発が進められている。この DPI 製剤の肺送達性は患者の吸入流量に依存し、年齢や性別・健康状態により異なることが知られている。本研究では、様々な吸入流量を変化させ肺内部での粒子挙動および沈着へ与える影響について数値シミュレーション (Computational Fluid Dynamics : CFD) により解析を行った。モデル薬物としてフルチカゾンを使用した。始めに、吸入流量について、喘息患者を対象とした 28.3 L/min、老人を対象とした 40 L/min、健常人を対象とした 60 L/min 等に変化させ、各条件における肺内部での空気の流れについて解析した。その後、各流量条件における流体挙動および薬物の沈着挙動を比較した。その結果、喘息患者の吸入流量速度では、気管支分岐部で空気の流れが遅くなった。また、空気流速が速くなると、人は右気管支のほうが左気管支に比べて気管支径が大きいいため、左右での気管支への空気流入傾向の違いが明らかであった。さらに、各流速の違いによる粒子の挙動および気管支への沈着部位も異なっていた。これは吸入流量が大きくなることで、粒子の慣性力が大きくなり粒子の沈着部位が上部気道に集中したためと考えられる。数値流体解析により、吸入流量が肺沈着挙動および沈着部位に影響を及ぼすことが示唆された。

P13-30

クルクミンナノ複合体含有機能性ゼリー剤の開発

○内山博雅¹、野上聡¹、門田和紀¹、戸塚裕一¹

(¹大阪薬科大学 製剤設計学研究室)

Development of functional jelly product containing nano-composites of curcumin

○Hiromasa Uchiyama, Satoshi Nogami, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

近年、医療費の高騰を抑制するためセルフメディケーションが推奨されているが、健康食品やサプリメントは錠剤やカプセル剤が多く、高齢者には服用困難な剤形となっている。そこで、嚥下機能や咀嚼機能が低下した高齢者にも服用が容易であり、味の改善なども容易なゼリー剤に着目した。本研究では難溶解性モデル化合物としてクルクミン (CRU) を用いて、CRU 原末に比べ顕著に高い溶解性を示す機能性ゼリー剤の開発を試みた。CRU と α -glycosylated stevia (Stevia-G) および Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP) を重量比で 1/10/0.5 および 1/10/5 となるように水/エタノール混液に溶解した後、エバポレータにてエタノールを除去した。得られた CRU 溶液から 15 mg の CRU を含有するように採取し、1% の κ -carrageenan を加え 70 °C で加熱した後、4 °C で一晩保存することでゼリー剤を調製した。エタノール除去後の溶液中の CRU の溶解量を測定したところ、CRU 原末に比べ約 10,000 倍もの溶出量を示し、CRU が水溶液中に完全に溶解していることが確認された。またゼリー剤調製時を想定し、調製されたクルクミン溶液の希釈や温度、塩の添加に対する安定性を検討したところ、1/10/5 の処方ではいずれの条件でも安定であったのに対し、1/10/0.5 の処方では希釈により懸濁が認められた。このことから、PVP の添加量は CUR 溶液の安定性に寄与することが示唆された。ゼリー剤の評価として CUR の溶解性をパドル法にて評価したところ、1/10/0.5 の処方では 80 % 程度の溶出であったのに対し、1/10/5 の処方では 100 % に近い溶出を認めた。以上のことから、Stevia-G および PVP を用いて難溶解性の CRU に対して水溶液の調製が可能であり、さらにその水溶液をゼリー剤にした後も、高い溶解性を維持できることが確認された。

P13-31

吸入粉末剤の空気力学的粒子径評価における相対湿度の影響

○吉田 寛幸¹、有賀 直樹²、堀内 始²、臼井 明子¹、阿部 康弘¹、伊豆津 健一¹、松原 健²、
林 達之²、合田 幸広¹

(¹国立医薬品食品衛生研究所薬品部、²東亜薬品株式会社製剤研究部)

Effect of relative humidity on aerodynamic particle size distribution of dry powder inhaler

○Hiroyuki Yoshida, Naoki Aruga, Hajime Horiuchi, Akiko Usui, Yasuhiro Abe, Ken-ichi Izutsu,
Ken Matsubara, Tatsuyuki Hayashi, Yukihiro Goda

(¹National Institute of Health Sciences, ²Toa Pharmaceuticals Co., Ltd.)

【目的】吸入粉末剤 (DPI) は、患者の吸気により吸入後、呼吸器内で直ちに 100%近い高湿度環境に晒される。本研究では、吸入時の高湿度環境が DPI の空気力学的粒子径に与える影響について検討した。【方法】吸湿性の高いクロモグリク酸ナトリウム(CL)または吸湿性の低いベクロメタゾンプロピオン酸エステル(BP)を、キャリア乳糖と混合しカプセルに充填、モデル製剤を作製した。通常の湿度環境 (条件 A)、次世代型インパクター (NGI) を冷却 (NGI 内 RH≒100%、条件 B)、NGI の冷却に加えデバイス周辺を加湿 (大気中 RH>90%、条件 C) した 3 条件下、NGI により空気力学的粒度分布を測定した。【結果】高湿度環境の条件 B、C では、条件 A と比べ、BP-DPI では空気力学的中位径がやや減少、微粒子(5 μm 以下)量はやや増加、CL-DPI では空気力学的中位径が増大、微粒子量は著しく減少した。また、条件によりインダクションポートやプレセパレーターにおける回収量も変動し、小さい粒子だけでなく比較的大きな粒子も湿度の影響を受けることが示された。【結論】曝露影響は、主薬の吸湿特性により異なり、特に吸湿性の DPI は、使用時の一時的な高湿度環境への曝露により大きな影響を受けることが判明した。

P13-32

アレルギー舌下免疫療法薬の添加剤が有効成分の溶出に及ぼす影響

○鬼頭 宏和、中沢 博

(鳥居薬品株式会社 研究所)

Effect of excipients on elution of active ingredients from a sublingual tablet for immunotherapy

○Hirokazu Kito, Hiroshi Nakazawa

(Research Laboratory, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.)

【背景及び目的】アレルギー舌下免疫療法 (SLIT) では、花粉症やダニアレルギー性鼻炎の治療のためにアレルギータンパク質を舌下に投与する。SLIT に用いられる剤形は、アレルギータンパク質を含む溶液を舌下に滴下する液剤および崩壊性/溶解性の高い錠剤を成形した舌下錠がある。今回、舌下錠の添加剤に用いられる成分が、主薬であるアレルギータンパク質の溶出に及ぼす影響を検討した。【方法】口腔内速崩壊錠処方に使用される各種添加剤と、ダニ由来アレルギータンパク質を混合した液を用いて、可溶性分画中のタンパク質プロファイルおよび主要アレルギー量を測定した。タンパク質プロファイルは SDS-PAGE により、主要アレルギーの定量はサンドイッチ ELISA 法を用いて実施した。【結果】混合液について、可溶性分画中の主要アレルギー量を測定したところ、クロスカルメロースナトリウムを含む一部の添加剤を混ぜた場合に主要アレルギー量は低下した。また、混合液中の水系緩衝液に不溶であった残渣を遠心分離後、再懸濁した液の可溶性分画には主要アレルギーが確認された。【結論】クロスカルメロースナトリウムを含む一部の添加剤はダニ舌下錠の有効成分である主要アレルギーと共に不溶化し、液中へのアレルギーの溶出を妨げることが示唆された。唾液分泌量などに影響される舌下環境では、舌下錠の場合、液剤と異なり口腔内のアレルギータンパク質の濃度を適切に管理するために、錠剤からのアレルギータンパク質の安定的な溶出を阻害しない添加剤を選択する必要がある。

P13-33

医療用抗菌眼科用剤の開発変遷の分析

○曾根高沙紀、中田雄一郎

(大阪大谷大 薬学部)

Analysis of Development History of Medical Antibacterial Ophthalmic Agent

○Saki Sonetaka, Yuichiro Nakada

(Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University)

【目的】眼科用剤は複数回使用される無菌性の製剤であることから、有効性、安全性、安定性や保存効力に配慮し、処方開発されている。著者らはすでに点眼剤の開発に有益な情報である原薬特性、製剤特性、処方内容を国内で販売されている緑内障治療薬で調査解析し、報告している。今回は医療用抗菌眼科用剤に関して同様の調査を実施した。

【方法】医療用抗菌眼科用剤計 95 品目について PMDA のホームページ上で公開されている添付文書、インタビューフォーム、審査報告書等から主薬や製剤の特性、処方内容の各種情報を入手し、得られた情報をマイクロソフト社のエクセル 2013 を用いてデータベース化し、種々の解析を行った。

【結果と考察】1966 年に上市された眼・耳科用リンデロン A[®]軟膏が現製品の中では最も古い製品であり、点眼剤は 1970 年代から上市された。眼軟膏の開発数はもともと少なく、2000 年以降は先発医薬品の上市はなく、2010 年以降は上市された製品もない。全ての点眼剤の pH は 4~8 のレンジ内であり、浸透圧もほぼ 1 であった。ほとんどの抗菌点眼剤の点眼回数は 1 日 3 回で、複数回投与により組織中濃度の維持、さらには点眼による直接的な菌の洗い出し作用も期待しているのではないかと考えられた。一方、眼軟膏の投薬回数で一番多かったのは 1 日 5 回と 1 日数回であった。さらに薬物濃度、組織中濃度、MIC との関連性についても考察する。

P13-34

医療用抗アレルギー点眼剤の開発変遷の分析

○葛城秀、中田雄一郎

(大阪大谷大 薬学部)

Analysis of Development History of Medical Anti-allergy Eye Drops

○Syu Katuragi, Yuichiro Nakada

(Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University)

【目的】点眼剤は複数回使用される無菌性の製剤であることから、有効性、安全性、安定性や保存効力に配慮し、処方開発されている。著者らはすでに点眼剤の開発に有益な情報である原薬特性、製剤特性、処方内容を国内で販売されている緑内障治療薬で調査解析し、報告している。今回は医療用抗アレルギー点眼剤に関して同様の調査・解析を実施した。

【方法】医療用抗アレルギー点眼剤計 70 品目について PMDA のホームページ上で公開されている添付文書、インタビューフォーム、審査報告書等から主薬や製剤の特性、処方内容の各種情報を入手し、得られた情報をマイクロソフト社のエクセル 2013 を用いてデータベース化し、種々の解析を行った。

【結果と考察】1984 年にアレルギー性結膜炎治療薬として、ケミカルメディエーター阻害薬のクロモグリク酸ナトリウム点眼剤が初めて上市された。1990 年代に入ると、ヒスタミン H1 受容体遮断薬含有点眼剤が、2000 年代には免疫抑制薬のタクロリムス配合点眼液が上市された。全ての点眼剤の pH は 4~8 のレンジ内であり、浸透圧もほぼ 1 であった。1 日点眼回数は 4 回が 91% で、2 回が 9% であった。可溶化剤が使用されていると考えられる 24 製品で処方されている薬物の 8% は水に「溶けやすい」、21% は「溶けにくい」、71% は「ほとんど溶けない」に分類された。可溶化剤としてはポリソルベート 80、ポリオキシエチレンヒマシ油といった界面活性剤が使用されていた。圧倒的に「溶けにくい」薬物が多く、可溶化が大きな課題であったと推測される。さらに防腐剤の配合についても考察する。

P13-35

Poloxamer407,188混合物の温度応答性ゲル基剤への応用

○高橋 里奈、河野 弥生、花輪 剛久

(東京理科大学 薬学部)

Application of the mixture of Poloxamer407 and 188 to thermosensitive gel base

○Rina Takahashi, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

【目的】近年、外部の環境変化に応じて形態や物性を変える様々な機能性高分子が注目されている。中でも温度応答性高分子は、患部への局所投与を目的とした外用剤の基剤として有用であると考えられる。本研究では、ミセル形成やゲル形成に及ぼす温度の影響が大きい Poloxamer に着目し、適用する部位の温度に応じ性状が変化する温度応答性ゲル基剤への応用の可能性について検討した。

【方法】4種の Poloxamer(P407、P338、P237 および P188)を用いて種々の濃度の溶液を調製し、攪拌子停止法によりゲル化温度を、DSCによりミセル化温度を測定した。また、P407とP188の混合系に着目し、これらを種々の割合で混合した溶液のゲル化温度およびミセル化温度についても同様の方法で検討した。さらに、動的粘弾性測定により昇温に伴う試料の微視的な内部構造の変化を明らかにした。

【結果・考察】4種全ての Poloxamer において濃度の増加に伴いミセル化温度・ゲル化温度は低下した。4種の Poloxamer のミセル化温度・ゲル化温度を同濃度で比較すると P407<P338<P237<P188 の順となった。P407とP188の混合系においてP188の添加量の増加に伴いミセル化温度は低下した一方、ゲル化温度は上昇した。粘弾性が急激に変化した温度は、攪拌子停止法により測定したゲル化温度とほぼ一致した。P407とP188の混合割合により昇温に伴う粘弾性の変化に違いが認められた。P407とP188の混合系は、適用する部位の温度に応じ性状が変化する温度応答性ゲル基剤へ応用可能であると考えられる。

P13-36

患者に優しい製剤の開発-湿式粉碎によるメフェナム酸の微粒子化-

○嶋村 映美、河野 弥生、花輪 剛久

(東京理科大学 薬学部)

Development of Patient-friendly Formulation: Micronization of Mefenamic Acid by Wet Milling

○Emi Shimamura, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

【背景・目的】非ステロイド性抗炎症鎮痛剤であるメフェナム酸(MFA)は、水性懸濁シロップ剤が市販されている。MFAは難水溶性の薬物であるため、シロップ剤は用時振盪しなければならず、調剤者や患者にとって調剤上・服用上の煩雑さを伴う。そこで本研究では、MFA、水溶性高分子、界面活性剤の三成分を湿式粉碎法により混合粉碎し、MFAを微粒子化させ、分散安定性の高い懸濁液の調製を試みた。

【方法】主薬としてMFAを、分散媒として水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL)と陰イオン界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を使用した。粉碎媒体にはジルコニアビーズ(φ0.3mm)を用い、プロペラ型攪拌機により回転数500rpmで24時間攪拌・粉碎した後、ビーズを分離してMFA懸濁液を得た。得られた懸濁液に対し、粒子径・ゼータ電位測定、粉末X線回折(PXRD)測定、FT-IR測定、液中分散安定性評価装置などにより物性評価を行った。

【結果・考察】粒子径測定の結果、粉碎によりMFA粒子の平均粒子径は約150~170nmと微粒子化した。また、PXDR測定・溶解度測定の結果より、粉碎によりMFAの結晶性の低下が認められ、溶解度は僅かに増加した。さらに、得られた懸濁液のゼータ電位・FT-IR・安定性・粘度測定の結果から、MFAはHPC-SSLやSDSと相互作用せず、市販されているシロップ剤より安定な懸濁液であることが明らかになった。これらの結果より、プロペラ型攪拌機とジルコニアビーズを用いた湿式粉碎法により得られたMFA懸濁液は、医療現場でも簡便に調製できる“患者に優しい”経口液剤として応用可能と考える。

P13-37

Quality by Design アプローチに利用される統計学的手法の習得を目的とした 演習用データの構築

宮嶋勝春¹、○大貫義則¹、高山幸三¹、荒井宏明¹、則岡正¹、長友章文¹、一色信行¹、
桑子正行¹、安田昭仁¹、藤井拓也¹、田中智之¹、高垣恵介¹、山口正純¹、小杉敦¹、谷村信爾¹、
小野下智也¹、伊藤輝志²

(¹日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討 FG, ²富山大 薬学部)

Creation of a training data set to learn statistical methods for use in quality by design approach

K. Miyajima¹, ○Y. Onuki¹, K. Takayama¹, H. Arai¹, T. Norioka¹, A. Nagatomo¹, N. Isshiki¹, M. Kuwako¹,
A. Yasuda¹, T. Fujii¹, T. Tanaka¹, K. Takagaki¹, M. Yamaguchi¹, A. Kosugi¹, S. Tanimura¹, T. Onoshita¹,
T. Ito² (¹FG on optimization for product formulation and manufacturing process, ²University of Toyama)

【目的】Quality by Design (QbD)の概念に基づく製剤開発を実践する上では統計的な手法の活用が欠かせない。本研究では、製剤研究者にとって身近な口腔内速崩壊錠(OD錠)の処方・製法検討を事例に挙げ、上記事例の演習用データセットの構築並びに統計学的手法による解析を試みた。【方法】実験計画法に従って種々のモデル製剤を調製し、物性値を測定した。実験データは、主に Excel を用いて解析した。【結果および考察】分散分析によって各因子による崩壊時間への寄与を明らかにした。続いて、重回帰分析を行い、各物性値のモデル化やデザインスペースの設定、最適条件の探索が可能であることを確認した。本研究は、QbD アプローチの実践に必要な統計学的手法の習得に大いに役立つものと考えられる。

P13-38

塩酸オンダンセトロン[®]の脱水挙動に関する結晶構造および速度論的考察

○溝口亮^{1,2}、植草秀裕¹

(¹東京工業大学理工学研究科物質科学専攻、²アステラス製薬(株)製薬技術本部物性研究所分析第1研究室)

Investigation of dehydration mechanism of ondansetron hydrochloride with crystal structure and
kinetics analysis

○Ryo Mizoguchi^{1,2}, Hidehiro Uekusa¹

(¹Department of Chemistry and Materials Science, Tokyo Institute of Technology, ²Analytical Science 1, Analytical
Research Laboratories, Pharmaceutical Technology, Astellas Pharma Inc.)

医薬品水和物の開発において、水和物の脱水による無水和物化とそれに伴う物性の変化を調べることや、水和物の無水和物への転移がどの程度起こり得るかを認識することは極めて重要である。本研究では、塩酸オンダンセトロン二水和物を用い、水和物の無水和物への転移挙動を精査し、脱水前後の結晶構造からメカニズムを考察した。また結晶転移に関して速度論的解析を行って活性化エネルギーを算出し、脱水メカニズムと結晶構造との関係の考察を行った。塩酸オンダンセトロン二水和物は、加温に伴い、中間相である0.5水和物を經由し、最終的には無水和物へと二段階で転移した。粉末X線結晶解析の結果、二水和物から0.5水和物への転移に際しては、水素結合ネットワークの組み換えが起こり、結晶構造の大きな変化が伴った。一方、0.5水和物から無水和物の変化においては、結晶構造がほぼ保たれ、水分子が占めていた領域は空隙として存在した。この両脱水反応について Thermo Gravimetric Analysis (TGA) を用いて速度論的に解析したところ、第一段階の脱水反応の活性化エネルギーが第二段階よりも大きいことが示された。両反応における活性化エネルギーの差は、各水和物、無水和物の結晶構造の変化の大きさと矛盾がない結果であることが確認された。

P13-39

ポリビニルアルコールとフェニルボロン酸修飾 γ -シクロデキストリン からなるハイドロゲルからの糖応答性薬物放出

○内田 亘、吉川 眞維樹、関 智宏、江川 祐哉、三木 涼太郎、関 俊暢
(城西大学)

Sugar responsive drug release from hydrogel consisting of polyvinyl alcohol and phenylboronic acid modified γ -CyD

○Wataru Uchida, Maiki Yoshikawa, Tomohiro Seki, Yuya Egawa, Ryotaro Miki, Toshinobu Seki
(Josai university)

【目的】ポリビニルアルコール (PVA) とフェニルボロン酸 (PBA) 修飾 γ -シクロデキストリン (PBA- γ -CyD) を水中で混合するとハイドロゲルが形成される。その形成には PVA と γ -CyD 間での包接複合体形成と、PVA のヒドロキシ基と PBA 間のエステル結合が関与すると推測している。このハイドロゲルが、糖類を共存させることで崩壊し、封入した薬物の放出が促進されるか調査した。【実験】PVA 水溶液 (80 mg/mL, 100 μ L) とフルオレセインナトリウム (FNa) (3 μ g) 含有 PBA- γ -CyD 水溶液 (77.1 mg/mL, 300 μ L) を混合してハイドロゲルを調製した。そこへフルクトース (100 mM) もしくはグルコース (100 mM) を含有した HEPES 緩衝液 (100 mM, pH 7.4, 2 mL) を加え、FNa 放出実験を行った。【結果考察】フルクトースを共存させた系では 4 時間経過したところでハイドロゲルは完全に溶解し、FNa 放出率は 100% 近くに達した。これは、PBA との結合が PVA からフルクトースへ置換し、ゲルが崩壊したためと考えられた。一方、グルコースを共存させた系ではコントロールとの差は見られず、8 時間経過しても放出率は 40% 以下だった。今後はこのハイドロゲルに修飾を加え、グルコース応答性を改善する予定である。

P13-40

経口吸収性改善のための新規製剤ユニオーブ[®]の設計と薬物動態評価

○平澤 亘、清 俊介、遠藤 紀真、深澤 孝之
(三生医薬株式会社)

Formulation design and pharmacokinetic evaluation of a novel dosage form UniORV[®] for improving oral bioavailability.

○Wataru Hirasawa, Shunsuke Sei, Norimasa Endo, Takayuki Fukasawa
(Sunsho Pharmaceutical Co., Ltd.)

創薬におけるリード化合物の非臨床試験では、その化合物の oral bioavailability (BA) が限られていると、適切な曝露量に達せず有効性と安全性を評価できない。近年では、非臨床試験からナノ粉碎や固体分散体 (SD) などが採用され BA 改善が試みられているが、未だ不十分か、これらの手法を適用できるほどの化合物量を確保できないケースもある。本研究では、わずかな化合物量 (10mg 程度) でも調製でき、かつ十分な曝露量を達成できる新規製剤としてユニオーブ[®]を開発した。モデル薬物として難水溶性薬物タクロリムスが選択された。ゼラチン中にタクロリムスを分散し直径約 2.5mm の球形粒状に成形した製剤ユニオーブ[®]は、溶解度が原薬と比較して約 12 倍向上して既承認のタクロリムス SD 製剤と類似の溶出性を示した一方で、ヒト健常人における薬物動態試験では同剤より AUC_{0-24} で 1.5 倍高い BA を示した。また、ゼラチン中に共存させる天然高分子を調整したところ、製剤へのコーティングなしで徐放性または腸溶性を示した。ユニオーブ[®]は小動物に容易に経口投与でき、SD と同等またはそれ以上の経口吸収性を示し、消化管における送達部位を調節できることから、非臨床試験を効率よく実施する製剤として好適であることが示唆された。さらに本報告では、非臨床用製剤のみならず、特に治療薬物モニタリング (TDM) 対象薬の服用性改善策としてもユニオーブ[®]が有効であることも報告する。

P13-41

Cubosome の調製法検討と物理化学及び薬物動態に関する研究

○武田 純平¹、岩尾 康範²、新井 勇太¹、木本 香哉¹、辛島 正俊¹、山本 克彦¹、池田 幸弘¹、佐野 典康¹、アシュラフ アリ²、木村 晋一郎²、板井 茂²

(¹武田薬品工業株式会社、²静岡県立大学 薬学部)

Preparation and study on physicochemical and pharmacokinetic evaluation of cubosome

○Junpei Takeda¹, Yasunori Iwao², Yuta Arai¹, Koya Kimoto¹, Masatoshi Karashima¹, Katsuhiko Yamamoto¹, Yukihiko Ikeda¹, Noriyasu Sano¹, Md. Ashraf Ali², Shin-ichiro Kimura², Shigeru Itai²

(¹Takeda pharmaceutical company Ltd., ²University of Shizuoka)

リオトロピック液晶のナノ粒子である cubosome は、その内部脂質面積の広さから難溶解性化合物の可溶化と徐放化能を併せ持つと考えられており、新規薬物担体として注目されているが、その評価例は少ない。本研究では、cubosome の調製法検討と物理化学的及び薬物動態学的評価を行った。構成脂質として phytantriol、添加剤及び安定化剤として didodecylammonium bromide と poloxamer 407 を用い、超音波処理法により cubosome を調製した。既存の調製法では、残留有機溶媒の影響が懸念されるため、有機溶媒を用いない新規調製法の検討と透析膜を用いた薬物封入法の検討も行った。モデル化合物として BCS クラス II の 5 つの化合物を用い調製を行った。続いて小角 X 線散乱 (SAXS) と動的光散乱による、内部構造、粒子径の測定及び形状推定を実施した。さらに ketoconazole (KTZ) 封入 cubosome を用い、ラットへの経口投与における薬物動態試験を行った。結果として、すべてのモデル化合物において cubosome の調製が可能であり、いずれも大幅な溶解度の上昇が認められた。加えて、有機溶媒を用いない調製及び透析膜による薬物封入も可能であることが確認された。SAXS 測定の結果から、cubosome は内部にキュービック液晶を有し、温度によって可逆的に 2 次元ヘキサゴナルへと相変化する事が確認された。また形状が立方体様であることを支持する結果も得られた。ラットにおける薬物動態試験においては、KTZ の血漿中平均滞留時間の延長が認められ、cubosome による徐放化効果が示唆された。

P13-42

フェルビナクテープ剤のシリコン膜透過性の比較

○渡邊哲也、本田詩織、安田翔太郎、河野晴一

(奥羽大学薬学部)

Comparison of permeability of felbinac tapes through the silicon membrane

○Tetsuya Watanabe, Shiori Honda, Shotaro Yasuda, Haruichi Kohno

(Ohu University)

【目的】現在、非ステロイド系抗炎症薬のフェルビナク外用剤がスイッチ OTC として多くの種類が市販されている。また、フェルビナクは医療費控除特例のセルフメディケーション税制の対象に指定された薬物でもある。そのため、腰痛、肩こりなどの症状がある患者は、病院ではなく薬局に行くことが考えられ、多くの種類のテープ剤から自分に最適な製剤を選択することが必要になる。

そこで、種々ある市販品のフェルビナクテープ剤について膜透過実験を行い、膜透過性の比較からそれぞれのテープ剤の特性を評価した。

【実験方法】5% フェルビナクテープ剤は、7 種の市販品を用いた。テープ剤の膜透過実験は、縦型拡散セル (有効拡散面積: 1.586cm²) にテープ剤を貼付したシリコン膜を挟み、テープ剤を貼付していない側に pH 7.4 等張リン酸緩衝液を適応し行った。経時的に緩衝液側からサンプリングを行い、透過してきたフェルビナクを HPLC を用いて測定し累積透過量を求め、透過パラメータを算出した。

【結果】7 種のテープ剤の 8 時間の累積透過量は 56.2~79.5 µg/cm² であった。また、拡散パラメータと分配パラメータはそれぞれ 0.20~0.47 1/h、3.06~10.50×10⁻⁴ cm であった。以上より、同じ 5% テープ剤でも拡散パラメータの大きい製剤、分配パラメータの大きい製剤等という特性があることが分かった。今回の結果はシリコン膜を介したフェルビナクテープ剤の比較であるため、臨床結果を反映するものではないが、製剤によってそれぞれの特徴があり、その特徴を理解する必要があると考えられた。

P13-43

Effect of the nanoformulation of siRNA-lipid assemblies on their cellular uptake and immune stimulation

○Kohei Kubota^{1,4}, Kohei Onishi², Kazuaki Sawaki², Tianshu Li³, Shinji Takeoka^{1,2,3}

(¹Cooperative Major in Advanced Biomedical Science, Waseda University, ²Sch. Adv. Sci. Eng., Waseda University,

³Organization for Nano & Life Innovation., Waseda University, ⁴Formulation Research & Pharmaceutical Process Group, CMC R & D Center, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)

siRNA-loaded carriers were prepared from the same lipid component and composition but thought to have different molecular assembly structures, and the structural impact on their cellular uptake and immune stimulation were evaluated. Lipoplexes are electrostatic complexes formed by mixing preformed cationic lipid-containing liposomes with anionic siRNA in an aqueous environment, whereas an aqueous siRNA solution and an alcoholic lipids solution are mixed to form LNPs embedding siRNA in one step. Although the physicochemical properties of prepared lipoplexes and LNPs dispersed in phosphate buffered saline (PBS) were similar, the siRNA uptake efficiency of LNPs was significantly higher than that of lipoplexes. LNPs were internalized into the cells with siRNA, whereas siRNA was not internalized by siRNA-loaded lipoplexes because the siRNA dissociated from lipoplexes in the medium. Inflammatory cytokine responses were also different between lipoplexes and LNPs. The LNPs released lower amounts of TNF- α and IL-1 β than the lipoplexes, and were considered to be more advantageous with respect to cytokine release. In conclusion, preparation methods of siRNA-loaded nanoformulations affect their cellular uptake and immune stimulation, suggesting that methods used to prepare these formulations will likely influence *in vivo* studies.

P13-44

RNA 干渉のがん治療応用を目指した siRNA 封入脂質ナノ粒子の有用性検討

○岡本彩香、浅井知浩、奥 直人

(静岡県大院薬)

Evaluation of lipid nanoparticles-siRNA for application of RNA interference to cancer treatment

○Ayaka Okamoto, Tomohiro Asai and Naoto Oku

(Univ. of Shizuoka Sch. of Pharm. Sci.)

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) は治療選択肢の限られたがんとして知られており、画期的な治療法の開発が望まれているがん種のひとつである。一方で、RNA 干渉による配列特異的な遺伝子発現抑制を可能とする siRNA は、難標的性がんに対する新たな医薬品シーズとして注目を集めている。本研究では、TNBC に対する RNA 干渉の応用を目指し、がんモデルマウスに対して siRNA 封入脂質ナノ粒子を適用し、その有用性を評価した。MDA-MB-231 ヒト TNBC 細胞における Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) の高発現が明らかになっていることから、これまでに開発した HB-EGF 抗体修飾脂質ナノ粒子 (α HB-EGF LNP) を siRNA 送達担体として用いた。まず、MDA-MB-231 皮下移植モデルマウスにトリチウム標識 LNP を尾静脈内投与し、24 時間後の生体内分布を評価した。その結果、 α HB-EGF LNP について、PEG 修飾 LNP と同程度の血中滞留性およびがん集積性を示すことが明らかになった。また、細胞周期の進行に関与する polo-like kinase 1 (PLK1) に対する siRNA (siPLK1) を内封した α HB-EGF LNP を作製し、TNBC モデルマウスに投与したのちの RNA 干渉誘導について評価した結果、がんにおける PLK1 遺伝子の顕著な発現抑制が認められた。加えて、TNBC モデルマウスに α HB-EGF LNP-siPLK1 を投与し、経日的ながん径測定により治療効果を評価したところ、治療群での有意ながん増殖抑制が示され、TNBC 治療における RNA 干渉療法への応用可能性が示された。

P13-45

中枢神経系組織への遺伝子導入を指向した Polyplex 搭載型 バブルリポソームの開発

○滝澤菜緒¹、佐藤加奈子¹、大谷嘉典¹、高橋葉子¹、鈴木 亮²、丸山一雄²、
馬場広子¹、新楨幸彦¹、根岸洋一¹

(¹東京薬科大学・薬、²帝京大学・薬)

Development of Polyplex-loaded Bubble Liposomes as a delivery tool to central nervous system

○Naho Takizawa¹, Kanako Sato¹, Yoshinori Ootani¹, Endo-Yoko Takahashi¹, Ryo Suzuki²,
Kazuo Maruyama², Hiroko Baba¹, Yukihiko Aramaki¹, Yoichi Negishi¹

(¹ Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Teikyo University)

中枢神経疾患治療において、脳組織への効率的な核酸・遺伝子医薬のためのデリバリーツールの開発が必要不可欠とされている。これまでに当研究室では、細胞選択性ペプチド修飾バブルリポソームの開発に成功している。また、バブルリポソームと頭蓋外からの超音波照射を併用することで脳への遺伝子デリバリーが可能となることを示してきた。本研究では、更なる中枢神経細胞への選択的遺伝子デリバリーを目的とし、脳のニコチン性アセチルコリン受容体に特異的に結合することが知られている RVG ペプチドに R9 ペプチドを連結させた RVG-R9 と pDNA による Polyplex の調製を試み、神経細胞選択的遺伝子デリバリーシステムの構築を試みた。アガロース電気泳動によって、N/P 比=10 以上で polyplex の形成を確認した。次にアセチルコリン受容体発現神経細胞株として知られる Neuro 2a にて導入効率の検討を行ったところ、受容体低発現細胞と比較して、受容体特異的な遺伝子発現の上昇が認められた。さらにフローサイトメトリーによる解析から、バブルリポソームへの搭載が示された。今後は、超音波併用による神経細胞選択的な遺伝子デリバリーシステムを構築し、神経細胞選択的な Polyplex 搭載型バブルリポソームの有用性を評価する予定である。

P13-46

医療用医薬品で構築した遺伝子ベクターの *in vivo* における有用性

○三枝 由香莉¹、兒玉 幸修²、北原 隆志¹、佐々木 均¹

(¹長崎大学病院 薬剤部、²長崎大学 薬学部)

Application of regulatory-approved medical products on gene delivery systems *in vivo*

○Yukari Mieda¹, Yukinobu Kodama^{1,2}, Takashi Kitahara¹, Hitoshi Sasaki¹

(¹Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital, ²Department of Pharmaceutics, Nagasaki University)

遺伝子・核酸医薬品の臨床応用は、安全かつ高効率な遺伝子導入を可能にするベクター開発が必須である。当研究室では生体適合性の高い成分を自己組織化させることにより、高い安全性と有効性を兼ね備えた遺伝子ベクターの構築に成功している。本研究では、医療用医薬品を用いた遺伝子ベクターを構築し、*in vitro* および *in vivo* における有用性を評価した。pDNA としてルシフェラーゼをコードした pCMV-Luc および NanoLuc を用いた。pDNA とカチオン性高分子を混合し、カチオン性複合体を作製した。さらにカチオン性複合体に医薬品であるコンドロイチン硫酸注射液 (CS) を様々な混合比で添加し、三重複合体 (CS 複合体) を作製した。混合比を最適化することで、CS 複合体は約 100 nm の安定なアニオン性微粒子を形成した。マウスメラノーマ細胞株に対して、CS 複合体は高い遺伝子発現を示した。CS 複合体はカチオン性複合体の細胞毒性および血液毒性を改善した。一方、カチオン性複合体は血清存在下で遺伝子発現が低下したのに対し、CS 複合体は高い遺伝子発現を維持した。また、CS 複合体はカベオラ介在性エンドサイトーシスによって取り込まれることが示された。さらに、CS 複合体をマウスに尾静脈内投与した結果、脾臓において高い遺伝子発現を示した。医療用医薬品で構築した遺伝子ベクターは *in vivo* においても有用であることが示され、臨床応用が期待できる。現在、siRNA 用のベクターも構築し、有用性を評価している。

P13-47

急性膵炎に対する一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の有用性評価

○田口和明¹、永尾紗理²、酒井宏水³、山崎啓之¹、丸山徹²、小田切優樹³

(¹崇城大 薬、²熊本大院 薬、³奈良県立医科大 医)

Carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles for treatment of acute pancreatitis

○Taguchi Kazuaki¹, Nagao Saori², Sakai Hiromi³, Keishi Yamasaki¹, Maruyama Toru², Otagiri Masaki¹

(¹Sojo University, ²Kumamoto University, ³Nara Medical University)

【目的】我々は、ヘモグロビンをリン脂質二重膜に高濃度に封入したヘモグロビン小胞体 (HbV) に一酸化炭素 (CO) を担持させた一酸化炭素結合型 HbV (CO-HbV) を開発し、これまでに潰瘍性大腸炎などの難治性疾患に顕著な治療効果を発揮することを報告してきた。本研究では、更なる CO-HbV の可能性を追求すべく、未だ有効な治療薬が存在しない急性膵炎に対する新規治療薬としての可能性を検証した。【方法】急性膵炎モデルマウスはコリン欠乏エチオニン添加食を自由給餌させることにより作製した。給餌開始 24 時間後に生理食塩水、HbV (1,000 mg Hb/kg)、CO-HbV (1,000 mg Hb/kg) を尾静脈内単回投与し、給餌開始 72 時間後に血中の膵酵素濃度 (アミラーゼ・リパーゼ) および膵組織形態変化を評価した。【結果および考察】生存率を評価した結果、給餌開始から 7 日以内に生理食塩水投与群は全例が死亡し、HbV 投与群は 90% のマウスが死亡した。一方、CO-HbV 投与群は給餌開始 14 日目においても 50% のマウスが生存した。また、生理食塩水投与群および HbV 投与群において、血中アミラーゼ・リパーゼの上昇および膵組織に広汎な壊死・浮腫が認められたが、CO-HbV 投与群ではこれらの急性膵炎の症状を有意に改善し、組織学的な膵臓の変化も明らかに改善した。さらに CO-HbV 投与は、炎症性サイトカイン産生を抑制し、膵組織への好中球の浸潤とそれに伴う膵組織の酸化傷害を抑制した。従って、CO-HbV は CO の強力な抗炎症・抗酸化効果を発揮することで、急性膵炎に対し著しい有効性を示したと考えられ、新規急性膵炎治療薬に成り得ると期待できる。

P13-48

重度記憶障害マウスにおける Exendin-4 脳送達と記憶改善効果の解析

○岡田展幸、池田尚正、奥村遥、藤原由衣、崔ハヨン、亀井敬泰、武田真莉子

(神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室)

Evaluation of Nose-to-Brain Delivery of Exendin-4 and Therapeutic Effect in Senescence-Accelerated Mice with Severe Cognitive Dysfunction

○Okada N, Ikeda T, Okumura H, Fujiwara Y, Choi H, Kamei N, Takeda-Morishita M

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

当研究室ではこれまでに、ペプチド薬物インスリンを細胞膜透過ペプチド (penetratin) とともに経鼻併用投与することにより、その脳移行効率を飛躍的に向上させることを証明した。また、長期的にインスリン脳内濃度を高めることにより、老化促進マウス (SAMP8 マウス) における記憶障害の発症を抑制できることを明らかにした。一方、インスリンの脳内濃度を高めただけでは悪化した認知機能を回復させるには至らないことが確認された (Kamei et al, *Mol Pharm* 2017)。そこで本研究では、重度に進行した記憶障害を元の状態に治癒する新たな治療法を確立するため、細胞膜透過ペプチド経鼻併用投与法を介して GLP-1 受容体作動薬 (Exendin-4) を脳に送達することを目的とした。ddY マウスを用いて経鼻投与後の Exendin-4 の脳内移行性を評価した結果、L-penetratin 併用により、嗅球、視床下部、海馬、大脳皮質、小脳および脳幹のすべての部位において Exendin-4 濃度が顕著に増大した。さらに認知機能障害の進行した SAMP8 マウスに Exendin-4、L-penetratin およびインスリンの 3 種を同時併用し経鼻投与を 5 週間続けた結果、認知機能低下が回復することが明らかになった。本研究の結果より、細胞膜透過ペプチド併用経鼻投与法が、Exendin-4 脳送達効率の向上および重度の認知機能障害を治癒する有効な戦略となりうることを示唆された。

P13-49

マクロファージ標的化蛍光プローブによる動脈硬化不安定プラークの検出

○清水広介^{1,2}、成田雄大^{1,2}、Marten Maess¹、外村和也¹、
間賀田泰寛¹、奥直人²、小川美香子³

(¹浜松医科大学、²静岡県立大学大学院・薬食生命科学総合学府、³北海道大学大学院・薬学研究院)

Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques by macrophage-targeted liposomes encapsulating fluorescent probe

○Kosuke Shimizu^{1,2}, Yudai Narita^{1,2}, Marten Maess¹, Kazuya Hokamura¹,
Yasuhiro Magata¹, Naoto Oku², Mikako Ogawa³

(¹Hamamatsu University School of Medicine, ²University of Shizuoka, ³Hokkaido University)

脳梗塞や心筋梗塞の発症の原因となる動脈硬化の早期発見を目指し、動脈硬化不安定プラークに存在するマクロファージを標的とするホスファチジルセリン修飾リポソーム (PS-Lip) に、リソソーム内酵素カテプシン B 活性依存的にインドシアニングリーン (ICG) の蛍光を発する近赤外蛍光アクチベータブルプローブ (P-ICG2) を封入した、P-ICG2-PS-Lip を開発した。マウスマクロファージ様 RAW264 細胞およびマウス内皮 2H-11 細胞の共培養下で P-ICG2-PS-Lip を添加し、その後の ICG の蛍光を観察したところ、RAW264 細胞選択的に ICG の蛍光を確認した。ApoE ノックアウトマウスに P-ICG2-PS-Lip を尾静脈内投与し、24 時間後に摘出した血管における ICG の蛍光について Maestro を用いて蛍光イメージングしたところ、動脈硬化病変が多数見られる大動脈弓部から胸部大動脈にかけて強い蛍光シグナルを確認できた。また同様の結果を動脈硬化 WHHL ラビットにおいても得ることができた。さらにプラークが形成された血管の切片を作製し、マクロファージを免疫染色したところ、ICG の蛍光がマクロファージと共局在していることが明らかとなった。これらの結果より、本研究において開発したマクロファージを標的とする蛍光プローブが、動脈硬化病巣の早期発見に寄与できる可能性が示された。

P13-50

近位尿細管上皮 HK-2 細胞における有機イオン取り込み特性

太田 鮎子、常廣 玲央、毎田 千恵子、小藤 恭子、村田 慶史、○佐々木 将太郎

(北陸大薬)

Uptake of organic ion by human proximal tubule epithelial HK-2 cells

Ayuko Ota, Reo Tsunehiro, Chieko Maida, Kyoko Kofuji, Yoshifumi Murata, ○Shotaro Sasaki

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University)

【目的】ヒト腎由来 HK-2 細胞の輸送担体発現プロファイルは、実際の腎とは明らかに異なっていることが報告されている。腎臓においては、様々なアニオン性・カチオン性薬物の膜透過を担う輸送担体 (OAT、OCT 等) の存在が明らかにされているが、これまで *in vitro* モデルとして用いられてきた HK-2 細胞における有機イオン輸送に関する知見は乏少である。そこで本研究では、HK-2 細胞の有機イオン取り込み特性について検討を行った。

【方法】蛍光基質の取り込み量はマイクロプレートリーダーを用いて定量した。アニオン性基質として 6-carboxyfluorescein (6-CF)、カチオン性基質として rhodamine123 (RH123) を使用した。

【結果・考察】6-CF の取り込みは飽和性および pH 依存性を示し、pH 6.0 における取り込み量は pH 7.4 における取り込み量と比して 10 倍以上であった。また、pH 6.0 における 6-CF 取り込み活性は、4°C において顕著に減少したが、pH 7.4 では有意な差は観察されなかった。pH 6.0 における 6-CF 取り込み活性は、CCCP 存在下で顕著に減少することから、H⁺ 共役型の輸送担体を介して取り込まれていると考えられる。更に、OAT 基質である *p*-aminohippurate では阻害されないことから、本来の腎臓とは異なる pH 依存性アニオン輸送担体の関与が示唆された。次に、RH123 の取り込みは、tetraethyl ammonium などの OCT 基質によって阻害され、その取り込み速度は、K_m が約 0.7 μM である飽和性を示した。現在、HK-2 細胞に機能的に発現しているカチオン輸送担体の特定を目指して検討を行っている。

P13-51

ヒト CYP2C 及び CYP3A の代謝活性に対する各種抗菌薬並びに抗真菌薬の影響

○丹羽俊朗、今川友里恵、平井貴子

(就実大学薬学部)

Inhibitory effect of antibiotics and antifungals against CYP2C and CYP3A subfamilies

○Toshiro Niwa, Yurie Imagawa, Takako Hirai

(School of Pharmacy, Shujitsu University)

【目的】ペニシリン系抗菌薬のうち、piperacillin は一部がシトクロム P450 (CYP) 2C8 などにより代謝され、アゾール系抗真菌薬は種々の CYP を阻害することが知られているが、CYP2C8 に対する影響は報告されていない。CYP3A5 発現には遺伝子多型があり、CYP3A5 の基質特異性は CYP3A4 と異なることが明らかにされてきた。そこで、CYP2C 及び CYP3A サブファミリーの代謝活性に対する各種抗菌薬及び抗真菌薬の影響を検討した。【方法】CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4 及び CYP3A5 (大腸菌発現系マイクロゾーム、Bactosomes) による aminopyrine *N*-脱メチル化活性、tolbutamide 水酸化活性及び testosterone 6 β -水酸化活性に対する 3 種のペニシリン系抗菌薬 (amoxicillin、ampicillin 及び piperacillin)、5 種のアゾール系抗真菌薬 (fluconazole、itraconazole、ketoconazole、miconazole 及び voriconazole) 及び erythromycin の阻害活性を測定した。【結果及び考察】ペニシリン系抗菌薬では CYP2C8 活性のみわずかな阻害が認められたが、ヒトにおける 3 種抗菌薬の薬物動態を勘案すると、臨床では今回検討した CYP で代謝される薬物に対して薬物相互作用を起こしにくいと推察された。Ketoconazole 及び miconazole は CYP2C8 活性を阻害し、既報の CYP に加え CYP2C8 で代謝される薬物に対しても薬物相互作用を起こす可能性が示唆された。Erythromycin の CYP3A5 に対する時間依存的阻害は CYP3A4 に比べ弱いことが示された。

P13-52

鼻腔内投与された薬物の脳移行性評価：薬物物性と投与剤形との関係

○田中晶子¹、巽 恒太¹、井上大輔²、古林呂之²、草森浩輔¹、勝見英正¹、
坂根稔康³、山本 昌¹

(¹京都薬科大学 薬剤学分野、²就実大学 薬学部、³神戸薬科大学 製剤学研究室)

Evaluation of direct drug transport from nose to brain: The relation with physicochemical property of the drug and applied dosage forms

○Akiko Tanaka¹, Kota Tatsumi¹, Daisuke Inoue², Tomoyuki Furubayashi², Kosuke Kusamori¹,
Hidemasa Katsumi¹, Toshiyasu Sakane³, Akira Yamamoto¹

(¹Kyoto Pharmaceutical University, ²Shujitsu University, ³Kobe Pharmaceutical University)

【目的】脳疾患に対する医薬品開発の課題の一つは薬物の脳移行性である。血液と脳との間に血液-脳関門が存在するため、静脈内注射や経口投与などの通常の投与方法では水溶性薬物や高分子医薬品の中枢作用を得ることはきわめて困難である。一方、鼻腔と脳脊髄液あるいは脳組織との間に直接的な薬物移行経路が存在する可能性が指摘されている。鼻腔内投与は簡便で、非侵襲的であり、注射のような痛みを伴わないというメリットもあり、鼻腔内投与によって、薬物の脳への送達が可能であれば、画期的な脳疾患治療システムの開発が可能であると考えられる。本研究では、膜透過性・溶解性の異なる数種類の低分子モデル薬物を選択し、薬物の物性、投与剤形と鼻腔内投与後の脳移行性との関係性を評価した。

【方法】Microdialysis 法 (MD 法) を用いて、ラット鼻腔内あるいは静脈内に薬物を投与した後の脳細胞外液 (BECF) 中濃度の経時変化を測定した。また、マウスを用いて、投与 5 分後の脳内濃度を測定した。

【結果】いずれの薬物においても、静脈内投与後と比較して、鼻腔内投与時の BECF 中濃度、脳内濃度が高いことが明らかになった。また、溶解性の高い薬物に関しては、溶液製剤と比較して、粉末製剤投与時の脳への移行性が良好であることが示された。鼻腔内投与による薬物の脳内デリバリーに対して、薬物の物性に応じた最適な剤形がある可能性が示唆された。

P13-53

エステル型プロドラッグ消化管吸収評価能の向上に向けた ヒト小腸型 CES 発現 Caco-2 細胞の樹立

○石崎 裕馬¹、降幡 知巳^{1,2}、小山 祐輔³、大浦 華代子³、今井 輝子³、細川
正清⁴、秋田 英万¹、千葉 寛¹

(¹千葉大学 大学院薬学研究院 薬物学研究室, ²千葉大学 大学院医学研究院 薬理学研究室, ³熊本大学 大学院薬学教育部 薬物送達学研究室, ⁴千葉科学大学 薬学部 薬物動態学研究室)

Development of Caco-2 cells carrying the human small intestine-type carboxylesterase expression profile as a new tool for ester-containing drug absorption studies

○Yuma Ishizaki¹, Tomomi Furihata^{1,2}, Kayoko Ohura³, Teruko Imai³, Masakiyo Hosokawa⁴,
Hidetaka Akita¹ and Kan Chiba¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Science, Chiba University., ²Graduate School of Medicine, Chiba University, ³Graduate School of Pharmaceutical Science, Kumamoto University, ⁴Faculty of Pharmacy, Chiba Institute of Science)

カルボキシルエステラーゼ 2 (CES2) はヒト小腸に高発現する加水分解酵素であり、エステル型プロドラッグの消化管吸収率を規定する重要な役割を担っている。医薬品の消化管吸収予測評価ではヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞がヒト小腸モデルとして汎用されているが、Caco-2 細胞における CES2 の発現量は著しく低く、一方で正常ヒト小腸では発現が認められない CES1 が発現することが知られている。そのため、エステル型プロドラッグの消化管吸収予測評価に Caco-2 細胞は不適である。以上の問題を解決するために、我々はヒト小腸型 CES 発現プロファイルを有する新たな Caco-2 細胞を樹立することを目的とした。

樹立したヒト小腸型 CES 発現 Caco-2 細胞 (CES2/Caco-2^{CES1KD}) における CES mRNA 発現量を解析した結果、CES2/Caco-2^{CES1KD} における CES1 mRNA は親 Caco-2 の 1/76 であり、また、CES2/Caco-2^{CES1KD} における CES2 mRNA は親 Caco-2 の 39 倍であった。加えて、本細胞のタンパク質発現分布もヒト小腸と同様の分布を示した。

以上より、我々はヒト小腸型 CES 発現 Caco-2 細胞の樹立に成功した。本細胞は創薬過程においてエステル型プロドラッグのヒト消化管吸収を精度良く予測するための新たな *in vitro* 試験系となることが期待される。

P13-54

Micelle 形成を介した薬物吸収を評価する簡易測定法の開発

○藤澤 弘、岸本 久直、木全 可奈子、白坂 善之、井上 勝央

(東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室)

Development of a simple method to evaluate the membrane permeation of micellized drug

○Hiroshi Fujisawa, Hisanao Kishimoto, Kanako Kimata, Yoshiyuki Shirasaka, Katsuhisa Inoue

(Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【背景・目的】Micelle 化は、難溶解性薬物の可溶化による経口吸収性の改善に有用な製剤技術であるが、最適な micelle 処方設計には膨大な数の検討を要するのが現状である。さらに、界面活性剤による micelle 形成とその後の細胞膜透過性を簡便に評価する *in vitro* 評価系は未だ確立されておらず、薬物の消化管吸収における micelle 化を介した薬物吸収を正確に予測することは困難である。そこで本研究では、蛍光核染色剤である Hoechst 33342 をモデル化合物とし、各種細胞における膜透過性に対する micelle 化の影響を評価し、迅速かつ簡易的な micelle 形成及び細胞膜透過性を評価するための測定法開発の可能性を検討した。

【方法】Taurocholate (TC) と phosphatidylcholine (PC) を用いて Hoechst 33342 を micelle 化し、96 well マイクロプレートに播種した Caco-2, MDCKII, HGC27, Calu-3, HeLa, MCF7 に一定時間取り込ませた後に、蛍光強度を測定することで細胞内取り込み量を評価した。

【結果・考察】Micelle 化した Hoechst 33342 の蛍光強度は TC 及び PC の濃度依存的に上昇し、micelle 化の程度が評価可能であることが示された。一方、Hoechst 33342 の細胞内取り込み量は、micelle 化によって著しく低下した。しかし、その程度は細胞種や micelle 化に用いた界面活性剤の種類によって異なることから、micelle 化を介した薬物の細胞内取り込みに特異的な輸送系が関与している可能性が示唆

P13-55

D-Luciferin トランスポーターを利用した in vivo 化学発光イメージング

○古屋貴人¹、竹原一成²、志村明日香¹、岸本久直¹、湯浅博昭²、白坂善之¹、井上勝央¹

(¹東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室、²名古屋市立大学 大学院薬学研究科 薬物動態制御学分野)

Utilization of D-luciferin transporter to enhance in vivo bioluminescence imaging

○Takahito Furuya¹, Issei Takehara², Asuka Shimura¹, Hisanao Kishimoto¹, Hiroaki Yuasa²,
Yoshiyuki Shirasaka¹, Katsuhisa Inoue¹

(¹ Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ² Nagoya City University)

【目的】 D-luciferin (D-Luc)/luciferase 反応による化学発光を利用した in vivo 化学発光イメージングの検出感度とシグナル強度は、細胞内の基質濃度と酵素含量に依存する。本研究では D-Luc の細胞膜透過性の亢進が発光強度の増大に繋がると考え、D-Luc を輸送するトランスポーターの探索とそれを利用した in vivo 化学発光イメージングについて検討した。

【方法】 *Pyrearinus termitillumians* luciferase (eluc) を安定発現させた HEK293 細胞に各種トランスポーターを一過性発現させ、D-Luc 添加時の発光強度をルミノメーターで測定した。hOAT1 を eluc/HEK293 細胞に安定発現させた細胞をマウス及びラットに移植し、D-Luc 投与後の in vivo 発光を IVIS で測定した。

【結果・考察】 D-Luc/eluc 反応による発光強度は、hOAT1 及び hOAT3 の一過性発現により顕著に増大した。また、その発光強度は血清存在下により著しく低下し、血清タンパク質の影響を受けることが示唆された。一方、マウス及びラットを用いた in vivo イメージングにおいて、hOAT1/eLuc/HEK293 細胞を移植した群では D-Luc の投与により著しい発光強度の増大が観測され、eluc/HEK293 細胞移植群ではほとんど認められなかった。したがって、hOAT1 あるいは hOAT3 の D-Luc 輸送活性を利用することで、D-Luc/eluc 反応を介した in vivo 化学発光イメージングの感度が向上し、体内での eluc 発現細胞の追跡が可能になることが示唆された。

P13-56

ペオニフロリンの口腔粘膜吸収に関する検討

○大西 啓、岡田治樹、橋本まり絵、池内由里、坂田 修

(星薬科大学 医療薬剤学教室)

Oral mucosal absorption studies of paeoniflorin

○Hiraku Onishi, Haruki Okada, Marie Hashimoto, Yuri Ikeuchi, Osamu Sakata

(Department of Drug Delivery Research, Hoshi University)

【目的】高齢あるいは慢性疾患を抱えた患者において、足のつり、こむら返りのような筋肉のけいれん、痛みを頻発に患うことがある。芍薬甘草湯がその治療に使用されているが、偽アルドステロン症のような副作用や用量が多いことなどが問題点となっている。本研究では、有効成分であるペオニフロリンに着目した。ペオニフロリンは、経口投与において生物学的利用が低く、安定した吸収性を得にくいことが知られている。そこで、芍薬甘草湯の経口投与剤に代わるようなペオニフロリン口腔粘膜吸収剤の開発について基礎的検討を行った。【方法】Wistar 系雄性ラットを用いて、ペオニフロリンを 5 - 6 mg per rat の条件で、頬粘膜、舌下への投与を試みた。剤形としては、液剤を使用した。吸収改善を目的として、プロピレングルコール、キトサン、カチオン性デンプン等のカチオン性高分子の添加の影響について検討した。粘膜投与後 4 時間まで経時的に採血を行い、薬物の血中濃度推移を調べた。分析は、HPLC によって行った。【結果・考察】前回の分析条件をさらに検討を行い、定量を試みた結果、再現性良く 0.1 µg/mL まで定量できることを見出した。プロピレングルコール添加で頬粘膜投与を行った際には、吸収改善は見出されなかった。キトサン添加溶液を用いて舌下投与した際には、0.1 - 0.2 µg/mL で定常的な血中濃度推移が見出された。舌下投与あるいはキトサン添加がペオニフロリン口腔粘膜吸収に有用な可能性が示唆された。

P13-57

腸溶性製剤化による薬物の過飽和溶解の制御：D/P システムを用いた評価

○小林先将、片岡 誠、南 景子、東野晴輝、山下伸二

(摂南大学薬学部)

In vitro evaluation on oral absorption of poorly water-soluble drugs from supersaturable formulation

○Kobayashi M, Kataoka M, Minami K, Higashino H, Yamashita S

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University)

【目的】我々は日本薬剤学会第31年会において、難溶性酸性薬物である dantrolene (DNT) を腸溶性の過飽和製剤とすることで、吸収率および胃内 pH 変化による個体間変動の改善が可能であることを報告した。そこで本研究では、胃内溶解過程を組み込んだ dissolution/permeation system (D/P システム) を用いて、*in vivo* で認められた腸溶性過飽和製剤による吸収性改善効果の評価を試みた。【方法】DNT 過飽和製剤を絶食時の胃内モデル液 (pH 1.6) に添加し、胃排出時間に相当する 10 分間攪拌した後、その一定量を D/P システムの管腔側溶液 (pre-FaSSIF_{mod}：胃内モデル液と混合することによって絶食時の消化管内モデル液 (FaSSIF_{mod}, pH 6.5) となる溶液) に添加し、管腔側での溶解および漿膜側への膜透過を経時的に観察した。また胃内溶解過程を組み込まない通常の D/P システムを用いて同様の評価を行った。

【結果・考察】DNT の Na 塩を用いた場合、通常の D/P システムでは過飽和溶解による高い溶解率及び高い膜透過率が認められたものの、胃内での溶解を反映させることによって溶解率・膜透過率共に著しく低下した。一方、中性 pH 領域で溶解する HPMCAS を基剤とした固体分散体では、胃内溶解過程の有無に関わらず DNT の溶解率、膜透過率はともに高い値を示した。これは DNT の過飽和製剤を腸溶性とすることで、胃内 pH 条件下では溶出せず、D/P システムの管腔側溶液中で安定した過飽和溶解を示したためと考えられた。さらに 2 時間後の膜透過率から予測した各製剤からの経口吸収率とラット AUC との間に一定の関係が認められたことから、本システムは過飽和製剤の吸収性評価に有用であると考えられた。

P13-58

肺線維症発症時における肺胞閉塞に伴う肺投与型薬物の肺内分布の変化

○戸上 紘平、弓田 有輝、大聖 貴之、王 鋭、多田 均、丁野 純男

(北海道薬科大学)

Influence of change of lung structure on the intrapulmonary distribution of aerosolized drugs in mice with bleomycin-induced pulmonary fibrosis

○Kohei Togami, Yuki Yumita, Takayuki Daisho, Rui Wang, Hitoshi Tada, Sumio Chono

(Hokkaido Pharmaceutical University)

【目的】肺線維症は致死率の高い難治性疾患であり、吸入型 DDS による優れた治療薬の開発が望まれている。肺線維症では肺胞が傷害を受け、その後の過剰な修復過程によって、細胞外マトリックスが肺胞内に蓄積する。本研究では、肺線維症発症時に薬物を肺投与した際の肺内分布特性について検討した。

【方法】ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスに、インドシアニングリーンを肺投与後の肺内動態を、*in vivo* imaging 装置及びズーム顕微鏡を用いて評価した。また、イオパミドールを肺投与後の肺内分布を、X 線 CT 装置を用いて評価した。さらに、TexasRed-dextran (分子量 70,000) を肺投与後の肺内分布特性を評価するため、透明化处理した肺を共焦点レーザー顕微鏡を用いて三次元的に観察した。

【結果及び考察】肺線維症モデルマウスにおいて、肺投与したインドシアニングリーン及びイオパミドールは、正常群よりも分布が不均一であり、その後速やかに消失した。さらに、透明化处理した肺を共焦点レーザー顕微鏡で観察した結果、肺胞構造が閉塞した部位において、薬物の蛍光が認められなかった。以上の結果は、肺線維症発症時には薬物を肺投与しても、肺からの薬物消失が速やかであることに加え、肺胞が閉塞している病巣に薬物が到達できないという 2 つの問題点を示唆している。

P13-59

胎盤 OCT3 を介した胎児からのクレアチニン排出輸送

○登美斉俊、山下稔貴、中島恵美、西村友宏

(慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座)

Feto-maternal transport of creatinine via placental OCT3

○Masatoshi Tomi, Toshiki Yamashita, Emi Nakashima, Tomohiro Nishimura

(Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University)

【目的】クレアチンの最終代謝産物であるクレアチニン(Crn)は胎児中にも存在する。妊娠経過に伴って胎児血中クレアチンは増加していくものの、羊水において Crn は一定であることから、胎児には Crn の過剰な蓄積を防ぐ排出機構が備わっていると考えるのは合理的である。胎盤関門の基底細胞膜には OCT3 の発現が報告されているが、Crn 輸送への関与は不明である。本研究では、胎盤関門を介した Crn の排出輸送機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】妊娠 19 日目のラット臍帯動静脈を $[^{14}\text{C}]\text{Crn}$ と $[^3\text{H}]\text{antipyrene}$ を含む緩衝液で灌流し、流入・流出灌流液中濃度を経時的に測定した。定常状態での抽出率から、胎児血から母体血への透過クリアランス(CL_{fm})を算出した。さらに、ラット胎盤迷路部から調製した細胞膜小胞への $[^{14}\text{C}]\text{Crn}$ 取り込みを解析した。

【結果・考察】灌流液中の $[^{14}\text{C}]\text{Crn}$ 濃度は 30 分以内に定常状態に到達した。 $[^{14}\text{C}]\text{Crn}$ の CL_{fm} は $30 \mu\text{L}/\text{min}$ と算出され、その CL_{fm} は OCT3 を介した輸送を阻害する $100 \mu\text{M}$ corticosterone 共存下で有意に減少した。ラット胎盤膜小胞への $[^{14}\text{C}]\text{Crn}$ 取り込み活性は、外向きプロトン濃度勾配の存在下で有意に上昇した。プロトン濃度勾配の存在下における $[^{14}\text{C}]\text{Crn}$ 取り込みに対し、非標識 Crn による阻害は 20 mM まで示されなかった一方、 $1 \mu\text{M}$ corticosterone、 $0.01 \mu\text{M}$ decynium-22、および $100 \mu\text{M}$ cimetidine は有意な阻害効果を示した。これらの結果は OCT3 を介した Crn 輸送特性とほぼ一致した。以上から、ラット胎盤関門における胎児からの Crn 排出には、OCT3 を介した低親和性輸送が関与することが示唆された。

P13-60

薬物の経鼻吸収性予測におけるヒト呼吸器系初代培養細胞の適合性

○古林呂之¹、井上大輔¹、田中晶子²、草森浩輔²、勝見英正²、山本昌²、坂根稔康³

(¹就実大学 薬学部 薬物動態学研究室、²京都薬科大学 薬剤学分野、³神戸薬科大学 製剤学研究室)

Comparison of some cultured cell lines and human tissue model systems to estimate drug permeability in in vitro transport study for predicting nasal absorption.

○Tomoyuki Furubayashi¹, Daisuke Inoue¹, Akiko Tanaka², Kosuke Kusamori², Hidemasa Katsumi², Akira Yamamoto², Toshiyasu Sakane³,

(¹School of Pharmacy, Shujitsu University, ²Kyoto Pharmaceutical University, ³Kobe Pharmaceutical University)

【目的】近年、ヒト気道上皮の初代培養により繊毛運動や粘液分泌機能を保持する細胞層システムが実用化されている。本研究では、これら初代培養細胞系で得られる薬物の細胞層透過性(P_{app})の経鼻吸収性予測に対する適合性を汎用性の高い培養細胞系との比較により検討した。

【方法】透過吸収モデルとして 8 種の化合物を選択した。ヒト気道及び鼻粘膜上皮初代培養細胞の EpiAirwayTM 及び MucilairTM はメーカーからの到着後、数日間の培養を経て透過実験に用いた。薬物透過性評価汎用性の高い培養細胞として MDCK、Caco-2 及び Calu-3 を選択し、定法に従い培養したものを透過実験に用いた。各薬物の経鼻吸収性は、過去に報告したラット in vivo 実験の結果を用いた。

【結果・考察】EpiAirwayTM 及び MucilairTM に対する各薬物の P_{app} とラット経鼻吸収性との相関性は、MDCK、Caco-2 及び Calu-3 の結果に比べて低かった。EpiAirwayTM 及び MucilairTM は粘液分泌が豊富であり、各薬物の EpiAirwayTM 及び MucilairTM に対する細胞層透過性が $10^{-6}\text{cm}/\text{s}$ 付近に偏ったことが低い相関の原因と考えられた。

P13-61

エステル型薬物の皮膚代謝におけるブタ皮膚とヒト皮膚の比較検討

○大原理恵子¹、宮坂宗男²、田口浩之³、市川訓¹、赤松正²

(¹東海大学医学部附属病院薬剤部、²東海大学医学部附属病院形成外科、³花王株式会社)

Comparative study of ester-type drug metabolism in pig and human skin

○Rieko Ohara¹, Muneo Miyasaka², Hiroyuki Taguchi³, Satoshi Ichikawa¹, Tadashi Akamatu²

(¹Tokai University School of Medicine Affiliated Hospital Pharmaceutical Division, ² Plastic surgery, ³Kao Corporation)

【目的】エステル型薬物をアルコールと併用して経皮投与した場合、皮膚中でカルボキシルエステラーゼの作用を受け、代謝物として加水分解体に加えエステル交換体が生成されることが報告されている。本検討では代謝物の動物種差について、特にブタ皮膚とヒト皮膚の差異を検討した。

【方法】ブタ皮膚は市販の耳介部皮膚を、ヒト皮膚は形成外科術によって摘出された余剰腹部皮膚を試験に供した。エステル型薬物のモデル薬物としてパラオキシ安息香酸メチル(HBM)を用い、エタノール、プロパノール又はイソプロパノールを含有するHBM溶液を調整した。皮膚をフランチ型セルに装着し、定法に従い各HBM溶液の皮膚透過性試験を実施した。HBM、加水分解体、各エステル交換体の皮膚透過量および皮膚中量をHPLCにて定量した。

【結果・考察】ブタ皮膚、ヒト皮膚ともにHBM、加水分解体及び各エステル交換体の生成が確認された。各HBM溶液適用22時間後のHBM及びその代謝物の皮膚透過量は、ブタ皮膚でHBM:代謝物=70-75%:25-30%、ヒト皮膚でHBM:代謝物=80-85%:15-20%と差異が認められた。ブタ皮膚をモデル皮膚としてエステル型薬物を適用する際は、ヒト皮膚との動物種差を考慮した検討が必要と考える。

P13-62

三次元培養系を用いたAcetaminophen誘発肝障害時の薬物代謝酵素発現評価

○西田 孝洋、谷口 麻里子、宮元 敬天、徳永 彩子、麓 伸太郎

(長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科)

Evaluation for drug metabolizing enzyme expression in acetaminophen-induced liver injury using three dimensional culture system.

○Koyo Nishida, Mariko Taniguchi, Hirotaka Miyamoto, Ayako Tokunaga, Shintaro Fumoto

(Grad. Sch. Biomed. Sci., Nagasaki Univ.)

【背景・目的】アセトアミノフェン(APAP)誘発肝障害時に有効かつ安全な薬物療法を行うため、投与薬物の体内動態を把握する必要があるが、薬物動態の変動要因である薬物代謝酵素発現へのAPAP誘発肝障害の影響は明らかになっていない。本研究では三次元培養したHepG2細胞を用い、薬物代謝酵素のmRNA発現に対するAPAP誘発肝障害の影響を評価した。

【方法】三次元培養担体Cellbed®にHepG2細胞を播種し7日後、APAP 25 mM単独、あるいは治療薬であるN-acetylcysteine(NAC) 100 μMを同時に添加した。また、活性酸素種(ROS)である過酸化水素(100, 500 μM)を添加した。各mRNA発現量をリアルタイムPCR法、ROS局在を蛍光染色にて評価した。

【結果・考察】Cytochrome P450(CYP) 3A4のmRNA発現量は、ROSが増加したAPAP処理群で未処理群の約5倍に増加した。また、CYP3A4のmRNA発現を制御する核内受容体であるPregnane X Receptor(PXR)のmRNA発現量もAPAP処理群で有意に増加した。一方、NAC処理群ではROS増加が改善されたうえ、CYP3A4およびPXRのmRNA発現量の増加率はAPAP処理群と比較し減少した。さらに、過酸化水素処理の濃度依存的にCYP3A4およびPXRのmRNA発現量が増加した。以上より、APAP誘発肝障害時にはROSがPXRのmRNA発現を増大させることでCYP3A4遺伝子の転写が促進されると考えられた。

P13-63

肝臓における CYP3A の zonation 形成過程に関する研究

○鳩貝 壤、北岡 諭、落合 和

(星薬科大学 薬動学教室)

Study of the hepatic zonation of CYP3A expression

○Jo Hatogai, Satoshi Kitaoka, Wataru Ochiai

(Hoshi University Department of Clinical Pharmacokinetics)

【目的】成体では、薬物代謝酵素 CYP3A の発現は肝臓において著しく高い。肝臓での CYP3A の局在は中心静脈の周囲に強い発現を示す zonation と呼ばれる発現勾配を形成している。これまで我々は、胎仔期の肝臓では CYP3A の zonation が形成されていないことを明らかにした。本研究では、CYP3A の zonation の形成が肝臓の薬物代謝においても重要な役割を果たしているのではないかと考え、zonation の形成過程および、その発現について解析した。

【方法】マウスの胎仔及び新生仔から肝臓を摘出し、組織切片を作成した。その後、抗 CYP3A 抗体で免疫染色を行い、CYP3A の発現場所の解析を行った。また、western blotting による CYP3A 分子種の解析も行った。さらに、これらの結果を補う目的で RT-PCR 法で解析を行った。

【結果、考察】肝臓における CYP3A の発現は、胎仔期ではほぼ均一に発現していた。また、生後 3 日目から徐々に zonation が形成され始めていることが明らかとなった。また、western blotting の解析から CYP3A11 は、胎生期および生後初期の肝臓では発現がほとんど見られず、生後 7 日目から発現が始まっていることがわかった。CYP3A フェミリー分子種は、肝臓の各発生段階において他の CYP3A 分子種が発現し、機能していることが考えられた。今後、これら CYP3A 分子種の働きの違いについても検討していく予定である。

P13-64

トリアゾラムの非特異的ミクロソーム結合に及ぼす緩衝液条件の影響

○前田藍理、小林薫子、工藤敏之、伊藤清美

(武蔵野大学 薬学部)

Effect of buffer condition on the non-specific microsomal binding of triazolam

○Airi Maeda, Yukiko Kobayashi, Toshiyuki Kudo, Kiyomi Ito

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】当研究室ではこれまでに、ヒト肝ミクロソーム (HLM) によるトリアゾラム (TRZ) の α 位および 4 位水酸化活性が緩衝液条件に依存して変動すること、超遠心分離法で求めたミクロソーム非結合率 ($f_{u_{mic}}$) は 0.684–0.750 であることを明らかにした。本研究では、平衡透析法を用いてより正確に $f_{u_{mic}}$ を見積もることにより、上記代謝活性の変動を $f_{u_{mic}}$ の違いで説明できる可能性について検討した。

【方法】種々の濃度のリン酸緩衝液 (10–200 mM; pH 7.4) を用いて、HLM (0.25 mg/mL) および TRZ (25 μ M) の混合液を調製し、透析膜で仕切られた平衡透析装置の一方のセルへ添加した。もう一方には各々の緩衝液を添加し、37°C で 4 あるいは 6 時間インキュベーションした後、両側の TRZ 濃度を HPLC により定量した。緩衝液側の TRZ 濃度を HLM 側の TRZ 濃度で除することにより $f_{u_{mic}}$ を算出した。

【結果・考察】いずれのリン酸緩衝液濃度においてもインキュベーション 4 時間で平衡に達し、回収率は 88.4–105% であった。10、50、100、200 mM のリン酸緩衝液を用いたときの $f_{u_{mic}}$ は、それぞれ 0.969、0.934、0.900、0.920 と算出され、超遠心分離法により求めた値より高かった。リン酸緩衝液濃度により $f_{u_{mic}}$ の大きな差は認められなかったことから、リン酸緩衝液濃度による TRZ の代謝活性の変動は $f_{u_{mic}}$ の違いに起因するものではないことが明らかとなった。

P13-65

生理学的薬物速度論モデルによるバルプロ酸-ラモトリギン相互作用の解析

○荻原将人¹、工藤敏之¹、中村敏明²、伊藤清美¹

(¹武蔵野大学 薬学部、²大阪薬科大学 臨床薬学教育研究センター)

Physiologically-based pharmacokinetic model analysis of valproic acid-lamotrigine interaction

○Masato Ogihara¹, Toshiyuki Kudo¹, Toshiaki Nakamura², Kiyomi Ito¹

(¹Faculty of Pharmacy, Musashino University、²Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) による代謝が主な消失経路であるラモトリギンの血漿中濃度は、バルプロ酸の併用により上昇することが報告されている。これまでに我々は、生理学的薬物速度論モデルに基づく解析を行い、バルプロ酸による UGT 阻害のみでは本相互作用を再現できない可能性を示した。本研究では、異なる投与設計での臨床報告に対象を広げ、同様の解析を試みた。

【方法】薬物相互作用シミュレーションソフト DDI Simulator (Ver. 2.4; 富士通九州システムズ) を使用し、健康成人あるいはてんかん患者におけるバルプロ酸とラモトリギンの相互作用を生理学的薬物速度論モデルに基づいてシミュレーションした。ラモトリギン代謝に対するバルプロ酸の阻害定数 (Ki 値) として、ヒト肝ミクロソームでの報告値 (55.8 mg/L) を用いた。

【結果・考察】既報の Ki 値を用いた場合、バルプロ酸併用による血漿中ラモトリギン濃度の上昇はほとんど認められず、相互作用を再現するには Ki 値を 1.0–3.2 mg/L 程度に設定する必要があるがあった。本相互作用に別のメカニズムが関与する可能性も含めて、引き続き検討が必要であると考えられる。

P13-66

組み合わせゼリー剤 (GT 剤) の、安定性評価と応用

一用事調整可能な小児用製剤と錠剤追加可能なゼリー剤キット

○盛本修司、野崎雅男、川崎浩延

(株式会社モリモト医薬)

Stability evaluation and application of combination jelly agent (GT Dosage)

○Shuuji Morimoto, Masao Nozaki, Hironobu Kawasaki

(MORIMOTO Pharma Co., Ltd)

当学会に於いて以前、組み合わせゼリー剤キットを紹介したが、今回、加速試験に加え実質 3 年の安定性評価の結果が得られたので報告する。当社のゼリーキット剤に使用しているゼリーは、①離水がほとんど無いので嚥下困難者でも誤嚥しにくい ②しっかり食塊を形成する嚥下困難者に適した物性を持つ ③薬物の溶出、吸収に影響しない などの特長を有する。今回、3 年間の保存品の長期安定性評価を行った結果、問題は無く安定性に優れる事が確認できた。この特長あるゼリーを使用したゼリーキット剤 2 種類を併せて紹介する。①用事調整可能な小児用製剤：弊社開発の服薬ゼリーキットに予めミニタブレット等 (1 粒が体重 1kg 相当) を、20 粒、14 粒、8 粒封入して飲み口側に弱シールしておく。例えば 4 歳児体重 16kg の場合は、20 粒入りから弱シール B を開封して余分な錠剤 4 粒を取り出す。ゼリーを薬剤室へ押し出し錠剤にゼリーを絡めて飲み口より服用させる。粉碎する必要が無く品質面と調剤容易面に加え、味の良さと飲みやすさを兼ね備える。②錠剤追加可能なゼリー剤キット：ゼリー剤に追加薬剤室を設け、手持ちの薬剤を投入しゼリーと共に服用できる。複数錠を服用する患者が多い事から、有用性が高いと考えられる。

P13-67

生体適合性ナノシートの新規皮膚適用製剤への応用性評価

齋藤 享徳¹、○福島 孝昌¹、Wesam R. Kadhum¹、藤堂 浩明¹、
杉林 堅次¹、岡村 陽介²、畑中 朋美^{1,3}
(¹城西大・薬、²東海大・工、³東海大・医)

Evaluating applicability of biocompatible nanosheet to a novel topical formulation

T. Saito¹, ○T. Fukushima¹, W. R. Kadhum¹, H. Todo¹, K. Sugibayashi¹, Y. Okamura², T. Hatanaka^{1,3}

(¹Fac. Pharm. Sci., Josai Univ., ²Sch. Eng. Tokai Univ., ³Sch. Med. Tokai Univ.)

【目的】生体適合性ナノシートは膜厚をナノ寸法に制御した高分子超薄膜で、薄さに起因した優れた接着性を有し、すでに癒着防止膜や縫合シートとして医療応用が検討されている。ナノシートに薬物を含有させることができれば、複雑な可動部位への接着と安定した薬物投与が可能な皮膚適用製剤の開発が期待できる。そこで本研究では、モデル薬物としてベタメタゾン吉草酸エステル (BV) を選択し、生体適合性高分子であるポリ乳酸 (PLA) もしくは乳酸/グリコール酸共重合体 (PLGA) を用いて BV 含有ナノシートを調製し、新規皮膚適用製剤としての可能性を評価した。【方法】分子量もしくは LA モル比が異なる PLA もしくは PLGA を用いた BV 含有ナノシートをスピコート法により調製した。BV 非含有 PLA ナノシートを同様に調製し、放出制御膜とした。調製したナノシートの接着性、透湿性、TEWL を評価し、さらに BV 含有量、放出性および適用後の皮膚中 BV 濃度を市販軟膏剤と比較した。【結果・考察】PLA ナノシートは長時間皮膚に接着し、また貼付による TEWL の低下は認められなかった。ナノシートは PLA 分子量または PLGA の LA モル比の増加に伴い BV 含有量が増加し、それを反映して放出速度も上昇した。ナノシートからの BV 放出速度は、放出制御膜の積層により制御され市販軟膏剤と同程度となった。さらに、適用後の皮膚中 BV 量は市販軟膏剤に匹敵する値を示した。以上のことから、生体適合性ナノシートを用いた新規皮膚適用製剤の開発は可能であると結論付けられる。

P13-68

市販リマプロストアルファデクス錠の分解速度の湿度依存性

○松本祐樹、寺岡麗子、湯谷玲子、坂根稔康

(神戸薬科大学 製剤学研究室)

Humidity Dependence for Degradation Rates of Commercial Limaprost-alfadex Tablets

○Yuki Matsumoto, Reiko Teraoka, Reiko Yutani, Toshiyasu Sakane

(Laboratory of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】リマプロストアルファデクスは吸湿性で、高湿度下で分解することが知られており、一包化調剤を想定した市販錠剤の安定性について報告されている¹⁾。しかし、製剤中のリマプロストアルファデクスの分解速度の湿度依存性については詳細に検討されていない。そこで、今回は4種類の錠剤を種々の温度、湿度条件下で保存し、製剤中のリマプロストアルファデクスの安定性に及ぼす湿度の影響を比較した。

【方法】実験には4種類の錠剤 (A、B、C、D) を用いた。動的水蒸気吸着測定装置を用いて、各錠剤の吸着等温線を測定した。また、種々の温度、相対湿度 (RH) 条件下で錠剤を保存し、経時的にリマプロストアルファデクス量を HPLC 法で測定した。

【結果・考察】吸着等温線の 70 %RH における A、B、C、D 錠の水分吸着率はそれぞれ 215.0、31.9、200.1、11.4% となり、錠剤間で大きく異なっていた。高温、高湿度条件下で保存した場合、いずれの錠剤においてもリマプロストアルファデクスの残存率が低下し、分解速度定数は温度の上昇によって大きくなった。分解速度定数に及ぼす湿度の影響は錠剤間で異なっており、高湿度条件下で水分吸着量が大きい A 錠の分解速度定数は RH が増加してもあまり変化しなかったが、B~D 錠の分解速度定数は RH が高くなるに従って増加した。このことから、A 錠以外の錠剤を包装から取り出した場合の保存は、湿度の変動に十分に注意する必要があると考えられた。

1)丸山桂司ら、医療薬学, 36, 143-149 (2010)

P13-69

粉砕して調製した院内製剤シロリムス散の製剤学的安定性および 臨床的安全性に関する検討

○齊藤 順平¹、石原 里美¹、重田 孝信²、福田 晃也²、笠原 群生²、石川 洋一¹

(¹国立研究開発法人国立成育医療研究センター薬剤部、²同 臓器移植センター)

Stability, Efficacy and Safety of Sirolimus crushed tablet in Pediatric Patients with Liver Transplantation

○Jumpei Saito¹, Satomi Ishihara¹, Takanobu Shigeta², Akinari Fukuda², Mureo Kasahara², Yoichi Ishikawa¹

(¹NCCHD, Department of Pharmaceuticals, ²NCCHD, Center for Organ Transplantation)

【背景】Sirolimus (SRL) は小児肝移植症例において、calcineurin inhibitor (CNI) 減量目的や、急性・慢性拒絶反応症例に対する追加免疫療法としての有効性が報告されている。SRL は肝移植に対して国内未承認であり、海外より購入した錠剤(Rapamune[®]錠、Pfizer)を粉砕して使用している。用量調節および服用性改善には、錠剤の粉砕が必須であるが、SRL 散の安定性・製剤均一性、薬物動態変化による臨床上的有効性・安全性は未知である。今回、錠剤を粉砕して調製した SRL 散の、安定性と臨床的有效性・安全性について評価した。【方法・結果】乳糖を賦形して作製した SRL 散 (1mg/g) の、ガラス瓶内およびセロポリ分包後の 25°C/60%RH・遮光下における含量均一性と安定性を評価した。分包後の含量均一性試験は適合し、180 日保存後の外観・含量に変化は認められなかった。また 2016 年 11 月までに SRL 散を使用した 14 例 (3.2%) を対象に、有効性として定常状態における血中濃度 (目標トラフ値 5~15ng/mL に維持)、肝酵素上昇および拒絶反応の発症割合、安全性の指標として有害事象の発症割合を調査した結果、SRL 散症例特異的な拒絶発症や有害事象発症割合の上昇は認められなかった。【結語】錠剤粉砕して調製した SRL 散は、遮光保存下において安定であり、血中濃度管理下で安全に使用できる。

P13-70

ウリナスタチン膣坐剤の徐放化に関する検討

○齊藤大吾¹、朝優佑¹、水野幸一郎¹、佐竹清^{1,2}、澤口能一¹、岩田政則¹、森本一洋¹、
中島孝則¹

(¹日本薬科大学臨床薬学分野、²さいたま赤十字病院薬剤部)

Study on control released vaginal suppositories of Ulinastatin

○Daigo Saito¹, Yusuke Asa¹, Koichiro Mizuno¹, Kiyoshi Satake^{1,2}, Yoshikazu Sawaguchi¹, Masanori Iwata¹,

Kazuhiro Morimoto¹, Takanori Nakajima¹ (¹Nihon Pharmaceutical University, ²Saitama Red Cross Hospital)

【目的】ヒト尿中から抽出、精製された糖タンパク質であるウリナスタチン (UTI) を主成分とする膣坐剤が、切迫早産に対して院内製剤として調製されている。UTI 膣坐剤は子宮頸部に直接作用し、エラスターゼ活性阻害作用により頸管開大・熟化防止作用を示すが、通常 1 日 1 回投与であることから持続性製剤である方が望ましいと考えられる。そこで UTI 膣坐剤の徐放化を試みた。【方法】UTI 水性注射剤をアルギン酸 Na 溶液と混和したのち、融解したホスコ S-55 に添加・攪拌し、よく分散させた。これに CaCl₂ 溶液を添加することにより固化させ、UTI 含有アルギン酸顆粒とし、同顆粒を含んだ坐剤を調製した。この UTI 含有アルギン酸顆粒の粒子径と UTI 放出性を測定するとともに、坐剤とした時の硬度や 37°C における粘度について測定した。また坐剤からの UTI 放出性についても西村式坐剤溶出試験機にて測定した。【結果】UTI 顆粒の平均粒子径は約 47 μm で、同粒子からは約 6 時間にわたり UTI が放出された。この顆粒を含んだ坐剤の強度は、顆粒の添加量が増加するに従ってやや低下したが、坐剤として十分な硬度を保っていた。粘度は顆粒の添加によっても有意な変化は認められなかった。UTI 顆粒坐剤からの UTI の放出は、通常の UTI 坐剤に比べて主薬の放出が遅延した。【考察】主薬を封入したアルギン酸顆粒の坐剤への添加は、徐放化坐剤調製の一手段になると考えられる。

P13-71

ラマン分光法を用いた分包散薬一包中の成分含有量の非接触定量法の開発

山本 瑞希¹、○小倉 弓枝¹、亀井 健人²、高柳 和伸²、森山 圭¹

(¹就実大学薬学部、²倉敷中央病院薬剤部)

Non-contact quantification of components in one-dose packaged powder drug by Raman spectroscopy

Mizuki Yamamoto¹, ○Yumie Ogura¹, Takehito Kamei², Kazunobu Takayanagi², Kei Moriyama¹

(¹School of Pharmacy, Shujitsu University, ²Department of Pharmacy, Kurashiki Central Hospital)

ラマン分光法は、ノンラベルかつ非接触で固形製剤や散薬中の成分含有量を定量するのに適した手法である。しかしながら、調剤され一包化された分包散薬を包装状態のまま非接触で内部の成分を定量する手法は確立されていない。本研究では、ラマン分光法を用いて分包散薬を包装状態のまま内部の成分量を定量することが可能かどうか検討した。まず、硫酸アトロピン/乳糖混合散薬について、1包あたり20,874ポイントのラマンスペクトルを測定し、その平均化スペクトルを記録した。各含量の混合散薬について3包ずつ同様に測定し、得られた平均化スペクトルに対して多変量解析(PLS)を行い、検量モデルを作成した。その結果、 $R^2=0.9788$ の良好な検量モデルが構築でき、分包散薬の一包中の成分含有量の非接触定量法が、ラマン分光法を用いることで可能となることがわかった。また、この手法の応用例として、薬剤師の手法と散薬調剤ロボットの2種類の調製手法で分包したフェロミア®/ラックビー®混合散薬のばらつきを評価した。その結果、薬剤師と散薬調剤ロボットによる分包調剤では、一包中の成分含量において同等の正確性があるという結果が得られた。このように、ラマン分光法を用いることで、分包散薬中の成分含量を包装状態のまま非接触で測定することが可能となり、臨床現場でこのような分析を行うことは、散薬調剤の技術向上や調剤過誤の防止につながるものと考えられる。

P13-72

水晶振動子マイクロバランスを利用した非電荷薬物に対する新規苦味センサーの開発

○藤田吉明¹、椿田裕子¹、矢後あゆみ¹、我妻美千留²、村山信浩¹、原田努¹、中村明弘¹

(¹昭和大学薬学部薬剤学部門、²(株)アルバック)

Development of the Taste Sensor with Quartz Crystal Microbalance

○Yoshiaki Fujita¹, Yuko Tsubakida¹, Ayumi Yago¹, Michiru Wagatsuma²,
Nobuhiro Murayama¹, Tsutomu Harada¹, Akihiro Nakamura¹

(¹Showa Univ., ²ULVAC, Inc.)

【目的】小児の薬物治療において、薬物の苦味は服薬困難・拒否を起す大きな問題である。苦味の評価には現在使用されている人工脂質膜を用いた味認識装置が有効であるが、プレドニゾロンなどの非電荷薬物の測定には原理的に制約がある。そこで、本研究ではより汎用性のある味認識装置を目指し、水晶振動子マイクロバランス(QCM)を利用した新規苦味センサーの開発を試みた。

【方法】QCM装置は(株)アルバックのAFFINIX QN Proを使用した。センサーは水晶振動子上の金電極上に人工脂質膜としてジステアロイルホスファチジルコリンを塗布したものを使用し、非電荷の薬物を含む種々の苦味を呈する薬物の測定を行った。

【結果および考察】苦味を呈する非電荷薬物のプレドニゾロンについてQCMで評価したところ、濃度依存的に振動数の変化が認められた。一方、苦味がないとされている薬物では応答が認められなかった。この振動数の変化は脂質膜への苦味物質の吸着を示していると考えられ、特に非電荷薬物の苦味の測定に有効であることが示唆された。しかし、センサーとしての有用性を高めるには、より多くのモデル薬物での検討や甘みなどの他の基本味溶液での検討が必要である。今後は、生体に近い環境を模したセンサーチップを使用するなど、より精度の高い装置へと改良を進めていく予定である。

P13-73

光応答性アポリポタンパク質の開発

○川原遥華、奥平桂一郎、宮下直樹、津田雄介、森本恭平、辻耕平、重永章、大高章、石田竜弘
(徳島大学大学院医歯薬学研究部)

Development of photoactivated apoA-I mimetic peptide

○Haruka Kawahara, Keiichiro Okuhira, Naoki Miyashita, Yusuke Tsuda, Kyohei Morimoto, Kohei Tsuji,
Akira Shigenaga, Akira Otaka, Tatsuhiko Ishida

(Institute of Biomedical Sciences and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University)

血漿リポタンパク質は血液中で生体の脂質輸送を担い、これまで疎水性薬物の封入やがん細胞への取り込み特性を利用した DDS への応用が試みられてきた。高密度リポタンパク質 (HDL) を構成するアポリポタンパク質 A-I の部分模倣ペプチドである 2F (DWLKAIFYDKVAEKLKEAF) は、両親媒性ヘリックス構造により脂質の可溶化、細胞からのコレステロール搬出促進などの作用を持つことから、特に動脈硬化性疾患に対する治療手段として注目されている。本研究では、2F 中にヘリックス形成を抑制する光解離性保護基を導入することで、光照射によってコレステロール搬出活性を制御するペプチドを開発することを目的とした。合成した 2F、及び、分子内に光解離性保護基を導入した 2F*、さらに、UV 照射を行った 2F*について、それぞれ脂質の可溶化能、コレステロール搬出活性を評価した。まず、2F*に UV 照射を行うことにより保護基が解離することを LC-MS により確認した。細胞からのコレステロール搬出は 2F により顕著に促進され、一方で、2F*においてはコレステロール搬出促進活性がほぼ完全に消失し、UV 照射を行った 2F*では 2F と同程度まで活性が回復することが明らかとなった。以上より、新たに開発したペプチド 2F*は、光照射により脂質の可溶化、細胞からのコレステロール搬出の制御が可能であることが明らかとなった。

P13-74

自然発症高血圧ラットでの nifedipine の体内動態および薬効に対する adrenaline および noradrenaline の効果

○喜里山 暁子、木村 峻輔、土橋 慶子、神野 真実、伊賀 勝美
(同志社女子大学薬学部 薬物動態学研究室)

Effects of adrenaline and noradrenaline on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in spontaneously hypertensive rats

○Akiko Kiriya, Shunsuke Kimura, Keiko Tsuchihashi, Mami Jinno, Katsumi Iga
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts)

【目的】 自然発症高血圧ラット (SHR) における nifedipine 投与後の体内動態 (PK) と血圧 (BP)、心拍数 (HR) および QT 間隔 (QT) の変動についてこれまでに検討した。その結果、生体内物質である adrenaline (AD) と noradrenaline (NAD) が薬理効果 (PD) の推移に関与している可能性が示唆されたため、nifedipine 投与後の PK、PD とこれら生体内物質の関与について検討を行った。【方法】 ウレタンで麻酔下の雄性 SHR に BP 測定用のカニューレを頸動脈に挿入および心電図計を装着し、薬物投与前の BP、HR、QT を約 30 分間測定した。その後、nifedipine (1.0 mg/kg) を 1.0 mL/h で大腿静脈より 30 分間定速静脈内投与した。薬物投与開始後 300 分間、nifedipine、AD および NAD の血漿中濃度測定用に頸静脈より血液採取および PD の測定を経時的に行った。nifedipine の定量は LC/MS/MS 法、AD および NAD の定量は ELISA 法にて行った。【結果・考察】 血漿中 nifedipine および NAD 濃度は薬物点滴投与開始後上昇し、両者の血漿中濃度は点滴終了時に最高値に達した。その後低下しはじめ、NAD は約 60 分でほぼ薬物投与前の濃度となった。一方 AD は投与開始後減少傾向にあったが、その後実験終了時まで濃度推移に大きな変化は認められなかった。BP は nifedipine 点滴開始後その濃度上昇とともに急速に低下し、点滴終了後血漿中濃度の低下とともに回復した。HR および QT はいずれも BP と比較して穏やかに低下および延長し、最大の効果はそれぞれ投与後 60 分前後で得られた。従って、nifedipine の効果、特に BP の時間推移に対し NAD が関与している可能性が示唆された。

P13-75

ENBT1 特異的阻害剤としての decynium-22 の特性評価

○竹中理沙¹、菱川洋輔¹、古川純士¹、保嶋智也¹、太田欣哉²、井上勝央³、湯浅博昭¹
(¹名市大・院、²金城学院大・薬、³東京薬大・薬)

Characterization of Decynium-22 as a Specific Inhibitor of ENBT1

○R. Takenaka¹, Y. Hishikawa¹, T. Yasujima¹, K. Ohta², K. Inoue³, H. Yuasa¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, ²Collage of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, ³School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science)

【目的】ENBT1 は最近同定された核酸塩基トランスポーターであるが、ヌクレオシドトランスポーターである ENT1 及び ENT2 にも弱い核酸塩基輸送活性が知られている。これらのトランスポーターが共存して核酸塩基等の輸送に関わる可能性のある細胞系においては、ENBT1 の寄与の把握が動態特性情報として重要となるが、そのための汎用的手法として、特異的阻害剤による阻害率の利用がある。本研究では、強い ENBT1 阻害活性を示す decynium-22 に着目し、特異的阻害剤としての利用可能性を検討した。

【方法】HEK293 細胞にヒトの各トランスポーターを一過性に発現させ、³Hadenine (5 nM) の細胞内取り込みを評価した (1 min, pH 7.4, 37°C)。また HepG2 細胞での³Hadenine 取り込みにおける ENBT1 の寄与について検討した。【結果・考察】decynium-22 (100 μM) は、ENBT1 をほぼ完全に阻害したが (90%程度)、ENT2 に対しても弱い阻害活性を示した (50%程度)。ENT1 に関しては、³Hadenine 輸送活性への decynium-22 の影響は未確認であるが、³Huridine 輸送活性を阻害しないことが見出されている (未発表データ)。decynium-22 の 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、ENBT1 で 2.90 μM、ENT2 で 111 μM であった。これらの結果より、decynium-22 は ENBT1 に対する特異性の高い阻害剤であるが、ほぼ完全な阻害を確保するための濃度として 100 μM を想定すると、ENT2 への 50%程度の阻害活性に留意を要すると考えられる。さらに、HepG2 細胞での³Hadenine 取り込みについては、decynium-22 が強い阻害効果を示したが、ENT1/ENT2 阻害剤である dipyrindamole は阻害効果を示さなかった。したがって、ENBT1 の関与が大きいものと考えられる。

P13-76

新薬開発段階での経口製剤の“リスクベース BE 確認”の提案

村主 教行

(塩野義製薬株式会社 CMC 開発本部製剤研究センター)

Proposed BA/BE Estimation in Formulation Changes of Oral Dosage Forms for New Drug Development

○Noriyuki Muranushi

(Formulation R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.)

日本で発出されている BE 試験ガイドラインの適用範囲は、後発医薬品を含めての新薬承認後の種々の変更であり、新薬開発段階での変更を対象にしたものではなく、新薬開発での製剤変更について具体的な考え方・手順を示した指針等はない。ICH E8 では「BA」を「治験薬の品質」とし“生物学的同等性試験又は他の方法により確認された各製剤間の関連性は、開発計画全体にわたる臨床試験成績を解釈する際に重要である。”としている。日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会 治験薬品質プロジェクトでの取り組みとして、新薬開発の迅速化が求められている中、開発段階を対象にした BA/BE についての考え方を示すものがあれば臨床試験実施の迅速化を図ることができると考え、開発段階に応じた適切な経口製剤治験薬の BA/BE 評価の考え方を作成し、開発段階を A:PoC まで、B: 検証的試験開始前、C: 検証的試験実施後の 3 つに分け、各段階での製剤変更での製剤間の関連性評価法を提案する。A では被験者の安全を確保できれば、B では投与量に関係なく相対 BA 試験で曝露が同じ程度であれば製剤変更できるとした。C では、原則ヒト試験での BE 確認は必要なもののガイドラインに示されている「90%信頼区間での BE 判定基準」はその製剤での治療が実施されている状況での判定基準とし開発段階には当てはまらず、BE 試験を消化管を使った溶出 (品質) 試験であると捉え“リスクベース BE 確認”を提案する。Highly variable drugs では製剤以外の要因によるバラツキで被験者数が多くなる BE 試験を実施しなければならず新薬開発が遅延することがある。患者の新薬恩恵享受の遅れ、薬物/製剤特性、同一製造会社内変更を勘案してのリスクベースで BE 評価法を提案する。

P13-77

DBCO-PEG-DSPE を介したアジド基導入抗 mCherry VHH の細胞表面修飾

○樋口ゆり子¹、横田美咲¹、山下富義¹、橋田 充^{1,2}

(¹京都大学大学院薬学研究科、²京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

Cell surface modification with anti-mCherry VHH via DBCO-PEG-DSPE

○Yuriko Higuchi¹, Misaki Yokota¹, Fumiyoshi Yamashita¹, Mitsuru Hashida^{1,2}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²iCeMS, Kyoto University)

ポリエチレングリコール (PEG) 結合脂質を含む培地中で細胞を培養すると、脂質が細胞膜と疎水性相互作用することを利用して、PEG 脂質と結合させたペプチドなどの機能分子を細胞表面に修飾することができる。The variable heavy chain domain of a heavy chain antibody (VHH) は抗原結合能を維持した抗体の最小ドメインで、完全長の抗体に比べて VHH は、分子サイズが小さい、微生物による生産性が高い、水溶性が高いなどの特徴を有し、また任意の抗原に対して作製可能である点からも、ドラッグデリバリーシステムにおける標的化素子としての応用が期待される。本研究では、赤色蛍光タンパク質 mCherry に対して結合能を有する VHH をモデルとして選択し、PEG 脂質を用いて間葉系幹細胞 (MSC) 表面へ修飾する方法を開発した。VHH の構造及び機能を維持するため、遺伝子工学的手法を用いて VHH の抗原結合部位から最も離れた C 末端側にアジド基を有する非天然アミノ酸のアジドフェニルアラニン (AzPhe) を導入し、細胞膜上の PEG 脂質の PEG 鎖末端に結合させたジベンゾシクロオクチン (DBCO) とのクリック反応を用いて VHH を修飾した。蛍光顕微鏡で観察すると、抗 mCherry-VHH を添加した群では mCherry の蛍光が認められたが、抗 GFP-VHH を添加した群では認められなかった。さらに、抗 mCherry-VHH を修飾した MSC は、何も固相化していないプラスチックプレートと比べて mCherry を固相化したプレートにより多く接着した。また、その接着は mCherry の全処理により阻害されたことから、細胞が VHH と mCherry の結合を介して接着していることが確認できた。

P13-78

モサプリドクエン酸塩二水和物の脱水挙動

○矢代みのり、伊藤雅隆、野口修治

(東邦大薬)

Dehydration behavior of Mosapride citrate dihydrate

○Minori Yashiro, Masataka Ito, Shuji Noguchi

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University)

【背景・目的】モサプリドクエン酸塩二水和物(以下、モサプリド)は、消化管運動機能改善剤として医療現場で使用されている、セロトニン受容体刺激薬である。しかし、その脱水挙動は解明されておらず、結晶構造も不明である。本研究では、単結晶 X 線解析法、熱分析法、および水蒸気吸脱着測定法により、脱水に関わる相転移挙動を検討した。

【実験】TG-DTA により加熱時の重量変化を、水蒸気吸脱着により加湿下の重量変化を測定した。次に、X 線 DSC を用いて、昇温速度は 1、2、10 K/min で測定を行い、加温による結晶形の変化を観察した。良溶媒として DMF を、貧溶媒として水を使用した貧溶媒法で単結晶を作製し、結晶構造解析を行った。また、モサプリドをオープンで 110 °C に加温することで作製した試料を、100 %RH 下で 18 時間置き、二水和物に戻るか X 線解析法を用い、検討した。

【結果・考察】TG-DTA により、昇温速度 1 K/min では、90 °C 付近で水 2 分子の脱水が見られ、昇温速度 2、10 K/min では、90、110 °C 付近でそれぞれ水 1 分子ずつ抜けていることを観察した。水蒸気吸脱着では湿度変化による脱水は見られなかった。次に行った X 線 DSC では、加温後、1 K/min では無水結晶、2、10 K/min では非晶質となる 2 パターンの結果が得られ、昇温速度による加温後の結晶形に違いが見られた。この原因としては、結晶内からの水分子の失われる速度の関連が考えられた。また、無水和水物を加湿後 X 線解析した結果、二水和物へ戻ることが観察された。

● 索 引 ●

索引

【アルファベット】					
Andrew V. Ewing	12-4-09	浅井 知浩	11-5-10*, P13-44	池田 尚正	P13-48
Anett Kondor	P13-16	浅田 拓海	11-4-04*	池田 達之	ランチョンセミナー 2-6
Arto Urtti	11-6-03*	浅野 成美	P11-40	池田 真由美	11-2-04*, 11-5-21, 13-4-07
Boonchoo Sritularak	P13-14	麻野 美幸	P11-76	池田 幸弘	P11-01, P13-07, P13-24, P13-41
Cord Andreas	学術シンポジウム 3	浅野 美代子	ラウンドテーブルセッション 1	井澤 直人	P13-12
Nehal, Emam Elsadek Emam Ali Elhewan	11-6-04*	芦澤 一英	SNPEE 2017	石井 邦和	P11-56
Sherif, Emam Abdallah Emam	11-5-05*	芦塚 勇樹	P11-44	石井 啓太	13-4-03
Amidon Gordon	P11-25	アシュラフ アリ	P13-41	石井 健	11-2-10*, 13-4-15
Grzegorz Garbacz	ランチョンセミナー 1-6	阿曾 幸男	P11-43	石谷 雅樹	P11-23, P13-17
Mahadi Hasan	13-4-01	安達 昌城	P11-47	石神 彩夏	P11-52
Hoang D. Lu	11-5-03*	足立 真理子	12-5-06	石川 詠理	P11-37
Jennifer Dressman	永井記念国際女性科学者賞受賞講演, 学術シンポジウム 3	阿部 晃也	11-2-09*	石川 左枝	P11-06, P11-07
Joanne Wang	11-6-15*	阿部 香織	13-4-12, 13-4-14	石川 卓哉	12-5-08
Julian Thinnis	学術シンポジウム 3	阿部 智志	11-4-19*	石川 洋一	P13-69
Kasirawat Sawangrat	11-4-01*	阿部 肇	P11-60	石倉 由紀子	P11-22
Kittisak Likhitwitayawuid	P13-14	阿部 康弘	12-4-11, P13-31	石坂 優佳	P11-77
Majid Naderi	P13-16	阿部 利央	P11-58	石崎 裕馬	P13-53
Paul A. Dawson	13-5-11	荒井 宏明	P13-37	石田 賢哉	11-6-10*
Peter Langguth	12-6-02*	新井 真理	13-5-01	石田 壮吾	11-6-19*
R. Scott Lokey	学術シンポジウム 4	新井 裕子	11-4-08*, 11-6-10*	石田 竜弘	11-2-04*, 11-5-05*, 11-5-21, 11-6-04*, 13-4-07, 13-4-11, P13-73
Robert K. Prud'homme	学術シンポジウム 3, 11-5-03*	新井 勇太	P13-24, P13-41	石田 尚之	12-4-07
Ronald T. Borchardt	特別講演	荒川 大	12-6-03*	石野 美穂	P11-62
Kim Sae Hee	12-6-08	荒田 竜佑	13-5-03	石橋 宰	11-3-09*
Samir Mitragotri	招待講演 2	新楨 幸彦	11-5-02*, 12-5-09, P13-45	石原 聡恵	11-3-08*
Seppo Auriola	11-6-03*	有馬 英俊	ランチョンセミナー 2-3, ランチョンセミナー 3-4, 11-2-03*, 12-5-05, 13-4-15, P11-12, P11-45	石原 里美	P13-69
Sergei G. Kazarian	12-4-09	有賀 直樹	P13-31	石原 麻梨華	11-6-16*, 12-6-01*
Vivian Bi	ランチョンセミナー 1-4	栗田 瑞月	13-4-11	異島 優	11-2-02*, 11-2-04*, 11-5-14*, 11-5-21, 13-4-07, 13-4-11
Yang Su	ランチョンセミナー 1-2	安藤 大介	11-6-03*	伊豆津 健一	12-4-11, P13-31
		安藤 英紀	11-5-05*	伊勢 健一郎	P11-38
		安藤 陽一	13-5-04	井関 健	11-6-18*
		安楽 誠	11-4-10*, 11-4-15*, P11-04, P11-10, P13-20	板井 茂	11-4-03*, 11-4-04*, 11-4-05*, 11-4-06*, 11-4-16*, 11-4-17*, P13-08, P13-09, P13-24, P13-41
【あ】		【い】			
間 和之助	学術シンポジウム 5	伊井 正明	P11-49	市川 訓	P13-61
青山 淳一	12-5-06	飯田 (梅本) 香	ラウンドテーブルセッション 1	一條 一貴	11-6-16*, 12-6-01*
アカツイジュカ ダニエル	P11-67	飯淵 るり子	P11-12	一水 翔太	11-2-02*
赤塚 直喜	P11-12	飯村 菜穂子	13-3-12	一色 信行	P13-37
赤沼 伸乙	11-6-03*, P11-60	庵原 大輔	11-4-10*, P11-10, P13-20	伊藤 清美	P13-64, P13-65
赤松 正	11-4-22, P13-61	伊賀 勝美	11-4-20, P13-74	伊藤 邦彦	P13-27
秋田 智后	13-4-12, 13-4-14	井川 佳之	P11-68	伊東 冨栄	P11-63
秋田 英万	11-4-19*, P13-53	池内 由里	P11-17, P13-56	伊藤 沙耶美	11-2-10*
秋山 高一郎	P11-03	池上 孝明	12-5-03	伊藤 慎悟	11-4-19*
秋吉 祐樹	11-5-06*	池田 純子	11-3-11*, 11-3-12*	伊藤 貴章	11-5-08*, 11-5-20*
朝 優佑	P13-70			伊藤 輝志	11-3-11*, P13-37

【じ】		
シー ジェラルド リー	13-4-08	
塩川 雄大	P11-17	
塩見 隆史	P11-34	
重田 孝信	P13-69	
重永 章	P13-73	
重松 知樹	11-5-13*	
柴田 浩志	11-6-06*	
島崎 美由紀	P13-29	
島谷 隆夫	11-3-05*	
島袋 裕	11-5-19*	
嶋村 映美	P13-36	
島村 りえ	11-3-10*	
清水 広介	SNPEE 2017, P13-49	
清水 太郎	11-2-04*, 11-5-21, 11-6-04*, 13-4-07, 13-4-11	
清水 菜津子	P11-12	
清水 良幸	P11-03	
志村 明日香	P13-55	
下赤 宏昭	P11-64	
下川 義之	11-4-06*, 11-4-17*	
霜鳥 武司	P11-28	
下村 嘉一	13-3-02	
下山 哲哉	P13-27	
従二 和彦	P11-36, P11-65	
城内 直	13-4-15	
白川 善幸	P11-18	
白木 広治		
ラウンドテーブルセッション3,	P11-23, P13-17	
白坂 善之		
日本薬剤学会奨励賞受賞講演, ラウンドテーブルセッション5, 11-6-15*, 11-6-16*, 11-6-19*, 12-6-01*, 12-6-02*, 13-5-08, P13-54, P13-55		
白鳥 楓	11-4-18*, P13-15	
秦 欣森	P11-05	
陣在 ひと美	12-5-13	
新庄 永治	P13-22	
神野 真実	P13-74	

【す】		
スウ ヤン	13-4-10	
菅 裕明	学術シンポジウム4	
菅野 清彦	12-4-10, 12-4-12, P11-31	
杉浦 真優	12-5-10	
杉野 雅浩	P11-36, P11-65	
杉林 堅次	学術シンポジウム5, 薬学教育シンポジウム, 11-2-09*, 11-4-22, 13-4-08, P11-40, P11-41, P11-42, P11-53, P11-70, P13-67	

杉原 正久	学術シンポジウム3, P11-25	
杉本 奈津美	11-6-14*	
杉本 寛明	13-5-02	
杉本 龍星	12-5-03	
杉山 育美	P11-73	
杉山 清	11-6-21*	
杉山 雄一	11-6-01*, 11-6-02*, 11-6-11, 12-6-05, 12-6-06, 12-6-07, 12-6-08	
鈴木 綾恵	P11-78	
鈴木 啓太	P11-27	
鈴木 悟	12-6-02*	
鈴木 貴雅	P11-41	
鈴木 誠規	13-3-08	
鈴木 豊史	13-3-10, 13-4-06, P11-11, P11-62, P11-63	
鈴木 直人	13-3-10, P11-11, P11-62, P11-63	
鈴木 寛貴	11-2-07*, 11-2-11*, 11-6-07*, 11-6-12	
鈴木 洋史	11-6-19*, 12-5-02*	
鈴木 友季子	11-4-09*	
鈴木 夢央	P13-14	
鈴木 亮	11-5-02*, 12-5-09, P13-45	
住友 薫	13-3-09	

【せ】		
清 俊介	P13-40	
瀬川 めぐみ	11-3-03*	
関 秀太	11-2-05*	
関 俊暢	11-5-01*, P11-30, P11-46, P11-65, P13-39	
関 智宏	P13-39	
関 まりあ	11-6-15*	
関田 和樹	P11-17	
瀬田 康生	11-5-09*, 13-4-02, 13-4-03, 13-4-04, 13-4-05, 13-4-06	
世戸 孝樹	11-2-06*, 11-2-07*, 11-2-11*, 11-2-12*, 11-4-09*, 11-5-04*, 11-6-07*, 11-6-08*, 11-6-12	
世戸 考樹	11-5-03*	
瀬野 淳		
ラウンドテーブルセッション1		
瀬谷 翼	11-3-01*	

【そ】		
外山 真衣	P11-74, P11-78	
曾根高 沙紀	P13-33	
園田 陽	11-5-06*	
蘭田 良一	特別企画シンポジウム	

【た】		
大聖 貴之		P13-58
高垣 恵介		P13-37
高久 智美		P11-15
高澤 明日香		11-5-10*
高島 英夫		P13-12
高島 由季	11-5-09*, 13-4-02, 13-4-03, 13-4-04, 13-4-05, 13-4-06	
高田 定樹	11-5-15*, 11-5-16	
高田 則幸	P11-23, P13-17	
高田 龍平	11-6-19*	
高野 順市		ラウンドテーブルセッション4
高野 秀仁		11-3-02*
高野 幹久	11-6-14*, 12-5-01*	
高橋 幸一	13-4-13, P11-33, P13-19	
高橋 知里	12-5-06, 13-3-11	
高橋 望	P13-26	
高橋 秀徳	P11-35	
高橋 雅行	12-6-04*, P11-57	
高橋 葉子	11-5-02*	
高橋 葉子	12-5-09, P13-45	
高橋 里奈	P13-35	
田上 辰秋	11-4-13*	
高村 宏平	P13-22	
高本 尚宜	P11-03	
高屋 麻由	13-5-14	
高柳 和伸	P13-71	
高山 幸三	11-3-12*, 11-3-13*, 11-4-07*, 11-4-08*, 11-6-10*, P13-37	
滝澤 菜緒	P13-45	
田鎖 惣一郎	P11-54	
田口 和明	13-3-03, P11-04, P13-47	
田口 恭子	P11-48	
田口 ひとみ	12-5-14, 12-5-15	
田口 浩之	P13-61	
田口 博之	P11-37, P11-38, P11-39	
武井 千弥	11-5-01*	
竹市 泰佳	13-3-11	
竹内 達	学術シンポジウム3, P11-25	
竹内 堂朗	11-4-13*	
竹内 智哉	11-6-14*	
竹内 洋文	11-3-03*, 11-3-04*, 12-4-05, P11-13, P11-14	
竹内 正人	12-4-09	
竹内 淑子	11-3-03*, 11-3-04*, 12-4-05, P11-13, P11-14	
武岡 真司	P13-43	
武下 文彦	学術シンポジウム1, 13-4-15	
竹島 里奈	11-3-07*	
竹田 晃宙	13-4-04	

中本 憲史	P11-28
仲谷 彰規	P13-27
中矢 有華	13-5-14
中山 丈史	13-5-11
並木 徳之	11-2-05*, 11-3-02*, P11-61, P11-74, P11-77, P11-78
奈良 健	学術シンポジウム 6
成田 雄大	SNPEE 2017, P13-49
鳴海 克哉	11-6-18*
難波 信之	P11-32

【に】

新山 大地	P13-18
西 博史	P13-27
西尾 夏美	12-6-09
西川 卓也	11-4-21*
西川 梨奈	11-5-08*
西田 孝洋	P13-62
西躰 文香	13-5-14
西中川 拓也	13-4-09
西野 悟	11-4-03*
西原 勇希	11-6-09*
西村 友宏	12-5-04, P13-59
西村 奈緒恵	P11-21
西村 美咲	13-3-13
仁平 拓也	11-2-06*, 11-6-08*
菑沢 慧	11-5-02*
丹羽 敏幸	11-4-14*, 11-4-15*, P11-29
丹羽 俊朗	P13-51

【ぬ】

沼口 貴範	P11-51
-------	--------

【ね】

根岸 智奈美	12-5-12
根岸 洋一	11-5-02*, 12-5-09, P13-45

【の】

野上 暁生	P11-60
野上 聡	P13-30
野神 優月	P11-74
野口 修治	11-4-04*, 11-4-17*, 12-4-10, 12-4-12, P11-05, P13-08, P13-09, P13-78
野口 修二	P11-31
野崎 雅男	P13-66
則岡 正	P13-37

【は】

袴田 晃央	11-2-05*, P11-61, P11-74
萩森 政頼	11-5-17*
橋川 尚弘	P11-20
橋崎 要	P11-37, P11-38, P11-39
橋田 充	P13-77
橋爪 隆秀	13-3-09
橋本 浩明	P11-75
橋本 まり絵	P13-56
長谷川 千紘	P13-10
樋川 舞	13-4-09
畠山 万理恵	11-6-15*
畑中 朋美	11-4-22, P11-70, P13-67
八田 一郎	13-3-08
服部 祐介	SNPEE 2017, 11-3-07*, 11-3-08*, 11-4-02*, P11-08, P11-15, P11-26, P11-27, P11-35, P11-50, P11-51, P13-06
鳩貝 壤	11-6-21*, P13-63
花輪 剛久	11-3-01*, P13-23, P13-35, P13-36
馬場 広子	P13-45
濱 進	13-4-01
濱鍛 圭登	P11-54
浜口 慧太郎	P11-09
浜口 雅史	12-4-06
濱田 賢作	P11-05
早川 佳之	P11-77
林 一雄	P13-16
林 達之	P13-31
林 智哉	13-4-15
林 祥弘	11-3-11*, 11-3-13*, 11-4-18*, P13-15
原 裕一	P11-65
原 由季	P11-11
原口 珠実	12-4-13, 12-4-14
原島 秀吉	ラウンドテーブルセッション 2, 12-5-07, 12-5-08
原田 努	ランチョンセミナー 3-4, P13-72
原田 梨紗子	12-5-01*
原林 六華	12-5-01*
治田 俊志	11-5-06*
繁田 賢治	P11-12

【ひ】

檜垣 和孝	11-5-11*, 11-5-12*, 11-6-09*
-------	---------------------------------

東 顕二郎	日本薬剤学会奨励賞受賞講演, 11-4-16*, 12-4-03*, 12-4-04*, 13-3-13, P11-16, P11-24, P13-12
東 大志	11-2-03*, 12-5-05, 13-4-15, P11-12, P11-45
東野 春佳	P11-71
東野 晴輝	11-5-10*, 11-6-05*, 11-6-06*, 11-6-20*, 12-6-04*, 13-3-06, P11-64, P13-21, P13-57
東山 和広	13-5-06
樋口 舞人	13-4-06
樋口 泰彦	ランチョンセミナー 2-4
樋口 ゆり子	P13-77
肥後 成人	年会長講演
久田 浩史	11-2-08*, 11-3-10*, P13-01, P13-02, P13-03
菱川 洋輔	P13-75
日夏 優太	13-5-14
日比野 光恵	P11-36
一二三 洋希	12-4-09
平井 大貴	P13-09
平井 貴子	P13-51
平井 伸明	P11-33, P13-19
平倉 穰	ラウンドテーブルセッション 3
平澤 互	P13-40
平野 誠巳	11-6-03*
平野 聖怜奈	13-5-06
平野 樹	11-6-08*
平間 康之	P11-19
平松 由衣	P11-47
平山 文俊	11-4-10*, P11-10, P13-20
廣中 耕平	ラウンドテーブルセッション 1
廣部 祥子	11-2-10*

【ふ】

深川 雅史	12-5-03
深澤 孝之	P13-40
深水 啓朗	11-2-08*, 11-3-10*, 13-3-10, P11-16, P13-01, P13-02, P13-03, P13-07, P13-14
富貴澤 信哉	13-5-11
福澤 薫	11-3-05*, 11-4-12*, 12-4-11, P11-09, P13-22
福島 孝昌	P13-67
福島 蘭子	13-3-07
福田 晃也	P13-69
福田 誠人	ランチョンセミナー 3-6
福田 美沙希	P11-72
福田 光良	P11-63
福富 萌子	P13-18

藤井 綾花 12-4-12
 藤井 拓也 P13-37
 藤井 まき子 学術シンポジウム 5,
 P11-37, P11-38, P11-39
 藤井 美佳 P13-01
 藤井 義峰 学術シンポジウム 3,
 12-6-04*, P11-57
 藤尾 慈 薬学教育シンポジウム
 藤澤 隆夫 11-2-10*
 藤澤 弘 P13-54
 藤田 瑛里子 P11-09
 藤田 卓也 12-5-13, 12-5-14,
 12-5-15, 13-4-16, 13-5-04, 13-5-12
 藤田 吉明 P13-72
 伏見 友佳 12-4-02*
 藤本 享平 12-5-04
 藤元 昭一 ランチョンセミナー 1-5
 藤原 健人 11-5-13*
 藤原 由衣 P13-48
 藤原 優希 12-5-07
 淵上 由貴 11-5-17*
 鮎井 悠汰 11-6-16*, 12-6-01*
 麓 伸太郎 11-5-17*, P13-62
 降旗 謙一 12-6-05
 降幡 知巳 P13-53
 古石 誉之 11-3-05*, 11-4-12*,
 P11-09, P13-22
 古川 明彦 P11-56
 古川 詔大 学術シンポジウム 4
 古川 純士 P13-75
 古堅 彩子 11-6-18*
 古野 忠秀 13-3-11
 古林 呂之 13-5-01, 13-5-13,
 P13-52, P13-60
 古屋 貴人 P13-55

【ほ】

外村 和也 P13-49
 星 裕太郎 13-5-15
 細川 正清 P11-68, P13-53
 細川 美香 P11-71, P11-72
 細馬 あかね 13-5-09
 細谷 治 P11-65
 細谷 健一 11-6-03*, P11-60
 堀内 始 P13-31
 堀田 泰治 医薬品包装シンポジウム
 堀谷 紘史 P11-55
 本庄 達哉
 ラウンドテーブルセッション 1
 本田 詩織 P13-42
 本間 愛弥子 13-3-12
 本間 直英 P11-28
 本間 雅 12-5-02*

【ま】

毎田 千恵子 P13-50
 マエス マーテン P13-49
 前田 藍理 P13-64
 前田 和哉 12-6-05, 13-5-11
 前田 幸千恵 P11-33, P13-19
 前田 真一郎 薬学教育シンポジウム
 前田 仁志 11-2-02*, 11-5-14*
 前田 寛聡 11-6-09*
 前田 裕之 P13-05, P13-10
 前田 有紀 11-2-03*
 前野 祐介 11-2-08*
 間賀田 泰寛 SNPEE 2017, P13-49
 牧坂 高太郎 13-4-15
 槇野 正 13-3-01
 政田 昂人 12-6-04*
 増尾 友佑 11-6-13*, 12-6-03*
 栢川 真由美 P11-69
 町田 幸也 11-6-17*
 松井 一樹 P11-25
 松井 千紘 13-4-13
 松井 仁美 P11-26
 松井 良幹 11-2-05*
 松浦 傳史 12-4-07
 松尾 聖羅 11-4-16*, P13-24
 松岡 芹佳 13-4-16
 松岡 慶宏 P13-05
 松崎 直哉 11-4-05*
 松島 葵 P11-58
 松末 慎太郎 P11-19
 松永 直哉 SNPEE 2017
 松林 信人 P11-50
 松原 健 P13-31
 松村 直哉
 ラウンドテーブルセッション 4

【み】

三浦 紗弥加 11-4-14*
 三浦 剛 13-3-05
 三浦 賢 P13-07
 三枝 由香莉 P13-46
 三木 涼太郎 11-5-01*, P11-30,
 P11-46, P11-65, P13-39

三島 秀晶 11-5-06*
 水上 明仁 11-3-05*
 水野 幸一郎 P13-70
 水野 忠快 13-5-10
 水野 泰宗 11-3-04*
 水船 秀哉 ランチョンセミナー 3-6
 水元 隆博 11-5-04*
 溝口 雅之 11-3-09*
 溝口 亮
 ラウンドテーブルセッション 3, P13-38
 道中 康也 特別企画シンポジウム
 三ツ木 元章 学術シンポジウム 1
 密本 一樹 P11-62
 水上 佳也 医薬品包装シンポジウム
 南 景子 11-5-10*, 11-6-05*,
 11-6-06*, 11-6-20*, 12-6-04*, 13-3-06,
 P11-64, P13-21, P13-57
 南 孝則 11-6-09*
 南阪本 貴弥 11-5-11*
 皆吉 勇紀 11-2-02*, 11-5-14*
 峯木 紘子 ランチョンセミナー 3-5
 峰岸 元気 11-4-19*
 峯松 秀希 P11-47
 三村 尚志 11-4-05*
 三村 美夕紀 13-4-01
 三村 佳久 P11-59
 宮内 正二 12-6-08
 宮川 麻友子 12-6-07
 三宅 正晃 11-6-09*
 宮坂 宗男 11-4-22, P13-61
 宮崎 葵 13-3-07
 宮崎 歌織 13-5-08
 宮崎 玉樹 P11-43
 宮崎 誠 P11-49, P11-69, P11-75
 宮崎 靖則 12-4-02*, 13-3-08,
 P11-76
 宮崎 雄太 P11-32
 宮下 直樹 P13-73
 宮嶋 勝春 P13-37
 宮田 敏夫 13-4-12
 宮田 雅貴 P11-73
 宮田 真里 13-5-06
 深山 怜奈 11-5-15*, 11-5-16
 宮本 秀一 13-3-03, P11-04
 宮元 敬天 P13-62
 宮本 祐司 P11-32
 明代 卓也 P11-48
 美里劫 織雅 ランチョンセミナー 3-3

【む】

向井 英史 学術シンポジウム 4
 虫明 遥風 11-5-12*
 村上 照夫 P11-58

謝 辞

公益社団法人日本薬学会 第32年会の運営に際し、ご援助・ご協力を賜りました
企業および団体に謝意を表します。

助成

公益社団法人さいたま観光国際協会 公益財団法人埼玉県産業文化センター 公益財団法人永井記念薬学国際交流財団
公益財団法人中富健康科学振興財団

賛助

株式会社アイ・ディー・ディー	旭化成ファーマ株式会社	あすか製薬株式会社
アステラス製薬株式会社	ACメディカル株式会社	株式会社エスアールディ
Aurobindo Pharma Japan 株式会社	岡田紙業株式会社	小野薬品工業株式会社
クラレトレーディング株式会社	興和株式会社	沢井製薬株式会社
塩野義製薬株式会社	株式会社島津テクノリサーチ	新日本薬業株式会社
スタープラスチック工業株式会社	株式会社静環検査センター	千寿製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	DOT ワールド株式会社
テイカ製薬株式会社	帝國製薬株式会社	株式会社 DIMS 医科学研究所
東和薬品株式会社	ナミキ商事株式会社	日本バルク薬品株式会社
日本理化学薬品株式会社	株式会社畑鐵工所	富士カプセル株式会社
マルホ株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	株式会社メディクロス
持田製薬株式会社	リードケミカル株式会社	湧永製薬株式会社

ランチョンセミナー 共催

クローダジャパン株式会社	ジャスコエンジニアリング株式会社	ジャパンマシナリー株式会社
ナノフoton株式会社	ニプロ株式会社	株式会社ピーエスエスジャパン
株式会社樋口商会	株式会社ファンケル	株式会社フクダ
富士カプセル株式会社	武州製薬株式会社	レニショー株式会社

展示会出展

株式会社アイビック・リサーチ	アイメックス株式会社	旭化成株式会社
株式会社アルバック	株式会社イシダ	ウイルバー・エリス株式会社
SAS Institute Japan 株式会社	エボニック ジャパン株式会社	片山化学工業株式会社
カプセル・ジャパン株式会社	クオリカプス株式会社	倉敷紡績株式会社
クローダジャパン株式会社	株式会社ケー・イー・シー	一般財団法人材料科学技術振興財団
CBC 株式会社	株式会社じほう	ジャパンハイテック株式会社
ジャパンマシナリー株式会社	信越化学工業株式会社	株式会社シンキー
株式会社新日本科学	株式会社新薬リサーチセンター	スリーエムジャパン株式会社
株式会社ダイセル	大同化成工業株式会社	株式会社大日本精機
ナノフoton株式会社	日光ケミカルズ株式会社	株式会社日本サイエンスコア
日本曹達株式会社	日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社	日本分光株式会社
ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社	株式会社パウレック	株式会社フクダ
ブルカー・オプティクス株式会社	株式会社堀場製作所	ポリプラスチックス株式会社
メルク株式会社	株式会社モルシス	株式会社龍角散
レニショー株式会社	ロケットジャパン株式会社	

プログラム集広告掲載

医療法人相生会	株式会社エアレックス	NMatrix Service and Products
京都薬品工業株式会社	株式会社ケー・イー・シー	サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
泗水中央薬局グループ 株式会社ハートフェルト	シミック CMO 株式会社	一般財団法人 新製剤技術とエンジニアリング振興基金
生晃栄養薬品株式会社	株式会社生命科学インスティテュート	トーヨーケム株式会社
ナノフoton株式会社	株式会社南江堂	株式会社日本バイオリサーチセンター
BioView 株式会社	株式会社廣川書店	株式会社ボゾリサーチセンター
株式会社ボナック	メルク株式会社	

(50音順、2017年4月13日現在)

**公益社団法人 日本薬剤学会第 32 年会
講演要旨集**

2017 年 4 月 17 日 発行

編 集 公益社団法人日本薬剤学会第 32 年会組織委員会
発 行 公益社団法人日本薬剤学会第 32 年会組織委員会
年会長 肥後 成人

事務局 〒 305-0856 つくば市観音台 1-25-11
久光製薬株式会社 筑波研究所

Tel : 029-837-0715 Fax : 029-837-2464

制 作 株式会社近畿日本ツーリスト北海道