

● 年 会 長 講 演 ●

● 特 別 講 演 ●

● 招 待 講 演 ●

受賞講演(日本薬剤学会賞)

受賞講演(日本薬剤学会奨励賞)

受賞講演(旭化成創剤開発技術賞)

受賞講演(旭化成創薬研究奨励賞)

受賞講演(永井記念国際女性科学者賞)

受賞講演(タケルアヤヒグチ記念荣誉講演賞)

年会長講演

患者ベネフィットに貢献するサステナブル薬剤学

並木 徳之

(静岡県立大学 薬学部)

The Sustainable Pharmaceutical Science and Technology Contributing to Patient's Benefit

Noriyuki Namiki

(School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

昨今の新薬の標的は、病気を発症している患者さんから臓器へ、そして組織へ、さらには細胞へと細分化し、研究も細胞レベルへと大きくパラダイムシフトを遂げつつある。この一方で、高齢社会の深刻度は益々高まり、患者さんを取り巻く環境も大きく変化してきた。政府は遠隔医療の拡充を目標に掲げ在宅治療へ施策を展開しているが、在宅では患者さんの服薬アドヒアランスが想像以上に低いという深刻な現実と直面している。如何に優れた薬剤がつくられたとしても、患者さんが服薬、使用できない薬剤であるならば、期待する治療効果を得ることはできない。そこで、薬剤は患者さんのものであるという原点に立ち戻り、患者さんに近い研究分野である薬剤学が服薬アドヒアランスを向上させ期待する治療効果を得るためにできることは何か、患者ベネフィットに貢献できることは如何なるものかについて、本年会で改めて考えてみたい。医療分野には数多くの学会が存在するが、今、そのひとつひとつが何に貢献できるか問われている。そのなかで薬剤学会は患者ベネフィットへの貢献という原点回帰によって、サステナブル(sustainable、中・長期的未来に向かって確実に継続・発展していくとの意味)な存在感を打ち躍進し続けていくことになるであろう。本年会ではこのテーマを一貫して踏襲し、特別講演、招待講演、シンポジウム、ラウンドテーブルセッションなどを企画した。

初日午前は、本年会の目玉である特別企画の日本薬学会とのジョイントシンポジウム「次世代創薬“核酸医薬”イノベーション」が開催される。また午後には、招待講演1として東田陽博先生(金沢大学)、特別講演1として渡邊裕司先生(浜松医大)に医師の立場から、薬剤学への期待を述べていただき本年会の扉を開いていただこうと思う。2日目午前は、初日に続く特別企画の第2弾として日本医療薬学会とのジョイントシンポジウム「医療現場で必要とされる実践的製剤の設計と機能性」が、午後には特別企画の第3弾として「最近の中国の製薬関連情報」が開催される。また、午前の特別講演2としてHenk Mollee先生(Astellas Pharma Europe BV)から企業研究者として実践的な話題を提供していただく。午後には、招待講演2としてGregory Amidon先生(University of Michigan)から薬剤物性に関する最先端研究や今後の展望に関するお話しを伺えるものと楽しみにしている。さらに、2日目の午後から3日目午前にかけて、日本薬剤学会賞、タケル・アヤ・ヒグチ記念栄誉賞、永井記念国際女性科学者賞をはじめとし、日本薬剤学会奨励賞、および、旭化成創剤開発技術賞、旭化成創剤研究奨励賞の受賞講演が軒並みに行われることになっている。受賞はこれらに留まらず、次世代を担う若い研究者、技術者の啓発を目指して、学生諸君を対象に永井財団学部学生7つ星薬師奨励賞、永井財団大学院生スカラシップ、そして学生を含む若手研究者を対象に最優秀発表者賞の選考授与も同時に行われる予定である。また、フォーカスグループによるラウンドテーブルセッションは、活発な意見交換を期待して可能な限り多く設定し6セッションとした。薬学教育シンポジウム、医薬品包装シンポジウム、学生主催シンポジウムSNPEE2018については例年通りに開催する予定である。この他にランチョンセミナーでは、製薬企業、機器メーカー等の協力を得て最大限に多くの会場を確保し、医療情報や最新技術などの多彩で盛りだくさんの講演を用意するとともに、展示ブースは大会場に集約することで、最先端情報を直接、効率よく聴取できる魅力あるフロア設定とした。2日目の夕刻には懇親会を静岡駅至近のホテルセンチュリー静岡で開催するとともに、初日に若手研究者とSNPEEメンバー合同のミキサーを企画したので、是非、多くの方々にご参加をお願いしたい。

特別講演 1

医療イノベーションの実現をめざして ～臨床研究法導入を飛躍の転換点となすために～

渡邊 裕司

(浜松医科大学 医学部)

Strategies to make medical innovation come true

Hiroshi Watanabe

(Hamamatsu University School of Medicine)

臨床研究は新しい医療技術や医薬品の開発に欠かすことの出来ないステップである。しかし残念な事に、コアジャーナルに掲載される臨床研究論文数の国際比較では、わが国の順位は低迷し、さらに掲載された論文を撤回する事態も生じている。このような危機的状況を打開するためには、臨床研究のもたらす意義を再確認し、被験者保護およびデータの信頼性確保という基本に立ち戻る必要がある。臨床研究には観察研究と介入を伴う臨床試験が含まれるが、臨床試験の中でも新薬の承認を得るために実施される臨床試験、すなわち治験のわが国の質は国際的にも極めて高いことが知られている。治験は薬事法・GCPに則り実施され、治験以外の臨床研究はこれまで倫理指針に準じており、このような規制の差が上記の事態をもたらしたとの指摘も少なくなかった。罰則規定のない倫理指針での管理から脱却し、臨床研究にも法規制を持ち込むべきではないかという議論を経て、2018年4月から臨床研究法が導入された。臨床研究法では、医薬品等を人に対して用いることにより、その医薬品等の有効性・安全性を明らかにする臨床研究を対象とし、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めている。日本で新GCPが適用されるようになった1998年、日本の治験環境には大きな変革がもたらされた。その状況と類似して、日本の臨床研究はいま大きな転換点を迎えている。われわれは、この転換点を飛躍につながるステップとし、医療イノベーションを実現しなければならない。本講演では、臨床研究法導入の意義とともに日本の臨床研究の現状を紹介し、日本から世界へ良質のエビデンスを発信し、世界の患者に貢献する役割を日本が担う、そのような状況を実現するために今われわれが成すべき事について提案したい。

特別講演 2

The influence of pharmaceutical product design on efficacy and patient compliance

Henk Mollee

(Astellas Europe B.V. Pharmaceutical technology)

A very high percentage of patients are not taking their medicines as described. This can have severe consequences for the drug efficacy and therefore the patient health. Furthermore, this non-adherence can also have financial consequences. The patient has to return to the hospital and puts additional constrain to the healthcare system. From the pharmaceutical company point of view, non-adherence is also recognized as a cause for a significant loss of revenue that is estimated at \$600 billion. The design of the drug product from drug substance to final packaging has a large influence on patient adherence. Product design to consider the patient preference is called “patient centric pharmaceutical drug product design”. During the product design particular patient needs are taking into considerations assuring patient adherence. These design aspects may involve selection of the route of administration, tablet size and shape, the ease of opening the packaging the ability to read the intake instructions and the storage conditions. In some cases, also cultural differences exist regarding the design variable that influence patient adherence. The presentation will give examples of drug product characteristics and its impact of patient adherence, show cultural difference that influence patient adherence and finally explain the principle of patient centric pharmaceutical drug product design.

招待講演 1

経鼻投与によるオキシトシンの自閉スペクトラム症の社会性障害への効果： 小腸のオキシトシントランスポーター分子から薬理効果を再考する

東田 陽博

(金沢大学子どものこころの発達研究センター)

Intranasal administration of oxytocin on social impairment in autistic patients: Revision from a newly identified oxytocin transporter in the intestine

Haruhiro Higashida

(Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University)

オキシトシン (OXT) は、女性が子どもを産み育てる (生殖・再生産) 時期に、分娩を促進する子宮平滑筋の収縮、乳汁分泌を促進する乳腺平滑筋の収縮を生じさせるホルモンである。最近、中枢神経系 (脳) で社会性行動や社会性記憶に関わるとの理解が進んだ。2005年、スイスチューリッヒ大学神経経済学研究所のFehrらは、健康成人男性へのOXTの経鼻単回投与により、「他人への信頼」が増加し、“未来への不安や恐怖を抑制し、今を肯定する”効果があると報告した。また、健常人にOXTを単回投与すると、相手の心を読み取る、目を見る、顔を認識する、などの社会性行動を高める効果があると報告された。すなわち、政治・経済活動を含めた愛・絆・信頼に基づく人の行動には相手を認識し記憶に関わるOXTが重要な役割を果たすと理解されるようになった。

自閉スペクトラム症 (ASD)、統合失調症やうつは社会性やコミュニケーションの障害を主症状とする。そこで、ASD患者にOXTを単回投与すると、社会性行動を高める効果があると報告された。我々も、OXTが与えるこの向社会的効果について研究した。高いSQ (論理的思考傾向) と低いEQ (共感性) を持つ自閉傾向の強い人ほど、他者の怒った顔を見た際に生じる敵意の感情が点鼻OXTにより、より大きく減少することを見出した。遺伝子解析や血中濃度の測定により、CD38のアミノ酸置換 (R140W) で低いOXT血中濃度を示すASD患者もいたことから、その中間表現型へのOXT補充治療の効果が期待でき、OXTの社会性行動改善効果を期待し、OXTを治療に使えると考えた。世界中でも、OXT連続投与の医師主導臨床試験が行われ、ランダム化比較試験 (Randomized Controlled trial, RCT) が現在までに9報報告されている。我々の関与した3報を含め数報が、OXTにより自閉スペクトラム症者の対人交流行動が改善すると報告している。最後に、最近、母乳中のOXTを飲んだ子どもの小腸で体内に吸収する役割をするOXTトランスポーターを同定した (Higashida et al., Sci. Rep. 7, 7883, 2017)。OXTの生体内での薬理効果をこの分子から考察する。

招待講演 2

Advancing the Science of Oral Solid Dosage Form Development and Performance

Gregory E. Amidon

(University of Michigan)

How far have we come in advancing the science of oral solid dosage forms? What is left to do? How have industrial and academic careers contributed to this advancement in the science of oral solid dosage form development and performance? These are some of the questions to be discussed in this presentation. Dosage form design, manufacturing, in vivo behavior, and therapeutic effect are critically linked to dosage form performance in the gastrointestinal tract and in vivo dissolution. And there is a wonderful synergism between industrial R&D and academic research. Significant progress has been made in the past 30 years in the development of oral dosage forms with optimal design and connecting this to in vivo performance. This talk will cover several aspects of scientific oral solid dosage form design based on an understanding of the critical physical, chemical, and mechanical properties of pharmaceutical ingredients. In addition, recent advances in our understanding of in vivo conditions is providing greater appreciation of the in vivo environment in which our dosage forms must perform. As such, in vivo predictive dissolution methodologies are being actively being pursued in industry and academia alike that requires and benefits from a comprehensive understanding of human intestinal physiology, luminal fluid composition, and the physicochemical principles that apply to dissolution. We are moving away from “guided empiricism” and steadily moving forward on rational dosage form design and rational performance testing for oral products. For example, current methodologies used to assess in vivo formulation performance and pharmaceutical product quality were developed in the 1960's and incorporated into pharmaceutical compendia in the 1970's. Since the 1960's however, there have been enormous advances in our understanding of the gastrointestinal tract. Yet predictive oral dosage form dissolution test methods have received little and insufficient attention. This presentation will discuss several key aspects important to the rational development and testing of oral solid dosage forms.

受賞講演（日本薬剤学会賞）

Better Drugs Faster—効率的な経口剤開発のための理論構築とその実践—

山下 伸二

(摂南大学 薬学部)

Better Drugs Faster - Theory and technology required for streamlining the oral drug development -

Shinji Yamashita

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University)

経口剤化を目標とした新規医薬品開発では、化合物探索から候補化合物の合成・選択、前臨床段階での製剤処方設計から臨床製剤の調製、さらには臨床試験にいたる各過程で、常にヒトにおける吸収を意識しながらプロジェクトが進行する。創薬初期には、候補化合物の膜透過性、溶解性また化学的／生物学的安定性等の*in vitro*データから、各化合物の持つ“吸収ポテンシャル”を評価することにより、ヒトにおいて目的とする血中暴露が得られかどうかの判断が求められる。また、前臨床過程では、選択された候補化合物の経口投与後の血中濃度推移の予測に基づき、その最適化のための製剤処方決定される。この段階で、吸収の頭打ちによる非線形性や血中滞留時間の不足など、吸収に纏わる何らかの問題が認められた場合には、主として製剤学的手法を用いた改善が試みられる。さらに臨床試験では、ヒトにおける血中濃度推移のバラツキや最終製剤との同等性に関する情報が必要となる。この様に、経口剤開発の各過程で求められる情報の内容およびそのqualityは異なるものの、それぞれの段階で得られる情報から、出来る限り正確にヒトでの吸収プロファイルを予測するため、これまで様々な評価技術や理論が導入されてきた。近年では、消化管内での製剤の崩壊・移動、薬物の溶解・膜透過の各過程を数理的に書き下したモデルに、*in vitro*で得られるパラメータを代入することによってヒト吸収性を予測する*in silico*技術が急速に進歩している。

筆者がこれまで30年にわたって取り組んで来た研究は、まさに、経口剤開発の各過程でいかにして必要な情報を収集し、またそれを実際の開発に活かしていくのか、を考えると言うことであつたと思われる。今回、日本薬剤学会賞を受賞するにあたり、自身の研究内容を時系列的に振り返ることで、これまで私の研究を支えていただいた多くの方々に感謝するとともに、今後、さらに研究を発展させていくための新たなスタートに出来ればと思う。

<目次>

1. プロローグ
2. Caco-2細胞との出会い
3. ヒト吸収性を予測すると言うこと
4. Dissolution/Permeation system
5. 百聞は一見に如かず
6. BAとBE
7. エピローグ

<謝辞>

この度、自分の研究活動の基幹学会とも言える日本薬剤学会の学会賞を受賞できたことは、私にとりましてこの上ない喜びであり、大変光栄なことであります。過去30年の長きにわたって私が研究を続けて来られたのは、京都大学時代の恩師である 瀬葛仁先生、木村聰城郎先生、城西大学、摂南大学での上司であつた灘井種一先生、政田幹夫先生、また米国ミシガン大学のGordon L. Amidon先生をはじめ、多くの諸先輩方からのご指導ご鞭撻とともに、これまで一緒に研究を遂行していただいた共同研究者の皆様、城西大学、摂南大学の薬学部薬剤学研究室の教員の先生方、ならびにたくさんの学生諸君の支えによるものであります。この場を借りて、すべての皆様に心より感謝いたします。

受賞講演（日本薬剤学会奨励賞）

臨床応用を目指したDDS製剤の研究開発

兵頭 健治

(エーザイ株式会社 hhcデータクリエイションセンター ナノメディスン研究室)

Development of DDS drug products for clinical application

Kenji Hyodo

(Nanomedicine Research,
hhc Data Creation Center, Eisai Co., Ltd.)

Drug Delivery System (DDS) は薬物の体内動態を制御可能な技術であり、抗がん剤や抗菌剤等の正常組織への毒性が問題となりやすい医薬品の体内動態を改善し、医薬品の治療効果を最大限に高めるために用いられる。DDS製剤のうち、Liposome製剤は既に世界で18品目が上市されており、非臨床のみならず臨床の現場においてもその有用性が証明されている。Liposome製剤は、生体内における薬物動態を変えることを目的とするものが多い。したがって、探索研究段階あるいは非臨床試験段階においてin vitro実験のみの評価には限界があり、おのずと実験動物を用いるin vivo実験が必要となる。この実験動物を用いた評価の過程で、実際のヒト臨床での効果（体内動態、主薬理、安全性）との乖離がしばしば問題となってくる。実験動物を用いた非臨床試験とヒトでの臨床試験における抗がん剤の活性の違い（種差）は、主薬理効果（抗がん効果）と副作用（毒性）において認められている。Liposome製剤の主薬理効果と副作用に影響を及ぼす因子として、Liposomeとしての生体内動態およびがん組織・細胞内動態、Liposomeからの薬物放出速度、Accelerated Blood Clearance (ABC) 現象に代表されるLiposome投与後の免疫反応などがあるが、これらには種差の問題が大きく関わっている。ABC現象がどのような条件の時に発生するのかを解明することは臨床上非常に意義が大きいと考えられ、我々はDoxil[®]をモデル製剤としてマウス・ラット・イヌ・サルを用いてABC現象が発生する条件を明らかにした。また、Passive targeting型Liposomeの処方設計においては、薬物放出速度が最も重要なパラメーターである。血中では安定に薬物を保持し、がん組織到達後に有効薬物濃度を長時間維持できるように徐放される製剤が望まれる。薬物放出速度が速すぎるとLiposome製剤としての特性を発揮できなくなり、また放出速度が遅すぎるとがん組織内で有効薬物濃度に達することができない。がん組織・細胞内での薬物代謝速度も考慮してヒト臨床で最適な放出プロファイルを設定することが最も重要である。我々はこの課題を解決するためにCyclodextrinを利用した疎水性化合物のLiposomeへの封入と放出速度制御を可能とする技術を開発した。

核酸は低分子医薬品、抗体医薬品に続く次世代の医薬品として期待されているが、水溶性が高く膜透過性に乏しいためDDSの開発が必須である。多くの核酸の作用部位は細胞質であるため、標的細胞の細胞質に効率的に核酸を送達するかが重要である。我々は血中 (pH 7.4) ではほぼ中性電荷であり、細胞に取り込まれる際 (pH 5~6) に正電荷となるようなカチオン性脂質の開発を試みた。様々な脂質を合成し、動物実験モデルでスクリーニングを実施したところ、pKa 6.2前後の脂質で非常に送達性が高いことが明らかとなった。また、我々が開発した脂質を用いて調製したLipid Nanoparticleは長期間の安定性も良好であり、医薬品開発に適したキャリアであることが明らかとなった。

本研究を遂行するにあたり、共同研究をさせていただいた奥直人 教授 (静岡県立大学)、檜垣和孝 教授 (岡山大学)、際田弘志 前教授 (徳島大学)、石田竜弘 教授 (徳島大学)、大河原賢一 准教授 (岡山大学)、浅井知浩 准教授 (静岡県立大学)、相互薬工株式会社の藤田晋介 様、林田順 様、田中陽平 様に心より感謝致します。また、エーザイ株式会社の菊池寛 部長、石原比呂之 室長、浅野誠 博士、山本栄一 博士、鈴木卓也 様、鈴木裕太 博士に御礼申し上げます。

受賞講演（日本薬剤学会奨励賞）

生体分子の高機能化に基づく製剤設計を活用したDDS開発

勝見 英正

(京都薬科大学 薬剤学分野)

Development of drug delivery system based on high-functionalization of biomolecules

Hidemasa Katsumi

(Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University)

生体を構成する基本材料である核酸、タンパク質、多糖などの生体高分子や、これらの構成要素であるヌクレオチドやヌクレオシド、アミノ酸、糖類は、生体適合性に優れることから、DDS製剤の素材として注目される。これらの生体分子は、微細加工や化学修飾などの手法により製剤化することで、薬物送達において多彩な機能を発揮する。本研究では、生体分子であるヒアルロン酸とアミノ酸を対象として、これら生体分子の高機能化に基づく製剤設計を活用したDDS開発について取り組んだ。

筆者らは、ペプチド・タンパク性医薬品を含む難吸収性薬物の経皮吸収製剤化を目指して、生体高分子のヒアルロン酸で構成される溶解型マイクロニードル（MN）の生物薬剤学への応用研究を実施し、ペプチド・タンパク性医薬品や水溶性低分子薬物の経皮送達におけるその有用性を実証した。すなわち、従来のシリコン、金属、ガラス及び合成高分子などを素材とするMNは適用時に折れた針が皮膚内に残留する危険性や調製時の加熱による薬物の劣化が課題であった。一方、ヒアルロン酸で構成されるMNは室温で調製可能であることから熱による薬物の劣化を最小限に抑えることが可能であり、また皮膚適用後に皮膚中で速やかに微細針が膨潤・溶解され薬物が放出されることから皮膚に対する安全性が高いなどの特長を有している。これまでに、難吸収性薬物であるインスリン、インクレチン、インターフェロンなどのペプチド・タンパク性医薬品やビスホスホネート、スマトリプタンなどの水溶性薬物を対象にヒアルロン酸MNの優れた経皮吸収性と皮膚への高い安全性を明らかにするとともに、針の先端部のみに薬物を搭載した先端部搭載溶解型MNの利用により注射と同等の速やかな薬物吸収が得られることも明らかにした。

一方、筆者らはアミノ酸の化学修飾を利用することで高分子薬物キャリア及び微粒子性キャリアの骨または腎臓への標的化及び高機能化に成功している。すなわち、骨を標的とするアスパラギン酸修飾樹状高分子は、マウスを用いた体内動態評価で極めて高い骨選択性（骨標的化効率約80%）を示すこと、骨転移の病巣部位である骨破壊部位に選択的に分布することなどを見出した。また、アスパラギン酸修飾を利用した骨標的化微粒子性キャリア（リポソーム、高分子ミセル）の設計・開発に成功し、抗がん剤による骨転移抑制におけるこれら骨標的化微粒子性キャリアの有用性を明らかにした。さらに、最近、セリン修飾が高分子の腎臓標的化に有望であることを見出し（腎臓標的化効率約80%）、薬物の腎臓標的化及び腎障害の抑制に応用可能であることを実証した。また、システインなどのチオール分子の化学修飾を利用して抗酸化能に優れる還元型高分子チオールを開発し、その体内動態制御により肝臓障害を効率的に抑制可能であることも明らかにした。

本研究は京都薬科大学 薬剤学分野において、山本 昌先生、坂根稔康先生（現 神戸薬科大学）をはじめ多くの先生方や大学院生、学生、共同研究者とともに得た成果であり、関係の皆様方に心より御礼申し上げます。また、学生時代より終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻、ご支援を賜りました京都大学大学院薬学研究科 橋田充先生、山下富義先生、西川元也先生（現 東京理科大学）、川上 茂先生（現 長崎大学）、大阪薬科大学 掛見正郎先生、岩永一範先生、宮崎 誠先生に深く感謝申し上げます。

受賞講演（日本薬剤学会奨励賞）

遺伝子・核酸医薬品のデリバリー戦略の開発に関する研究

高橋 有己

(京都大学大学院 薬学研究科)

Development of delivery strategy of genetic and nucleic acids-based therapeutics

Yuki Takahashi

(Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences)

近年創薬研究においてタンパク質医薬品に代表されるバイオ医薬品の開発研究が盛んに行われ、遺伝子・核酸医薬品や細胞医薬品などのさらなる開発も期待される。これらバイオ医薬品の実用化には投与の最適化を可能とするデリバリーの方法論の確立が必要である。このような背景より、私は大学院生時代より一貫して、薬剤学的観点から遺伝子・核酸医薬品のドラッグデリバリーシステム(DDS)開発に関する研究に携わってきた。また、近年は、細胞由来小胞であるエクソソームを利用したDDSの開発に取り組んでいる。

短い2本鎖RNA (siRNA)により配列特異的に標的遺伝子発現を抑制するRNA干渉を利用した疾患治療法が注目されているが、標的細胞へのsiRNAデリバリー戦略の確立が必要である。私は、siRNAおよび細胞内で転写されてsiRNAとその発現プラスミドベクターを用いた一連の研究を行い、担がんモデルマウスを用いた *in vivo*の系における標的遺伝子抑制効果の定量的評価法を開発するとともに、全身および局所投与による治療効果の評価等を行い、siRNAのデリバリー戦略に関する基礎的知見を得た。また、RNA干渉による遺伝子発現抑制効果のモーメント解析による定量的な薬物速度論的解析法を提唱した。

インターフェロン (IFN) に代表されるサイトカインは種々の疾患への治療適用が期待されるが、臨床応用上解決すべき課題が多く、適切なデリバリー戦略が必要となる。私は遺伝子発現プロファイル・発現タンパク質動態・生物活性等、複数の因子を総合的に制御したサイトカイン遺伝子治療法の開発に基づくサイトカインデリバリー戦略の確立に取り組んできた。具体的にはプロモーター等の構成要素を最適化したプラスミドベクターの開発による遺伝子発現プロファイルの制御、IFN融合タンパク質設計に基づく体内動態制御、IFN生物活性の抑制性因子の制御による生物活性制御を可能とした。

細胞由来膜小胞であるエクソソームは核酸やタンパク質の内因性のデリバリーキャリアであり、細胞間情報伝達機構として機能する。私は、エクソソームは核酸・タンパク質医薬品の安全かつ効率的なDDSになりえると考え研究を開始した。薬物動態学的視点より研究を行い、発光性あるいは放射性プローブを利用したエクソソームの標識法を開発して世界に先駆けてエクソソームの体内動態特性を明らかにした。また、製剤としての応用を念頭に薬剤学的観点からエクソソームの産生細胞の種類や調製方法の違いがエクソソームの生産性、物性と体内動態に及ぼす影響についても検討を行い、これらの要因の影響は小さいことも明らかとしている。さらに、がん細胞由来エクソソームを利用した内因性がん抗原と免疫賦活を有する核酸医薬品 CpG DNAの免疫担当細胞への同時デリバリー方法を開発し、これが優れたがんワクチン製剤になりえることを見出した。本講演では、これらの研究成果について紹介したい。今後は、これまでに得られた知見を基に、より効果的なデリバリー戦略の確立に向けた研究に邁進していく所存である。

謝辞：本研究の遂行にあたり、終始ご指導・ご鞭撻を受け賜りました高倉喜信先生(京都大・教授)、西川元也先生(東京理大・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京都大学大学院薬学研究科病態情報薬学分野の修了生・卒業生、共同研究者の方々に感謝の意を表します。

受賞講演（旭化成創剤開発技術賞）

「プレタールアシストシステム」の開発

○原 好男¹、深谷 志保¹、大野 啓²

(¹大塚製薬株式会社、²大塚メディカルデバイス株式会社)

Development of "Pletaal assist system"

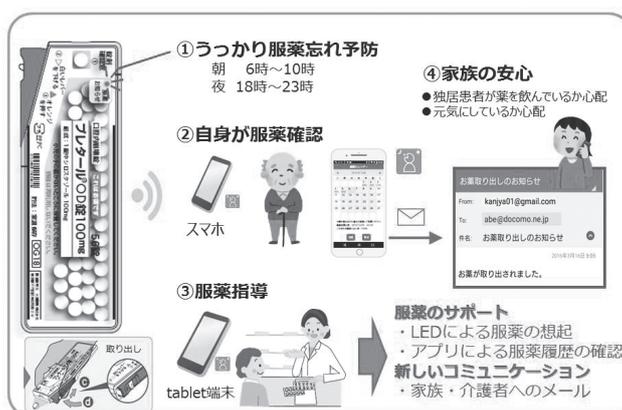
○Yoshio Hara¹, Shiho Fukaya¹, Hiroshi Ono²

(¹Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, ²Otsuka Medical Devices Co., Ltd.)

プレタール（薬物名シロスタゾール）は、1988年に発売した慢性動脈閉塞症の治療や脳梗塞の再発を予防する抗血小板薬である。一方、服薬アドヒアランスの低下により脳梗塞を含む心血管疾患の発症・死亡の増加が報告されており、服薬アドヒアランスの改善は脳梗塞患者における再発抑制のための重要な課題である。この課題に対し、大塚製薬では新たに「プレタールアシストシステム」を開発した。

プレタールアシストシステムは、①プレタールOD錠100 mgを56錠包装した「プラスチックケース」、②LEDランプを点滅させて服薬時間を知らせる機能及び服薬状況を記録・通信する機能を有する「服薬アシストモジュール」、③スマートフォン等のタブレット型端末で服薬状況を確認及び家族や医療機関へメール送信するためのアプリケーションである「服薬アシストアプリ」の3つから構成される。使用時には、プラスチックケースに服薬アシストモジュールを装着して一体化することにより、LED点滅機能及び服薬状況の記録・通信機能を作動させることが可能となる。また、錠剤取り出し履歴は内蔵のメモリーに記録され、タブレット端末にダウンロードされた服薬アシストアプリにより確認することが可能である。さらに、錠剤の取り出し状況は予め登録した患者家族・介護者等へメールにて送信され、遠隔で確認可能である。これにより、服薬時間になればLEDの点滅による「服薬の想起」が行われ、プラスチックケースから錠剤を取り出すとLEDの点滅が停止することから、錠剤取り出しの確認にも有効である。また、服薬アシストアプリのカレンダー機能により、さかのぼって自身で錠剤取り出しの履歴を確認することができ、継続した服薬が来ているか確認することも可能である。さらに、服薬アシストアプリのメール機能を用いることにより、錠剤の取り出しと同時に患者家族・介護者へ自動的にメール送信されることから、遠隔地にいる家族・介護者とのコミュニケーションツールとしても利用頂ければ幸いである。このような新しいコミュニケーションの付加は、高齢者における地域の包括的なケアシステムの一つとして、薬剤の服薬アドヒアランス改善のサポートに寄与できないか、期待したいところである。

このように「プレタールアシストシステム」は、これまでに無い医薬品とIoT技術の融合した取り組みであり、開発には2012年10月から調査を開始し、試行錯誤の結果、厚労省及びPMDAへの相談・指導を経て2017年01月に申請、承認を得て2017年09月より発売することができた。発売間もないが、利用された患者及び医療機関からは「服薬忘れがなくなった」と好評を得ており、服薬アドヒアランス改善のサポート、さらには脳梗塞の再発抑制による医療費削減及び介護費の削減に貢献できないか、期待している。



プレタールアシストシステムの概要

受賞講演（旭化成創薬研究奨励賞）

噴霧急速凍結乾燥技術を基盤とした肺深部送達型吸入粉末剤の開発とその応用

奥田 知将

(名城大学 薬学部)

Development and application of inhalable dry powder particles for deep lung delivery based on spray freeze drying technique

Tomoyuki Okuda

(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

有用な吸入粉末剤を開発するに当たり、吸入器中に充填された粉末微粒子（主薬を含む）が投与時の吸入気流により1-5 μm の空気力学的粒子径を有するエアロゾルへと効率的に分散されて肺送達を達成することが最重要課題の1つである。これまでに市販化された吸入粉末剤のほとんどは、粉碎により微細化した主薬粒子が有する付着凝集性ならびに流動性の改善を目的としたキャリア結合型あるいは造粒型の製剤設計であるが、主薬粒子の分散性ならびに肺送達性が十分とはいえず、また吸入流量に依存してこれらの性質が変動する場合も多い。粉末微粒子の分散性能に優れた吸入器の開発と並行して、吸入器の性能や患者の肺機能に依らず優れた肺送達性を確実に得られる吸入剤応用に適した粉末微粒子化技術の基盤確立が強く求められている。主薬の肺送達性を向上することは、吸入粉末剤の治療効果ならびに安全性を高めることはもとより、コストを含めた汎用性の面からも極めて意義深い。キャリア結合型および造粒型に替わる新たな試みとして、マイクロ/ナノメートルオーダーの粒子構造設計を駆使した粉体物性の緻密かつ包括的な制御による吸入用粉末微粒子の開発に注目が集まっている。このような粒子構造設計を基に製造された粉末微粒子を用いた新規吸入粉末剤（TOBI[®] Podhaler[™]、Exubera[®]、Afrezza[®]など）が欧米で近年上市されるに至っており、吸入粉末剤開発のパラダイムシフトが今まさに進展しつつある。

我々はこのような理想的な吸入粉末剤の創製に向けて、中空多孔性に富む低密度の粉末微粒子を簡便に製造可能な噴霧急速凍結乾燥（spray freeze drying: SFD）技術に着目し、吸入剤応用に適した処方・製造条件の最適化を進めてきた。その中で、分散補助剤として疎水性アミノ酸のL-ロイシン（Leu）を添加することにより、SFD微粒子の特徴的な構造に影響を与えることなく肺深部送達性を劇的に向上できることを明らかにした。この効果のメカニズムとして、SFD微粒子の表面をLeuが被覆することでもたらされた（1）粒子表面の帯電による静電的反発と（2）粒子間の付着力の低下が寄与する可能性を見出している。また、吸入器ごとで異なるヒトが達成可能な吸入流量の範囲において、Leuを含むSFD微粒子は優れた肺深部送達性を担保できることが示唆された。興味深い点として、吸入流量が低い場合にはSFD微粒子が構造を維持したまま肺深部に送達されるのに対し、吸入流量が高い場合にはSFD微粒子の構造が崩壊して断片の状態でも肺深部に送達される可能性を見出しており、このような吸入流量に応じたSFD微粒子の構造崩壊のOn/Offが優れた肺深部送達性の担保に繋がると推察している。一方、吸入剤応用におけるSFD微粒子の課題点として、結晶性の低下ならびに吸湿性の増大による保存安定性の問題が挙げられる。我々はLeuを賦形剤として用いてSFD微粒子に占める割合を高めることでこの問題を克服し、肺深部送達性と保存安定性の双方に優れたSFD微粒子の創製に成功している。

本講演では、SFD微粒子の吸入剤としての有用性に関して我々が得た上記の知見に加えて、最近精力的に進めているナノ粒子を搭載した吸入粉末剤の開発について紹介したい。今回の受賞を糧にして今後も本研究を遂行していくことで、日本発・世界初の革新的な吸入粉末剤の実用化に繋がりたいと考えている。

謝辞 本研究の遂行に際し、研究活動に専念できるように終始支えて頂くとともに懇篤なる御指導・御鞭撻を賜りました名城大学薬学部薬物動態制御学研究室の岡本浩一教授に心より感謝申し上げます。また、研究に御協力頂きました薬物動態制御学研究室の卒業生ならびに在籍生一同に感謝の意を表します。

受賞講演（永井記念国際女性科学者賞）

革新的医薬品の早期実用化に向けた取り組み

加藤 くみ子

(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

An approach for enhancing practical use of innovative drug products

Kumiko Sakai-Kato

(National Institute of Health Sciences)

製剤あるいは原薬に工夫を凝らし、有効成分の溶解性や生物学的利用能、生体内分布の改善を目的とした医薬品の研究開発が盛んに行われている。中でも、ブロック共重合体ミセル、リポソームなどキャリアを用いた有効成分の送達技術は最先端の研究分野である。これらのキャリア製剤の多くは、新規素材による微細加工技術を利用しており、製品としての品質確保の基準が不明確な点が多い。また、循環血中に入ったのちも製剤が生体高分子と同等なナノメートルサイズの構成要素を有し、従来の低分子医薬品とは体内での挙動や生体との相互作用など様々に異なる、等の特徴を有する。したがって、体内動態など製剤の特性に配慮しその開発や評価に関して考慮すべき点を明確にしていくことが重要である。演者は、国立医薬品食品衛生研究所薬品部において、これらの課題に取り組んできた。

これまでに、ブロック共重合体ミセル製剤やリポソーム製剤等のキャリア成分の動態を主なテーマとして、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤(ナノ医薬品)の細胞内動態評価法、及び細胞内動態に関わる品質特性評価法の開発研究を推進してきた。現在、品質特性評価法の標準化研究や日本薬局方製剤総則への「リポソーム注射剤」の収載案作成に携わっている。さらに、評価研究に加え、産官学の専門家とナノ医薬品の開発・評価において考慮すべき点を議論し、ブロック共重合体ミセル製剤、リポソーム製剤、核酸搭載ナノ製剤の開発に関するリフレクションペーパーやガイドライン案作成の取りまとめを行った。作成された文書案は、厚生労働省から通知等として発出されている。特に、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は、厚生労働省と欧州医薬品庁との共同リフレクションペーパーとして発出されており、革新的医薬品の評価基準における国際調和という点で意義深い。

ナノテクノロジーに代表される高度な技術を利用した医薬品の開発環境整備には、開発段階からの科学的な対話、知識の共有が重要であると考えられる。そのプラットフォームとして薬剤学の学術領域の貢献が益々期待される。

最後に、これまでの研究に際し多くのご助言ご指導を頂きました薬剤学分野の諸先生方に感謝申し上げます。

受賞講演（タケルアヤヒグチ記念荣誉講演賞）

DESIGN OF SMART MACROMOLECULAR THERAPEUTICS

Jindřich Kopeček

(Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, University of Utah)

The research interest in nanomedicine has grown rapidly over the last decade. Our efforts focus on the development of new approaches to macromolecular nanomedicines based on a solid biological foundation. Two examples will be discussed, which show inspiring clinical potential in the treatment of cancer and other diseases.

a) *Long-circulating conjugates based on backbone degradable N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide (HPMA) copolymer carriers.* We have recently designed multiblock HPMA copolymers that contain enzymatically degradable oligopeptide sequences in the main chain. These HPMA copolymer-drug (epirubicin, gemcitabine, paclitaxel) conjugates possess both immunostimulating and cytotoxic activities. They have demonstrated enhanced efficacy in the treatment of animal tumor models when compared to non-degradable HPMA copolymer conjugates or free drugs [1].

b) *Drug-free macromolecular therapeutics (DFMT).* We designed a new therapeutic platform for the treatment of CD20 positive B-cell lymphomas. The design of DFMT is based on molecular biorecognition, which is at the center of all biological processes. The biological activity and therapeutic efficacy of DFMT is a result of one or more biorecognition events, no low molecular weight drug is involved. Exposure of Raji B cells to anti-CD20 Fab'-peptide1 or Fab'-MORF1 (morpholino oligonucleotide) conjugate decorates the cell surface with the peptide1 or MORF1 motif (CD20 is a slowly internalizing receptor) through antigen-antibody fragment recognition. Further exposure of the decorated cells to P-(peptide2)_x or P-(MORF2)_x (P is the HPMA copolymer or human serum albumin backbone) results in the formation of peptide1/peptide2 or MORF1/MORF2 heterodimers at the cell surface. This second biorecognition induces the crosslinking of CD20 receptors and triggers the apoptosis of Raji B cells in vitro and in Non-Hodgkin lymphoma animal models in vivo. This is a new concept, where the biological activity is based on the biorecognition of complementary motifs at cell surface [2,3].

In summary, experimental evidence supports our belief that macromolecular nanomedicines have a bright future as clinically useful therapeutics.

References

1. J. Yang, J. Kopeček, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 31, 30-42 (2017).
2. T.-W. Chu, J. Kopeček, *Biomaterials Sci.* 3, 908-922 (2015).
3. L. Li, J. Yang, J. Wang, J. Kopeček, *Macromol. Biosci.* 18, doi: 10.1002/mabi.201700196 (2018).

● 学術シンポジウム 1 ●

ユニバーサルデザインと製剤開発

5月30日(水)
9:30～11:30

第2会場

オーガナイザー:内田 享弘(武庫川女子大学)
箱守 正志(アステラス製薬株式会社)

【シンポジウム趣旨】

ユニバーサルデザインは、製剤開発過程における品質評価のバリテーションの規格から、最終製剤の服用性、包装仕様や取り扱い易さにも関係していると考えられる。本学術シンポジウムでは、冒頭でユニバーサルデザインの定義やその国際基準、また人間工学的な視点で視覚等を計測・評価する意義と有用性について講演いただく。続けて製薬企業より、経口剤ならびに吸入剤開発という観点よりユニバーサルデザインについて複数の事例をあげて紹介いただく。最後に医療現場で求められるユニバーサルデザインの現状と課題について講演いただく。講演ならびに質疑応答により、ユニバーサルデザインの概念共有とそれを踏まえた優れた製剤開発のための一助となれば幸いである。

学術シンポジウム 1 「ユニバーサルデザインと製剤開発」

アクセシブルデザインと国際標準化

○伊藤 納奈、佐川 賢

(産業技術総合研究所)

Accessible design and international standardization

○Nana Itoh, Ken Sagawa

(National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST))

高齢化社会を迎え、アクセシブルデザインやユニバーサルデザインなど高齢者や障害者をも含めて配慮するデザインは一層重要性を増してきている。アクセシブルデザインは製品のユーザーを最大限に拡張するという概念である。例えば成分表示や注意書は小さな文字で書かれることが多く、高齢者やロービジョンにとっては読むことが困難となる場合がある。これらの表示が適切な文字サイズになれば高齢者にも読めるようになり誤使用などを減らすことが可能となる。さらに触覚でもわかるように点字や凸記号もあれば視覚に障害のある人々も一人での利用が可能となる。このような問題を解決するために必要なのは、どこまで大きくすれば読めるかという視覚特性、どこまで大きければ凸記号が判別できるかという触覚特性などの人間特性データである。さらに製品設計への応用するための具体的な数値指針や配慮事項も必要となる。しかし高齢者や障害者は個人差が大きく少ない人数だけでは特性を正確に把握することが難しい。

産業技術総合研究所人間情報部門では、こうした認識に基づき高齢者や障害者の身体特性について多数のデータ計測を行い、それに基づく製品デザインの基盤技術を国内規格(JIS)や国際標準(ISO)という規格文書として(表1) またデータベースとして普及させてきた。データ計測および国内外の規格化は現在でも進められており、高齢者だけでなくロービジョンや色覚異常を対象としたものも審議中である。

ISOでは早くから高齢者・障害者配慮のデザインを推進するためアクセシブルデザインの概念を取り込むことを推奨してきた。「ISO/IECガイド71(規格におけるアクセシビリティ配慮のためのガイド)」はその先駆けで2001年発行、2014年に改訂された。このガイドに基づき、国際標準化機関ではアクセシブルデザインに関する規格開発が精力的に行われてきている。その中心となるのがTC159「人間工学」やTC173「福祉用具」、さらにIT分野ではJTC1/SC35「情報技術」である。特に「人間工学」と「福祉工学」の分野は日本が中心となって進めてきた分野である。さらにアクセシブルデザインに関連する人間特性データやすでにISO化された内容のデータ、配慮事項をまとめたテクニカルレポートTR 22411「高齢者及び障害のある人々を配慮して製品やサービスの標準化を行うときガイド71を適用するためのガイドライン及び人間工学的データ」も2008年に発行され、現在その第2版がISOで審議中である。

その他ISOでは新TC314「Aging Society」、IECではSyC-AAL(Active Assisted Living)という委員会が設立され、本格的に高齢化社会のための基盤づくりも進められている。

このようにTC159やTC173及び他のTCで作成された個別の国内外の規格をもとに、高齢者及び障害者のための快適で住みやすい社会構築が進められている。

人間感覚特性	デザイン項目	概要	関連規格文書
視覚	色光のコントラスト	青色光を含む色光の明るさとコントラスト計算法	JIS S0031:2013 ISO 24502:2011
視覚	最小可読文字サイズ	年齢・視距離・輝度で最小可読文字サイズを推定する方法	JIS S0032:2003 ISO 審議中
視覚	色の組み合わせ	基本色による見やすい色の組み合わせ方法	JIS S0033:2006 ISO 24505:2015
聴覚	報知音のデザイン(1)	聞きやすい報知音の音パターン	JIS S0013:2011 ISO 24500:2010
聴覚	報知音のデザイン(2)	聞きやすい報知音の音圧と周波数	JIS S0014:2013 ISO 24501:2010
触覚	触覚マークの設計	分かりやすい触覚マークのサイズ等の設計法	JIS S0052:2011 ISO 審議中

産総研が作成したアクセシブルデザインに関する規格

学術シンポジウム 1 「ユニバーサルデザインと製剤開発」

経口製剤開発とユニバーサルデザイン

高石 勇希

(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

Oral Formulation Development and Universal Design

Yuuki Takaishi

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

一般に、ユニバーサルデザインの基本コンセプトは「どのような人でも利用可能であるようなデザインにすること」とされている。医薬品は、一般コンシューマー向けの製品と異なり、元来使用されるべき対象が絞られ、臨床試験を経て製品化されることから、一定のユーザー使用性を確保された製品であり、ことさらユニバーサルデザインの観点から検討されることは多くなかった。また、医薬品は許認可製品であるため、製品販売後に市場から使用性の課題が提起されたとしても、改良した製品を販売するまでに多くのリソースを必要とする。これらの観点から、現在の経口製剤技術をユニバーサルデザインの観点から俯瞰し直し、開発の段階から使用性の高い製品を設計することは有用であり、また今後求められる製剤技術への道筋を示しうると考えられる。

出荷された医薬品の主たる取り扱い者は、処方する医師、調剤を担当する薬剤師、実際に医薬品を服用する患者およびその介助者に大別される。それぞれの立場で使用性に求める要求事項は一致するとは限らず、むしろ相反するものが多いように思われる。最も一般的な経口製剤であり、典型的な医薬品として長く認知されている錠剤という剤形ひとつとっても、「大きい」錠剤はつまみやすいが、「小さい」錠剤がのみ込みやすいというジレンマが存在することは広く知られている。また、高齢者や小児等、嚥下力の劣る患者においてはそもそも経口固形製剤を飲み込みにくいという課題も顕在化しつつある。このジレンマを解消するための製剤技術の代表として、口腔内崩壊錠が挙げられる。口に入れるまでは通常の錠剤と同様の取り扱いが可能であり、口に入れた後は唾液で速やかに崩壊し、嚥下力の劣る患者でも飲み込みやすい、まさにユニバーサルデザインを体現した好例であろう。

近年では、欧米当局による新医薬品の小児開発が法令化されたことに伴い、小児患者に適した製剤の検討がさかんに行われている。従来型の剤形としては、シロップ剤、懸濁剤等の液剤、あるいは顆粒剤が主にこの用途に適しており、今後ともその役割を果たすと考えられる。他の剤形として、製剤加工技術の進展に伴い、従来困難であった直径4mm以下の錠剤、いわゆるミニタブレットが錠剤と顆粒剤の中間の剤形として認知されつつあり、実際に製品も市販されている。この剤形は錠剤の取り扱いやすさと顆粒剤の服用性、用量調節性を兼ね備える新剤形であり、小児のみならず高齢者への適用も今後検討が進んでいくと予想される。この製剤をユニバーサルデザインの視点でとらえ直し、通常の錠剤を問題なく服用できる患者の観点で見ると、計数性、携帯性に一定の課題を残していると考えられる。製剤を適切な包装形態と組み合わせることで、小児、高齢者に限らず一般的な剤形として認知されることを期待したい。

実際に製剤を服用しない薬剤師や介助者にとっては、製剤の外観や包装がその使用性に大きく影響する。視認性を高めるべく製品名を直接印字した錠剤は、一包化後の薬剤監査を容易としている。投与間隔の長いビスフォスフォネート製剤の包装形態では、カード包装の余白に投与日を記入するものが採用され、医薬品のアドヒアランス向上にも寄与している。錠剤の色や形状についても、様々なバリエーションが見られるようになった。従来、生産性や色素選択の観点から、国内では白色円形の錠剤が大多数を占めていたが、黄色や淡赤色のみでなく、例えば青色や紫色の錠剤や、だ円形型あるいは独自の形状を有する異形錠も多く市販されている。当初は患者の認識しやすさ、服用しやすさを目的とした工夫であるが、薬剤師や介助者の使用性をも向上させることから広義のユニバーサルデザインととらえ直すことも可能であろう。

今後、経口製剤のユニバーサルデザインはどうか発展するのであるだろうか。分子標的薬やIT技術の発達に伴い、従来のマスメディシンから個別化医療に最適化したプロシジョンメディシンへのシフトが進んだときに、従来型の経口製剤はそのニーズを充足しうるのだろうか。サステナブルな経口製剤のありかたについて、議論の一助となれば幸いである。

学術シンポジウム 1 「ユニバーサルデザインと製剤開発」

吸入剤開発とユニバーサルデザイン

○佐藤 哲也、高橋 由美、改田 知宏、西口 修平

(大塚製薬株式会社 製剤研究所)

Inhalation formulation development and universal design

○Tetsuya Sato, Yumi Takahashi, Tomohiro Kaiden, Shuhei Nishiguchi

(Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.)

ユニバーサルデザインは、障害を持つ米国人建築家Ronald L. Maceにより1980年代に提唱された。その定義は、「誰でも障害を持つ」という前提の下で、国籍、文化、言語、年齢、性別、体格、障害といった差異や能力に限定されることなく、できるだけ多くの人々が利用可能であるように製品、建物、空間等をデザインすることとされる。その原則として、公平性:Equitable use, 柔軟性:Flexibility in use, 単純(直観)性:Simple and intuitive, 情報伝達性:Perceptible information, 寛容性:Tolerance for error, 省体力性:Low physical effort, 空間確保性:Size and space for approach and useの7項目が掲げられてデザインに適用されてきた。加えて、開発時には、価格妥当性、持続可能性、環境負担性等も考慮し、バランス感覚に基づいた最大努力が必要となる。ただし、消費者製品を中心に適用される概念であり、医薬品は、本邦で消費者製品から除外されるためクローズアップされてこなかった。

一方、医薬品である吸入剤は、気管支・肺に適用する製剤で、吸入エアゾール剤、吸入粉末剤、吸入液剤の3種類に分類され、患者の疾患状態並びに年齢層(乳幼児、高齢者)などに合わせて適切な剤形が選択される。この選択に関連する患者側の要因として、吸入流量の適否、噴射に対する同調性の有無が挙げられる。吸入エアゾール剤は、吸入流量は弱いが、噴射と吸入の同調性は確保できる患者、吸入粉末剤は、吸入流量は適切だがMDI使用で噴射と吸入の同調性が確保できない患者、吸入液剤は、吸入流量が弱くて同調性が確保できない患者(乳幼児等)に適用される。この剤形選択をユニバーサルデザイン的に考えれば、3種類の吸入製剤を揃えて製品化することが、患者の差異を問わずに公平性を確保する道と考えられる。

剤形ごとの特徴として、吸入エアゾール剤には、薬物を噴射剤と共に噴霧して投与できる定量噴霧式吸入器metered dose inhaler (MDI)、吸入粉末剤には、患者の吸気の力で薬物を固体粒子のエアゾールにして投与できるドライパウダー式吸入器dry powder inhaler(DPI)のデバイスが用いられ、正確な薬剤計量性が求められる。

MDIは薬剤計量性を備えた金属製の密封容器により内容医薬品の安定性が確保され、統一化された共通形態により直観的に操作性を理解できる点で、単純性を備えた製品である。ただし、薬剤計量性に関連する投与前操作として、多くのMDI製品で懸濁化された薬剤を均一分散するべく容器の振盪が義務付けられるが、患者による同操作の習得率の低さが問題視された。この点について、内容医薬品を噴射剤(プロペラント)で完全溶解させて振盪操作を不要とした製品設計が登場し、同調性の確保を追求したデバイスも開発されて柔軟性の追求が行われた。また、老若男女の使用を配慮したボタン圧力の調整や(省体力性)、喘息患者が不安視する吸入可能数が視認できるようにドーズカウンターの付与(寛容性)も配慮された。

DPIは、先行開発されたMDIの投与前に容器を振盪する操作を踏襲して薬剤計量性を得るように設計されたデバイスが散見され、患者が同操作を失念して計量安定性が損なわれることが懸念された。そこで、多様な薬剤計量の機構や操作が追求され、単回投与型や多回投与型、リザーバタイプやプレフィルドタイプ等のデバイスが考案された。しかし、逆にデバイス形態が多様化して操作性も複雑化したため、患者にとって単純(直観)性と情報伝達性が失われる結果となった。そこで、この点をDPI市場における潜在的課題として抽出し、五感(視覚・聴覚・触覚)に訴えるアプローチで解決を試みたDPIデバイスの開発(Swinghaler)を紹介する。また、同DPIデバイス開発では、使用場所を選ばないという観点から、周囲環境の湿度変化に対して内容医薬品の安定性を確保するべく特殊な乾燥剤と共に本体に防湿キャップを一体化させて、携帯性を付与するべく適切な小型化が図られた(空間確保性)。加えて、薬剤の肺内送達性に影響する有効粒子割合の吸入流量依存性への対応(柔軟性)、並びに誤投与を回避するための二重投与防止(寛容性)へ配慮した設計等も併せて紹介する。

学術シンポジウム 1 「ユニバーサルデザインと製剤開発」

医療現場で求められるユニバーサルデザインの現状と課題

丸山 徹

(熊本大学 薬学部 薬剤学分野)

Introduction of universal design into clinical pharmacy

TORU MARUYAMA

(Kumamoto University)

ユニバーサルデザインとは、1980年代にロン・メイスらが提唱したデザイン概念であり、性別、年齢、体格、能力の度合いなどの違いを超えて、全ての人が公平に利用することが可能であるように、製品、建物、環境、情報やサービスをあらかじめデザインすることである。現在、製品開発を筆頭にあらゆる分野で導入が試みられている。私は、保険薬局で勤務した際に、薬局業務へのユニバーサルデザインの必要性を実感し、ユニバーサルデザインを薬局設備のハード面と服薬指導のソフト面の両者に導入した「ユニバーサルファーマシー」を本邦で最初に立ち上げた。また、服薬指導へのユニバーサルデザイン導入の有用性を実証した。加えて、多くの消費者アンケートで、医薬品は日常生活品の中で、使いにくい製品と位置付けられているため、医薬品こそユニバーサルデザインが必要な製品だと考え、一般用医薬品を対象として、ユニバーサルデザイン導入の現状とその必要性に関して調査研究を実施した。本シンポジウムでは、これらの事例や調査結果に加えて、最新の医薬品導入事例についても紹介する。

● 学術シンポジウム 2 ●

微粒子製剤設計と医薬品開発～現状と将来展望～

5月30日(水)
16:00～18:00

第2会場

オーガナイザー:山本 浩充(愛知学院大学)
丹羽 敏幸(名城大学)

【シンポジウム趣旨】

薬物の作用を最大限に発揮することを目的として、リポソームやマイクロスフェア、高分子ナノ粒子、高分子ミセルなど、様々な微粒子製剤の設計・開発が行われてきた。特に近年積極的に開発が行われている核酸医薬用DDS開発において、その機能が大きく進展している。そこで、本シンポジウムでは、微粒子製剤開発に携わられてきた産官学の各方面の先生方より、微粒子製剤開発の現状と展望、微粒子製剤に関わるレギュレーション関係情報、また、国内で承認を受けた微粒子製剤を利用した抗精神病の持効性注射剤などのケーススタディについてご講演いただき、微粒子製剤の現状と将来展望について討論したい。

学術シンポジウム 2 「微粒子製剤設計と医薬品開発～現状と将来展望～」

多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発とナノ医療への展開： ナノ医療の現状と今後の展開

原島 秀吉

(北海道大学大学院 薬学研究院)

Multifunctional Envelope-type Nano Device for Nanomedicine: Present status and Perspective

Hideyoshi Harashima

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

21世紀に入り、創薬の領域においては低分子医薬からバイオ医薬へとパラダイムシフトが起こり、DDSの領域においても①細胞内動態制御が夢から目標となり、②EPR効果に基づいたpassive targetingからactive targetingへtranscytosisへと薬物の送達範囲が一気に拡張しつつある。本講演では、これらの観点から現状を分析すると同時に、北海道大学薬学研究院・薬剤分子設計学研究室と未来創剤学研究室の研究成果を紹介しつつ将来を展望したい。

1999年に薬剤分子設計学研究室を創設し、細胞内動態制御を中心に研究を進めてきた。2006年、RNAiにノーベル賞が授与され、遺伝子治療から核酸医薬へと研究が大きくシフトした。我々もpDNAの核内送達からsiRNAを細胞質送達へと舵を切り、R8/GALA-MENDの開発、2010年以降はYSK脂質の開発へと軌道修正した。pH-応答性カチオン性脂質であるYSKは、高効率のエンドソーム脱出を可能とすると同時に中性領域では電荷を持たないので、*in vivo*における体内動態と細胞内動態から要求される二律背反の条件を同時に満たす画期的な機能性脂質である。第一世代のYSK05はC型肝炎治療効果を、第二世代のYSK13はB型肝炎治療効果を出すことに成功した(小原博士との共同研究)。現在、YSK脂質はさらなる進化を遂げ、第三世代が完成したので最新の成果を紹介したい。Organelle targetingとしてはMITO-Porterの開発を進めてきた。ミトコンドリアのマトリックス内へ機能性核酸あるいはpDNAを送達することによりミトコンドリア内の遺伝子発現を制御することが可能となりつつあるので、最新の研究成果を紹介したい。

2016年、DDS領域のリーディング雑誌であるJCRに、ドキシル®とドキソルビシン(DOX)の抗腫瘍効果に関して、臨床試験および非臨床試験におけるメタ解析が報告された。非臨床試験においては、ドキシル®はDOXに対して有意な($p < 0.0001$)抗腫瘍効果を発揮したが、臨床試験では有意差は無かった($p = 0.77$)。この結果はこれまでナノ粒子を腫瘍への送達する基本原理であるEPR効果が、動物モデルでは有効であるが、ヒトにおいて上手く機能していない可能性を示唆し、現在においても明確な結論には至っていない。このような状況の中で、passive targetingからactive targetingへと送達戦略が変化している。2009年に未来創剤学研究室を創設し(概算要求プロジェクト)、血管を標的とするナノ医療の基盤技術の確立を進めてきた。脂肪の血管を標的化するPTNP(prohibitin targeted nano particles)、肺の血管を標的化するGALAなどのactive targetingに成功している。さらに、トランスサイトシスによって血管内皮細胞を超えて実質細胞まで到達させる技術についても進めているので紹介したい。

最後にポストEPR戦略として、がんの微小環境をリモデリングすることによりナノ粒子によるがん治療を可能とする新たな戦略を開発している。がん血管を標的化するRGD-MENDにVEGFR2を標的とするsiRNAを搭載し、がんの微小環境をリモデリングすることに成功し、DOX封入PEG修飾リポソームの抗腫瘍効果を著しく促進させることに成功した。

これらのデータに基づいて今後のDDS研究の方向性について討論したい。

参考文献

Grant H. Petersen, et al. Meta-analysis of clinical and preclinical studies comparing the anticancer efficacy of liposomal versus conventional non-liposomal doxorubicin. *J. Controlled Release* 232: 255-264 (2016).

学術シンポジウム 2 「微粒子製剤設計と医薬品開発～現状と将来展望～」

超微細加工技術の医療応用への課題

加藤 くみ子

(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

Issues for medical application of nanotechnology

Kumiko Sakai-Kato

(National Institute of Health Sciences)

ナノテクノロジー（超微細加工技術）という言葉が大きく取り上げられる発端となったのは、おそらく2000年より米国で開始された国家ナノテクノロジー・イニシアティブ (NNI) プログラムであろう。本プログラムは、国家としてナノテクノロジーの責任ある開発を支援することを目的としている。

我が国においても、翌年2001年から開始された第2期科学技術基本計画の中で、ナノテクノロジーの医療への応用を推進することが記されている。近年では、DDS製剤の主要要素技術である「薬剤放出技術（徐放化や外部刺激応答システムなど）」、「薬剤標的化技術（能動的、受動的標的化技術など）」、「薬物吸収改善技術（プロドラッグ化、新規投与経路など）」においてナノテクノロジーが応用されつつある。現在までに国内外において、リポソーム、タンパク質などの高分子ナノ粒子、鉄ナノ粒子、ナノエマルジョン（粒子径約200nmのリピッドマイクロスフェアを含む）、ミセル、ワクチンアジュバント、ナノ結晶が製剤に応用されている。

このような背景の中、国内で開発が進んでいる代表的なナノテクノロジー応用製剤（ナノ医薬品）である、リポソーム製剤、ブロック共重合体ミセル医薬品、核酸搭載ナノ製剤に関して、ガイドラインやリフレクションペーパーが厚生労働省より出され、開発や評価の上で考慮すべき点が整理された。一方、ナノ医薬品に特徴的な品質特性を評価する試験法の標準化や技術指針の作成はまだ十分に整備されていると言えない状況にあり、今後取り組むべき重要課題の一つである。本発表では、現在研究を行っているナノ医薬品評価法の標準化への取り組みや、ナノ医薬品の評価に関する国際動向等について発表する。

学術シンポジウム 2 「微粒子製剤設計と医薬品開発～現状と将来展望～」

統合失調症治療薬の開発における微粒子製剤設計の応用について ーヤンセンファーマの事例紹介ー

若松 昭秀

(ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部)

Application of microparticulate formulation design in antipsychotics development - case introduction in Janssen Pharmaceuticals-

Akihide Wakamatsu

(Janssen Pharmaceuticals KK, Medical Affairs Div.)

ヤンセンファーマ株式会社では現在、マイクロスフェア及びナノ粒子を用いた微粒子製剤を利用した抗精神病薬(統合失調症治療薬)の持効性注射剤について国内で承認を受け販売している。これら製剤の開発目的と開発の経緯について紹介する。

統合失調症治療には、中脳辺縁系のドパミンD2受容体の阻害薬が有効であることが発見され、さまざまなドパミンD2受容体拮抗作用を有する抗精神病薬が開発された(第一世代抗精神病薬)が、中脳辺縁系以外のドパミンD2受容体を阻害することで錐体外路症状のような副作用も認められた。抗精神病薬がドパミンD2受容体の70-80%を占有することで有効性を発揮し副作用を最小限にとどめることが確認され(Therapeutic windows)、新たな薬理プロファイル(第二世代抗精神病薬)や薬物動態調整により、薬物濃度がtherapeutic windows内に収まる薬剤が開発された。

しかしながら、統合失調症患者においては抗精神病薬治療を中止すると再発のリスクが高まるのに対し、患者のアドヒアランスが非常に悪く、服薬不遵守から再発にいたる症例が多く認められる。

持効性注射剤(LAI)は、筋肉内に投与されることで長時間にわたって有効かつ安全な範囲で抗精神病薬の血中濃度の維持を可能とし、統合失調症患者における再発リスクを低減させることが示されている。

ヤンセン社では第二世代抗精神病薬であるリスペリドンのLAI(リスペリドン持効性注射剤:RLAI)の開発において生体内分解性ポリマー(ラクチド-グリコリド共重合体(75:25))によるマイクロスフェア技術を用いた持効性注射剤として開発した。RLAIはそれまでのLAIと異なり水性溶媒を用いることが可能となったが、投与間隔が2週毎という問題もあった。

リスペリドンの主活性代謝物であるパリペリドンはOH基を有することからパルミチン酸とのエステル結合によるプロドラッグ化(パリペリドンパルミチン酸エステル:PP)を行い、微粒子化(ナノクリスタル®テクノロジー)により、水性溶媒に対する懸濁性を高めたことに加え、1ヵ月に1回の反復投与で安定した血中動態が得られることが示された。

今回はこれらの製剤の開発における微粒子製剤設計の応用について、開発方針とその結果を含めて紹介する。

● 学術シンポジウム 3 ●

ポリファーマシー(多剤服用)について考える

5月31日(木)
16:30~18:30

第2会場

オーガナイザー:佐々木 忠徳(昭和大学)
内田 享弘(武庫川女子大学)

【シンポジウム趣旨】

ポリファーマシー(多剤服用)は、医療費抑制、副作用軽減など複数の観点から、本邦の医療現場において解決が求められている課題である。本学術シンポジウムでは冒頭で医療経済の専門家より講演をいただき、続けて医療現場でポリファーマシーに日々対峙されている医師、病院薬剤師、薬局薬剤師より、その現状とその対応策(ガイドライン含む)についてそれぞれの立場から講演をいただく。とくに高齢者について、病院・在宅医療現場における、剤形選択等を含めたポリファーマシー対策の事例、エビデンスを交えて講演いただく。講演ならびに質疑応答によりポリファーマシーの現状と課題を共有し、その解決を図るアプローチ提案の一助になれば幸いである。

学術シンポジウム 3 「ポリファーマシー（多剤服用）について考える」

医療経済の観点から見た多剤併用解消の効果とその解消に向けた施策

中村 洋

(慶應義塾大学大学院 経営管理研究科)

Health economic effects of reducing polypharmacy and measures to tackle polypharmacy issues

Hiroshi Nakamura

(Keio Business School, Keio University)

過度な多剤併用の解消は、患者のQOL向上が期待されるだけでなく、医療経済的にも大きな効果をもたらす。すなわち、処方薬の減少を通じた直接的な効果のみならず、副作用の抑制、患者のQOL向上を通じた医療費上昇の抑制につながる。医療機関や薬局における減薬への取り組みに対して、診療報酬上の評価も行われ、今後のさらなる取り組みの進展が期待される。さらに多剤併用の解消への取り組みを通じて、適正処方のさらなる推進、医師、薬剤師などの多職種間連携ならびに病院や診療所などの多機能間連携が強まれば、より大きな治療上、医療経済上の効果が期待される。

一方で、多剤併用の解消を進めることは、容易ではない。本シンポジウムでは、その解消をどのように進めるかについて議論を行う。さらに、製薬企業も、多剤併用の解消の中でも、勝ち残れる企業となるには(自社製品が使い続けられるためには)、どのような施策が望まれるかについて議論を行う。

学術シンポジウム 3 「ポリファーマシー（多剤服用）について考える」

高齢者薬物療法とポリファーマシー対策

竹屋 泰

(大阪大学大学院 医学系研究科 老年・総合内科学)

Drug therapy in the elderly and approach for polypharmacy

Yasushi Takeya

(Department of Geriatric and General Medicine Osaka University Graduate School of Medicine)

薬物療法の妥当性は、生命予後、QOL、患者の希望、医療経済などを加味した「益」と「害」のバランスによって決定される。理想的な薬物療法とは、益が大きく害の小さな薬物療法であるが、現実には必ずしも理想どおりにはいかないことを、医師も薬剤師も知っている。実際に、抗がん剤やステロイド剤などは害は大きい利益も大きく、胃粘膜保護剤やビタミン剤などは利益は小さい害も小さい。これらの薬物療法が広く臨床の現場で行われている共通の根拠は、いずれも利益が害に勝るという薬物療法の妥当性を満たしていると考えているからである。しかし、予期せぬADE（薬物有害事象:ADE adverse drug event）が出現した場合などには、害が利益を上回ることがあることも、我々は知っている。したがって、ADEの出現頻度が高く、重症化しやすい高齢者では、若中年者に比べ、より安全性に配慮した慎重な薬物療法が求められるであろうし、高齢者の薬物療法においては、生命予後のみならずQOLや患者の希望などが重視されるため、患者のQOLや希望に配慮した個別の利益と害についての判断が求められるであろう。

最近、高齢者の薬物療法においてポリファーマシーという用語を耳にする機会が多い。疾患・臓器別のガイドラインによって標準治療が整備され、高齢者は多病であるがゆえに多剤となる。しかしながら、臓器をつなぎ合わせただけで一人の人間ができないのと同様に、高齢者の薬物療法においても、臓器別ガイドラインの足し算のみで理想的な薬物療法が可能となるような単純な場面ばかりではない。実際、高齢者のポリファーマシーは、ADEの増加やQOLの低下などから、標準治療で想定される利益と害のバランスに悪影響を与えることがあり、薬剤費の増大や残薬問題などの医療経済にも関係することから、社会問題として大きく取り上げられるようになった。

高齢者のポリファーマシーに対しては、疾患・臓器別のガイドラインで示される標準治療の単純な足し算だけではない、患者中心の新しいアプローチ方法が必要はないかと考える。Friedの定義を用いてフレイルの判定を行った高齢入院患者373例を対象に、有害事象の発生とその要因を検討した我々の調査では、薬剤数が多く、合併する疾患が多く、体重減少がみられた患者において有害事象が多く発生していた。こうした、薬剤に対して脆弱性の認められる患者群を「Pharmaco-frailty」と名づけ、これらを重点的にフォローし、ADEを効率的に回避できないかを検討している。フレイルという概念には、多職種でみるという重要な視点が含まれており（図1）、その対策には多職種連携が不可欠であり、Pharmaco-frailty対策については薬剤師を中心とした医薬協働を欠かせない。Pharmaco-frailtyは新しい言葉であるが、薬剤師の先生方に、フレイル高齢者の診療にぜひ参加していただきたいという思いを込めて命名したことを付け加えておきたい。

フレイル高齢者



フレイルの重要な考え方は「多職種でみる」という視点

フレイル高齢者

学術シンポジウム 3 「ポリファーマシー（多剤服用）について考える」

高齢者の医薬品適正使用に対する薬剤師の役割と高齢者薬物療法適正化チーム

溝神 文博

(国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 薬剤部)

The role of pharmacist and polypharmacy team in strategy of appropriate medications for elderly

Fumihiko Mizokami

(Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology)

ポリファーマシーは、高齢者に多く複数の慢性疾患に罹患していること、複数診療科受診が主な要因である。近年、ポリファーマシーはメディア等で報道されることも増え一般的な概念となってきた。ポリファーマシーは明確な数な定義が定まっておらず、海外では5剤以上が最も一般的な定義である。一方、日本では薬物有害事象の発現頻度が6剤以上で上昇する報告から6剤以上をポリファーマシーとすることが多い。しかし最近では、厚生労働省 高齢者医薬品適正使用検討会が作成している「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」において、ポリファーマシーは薬物有害事象や服薬アドヒアランスの低下、不要な処方、あるいは必要な薬が処方されないことや過量・重複投与など薬剤のあらゆる不適切な問題がポリファーマシーであるとしている。そのため、ポリファーマシーは薬剤数が多いことも問題であるが、実質的には、不適切な処方の中身が問題であり、服薬支援やそれに伴う生活環境の調整など包括的なアプローチが求められる。

さらにポリファーマシーの問題は、単に複数診療科受診や疾患が多いだけでなく、患者・家族が薬を欲することで処方が増加することもある。この場合、処方を適正化するだけでは、ポリファーマシーの解決には至らない。患者・家族への適切な情報提供と正しい理解を進める必要がある。そのため、ポリファーマシー対策は、包括的であるべきであり、処方を検討する際に詳細な薬歴など薬に関する情報を収集することはもちろんであるが、その際に患者・家族の希望や薬に対する考え方を取り入れ患者中心の処方見直しを行うとよい。さらに医師や薬剤師だけでなく、服薬状況の把握、薬物有害事象の発見など薬物療法のあらゆる場面で多職種間および職種内の協働を行うことが必要となる。そこで国立長寿医療研究センターでは、医師（老年内科、循環器内科）、薬剤師、看護師、管理栄養士、言語聴覚士）からなる「高齢者薬物療法適正化チーム」を結成しポリファーマシー対策に乗り出している。ポリファーマシーに対する包括的な多職種でのアプローチとしてカンファランスなどを通じて情報の一元化と処方の適正化を計画的に実施している。

このチームが結成されて以後、チーム介入前3ヶ月（2016年6月～8月）、チーム介入後3ヶ月間（2016年9月～12月）の全患者における処方数の変化を比較したところ、介入開始前後の3ヶ月での処方の変化は、介入前-2.4剤（n=181）、介入後-3.3剤（n=251）であり、有意に介入後で処方が減少していた。カンファランスを行っている患者以上に処方に注意するようになり、チームの存在が各医師の意識変化をもたらした処方減少に繋がったと考えられた。また、チームでの処方提案は、医師・薬剤師が単独で行うより、意見を聞き入れやすく処方医とのコミュニケーションが用意になったと考えられる。

ポリファーマシーに対する問題意識は、メディアでの報道、保険診療点数などで医療従事者間では高まりつつあるが、患者・家族や介護者では、理解が進んでいないと考えられる。そのため、患者・家族や介護者にもポリファーマシーに対する問題意識や薬物有害事象や中止により病状が改善する場合があることも知っていただき、薬だけに頼るのではなく、非薬物療法の重要性も認識し適宜取り入れることも必要であると考えられる。本講演では、以上のことを踏まえ高齢者の医薬品適正使用に対する高齢者薬物療法適正化チームの役割と薬剤師がどのように関わればよいか概説する予定である。

学術シンポジウム 3 「ポリファーマシー（多剤服用）について考える」

在宅医療におけるポリファーマシーの現状と解決策

加藤 肇

(一般社団法人 品川薬剤師会)

Current status and solutions of polypharmacy in home care

Hajime Katoh

(Shinagawa Pharmaceutical Association)

日本における人口の推移は特に高齢化が顕著であり、特に2025年問題と言われるその時の65歳以上の高齢者数は3657万人、ピークと予想される2042年には3878万人とその人口の割合が急速に上昇していく。そのような状況下において国、行政は高齢者のより暮らしやすい環境作りへの施策を展開している。国がより具体的な方策として示した「地域包括ケアシステム」のもと医療においては「在宅医療・介護」の推進として各種予算、制度的対応、また診療報酬・介護報酬の中で迎える高齢者時代への対応を行っている。そのような時代のなかで薬局・薬剤師は、地域住民に身近な存在として健康の維持・増進から医療、そして介護までを通してその職能の役割が求められている。厚生労働省はこれまで「患者のための薬局ビジョン」を提唱後、かかりつけ薬局・薬剤師の制度推進のもと健康サポート薬局を含めた将来のビジョンを示してきた。そのなかで高齢者増加の社会における薬局薬剤師による在宅医療・訪問による薬剤管理には大きな期待を寄せ、多職種協働の中での職能発揮を求めている。

薬剤師による在宅医療においては高齢者ならではのさまざまな問題に直面する。その中でも近年話題となっているポリファーマシー、残薬における問題については、まさに薬剤師が能力を発揮する場となる。今回はその問題点と解決策、今後の課題に触れていきたい。

【在宅で出会うポリファーマシー】在宅医療では特に在宅への移行期、導入期にまずこの問題に出会うことが多い。高齢者の多い在宅医療における薬剤に関連する問題点として多いのは、1) 薬剤の保管状況、2) 服用薬剤での理解不足、3) 薬剤の飲み忘れが上位を占めている。高齢者本人・ご家族の病気・薬への理解不足、老老介護等での支援者不足、認知症を含めた多彩な疾患と専門性の高い複数の診療科への受診などの背景から多剤併用となり、またこれに加えていわゆる残薬問題と言われる服薬に関する問題が浮かび上がる。そして多剤併用により高齢での生理的な機能低下、薬物相互作用、潜在的に不適切な薬剤による投与などの問題が相まってその後の問題となる薬物有害事象への課題が存在する。

【ポリファーマシーの解決策】ポリファーマシーとは単に多剤を改善するだけでなく、正しい薬物療法、有害事象の回避までであり、在宅導入期では改めて薬を見直す場として最適である。多剤併用に対しなぜそうなったのか、どの薬剤が必要なのかなどの問題を提起し、過去を含めた医療情報、現在の生活での問題点を持ち出し、必要度の高いものを抜き出しながらいわゆる減薬の枠組みを決めていく。その後必要な薬物が確実に体内に入るための薬剤・剤形選び、例えば嚥下困難での口腔内崩壊錠や散剤等、薬剤を纏める為の配合錠などの薬剤の選択、保管時の安定性を考慮した後、それぞれの薬剤の動態を加味しながら一定期間を設け評価をしていく。大切なことは本人・家族、関係する医療・介護従事者がより具体的な情報・問題点を理解しながら、常に評価を持つ意識をもつことであり、こと薬物療法では薬剤師が積極的に情報発信・介入・声掛けをしていくことである。そして在宅医療では「暮らしのなかでの薬物療法」という視点に立ち、介護職と連携し生活自体の見直しにより薬を減薬できる可能性も常に意識していく必要がある。

【ポリファーマシーの今後の課題】在宅医療でポリファーマシーを取り扱う上で「医療情報の共有」は大きな課題である。特に近年、都市部への高齢者の流入など人の移動において医療情報がついてこないことが散見され、いざ在宅医療を行う際に医療情報の乏しさに戸惑うケースも多い。在宅医療の前段階となるかかりつけ薬局・薬剤師制度を活用し病院薬剤師と連携しながら早い時期からの薬剤・情報の一元化はとても重要であると考えられる。また高齢化による体質、多様な疾患からその治療を確実の行うための剤形選択に苦慮することが多い。製剤がより多様化することは高齢者医療での大きな武器であり、今後のより一層の発展が期待される。

● 学術シンポジウム 4 ●

次世代ワクチン・免疫療法開発における創薬・創剤研究

5月30日(水)
15:45～18:15

第1会場

オーガナイザー:岡田 直貴(大阪大学)

座長:角田 慎一(神戸学院大学)

【シンポジウム趣旨】

近年、「免疫系」の生理的機能および病理的異常の仕組みに対する理解の深まりに伴って、感染症、アレルギー、がんなどに対する次世代ワクチン・免疫療法の開発研究が活気を帯びている。本シンポジウムでは、ワクチン・免疫療法の安全性・有効性・利便性の向上に寄与する新たな製剤技術/投与技術、ならびにアジュバント・サイトカイン・細胞を用いた新たな免疫賦活技術/免疫制御技術について、これらの実用化を見据える研究者に最新トピックと将来展望について紹介・提言いただく。

学術シンポジウム 4「次世代ワクチン・免疫療法開発における創薬・創剤研究」

経皮投与デバイスを用いた貼るワクチン・免疫療法の開発

岡田 直貴

(大阪大学大学院 薬学研究科)

Development of vaccine and allergen-specific immunotherapy utilizing transcutaneous antigen delivery devices

Naoki Okada

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University)

【経皮ワクチン】

現行のワクチンの大半は注射製剤であるため、投与に医療従事者を必要とするだけでなく、ワクチン製剤の輸送・保管に一貫した低温温度管理 (cold chain) の整備が求められる。そのため、実際にワクチンを最も必要としている開発途上国などの地域にワクチンが浸透しにくく、また感染症パンデミックやバイオテロリズム発生時にワクチンの大規模接種を迅速に施行できないという課題を有する。したがって、注射に代わる簡便で有効かつ安全な新規ワクチン手法を開発することが様々な感染症ワクチンの有用性を向上させると考えられる。本発表では、近年開発が進む様々な新規ワクチン剤形の中で、皮膚に貼るだけという簡便性と低侵襲性を併せもった経皮ワクチン製剤の開発状況について、我々の研究成果をもとに紹介する。

【経皮アレルギー免疫療法】

近年、自然寛解しない小児食物アレルギーが増加している。これらの患者と家族は連日の除去食という不自由に加え、微量の誤摂取によるアナフィラキシー誘発の恐怖と危険を常に抱えており、毎日の生活において多大な疾病負担を強いられる。根本的治療法の確立はまさに切望されているところであり、アレルギー医療分野でも最優先課題といえる。そこで我々は、独自に開発してきた経皮的抗原投与デバイスを活用し、ニーズの高い牛乳と鶏卵アレルギーに対する経皮免疫療法の確立と奏効機序の解明に取り組んでいる。本発表では、我々の基礎研究から臨床研究までの成果を紹介することで、食物アレルギー根治療法としての経皮免疫療法の可能性・将来性について議論できればと考えている。

学術シンポジウム 4「次世代ワクチン・免疫療法開発における創薬・創剤研究」

不活化経鼻インフルエンザワクチンと分泌型IgA抗体

長谷川 秀樹

(国立感染症研究所 感染病理部)

Inactivated intranasal influenza vaccine and secretory IgA antibody.

Hideki Hasegawa

(Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases)

現行の皮下接種インフルエンザワクチンにより誘導される血中の抗体ではインフルエンザウイルスの感染そのものを防ぐ事ができない。インフルエンザワクチンの有効性は血清のHI価又は中和抗体価で判断されているが血中の中和抗体のみによる上気道での感染防御は期待できない。ワクチンにより感染を防御するには感染の場である気道粘膜上に中和能力のある分泌型IgA抗体を誘導する必要がある。さらに分泌型IgA抗体は交叉防御能を有するため、変異株のウイルス感染も予防できると考えられている。しかし今までヒトの鼻腔粘膜に誘導される分泌型IgA抗体にウイルスを中和する能力があるのか、さらには交叉防御能力を持つかは明らかでなかった。その為、ヒトでのワクチンによる感染防御効果を評価する基準が存在しない。我々は感染防御に効くインフルエンザワクチンの開発を目指して感染の場で働く分泌型IgA抗体を誘導できる不活化経鼻インフルエンザワクチンの研究を行っている。我々は、ヒトに経鼻インフルエンザワクチン接種後に誘導される鼻腔洗浄液及び血清の中和抗体を測定し経鼻ワクチンの有効性の評価について検討してきた。インフルエンザ不活化全粒子ワクチンの成人への経鼻接種により、ウイルス株特異的な中和抗体が血清だけではなく鼻腔洗浄液中に誘導される事が示されHI価は血清でも鼻腔洗浄液でも中和抗体価に相関した。中和反応を担う抗体のサブタイプは鼻腔洗浄液及び血清の分画により鼻腔洗浄液ではIgA抗体、血中ではIgG抗体である事が明らかとなった。鼻腔洗浄液ではIgA抗体、特に分泌型多量体IgA抗体に中和活性が高い事が示された。これらの結果から不活化経鼻インフルエンザワクチンにより感染局所である気道粘膜上にウイルスを中和する能力を有する分泌型IgA抗体が誘導される事が示され、感染防御の為にはこれらの抗体を誘導する事が重要で有る事がヒトで示された。

学術シンポジウム 4「次世代ワクチン・免疫療法開発における創薬・創剤研究」

ワクチンアジュバント開発研究：対感染症からがん、アレルギーへの新展開

石井 健^{1,2}

(¹医薬基盤健康栄養研究所 ワクチンアジュバント研究センター、²大阪大学 免疫フロンティア研究センター)

Extracellular nucleic acids as a vaccine tool and an immune modulator

Ken Ishii^{1,2}

(¹Center for Vaccine and Adjuvant Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, ²WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University)

ワクチンといえば予防接種、小児科や感染症の専門領域、という認識は既に過去のものになりつつある。ワクチンは既に医薬品開発において温故知新のモダリティーとして知られ、将来はがんやアレルギー、各種免疫「関連」疾患に対する先制医療の一翼を担うと考えられている。過去20年にわたる自然免疫、樹状細胞に関する基礎研究成果が、感染症のみならず、生活習慣病やがん、アレルギーなどの発症メカニズムの解明や、ワクチン、免疫療法などの臨床応用研究へ広がりを見せているためである。

基礎免疫研究分野でも新たな潮流の変化が見られている。病原体の認識機構の研究で勃興した自然免疫の領域では、宿主細胞自体の感染などのストレス、ダメージ、細胞死によって放出される細胞外微粒子が、病原体に対する免疫反応やワクチンのアジュバントの作用機序の一端を担っていることが明らかになりつつある。本セミナーではワクチンやアジュバントの開発研究の新展開や、細胞死による核内サイトカイン、細胞外核酸の免疫学的意義に関する我々の研究室の新たな知見を発表したい。

<http://www.nibiohn.go.jp/adjuvant/index.html>

関連論文(抜粋)：

- 1) Masuta Y et al An Antigen-Free, Plasmacytoid Dendritic Cell-Targeting Immunotherapy To Bolster Memory CD8+ T Cells in Nonhuman Primates. *J Immunol.* 2018 *in press*
- 2) Tanaka M et al Essential Role of CARD14 in Murine Experimental Psoriasis *J. Immunol.* 2018 200 (1) :71-81
- 3) Kanuma T et al CD63-mediated antigen delivery into extracellular vesicles via DNA vaccination results in robust CD8+ T cell responses *J. Immunol.* 2017 198 (12) 4707-4715
- 4) Kuroda E, et al. Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 α Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation. *Immunity.* 2016 45 (6) :1299-1310.
- 5) Kobiyama K et al. Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into a multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 111 (8) :3086-91.
- 6) Desmet C and Ishii KJ Nucleic acid sensing at the interface between innate and adaptive immunity in vaccination *Nat Rev Immunol* 2012 12 (7) :479-91

学術シンポジウム 4「次世代ワクチン・免疫療法開発における創薬・創剤研究」

TNFR2シグナルの免疫制御・がん免疫療法の標的としての可能性

角田 慎一

(神戸学院大学 薬学部)

TNF receptor-2 signal as a possible target for immune regulation and cancer immune therapy

Shin-ichi Tsunoda

(The Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

TNF- α は種々の炎症病態に関与するサイトカインとして知られ、TNF阻害抗体が各種自己免疫疾患の治療薬として有効性を発揮している。しかし、単純にTNFを阻害する既存の阻害薬では、投与によって逆に病態が悪化する病態（多発性硬化症はTNFが病態に関連するが、抗体TNF抗体を投与すると悪化する）も存在する。また、TNFのレセプター（TNFR）にはTNFR1とTNFR2の二つのサブタイプが存在するが、TNFR2のシグナルは、神経や心筋における炎症保護に関与することも分かってきた。これらの知見から、TNFR2シグナルが免疫抑制・調節の役割を担っていることが示唆され、また、そのシグナルを特異的に活性化あるいは阻害できれば、免疫疾患治療薬やがん免疫治療薬の開発に応用しうる。本観点のもと、我々が行っているTNFR2のシグナルの機能解明、がん・免疫疾患治療への応用を目指した研究について紹介させていただく。

免疫の抑制・制御機構においては、制御性T細胞（Treg）がその役割の一端を担っている。そこでまず、Tregの機能にTNFR2シグナルが関連しているかどうか検討した。その結果、TNFR2はTregに高頻度かつ高レベルに発現していること、また、TNFR2のin vitroでのアゴニスト刺激によって、Tregの細胞増殖やIL-10の産生能が亢進することが確認された。

一方で、生体におけるTNFR2シグナルとTregの機能連関を明らかにするため、TNFR2遺伝子KOマウスを用いた解析も試みた。TNFR2-KOマウスでは、リンパ組織でのTregの割合が減少しており、生体においてもTNFR2シグナルがTregの分化や増殖に関わっていることが判明した。さらに、TNFR2シグナルを阻害することが癌治療に有用かどうかを確かめる目的で、TNFR2-KOマウスにB16メラノーマを皮下移植して経日的に観察したところ、野生型マウスに比べてTNFR2-KOマウスでは腫瘍の増殖が抑制された。このことから、TNFR2シグナルを阻害すれば、おそらくはTregによる腫瘍免疫の抑制状態が解除され、癌の増殖抑制効果が期待できるものと考えられる。

以上のように、TNFR2シグナルは免疫制御を担うTregの機能調節に関与することが明らかとなってきた。TNFR2のシグナルを特異的に阻害し、Treg機能を負に制御することができれば、癌における免疫抑制状態を解除する癌免疫療法に、反対にTNFR2のシグナルを特異的に活性化し、Treg機能を正に制御することができれば、免疫疾患の治療に応用しうる。まだ不明な点も多く残されているが、本研究が革新的な治療法・治療薬の開発につながることを期待したい。

参考論文

Mukai Y, Tsunoda S, et al. *Sci Signal*, 3:ra83, 2010.

Abe Y, Tsunoda S, et al. *Biomaterials*, 32:5498-504, 2011.

Inoue M, Tsunoda S, et al. *J Cell Sci*, 128:656-669, 2015.

Inoue M, Tsunoda S, et al. *J Biol Chem*, 292:6438-6451, 2017.

学術シンポジウム 4「次世代ワクチン・免疫療法開発における創薬・創剤研究」

多機能性免疫誘導型がんワクチン「人工アジュバントベクター細胞」の開発

藤井 眞一郎

(理化学研究所 統合生命医科学研究センター [IMS] 免疫細胞治療研究チーム)

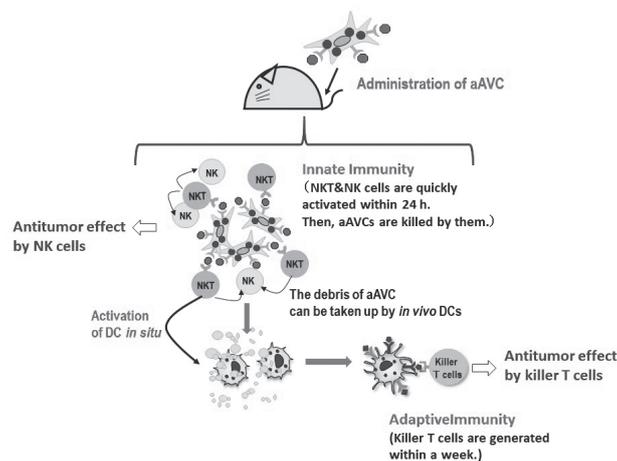
Development of new type of multifunctional cancer vaccine, “artificial adjuvant vector cells”

Shin-ichiro Fujii

(Laboratory for Immunotherapy, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS))

Both innate and adaptive immunity are crucial for cancer immune surveillance, because tumors are often composed of a mixture of HLA class I⁺ and class II cells. However, precise therapeutic equations to restore such surveillance in cancer patients have yet to be developed. The forms of antigen, adjuvant and antigen-presenting cells may be crucial components of successful immunotherapy. Particularly, DCs, as “nature's adjuvants”, play a pivotal role in determining the feature and magnitude of an immune response. The *ex vivo* loading of autologous patient DCs with tumor-specific antigens is one of the promising current immunotherapeutic strategies. On the other hand, *ex vivo* DC therapy requires the generation of large numbers of DCs from individual patients and the quality of the DCs will likely depend on the patient's condition at the time of venipuncture to harvest DC precursors.

We studied the role of DCs *in situ* for tumor immunity by focusing on the link between innate and adaptive immunity. We developed a new strategy in murine models for the induction of antigen-specific T cell responses by using CD11d⁺allogeneic cells loaded with α -GalCer and transfected with antigen-encoding mRNA, which we call artificial adjuvant vector cells (aAVCs), thus combining the adjuvant effects of NKT cell activation with delivery of antigen to DCs *in vivo*. This approach can also lead to the generation of long-term memory T cells. In addition, we have discovered a new function for this approach, showing that it efficiently expands antigen-specific V β -expressing anti-tumor T cell clones in the tumor microenvironment (TME). Furthermore, when combined with PD-1 blockade, aAVCs induce regression of poorly immunogenic tumor cells that are resistant to PD-1 blockade alone, as well as expansion of antigen-specific CD8⁺ T cell clones in the tumor. In this symposium, I will introduce this multifunctional aAVC therapy as a new type of cancer vaccine.



Mechanism of aAVC therapy

● 学術シンポジウム 5 ●

口腔内崩壊錠 一潮流・技術と展望一

6月1日(金)
13:15~15:15

第1会場

オーガナイザー: 榎野 正(マキノ製剤技術研究所)
増田 義典(耕薬研究所)

【シンポジウム趣旨】

口腔内崩壊錠(OD錠)が上市されて21年、400余製品となってきました。OD錠は普通錠に比べコンプライアンス・アドヘアランスが向上し、認知度も確立され今後、経口剤の主流になってゆくと考えられます。今回、“口腔内崩壊錠-潮流・技術と展望一”として源流・ビジネス創生、先進技術及び海外動向の一端につき講演していただきます。一部では、口腔内崩壊錠の製品潮流、二部では、その技術イノベーションとなります。討論時間を多くとり、現状の課題、将来の動向につき皆さんとディスカッションしたいと思っています。

学術シンポジウム 5 「口腔内崩壊錠 一潮流・技術と展望一」

クスリ新時代を拓いた口腔内崩壊錠の潮流

増田 義典

(耕薬研究所)

The current of orally disintegrating tablets has created a new era of a medicine

Yoshinori Masuda

(Pharmaceutical Innovating Lab.)

口腔内崩壊錠は 研究30年、上市20年余の新しい概念のクスリであり ニーズ・マーケット創造型のクスリ新時代を拓いた創新製剤である。今日 日本薬局方に一剤形として収載され ブランド65製品を含む450製品ほどが上市され 経口剤の約20%と推察される経済規模になり経口剤の主流になりつつある。

進取な企業風土下の若い製剤研究者の目利き・熱意により口腔内崩壊錠の源流が創られ 製薬企業関係者・大学関係者・医療関係者の理解・協働により展開され 大きく確実な潮流となって来ている。製品上市は 1997年のガスターOD錠に始まり(この時"口腔内崩壊錠"の名称が誕生)ブランド・ジェネリックとも上市数が加速度的に増大し 広範な薬効領域をカバーするに至っている。ブランド製品は 2005年以降500億円/年程度の上市がされ 大型製品ほど口腔内崩壊錠比率が大きく経年的に比率が漸増している。ジェネリック製品は 2011年以降100億円/年程度の上市がされ急伸している。又 口腔内崩壊錠は ジェネリック。添加剤・機器ビジネスの惹起、研究・学会活動活発化等マインド向上の波及効果をもたらしている。錠剤特性・マウスフィール等の品質は 経年的に向上している。医療関係者・患者の希求が大きい製品名カタカナ印刷表示も 急速に展開されてきている。

今後は 高品質化・高機能化等の深化・イノベーションにより普遍的なクスリとなり 日本発の口腔内崩壊錠・技術として世界の健康をアシストすることが期待される。

学術シンポジウム 5 「口腔内崩壊錠 一潮流・技術と展望一」

口腔内崩壊錠の創生とビジネス展開

水本 隆雄

(アステラス製薬株式会社 製薬技術本部)

Development and Business of Oral disintegrating tablet

Takao Mizumoto

(Astellas Pharma Inc.
Pharmaceutical Technology)

1. はじめに

人を中心に考え、安全と快適を希求する社会環境の中において、医療環境も大きく変化してきている。すなわち、効果的で安全な医療に加え、快適な医療の提供が望まれている。この流れに伴ない薬も、「良薬、口に苦し」から「良薬、口に優し」へと価値観が転換され、人に優しい剤形としての口腔内崩壊錠が創生された。

2. 口腔内崩壊錠WOWTABの開発設計

口腔内崩壊錠の製剤設計にあたり、ラムネ菓子をイメージして進めた。特に、造粒により製することに拘って製剤設計を行った。その背景は、汎用技術とするためには薬物特性に依存しない製造法にすることが必要で、つまり、一次加工した薬物粒子にも容易に適用できるような技術とするべく造粒により製することとした。

口腔内崩壊錠WOWTABは、2つの技術で構成されている。①成形性の高い糖と低い糖を組み合わせ、口腔内崩壊錠に適した素材を創製し、②マルトースの結晶変化を利用した加湿処理により、錠剤の強度を高める技術を考案した。開発したWOWTAB技術は、低圧で圧縮し空隙率を増加させた錠剤においても、加湿処理手段により錠剤強度を向上させることが可能となり、その結果、溶出制御したマスキング粒子、徐放性粒子などに適用できる技術に設計した。

3. ガスターD錠の製剤設計

ガスターD錠は、苦みマスキングを施したWOWTABである。薬物の苦みは、水不溶性高分子とのスプレードライ法を適用し、薬物の溶出性を制御することにより苦みマスキングを施すこととした。一般に、溶出制御された粒子を錠剤化する場合、打錠時の圧縮圧によって溶出制御機能に障害を受け、薬物溶出が加速してしまう場合が多い。WOWTAB技術は、低圧で圧縮成形が可能であるので、溶出制御機能への障害の回避が期待できる。ガスターD錠を水洗浄して回収したマスキング粒子は、球形状態を維持していたことから、溶出制御機能が維持していることが期待された。ガスターD錠の溶出試験の結果、元のマスキング粒子の溶出速度とほぼ近似していたことから、溶出制御機能は打錠によっても保持されていることを確認した。

さらに、清涼感のあるミント系フレーバーのペパーミントを添加して、錠剤の味を調整した。上市後は薬物の苦みもなく、程よい清涼感との評判で好印象を得ることができた。しかし、ペパーミントを嫌う患者さんが服用できないというクレームがあり、本件から、味の好みは千差万別のため、万人受けする製剤設計が難しく、フレーバーを添加することが適切ではない場合があるという経験を得た。

4. 営業と研究の協働

ガスターD錠を発売するにあたり、様々な営業活動の支援を行ってきた。「口腔内崩壊錠」という製剤自体が、製剤技術分野だけでなく、医療関係の先生方にも認知されておらず、その有用性に関して医療の現場では疑問視する声も少なくなかった。そこで、種々の学会にて発表、投稿することで、口腔内崩壊錠の技術を認知いただき、さらに、営業部門からの要請で病院薬剤部での講演会を積極的に行い、技術と有用性の紹介だけでなく、次の製剤に求めるニーズ調査も合わせて行ってきた。

このように、ガスターD錠を起点として、営業部門との密接な関係を築くことができ、次のステップとして、営業と研究の協働を模索した。具体的には、剤形ネットワークを企画し、マーケット希求や環境の把握により、製剤設計への反映に取り組みを行ってきた。

学術シンポジウム 5 「口腔内崩壊錠 一潮流・技術と展望一」

口腔内崩壊錠一潮流・技術・展望一

槇野 正

(株式会社菊水製作所)

Orally Disintegrating Tablet – Tidal Current・Technology & Prespects –

Tadashi Makino

(Kikusui Seisakusyo Ltd.)

口腔内崩壊錠の技術イノベーションの概説として、(10分)

口腔内崩壊錠の開発に伴い、イノベーションの連鎖が起こっている。例えば錠剤製造技術での高速打錠、微粒子コーティング、インクジェット錠剤印刷、プレミックス添加剤、処方化プラットフォーム、錠剤評価技術として崩壊時間測定器、味センサー、その他、包装表示、簡易懸濁の利用等産業革命のように多方面の技術革新が行われている。

今回、口腔内崩壊錠の特徴的な ①微粒子コーティング技術 ②インクジェット錠剤印刷技術について次に講演をして頂きます。

①全星薬品工業(株)、山崎淳二 微粒子コーティング技術 (20分)

②(株) SCREENホールディングス 内田直樹 インクジェット錠剤印刷技術(20分)

学術シンポジウム 5 「口腔内崩壊錠 一潮流・技術と展望一」

微粒子コーティング技術

山崎 淳治

(全星薬品工業株式会社)

Fine particle coating technology

Junji Yamazaki

(Zensei Pharmaceutical Co.,Ltd.)

近年、医薬品開発の成功率低下により、開発期間と費用が増大し、研究開発費が増加しているにもかかわらず売り上げは伸びておらず、研究開発リスクが高くなっている¹⁾。このような厳しい環境の中で、開発に成功した医薬品のライフサイクルマネージメント（以下LCM）の重要性は高まっており、他社と比べて競争力のある高付加価値製剤の開発が、製薬企業の重要な経営戦略の一つとなっている。

口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用できる製剤で、唾液で速やかに崩壊し、水なしでも服用できる特性を有しており、患者の服用利便性や服薬コンプライアンスの向上が図られる。そのため、国内における口腔内崩壊錠は、LCMの有効な手段となっており新薬メーカー、ジェネリックメーカーを問わず、製品・技術の競争が激化してきている。薬は『良薬は口に苦し』の言葉があるように、苦くて当たり前とされてきたが、服薬のアドヒアランス向上のために苦味のマスクングが求められるようになった。そのなかでも口腔内崩壊錠の場合は、口腔内で崩壊するように設計されているため、口腔内での苦味のマスクングは製剤化検討における最も重要なファクターである。製剤の苦味マスクング法としては、官能的マスクング、化学的マスクングおよび物理的マスクングの3種類あるが、中でも物理マスクングの一つである微粒子コーティング技術は、製造機器及びコーティング基剤の急速な発展により、口腔内崩壊錠に多数採用されるようになった。

本演題では全星薬品工業における微粒子コーティング技術を用いた口腔内崩壊錠の開発事例としてアンブロキソール塩酸塩徐放OD錠について紹介し、さらにその技術を進展させたいくつかの技術（高含量機能性微粒子含有口腔内崩壊錠（SYNBRID[®]））について紹介し、今後の微粒子コーティング技術について論議したいと考えている。

学術シンポジウム 5 「口腔内崩壊錠 一潮流・技術と展望一」

インクジェット錠剤印刷技術

内田 直樹

(株式会社SCREENホールディングス)

Inkjet printing technology for tablet

Naoki Uchida

(SCREEN Holdings Co.,LTD)

OD 錠の開発が進み、インクジェット式印刷機が急速に普及、新製品のOD 錠が刻印錠として上市されることが減少した。背景にインクジェット技術を用いることで錠剤表面に非接触で文字を描くことが可能となったからである。もともと、素錠やOD 錠を刻印から印刷錠に置き換えることに価値があったが、インクジェット錠剤印刷の技術は、小さな文字をシャープに、錠剤表面にフルネームで印刷することを可能としたことで、一包化での調剤鑑査業務の更なる効率化を実現した。この流れはオフセット印刷やスタンプ印刷が主流であったFC錠や糖衣錠でも評価が進み、現在では全ての錠剤種やカプセルにインクジェット錠剤印刷が期待されている。

【インクジェット錠剤印刷】

従来型の錠剤印刷は錠剤に割線が存在した場合、割線をまたいで印刷することができなかったが、インクジェット技術ではデザインされたデータに対してデジタル処理を施すことで「割線またぎ印刷」を容易に実現した。

さらに、

- ・錠剤の印刷表裏を同じデザインにすることにより、割線で分割した錠剤でも効率的な調剤鑑査を実現する。
- ・「専用フォント」を設計すれば錠剤表面の印刷文字数を確保でき、高い識別性が得られる。
- ・複数のインクヘッドを搭載し、同時に異なるカラーインクをインクヘッドから吐出すれば「カラーインクによる2色印刷等」を提供できる。製品名と含量の色を変えることで色による識別性も期待できる。
- ・錠剤搬送のスピードは、印刷機の搬送方式、錠剤表面での乾燥性によって異なるが、8列の錠剤整列搬送で最大30万錠/時を生産した場合、12m/min 程度となる。

【インク】

可食インクとして顔料インクと染料インクが存在する。錠剤の表面状態の乾燥性や定着性によって使い分けるが、顔料インクは耐光性、耐湿性、にじみが少なくシャープな印刷が得られる。染料インクでは、先の項目の性能はやや劣るが、カラーインクのバリエーションが広いなどの特長がある。

FC錠や糖衣錠のように表面の平滑度の高い錠剤に顔料インクで印刷する場合のインクの剥がれを防止するオーバコートインク、偽薬対策に期待されるステルスインクなど、当社のインクジェット式錠剤印刷機「DP-i3000」は、一包化の調剤鑑査に対応する錠剤印刷に最適であることは勿論、将来技術を提供する開発をしている。

● 特別企画シンポジウム1 ●

日本薬学会と日本薬剤学会との融合
「次世代創薬 "核酸医薬"イノベーション」

5月30日(水)
9:30～11:30

第1会場

オーガナイザー:高倉 喜信(京都大学)
尾上 誠良(静岡県立大学)

【シンポジウム趣旨】

創薬シーズの枯渇が問題となっている昨今、siRNA、アンチセンス、アプタマー等の核酸医薬品は抗体医薬品に続く次世代医薬品としてその高い分子特異性と有効性が期待されている。その技術革新によってこれまで治療が困難だった疾病に対する医薬品創出が期待されており、全世界で研究開発が精力的に行われている。薬学会と薬剤学会との合同で企画された本シンポジウムでは、さらなるイノベーションに向けて産官学の枠を越えた情報共有の場を提供すべく、核酸医薬の「ケミストリー」「ドラッグデリバリーシステム」「レギュレーション」「医薬品研究開発」を担うエキスパートによって最新の知見と課題を概説する。

核酸医薬実用化のための課題：化学的側面から

佐々木 茂貴

(九州大学大学院 薬学研究院)

Chemical Problems of Nucleic Acid Therapeutics

Shigeki Sasaki

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University)

2016年はデュシェンヌ型筋ジストロフィー症 (DMD) 治療薬Pegaptanibと脊髄性筋萎縮症 (MSA) 治療薬 Nusinersenが相次いで認可された。これらは2013年に認可家族性高コレステロール血症治療薬 Mipomersen が、RNase Hによる標的mRNA切断する作用とは異なり、mRNA前駆体のスプライシング機構に作用する点が特徴である。さらにPegaptanibは部分的機能性ジストロフィン、Nusinersenは正常型SMNタンパク質を産生させるなど、機能阻害ではなく機能回復であることは極めて注目すべき点である。これらは化学修飾核酸および類似体で (図1)、酵素耐性、細胞膜透過性に寄与しており、DDS技術は活用されていない。Nusinersenは新生児の髄腔に注射により投与されているが、長期投与が必要なることを考慮するとDDSは次の開発課題と考えられる。

Mipomersenは唯一の全身投与型のアンチセンス薬であるが、ヨーロッパEMAでは毒性が問題視され認可されなかった。アンチセンス薬の毒性低減のための検討が続けられており、毒性原因の一つであるホスホロチオエートの立体化学の制御や (和田猛教授)、塩基構造の修飾 (小比賀聡教授) などの有効性が示されており、化学修飾型アンチセンス薬の実用化が加速するものと期待される。

2本鎖RNAを基本とするsiRNA薬は化学修飾型アンチセンスと異なり、天然型RNAを基本としており、極めて代謝分解されやすい。siRNAは癌をはじめとして多くの疾患を標的に臨床開発が行われており (図2)¹⁾、DDSと一体化した開発が行われている。

配列設計や化学修飾は他の核酸医薬との共通課題であるが、全身投与型のsiRNA薬の開発では、臓器および細胞選択性をもったDDS開発が不可欠である。Patisiranはトランスサイレチン型家族性アミロイド症治療として2017年末FDAに承認申請され、世界初のsiRNA薬となることが期待されているが、この開発では、肝臓送達用のカチオン性脂質の設計、合成、最適化が行われた^{2,3)}。肝硬変治療薬として臨床試験が行われているHSP47標的siRNA薬の開発では、標的の肝星状細胞への選択的な送達のため、ビタミンA誘導体化PEGが開発され、全身投与を可能にしている⁴⁾。

核酸医薬の実用化には化学、生物、デリバリー、臨床、レギュレーションなど幅広い分野の協働が不可欠である。本発表では、化学的観点を中心としながら、他分野との協働に着目して核酸医薬の今後の展開と課題を議論したい。

参考文献

- 1) 平成27年度 特許出願技術動向調査報告書 (概要) 核酸医薬 平成28年3月 特許庁 https://www.jpo.go.jp/shiryou/pdf/gidou-houkoku/h27/27_11.pdf
- 2) Muthusamy Jayaraman, et al., *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2012, 51, 8529-8533.
- 3) Teresa Coelho, et al, *N Engl J Med* 2013; 369, 819-829.
- 4) 味吞憲二郎, 新津洋司郎, *Drug Delivery System*, 2016, 31, 62-70.

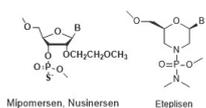


図1. 核酸医薬の化学修飾構造

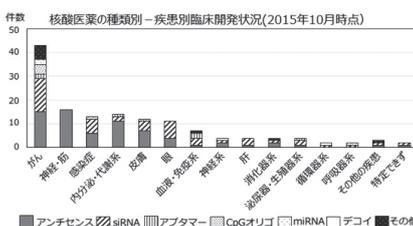


図2. 核酸医薬の種類別—疾患別臨床開発状況 (2015年10月末時点)¹⁾

核酸の化学修飾と開発状況

核酸医薬のDDS

○奥 直人^{1,2}、浅井 知浩²

(¹帝京大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部)

Delivery of nucleotide therapeutics

○Naoto Oku^{1,2}, Tomohiro Asai²

(¹Faculty of Pharma-Science, Teikyo University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

近年、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品の開発が盛んに行われてきた。一方で、核酸医薬品やDDS製剤に対する期待も高い。核酸医薬品は開発のプラットフォームが整備されれば、医薬品自体は化学合成により供給できるため、種々の展開が可能である。特にアンチセンス核酸やsiRNAは特異的なRNAを標的とし得るため、基本的にはどのようなタンパク質発現を制御するかにより、がんを始めとするアンメットメディカルニーズ疾患の治療への応用が期待される。さらに核酸医薬は、抗がん剤とは異なり、強い副作用は出ないと考えられる。ところで核酸医薬の全身投与では、ヌクレアーゼによる分解を回避し、細胞質あるいは核内まで運ばれる必要がある。これまでに世界で承認された核酸医薬品は、アンチセンス4品目、アプタマー1品目の5品目である。このうちアンチセンス2品目は2016年に承認され、今後の承認申請が期待される臨床試験中のものを考慮すると、今後はより多くの核酸医薬品が上市される可能性がある。アンチセンスに関しては、以前より種々の化学修飾や類似体の合成が検討され、ヌクレアーゼによる分解の回避や細胞内送達化学修飾体により達成されてきた。一方、siRNAの場合は、より分子量も大きく2本鎖ということもあり、脂質ナノ粒子などを用いたDDS技術による分解の回避と細胞内送達が図られてきた。siRNA医薬品としては、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス治療薬patisiranがFDA(米国)、EMA(欧州)で承認審査中であり、世界初のsiRNA医薬の誕生も間近と考えられている。

我々はsiRNA送達のためのDDSキャリアの開発を行ってきた。本シンポジウムでは、これまでの検討の経緯や結果について述べ、今後の核酸医薬におけるDDSキャリアの方向性や有用性について考えてみたい。siRNAが研究ツールを含めて使われ出した当初は、カチオニック脂質を含有するリポソームなどが盛んに開発されていた。我々は1980年代にポリカチオンリポソーム(PCL)を開発し、その後遺伝子導入キャリアとして用い得ることを報告した経験から、遺伝子サイレンシングのためのsiRNAキャリアとしてPCLを用いた検討を開始した。すなわち核酸医薬のDDSキャリアとして、siRNAの細胞質へのデリバリーを目的とし、エンドソームの低pH下で膜融合やプロトンスポンジ効果によるエンドソーム脱出を効率的に行い得る脂質の合成を行った。siRNAの保持に関しても複合体形成、内封リポソームや内封ナノ粒子の調製を行った。これまで核酸医薬品導入脂質ナノ粒子には、ヘルパー脂質として低pH下でコーン型となるジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)が用いられることが多かったが、ポリカチオン脂質に二重結合を付加し、pH応答性を高めた脂質誘導体を設計・合成した。当該誘導体を含有する脂質ナノ粒子を用いることで、従来よりもはるかに低濃度のsiRNAで遺伝子サイレンシングを誘導できることを見出した。siRNAの細胞内動態をタイムラプス観察した結果、遺伝子サイレンシング効果に優れる脂質ナノ粒子を用いた場合、細胞質へ効率的にsiRNAが送達されていた。またマウスにおける体内動態解析からPEG化の有用性などを確認した。PEG化により体内動態は改善されるが、標的細胞特異的なsiRNA送達には、特異的結合とエンドサイトーシスを誘起するアクティブターゲティングプローブの修飾が有効と考えられる。そこで悪性度が高く予後不良のがんとして知られるトリプルネガティブ乳がん(triple-negative breast cancer; TNBC)の治療を目的に検討を行った。標的細胞に特異的結合を誘起するために、TNBC患者のがん細胞に高発現が知られるヘパリン結合EGF様増殖因子(HB-EGF)に対する抗体をPEG先端に修飾したナノ粒子を調製した。polo-like kinase 1を標的としたsiRNAを用いた検討から、TNBCのRNA干渉治療の有用性が示唆された。核酸医薬品のキャリアに関して、pHに依存した電位変化を巧妙に利用したCharge-reversible脂質ナノ粒子の開発にも成功しており、この脂質ナノキャリアについても紹介する予定である。

特別企画シンポジウム1 日本薬学会と日本薬剤学会との融合「次世代創薬 "核酸医薬"イノベーション」

核酸医薬品の規制整備の現状

井上 貴雄

(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第2室(核酸医薬室))

Regulatory trends for Oligonucleotide therapeutics

Takao Inoue

(National Institute of Health Sciences)

核酸医薬品はタンパク質に作用する従来の低分子医薬品や抗体医薬品とは異なり、「RNA」を標的とする医薬品であり、これまで治療法がなかった難治性疾患/遺伝性疾患に対する新しいモダリティとして注目を集めている。平成27年9月に厚生労働省が発表した「医薬品産業強化総合戦略-グローバル展開を見据えた創薬-」には、「iPS細胞と同様に日本が優位性を保っている核酸医薬品の分野においても、(中略)支援を推進する。」という記載があるが、平成29年12月の一部改訂により、さらに、「ゲノム創薬、核酸医薬、AIや個別化医療、ビッグデータ利活用の進展等の治療・開発アプローチの変化を捉え、(中略)効率的な創薬を実現できる環境を整備していくこととする。」という文言が加えられた。すなわち、核酸医薬はゲノム創薬、AI、個別化医療、ビッグデータと肩を並べ、医療に変革をもたらす新しい技術として認知されつつあり、国としても重点的な支援を検討していると考えられる。

核酸医薬品のように先進技術を応用した医薬品は、その新規性に応じた新しい品質管理・安全性評価の考え方を整理する必要がある。日本における核酸医薬品の規制に関連する議論は主に、1. 大阪大学大学院薬学研究科の小比賀聡先生を中心とする「阪大グループ」、2. 国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)・毒性部の平林容子先生を中心とする「ICH-S6対応研究班」、3. 日本製薬工業協会・医薬品評価委員会・基礎研究部会が主導する「製薬協グループ」の3つのグループで行われてきた。阪大グループでは、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(平成24-28年度)において、PMDA、国立衛研、製薬企業等の関係者と核酸医薬品の品質管理および非臨床安全性評価に関する課題/留意点を整理しており、その最終報告書が公表されている。ICH-S6対応研究班では、日本医療研究開発機構(AMED)の医薬品等規制調和・評価研究事業において、核酸医薬の非臨床安全性評価の考え方にフォーカスした議論を行っており、その成果を医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌に9回の連載で発表している(シリーズタイトル:核酸医薬の非臨床安全性を考える)。製薬協グループも近年はICH-S6対応研究班と合同で議論を行っており、上記の連載を分担して担当している。以上のグループで議論が進められる中、2015年4月に日本核酸医薬学会が誕生し、化学、生物、DDS、医学(臨床)に加え、規制科学を担当するレギュラトリーサイエンス部会が設置された。レギュラトリーサイエンス部会は上記3グループの連携をさらに深めるハブとして機能しており、また、核酸医薬品の規制に関連する議題を幅広く取り上げ、定期的に公開シンポジウムを開催している。

本講演では、以上に示した規制整備の現状を概説するとともに、核酸医薬品の品質管理・安全性評価の考え方を紹介したい。

特別企画シンポジウム1 日本薬学会と日本薬剤学会との融合「次世代創薬 "核酸医薬"イノベーション」

ENAオリゴヌクレオチドを用いた核酸医薬の研究開発

小泉 誠

(第一三共株式会社 モダリティ研究所)

Research and Development of Nucleic Acid Therapeutics using ENA oligonucleotides

Makoto Koizumi

(Modality Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

「核酸医薬」は、低分子化合物や抗体医薬では標的とすることができない分子に対して治療薬を設計することができる新しい創薬モダリティとして注目されている。2016年にデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)治療薬「eteplirsen」と脊髄筋萎縮症治療薬「nusinersen」の2品目がFDAに承認され、これらを合わせてアンチセンス核酸とアプタマーの5品目が、核酸医薬として承認されている。海外の企業による核酸医薬の研究開発は、25年以上前より進められてきているが、近年国内の企業による核酸医薬の研究開発、及び、製造技術開発が活発に進められつつある。

大阪大学の今西先生と小比賀先生は、RNAの2'-酸素原子と4'-炭素原子をメチレンで架橋したヌクレオシド、2',4'-Bridged Nucleic Acids/Locked Nucleic Acids (2',4'-BNA/LNA)を見出している。2',4'-BNA/LNAは、相補鎖RNAに対する結合力が非常に高い(2',4'-BNA/LNAを用いて、1箇所修飾するとT_m値が2～5℃程度上昇する)。これは、2',4'-BNA/LNAの糖部の立体配座がN型(C3'-endo)に固定化されていることによる。我々は、今西先生との共同研究よりRNAの2'-酸素原子と4'-炭素原子をエチレンで架橋した2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids (ENA)を見出している。ENAは、2',4'-BNA/LNAと同様に相補鎖RNAに対する結合力が非常に高く、ヌクレアーゼに対する耐性が2',4'-BNA/LNAよりも非常に優れており、核酸医薬として理想的な特性を有している。

本発表では、ENAオリゴヌクレオチドの特長について述べ、さらにENAオリゴヌクレオチドによる核酸医薬の研究開発について紹介する。

● 特別企画シンポジウム2 ●

日本医療薬学会と日本薬剤学会との融合

「医療現場で必要とされる実践的製剤の設計と機能性評価」

5月31日(木)
9:15~11:15

第1会場

オーガナイザー:尾関 哲也(名古屋市立大学)
菅原 満(北海道大学)

【シンポジウム趣旨】

薬剤学が患者ベネフィットに如何にして継続的かつ発展的に貢献していけるかを考えることをテーマとし、近縁分野の学会である日本医療薬学会との合同シンポジウムを企画した。市販製剤では治療困難な疾患や、特定の患者群でより使用しやすくするための剤形の工夫を、従来、病院・薬局製剤や調剤技術で一部対応してきた。一方、近年それらの製剤に関する品質保証や倫理的配慮等の点から、医療機関における新規製剤の開発が難しい現状もある。したがって、患者ベネフィットに貢献し続けるためには、臨床で使用されている薬剤の問題点(不足点)や、有用性を増すための要望を、供給する側(基礎)と使用する側(臨床)それぞれの立場に従事する者で共有する必要がある。本シンポジウムを通じて、両者の相互理解を深めるとともに、相互関係をより強固なものにしたい。

医療現場におけるクラスIII院内製剤の評価

大谷 道輝

(杏雲堂病院)

Evaluation of class III hospital formulation in medical field

Michiteru Ohtani

(Kyoundo Hospital)

1983年から東京大学附属病院薬剤部で働き始め、初年度から製剤室に配属になった。「大学病院であったことから、多くの医師が調製依頼を提出し対応していた。麻酔科医からは「ブプレノルフィン」を在宅で使用できるような剤形に変更して欲しいとの依頼があった。ブプレノルフィンは海外では既に注射薬と舌下錠が市販されていたが、本邦では注射薬だけが市販されていた。「院内製剤の調製および使用に関する指針」もない時代であり、試作から臨床使用および評価が比較的容易であった。動物実験を経て、健常成人で体内動態や鎮痛効果を評価した後、患者説明と同意だけ文書で残して臨床での使用を開始した。患者における鎮痛効果と血中濃度などから1日3回の用法を決定することもできた。その後坐剤を開発し、「レペタン坐剤」として市販されるに至った。

東京通信病院薬剤部に移った後も麻酔科医が「ケタミン」の在宅治療に使用する製剤の調製依頼があった。ケタミンは初回通過効果を受けることから海外でも注射薬しかなく、健常成人に錠剤、舌下錠、液剤、坐剤、点鼻剤を適応し、活性の強いS体の体内動態から剤形を選択し、臨床に供給した。ケタミンが麻薬に指定される以前のことである。

現在においても、院内製剤を有効で安全に使用するには種々の評価が不可欠である。試薬を使用するクラスIや投与経路変更のクラスIIに対して、クラスIIIに分類される院内製剤では評価の必要性を感じない場合が多い。

散剤の希釈ではジゴキシンなど多くの施設で行っているが、希釈後の濃度を測定している施設は限られている。ジゴキシン散を10倍に希釈した0.1%ジゴキシン散調製後の含量を測定した結果、目標値に対して85%前後しかないことが明らかとなった。この一因として、静電気による付着が影響していることがわかり、顆粒にすることで大幅に付着が改善することを見出した。

近年、皮膚外用剤のアドヒアランス改善を目的として併用する外用剤を混合する処方が増加している。従来の検討では混合後の基剤の安定性や含量変化などは調べられていたが、有効性に繋がる皮膚透過性は検討されてこなかった。繁用されているステロイドの軟膏と保湿剤のクリームとの混合ではステロイドの皮膚透過性は亢進することが多かった。一方、保湿剤の効果は健常成人において、混合により大幅に低下することが明らかとなった。最近ではステロイドと活性型ビタミンD3の配合剤が市販されているが、薬局で混合した製剤と効果を比較すると、薬局で混合した製剤は市販品の半分の効果しか得られなかったことが報告されている。

皮膚外用剤の混合では自転公転型混合機を利用している施設も多いが、混合条件に関する検討はキンダベート軟膏以外行われていない。ステロイド軟膏を白色ワセリンで希釈する場合、混合機の会社が推奨している30秒では均一な製剤が得られていないことが明らかとなった。ステロイド軟膏を白色ワセリンで希釈する場合では、混合時間だけでなく、個々の降伏値が混合度に大きく影響することも明らかとなった。

本シンポジウムではクラスIIIに分類される散剤や皮膚外用剤の院内製剤を中心に紹介する。

大学から発信する”Evidence Based Hospital Formulation (EBHF)”

○花輪 剛久、河野 弥生

(東京理科大学 薬学部)

University-developed ”Evidence Based Hospital Formulation (EBHF)”

○Takehisa Hanawa, Yayoi Kawano

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

1. はじめに

「院内製剤(臨床製剤)」は医療現場における様々なニーズをもとに調製され、薬物治療を支えている。このような製剤を臨床応用するために、薬剤師は医師をはじめとする医療スタッフとともに薬学的見地から有効性、安全性に対する評価と同時に、医学的見地から臨床使用成績に対する評価が必要である。

日本病院薬剤師会(日病薬)は2012年7月、「院内製剤の調製及び使用に関する指針(指針) version 1.0」を発表した。指針では人体への侵襲性、製造プロセス、使用目的等に応じて、クラスIからクラスⅢに分類し、クラス分類毎に必要な院内手続きについて広範囲にわたり記述している。

根拠に基づく医療(evidence based medicine: EBM)の概念が唱えられて久しいが、臨床製剤には科学的及び臨床上の根拠(エビデンス)が求められる。しかし、医療現場では臨床上的の評価は比較的容易に行える環境にあるが、物理化学的性質を始めとする科学的根拠の構築には設備・機器等の問題から限界がある場合も多い。

本シンポジウムでは、筆者が医療現場において製剤学の知識を活かして臨床製剤の調製と評価に関わり、科学的及び臨床上的のエビデンスを構築した事例について紹介する。そして大学に籍を移して6年が経過した現在、大学が臨床製剤にこれから如何に関わり、発展させていくべきかについて筆者の考えを述べる。

2. がん化学療法による口腔粘膜炎の発症予防・治癒を目的とした臨床製剤の調製と評価

がん化学療法による有害事象には、骨髄抑制、心毒性、腎機能障害、肝機能障害、脱毛、口腔粘膜炎等の細胞毒性や嘔気、下痢等の消化器症状が知られている。骨髄抑制により白血球数が減少し感染症を併発することがあったが、G-CSF製剤の開発により、免疫力の低下をカバーできるようになった。また、種々の5HT₃受容体拮抗薬や制吐剤の開発により、悪心・嘔吐のコントロールと抗がん剤投与後に見られる遅発性の吐気にも対応可能となった。しかし、がん化学療法により誘発される口腔粘膜炎は、口腔粘膜のびらんや疼痛を伴うため、時に咀嚼障害や開口障害をもたらす食事の摂取が困難な状況に陥ることから、患者の栄養状態を悪化させ、治療意欲やQOLの低下を招く可能性がある。

現在、口腔粘膜炎の発症予防および治療には様々な薬剤が使用されている。しかし、確立した予防や治療方針は存在せず、「口腔粘膜障害の発生予防」と「口腔粘膜障害発生後の治療」の二つの側面から多種類の製剤の使用報告が存在し、大部分が臨床製剤として調製されている。

口腔内に適用する製剤に求められる性質として口腔粘膜への製剤の滞留性がある。一方、含嗽剤や口腔内用軟膏などは吐出や口腔内への手指の挿入などによる嘔気の誘発などが懸念される。

今回はレバミピド及びイルソグラジンマレイン酸を含有する口腔内用製剤についてアドヒアランス向上を念頭に開発に取り組んだ臨床製剤の事例を紹介する。

3. これからの臨床製剤

臨床製剤は医療現場の求めに応じて市販品にない医薬品を薬剤師により調製されるもので、未承認薬の臨床使用に相当する。医療の高度化や個別化医療に対応するため、これからの臨床製剤には「先進医療B:未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術」や「医師主導治験」を出口戦略とした、より発展的な概念が必要となる。

日本薬剤学会「臨床製剤フォーカスグループ」は新しい概念としてPDCAサイクルの臨床製剤開発への導入を試みている。PDCAサイクルの4段階を臨床製剤開発に当てはめると、「Plan、臨床製剤データベースの構築と利用の提案」、「Do、医療機関における実際の調製実例」、「Check、大学における臨床製剤設計の事例と、そのニーズへの対応の検証」、「Action、医療ニーズに基づく新規臨床製剤のシーズの発掘」というサイクルが考えられる。大学はCheckのステップで臨床製剤設計に関わることでエビデンスレベルを向上できると考えられるが、将来は各ステップにおける課題に大学が関わり、潤滑剤として作用することにより臨床製剤をさらに発展させることができると考える。

化学・放射線療法誘発性の口腔粘膜炎の疼痛緩和を目的とした
インドメタシンスプレーの有効性と安全性評価

百 賢二

(東京大学医科学研究所附属病院 薬剤部)

Assessment of Indomethacin-spray preparation for oral mucositis caused by chemo-
and radiotherapy in cancer patients

Kenji Momo

(IMSUT Hospital, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo)

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薬剤師が院内製剤を調製してきた。古くより院内製剤は、「調剤行為の延長あるいは準備行為」として広義の調剤としてとらえられてきた側面もあるものの、個別化医療の発展に大きく貢献してきた。一方、平成24年には日本病院薬剤師会が発出した「院内製剤の調製および使用に関する指針」、平成29年に公布された臨床研究法など、昨今の院内製剤を取り巻く環境は大きく変わりつつある。

発表者は、これまでがん治療(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その有用性が評価され、使用に至る例も増えてきている。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、さらにはがん患者を対象としたPhase II試験も完了したところである。

発表者が所属している本会の臨床製剤フォーカスグループ(FG)では、花輪剛久教授(東京理科大学)を中心とし、臨床製剤(院内製剤)をシーズとした医薬品開発を目標の一つとし、基礎的・臨床的研究をすすめるべく活動を行っている。発表者は、臨床製剤FGの先生方と共同で、インドメタシンスプレーに続く開発シーズを見出すべく、臨床製剤に関するエビデンスを網羅的に収集してデータベースを構築した。本データベースには、100品目以上の臨床製剤に関し、有効性・安全性・安定性に関するエビデンスが格納されており、エビデンスが不足した部分が把握しやすいように構築されている。本データベースを利用することで、個別の臨床製剤に関し、不足したエビデンスに対して、必要な基礎実験・臨床研究等の実行にむけて、効率的に方向性が決めやすくなるよう工夫されており、すでにいくつかの品目について検討を開始したところである。

本セッションでは、インドメタシンスプレーに関する個別の研究成果に加え、次の開発シーズの探索にむけて構築している臨床製剤データベースについても紹介したい。

医療機関と大学で製剤研究を経験した立場として、臨床でできること、大学でできること、双方の強みを活かし、本シンポジウムにおける基礎・臨床の相互理解を深めるための発表としたい。

実臨床で求められる製剤

佐々木 忠徳

(昭和大学 薬学部)

Clinically required formulation

Tadanori Sasaki

(Showa University, School of Pharmacy)

医療の場では多くの高齢者を抱えながら安全で安心できる医療を提供することが求められてきている。特に薬剤師であれば患者にとって優しい製剤の開発が望まれてきている。また、患者に安全なを提供するためには医療スタッフが安心できるものでなければならず、実際の医療現場では標準的でありグローバルな薬物治療が医療の質および安全に繋がると考えられ、多種職が情報共有できるような製剤が必要である。そのためには医薬品のトレイサビリティの構築や識別性向上など製剤に関わる課題もありICT技術に加え、最近ではIOTを導入例もある、そこで本シンポジウムでは今後求められる製剤にフォーカスを当て実臨床で求められる製剤とは何かを論じたい。

● 特別企画シンポジウム3 ●

最近の中国の製薬関連情報

5月31日(木)
16:30~18:30

第1会場

オーガナイザー:砂田 久一(名城大学)

【シンポジウム趣旨】

近年、製剤技術が進歩し、ユーザー志向の口腔内崩壊錠の開発されるようになった。その経緯は、多数のジェネリック薬品が承認されたが、多くの不良品も含まれていた。これを認識した政府は2007年10月1日に前承認された固形製剤(289件)を再度評価し、ガイドラインを公布した。主たる改革は薬学一致性(溶出、安定性)と生物学的等同性である。まず等同性の評価は必ずブランド薬品を参照する。BE実験に当たって、再評価を効率的に行うため、外国で行われたBE試験データを承認するとか、ジェネリック薬品の導入などである。これは製薬技術を一層高め、国際製薬レベルに追い付くチャンスでもある。

特別企画シンポジウム 3 「最近の中国の製薬関連情報」

中国における「口腔内崩解錠」の現状と展望

○馬 俊、彭 瀟波、侯 代松

(深圳万和製薬 研究開発部)

ODT in China now and in future

○Jun Ma, Xiaobo Peng, Daisong Hou

(Research and Development Department, Shenzhen Wanhe Pharmaceutical Company)

1. はじめに

経口固形製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、散剤等があるが、いずれも服用時に水を必要とするため、小児・高齢者の患者等にとっては、服用しづらい。口腔内崩解錠（以下OD錠；Orally Disintegrating tablets）は口腔内に投与すると、速やかに唾液で崩壊し、水なしでも容易に服用でき、患者のQOLを向上させている。OD錠の開発は中国に伝統的な「良薬苦口」の概念に反しているが、口腔内崩解錠は2015版中国薬局方に新たに収載され、将来の発展が期待できると推察する。

2. 国内の現状

先進国に比べ、中国においてOD錠の開発は遅れている。登録申請の件数から見ると、OD錠は分散錠よりも遥かに少ない現状である。2000年以降、中国CFDAがOD錠を新剤形と承認した後、OD錠の開発が急速に増えた。特に2004年から2006年までの3年間で申請件数は500件弱、申請品目も200ぐらいまで達した。その後、2007年から申請件数と申請品目が共に減少し、年間50品目以内の申請状況となった。2000年から2016年まで、OD錠の登録申請中、西洋薬が90%以上を示し、漢方薬の申請は10%未満の状況であった。特に、2008以降の申請は西洋薬が98%以上となり、漢方薬OD錠の開発、申請はほとんどなかった。さらに、登録申請の成功率は輸入品が90%以上に対し、国内品が15%未満となった。

中国における伝統的なOD錠の製造技術としてZydis法があり、これは口の中で瞬時に溶解する素晴らしい機能を持っている。一方、生産コスト、吸湿性や取扱いが困難であるため、現在、より多くの製薬メーカーは直接打錠法を選択している。本来ならば、直接打錠法のOD錠開発には、機器メーカー、添加剤メーカー、及び製薬メーカーなどの各分野最先端の技術を融合することが必要であるが、中国では、OD錠は普通錠より崩壊剤、矯味剤、充填剤などを多く添加して打錠する方法に留まっているのが現状である。従って、国内品OD錠の登録申請の成功率をアップさせるには、研究開発や技術力を向上させる必要がある。

3. 市場と展望

先進国において、OD錠は20年以上の歴史を有し、技術面も成熟期を迎える。中国ではOD錠が「新生児」と言われても過言ではないと思う。各製薬メーカーは「新生児」の誕生と成長に期待しているが、機会を待っているのが現状である。その中で、OD錠の先駆者になったのは、重慶のある製薬メーカーが国内最初のOD錠生産許可を取得したことである。現在に至るまで、国内の100社以上の製薬メーカーがOD錠の研究開発を行っている。承認されたOD錠は一部だけ上市し、売上が良くない現状である。この原因として、OD錠の品質が十分でないほか、上市されたOD錠が普通錠より2倍以上値段が高く、患者は受け入れにくいことなどがあげられる。この状況を打破するには、各製薬メーカーは協力し、OD錠の潮流を作るほか、品質を向上させ、同時に薬価を安くする必要があると考える。

4. おわりに

医薬品は患者のために存在する。国内においてOD錠は新しい剤形として、医療ニーズに応える製品である。現在、中国は医薬改革の時期にあり、製剤技術を向上させ、患者さんに満足させる良い製品を開発すれば、OD錠の春が到来すると思う。

特別企画シンポジウム 3 「最近の中国の製薬関連情報」

中国のジェネリック医薬品の再評価と医薬品審査承認制度の進歩

崔 福德

(瀋陽薬科大学 薬学部)

中国で上市されている医薬品はジェネリック品が主体であり、低水準重複品目が多く、治療上先発医薬品に及ばないというものも多くあり、重病の患者にとっても値段が高いにもかかわらず、先発医薬品を希望しているのが現状である。中国政府は医薬品品質をグレードアップするための、「ジェネリック医薬品品質と治療効果の一致性評価業務」を実施している。この主な目的は、ジェネリック医薬品も先発医薬品と同じような安全性と有効性を保障し、代替をできることを期待し、中国医薬産業のレベルをアップし、国際競争力を向上することにある。そのため、ジェネリック医薬品の「一致性評価業務」を着目して実施すると同時に、医薬品開発に関連する医薬品審査承認制度、管理方法に関して斬新的な改革を行なっている。

1. ジェネリック医薬品「一致性」評価業務の進展

2013年、CFDAから発布した「ジェネリック医薬品品質一致性評価業務の実施に関する通知」(第34号)は、「一致性評価」を実行する最初の動員令となった。2012年国家基本薬品リストに記載した薬品の中で、2007年10月1日より前に承認された289品目の経口投与固形製剤17740品目規格を、2015年から2018年までに再評価することになった。2016年、国務院弁公庁からの「ジェネリック医薬品品質、治療効果一致性評価に関する意見」(国弁發[2016] 8号)は「一致性評価」業務の綱領となり、本格的な「一致性」業務が始まった。「政令」には評価対象と期限、参照比較用製剤の選択原則、一致性評価方法、一致性結果の激励政策と懲罰政策などを明確にしたが、具体的実施には不明確なところも多くあった。「一致性」業務は単なる評価方法ではなく、先発医薬品品質と一致する製剤を作る技術のグレードアップを早急に実現させるのが目的であった。「一致性評価」業務を実施する際には一致性業務は厳しく、かつ困難をともなった。

2. 医薬品の登録審査承認制度の改革

一致性業務を実施する同時に、2015年「国務院による医薬品医療機器の審査承認制度改革に関する意見」(国發[2015] 44号)を公布したのちに、医薬品の審査承認制度の改革を始めた。改革した主な内容を紹介することにする。

- 1) 医薬品標準のグレードアップ：新薬とは、「創」を強調し、ジェネリック薬は「一致性」を強調し、化学医薬品登録分類を改革して、6類から5類に変更した。(CFDA、2016年第51号)
- 2) 医薬品登録審査承認システムの規範化と簡便化へ：① 創製医薬品、緊迫に需要する特別医薬品、一致性に従って開発したジェネリック医薬品にはグリーンロードを開通した。(2015年230号公告)；② BE試験を承認制度から届け出制度に変更(審査時間の短縮)；③ 外国のBE試験を認める(国内BE試験資源の不足を補充)；④ 自主チェック；⑤ 複数医薬品の承認を抑える。
- 3) 医薬品上市許可保有者制度の改革
開発研究機構と研究者が申請者として、薬物臨床試験申請と医薬品市販申請を行うことができる。(昔はできなかった)(国弁發[2016] 41号)
- 4) 輸入医薬品の大開放(CFDA 2017年35号)
① 外国の創製薬の同時登録申請が第I相臨床試験からできる。(昔はII相から)；② 輸入医薬品臨床試験の免除を申し込むことができる(中国の規定に合う場合)；③ 小児医薬品の海外での臨床試験データは中国での登録申請に使用できる。
- 5) ねつ造データに対する厳しい懲罰
医薬品の登録申請の資料とか、臨床試験データなどねつ造が発見された場合には、直ちに不承認になると同時に、国中に「不信頼性」を公布し、3年間医薬品の登録申請を禁止する。

3. 一致性評価と審査承認制度の改革による成果

2018年1月2日まで、ジェネリック医薬品一致性評価関係BE届出は309件あった。また、参照比較用製剤の届け出は6028件あり、そのうち、必須医薬品目録関係が3141件(695社)だった。一致性評価に合格したのが13品目(17品目規格)であり、そのうち、必須医薬品目録(289品目)に収録されたものが4品目(4品目規格)、必須医薬品目録以外のものが9品目(13品目規格)だった。2018年には「一致性」試験の数は更に多くなる見込みである。

2016年より実施した中国の医薬品医療機器の承認制度の改革と、優先承認政策は、外国企業と中国企業の新薬登録申請の更なる増加が見込まれ、中国の創製薬の年を迎えることになった

最近、GBI Healthsより発布した《2017年新薬承認総括》によると、2017年には輸入医薬品の承認が39件に達し、国産の1類新薬申請は174件にも達し、10年以來の最高値になった。2018年1月末まで、20件の輸入創製薬品と8件国産創製薬が上市承認申請をし、大部分が優先審査、特殊審査ルートに入った。

参考文献

CFDAサイト；日中医薬情報ネット；薬渡ネット；医药信息新药开发；CFDA薬審センター；薬事縦横ネット；薬渡ネット；E薬経理人、など

● ラウンドテーブルセッション1 ●

経皮適用製剤技術の発展における薬剤学と 化粧品科学の相乗的効果を考える

5月30日(水)
9:30～11:30

第3会場

オーガナイザー: 徳留 嘉寛(城西大学)
藤井 まき子(日本大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

薬剤学、特に経皮吸収に関係する分野の一つとして化粧品・化粧品分野が挙げられます。化粧品や経皮適用製剤は皮膚に塗布した後に効果を期待するので、皮膚浸透性、有効性を薬剤学や皮膚生理学(生化学)的に議論し、総合的に考える必要があります。今まで、この領域の研究者が同時に議論する場所が少なかったのが現状です。今回は、これら領域の研究者と直接的または間接的に関わり合い、薬剤学、化粧品科学の発展につなげるためにラウンドテーブルを開催したいと考えております。

環境因子が皮膚に及ぼす酸化ストレスとその生理学的意味

正木 仁

(東京工科大学 応用生物学部)

Induction of oxidative stress in the skin by exposing to environmental stimuli and their impacts on skin conditions

Hitoshi Masaki

(Tokyo University of Technology)

皮膚は生体の最外層に位置し、種々の環境因子に対する防御的な組織として働いている。また、生体内部に対しては生体成分の体外への漏出を阻止している。つまり、皮膚は生体内部、および外環境から考えても防御的な役割を果たしている。

私達が日常浴びている環境因子の主なものとして太陽光線、温度と湿度の変化がある。太陽光線の中でも紫外線 (UV) の皮膚への影響については精力的な研究がすでに行われており、老人性色素斑に代表されるピグメントスポットの出現、シワ、タルミに代表される皮膚形態の変化を促進する作用が明らかにされている。また、近年では眼科分野で注目されているブルーライト (BL: 380 nm ~ 500 nm) や近赤外線 (NIR: 700 nm ~ 2500 nm) の光が皮膚に及ぼす影響に関心がもたれている。

皮膚最外層は、皮脂に覆われている。特に顔は脂腺が多く、皮脂の多い部位である。皮脂は約10 ~ 12% のスクワレン、トリグリセリド、コレステロールなどにより構成されており、不飽和結合をその構造内に豊富に持つことから太陽光線曝露により酸化されることはよく知られている。脂質過酸化反応の過程においてアルデヒド化合物が生成されることはよく知られている。このアルデヒド化合物は角層タンパクのアミノ基と反応することによりタンパクを酸化修飾しカルボニルタンパク (CP) を生成する。実は、夏期の露光部皮膚の角層には多くのCPが存在する。この角層内CPは皮膚の保湿機能の低下と相関することが報告されている。つまり、角層における酸化ストレスは皮膚の乾燥を誘導している可能性が考えられる。

皮膚の乾燥といえば冬期に頻繁に現れる皮膚トラブルの一つである。面白いことに角層CPは冬期にも多く存在することが報告されている。

では、皮膚の保湿機能に焦点を当てた時、角層内CPは乾燥の原因となるのか、あるいは最終生成物なのか興味があるところである。またそこに太陽光線が関係してくるとどのようなことが皮膚に起こるのであろうか。この疑問の検証の一つとして再生表皮モデルを用いた乾燥表皮モデルを作成し検討を行った結果を紹介する。

乾燥表皮モデル内部では、ROS生成の上昇を伴うCPの増加が確認され、乾燥刺激は酸化ストレスを誘導することが考えられる。一方、豚皮膚表面よりアルデヒドを処理し角層CPを生成させると皮膚保湿機能の低下が確認されている。

さらに、CPへBLを照射すると光増感反応を引き起こしROSが生成されることが確認されている。

この結果を総合的に考察すると以下のような説が構築される。表皮は乾燥するとROS生成を上昇させ細胞内タンパクを酸化修飾しCPを生成させる。CPは表皮分化に伴い角層に存在し、この角層へBLが当たると新たなROS生成に伴うCPの生成が誘導される。これは皮膚保湿低下における酸化ストレスのループの存在を示している。

水による角層構造の変化と機能への影響

岩井 一郎

(株式会社サティス製薬)

Water influences on the structure and the function of stratum corneum.

Ichiro Iwai

(Saticine Medical Co., Ltd.)

肌荒れした皮膚の最外層である角層にスキンケア製品を適用すると、肌が潤った状態に改善される。乾いた肌に水を与えているのだから肌が潤うのは当然のように感じられるかもしれない。しかし、肌に適用された水そのものは速やかに蒸散、あるいは体内に吸収されてしまうため、角層を潤わせ続けることはできない。砂漠に水を散布した後、砂が水を湛えているとしたら、それは緑が大地をカバーし、水を保持する能力や水の蒸散が抑えられる質的な変化が起きたと考えるのが普通だろう。この例えから言えば、スキンケア製品は何らかのメカニズムにより、水を蓄えやすい状態に角層を変化させていると考えられる。

もちろん、そのような肌の質的な変化は水以外の保湿剤や油分によるものかもしれない。であるなら、スキンケア製品に“余計な”水が含まれている理由は使い心地以外にあるのだろうか。経験的に言えば、相当の水が含まれているスキンケア製品の方が肌への改善効果は高い。この事は、スキンケア製品の主成分である水自体も、角層に影響を与え、肌機能の改善に一役買っていることを暗示している。そしてスキンケア前後において最もダイナミックに変化する角層成分は水であるという事実からも、角層機能に及ぼす水の影響は重要であると推測される。それにもかかわらず、水の出入りが角層に及ぼす影響について関心が持たれることは少なかった。そこで、複数の手法を通じてドライな角層とウェットな角層を観察した知見についてここでまとめて紹介する。

角層を水和させるとケラチン線維束の間に水が浸透し、角層は厚くなり、タンパク質・脂質密度が低下した。続く水分の放出に伴って角層は密度が高く、かつ、厚みが薄い状態に濃縮されていった。水和角層からの水分放出に従い、細胞間脂質が密に充填され、バリア機能は向上した。同様に、水分放出に伴って角層透明度が増加することから、ケラチン線維が密に秩序立って整列することが示唆された。このような細胞間脂質とケラチン線維の変化は、ゆっくり水分放出させた角層の方が顕著だった。これらより、細胞間脂質やケラチン線維といった角層成分を、水分放出プロセスそのものが密に秩序立てており、その作用はゆっくりとした水分放出速度の方が、効率が良いことが示唆された。不透明でバリア機能の低い角層に対して、水をしっかり浸透させ、続いてゆっくりと水分放出させると、角層は透明でバリア機能の高い状態に修復された。角層を折り曲げると、力学的なダメージを受けた部分が不透明な外観に変化する。この角層に対して水を浸透させてからゆっくり水分を放出させると、ダメージを受けた部分が透明に回復した。これらより、水は細胞間脂質やケラチン線維などの角層成分の空間的な位置に強い影響を与え、バリア機能を自在に操っている要因であると考えられる。

ラウンドテーブルセッション1「経皮適用製剤技術の発展における薬剤学と化粧品科学の相乗的効果を考える」

ヒアルロン酸を経皮吸収させる新剤形

徳留 嘉寛

(城西大学 薬学部)

New formulation for transdermal drug delivery of hyaluronic acid

Yoshihiro Tokudome

(Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences)

ヒアルロン酸 (HA) はN-アセチル-D-グルコサミンとグルクロン酸からなる分子量100万にもなる水溶性の高分子多糖である。約50%が皮膚に存在しており、皮膚内での多くは真皮に存在し、皮膚の保湿に重要な役割をしている。皮膚中のHAは様々な要因で減少することが知られており、その代表例としては加齢や紫外線暴露によるものが挙げられる。皮膚中のHAの減少は真皮性シワの原因になりうるので減少したHAを補充することは重要である。一般に、化合物の経皮吸収は分子量と脂溶性に大きく制御される。脂溶性で500 Da以下の化合物は経皮吸収に対しては有利とされている。HAは水溶性が高く、分子量が100万にもおよぶので、HAを皮膚内に送達することは困難とされる。減少したHAを補充するために、美容医療や整形外科領域などではヒアルロン酸を皮膚内に直接注入する治療が用いられている。患者のQOL (Quality of life) を考えると、より良い剤形(投与方法)が望まれる。そこで、演者らは皮膚中にHAを送達する方法として分子量120万のHAをポリイオンコンプレックス法 (PIC) により粒子化 (HANP) し、その皮膚浸透性や、有用性を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

平均分子量120万のヒアルロン酸をPIC法でヒアルロン酸ナノ粒子を調製した。HANPの物性値は、ゼータサイザナノを用いて求めた。*In vitro*での評価は蛍光ラベル化HAを粒子化したものを用いて、改良型フランツセルで行なった。*In vivo*での評価は紫外線照射マウスにHANPを塗布し、その後のバリア機能を測定することで評価した。

PICにより作成したHANPの粒子径は約100 nm、ゼータ電位は約-30 mVであった。蛍光標識HAでナノ粒子を調製し、その乳化物をマウス摘出皮膚に適用した。一定時間経過後に皮膚中の蛍光HAを観察した。HAナノ粒子乳化剤適用群で、HA由来の蛍光が皮膚深部にまで浸透している画像が得られた。皮膚中の蛍光HAナノ粒子を蛍光HPLCで定量したところ、HAナノ粒子乳化剤群で、皮膚中の蛍光HA量は有意に高い値を示した。さらに、紫外線照射マウスにHAナノ粒子を連続塗布したところ、未塗布群 (水塗布群)、非粒子化HA群ではTEWLに変化は認められず、バリアは大きく破壊されたままであった。一方、HAナノ粒子適用群では有意にTEWLは改善し、バリア機能は回復し、HAナノ粒子は非粒子化HAと比較し、効率的にHAが皮膚中に送達されることで、有用性が増していることが示唆された。

本研究では、皮膚中に生理活性物質を送達するための製剤設計を薬剤学的な観点で検討し、さらに、その有効性を紫外線照射動物を用いて検討した。薬剤学と化粧品科学的な観点で総合的に検討することも有用であることが示唆された。

以上、これまで経皮吸収の分野では500 Daを超える化合物の皮膚浸透は困難とされているが、これを大幅に改善することが示唆される本技術は、医薬品や化粧品に応用可能と思われ、さらに薬剤学的な観点では製剤設計を、化粧品科学的な観点では、皮膚中でのHAの存在様式や分子生物学的な作用の詳細などを行うことも考えている。

● ラウンドテーブルセッション2 ●

製剤処方検討に最適な実験動物を考える ～Dog or other animals?

5月31日(木)
9:15～11:15

第2会場

オーガナイザー: 近藤 啓(静岡県立大学)
山下 伸二(摂南大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

現在まで、多くの企業において経口剤の処方検討にはイヌが繁用されてきた。その最大の理由は、ヒト臨床試験で用いる製剤と同じサイズの製剤の投与が可能となるためであるが、イヌとヒトにおける消化管内での製剤の挙動や、製剤からの薬物吸収性は必ずしも一致しないことが知られている。そのため、イヌにおいて良好な吸収プロファイルが得られた場合でも、ヒト試験に進む際には一定のリスクを伴うことになる。一方、イヌに代わる製剤試験用の動物種として、サルやミニブタなどが検討されてきたが、いずれも一長一短であり、ヒトを反映する最適な動物種とは言い難い。本セッションでは、これまで蓄積されてきた科学的・経験的な情報に基づき、製剤処方検討における動物試験の在り方を考えるとともに、in silico技術の併用による効率的な製剤開発についても議論を行う。

ラウンドテーブルセッション2「製剤処方検討に最適な実験動物を考える～Dog or other animals?」

In silico M&S技術と動物実験に基づく経口投与製剤の設計

○室 篤志、上林 敦

(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

Oral formulation development based on in silico M&S and animal study

○Atsushi Muro, Atsushi Kambayashi

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

医薬品開発において、第1相臨床試験から第3相臨床試験、承認、市販等、開発段階ごとの目的に応じた製剤を供給することは製剤部門の重要な役割のひとつである。製剤が満たすべき性能は製造性、安定性など多岐に渡るが、とりわけ経口吸収性は医薬品の有効性と安全性に直接寄与することから、高い予測精度や適した評価系の開発が求められる。忍容性を評価する第1相臨床試験では、用量依存的な吸収が必要となる。特に難溶性化合物の場合、処方ごとの経口吸収性をProspectiveに予測し、目標の暴露量が得られる製剤を選択することが望まれる。開発ステージが進むにつれ、商用生産を見据え剤形や処方を変更する場合もある。この場合は、前相の臨床試験製剤の*in vivo*性能を正しく理解した上で、人での経口吸収性を予測しながら目的とする製剤プロファイル(TPP)を満たす製剤を設計していくことが求められる。検証的臨床試験後に剤形や処方を変更する際は、ほとんどの場合、生物学的同等性を取得可能な製剤を設計する必要があり、主薬の物理化学的な性質に加え、ヒト消化管の生理学的ばらつき等も考慮に入れながら、製剤性能を予測することが重要である。このように、開発期間を通して、製剤の経口吸収性の把握は製剤設計、臨床開発の鍵となる。

製剤の経口吸収性の評価手法としては、これまでに*In vitro*溶出試験、大動物を用いた薬物動態試験、*In silico*シミュレーション等、様々な方法論が報告されている。*In vitro*溶出試験により製剤の分散、溶解を簡便に評価することができる。一方、経口吸収性の定量的予測においては、製剤の分散、溶解のみならず主薬の膜透過性を踏まえた評価が必要となることから、*In vitro*溶出試験に加え、動物を用いた薬物動態試験、*In silico*シミュレーションによる評価が行われる。実際、大動物実験モデルを用いた経口投与製剤の吸収予測や、*In silico*シミュレーションモデルに関する報告が多くされている。しかしながら、開発化合物や製剤の物理化学的特性は多岐に渡るため、全ての製剤・剤形変更に対して精度良く経口吸収性を予測することは困難である。その一因として、ヒトと動物の消化管生理学的な差が挙げられる。また、*In silico*シミュレーションはヒトの消化管生理を意識した数理モデルやパラメーターを使用できるメリットはあるものの、吸収過程における生理学的・物理化学的現象の全てを正確に反映している確証はなく、モデルに組み込めていない現象が関与している可能性もある。経口吸収性予測の精度向上のためには、化合物・製剤の物性に応じ、適切なモデル・実験条件を選択することが重要である。

上記の状況を踏まえ、弊社では主にイヌを用いた薬物動態試験と、Biorelevant dissolutionに基づく*In silico* PKシミュレーションを相補的に活用することにより、経口固形製剤の吸収性を予測している。本講演では、上記経口吸収性予測アプローチを紹介するとともに、イヌとヒトの生理学的な特徴を理解し、イヌからヒトへの経口吸収性予測の精度を向上させる手法について議論したい。

ラウンドテーブルセッション2「製剤処方検討に最適な実験動物を考える～Dog or other animals?」

製剤開発のための動物実験法～イヌの胃酸度調整法の新提案～

村野 美佳

(大日本住友製薬株式会社 技術研究本部 製剤研究所)

Animal Experimental Methods for Pharmaceutical Development—New Proposal for Gastric Acidity Control in Dogs

Mika Murano

(Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)

経口製剤の製剤化検討において、製剤が生体内で目的に沿った吸収挙動を示すか否かを確認するため、多くの製剤研究者は動物によるバイオアベイラビリティ試験を拠り所としている。しかし、動物の結果がヒトの結果に反映されない場合も多く、動物の結果は信頼できないとしばしば議論になる。一方、in silico技術を活用したin silico薬物動態研究が急速に進展しており、消化管内における薬物そのものの吸収過程を予測するモデルが次々と開発されている。消化管吸収における薬物の溶解性、膜透過性、薬物代謝などの特性を統合して解析されるin silico予測解析の精度は高い水準に到達してきているといえる。しかしながら、「製剤」は原薬に意図した機能を付与した「構成物」であり、製剤設計へのin silico技術の応用という観点では未だ十分とは言い難く、in vivo試験による検証が必要と考えられている。

経口製剤の処方設計における動物試験には、取り扱いが簡便でヒトと同じ大きさ、剤形をそのまま投与できるイヌ(ビーグル犬)が最も汎用されてきている。製剤の薬物吸収は、最初に曝される胃内環境によって左右される。絶食条件下のイヌの胃内pHは、日内、日間のいずれにおいても変動が大きいことが知られ、個体内、個体間の変動要因となっている。これらの問題を解決するため、胃酸度コントロール法が検討、提案され、pH依存的な溶解性が吸収に与える影響に関する研究が多数報告されている。このように多くの研究者が経口製剤のin vivo評価系としてイヌを活用しているにも関わらず、未だに動物試験の結果に対して種差の障壁が解決できないという声も多い。イヌとヒトの解剖学的、生理学的要素を比較すると、形状、容積、胃排出時間、胃内圧力、胃粘液成分の違いはあるが、生体内での製剤からの薬物の溶出を支配する環境は現在あるどのような溶出試験装置よりもヒトに近いと言える。先に述べたように、薬剤投与によって胃液pHを酸性や中性にコントロールする方法は確立されている。しかしながら、製剤機能や剤形、服用方法の違いなどを比較し、わずかな製剤間の吸収の差を検出するには、胃液pHのコントロールだけでは十分とは言い難い。

製剤が胃内で崩壊し、薬物が溶解して胃から小腸へ排出される連続的な移動の過程で、胃内を通過するときの胃内容物、胃液量、胃排出速度が薬物の吸収に大きく影響を及ぼす可能性があることは容易に推測される。例えば、錠剤が胃内で崩壊後、錠剤成分からの薬物の溶出が遅ければ、幽門部に到達した薬物が未溶解のまま小腸へ排出されることも考えられる。また、空腹条件で前日から絶食を行った場合でも、絶食時間によっては胃に内容物が残存していることがある。実際に、胃酸度調整後のイヌの胃液を回収すると、胃酸(主に塩酸)の他に胃粘液(ムチンを主成分とする高粘度の粘液)、残餌、食糞が確認されたことがあった。胃内残留物のpHはいずれも高く、たとえ胃酸分泌が促進されたとしても、製剤は不均一な胃内pH環境に曝されることになる。薬剤投与による胃酸度調整法では、胃酸の分泌促進だけを達成できるものであり、他の胃内環境の変動要因を考慮しない評価系といわざるを得ない。

これらの課題を解決するために、我々は新しい胃酸度調整法を考案した。胃酸度を酸性にするという観点だけではなく、理想的な空腹条件を目指した。すなわち、空腹の胃内には残留物がなく、胃内容量は投与時に設定した投与水量であること、投与直前の胃内pHの確認ができ、さらに胃排出は投与時期に依らず動物固有の生体リズムを再現できる方法が理想的な空腹条件と考えた。胃内残留物は、水投与の刺激により胃の収縮運動を促して自然な胃排出で除去する方法を採用した。水投与の刺激は、胃の収縮運動とともに胃酸分泌も促進する。この胃酸度調整法により、種々の製剤を投与して比較したとき、再現性の高い結果が得られた。

我々が提案する胃酸度調整法は、水投与後の胃酸分泌による胃酸コントロールだけではなく、動物試験の精度そのものの向上が期待できる手法である。本セッションでは、本手法の詳細な条件についても紹介する。

● ラウンドテーブルセッション3 ●

経口吸収研究の未来予想図 ~Keep Running & Challenging~

5月31日(木)
9:15~11:15

第2会場

オーガナイザー:片岡 誠(摂南大学)
亀井 敬泰(神戸学院大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

現在、生理活性ペプチドなどの生物学的医薬品の投与ルートは非経口が主流であるが、QOL等の観点から経口製剤化が望ましいと考えられる。しかしながら、そのような医薬品が有する潜在的な問題(生体膜透過性や消化管内での安定性等)により経口投与製剤化には高いハードルが存在している。そこで本ラウンドテーブルでは、経口吸収研究の未来予想図と題して、当該分野に関する経口吸収研究の今後について現状と最新の研究を交えて活発な議論を交わしたい。なお、若手研究者だけでなく、これまで多くの経験を有しているシニア研究者の方々にもご参加願いたい。また、薬物動態学/製剤学を含めて様々な視点から討論したい。

ラウンドテーブルセッション3「経口吸収研究の未来予想図 ～Keep Running & Challenging～」

タンパク質・ペプチド薬物の経口吸収促進戦略

亀井 敬泰

(神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室)

Strategies for oral delivery of biopharmaceuticals using the absorption enhancers

Noriyasu Kamei

(Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

近年の薬物治療において、ペプチドやタンパク質等の生理活性高分子薬物（バイオ薬物）の寄与が益々大きくなっている。特にこの十数年の間に、がんや免疫疾患に対する抗体医薬品の品目は飛躍的に増加し、売上高を見ても医薬品全体のうちの上位を占めていることから、薬物治療におけるそれらの重要性は着実に大きくなっている。一方、バイオ医薬品による治療効果は大きいものの、それらの投与方法は静脈内や皮下等の注射による侵襲的な経路に制限されている。そのため、バイオ医薬品を使用する患者のQOLを向上するためには、それらの非侵襲的投与製剤（特に経口製剤）の実用化が求められる。

バイオ医薬品の経口製剤化を妨げる要因として、それらが消化管管腔あるいは粘膜組織中で分解され速やかに消失すること、また消化管粘膜上皮層における透過性が薬物の分子量等に依存して制限されることが挙げられる。これに対し近年では、バイオ薬物の高い生理活性や標的特異性を保持しながら、粘膜透過における分子量制限を軽減させた中分子ペプチド創薬が注目されている。既存のバイオ薬物の中分子アナログ化により、治療効果を増強するとともに粘膜透過性の低さを克服することができれば、経口あるいは経粘膜投与製剤化の可能性を拡大できると期待される。しかし、中分子ペプチド構造を有する薬物のうち経口吸収可能なものは環状化した特殊構造を有するごく一部に限られ、分子量1000程度のペプチド薬物であってもバイオアベイラビリティは1%にも満たないのが実状である(1,2)。すなわち、バイオ薬物の経口製剤化のためには、粘膜透過促進剤の併用や膜透過性素子による構造修飾等を駆使した吸収改善戦略を確立することが必要である。

代表的な粘膜透過促進剤として、中鎖脂肪酸、キレート剤、胆汁酸、脂肪酸エステル等が過去に見出されてきた。代表的な中鎖脂肪酸であるカプリン酸(C10)をはじめ、これら粘膜透過促進剤の多くは、FDAに認められたGRAS (Generally Recognized As Safe) 添加物であり、安全性の高い素材であるとみなされている。しかしながら、C10等によるバイオ薬物の上皮細胞透過性の亢進作用は、細胞間隙の開口作用や上皮細胞の脂質膜の流動化に起因し、一時的ではあるものの粘膜の有する生体防御機構を破綻させる恐れがあることから、その有効性と安全性のバランスを正しく判断することが課題である(3)。

当研究室では、オリゴアルギニンやpenetratinに代表される細胞膜透過ペプチド (Cell-penetrating peptides: CPPs) やそれらの構成成分である塩基性もしくは疎水性アミノ酸をバイオ薬物と併用投与することにより、その消化管粘膜吸収性を高める試みに着手してきた(4,5)。これらペプチドやアミノ酸を目的とするバイオ薬物に架橋する必要はなく、混合投与するのみで顕著な吸収促進作用が認められることを見出した。また、いずれも細胞間隙開口作用や細胞膜傷害作用を示すことなくバイオ薬物の吸収性を飛躍的に向上できることを明らかにした。CPPsあるいはアミノ酸の物理混合に基づく吸収促進戦略は、簡便かつ安全にバイオ薬物の経口吸収性を向上させる理想的な吸収促進剤になりうると期待している。本発表では、これまで開発されてきた種々の粘膜透過促進剤やその他の戦略の有用性と安全性を総括するとともに、当研究室の研究成果を交えながらバイオ薬物の経口製剤化研究の目指す今後の展望について議論したい。

- 1) Lewis and Richard, 2015, *Ther Deliv*, 6, 149-163.
- 2) Smart et al, 2014, *Exp Opin Drug Deliv*, 11, 1323-1335.
- 3) Krug et al, 2013, *Biomaterials*, 34, 275-282.
- 4) Nielsen et al, 2014, *J Control Release*, 189, 19-24.
- 5) Kamei et al, 2017, *Int J Pharm*, 521, 176-183.

バイオ医薬品の経口投与型DDS開発を目指した小腸透過性環状ペプチドの
同定と有効性評価

伊藤 慎悟

(熊本大学大学院 生命科学研究部(薬) 微生物薬学分野)

Identification of cyclic peptides for oral biopharmaceutical drug delivery system

Shingo Ito

(Department of Pharmaceutical Microbiology,
Faculty of Life Sciences, Kumamoto University)

経口投与は最も安全かつ簡便な投与経路である。現在、低分子医薬品では経口投与薬が汎用されているものの、ペプチド、抗体および核酸といったバイオ医薬品は小腸透過能が極めて低いため注射剤として開発され、臨床で使用されている。バイオ医薬品のなかで最も汎用されているインスリンは自己注射薬として使用されているが、注射投与への抵抗感、高齢化による自己注射手技の困難さや慢性的な注射による副作用などが問題となっている。従って、今後、インスリンを含むバイオ医薬品を経口投与製剤として服用することが患者のQOLをあげるためには必要である。経口投与型バイオ医薬品開発における大きな問題点は、バイオ医薬品は分子量が大きくかつ親水性のため、小腸を透過しないことが挙げられる。近年、バイオ医薬品の小腸透過能を改善させる方法として細胞膜透過ペプチド (CPP) が注目されている。既存のCPPとしてカチオン性アミノ酸に富むペプチドやそれに加えて疎水性アミノ酸を含む両親媒性のペプチドの2つのタイプが知られており、これらによる高分子化合物の細胞内内在化は高い。しかし、バイオ医薬品の小腸吸収促進において求められるCPPの特性は「小腸を透過する」ことである。すなわち、細胞内内在化だけでなく、内在化後の細胞内移行および細胞外排出の過程を促進させることが必須である。そこで私達は標的親和性と安定性に優れる環状ペプチドを提示するphage libraryと医薬品のヒト小腸吸収予測に用いられるヒト小腸上皮モデル細胞であるCaco-2細胞透過実験を組み合わせて、ヒト小腸を透過する環状ペプチドの同定を行うこととした (図1)。その結果、ヒト小腸透過性環状ペプチドを3種類同定した (J Control Release 2017, Yamaguchi et. al.)。特にDNPGNET (DNPペプチド) は既存のCPPとは異なり、塩基性アミノ酸を含有していなかった。Caco-2細胞輸送解析から、DNPペプチド提示phage (DNP-phage) は密着結合を減少させずにマクロピノサイトーシスを惹起する分子を介した飽和性輸送機構を介して透過することを見出した。また、in situ closed loop法による小腸吸収性を検討した結果、DNP-phageはin vivoマウス小腸を透過することが分かった。従って、DNPペプチドは小腸透過を促進させる安全性の高い有望な新規CPPであることが示唆された。次に、DNPペプチドによるインスリンの小腸吸収促進効果を検討したところ、DNPペプチドとインスリンをマウス小腸内へ共投与することによって、門脈血から投与したインスリンが検出され、血糖値の低下が観察された。また、DNPペプチドとインスリンを経口投与によって共投与したところ、血糖値の低下が観察された。以上の結果から、DNPペプチドはバイオ医薬品の小腸透過を促進させるCPPとして有望であり、経口投与型DDS開発への応用が期待される。

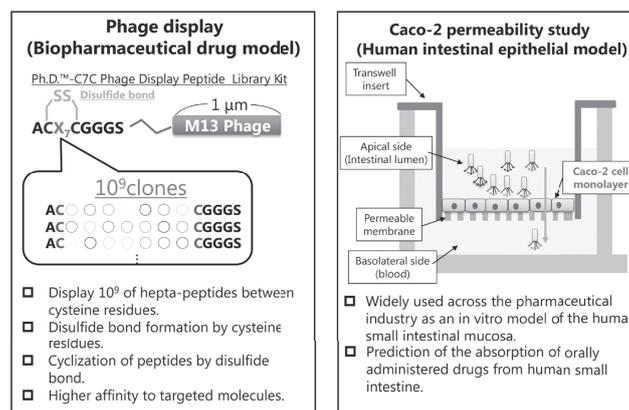


図1. 新規小腸透過環状ペプチドの同定戦略

微粒子キャリアによる高分子医薬の経口デリバリー

○田原 耕平、竹内 洋文

(岐阜薬科大学)

Drug nanocarriers for oral delivery of macromolecules

○Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

(Gifu Pharmaceutical University)

リポソームや高分子微粒子など微粒子キャリアはEPR効果に代表されるターゲティング以外にも、封入薬物の保護(安定化)や徐放化などが可能である。微粒子キャリアは比表面積が比較的大きく、生体内で組織や細胞と相互作用するため、粘膜付着製剤としての応用や薬物の細胞内デリバリーにも利用が可能である。我々は経粘膜投与からの吸収性改善のために微粒子キャリアが利用できることに着目し、研究を続けている。特に最も利便性の良い経口投与における消化管でのペプチド吸収性改善を目指し、リポソームや高分子微粒子の経口投与製剤化を試みてきた。その研究過程で、微粒子キャリアの粒子径をサブミクロンオーダーに制御し、さらに粘膜付着性ポリマーで表面修飾することにより、薬理効果が飛躍的に持続し、またその粒子の消化管粘膜への侵入挙動を明らかにした。

微粒子キャリアを用いてインスリンに代表されるペプチド医薬を経口投与製剤化する試みは、1970年代から報告があるが、未だ実用化には至っていない。消化管は蠕動運動などダイナミックな動きを繰り返しているため、微粒子キャリアが確実に消化管に滞留するとは限らず、タイミングが悪ければキャリアが消化管から速やかに排泄されてしまう。そこで我々は、消化管内挙動を人工的に制御できるリポソームの設計を目指し、リポソーム表面をポリマーで表面修飾し、粘膜付着機能を賦与することを試みた。粘膜付着によりリポソームの消化管滞留時間が増大し、その結果、薬物吸収性が向上することが期待できる。粘膜付着性を持つ生分解性ポリマーにはキトサンなどが知られている。キトサン溶液とアニオン性(対電荷)リポソームを混合することにより、リポソーム表面をキトサンで修飾できることを明らかにした。次に、モデルペプチド(インスリンまたはカルシトニン)をリポソームに封入し、粘膜付着性能を有するキトサン修飾リポソームの効果を調べた。ラットに経口投与後の薬理効果を指標にして調べた結果、いずれの場合も効果の増大、延長が認められた。

蛍光標識微粒子キャリアを用いた*in vivo*イメージングによる結果などを踏まえると、表面修飾リポソームによる吸収改善メカニズムは以下のように推定される。経口投与後、ペプチドを封入したリポソームは、分解酵素からペプチドを保護し、腸管の吸収部位付近に到達する。腸管内において粘液層は異物粒子の大きな障壁であるが、キトサン修飾リポソームでは表面のキトサンが粘液ムチン層と相互作用をするため、ムチンのマトリクス内に取り込まれ滞留時間が延長する。リポソームに内封されたペプチドは粒子の消化管滞留中に放出され、粘膜近傍での薬物濃度が高まり、受動的に吸収されると推定される。キトサンのタイトジャンクション開口作用も吸収性の向上の一因であると考察している。

上述のペプチド性薬物の経口投与製剤化は消化管からの全身吸収が目的であるが、経口デリバリーにおける粘膜付着性微粒子キャリアの特性は、核酸医薬の大腸局所デリバリーにも応用できることを明らかにしている。

● ラウンドテーブルセッション4 ●

核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略と レギュラトリーサイエンスについて考える

5月31日(木)
16:30~18:30

第3会場

オーガナイザー:石原 比呂之(エーザイ(株))
井上 貴雄(国立医薬品食品衛生研究所)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

DDSを活用した核酸医薬誕生の黎明期を迎えている現在、日本が世界に伍して優れた核酸医薬を創出していくためには産官学が集って課題を共有し連携を推進することが肝要です。DDS製剤臨床応用FGと核酸・遺伝子医薬FGは、核酸・遺伝子医薬の実用化と開発環境の改善の推進を意図した合同シンポジウムなどを実施してきました。本セッションは、核酸医薬ならびにそのDDS技術に関する最新の開発動向、さらには品質・安全性評価の整備に資するレギュラトリーサイエンスに関する話題提供を通じて、核酸・遺伝子医薬の臨床応用を更に推進する上での課題を整理し、その解決に向けた議論の場を提供することを目的とします。

ラウンドテーブルセッション4「核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える」

核酸医薬開発の現状と趣旨説明

石原 比呂之

(エーザイ株式会社 ナノメディスン研究室)

Current Situation in the Development of Nucleic Acid Medicine

Hiroshi Ishihara

(Nanomedicine Research, Eisai Co., Ltd.)

トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの治療薬として開発されてきたsiRNA搭載脂質ナノ粒子製剤Patisiranについて、昨年末にFDAおよびEMAへの承認申請と迅速審査指定が発表された。これらナノ粒子製剤のみならず、糖誘導体コンジュゲートの臨床における有用性の評価が進展しており、現在、DDS技術を活用した核酸医薬誕生の黎明期を迎えている。これまでDDS製剤臨床応用FGと核酸・遺伝子医薬FGは、核酸・遺伝子医薬の実用化と開発環境の改善の推進を意図したいくつかの合同シンポジウムを企画・実施し、核酸医薬の創製を担う方々による情報提供と議論の機会を提供してきた。今後、日本が世界に伍して優れた核酸医薬を創出していくためには、産官学が集って議論を継続し、連携を推進することが肝要であろう。本ラウンドテーブルにおいて、核酸医薬の品質、有効性、安全性に関するレギュラトリーサイエンスの進展やDDS技術を活用した核酸医薬開発状況に関する話題を提供し、現状の課題とその解決策に関する議論を共有することが、国内の核酸医薬創製の進展の一助となることを期待する。そのスタートにあたり、両FGの協力活動の紹介とDDS技術を活用した核酸医薬の研究開発状況をお伝えし、闊達な議論の呼び水としたい。

核酸医薬品の開発動向と課題

井上 貴雄

(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第2室(核酸医薬室))

Development trends of Oligonucleotide therapeutics

Takao Inoue

(National Institute of Health Sciences)

アンチセンス、siRNAに代表される核酸医薬は、抗体医薬に続く次世代医薬品として注目を集めている。現在、製薬業界では創薬ターゲットの枯渇が問題となっているが、核酸医薬は新たな創薬対象である「RNA」をターゲットにできる点が大きな特色である。核酸医薬の標的となるRNAはpre-mRNA、mRNAに留まらず、近年、機能解明が進んでいる非コードRNAも対象であり、RNA研究の進展と共に今後、創薬ターゲットが拡大していくと考えられる。これまで核酸医薬は生体内における易分解性等の問題が指摘されていたが、修飾核酸技術やDDS技術が進展したことから、安定で有効性の高い候補品が次々と開発されている。核酸医薬品は抗体医薬品と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で、低分子医薬品と同じく化学合成により製造することができる。また、薬効本体が核酸モノマーを連結したオリゴ核酸で構成されるという共通の特徴を有すること、有効性の高いオリゴ核酸配列のスクリーニングが低分子医薬品と比較して容易であることなどから、ひとつのプラットフォームが完成すれば短期間のうちに新薬が誕生すると考えられている。

核酸医薬品は実用例が少ないことが長らく指摘されてきたが、2013年には3番目の核酸医薬品となるKynamro、さらに、2016年には2つの核酸医薬品 (Exondys 51, Spinraza) が相次いで承認され、ここにきて勢いを増している(いずれもアンチセンス医薬)。Phase3の段階にある候補品も20程度存在し、特に難治性疾患・希少疾患を中心に今後も実用化が進むと考えられる。

以上のように開発が大きく進展している核酸医薬であるが、核酸医薬に特化したガイドラインは国内外で存在しておらず、規制当局が既存のガイドラインを参考にしながら個別に対応しているのが現状である。この背景から、核酸医薬の性質を考慮した品質・安全性評価法の開発、審査指針の根拠となる科学データの取得、核酸医薬ガイドラインの策定など、核酸医薬の開発環境を整備するレギュラトリーサイエンス研究の重要性が指摘されている。本発表では核酸医薬の開発状況を概説すると共に、核酸医薬に特有の品質・安全性評価の考え方などレギュラトリーサイエンスに関する話題を提供したい。

ラウンドテーブルセッション4「核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える」

企業における核酸医薬デリバリー技術研究の変遷と今後について

菊池 寛

(エーザイ株式会社 筑波研究所)

History and future outlook of the nucleic acid delivery research from the viewpoint of industry

Hiroshi Kikuchi

(Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.)

演者が前職時代にリポソーム研究を始めたのは1981年である。今でこそ、リポソーム医薬品は世界で18品目が上市されているが、当時は夢の製剤と言われ、実用化は不可能であろうと思われていた。我々は、1)“確実な器”創り(製剤工学的問題点の解決)、2)“製剤としての器”創り(種々薬物での有用性検証)、3)“生きた器”創り(パッシブ・アクティブターゲティングの試み)という流れで研究を推進したが、その過程で独自処方・製法のドキシソルビシン封入リポソーム製剤(開発コード:DV-7929)を開発した。DV-7929はヒト臨床試験直前の段階まで進んだが、1992年に残念ながら種々の事情によりドロップしてしまった。

失意のどん底にいた演者に声をかけてくれたのが、当時の新薬研究所・安孫子雍史所長(後に第一製薬・副社長)であった。「菊池君にリポソーム研究をしてもらっているのは、近い将来きっと来るであろう遺伝子や核酸の医薬品の時代のためである。リポソームは細胞(生体膜)成分で構成されるDDSであり、単独では細胞内導入が不可能な遺伝子や核酸のデリバリーにはリポソームが最適だと思っている。長い目で研究を続けてほしい。」と勇気づけられた。演者はその後、米国に1年間留学(1993年~1994年)したが、帰国前の2カ月間は武者修行で製薬企業(ファイザー、グラクソ(現GSK))、ベンチャー企業(GeneMedicine)、大学等を訪問し、講演と討論を行った。その講演で自分のリポソーム技術を紹介すると、必ず「遺伝子導入用のカチオニックリポソームを持っているか?」との質問が帰ってきた。1990年に米国ではウイルスを用いた遺伝子治療が始まっていたが、この時すでに米国ではベクターとして非ウイルスを用いる機運が高まっていたといえよう。

1995年に日本で初めて北海道大学でADA(adenosine deaminase)欠損症小児患者に対してレトロウイルスを用いた遺伝子治療が施された。当時、ベクターとしてウイルスを用いる特許のほとんどが欧米企業により押さえられていたが、非ウイルスベクターはまだ入り込む余地が残っている状況であった。演者らはこの年に、国からの要請もあり国産の遺伝子治療用リポソームの開発を新潟大学医学部産科婦人科と共同で開始した。我々にとっては、まさに4)“未来の器”創りが始まった。数年間にわたる300以上の処方スクリーニングにより、ヒト卵巣がん細胞移植ヌードマウスの系で明らかに抗腫瘍効果と延命効果を示す独自処方確立し、特許出願も行った。しかしながら、米国におけるウイルス由来の死亡事故などもあって、2000年代初頭は世界の遺伝子治療研究そのものが下火になりつつあり、それ以後の開発は断念せざるを得なかった。そのような状況であったにもかかわらず、会社からは「この遺伝子導入技術は近い将来必ず生かせる時が来るので、研究を辞める必要は無い。それまで細く長く研究を続けてほしい。」との指示を受けた。

その後のRNA干渉の発見(2006年ノーベル賞)によって、遺伝子・核酸医薬品の研究開発が再燃した(近年、ウイルスを用いた遺伝子治療薬が続々と欧米で承認されていることも特記される)。演者も再度社内プロジェクトを起ち上げ、siRNA導入用の新たなリポソーム処方を開発し、試薬としても発売した(2006年)。その後の10年間は、細胞内導入活性がより高く、細胞障害性の無い処方(3級アミンを有し、pKa 6.5前後のカチオン性脂質が良いことがカナダのPieter Cullis教授らにより開示された)開発に世界の研究はシフトしており、2018年にはAlnylam社のRNAi治療薬Patisiranが欧米でいよいよ承認される見込みである。また、生体内の天然のリポソームともいえるエクソソーム研究も盛んになっており、こちらへの期待も大きい。核酸医薬は抗体医薬に続く次世代医薬と言われているが、その実用化のためには、核酸のデリバリー技術の開発が欠かせない。

● ラウンドテーブルセッション5 ●

溶けたらいいってものではない!

**難水溶性薬物の経口吸収改善を確実に達成するための
製剤設計と吸収予測**

**6月1日(金)
9:15~11:15**

第3会場

オーガナイザー:川上 亘作(物質・材料研究機構)
鈴木 恭介(第一三共RDノバーレ(株))

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

難水溶性薬物の経口吸収改善には過飽和溶解の利用が極めて有効であることから、本分野における最近の研究進展は目覚ましい。一方で、企業の開発現場においては溶出試験と経口吸収性に相関が認められない例が多く、先進的な研究成果の開発研究への反映が急務と言える。本RTでは過飽和溶解に関する最近の理解をふまえ、いかにそのような知見を製剤開発に活かすかを議論する。なお本発表内容には立命館大学が主催する創剤研究コンソーシアムの活動にて得られた成果の一部を含み、複数の製薬企業が共通の問題解決を目指して連携するコンソーシアム研究の有効性についても触れる。

過飽和溶液中における液液相分離現象について

及川 倫徳

(沢井製薬株式会社 製剤研究部)

Summary of Liquid-Liquid Phase Separation at Supersaturated Solution

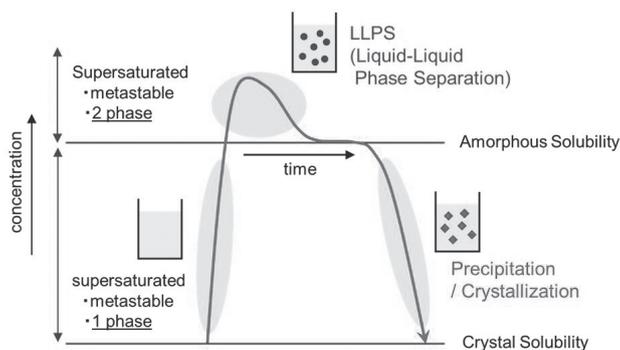
Michinori Oikawa

(Pharmaceutical Development Department, Sawai Pharmaceutical Co.,Ltd.)

近年の医薬品開発過程において、パイプラインの60～70%がBCSクラスIIに該当すると言われている。これら化合物は高い膜透過性を示す一方、溶解度が低いため主な吸収部位となる小腸においていかに必要な薬物濃度を達成するかが重要となる。溶解性改善のための手法は種々報告されているが、そのうち固体分散体においては、その溶液中において薬物の固有溶解度を越えた過飽和濃度を形成することが知られている。このような高い過飽和濃度を、小腸を中心としたヒト消化管内部でも達成できれば、実際のヒト試験においてもCmaxあるいはAUCの改善効果が期待できると考えられる。一方、ヒト消化管内部において過飽和濃度を形成する可能性があるのは固体分散体のような場合だけとは限らない。BCSクラスIIbに該当するような塩基性化合物、特にpKaを4～6付近にもつ薬物は、体内に投与された後、胃内部において速やかに溶解するが、小腸へと移行する過程で消化管内pHが上昇し、継時的に薬物溶解度が低下する。その溶解度が前後する過程で瞬間的または一時的な過飽和状態が形成され、薬物溶解度の低下とともに薬物自体の析出が起り、最終的には固有溶解度まで低下すると考えられる。

これまで過飽和溶液はあくまで薬物の固有溶解度を越えた濃度溶液そのものとして認識されてきたが、その詳細については十分な知見が無かった。近年、過飽和溶液のリアルタイムな物性変化を捉える試みが行われている。この検討の一環で、過飽和状態に達した溶液において、ある一定濃度(Amorphous Solubilityと呼ばれる)を超えた場合、平衡状態にある溶液相から一部が溶液状態として液液相分離する現象が報告されている。この現象はLiquid-Liquid Phase Separation (LLPS)と言われており、液液相分離した相は濃縮された薬物のDropletであり一般的にはナノオーダーサイズを保持することが知られている。このような過飽和溶液中における相分離現象が近年注目されてきた背景として、相分離されたDropletが高い過飽和濃度だけでなくその過飽和維持時間の延長にも寄与する可能性があることが示されたからである。つまり、過飽和状態を維持するためのリザーバーとして関与している可能性が考えられる。このような現象がヒト体内でも生じた場合、溶液の過飽和状態が一定時間維持されるため薬物の吸収量が大きく改善される可能性が考えられる。

本ラウンドテーブルにおいては、過飽和溶液中の液液相分離現象の概略と実際に弊社で開発中の化合物において認められた事例を示し、液液相分離現象の製剤設計におけるインパクトについて議論したい。



LLPSの概念図

過飽和状態における液-液相分離と膜透過性の関係

吹上 雅文

(小野薬品工業株式会社 製剤研究部)

The Relation between Permeation and Liquid-Liquid Phase Separation in Supersaturation

Masafumi Fukiage

(ONO PHARMACEUTICAL Co., LTD PHARMACEUTICAL R&D)

担体である高分子へ化合物を非晶質状態で分散させる非晶質固体分散体（ASD：Amorphous Solid Dispersion）は、結晶の平衡溶解度よりも高い濃度で化合物を溶解させることができるため、難水溶性化合物の経口吸収改善技術として有用である。界面活性剤ミセルへの分配等により見かけの溶解度を上昇させる可溶化技術とは異なり、ASD技術は単分子状態での溶解化合物濃度を上昇させるため、高い経口吸収改善効果が期待される。ASDによる溶解濃度の上昇は、非晶質溶解度が上限であると考えられている。非晶質溶解度以上では非晶質体の粒子が発生することが報告されており、この現象は液-液相分離と呼ばれ、注目を集めている。経口吸収性改善効果という観点でみた場合、小腸上皮細胞膜の透過には単分子溶解状態の化合物のみが寄与するため、非晶質体は膜透過に直接的には貢献しない。そのため、経口吸収改善効果を予測するための第一段階として、非晶質溶解度を把握することが重要である。非晶質溶解度以上で発生する非晶質体の粒子はサブミクロン程度のサイズで存在することも報告されている。そのため、溶出試験に一般的に用いられるフィルターろ過では粒子が通過してしまい、単分子状態で溶解している化合物濃度を適切に評価できない可能性が考えられる。D/P Systemは溶解過程と膜透過過程を同時に評価可能な試験系であり、サブミクロンサイズの比較的大きな構造体の透過を制限し、非晶質体の粒子と単分子型で溶解している化合物を区別できると考えられる。そこで、過飽和状態における膜透過の関係性についてD/P Systemを用いて検討した。本発表では、この検討結果について議論させて頂きたい。

非晶質固体分散体の経口吸収予測

川上 亘作

(物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクニクス研究拠点)

Prediction of oral absorption from amorphous solid dispersions

Kohsaku Kawakami

(International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science)

溶解性が原因で経口吸収性が低い化合物を開発成功に導くべく、様々な製剤技術が利用されているが、中でも非晶質固体分散体は経口吸収改善の成功確率が高い技術と言える。しかしながら、通常製剤と比べて製造法が特殊であること、また安定性予測が難しいことなどを理由に、その採用に消極的な企業も多い。加えて、溶出試験による非晶質固体分散体の経口吸収予測については、製剤間のランク付けでさえ現状は困難であり、これも開発現場を悩ます要因となっている。

適切に設計された固体分散体が溶解するときには過飽和状態が形成されるが、それは単純な分子溶解ではなく、多くの場合濃縮相と希釈相への液液相分離を伴う。さらに固体分散体には液液界面を安定化する高分子化合物が含有されていることから、分散相は目視では認識されないほどの大きさに微細化されることがある。その物理化学に関する議論は近年活発に展開されているが、相分離が経口吸収にどのように関与するかは明らかとなっていない。それは溶出試験による経口吸収予測の困難さと大いに関連すると考えられる。

同一薬物であっても、添加する高分子種によって過飽和度やその維持時間は大きく影響を受ける。経口吸収予測のためには溶出過程における過飽和挙動を適切に把握する必要があるが、溶出曲線は相分離濃度で概ね説明できることが分かった。ただし相分離時の分散相の粒子径が非常に小さい場合には、溶出性評価時に粒子も共に定量対象となるため、粒子が定量値に含まれているかどうかの把握も重要である。経口吸収が溶解度律速となる場合には、上記の情報を十分に踏まえた溶出試験で経口吸収のランク付けは可能であり、さらには相分離濃度だけでも概ねの予測は可能であった。

なお以上の内容は、製薬企業を中心として38社が参加する立命館大学創剤研究コンソーシアムにて行った共同事業の成果であり、医薬品開発における学術連携の重要性についても少し触れる。

● ラウンドテーブルセッション6 ●

薬物相互作用・個別化医療FGの今後を問う ーフォーカスグループへの期待と課題

6月1日(金)
13:15~15:15

第3会場

オーガナイザー:米澤 淳(京都大学)
内田 信也(静岡県立大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

2009年にスタートした薬物相互作用FGは次年度(2018年度)から名称を「薬物相互作用・個別化医療FG」と変更し活動を展開する計画である。「薬物動態(または薬効)の個体間変動」を創薬や臨床においてどのように捉え対処すべきかについて、物理薬剤学と生物薬剤学、医療分野の専門家が集う薬剤学会の特色を生かし、いかなる提言ができるかについて考える機会としたい。演者として大学、臨床と企業のそれぞれの立場から、薬物相互作用と個別化医療について注目すべき点を講演してもらい、本FGへの提言を語ってもらう予定である。また本FGの構成メンバーに広く広報し、会員参加型のFGとして本FGの今後の活動について皆でディスカッションする機会としたい。

ラウンドテーブルセッション6「薬物相互作用・個別化医療FGの今後を問うーフォーカスグループへの期待と課題」

薬物相互作用・個別化医療FGに課せられた次の使命は？

前田 和哉

(東京大学大学院 薬学系研究科)

What is the next mission imposed on "Drug interaction/personalized medicine FG"?

Kazuya Maeda

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

本FGの前身にあたる「薬物相互作用FG」は、2009年1月に立ち上げられた。当時、薬物相互作用については、代謝酵素のみならずトランスポーターを介した相互作用についても徐々に事例が増え、さらには、その両方が関与する場合など速度論的にも複雑な取り扱いが求められるような相互作用事例が報告されるなど、メカニズムの多様化・複雑化とその対処について関係学会ではホットトピックの一つになりつつあった。その流れを受け、日米欧において創薬における薬物相互作用の評価方法に関するガイダンス/ガイドラインの改定作業がはじまったのもこの頃である。そこで本FGでは、産官学の研究者がそれぞれの立場で定量的な相互作用予測や臨床での取り扱いについて議論する場としての活用を目指して、数多くのシンポジウム/ラウンドテーブルを開催してきた。また、薬物相互作用を議論可能な対外的な場として、臨床試験に関わる医療従事者が主に活動する日本臨床薬理学会や薬の適正使用の最前線にいる薬剤師が主に活動する日本医療薬学会に出向いて、薬物相互作用FGとの共催シンポジウムを複数回企画してきた。

今回、薬物相互作用という狭い枠から、薬物動態・薬効/副作用の個人間変動をより広く捉えることができるFGへと発展することを目指して、「薬物相互作用・個別化医療FG」に改名した。遺伝子多型・special population等様々な内的・外的要因の変化が、どの程度の薬物動態・薬効/副作用の個人間変動を生み出すか、個々の要因の変化率が既知である際に、最終的な薬物動態・薬効/副作用の変動の定量的予測がどの程度の精度で可能であるかなど、より広い範囲での予測論の展開が期待される。それに伴い、今後この領域で求められる新しい研究トレンドとして、①新たなin vitro実験系の構築(iPS由来細胞の活用、新規培養フォーマットの活用等)による評価項目の多様化、②PBPKモデルなど数理モデルの活用による薬物動態・薬効/副作用の時空間的な定量的評価の方法論の構築、③ヒトin vivoにおける薬物動態制御分子の機能の定量的評価に資する新たな解析技術の開発(PET等イメージング技術の活用、内在性化合物の濃度変動の活用等)等が挙げられる。本講演では、これまでの薬物相互作用FGの活動を総括すると共に、新たなFGとして旗揚げするにあたって、どのような学術的話題を取り上げ、どのようなFG活動を通じて、薬物相互作用・個別化医療にアプローチすることができるかについて、将来展望を聴衆の皆さんと一緒に共有する場としたいと考えている。

臨床における薬物間相互作用と個別化医療

米澤 淳

(京都大学大学院 薬学研究科)

Drug interaction and personalized medicine in clinical practice

Atsushi Yonezawa

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

超高齢化社会の中で多剤併用が蔓延し、大きな社会的問題となっている。多くの薬物が併用される患者において、薬物相互作用の確率は格段に増す。すなわち、臨床において薬物間相互作用管理の重要性が高くなる。本フォーカスグループでは、基礎研究成果の臨床への還元と、臨床における課題情報の収集を目指して、臨床薬理学会や医療薬学会などで共催シンポジウムを開催してきた。そして、薬物間相互作用を考える上で、他の個体間変動因子を含めて考察することの重要性が判明したため、今回フォーカスグループの名称変更へと至った。

本シンポジウムでは、医療現場での薬物間相互作用の現状を紹介するとともに、演者がフォーカスグループリーダーを担当していた時の活動を振り返り、今後の活動の発展について議論したい。

薬物動態の変動要因としての疾病

山村 直敏

(第一三共株式会社 薬物動態研究所)

Disease as a variable factor of drug pharmacokinetics

Naotoshi Yamamura

(Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

薬物の吸収、分布、代謝、排泄のすべての過程が薬物動態の変動要因となりうるが、非臨床薬物動態試験、臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析を実施することで、主たる変動要因は明らかとなる。健常者とがん患者で血漿中濃度が異なる薬物があり、変動要因としての疾病を取り上げ、Disease—Drug Interactionのメカニズムと薬剤の適正使用について考察したい。

薬物相互作用に関する定量的予測の現状および今後の課題：開発化合物を例に

山崎 慎司

(Pfizer La Jolla Laboratories)

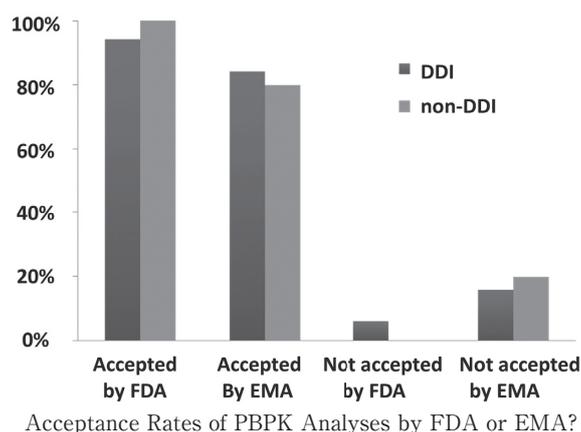
Current Status and Future Challenges in Quantitative Prediction of Drug-Drug Interactions: Case Studies of New Molecular Entities

Shinji Yamazaki

(Pfizer La Jolla Laboratories)

近年、米国食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA)、および厚生労働省が、薬物相互作用の評価に関するガイドラインを公表あるいは改訂し、生理学的薬物動態モデル (physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model) を用いた薬物相互作用の定量的な予測を医薬品の用法・用量の調整に応用することを推奨している。その結果、PBPK モデルの妥当性や治療域・安全性等の条件を満たした場合には、薬物相互作用の臨床試験を実施することなく、定量的な予測結果を添付文書に記載する例も増えており、薬物相互作用の定量的な予測は、医薬品開発において重要な役割を担ってきている。さらには、最近、FDA は PBPK モデルの解析報告書の型式・内容に関するガイドラインを、EMA は PBPK モデルの検証方法に関するガイドラインを公表し、PBPK Model に対する一定の審査基準を示した。しかしながら、これまでのところ、薬物相互作用の定量的な予測は CYP3A 酵素が関与する薬物相互作用の予測が中心であり、その他の薬物代謝酵素やトランスポーターが関与する薬物相互作用の予測は、応用例が少なく課題も多い。これらの現状を受けて、PBPK Modeling Software を開発している Simcyp の Consortium Member (25社) が、企業側の観点から PBPK モデルを用いた定量的な予測に対する見解を公表した¹。本講演では、PBPK モデルによる薬物相互作用の予測事例などを紹介し、FDA および EMA との議論を含めながら、医薬品の臨床開発における PBPK モデルを用いた定量的な予測に関する現状および今後の課題を議論する。

¹ Shebley M et al. (2018) Physiologically-Based Pharmacokinetic Model Qualification and Reporting Procedures for Regulatory Submissions: A Consortium Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* doi: 10.1002/cpt.1013.



● 薬学教育シンポジウム ●

次世代の薬剤学教員を求む

6月1日(金)
9:15~11:15

第2会場

オーガナイザー:藤田 卓也(立命館大学)
岩城 正宏(近畿大学)

【シンポジウム趣旨】

薬学教育 6 年制が始まり 10 年以上が経過し、職能教育としての薬学教育は順調に進んでいる。しかしながら、薬学研究者(薬剤学研究)の養成は周知のように大学院進学者の減少とともにだんだんと心もとないものとなり、薬剤学・製剤学・薬物動態学分野でのアカデミアを志望する学生は国公立大学を除くと本当に少ない。これは、10 年~ 20 年後の薬剤学教育者の大幅な減少を意味するものであり、この問題の解決に向けての議論は必須である。今回のシンポジウムでは、これからの薬剤学教育を担う若手教員の確保と養成に関して、国公立・私立大学の立場から何名かの教員より意見を頂き、議論を進めたい。

薬学教育シンポジウム「次世代の薬剤学教員を求む」

次世代の薬剤学教員を求む：新しい薬学教育からの薬剤学研究者を！

藤田 卓也

(立命館大学 薬学部 分子薬物動態学研究室)

We need next-generation teachers of pharmaceutical sciences and technology from a new pharmaceutical education system.

Takuya Fujita

(College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University)

薬学教育6年制が導入され、新しい教育制度のもとで育成された多くの人材が、医薬品開発、薬物治療が著しく高度化した医療現場で薬の専門家として医療チームに参画し、適正な薬物治療を実践する医療人として活躍している。来年度から実施される新たな薬学実務実習（薬学実務実習ガイドラインに準じた薬学実務実習）の導入により、一段と質の高い薬剤師の養成が進められると思われる。この新薬学教育モデル・コアカリキュラムでは、求められる基本的資質10項目の中に、「研究能力」、「教育能力」が挙げられている。もちろん学部教育の中でこうした資質の涵養が求められているわけであるが、これはできれば大学院教育の中でこそ求められるものである。

6年制薬学教育の導入以降によって、薬剤学領域のみならず他の研究領域においても薬学部での研究 activity の低下が危惧されていたのは周知の通りである。しかしながら、博士課程在籍者数を調べてみると、薬学6年制開始当初（平成18年度）における私立薬科大学（薬学部）の博士課程在籍者は363名であったのに対し、平成29年度の博士課程（4年制）在籍者数は641名、博士後期課程在籍者数は139名であり、10年前と比較して約2倍に増大している。もちろん新しい教育システムの導入で修士課程在籍者数が2,586名から558名と減少していることが研究 activity の低下をもたらしているとも考えられるが、いわゆる pharmacist-scientist を目指す学生は少なくはない。では、この4年制博士課程在学者は、どれほど academic position を望んでいるのであろうか？国公立・私立を問わず教員定員の削減が進められ、彼らが大学院を修了して助教の position を望んでもほとんどが任期つきであり、将来が保証されていない。教授・准教授は学内の業務で疲弊しているのを見ると、研究の発展を夢見るよりも academic position の大変さに怖気づいてしまうのではないかとも思える。大学の現状改革に関してはここでは問わないとしても、薬剤学の見渡してみても若手研究者は少なくなっていることは間違いない。医薬品の開発から薬物治療の最適化まで広範な範囲をカバーする薬剤学は、薬学の基盤となる学問領域である。この領域の研究・教育を担うことのできる大学教員の養成は、日本薬剤学会のみならず薬学教育においても重要な課題である。本教育シンポジウムでは、国公立・私立大学院での教育の現状と今後の課題に関して討論したい。

薬学教育シンポジウム「次世代の薬剤学教員を求む」

今こそ6年制薬学教育の一本化へ： 足並み揃わぬ国公立/私立大学教育とその研究者育成への影響

白坂 善之

(東京薬科大学 薬学部)

Now is the time to unify pharmaceutical education into the six-year system: Influence of disarray in an education system between national/public and private universities on fostering of researchers in future generations

Yoshiyuki Shirasaka

(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

もはや、負の連鎖…である。

6年制を有する私立大学ではまともな研究は出来ない…なんて言うと、賛否は噴出するであろうが、薬剤師教育に忙殺される私立大学にあって、国立大学と同等の研究を遂行することを不可能とする私立大学教員は、控えめに言っても多数派であろう。そんな研究環境だから、私立大学で大学院進学を希望する学生は減少の一途を辿る。減少の一途と言うよりも、既に稀と言う方が正しい。それ故に、アカデミアは愚か、企業研究者だって容易に育成できる環境にはない。研究志向を有する薬剤師の育成も儂い理想論である。仮に研究者を目指す者が現れたとしても、そんなアカデミアに魅力は感じない。薬剤学・製剤学・薬物動態学分野においても例外ではなく、教員を求めることなど絶望的である。これらの感覚は、既に学生に蔓延しており、私立大学の学生が抱く研究職や教員職への憧れは、ただひたすらに削がれていっている。ならば開き直って、私立大学の教員職は、4年制を有する国公立大学の博士号取得者だけに任せてしまえばいい。そうすれば、私立大学における研究も盛り上がるかもしれない。ところが、そうは問屋が卸さない。4年制教育の出身者は、私立大学の教員になることをほぼ諦めなければならない事実と直面する。なんと、ほぼ全ての私立大学(特に薬剤学・製剤学・薬物動態学分野)は、その教員募集要件に「薬剤師免許を有する者」という文言を加えている。つまり、薬剤師免許を取得できていない4年制教育の出身者は、理屈上、私立大学の教員になれないのである。実際、薬剤師教育を軸にする私立大学にあって、その教員が薬剤師免許を持っているべきという考え方は合理的ではある。もちろん例外もあるし、募集欄には「薬剤師免許を有する者が望ましい」と記載されている場合もあるが、もはや本音と建て前である。この状況の実害は多岐に渡っており、(1) 教員における薬剤師免許所持の必須化 → (2) 国公立大学出身の研究者が私立大学で活躍できない → (3) 私立大学での基礎研究の衰退 → (4) 私立大学で研究者を目指す学生が減少 → (5) 私立大学における薬剤師教育への一本化が加速 → そして再び(1)へ。冒頭で述べた通り、これはまさに負の連鎖である。本来あるべき薬学の姿からは逸脱している。

これを打ち砕くための私案が、極端ではあるが2つある。一つ目は、私立大学が基礎研究を諦め、薬剤師育成のための専門学校として開き直ることである。大学教員に基礎研究を求めることをせず、小学校、中学校および高校の教員に習って、薬剤師教育のプロフェッショナルになることを求めればよい。教育に専念するという環境であれば、それを志願するものも現れるであろう。ただし、大学機関として決して正気の有り方だとは思えない。二つ目は、国公立および私立大学における全ての薬学生が薬剤師免許を取得できるようにすることである。すなわち、薬学部全てを6年制にすればよい。そもそも、薬剤師免許の取得できない薬学部の存在が不思議であるし、国公立大学の6年制学生の研学生活は決して不憫なわけではない。また、国公立大学が6年制を完全選択したとしても、研究者を目指して進学する者も少なくないはずだ。その雰囲気は、きっと私立大学にも伝わるし、私立大学における進学希望者の増加にも繋がると思う。要するに6年制に足踏みを揃えればよいだけのこと。国公立大学も私立大学も、平等に研究環境が与えられ、平等に薬剤師教育が与えられる。そうすれば、以前の薬学部や大学院がそうであったように、国公立大学でも私立大学でも、研究は盛んになり、学会も盛り上がり、研究者を目指す者も増え、薬剤師を目指す者の志も高くなるに違いない。そして、教員職への憧れも輝く人材もきっと増えるはずだ。

以上の全ては、あくまで私の持論だが、本シンポジウムでは、摂南大学、東京理科大学、金沢大学、ワシントン大学、そして現職の東京薬科大学を歴任し、国立大学も私立大学も、6年制も4年制もその両立も、あらゆる環境を経験してきた私だからこそその見解を、存分に放り込んでいきたい。盛大な議論を巻き起こしていきたいと思う。

薬学教育シンポジウム「次世代の薬剤学教員を求む」

今、あなたに伝えたい薬剤学教員の魅力

西川 元也

(東京理科大学 薬学部)

What attracts me to my job as a faculty member in university

Makiya Nishikawa

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

薬学教育6年制が始まって10年以上が経過し、大学院進学者の減少とともに薬学研究者の養成はだんだんと心もとないものとなっているらしい。薬剤学関連分野でアカデミアを志望する学生は国公立大学を除くと本当に少ないとのことである。これが事実だとすると、将来的には薬剤学教員の不足が懸念される。そこで、現時点で対処すべきことはないか、を考えるのが本シンポジウムの趣旨である。

大学教員になるためには多くの場合、博士の学位が必要である。また、薬剤学教員の場合には、応募条件として薬剤師免許が必須とされることも多い。しかしながら、これらの条件を満たして応募できる最初の職種である助教は任期付きである場合が増えてきており、さらには期間の延長や更新ができないことも少なくない。私が現在所属する大学では「嘱託助教」という呼称が用いられているが、これは「パーマネントではない、任期付きの助教」を意味する。更新もできない。給与に関しては一概には言えないものの、製薬企業に勤務する場合と比較して高給取りということは無いだろう。このように、条件をもとに薬剤学教員像を描いてみると、あまり魅力的には映らないように思われる。

大学に入学したときに今の自分の姿は全く想像していなかったが、私が薬剤学の教員になってほぼ四半世紀が経過した。薬剤学教員の魅力は何か、について普段あまり考えることは無いが、薬剤学教員としてこれまで過ごしてきた日々は充実しており、今も変わらず楽しく過ごしている。シンポジウムでは、薬剤学教員になること、薬剤学教員であることの魅力について、次世代の薬剤学教員候補者の皆さんと共有したい。

● 医薬品包装シンポジウム ●

サステナブル社会の実現に向け医薬品包装が直面している課題
～偽薬／流通／アドヒアランス～

6月1日(金)
13:15～15:15

第2会場

オーガナイザー: 安東 幸弘(第一三共株式会社)

座長: 久保田 清(中央商工株式会社)

本間 尚(大正製薬株式会社)

田村 巧己(エーザイ株式会社)

【シンポジウム趣旨】

日本薬剤学会第33年会においては、年会テーマとして「サステナブル(持続可能性)」が掲げられています。このテーマを踏まえ、医薬品包装シンポジウムでは、テーマを「サステナブル社会の実現に向け医薬品包装が直面している課題 ～偽薬／流通／アドヒアランス～」と設定し、医薬品包装に携わる我々にとって、サステナブル社会を実現するために、現在直面している偽薬／流通／アドヒアランスの課題を取り上げます。シンポジウムでは、それぞれの専門家である先生方にご登壇され、現状と将来展望、医薬品包装への要望等についてご講演いただく予定です。

世界における偽造医薬品の現状とその流通防止対策としての医薬品包装

谷本 剛

(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

Present conditions of the counterfeit drugs in the world and pharmaceutical packaging as measure for prevention of its distribution

Tsuyoshi Tanimoto

(Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan)

偽造医薬品はかつては主として開発途上国における問題であったが、今では欧米の先進諸国においても深刻な問題となっている。このグローバルに健康被害をもたらす偽造医薬品は、アセトアミノフェンなどのWHO必須医薬品、痩せ薬やED薬などの生活改善薬などのほか、抗がん剤あるいは抗生物質や抗HIV薬などの感染症用薬、バイオ医薬品などの患者の生命に直結する医薬品など、多種の薬効群に広範囲に拡がってきている。一方、我国での偽造医薬品は従来インターネット上の個人輸入代行サイトを介して購入した痩せ薬やED薬の中に見出されるのが主たるものであった。ところが、昨年1月にC型肝炎治療薬の偽造品が卸売販売業者を通じて流通し、奈良県内の薬局で調剤され、患者の手に渡るといふ事案が発生し、近年国内での報告例のなかった”正規ルートでの偽造医薬品の流通”に医療関係者や患者はもとより薬事監視当局にも大きな衝撃を与えた。

偽造医薬品には、①表示された有効成分を含有しないもの、②表示有効成分を含有するが、その含有量が過小又は過大なもの、③品質の劣化した有効成分を含有するもの、④表示有効成分以外の薬理活性物質を有するもの、⑤製剤特性を偽装したもの、などがある。これらの偽造医薬品は、期待する治療効果が得られないばかりではなく、重篤な健康被害を引き起こし、ときには死に至らしめるなど、保健衛生上の大きな問題となっている。国民をこれら偽造医薬品の危害から守るためには、偽造医薬品の流通を防止する方策を早急に構築する必要があり、製薬企業、医療機関、監視・規制に関わる行政当局のそれぞれがそれぞれの立場からあるいは相互に協力して対策を検討している。製薬企業など民間での偽造対策では、偽造防止技術の開発・導入、偽造防止対策実施などの社内体制の整備、国内外の警察・司法・行政当局との連携、製薬業界団体を介した世界レベルでの偽造医薬品情報の収集と調査など、多面的な取り組みが試みられている。

偽造医薬品の流通を防止する一つの方策としては、流通経路上にある医薬品の真贋を容易に鑑別できる技術を製品の包装に施すことである。包装に施す偽造防止技術は種々考案されてきているが、潜像、特殊インク、UV発光、マイクロ文字、バーコード（二次元バーコード）、封緘シールなどの既存の技術が比較的低コストで導入できる技術と考えられる。しかし、現時点においては単独で偽造を防止できる技術は確立されていない。そのため、幾つかの技術を組み合わせる必要がある。どのような技術をどのように組み合わせるかは、コストとセキュリティーレベルの両面を考慮しつつ対象医薬品の偽造リスクに応じた防止技術を選択して導入することになる。

医薬品の包装は、調剤包装単位、販売包装単位、元梱包装単位の3段階の単位段階がある。調剤包装単位はバイアル、アンプル、瓶、PTPシートなどの医薬品の一次包装に該当し、販売包装単位はアンプル10本を収納した紙箱やPTPシートを10枚収納した紙箱などの医薬品の二次包装に相当する。元梱包装単位は販売包装単位である紙箱が例えば20箱入った段ボール箱などが該当する。それぞれの単位段階で取り入れる偽造防止技術は異なっても同じであっても問題はないが、各包装単位で防止対策を施すことは二重、三重の偽造防止になり、より望ましい。例えば、一次包装の瓶ではキャップシールによって未開封を確認でき、さらに各包装には法的に規定されている事項以外にも多くの情報を記載することが可能であるため、これらの記載に上述の種々の技術を導入することで偽造防止の効果をより高めることができる。ただ、医薬品の製造会社のみが保有する特殊な防止技術のみの導入は偽造医薬品にリアルタイムに対応できない欠点があり、医薬品流通の各段階に携わる者が容易に偽造判別できる方法を併せて導入することが肝要になってくる。医薬品の包装に種々の防止技術を導入することが偽造医薬品の流通防止にとって重要なステップになると考えられる。

医薬品流通の仕組みと流通からみた医薬品包装について

鈴木 竜太

(東邦ホールディングス株式会社)

Mechanism of drug distribution and About packaging of medicines as seen from distribution

Ryuta Suzuki

(TOHO HOLDINGS CO.,LTD.)

70年代より、医薬品業界は流通の合理化を進めてきた。

78年のJANコードのJIS化に伴い、バーコードを使うことでの自動化・機械化がスタートした。

2000年代になり、生物由来製剤による社会問題を契機に、ロット管理の重要性が問われ始めた。

2006年に通知された「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項」、また、

2016年の一部改正通知により全面的にロット使用期限のバーコード表示が義務化された。

これにより「様式」は整い、これからはいかにバーコードを使うかが問われ始めた。

販売箱のどこにバーコード印字があるかなど、包装の問題が注目されている。

一方、昨年ハーボニー事件により、偽薬の問題が浮上した。

偽薬と言っても、海外での偽薬問題とは異なり、「正規のボトルに錠剤を詰め替えた」事件であり、医薬品包装と開封の問題であることも明確となった。

メーカーと結びつきの強い卸業者(特約店)にとって、上流からの偽薬は考えられないが、

逆に返品の問題があり、これは、開封未開封がわかりやすい包装が重要となる。

また、近年の人手不足による自動化・機械化の進展に視点を置けば、

機械にとって認識しやすい、扱いやすい包装を考える必要も出てきた。

ここでは現場に好まれる包装、作業者が不安になる包装、自動化の際の問題など、

様々な観点から医薬品包装を考えたい。

服薬管理と見守りを支援するIoT機器「eお薬さん」のご紹介

辻本 道彦

(エーザイ株式会社)

Introduction of "e-okusurisan", an IoT device that supports medication management and watching over

Michihiko Tsujimoto

(Eisai Co.,Ltd.)

医師や薬剤師、看護師による在宅訪問に繰り返し同行して過量服用や飲み忘れ、残薬、介護家族の服薬介助負担など服薬管理の課題を理解し、そのソリューションとして服薬支援機器の開発に着手した。また、服薬は1日の中で決められた時間に数回あり、この情報が見守りや生活リズムの把握、多職種連携に有用であるとの仮説を検証して、専用クラウドと連動したIoT機器「eお薬さん」の開発に至った。

今回、「eお薬さん」の開発経緯と、製品およびクラウドの概要をご紹介します。

● SNPEE2018 ●

The Passion ～SNPEEが生み出す相互作用に情熱を!～

5月31日(木)
9:15～11:15

第3会場

実行委員長:田仲 涼真(武蔵野大学)

【シンポジウム趣旨】

例年、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、日本薬剤学会において学生主催シンポジウム“SNPEE (Student Network for Pharmaceutics Education and Evolution)”を開催しております。

日本薬剤学会第33年会においても、SNPEEを開催する予定であり、学生講演および特別講演を企画しております。SNPEE2018は“The Passion ～SNPEEが生み出す相互作用に情熱を!～”をメインテーマとしており、薬剤学という分野で製剤、動態、DDSあるいは他分野との連携を目的としております。

今回のシンポジウムでは、自分の研究について熱意を持ち、自身の夢を語っていただける学生演者によるご講演を予定しております。また、学生演者の口演能力・意欲のさらなる向上を目的として“最優秀発表者賞”、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。さらに特別講演として、富山大学の林祥弘先生をお招きし、自身の研究活動に関するお話や、将来の薬剤学を担う学生・若手研究者に向けたメッセージを頂く予定です。SNPEEという活動を通して、学生同士や若手研究者との交流、アカデミアとメーカー、さらに世界と日本の繋がりという幅の広い意味での相互作用に情熱を込め、薬剤学の未来を考えながら、活発なシンポジウムを築きたいと考えています。

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。

SNPEE2018「The Passion ～ SNPEE が生み出す相互作用に情熱を！～」

バイオフィルム感染症治療を目的とした高分子DDSナノ粒子製剤の設計

○松原 庸博、高橋 知里、小川 法子、川嶋 嘉明、山本 浩充

(愛知学院大学 薬学部 製剤学講座)

Design of polymeric nanoparticle DDS for treatment of biofilm infection

○Nobuhiro Matsubara, Chisato Takahashi, Noriko Ogawa, Yoshiaki Kawashima,
Hiromitsu Yamamoto

(Aichi Gakuin University School of Pharmacy Pharmaceutical Engineering)

【背景】環境中に存在している微生物の多くは、自己の生育に不適な環境において、菌体外表面で産生される粘着性のある細胞外多糖類を産生し、隣接した細菌が互いに共凝集して微生物膜を形成する。この構造体をバイオフィルム (BF) と呼び、BFは単なる微生物の凝集体ではなく、構成微生物が相互に作用しあうコミュニティとして生理生態学的多様性を獲得、発揮している。また、BFが形成されることで抗菌剤が浸透しにくくなり、抗菌剤に対して抵抗力が獲得する。

歯周病をはじめとしたBF感染症治療では、他の薬と相互作用や耐性菌を誘導するとの懸念があるため、短時間でBFの除去及びBF感染症の完治ができる適切な化学療法剤の開発が現在望まれている。

本研究では、BF形成菌近傍へ薬剤及び抗菌物質を送達可能なDDS製剤の設計を企図し、(1) ポリ乳酸・グリコール酸 (PLGA) を基剤とし、薬物を封入した表面修飾PLGAナノ粒子の調製、(2) 細菌により形成させたBFを用いた*in vitro*評価系を用いて、ナノ粒子製剤のBF内での挙動や薬物溶液に対する抗菌活性向上効果などのナノ粒子製剤の有用性の評価、(3) マウスを用いた*in vivo*評価系を用いて、ナノ粒子製剤の組織移行性を評価した。

【実験方法】(1) 水中エマルション溶媒拡散法による表面修飾PLGAナノ粒子及び酸化還元反応による銀 (Ag) 封入PLGAナノ粒子を調製した。調製した種々のPLGAナノ粒子の物性評価として粒子径、ゼータ電位及び薬剤封入率を測定した。(2) 調製した種々のPLGAナノ粒子の抗菌活性評価には、BFを形成することが報告されている*Staphylococcus.epidermidis*をモデル菌として用い、BFを人工的に作製し、PLGAナノ粒子を投与することで評価した。(3) PLGAナノ粒子の組織移行性評価には、蛍光標識したPLGAナノ粒子をマウスの歯肉ポケットに投与後、歯肉組織切片を共焦点レーザー顕微鏡でPLGAナノ粒子の分布を観察した。

【結果・考察】水中エマルション溶媒拡散法により、平均粒子径約240 nmのPLGAナノ粒子を得た。未修飾PLGAナノ粒子は粒子表面が負電荷を有していたが、表面をキトサン (CS) 修飾することで、正の電荷を付与させることができた。また、酸化還元法を用いることで、得られた未修飾PLGAナノ粒子に数 nmのAgナノ粒子を封入することができた。

調製したPLGAナノ粒子の内、クラリスロマイシン封入CS修飾PLGAナノ粒子及びAg封入PLGAナノ粒子は、BF形成細菌叢に対して最も高い抗菌活性効果を示すことが明らかとなった。この理由を明らかにするために、電界放出形走査顕微鏡観察を行ったところ、CS修飾やAg封入を行うことで、BF及び菌表面へPLGAナノ粒子の付着が促進され、これにより、付着箇所近傍の菌に対して高い抗菌活性効果をもたらしていることが明らかとなった。また未修飾PLGAナノ粒子では時間経過により歯肉組織に浸透していることが明らかとなった。

以上よりPLGAナノ粒子はBF感染症治療、特に歯周病治療に有用なDDS製剤となりうるものとして期待される。

SNPEE2018「The Passion ~ SNPEE が生み出す相互作用に情熱を！ ~」

PEG脂質を介した細胞表面への単鎖抗体修飾による細胞接着増強

○山田 創太¹、樋口 ゆり子¹、杉田 かおり¹、橋田 充²、山下 富義¹

(¹京都大学大学院 薬学研究科、²京都大学高等研究院物質-細胞統合システム拠点)

Improvement of cell adhesion by modification with scFv via PEG-lipid

○Sota Yamada¹, Yuriko Higuchi¹, Kaori Sugita¹, Mitsuru Hashida², Fumiyoshi Yamashita¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University)

間葉系幹細胞(MSC)は、抗炎症作用および免疫調節作用を有することから新たな治療薬として期待されている。しかしながら、血管内投与されたMSCの治療標的部位への集積率は低く、治療効果を向上させるためには、細胞を標的部位へ送達させる方法論の開発が必要である。MSCは、白血球と同様に接着分子による認識を介して血管内皮細胞上をローリングし、接着することが知られているが、接着分子の発現量は白血球より低いことが報告されている。本研究では、炎症組織へのMSCの集積を向上させることを目的に、炎症組織の血管内皮細胞に高発現するE-selectinに対する単鎖抗体(scFv)をポリエチレングリコール(PEG)脂質を介してMSCの細胞膜表面に修飾する方法を開発し、血管内皮細胞との接着を向上させた。

我々は、PEG脂質のPEG鎖の末端にペプチドなどのリガンド分子を結合させたPEG脂質結合体を含む培地中でMSCを培養することで、MSCの細胞膜表面にリガンド分子を修飾できることを報告してきた。scFvとPEG脂質の結合体の合成においては、scFvの抗原認識を阻害しない箇所にPEG脂質を結合させる必要がある。そこで、アジド基を有する非天然アミノ酸(AzF)をアミノ酸配列中に一ヶ所導入し、アルキンをPEG鎖の末端に導入したPEG脂質とクリック反応させて結合体を合成することにした。まず、タンパク質モデルとして、蛍光タンパク質mKO2を選択し、そのN末端にAzFを導入したmKO2(AzF)を大腸菌で発現させた。アジド基との特異的な反応性を有するDBCOを結合させたDBCO-PEG₂₀₀₀-DSPEと緩衝液中で反応させてmKO2-PEG-DSPEを合成した。AzFの導入やPEG脂質の結合によって励起・蛍光スペクトルに変化はないことが確認できた。また、mKO2-PEG-DSPEを含む培地中でMSCを培養した後、共焦点顕微鏡で観察すると、細胞表面に蛍光シグナルが観察された。添加するmKO2-PEG-DSPEの濃度の増大および処理時間の延長により細胞表面のmKO2の蛍光強度が増大した。また、mKO2を含む培地中でMSCを培養しても細胞表面の蛍光シグナルは増加しなかったことから、mKO2-PEG-DSPEによりmKO2が細胞膜表面に修飾されていることが確認された。

次に、抗E-selectin scFvの抗原認識部位から離れたC末端にAzFを導入し、PEG脂質を結合し、DBCO-PEG₂₀₀₀-DSPEと反応させてscFv-PEG-DSPEを合成した。scFv-PEG-DSPEを含む培地中で2時間培養したMSCに対して蛍光標識したE-selectinを添加すると、細胞表面に蛍光シグナルが観察され、抗原認識能を保持したscFvを細胞膜表面に修飾できることを確認した。Hoechstで核染色した後にscFv修飾したMSCを、E-selectinを底部に固定したウェルプレートに添加し、1時間のインキュベーションを行い、Hoechstの蛍光強度の測定によって接着した細胞数を評価した。プレートに接着したscFv修飾MSCは、未修飾及びPEG修飾したMSCと比べて、4倍以上多かった。さらに、scFv修飾MSCのE-selectinコーティングプレートに対する接着は、抗E-selectin抗体の添加により抑制された。これらの結果より、scFv修飾でE-selectinに対する特異的な結合能を増強できることが示された。次に、流れ場における血管内皮細胞とMSCの接着を評価した。血管内皮細胞を播種したフローチャンバー内に、Calcein-AMで蛍光標識したMSCを一定流速で流し、蛍光顕微鏡でタイムラプスイメージを行った。血管内皮上で減速し接着する細胞の数は、未修飾群と比較してPEG修飾群で減少し、scFv修飾群で増加した。

以上、scFv-PEG脂質結合体を用いて、MSCの細胞表面にscFvを修飾することで血管内皮細胞との接着能を増強することができた。本法は、細胞を治療標的部位へ集積させる細胞デリバリーシステムに繋がる基盤技術になり得ると考えている。

SNPEE2018「The Passion ~ SNPEE が生み出す相互作用に情熱を！ ~」

安全な細胞移植治療の実現に向けた細胞増殖制御法の開発

○辻村 真里¹、草森 浩輔¹、勝見 英正²、坂根 稔康³、山本 昌²、西川 元也¹

(¹東京理科大学 薬学部、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)

Regulation of proliferation of transplanted cells for safe cell transplantation therapy

○Mari Tsujimura¹, Kosuke Kusamori¹, Hidemasa Katsumi², Toshiyasu Sakane³, Akira Yamamoto², Makiya Nishikawa¹

(¹Laboratory of Biopharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, ²Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, ³Laboratory of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University)

疾患治療を目的として細胞を移植する細胞移植治療法は、従来の医薬品による治療法と比較して、単回移植で高い治療効果が得られる優れた治療法である。近年のinduced pluripotent stem細胞などの分化万能性細胞の樹立を背景に、自己の細胞から疾患治療を目的とした様々な細胞を調製できることが示されていることから、細胞移植治療は今後さらに発展することが期待されている。しかしながら、細胞移植治療における問題点として、生体に移植した細胞の増殖や機能を制御することができないこと、または分化万能性細胞から分化させた細胞を移植した際に、未分化細胞の混入による腫瘍形成の危険性などが挙げられる。すなわち、安全かつ有効性の高い細胞移植治療を実現するためには、これらの問題点に対する解決策を講じることが必須である。

我々はこれまでに、移植細胞の増殖や機能を特異的に制御する方法として細胞自殺に着目した。細胞自殺は、自殺遺伝子を発現する細胞が細胞内で特定の薬物を代謝し、その代謝物が細胞のアポトーシスを誘導するシステムである。Herpes simplex virus thymidine kinase (HSVtk) 遺伝子は最も有名な自殺遺伝子であり、HSVtk遺伝子を発現する細胞は抗ウイルス薬ガンシクロビル (GCV) により特異的にアポトーシスが誘導されることが報告されている。本研究では、移植細胞の過剰な機能発現や腫瘍形成を防ぐために、移植細胞へのHSVtk遺伝子の導入とGCVによる細胞自殺を応用し、移植細胞の増殖や機能を自在に制御可能な細胞増殖制御法の開発を試みた。

はじめに、インスリン分泌性細胞株であるマウス膵β細胞由来MIN6細胞にプラスミドベクターを用いてHSVtk配列を遺伝子導入することで、HSVtk発現MIN6 (MIN6/HSVtk) 細胞を樹立した。MIN6/HSVtk細胞を各濃度のGCV含有培地で培養したところ、細胞増殖はGCVの濃度依存的に抑制された。一方、HSVtk遺伝子を有さないMIN6細胞はGCV濃度に関わらず細胞数が増加した。次に、MIN6/HSVtk細胞にNanoLuc luciferase (Nluc) 遺伝子を導入することで樹立したMIN6/HSVtk/Nluc細胞をマウスに移植し、GCV投与による細胞の除去を試みた。MIN6/HSVtk/Nluc細胞をマウスの背部皮下に移植し、In-Vivo Xtremeを用いて細胞をイメージングしたところ、実験終点の10日目まで細胞由来の発光が検出された。一方、MIN6/HSVtk/Nluc細胞を移植後、7日目から9日目まで連日GCV (100 mg/kg) を移植部位近傍に注射投与したところ、10日目においてMIN6/HSVtk/Nluc細胞由来の発光は消失した。最後に、マウスに移植したMIN6/HSVtk細胞のGCV投与による増殖制御を介して血糖値の調節を試みた。ストレプトゾトシンを投与することにより作製した1型糖尿病モデルマウスの背部皮下にMIN6/HSVtk細胞を移植すると、マウスの血糖値は細胞が分泌するインスリンに応じて数日後には正常値まで低下した。その時点から、GCV (50 mg/kg) をマウスの腹腔内に連日注射投与したところ、GCV投与開始日以降マウスの血糖値は一定に維持された。一方、MIN6細胞を移植したマウスでは、GCVの投与に関わらず血漿中インスリン濃度が上昇し、それに伴いマウスは低血糖を示した。

以上の結果から、生体内に移植したHSVtk発現細胞の増殖や機能は、GCVの投与量を調節することで、自在に制御できることを明らかにした¹⁾。本法を用いることで、移植細胞の過剰な機能発現や腫瘍化という細胞移植治療における重大な問題を解決することができるとともに、細胞移植治療の汎用性を飛躍的に高めることができると考える。

参考文献

1) Tsujimura M. *et al.*, *J Control Release*, 275, 78-84, 2018.

SNPEE2018「The Passion ～ SNPEE が生み出す相互作用に情熱を！～」

WORK SHIFT～製剤研究を通して変化したこと～

林 祥弘

(富山大学 製剤設計学講座)

WORK SHIFT: Things That Changed Through Study of Pharmaceutical Technology

Yoshihiro Hayashi

(Department of Pharmaceutical Technology, University of Toyama)

本講演では、私の経験談と研究内容について発表する。

<経験談>

博士課程に在学中、リンダ・グラットン著「WORK SHIFT」を読んで深く感銘を受けた。例えば「WORK SHIFT」では、やりがいと幸福感を味わえる職業生活を続けるためには、次の3つのシフト(転換)が必要だと述べられていた:連続スペシャリストへのシフト、他の人たちとつながり合うシフト、情熱的に何かを生み出すシフト。製剤研究を通して、私は自身をこのような考え方、働き方にシフトさせたいと感じるようになった。

本講演では、これまでにどのような経験をして、考え方が変わったのかを伝えたい。また、「WORK SHIFT」のように共感できた考え方、心に残った言葉、心がけていること等も共有したい。それにより、学生の皆がそれぞれに合った最適な未来を選択する上で、どのような準備や行動をしたら良いかを考えるきっかけを作りたい。

<研究紹介>

人工知能の発展は目覚ましく、すでに多くの分野でその可能性が追及されている。現在、私は人工知能技術の発展過程で生み出されてきた革新的計算技術である機械学習に着目して、製剤研究を進めている。

一般的に、製剤開発は経験則に基づいて行われる傾向がある。これは、関与する因子が多い上に、それぞれの因子が複雑に絡み合っていて、理解と予測が難しいためである。そこで私は、図に示した流れで、製剤研究を進めている。すなわち、膨大な実験データを収集し、機械学習の1つであるランダムフォレストやブースティングツリー等を応用することで、製剤設計に特化した人工知能の構築を試みている。これにより製剤に関する複雑な物理現象をモデル化し、熟練の製剤設計者に匹敵する人工知能を創生したい。

本講演では、このような研究テーマに至った経緯、研究の目的、現在得られている結果、今後の展望について紹介する。また、研究の面白さや難しさについても伝えたい。

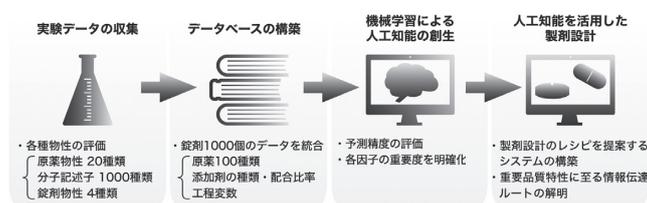


図. 現在、進めている製剤研究のイメージ。

● ランチョンセミナー ●

5月30日(水) 12:30~13:30

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31日(木) 12:30~13:30

ランチョンセミナー2-2 第2会場
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

6月1日(金) 12:00~13:00

ランチョンセミナー3-1 第1会場
ランチョンセミナー3-2 第2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

ランチオンセミナー 1-2

高齢者心房細動患者の治療戦略 ～リズムマネジメントから抗凝固療法まで～

高月 誠司

(慶應義塾大学医学部 循環器内科)

高齢者ほど心房細動の発症率は上昇し、罹患率は増加する。そして高血圧、糖尿病の罹患率は増加し、心房細動に伴う脳梗塞のリスクも上昇する。心房細動では機能障害を伴うような重度の脳梗塞や心不全を起こすことはよく知られているが、近年認知症のリスクも2-5倍増加することも多く報告されている。高齢者の心房細動に対しては、脳梗塞の予防が最も大事である一方、腎機能は低下し、ガンなど合併疾患の罹患率も高く、抗凝固薬による出血のリスクも増加する。心房細動に対してはカテーテルアブレーションによる根治療法も進化している。また経カテーテル的な左心耳閉鎖術も日本で認可されていく予定である。これらの治療をバランスよく行うことが今後必要とされるであろう。

(共催：第一三共(株))

ランチョンセミナー 1-3

服薬アドヒアランスを改善するために

木村 利美

(東京女子医科大学病院 薬剤部)

Improving patient medication adherence

Toshimi Kimura

(Tokyo Women's Medical University Hospital, Department of Pharmacy)

日米の移植成績を比較してみると、腎移植では日本の5年生着率が74%であるのに対し、米国では69.3% (2009 Organ Procurement and Transplantation Network ; OPTN and the Scientific Registry of Transplant Recipients ; SRTR) である。様々な要因が考えられるが、医薬品が効果を発揮するには、各薬剤のPK-PD特性に合った薬剤への暴露が必要である。例えば移植免疫に使用されるカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンMEPC (Cyclosporin microemulsion concentrate) 製剤のAUCは移植後の拒絶反応に関連しており、服用後2時間値の薬物濃度がモニタリングされている。これらが成立するには体内に薬物が届けられることが最低限必要であり、患者のアドヒアランスの影響は極めて重要である。移植後生存率の要因に、高校卒業とそれよりも高度教育を受けている患者背景が影響しているという報告もある。カナダでは、心臓や肝臓、腎臓移植患者の25%におよぶ患者がノンアドヒアランスであることから教育支援プログラムも存在する。アドヒアランスの影響は世界的問題として取り上げられ、慢性疾患他多くの重要な疾患の拡大はアドヒアランスの影響を受けているとして、WHOは2003年にAdherence to long term therapies; Evidence for actionを報告し、喘息、がん性疼痛、鬱病、糖尿病、てんかん、HIV/AIDS、高血圧、喫煙、結核に対するアドヒアランス低下の具体的要因と対策を提案している。2016年4月5日、厚生労働省は閣僚会議において薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを決定しているがAMRにおいても服薬アドヒアランスが重要となる。

服薬アドヒアランスの影響因子には1) 患者側の要因 (心理的要因、非心理的要因、疾病や薬物療法への理解不十分、精神症状による要因)、2) 周囲(環境)の要因(家族などの患者周囲のサポート、ソーシャルサポート不足、医療機関の位置)、3) 薬剤や処方書の要因(薬剤の形状・味・臭いなど、服薬量、服薬回数が多い、多剤併用、薬物の効果不十分、効果発現が遅い、副作用が強い)、4) 医療者側の要因(インフォームド・コンセント不足、薬物治療に対する知識や自信がない、アドヒアランスの把握不足、患者の感情面、生活の質に無関心)などがあげられる。

アドヒアランス改善には、上記因子への取り組みが必要であるが、患者の服薬支援については、欧米ではMotivational interviewingという手法が取り入れられ、日本においても日本動機づけ面接協会が発足し、より患者中心で患者が自ら服用の意識を高めるような動機づけがなされている。

テクノロジーに関する改善はソフト面、ハード面での改善が認められる。ソフト面ではDigital healthへの取り組みの一つとして服薬支援のためのスマートフォンのアプリケーション開発が代表的なものである。ハード的な面ではICチップを用いた錠剤での服薬管理や製剤学的工夫がある。アドヒアランスを改善する剤型の創意は、再発を繰り返しやすい精神科領域における徐放性製剤、インスリン自己注射から吸入剤や古くから最も服用し難い球形吸着炭の剤型改善等がある。球形吸着炭は医療現場においても院内製剤での工夫やオブラートの使用等が試みられ、速崩錠の臨床使用は期待されるところである。

(共催：(株)クレハ/田辺三菱製薬(株))

ランチオンセミナー 1-4

インクジェット式による錠剤印刷技術の進化

今井 聖

(フロイント産業株式会社 機械本部)

Kiyoshi Imai

(FREUND CORPORATION Equipment Development)

錠剤の識別性を向上させて調剤過誤防止(誤飲防止)実現する技術として、錠剤印刷技術の利用が普及しつつある。しなしながら、現実の一部の錠剤のみに印刷が施されているだけであり、このような状況が続く限りでは、調剤過誤防止は不十分である。『世の中のすべての錠剤』に識別容易な印刷が実施されることで、初めて本来の目的が達成される。それ故に、より『低コスト』で、より『安定的』に、より『多種多様な錠剤』に対応可能な生産現場で抱える課題をも解決できる錠剤印刷機が必要となる。本セミナーでは、『すべての錠剤の識別性向上』を図るべく、進化を続ける錠剤印刷機について、最新技術を交えて紹介する。

Understand the minimum requirements of FDA regulations for imprinting on solid oral dosage forms (21 CFR Part 206)

エドワード ノビット

(フロイント産業株式会社 ビジネス開発部)

Edward Novit

(FREUND-VECTOR CORPORATION Business Development)

Many business needs can be satisfied by providing unique identification on solid oral dosage forms. But there is truly only one purpose: patient safety. Managing risk in the increasingly complex supply chain for solid dosage products should start directly with the tablets and capsules, and their unique on-dose identification. This presentation will describe how dosage design and on-dose identifiers can help mitigate risks in patient safety and brand protection. Beyond FDA requirements, there are business drivers and product enhancements that can help better serve the industry and patient community and these will be described. Looking forward, the author will present some new developments in the industry. Such as equipment innovations that can possibly allow drug marks to "serialize the dose". Each form of equipment has its own range of capabilities and limitations and these will be compared to help audience members understand which technology can best suit their needs.

(共催：フロイント産業(株))

ランチョンセミナー 1-5

Rapid development and scale-up of drug delivery nanoparticles using a microfluidic platform

Tim Leaver

(Precision NanoSystems Inc.)

Microfluidic devices have been broadly used to produce nanoparticles for genetic medicine, vaccines, and drug delivery systems for small molecules, proteins, and peptides. Compared to conventional methods, microfluidic production offers superior control, reproducibility and scalability of the nanoparticle production process that promises to overcome significant challenges in the translation of these therapeutics: Fine control of process parameters afforded by microfluidics, allows optimization of nanoparticle quality and encapsulation efficiency. Automation improves the reproducibility and optimization of formulations. Furthermore, the continuous nature of the microfluidic process is inherently scalable, allowing optimization at low volumes to conserve scarce or costly materials, and seamless scale-up of optimized formulations by employing multiple microfluidic mixers performing identical unit operations in parallel. This session will cover examples from literature highlighting how users of this technology are revolutionizing medicine. Additionally, original data will be presented to demonstrate how the technology is used to accelerate all stages of nanomedicine development from discovery to manufacturing.

リピッドバブルと超音波による血管透過性亢進に基づくEPR効果促進

丸山 一雄

(帝京大学 薬学部 薬物送達学研究室)

Enhancement of EPR effect by lipid bubbles and ultrasound

Kazuo Maruyama

(Teikyo University, Faculty of Pharma-Sciences)

セラノステイクス (Theranostics) とは、治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) の造語で、治療薬 (器機) と診断薬 (器機) を組合せた治療戦略である。超音波には診断器機と治療器機があり、バブルと組合せるとセラノステイクスを構築できる有望な物理エネルギーとして注目される。我々は、リン脂質 (リポソーム) とパーフルオロプロパン (PFP) ガスから新しいリピッドバブルを開発し、凍結乾燥製剤化に成功した (PCTJP2016002810)。用時に注射用水を加え、軽く振盪復水して用いることができる。本セミナーでは、リピッドバブルと超音波による血管透過性亢進に基づくEPR効果促進を担癌マウスで検証した内容について紹介する。種々のサイズのリポソーム、リピッドバブル、小動物用集束超音波を用いて行った。種々のサイズのリポソームは、マイクロフルイディクスNanoAssemblr (Precision Nanosystem社) を用いて作成した。小動物用集束超音波は、ソニトロンGTSにHIFUトランスデューサーモジュール (ネッパジーン社) を装着して照射した。リポソームをEPR効果を利用して送達させるには、数時間を要するが、リピッドバブルと超音波では、超音波を照射した時点で送達されるため短時間で腫瘍部位に送達可能である。

(共催：ネッパジーン(株))

ランチョンセミナー 1-6

ラマン分光測定の基本と最新型ラマンイメージング装置での製剤への応用例

○美里 劫 織雅、廣瀬 功治、渡部 直樹

(レニショー株式会社 ラマンシステムグループ)

Basic Raman Spectroscopy and Cutting-edge Raman Imaging System for Pharmaceutical

○Olga Milikofu, Koji Hirose, Naoki Watabe

(Renishaw KK)

共焦点ラマンイメージング測定は、錠剤、粉末剤、顆粒剤、液剤など様々な薬剤中におけるAPIや賦形剤、コーティング剤の成分分布、粒子径または結晶形を非破壊もしくは簡単な前処理で測定することが可能なことから医薬品の設計・製造プロセス・品質管理にまで応用されています。本セミナーでは、ラマン分光の基礎及び最新のラマンイメージング装置と製剤測定へ応用例を紹介いたします。レニショー独自の 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。この技術はサンプリングに必要となる時間を短縮するだけでなく、サンプル最表面の情報を経時的に取得でき、曲面・凹凸面のライブ測定やラマンイメージと表面トポグラフィとの相関評価を可能とします。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、より効率的に製剤設計を行うことができます。

Recently, Raman imaging achieved a big progress in evaluation of API and excipients, coatings, particle size and solving other objectives, while non-contact and without sample preparation. In this seminar, we will introduce the basics of Raman spectroscopy, the cutting-edge Raman technology, and explain various application examples. Especially, using original Renishaw Livetrack™ focus-tracking technology allows for seamless analysis of complex sample surfaces without any milling or cutting. It can be applied to various formulations, such as tablets, powders, granules, films, liquids, patches, sprays etc. Imaging results, such as API/excipients distribution, or domain analysis, take only a short time, and therefore can improve efficiency of formulation design.

(共催：レニショー(株))

ランチオンセミナー 2-2

脳卒中治療戦略～IoT時代の医療連携～

○赫 洋美、弓野 大

(ゆみのハートクリニック)

Therapeutic strategy of Stroke Cooperative medical service with IoT

○Hiromi Terashi, Dai Yumino

(YUMINO HEART CLINIC)

1950～1970年代にかけて日本人の死因第1位であった脳卒中は、現在は悪性新生物、心臓病、肺炎について、第4位となっている。画像診断の進歩、急性期治療の普及、予防医学の確立と、脳卒中治療は大きな進化を遂げてきた。では、脳卒中治療に残された問題点は無いのだろうか？超高齢化社会を迎えた本邦では、医療費や介護費などの社会医療費がますます増えることが懸念されている。そういった中、脳卒中は長年にわたり寝たきり原因の第1位であり、医療費増大の要因の一つとされており、脳卒中治療はいまだ重要な問題である。脳梗塞治療は、危険因子の管理とともに、適切な抗血栓薬を内服することが必要である。抗血栓薬には、抗凝固薬と抗血小板薬があり、前者は心原性脳塞栓症発症予防と再発予防に、後者は主に非心原性脳梗塞再発予防に使用される。抗凝固薬には、ワルファリンと4種類の直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants: DOAC）が使用可能である。全てのDOACはワルファリンと比較し出血に対する安全性が高いことが臨床試験で示されている。各DOACでは、服薬回数や腎排泄率などに違いがあるが、DOACを直接比較した臨床試験は存在せず、効果や安全性の違いに明確な差は示されていない。非心原性脳梗塞の再発予防に用いられる代表的な抗血小板薬は、シロスタゾール、クロピドグレル、アスピリンである。脳卒中治療ガイドラインでは、この3剤は同じグレードAで推奨されている。アスピリンは、急性期治療にも用いられ医療経済効果も高いが、出血合併症が問題となっている。クロピドグレルは、同じP2Y₁₂阻害薬であるチクロピジンと比較し安全性が高く、アテローム血栓症に広く適応がある。シロスタゾールは、メタ解析においてラクナ梗塞に対する再発予防効果が示されている唯一の抗血小板薬である。また、本邦で行われた臨床試験で、アスピリンと比較し出血に対する安全性が高いことが示され、多面的効果も報告されている。このように抗血小板薬に関しては、臨床試験で効果や安全性に対して差が示されており、各抗血小板薬の特性を理解した上で、個々の症例に適した抗血小板薬を選択することが求められる。では、これらを踏まえ最適と考えて処方した抗血栓薬を、実際に患者はどの程度必要性を理解し、内服をしているものなのだろうか？最近、問題となっている服薬アドヒアランスは、医師が想像しているよりもはるかに低いことが示されている。抗血栓薬の服用率低下は、脳梗塞発症や再発リスクが高くなり、『残薬問題』とともに、医療経済にも大きな影響を与える。しかし、服薬アドヒアランス低下を取り巻く要因は多岐にわたり、また患者毎に要因が異なることもその是正を難しくしている。問題解決には、患者、医師、薬剤師、患者家族、看護師を中心とした医療連携が必須である。本講演では、大学の外来診療ではなかなか気づくことができなかった服薬アドヒアランスの問題について、訪問診療で経験した自験例をご紹介します。また、最近になり服薬向上にIoT (Internet of Things) を活用した取り組みが始まっており、その有用性についても考えてみたいと思う。

(共催：大塚製薬(株))

ランチオンセミナー 2-3

医療ニーズから見た製剤開発を考える

千堂 年昭

(岡山大学病院)

医療現場における薬剤師の役割は「薬物療法の最適化」に努めることである。最適化とは最適な薬剤選択、薬効の最大化、副作用の最小化と想像されがちではあるが、実際にはこれらは「薬が適切に使用されている」前提で成立するセオリーである。つまり、医療現場における薬剤師の職能とは、患者背景を把握した上で「医師の処方適切さをチェック」することと、「処方された薬が適切に用いられて、薬効が最大化し、副作用が最小化するよう導く」ことによって発揮される。現在薬剤師による薬学的介入事例は「プレアボイド」という呼称で全国的に収集されており、全国では年間約5万件、これまでに30万件以上の事例が収集されている。今回、当院のプレアボイド事例および薬品情報室に寄せられた問い合わせ事例を「製剤」または「剤形の工夫」というフィルターを通して分析し、事例を収集した。医療現場の薬剤師の活動とニーズを感じてもらうとともに、製剤開発のあり方に対して医療現場から示唆に富む提案をしていきたいと考える。

(共催：東和薬品(株))

ランチョンセミナー 2-4

医薬品包装の完全性評価と最大許容漏れ量の設定について

樋口 泰彦、○堤 英樹

(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, ○Hideki Tsutsumi

(FUKUDA CO., LTD.)

2016年8月 USP<1207>が正式に公開され医薬品包装完全性試験に対し「漏れ試験技術」を導入・適用するための条件が具体的に示されました。

従来の完全性評価は漏れの無いサンプル(正常な包装)を対象にガスバリア性、無菌性、安定性などの試験を通し容器の完全性を証明するものでした。

つまり「漏れていない事」を証明する試験を行っていました。

USP<1207>では、包装容器全般に一定の漏れがある事を前提とし、漏れ試験技術導入を行い、漏れ量の数値化、定量化を図り「最大許容漏れ量」という概念を導入しました。

「最大許容漏れ量」は製剤に対する品質的影響を保証するための許容できる最大限の漏れ量であり、包装が最大許容漏れ量以下の状態であれば完全性を有するものとみなす考え方です。

つまり、製剤毎に包装容器がどの程度の漏れまで許容されるかを科学的妥当性と併せて定量的に示すものです。

また漏れ試験の定義として、包装容器に生ずる「欠陥の大きさと度合いを測定するもの」であるとし、材料等からのガス透過などと区分しております。

本プレゼンテーションでは、医薬品包装の「最大許容漏れ量」設定の手順を解説するため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解説します。これを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り許容可能な限界値の分析を行います。

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)における限界値を設定し、この限界値を「最大許容漏れ量」として漏れ試験装置に設定することで、一定の品質基準による試験を開発段階、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、水没試験の定量化手順、ピンホール径による水蒸気侵入量のシミュレーション、樹脂フィルムの材料や厚みによる水蒸気透過量測定データなどをご紹介します。

(共催：(株)フクダ)

ランチョンセミナー 2-5

動画でみる、肺炎がいやなら、のどを鍛えなさい

西山 耕一郎

(西山耳鼻咽喉科医院)

Train your throat, prevent aspiration pneumonia

Koichiro Nishiyama

(Nishiyama ENT Clinic)

日本は超高齢社会を迎えて嚥下障害症例が増加している。高齢になれば筋力や神経系の機能は低下し、喉頭も下垂するので、嚥下機能は低下する。嚥下障害は、全身疾患の成れのはてにより起きる。75歳以上の約3割に誤嚥を認めたという報告もある。“水”に代表される液体は、咽頭を通過する時間が早いので一番誤嚥を起こし易い。寝ている間に口腔内の唾液を誤嚥する場合や、胃の内容物が逆流して誤嚥して肺炎を発症する場合もある。餅を代表とする、食べにくい食物を詰まらせる問題(窒息事故)も生じる。

食事にムせていれば誤嚥を疑うが、ムせない場合もある。『水を飲むと咳が出る。食後に痰がのどからむ。食後に痰が増える。食事が原因で黄色い痰が増える。錠剤がつかえる。』などの症状が出る。正確に診断するには、嚥下内視鏡検査(VE)や、嚥下造影検査(VF)が必要となる。嚥下機能を評価する方法として、VEで兵頭スコア(日耳鼻2010)を使用することが推奨されている。

嚥下障害の対応は、気管支炎や肺炎の治療をまず優先すべきである。全身状態が悪ければ、入院加療が必要になる。また栄養状態が悪い場合には、栄養管理も必要になる。次に嚥下機能の低下に対応した食事内容を選択する。嚥下食ピラミッドや学会分類2013やユニバーサルデザインフード区分は、食事内容の一つの目安になる。液体にはトロミ(増粘剤)を付ける。食事時の姿勢や、一口量の調整、頸部を前屈するなどの嚥下指導で、誤嚥をある程度は減少させることができる。錠剤が飲み難い場合は、頸部前屈嚥下、OD錠や小さな錠剤への変更、服薬ゼリーを使用する。

嚥下機能を鍛えるリハビリテーション法として、嚥下おでこ体操、顎持ち上げ体操等と、呼吸訓練や、発声訓練が推奨されている。さらに喉(ノド)の機能だけを鍛えるのではなく、全身を鍛えることも誤嚥性肺炎の予防にも治療にもなる。嚥下機能は、体力や全身状態と相関する。日頃から良く喋って、運動することが大切である。一度機能を低下させると、回復させるには何倍も労力が必要になる。

(共催：(株)龍角散)

ランチョンセミナー 2-6

外用剤開発を振り返り、今後の展望を考える

杉林 堅次

(城西大学薬学部)

Past, present and future cutaneous applied preparations

Kenji Sugibayashi

(Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University)

私の卒研から修士時の研究テーマは「軟膏からの薬物放出と経皮吸収に関する速度論的アプローチ」で、拡散理論によって導いた速度式と実際のデータの整合性をみるものであった。このとき、外用基剤としては局方収載の軟膏基剤を使用した。もちろん親水軟膏(第16改正から親水クリーム)も用いた。当時の親水軟膏はSLSを乳化に用いたが陽イオンとの相互作用が懸念され第11改正からHCO-60に変更された。この時の処方組みに日光ケミカルズの研究チームが奮闘されたことを米国留学から帰国してきたところに直接お聞きした。界面科学の重要性を再認識したが、当時は全身作用型の経皮吸収型製剤(TDDS)が世に出た直後で、これに含有できる原薬のスクリーニングや吸収促進剤の研究に注力していた。このため、外用製剤の処方設計はいまもって不得意である。

TDDSは軟膏などの半固形製剤ではなく貼付剤が中心となった。感圧接着剤をはじめとするマトリックスに単に薬物を混合して調製した貼付剤を第1世代のTDDSと定義しているのに対し、吸収促進剤や安定化剤を含有させるなどの製剤学的な工夫がなされた貼付剤は第2世代のTDDSと定義している。ここでは、単に吸収促進を狙ったものだけでなく、皮膚刺激性を軽減したり、薬物の安定化などが図られたものも加えられる。薬物の皮膚透過には高い角層バリアー能により500ダルトンルールが存在するため、吸収促進剤の利用が必須の薬物も存在する。最近の医薬品開発では中分子や高分子が多くなってきている現状から、現在ではマイクロニードルやイオントフォoresisを用いたTDDSの研究が進み、一部は市場に出たものもある。まだまだ不完全なものも多いが、このようなTDDSを第3世代と名付けてもよいかと思う。製剤と医療機器との融合が始まったといえるし、製剤学的な工夫が今まで以上に必要な時代に来たともいえる。

グローバル社会の到来とともに、我が国の製薬業界にも世界100億人の健康を護る医薬品開発をと迫られている。私はASEAN(東南アジア諸国連合)、特にマレーシアやインドネシアの研究者や薬学教育者と話し合ううちに、ハラール対応の宿泊施設、食品、化粧品だけでなくハラール医薬品についても考える時期がやってきたと思うようになった。外用剤やTDDSにはエチルアルコールや動物由来の油脂、界面活性剤などが原料として使われている。世界人口の1/3を占めるムスリムの健康を護るためにも、製薬企業だけでなく医薬品原料メーカーもまたしっかりハラール対処すべきであると思う。

現在は第3次産業革命が終わったばかりだということに第4次産業革命がスタートしていると聞く。AI、ビッグデータ、IoTの急激な進歩から医薬品にも対応が迫られるだろう。経皮吸収と外用製剤を長年研究してきた者としては、いま第4世代のTDDSについても考えるべき時期ではないかと皆に聞きたい。AIが人の能力を凌駕するシンギュラリティも近いと言われている。我が国は第3次産業革命では欧米に置いていかれたと言われている。我々は第4次産業革命の機会を逃さないための知恵を出す貴重な時間・場所を逃してはならない。

(共催：日光ケミカルズ(株))

ランチョンセミナー 3-1

外来でよく診る息切れを伴う糖尿病患者 ～SGLT2阻害薬の立ち位置～

大西 勝也

(大西内科ハートクリニック)

2型糖尿病は心不全発症の重要な危険因子ひとつである。糖尿病により冠動脈疾患が惹起され、その結果として心不全が生じるといった自然経過を想起されがちであるが、非虚血性の糖尿病による心不全が注目されており、糖尿病性心筋症と呼ばれている。糖尿病性心筋症は、左室駆出率 (EF) が低下した心不全だけではなく、EFが保たれた心不全を発症する。糖尿病による、炎症、酸化ストレスの増大、左室肥大、微小血管障害など様々な因子が複雑に絡み合っている。診断基準として、1) 心不全が存在する、2) 糖尿病を有する、3) 冠動脈疾患と高血圧がないがあげられる。糖尿病性心筋症による心不全の治療は、ガイドラインに基づいたACE阻害薬や β 遮断薬が中心となる。糖尿病の治療は、心不全の発症や増悪を起こしにくい薬剤が推奨される。大規模臨床試験で、心不全の入院を有意に抑制したSGLT2阻害薬は治療薬として推奨される。

(共催：田辺三菱製薬(株))

ランチョンセミナー 3-2

固形製剤装置の最新技術 ～連続顆粒化装置SGRによる薬物球形顆粒化 及び錠剤への適応事例～

○土井 尚俊、小川 達也、長門 琢也

(株式会社パウレック 技術本部 研究開発部)

OD錠（口腔内崩壊錠）は飲料水などを必要とせず服用が容易なことから、服用アドヒアランスを向上させる目的で開発が行われている。しかし、口腔内において薬物由来の味を呈する、口当たり違和感を覚える、といった課題が考えられる。これに対し、薬物顆粒に苦味マスキングや徐放制御など機能を付与し、付加価値を向上させる研究が行われている。また、服用感や崩壊時の口当たりの改善には、錠剤を小型化し、薬物顆粒を小さくすることが求められる。そのため、OD錠の原料となる顆粒は小さく、かつ薬物高含量であることが望ましい。それら条件を満たす顆粒を連続的に得る装置として、CTS-SGR (ConTinuouS- Spray Granulator)¹⁾を開発した。

CTS-SGRは液中に溶解もしくは分散させた薬物や添加物、食品、化成品などを直接的に顆粒化する流動層造粒乾燥装置であり、連続的に、重質で流動性に優れ、かつ均一なサイズの顆粒を生産することができる。顆粒の生産は顆粒化、分級、連続的回収という工程にて行う。流動層容器内での噴霧乾燥、およびレイヤリング造粒により製された様々なサイズの顆粒を分級機に吸引する。未成長の微細により顆粒は風力分級流動層容器内に戻され、所望の粒子サイズになるまで再びレイヤリングされる。所望のサイズに育った顆粒のみを連続的に回収することで粒子径分布の整った顆粒を得ることができる。CTS-SGRはラボ検討機CTS-SGR-01および生産機CTS-SGR-Xを取り揃えている。(Fig.1)

CTS-SGRは、均質なスプレー液を顆粒化することで、含量均一性に優れた顆粒を製することができる。マンニトール:HPC-L:クロスボビドン:アセトアミノフェン:PRUV:水=15.6:2.4:1.6:0.1:0.3:80.0の配合比でCTS-SGR-01にて顆粒化を実施した。固形分中のアセトアミノフェン含有率は0.5%であるが、薬物低含量であっても、含量均一性が非常に良好である結果が確認された。また、CTS-SGRにより製した薬物高含量顆粒の例としてSEM写真を示す (Fig.2)。処方エテンザミド:PVA:水=14.3:1.7:84であり、固形分中のエテンザミド含有率は約89%であることから、薬物高含量化も可能であることが確認された。CTS-SGRにより製した顆粒は、薬物低含量であっても含量均一性に非常に優れる。薬物高含量化も可能であり、さらに備えられた分級回収機構により粒子径を制御できる。この特徴はOD錠だけでなくミニタブレットなど、製剤の多様化や付加価値向上に寄与できると考える。

【参考文献】

1) PLCM (耕薬) 研究会第12回シンポジウム 口腔内速崩壊錠の現状と展望 講演要旨集 p.30,2018

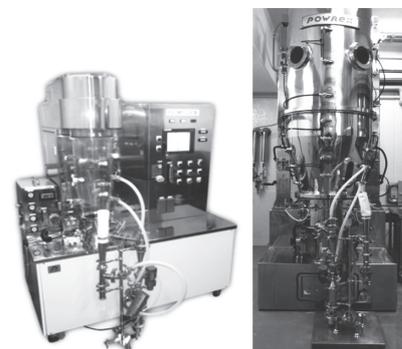


Fig.1左：CTS-SGR-01、右：CTS-SGR-X

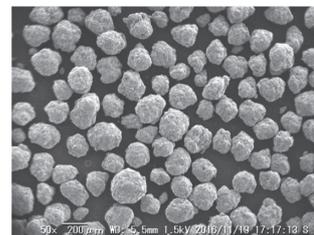


Fig.2 薬物高含量顆粒SEM写真(×50)

(共催：(株)パウレック)

ランチオンセミナー 3-4

ラマン分光分析で広がる、多彩な医薬品評価

○山中 貴裕、太田 泰輔

(ナノフoton株式会社)

Various application of Pharmaceutical with Raman spectroscopy

○Takahiro Yamanaka, Taisuke Ota

(Nanophoton Corporation)

ラマン分光分析の医薬品における応用は、物質の同定のほか、結晶多形の識別、水和物などの溶媒和物と無水物の識別、結晶化度の評価などが挙げられる。測定においては粉碎、すりつぶしなどの前処理を必要とせず、原薬結晶でも製剤でも非破壊非接触で評価ができる。さらに透明ガラス瓶に入ったままでも取り出さずに測定ができたり、溶液中の結晶でも評価できたりと、成分の変質や結晶構造の変化を気にせず評価が可能である。一方でケミカルイメージングの一つとして、サブミクロンオーダーからの空間分解能を有し、シャープなピーク形状により多くの成分の検出ができることから、高精細な物質の分布が可視化でき、その有用性が注目されている。具体的には安定性試験前後や、溶出率が低下した製剤中のわずかに生じた原薬結晶多形転移の確認、非晶質製剤における原薬結晶の検出などが挙げられる。

本セミナーではラマン分光分析の基礎から顕微ラマン分光イメージングを用いた製剤評価事例、また近年ご要望の多い結晶多形の定量評価についてお話する。さらにラマンスペクトル、ラマンイメージを解析する際のポイントや、画像処理の手法を用いたラマンイメージの応用解析例をご紹介します。

(共催：ナノフoton(株))

ランチョンセミナー 3-5

全自動前処理LC-MS/MSシステムを用いた免疫抑制剤の分析ワークフロー

○崔 吉道、嶋田 努

(金沢大学附属病院薬剤部)

Workflow of analysis of immunosuppressant using LC-MS/MS system equipped with fully automated sample preprocessing

○Yoshimichi Sai, Tsutomu Shimada

(Department of Hospital Pharmacy, University Hospital, Kanazawa University)

治療有効域が狭い薬物、中毒域と有効域が接近し投薬管理の難しい薬物さらには薬物動態に個体差が大きい薬物は、血液中の薬物濃度測定を行い、患者背景を考慮した適切な投与設計を実施している。血中濃度測定には、抗体を用いた免疫測定法、分離分析法または原子吸光分析法などが用いられている。その中で免疫抑制剤の血中濃度測定の現在の主流は免疫測定法である。当院でも、免疫抑制剤を含む20の医薬品において、(DimensionやARCHITECTを用い)免疫測定法を用いTDM業務を実施している。免疫測定法は、特殊な技術を必要としない簡便・迅速な測定法であり、TDMの普及に果たす役割は大きい。一方、免疫測定法にはCLIA法、ACMIA法、EMIT法、ECLIA法、CEDIA法、FPIA法と複数の測定法や多くの検査試薬が存在し、使用される抗体も異なるため、測定法間差や試薬間差が生じる。また、夾雑物や代謝物などによる交差反応の影響を受けやすいという課題もある。一方、分離分析法として従来、高速液体クロマトグラフ(HPLC)やGC/MSなどが用いられてきたが、近年では高感度かつ1回の測定で複数薬剤(例えばタクロリムスとエベロリムスなど)の同時分析を可能とする高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)が用いられている。本方法は、夾雑物の影響を受けにくいという利点がある。また、LC-MS/MSを用いることで新規抗体の開発無しに、新規薬剤の血液中の薬物濃度測定が可能である。質量分析技術の発達による分析の高感度化は、測定に必要な検体量を減らし、微量成分の検出を容易にしてきた。また、分析の高速化により、結果が得られるまでの時間を大幅に短縮し、質量分析計の本格的な臨床現場での応用を可能としている。

臨床現場でLC-MS/MSを用いる場合、測定前に手作業での検体前処理操作が必要である。作業者の手技に由来するバラつきや検体取り違いミスリスクが伴う。また分析によっては病原体を含んだ感染性試料を取り扱うこともあり、これらはLC-MS/MSを臨床現場へ導入する際のボトルネックとなっていた。臨床現場では多くの検体を安全かつ簡便に前処理し、誰でも簡単に自動でLC-MS/MS分析まで行えるシステムが求められている。島津製作所は長年培ってきた血液凝固分析装置の技術を採用し、採血管をセットするだけで血液検体を分析するための前処理からLC-MS/MS分析までを全自動で行う世界初の全自動前処理LC-MS/MSシステムを開発した。このシステムを用いることで、作業者の負担を減らすことができるだけでなく、前処理の作業による検体取り違いミスやバラツキを低減し再現性の高い分析が期待できる。また、本システムはソフトウェアも特徴的であり、従来は複雑なLC-MS/MS制御用ソフトウェアのため操作性の一般化が難しかったが、本システムでは各種操作がタッチパネルを用いた数ステップの操作できるように開発されている。

本講演では、当院において全自動前処理LC-MS/MSシステムとLC-MS/MS用免疫抑制剤分析キットを用いたタクロリムスの全自動分析のワークフローについて紹介したい。

(共催：(株)島津製作所)

ランチオンセミナー 3-6

直打連続生産システムへの取組み

○伏見 伸介、○垣谷 智弘、北村 直成

(株式会社菊水製作所)

Development of Continuous Manufacturing for Direct Compression

弊社より提案する直打連続生産システムは、従来の評価方法である錠剤中の主薬含量の定量的な判定に加えて、錠剤機上部の連続混合機 (Cra-ris) にNIRモニタリングユニットを付帯することで、粉末混合度の連続的な監視(リアルタイムモニタリング)を可能とした。またPAT手法を活用し、NIRによる粉末の含量モニタリングによる適切な初期不良排除を実現した。さらに同排除装置によって、連続運転における異常時の粉末の排除が可能になり、これまでより頑健な工程管理を有する装置となる。定量フィーダでは、粉末供給量のモニタリング指標として、天秤重量の変化をロスインウェイト方式による連続的な監視機構とし、安定的な生産管理を実施する。

一方、連続混合機と錠剤機の粉末処理速度は完全に一致しないため、わずかな誤差が蓄積して装置停止などのトラブルにつながる。そのため連続生産システムにおける複数装置の速度コントロールは、システム構築する上で重要な管理事項となる。よって本直打連続生産システムは、連続混合末の生産量に追従した打錠速度(回転盤回転数の自動修正)をコントロールすることとした。

そして打錠した錠剤の連続整列搬送装置 (AURIGA) は、錠剤機の杵位置と同期し、錠剤を1錠ずつ取りだして、その順番・表裏・位置関係を維持したまま搬送し、連続的に各検査を行う機能を搭載している装置である。またこの装置は既存の錠剤機に接続でき、錠剤を系外に排出ことなく、その場で直接に各種検査が可能となる。

本セミナーでは、直打連続生産システムに必要なユニット(Cra-ris、AURIGA等)を紹介し、さらに連続混合末の打錠特性および錠剤物性をバッチ生産品と比較しながら評価する。

(共催：(株)菊水製作所)

● 一般演題(口演) ●

5月30日(水)

第4会場 1-4-01~1-4-24

第5会場 1-5-01~1-5-24

第6会場 1-6-01~1-6-25

1-4-01*

粒子物性データベースの構築とLasso回帰に基づく粒子物性-錠剤物性間の関連性評価

○大石 卓弥¹、林 祥弘¹、矢野 文昌²、小杉 敦²、高山 幸三³、大貫 義則¹

(¹富山大学院・薬、²日医工株式会社、³城西大・薬)

Creation of particle property database and relevance evaluation of particle properties to tablet characteristics based on Lasso regression modeling

○Takuya Oishi¹, Yoshihiro hayashi¹, Fumiaki Yano², Atushi Kosugi², Kozo Takayama³, Yoshinori Onuki¹

(¹Department of Pharmaceutical Technology, University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【目的】製剤設計において粒子物性は錠剤の品質特性に大きな影響を与える重要物質特性になりうる。しかしながら、粒子物性は多次元的特性であり、様々な粒子物性が複雑に品質特性に影響するため、各粒子物性の重要度を定量的に評価することは困難である。本研究では、様々な製法で調製した顆粒の粒子物性と錠剤物性を含むデータベースを構築した。そして、スパースモデルよりLasso回帰を適用することで、硬度および溶出性に対して重要な粒子物性の明確化を試みた。

【方法】モデル薬物としてイブプロフェンを用い、5種類の造粒方法（流動層造粒、転動流動層造粒、攪拌造粒、押出造粒、乾式造粒）で顆粒を調製した。設計変数として造粒条件（水分添加量など）、原薬粒子径、打錠圧の3因子を完全実施要因計画に割り付け、造粒法ごとに8種類の錠剤を調製した。粒子物性として粒度分布、かさ密度、弾性回復率、表面自由エネルギーなどを測定した。錠剤物性として引張強度および溶出性を測定した。

【結果・考察】構築したデータベースに主成分分析を適用した結果、粒子物性は造粒法によって大きく異なることが示された。各造粒方法の引張強度を比較した結果、転動流動層造粒が最も高い値を示した。また、10分後の溶出率は乾式造粒が最も高い値を示した。Lasso回帰の結果、粒子物性-錠剤物性間の関係が高精度にモデル化された。構築したLasso回帰モデルに基づいて粒子物性の重要度を評価した結果、それぞれの錠剤物性に寄与する重要な粒子物性を特定することができた。これらの結果より、Lasso回帰は粒子物性と錠剤物性の関連性を定量的に明確化する上で有用な手法であることが示された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-4-02*

レバミピドナノ口腔内崩壊錠の製造とレバミピドの薬剤性消化管障害治療への応用

○福岡 侑也、上田 純也、大竹 裕子、長井 紀章

(近畿大学 薬学部)

Orally disintegrating tablet containing rebamipide nanoparticles healings indomethacin-induced lesions in gastric mucosa of adjuvant-induced arthritis rat

○Yuya Fukuoka, Junya Ueda, Hiroko Otake, Noriaki Nagai

(Faculty of Pharmacy, Kindai University)

非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシン (IMC) は、臨床で広く用いられる有用な医薬品であるが、副作用として消化管傷害が問題視される。また、これら消化管障害は関節リウマチ患者で高頻度に見られ、発症時には胃炎・胃潰瘍治療薬レバミピド (REB) の経口投与が効果的といわれている。本研究では、REB経口製剤の治療効果増大を目的とし、REBナノ結晶からなる口腔内崩壊錠を製造するとともに、IMC惹起胃粘膜傷害に対する修復効果について検討した。REBナノ口腔内崩壊錠は、REB粉末、セルロース誘導体及びビシクロデキストリンをビーズミルにて湿式破碎後、アラビアゴム、ポリビニルピロリジノン混合液とともに凍結乾燥処理を行うことで作成した。まず、本製剤について評価したところ、水中で速やかに分散し、再分散後の粒子径は70 nmであった。次に、IMC惹起胃粘膜傷害について検討を行った。胃粘膜障害は、絶食したアジュバント関節リウマチ (AA) ラットに過剰IMC (40 mg/kg) を経口投与することで作成した。IMC投与24時間後、胃全体に対する傷害率は11.7%であり、IMC投与6時間後に市販REB錠を経口投与することで、傷害率は10.3%まで軽減された。一方、REBナノ口腔内崩壊錠投与群では、傷害率が7.1%まで低下し、その傷害治癒能は市販REB錠のそれと比較し有意に高かった。以上、REBナノ口腔内崩壊錠を作成し、本製剤がIMC惹起胃粘膜傷害の修復に効果的であることを示した。本成果は、薬剤性消化管障害の治療において重要な知見である。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-4-03*

V型混合機による乾式錠剤コーティング法の開発

○小野 可南子、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部)

Development of dry particle coating for tablets using a V-shape blender

○Kanakano Ono, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa
(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】錠剤コーティングは、薬物の苦味マスキングや放出制御などの機能化を目的としており、通気式装置内で錠剤に高分子溶液をスプレーコーティングすることで行われる。そのため、溶媒の使用による環境負荷が大きく、溶媒の乾燥を伴うため処理時間が長いといった問題がある。本研究では、汎用のV型混合機を用いて錠剤と高分子粉末を混合処理することで、錠剤に高分子を被覆する新規な乾式コーティング法を開発することを目的とした。【方法】モデル薬物のアセトアミノフェン(AAP)と直打用乳糖および結晶セルロースを混合し、ロータリー打錠機(12HUKAW, 菊水製作所)で圧縮成形してAAP錠を得た。胃溶性アクリル酸高分子水分散液を噴霧凍結乾燥(SFD)法により粉末化した。錠剤と高分子粉末をV型混合機(S-5, 筒井理化学器機)で混合処理し、コーティング錠を得た。得られた錠剤について、形態および表面の観察の他、第2液による溶出試験を実施した。【結果・考察】アクリル酸高分子水分散液をSFD処理することで粒子密度の低い多孔質粉末を得た。これをAAP錠と混合処理して得られた錠剤の表面には、微細な粒子が積層した約70 μmのコーティング層が形成されていた。これは混合時にSFD粒子がAAP錠と衝突することで破碎され、錠剤表面に被覆・固定化されたためだと推察した。溶出試験の結果より、AAP錠の薬物放出率は10分以内に80%を超えたが、成膜処理後のコーティング錠の薬物放出挙動には、ラグタイムが見られ、薬物放出の著しい抑制が確認された。以上より、V型混合機を用いた乾式混合処理によって、薬物放出制御したコーティング錠を製することに成功した。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-4-04*

錠剤用プレミックスの処方最適化

○佐藤 香月、藤堂 浩明、高山 幸三、杉林 堅次
(城西大学 薬学部)

Optimization of Premix Powder Formulations for Tableting Use

○Kazuki Sato, Hiroaki Todo, Kozo Takayama, Kenji Sugibayashi
(Fac. Pharm. Pharmaceut. Sci., Josai. Univ.)

【目的】錠剤用プレミックス(錠剤用予製混合粉末)の処方を最適化することは、主薬を配合した錠剤を調製する上で重要な基盤情報となる。本研究では、実験計画法や応答曲面法(RSM)など、一連の統計学的手法を駆使することにより、粉体流動性、錠剤硬度および崩壊性に優れたプレミックス処方の最適化を試みた。また、主薬としてプレドニゾロン(PRE)およびテオフィリン(THE)を選択し、薬物含有量の異なる製剤からの溶出挙動の類似度を調べることでプレミックスの有用性を検討した。

【方法】乳糖、コーンスターチおよび結晶セルロースを用い、シンプレックス格子計画に従って10種類の処方を調製した。流動性の指標としてHausner比を、錠剤特性として引張強度と崩壊時間を求めた。さらに最適化プレミックスについてPREとTHEを含有する錠剤を調製し、主薬の溶出性を評価した。

【結果・考察】薄板スプライン補間を組み込んだRSM(RSM-S)により処方最適化を行った結果、バラツキが大きく信頼性に欠ける処方が推定された。そこで、ブートストラップ(BS)法により多数回の標本復元抽出を行い、BS最適解にコホネンの自己組織化マップ(SOM)を適用し最適処方の再探索を行った。その結果、優れた製剤特性を有し再現性に優れた最適処方が推定された。主薬を用いた検討より、主薬含有率が低いPREでは、最適化プレミックスは有効に機能するが、主薬含有率が高いTHEでは、THEの性質が製剤特性に強く影響して品質の著しい低下が認められた。以上より、RSM-S、BSおよびSOMの併用により最適な錠剤用プレミックスが推定されたが、主薬含量の多い錠剤への適用には注意する必要がある。

1-4-05*

湿式造粒法における結合液中の水分子運動性と顆粒物性の関連性

○伊藤 輝志¹、平井 大二郎²、熊田 俊吾²、小杉 敦²、林 祥弘¹、大貫 義則¹
(¹富山大院・薬、²日医工株式会社)

Relationship between water molecular mobility in binder solutions and physical properties of granules prepared by wet granulation method

○Terushi Ito¹, Daijiro Hirai², Shungo Kumada², Atsushi Kosugi², Yoshihiro Hayashi¹,
Yoshinori Onuki¹

(¹Department of Pharmaceutical Technology, University of Toyama, ²Nichi-Iko)

【目的】湿式造粒法では様々な添加剤が結合剤として用いられており、各々の結合剤液中では水分子運動性が大きく異なると考えられる。そして、そのような結合剤液の水分子運動性の違いは、結果として粒度分布などの顆粒物性に大きく影響することが考えられる。そこで、本研究では、様々な結合剤液中の水分子運動性を緩和時間測定によって明らかにし、さらに、その顆粒物性への影響を他の影響因子（結合剤液の液量および粘度）とともに詳細に評価した。

【方法】汎用される結合剤から代表的な8種類を選択し、既知濃度で精製水に溶解した結合剤液の T_2 緩和時間(T_2)をパルスNMR (Minispec mq20, Bruker)によって測定した。また、それら結合剤液の添加量を変えながら攪拌造粒法によってマンニトールを造粒し、調製された顆粒の粒度分布をふるい分け法によって測定した。得られた実験データは分散分析によって解析した。

【結果】 T_2 測定の結果、いずれも結合剤濃度の上昇に伴って試料中の水分子運動性は著しく抑制された。さらに個々の緩和挙動を精査したところ、検討した結合剤の中ではPOVACOATが最も強く水分子運動性を抑制することが明らかになった。また、試料中の水分子運動性は結合剤の種類によって大きく変化したものの、分子量の違いによる影響は見られなかった。続いて、種々の条件で造粒した顆粒の粒度分布を分散分析によって解析し、結合剤液の添加量および粘度といった一般的な影響因子に加え、結合剤液中の水分子運動性による影響を明らかにした。

1-4-06*

卓上型ボールミルを用いたレバミピドの微粒子化

○宇都宮 唯子、河野 弥生、花輪 剛久
(東京理科大学 大学院 薬学研究科)

Micronization of Rebamipide Crystals by Ball Milling Method

○Yuiko Utsunomiya, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa
(Tokyo University of Science Faculty of Pharmaceutical Sciences)

【背景・目的】がん化学療法や放射線療法により誘発される口腔粘膜炎の発症予防および治療を目的とする製剤のほとんどが院内製剤（臨床製剤）として調製・使用されている。なかでもレバミピド (RB) 含嗽液は多くの施設で使用され、その効果が報告されている。しかし、RBは難水溶性であるため、含嗽液は懸濁液として調製され、使用時に再分散させなければならない。そこで本研究では、分散安定性の高いRB含嗽液を調製するために、卓上型ボールミルを用いてRBを微粒子化し、その物性を評価した。

【方法】RB、水溶性高分子であるポリビニルピロリドン (PVP) および界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を種々の重量比で混合し、物理的混合物 (PM) を得た。得られたPMをステンレス製粉碎ジャー (10 mL) にステンレス製ボール (直径12 mm) 1個と共に充填し、液体窒素下で5分間冷却後、卓上型ボールミル (MM400、レッチェ社製) で15または30分間粉碎し (振動数30 Hz)、混合粉碎物 (GM) を調製した。得られたGMの物性を粉末X線回折測定 (PXRD)、フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)、粒子径測定等により評価した。

【結果・考察】PXRD測定において、RB:PVP:SDS=1:5:1 (重量混合比) で30分間粉碎した試料はハローパターンを示した。また、FT-IR測定ではRBのカルボニル基 (C=O) の伸縮振動由来の特性振動吸収帯 (1640 cm^{-1}) がGMでは高波数側にシフトしたことから、RBとPVP間の相互作用が示唆された。懸濁液中の粒子径測定の結果、RB粒子の平均粒子径は120 ~ 220 nmと微粒子化が認められた。今後はRB微粒子の口腔粘膜滞留性などについて評価し、口腔内用製剤としての有用性について検討する予定である。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-4-07*

各種崩壊剤による吸湿挙動評価と薬物安定性への影響

○大城 公祐¹、平井 大二郎²、熊田 俊吾²、小杉 敦²、林 祥弘¹、大貫 義則¹
(¹富山大院・薬 製剤設計学講座、²日医工)

Evaluation of hygroscopic behaviors of various disintegrants and their effect on drug stability

○Kosuke Ohgi¹, Daijiro Hirai², Shungo Kumada², Atsushi Kosugi², Yoshihiro Hayashi¹, Yoshinori Onuki¹

(¹Department of Pharmaceutical Technology, University of Toyama, ²Nichi-iko)

【目的】我々はこれまでに様々な崩壊剤による錠剤特性への作用を検討しており、崩壊剤の種類によって水分子との相互作用が大きく異なることを見出している。この崩壊剤と水分子との相互作用の違いは、錠剤の吸湿特性を変化させ、結果として薬物安定性に強く影響することが考えられる。そこで、本研究では、代表的な15種類の崩壊剤の吸湿挙動を詳細に評価した。さらに加水分解することが知られるアセチルサリチル酸(ASA)をモデル薬物として用い、各崩壊剤と保存したときの安定性についても併せて検討した。

【方法】吸湿挙動の評価では、各種崩壊剤粉末およびそれらを配合したASA配合錠を40℃、75%RHで保存し、パルスNMRを用いて経時的に T_2 緩和時間(T_2)の測定を行った。薬物安定性の評価では、ASAと各崩壊剤の物理混合物およびASA配合錠を同様の条件で一定期間保存し、試料中のASA量をHPLCによって定量した。

【結果・考察】パルスNMR法によって測定されるNMR信号強度から、試料が吸湿した水分量を定量的に評価できることが明らかになった。さらに、崩壊剤粉末中の水分子の T_2 を比較した結果、クロスポピドンに含まれる水分子の T_2 は他の崩壊剤に比べて著しく長く、分子運動性が高い様子が明らかになった。続いて、ASAと各崩壊剤の物理混合物の薬物安定性を評価したところ、クロスポピドン混合物中のASAは加水分解が進みやすい傾向が観察された。さらにASA配合錠を用いた検討においても、上記と同様の結果が得られた。以上より、錠剤が吸湿した水分子運動性が薬物の安定性に寄与することが示唆された。

1-4-08*

シロスタゾールCocrystalのスプレードライヤーによる調製

○浦野 真帆¹、北原 恵¹、田上 辰秋¹、深水 啓朗²、尾関 哲也¹
(¹名古屋市立大学 大学院薬学研究科、²明治薬科大学)

Preparation of Cilostazol Cocrystals by Spray Drying Method

○Maho Urano¹, Megumi Kitahara¹, Tatsuaki Tagami¹, Toshiro Fukami², Tetsuya Ozeki¹
(¹Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ²Meiji Pharmaceutical University)

【目的】医薬品のcocrystal形成は、原薬の化学修飾を行うことなく物性を改善する方法として期待されている。近年は難水溶性の候補化合物が数多く創出されることから、溶解性の改善は医薬品の開発において重要な課題である。スプレードライ(SD)法は医薬品の粉体製造の単位操作の1つであり、スケールアップを伴う工業生産の汎用技術である。しかし、SD法によるcocrystalの製造に関する報告は未だ少ないのが現状である。そこで本研究は、SD法によるcocrystalの調製について検討した。

【方法】モデル薬物としてシロスタゾール(CLZ)、coformerとして4-ヒドロキシ安息香酸(4HBA)を用いた。CLZと4HBAを化学量論比である1:1で、アセトン:メタノール(1:1)の混合溶液に溶解し、クローズ条件下のSD処理により粉末を得た。示差走査熱量計(DSC)、赤外分光光度計(FT-IR)および粉末X線回折(PXRD)を用いてサンプルを評価した。

【結果と考察】CLZは難水溶性の薬物であるため、有機溶媒のみの混合系について検討し、cocrystalの生成が示唆されたアセトン-メタノール系を選択した。SDの噴霧温度を80~120℃の間で検討した結果、いずれの条件においても、DSC測定では吸熱オンセットによる融点が、FT-IRでは分子間水素結合の変化を反映した吸収ピークのシフトが既報と一致した。PXRDパターンはcocrystalの結晶構造から算出したパターンと一致した。以上より、CLZと4HBAのcocrystalをSD法で製造できることが示唆された。今後は、cocrystalの特性に適した添加剤と組み合わせた粒子設計について検討する予定である。

1-4-09*

塩化ナトリウム・マンニトールを粉碎メディアとした難溶性薬物のナノ粒子化に関する検討

○川口 恵里奈、後藤 瑛一、田上 辰秋、尾関 哲也
(名古屋市立大学 大学院薬学研究科)

Nano-pulverization of poorly water-soluble drug by using sodium chloride & mannitol as media

○Erina Kawaguchi, Eiichi Goto, Tatsuaki Tagami, Tetsuya Ozeki
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

【目的】難溶性薬物(BCS分類クラスII)の溶出性を改善する方法として微細化が有効であることが知られており、ビーズミルをはじめとした様々なブレイクダウン法による微細化技術が検討されてきた。本研究は、高いエネルギーを必要としない手段に着目し、NaClもしくは糖アルコール(と少量のPropylene glycol, PG)を薬物と混合し弱い力で粉碎することで微細化できるかどうかの検討を行った。モデル薬物の一つとしてインドメタシン(IM)を用いた。IMは、癌の化学療法や放射線療法の副作用として生じる口腔粘膜炎の疼痛緩和の方法としてIMの口腔内スプレーが報告されており、IMの簡便なナノ化が効果を改善する手法として有用だと考えた。

【方法】IM、NaClまたはマンニトール、少量の溶媒PGを手作業で混合した。次に乳鉢にサンプルを入れ、手作業で10分間混合し、サンプル調製した。その一方でAutomatic hoover mullerを用いて、2枚の円盤内で練り合わせて10分間混合し、サンプル調製した。調製した粒子は、SDS溶液に分散させ、IM粒子の粒子径・粒度分布を動的光散乱法により測定した。

【結果・考察】手作業で混合した初期検討のサンプル(NaClとPGを使用)において、500 nm以下に微細化されていることを確認した。またHoover mullerにおいても微細化されることを確認した。次にNaClの代わりに糖アルコールを用いたところ、NaClと同様に微細化されることを確認した。その場合、薬物やPGとの最適混合比がNaClとマンニトールでは異なることを確認した。以上より、本方法は、ビーズミルのような強い力を必要としない機械的粉碎法であり、簡単に混合粉碎することでナノ化できる有効な方法であると考えられる。

1-4-10*

HPMC誘導体を用いたイトラコナゾール固体分散体の調製と評価

○川原田 滉介、木村 晋一郎、岩尾 康範、板井 茂
(静岡県立大学 薬学部)

Preparation of itraconazole solid dispersion composed of HPMC derivatives

○Kosuke Kawarada, Shinichiro Kimura, Yasunori Iwao, Shigeru Itai
(School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

【背景】難水溶性薬物であるイトラコナゾール(ITZ)は、弱塩基性薬物(pKa=3.7)であることから中性領域において溶解度が著しく低下する。したがって、製剤化においては、吸収部位である小腸において溶解性及び吸収性を改善するために様々な製剤工夫が必要となる。近年、腸溶性ポリマーを用いて固体分散体(SD)を調製することで、小腸領域において過飽和状態を維持し、吸収性を改善する試みが注目されている。特に、優れた薬物結晶化抑制能を有するhydroxypropyl methylcellulose(HPMC)誘導体を用いることで、中性条件下で優れた過飽和維持能を有するSDの調製が期待できる。しかしながら、これまでにHPMC誘導体間でのSDの物性や溶出挙動の比較に関する十分な報告はなされていない。そこで、本研究ではHPMC誘導体を用いてSDを調製し、それぞれのSDの物性や溶出挙動について検討した。【方法】薬物としてITZ、ポリマーとしてHPMC *phthalate* (HPMC-P)、HPMC *acetate succinate* (HPMC-AS)、HPMC *trimellitate* (HPMC-T)を用い、ITZとポリマーを様々な比率で混合し、溶媒除去法によりSDを調製した。調製したSDについて結晶状態、薬物溶出挙動(pH 1.0, 4.5, 6.8)、薬物-ポリマー間の相互作用の評価を行った。【結果】調製したいずれのSD中においてもITZは非晶質状態で存在していた。薬物溶出挙動の評価において、HPMC-Pを用いて調製したSDは、中性条件下(pH 6.8)において最も優れた過飽和維持能を示した。ポリマーによる溶出挙動の差は、SD中の薬物とポリマー間の相互作用に起因することが示唆された。以上より、HPMC-Pを用いることで中性条件下における優れた過飽和維持能を有するSDの調製が可能であった。

1-4-11*

人口甘味料を用いたベネキサート新規塩の作製およびその物理化学的特性

○梅田 大貴¹、藤田 瑛里子¹、Okky D. Putra¹、郡司 美穂子¹、古石 誉之¹、福澤 薫¹、
原口 珠美²、内田 享弘²、米持 悦生¹

(¹星薬科大学 薬学部、²武庫川女子大学 薬学部)

Preparation of novel Benexate salts using artificial sweeteners and its physicochemical properties

○Daiki Umeda¹, Eriko Fujita¹, Okky D. Putra¹, Mihoko Gunji¹, Takayuki Furuishi¹,
Kaori Fukuzawa¹, Tamami Haraguchi², Takahiro Uchida², Etsuo Yonemochi¹

(¹Hoshi University, ²School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University)

【目的】急性および慢性胃炎、胃潰瘍の治療薬のベネキサート塩酸塩 (BEX) は、環状糖であるβ-シクロデキストリン (β-CD) との包接化合物として上市されているが、糖を含有するため吸湿性があり、高湿度下でBEXとβ-CDの包接物が解離を起こすことが報告されている。またBEXはグアニジル基をもつ塩基性薬物であり特有の苦みを呈することも知られている。そのためβ-CDに代わるカウンター分子を用いて新たな原薬結晶形を探索し、苦味のマスキング作用を付与することを目的とした。

【方法】BEXと人口甘味料であるアセスルファム (ASF)、シクラマート (CYM) およびサッカリン (SAC) とのそれぞれの組み合わせについて、80℃の水-メタノール混液に溶解、静置し結晶化を行った。結晶が析出した系については、吸引濾過し乾燥したものを試料とした。各試料は、単結晶X線回折測定により、結晶構造を決定した。水分吸着等温線測定ならびに、フラスコ振とう法を用いた、pH 1.2における溶解性試験を行い、原薬と比較した。

【結果・考察】BEXは、上記の3種において新規な複合塩結晶を形成することが確認された。BEX単体結晶はグアニジノメチル基がイオン化を起こしおり、BEX分子のアミノ基と人工甘味料のカルボニル基がイオン結合を形成していることがわかった。また溶解度試験の結果から、BEXの新規塩であるASF、CYM及びSACの系で溶解度は単体と比べてそれぞれ約3倍、1.5倍、5倍となった。水分吸着の結果から塩結晶はどれも吸湿性がみられず安定であることを確認した。人口甘味料がBEXの物性を改善する新たなカウンター分子として利用出来ることが示唆された。なお、本BEX新規塩の苦味抑制についても報告する予定である。

1-4-12*

Novel efficient delivery nanosystems of poorly soluble natural alkaloids

○张 景勍、谢 雪梅、胡 雪原、何 丹、柳 珊

(Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Novel efficient delivery nanosystems of poorly soluble natural alkaloids

○Jingqing Zhang, Xuemei Xie, Xueyuan Hu, Dan He, Shan Liu

(Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Essential oil emulsive nanosystems carrying poorly soluble natural alkaloids were fabricated (evodiamine (EA) carried by fructus bruceae oil-based emulsive nanosystems, or EFEN). Fructus bruceae oil has two excipient-like properties (oil phase and stabilizer) that contribute to the formulation and one drug-like property (antitumor effects) that synergizes with the antitumor effect of EA. The properties of EFEN were compared with free EA, a blank nanoemulsion, an EA-loaded emulsive nanosystem, and a fructus bruceae oil-loaded emulsive nanosystem. EFEN exhibited anti-tumor activity in NSCLC A549 cells while free EA did not. The anti-tumor activity of EFEN was mediated by the inhibition of cell viability, the induction of apoptosis and cell cycle arrest at the protein level. The sensitivity of EFEN might be related to the enhanced cellular uptake of EFEN via multiple pathways, and favorable increases in bioavailability and drug persistence in the tumor region. For the first time, this suggests that increases in the sensitivity of lung cancer cells to poorly soluble natural alkaloids can be achieved by delivering drugs using essential oil-based emulsive nanosystems. EFEN has potential as an effective anti-tumor treatment. Essential oil-based emulsive nanosystems may efficiently deliver poorly soluble natural alkaloids.

1-4-13*

スフィンゴ糖脂質の添加がコエンザイムQ10含有エマルションの形成に及ぼす影響

○蔡 知順、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)

Effect of glycosphingolipids addition on formation of Coenzyme Q10 loaded-emulsion

○Jisoon Chae, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

米由来のスフィンゴ糖脂質 (glycosphingolipid: GSL) は、米ぬか・米胚芽より抽出されるセラミドの一種であり、保湿効果や免疫力増加作用を有することから機能性素剤としての利用が期待できる。本研究では難溶解性モデル化合物にコエンザイムQ10 (CoQ10) を用いてエマルションを調製し、GSLの添加量がエマルション形成に及ぼす影響を検討した。また調製したエマルションの粉末化を試み、調製された粉末の水および模擬消化管液への再分散性を確認した。GSL、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリソルベート80、およびCoQ10をエタノール：アセトン (1:1 (v/v)) 混液に溶解し、エバポレーターにより溶媒留去した後、蒸留水を加えエマルションを調製した。調製したエマルションの粒子径を測定したところ、GSLの添加量の増大に従って粒子径は減少し、10-20 nmの微細なエマルションが得られた。これはGSLが乳化補助剤として働いたためであると考えられた。またGSLを添加して調製されたエマルションは高い保存安定性を示し、37 °Cで2週間保存後も粒子径に変化を認めず、100 %に近いCoQ10の封入率を維持していた。凍結乾燥法を用いて粉末化を試み、再分散性を評価したところ、調製された粉末は速やかに分散し、凍結乾燥前と同様の粒子径を示した、また、分散液中でのCoQ10の見かけの溶解度を測定したところ、仕込み量の全量がエマルション中に封入されていることが確認された。以上よりGSLを用いてCoQ10を封入した微細なエマルションの調製および粉末化が可能であることが示された。

1-4-14*

ケルセチン配糖体を基剤としたケルセチン非晶質複合体製剤の調製とその評価

○和田 悠平、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)

Evaluation and preparation of amorphous complex between quercetin and its glycoside

○Yuhei Wada, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

本研究では、難溶解性化合物であるQuercetinの溶解性改善に関する新たな試みとして、Quercetin配糖体であるRutinを基剤として、噴霧乾燥法によりQuercetin-Rutinの非晶質複合体製剤を調製し評価を行った。Quercetin/Rutinの比率がモル比で、2/1、1/1、1/2となるように、エタノール/水=50/50 (v/v) に溶解後、噴霧乾燥法により粒子を調製した。粉末X線回折測定による結晶性の評価では、いずれの比率で調製した噴霧乾燥製剤もQuercetinおよびRutinに由来する結晶ピークを認めず、さらに、40 °C密閉条件下で4週間保存した際にも再結晶化は認められなかった。調製した噴霧乾燥製剤は単一のガラス転移温度を示し、ケルセチンの添加割合の増大とともに低温へのシフトが確認された。フーリエ変換赤外分光法において1662cm⁻¹付近でピークのシフトが確認され、相互作用の形成が確認された。噴霧乾燥製剤の溶解性を模擬消化管液により評価したところ、120分におけるQuercetin/Rutin = 2/1、1/1、1/2噴霧乾燥製剤からの溶解度-時間曲線下面積は、Quercetin原末と比較してそれぞれ3.7、4.1および4.6倍の値を示した。以上のことからQuercetinをその配糖体であるRutinと噴霧乾燥することで非晶質複合体の形成が示唆され、さらには難溶解性を示すQuercetinの溶解性改善が可能であった。

1-4-15*

デカン酸/アルギニン系ヒドロゲル製剤からの薬物の皮膚透過性

○福本 尚之、田口 博之、加藤 ティオドレ、伊勢 健一郎、橋崎 要、藤井 まき子
(日本大学 薬学部)

Skin permeability of drugs from decanoic acid/arginine hydrogel vehicles

○Naoyuki Fukumoto, Hiroyuki Taguchi, Theodore Kato, Kenichiro Ise, Kaname Hashizaki,
Makiko Fujii
(School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】近年、両親媒性物質が自己組織化することで形成される超分子ヒドロゲルが注目されている。本研究室では、脂肪酸、塩基性アミノ酸および水を混合することにより、容易にヒドロゲルを調製できることを明らかにした。本報告では、デカン酸/アルギニン系ヒドロゲル製剤からの薬物の皮膚透過性について検討した。**【方法】**ヒドロゲル製剤は、アルギニン(0～10%)を水に溶解し、デカン酸(14～20%)を加えてゲル化させた後、薬物(インドメタシン(IM)、ヒドロコルチゾン(HC)または塩基性薬物(GR4))を加えて調製した。なお、ヒドロゲル製剤のpHは7に調整した。皮膚透過実験は、Franzセルにヘアレスマウスの皮膚を装着して行った。**【結果・考察】**ヒドロゲル製剤からの薬物のFluxは、いずれの薬物も、水性懸濁液と比べて約4～15倍も高かった。これは、デカン酸が薬物の皮膚透過促進作用を有するためと考えられる。また、アルギニン濃度が増加すると、Fluxは、IMでは低下し、HCではほとんど変わらず、GR4では高くなった。これは、アルギニンと薬物との間に生じる酸-塩基相互作用のためと考えられる。本ヒドロゲルは、経皮吸収型製剤の基剤として様々な薬物へ応用できることが示唆された。

1-4-16*

応答曲面法によるガランタミン皮膚透過性の予測

○新井 裕子¹、表 萌々¹、大貫 義則²、高山 幸三³、小幡 誉子¹
(¹星薬科大学、²富山大院薬、³城西大薬)

Prediction of galantamine skin permeability by response surface method

○Yuko Arai¹, Momo Omote¹, Yoshinori Onuki², Kozo Takayama³, Yasuko Obata¹
(¹Hoshi University, ²University of Toyama, ³Josai University)

【目的】現在アルツハイマー型認知症の進行抑制を目的として、ガランタミン(GLT)の錠剤が臨床に供されている。しかしながら、副作用や加齢による嚥下障害が問題となって、医療の面からの認知症対策は一層難しくなっている。そこで、本研究では、薬物の皮膚透過性改善が期待されているネロリドール(NER)、レブリン酸(LEV)及びイソプロパノール(IPA)を組み合わせて、実験計画法を用いて処方設計を行い、得られた製剤の特性を予測することにより、GLT経皮吸収型製剤開発の可能性を検討した。

【方法】ヘアレスマウス摘出皮膚をフランツ型拡散セルに装着し、ドナーセルにはヒドロゲルを、レシーバーセルにはリン酸緩衝生理食塩液を適用した。所定時間ごとにレシーバー液の一部を採取して、透過したGLT量をHPLCにより測定した。NER、LEV、IPAの配合量を3因子3水準完全配置の実験計画に割り付け、都合27処方のヒドロゲルを調製し、実験に使用した。透過実験終了後の皮膚中のGLT濃度を測定し、また、配合成分の皮膚刺激性試験の指標として、MTTアッセイにより細胞生存率を測定した。

【結果・考察】透過試験のデータに非線形応答曲面法(RSM-S)を適用したところ、GLTの皮膚透過速度(フラックス)と細胞生存率を高精度に予測することが可能だった。さらに、フラックスと細胞生存率を用いて最適処方を予測し、ブートストラップ(BS)法によって95%信頼区間を推定した結果、最適処方のヒドロゲルを適応した確認実験で得られたGLTのフラックス、細胞生存率は95%信頼区間内の値を示した。以上より、NER、LEV、IPAを製剤成分とし、RSM-SおよびBS法を適用することで、GLTの経皮吸収型製剤開発の可能性が示唆された。

1-4-17*

Quality by Designを用いた幹細胞製剤の新規処方検討

○近藤 雄哉¹、藏合 順也¹、秋田 智后^{1,2}、山下 親正^{1,2}

(¹東京理科大学大学院 薬学研究科(DDS・製剤設計学)、
²東京理科大学総合研究院 再生医療とDDSの融合研究部門)

Development of a new formulation of stem-cell preparation using Quality by Design

○Masaya Kondo¹, Junya Zougo¹, Tomomi Akita^{1,2}, Chikamasa Yamashita^{1,2}

(¹Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, ²Fusion of Regenerative Medicine with DDS, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science)

【背景・目的】近年、医薬品の新たなモダリティとして幹細胞が注目されており、すでに間葉系幹細胞製剤が上市されている。この既存製剤は、凍結保存による傷害からの保護を目的にジメチルスルホキシド (DMSO) とヒト血清アルブミン (HSA) を含む。しかし、DMSOは細胞毒性や細胞分化への影響、HSAは未知のウイルスへの感染やショック等の危険性があり、これらの添加剤を含まない処方の開発が望まれている。本研究では、品質設計を盛り込んだ製剤開発手法であるQuality by Designにより幹細胞製剤の新規処方を検討し、Design Space (DS) 及び最適処方の決定を目的に検討を行った。

【方法】既存細胞製剤の生存率をもとに、凍結融解後の細胞生存率85%を製剤の品質目標に設定した。Trypan blue染色により細胞生存率を算出し、6種類の糖類及び2種類の有機溶媒から凍結保護効果の高い添加剤を選択した。要因スクリーニングによって細胞生存率に及ぼす要因を絞り込んだ。最後に、応答局面法 (Box-Behnken計画) を用い、得られた回帰式からDS及び最適処方を決定した。最適処方の毒性をLDH assay、細胞の未分化性をWestern Blottingにより評価した。

【結果・考察】凍結保護効果の高い添加剤として、トレハロース及びグリセリンが選択された。要因スクリーニングにより細胞生存率に及ぼす要因として、糖濃度、有機溶媒濃度及び製剤pHが特定された。また、最適処方は応答曲面により予測された細胞生存率を示し、DSと最適処方を高精度で決定できた。さらに、既存処方と比較して細胞毒性は低く、幹細胞の未分化性は維持されていた。以上の結果から、最適処方は既存処方に代わる新たな製剤となる可能性が示された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-4-18*

慢性腎臓病の進行抑制に向けたインドール吸着ポリマーナノ粒子の創製

○沖嶋 杏奈¹、小出 裕之¹、星野 友²、江上 寛通³、濱島 義隆³、奥 直人¹、
浅井 知浩¹

(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 医薬生命化学講座、²九大院工、³静岡県大院薬 医薬品創製化学講座)

Design of indole-adsorbing polymer nanoparticles for avoiding deterioration of chronic kidney diseases

○Anna Okishima¹, Hiroyuki Koide¹, Yu Hoshino², Hiromichi Egami³, Yoshitaka Hamashima³,
Naoto Oku¹, Tomohiro Asai¹

(¹Med. Biochem., Grad. Sch. of Pharm. Sci., Univ. of Shizuoka, ²Grad. Sch. of Eng., Kyusyu Univ., ³Syn. Org. Chem., Grad. Sch. of Pharm. Sci., Univ. of Shizuoka)

【目的】消化管内には生命の維持に必須な栄養素の他に、病態の発現や憎悪に関与する物質が数多く存在している。そのため疾患に依存して、消化管で標的物質のみを選択的に吸着する薬剤が必要とされるが、条件に合う経口吸着剤は未だ報告例がない。これまでに我々は、機能性モノマーを最適な割合で組み込むことで、多点相互作用を介して標的分子と結合し、機能を中和する高分子ナノ粒子 (NPs) の合成手法を構築し、インビボにおける毒素の中和や、がんの増殖抑制に成功している。本研究では、これまでに構築したNPs合成プラットフォームを用いて、経口吸着剤の創出に着手した。

【方法】標的分子としては、慢性腎臓病 (CKD) の進行に深く関与しているインドールを選択し、NPsの経口吸着剤としての有用性を検討した。NPsは疎水性モノマーや架橋剤の構造と配合比を変化させることにより数種類合成した。NPsのスクリーニングは、超遠心分離法によるインドール吸着能の評価と、小腸上皮様細胞株を用いた吸収阻害能の評価により行った。NPsの吸着選択性は、3種のインドール類似低分子化合物、およびシアノコバラミンを用いて検討した。

【結果】モノマー組成を最適化したNPsは、既存薬であるAST-120よりも多量のインドールを素早く吸着した。さらに、NPsの選択性試験の結果、インドール誘導体やシアノコバラミンの吸着量は、インドールの吸着量と比較して有意に低いことが明らかになった。以上より、NPsは消化管でインドールを素早く選択的に吸着することで、CKDの進行を抑制しうることが示唆され、NPsの新規経口吸着剤としての有用性が示された。

1-4-19*

温度応答性sangelose/cyclodextrinインジェクタブルゲルの構築とタンパク質持続放出システムへの応用

○大久保 尚徳¹、庵原 大輔¹、安楽 誠¹、上釜 兼人¹、平山 文俊^{1,2}

(¹崇城大・薬、²崇城大 DDS 研究所)

Design and preparation of thermoresponsive sangelose/cyclodextrin injectable gel for a sustained release system of proteins

○Masanori Okubo¹, Daisuke Iohara¹, Makoto Anraku¹, Kaneto Uekama¹, Fumitoshi Hirayama^{1,2}

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ²DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】当研究室ではこれまでに、外用剤に汎用されている 60L sangelose にシクロデキストリン (CyD) を添加した sangelose/CyD ゲルが温度応答性の粘度変化を示し、点眼前はゾル状態で点眼し易く、点眼後は基剤が眼の表面温度で温められてゲル化することで、結膜嚢内における薬物滞留性が向上し、眼内移行性を改善することを報告した。本研究では、より高粘度の 90L sangelose を用いて sangelose/CyD ゲルを調製し、温度応答性の粘度変化、ゲルの注入性および皮下注射後のタンパク質の持続放出性を検討した。

【方法】0.5% 90L sangelose 及び各種 CyDs (α -, β -, および γ -CyD) を含む sangelose/CyD ゲルは、各成分を水中で攪拌混合することで調製した。試料の粘性及び注入性の検討は、レオメーター MCR-101 を用いた。モデルタンパク質にヒトインスリンを用いて、12 時間絶食後の雄ラット (体重 180-200 g) の背部に試料を皮下投与し、経時的に血漿中グルコースおよびインスリン濃度を測定した。

【結果・考察】Sangelose に各 CyDs を添加すると、CyD 濃度依存的に粘度が減少した。Sangelose/CyD ゲルの粘度は、20℃ 付近で低く、温度上昇とともに増大する温度応答性を示した。降伏応力測定より注入性を評価した結果、CyD 濃度依存的に sangelose の降伏応力値が減少し、sangelose 単独と比較して注入し易いことが示された。Insulin/sangelose/CyD ゲルをラットに皮下投与すると、insulin/sangelose/CyD ゲル群は、insulin 単独群と比較して有意に血糖降下作用が持続した。これは低温では低粘度の sangelose/CyD ゲルが、注射後に体温で温められて粘度が増大し、薬物を持続的に放出したためと推察された。

1-4-20*

紫外線吸収能を有した層状超薄膜の創製と色素性乾皮症への適応

○瀧本 駿¹、Khampeeraphan Ramphai²、本杉 奈美³、阿部 如子⁴、竹下 秀⁵、
岡村 陽介^{1,2}、木村 穰³、畑中 朋美^{3,6}

(¹東海大学大学院 工学研究科 応用理化学専攻、²東海大工、³東海大医、⁴東海大院医、⁵東海大総技研、⁶城西大薬)

Fabrication of Multilayered Nanosheet with UV Absorbent for Treatment of Xeroderma Pigmentosum

○Shun Takimoto¹, Khampeeraphan Ramphai², Nami Motosugi³, Naoko Abe⁴, Shu Takeshita⁵,
Yosuke Okamura^{1,2}, Minoru Kimura³, Tomomi Hatanaka^{3,6}

(¹Graduate School of Engineering, Tokai University, ²School of Engineering, Tokai University,

³Tokai University School of Medicine, ⁴Tokai University Graduate School of Medicine, ⁵Research Institute of Science and Technology, Tokai University, ⁶Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University)

色素性乾皮症 (XP) とは、紫外線による DNA 障害の修復異常に基づく遺伝性疾患であり、高確率で皮膚がんを発症する。他方、生分解性高分子のポリ乳酸 (PLLA) を超薄膜 (膜厚 < 100 nm) に加工すると、物理吸着のみで皮膚に貼付できる¹⁾。また、ナノ厚で透明なため目立たず、装着感すらない。本研究では、紫外線吸収剤である 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1,3-propanedione (BMDDBM) を層状超薄膜²⁾内に担持した皮膚貼付型紫外線吸収材を新規に提案し、XP 患者の QOL 改善を目指す。

アルギン酸ナトリウム (Na-Alg) / ポリビニルアルコール (PVA) 水溶液と PLLA-BMDDBM 溶液をシリコン基板上に交互に多層積層 (5 回) させた。得られた層状超薄膜を基板ごと CaCl₂ に浸漬させて Na-Alg をゲル化後、2 辺加熱溶解、キレート試薬によるゲル層の溶解除去操作を経て、BMDDBM 担持層状超薄膜を調製した。得られた層状体には BMDDBM 由来の吸収が観測され、1 か月間長期保管してもその吸光度は殆ど変動せず、十分な紫外線吸収能と安定性を有していた。XPA 群のモデルマウス³⁾の片耳に層状超薄膜を貼付、UV 照射 (0.5 kJ/m², 100 s) 後、耳の厚みを経時的に計測した。超薄膜を貼付しない領域では、照射 2 日目から耳の厚みが肥大し始め、炎症が見られた。他方、超薄膜の貼付領域では、耳の厚みは変動せず、その炎症は殆どみられなかった。以上より、BMDDBM 担持層状超薄膜は皮膚貼付型紫外線吸収材として機能し、XP に適応できる可能性を見出した。1) *Adv. Mater.* 21, 4388 (2009), 2) *J. Biomed. Mater. Res. B*, 105, 1747 (2017), 3) *Nature* 377, 165 (1995).

1-4-21*

SMEDDS製剤の物性がfenofibrate経口吸収性に及ぼす影響

○砂塚 祐志、植田 圭祐、東 顕二郎、森部 久仁一

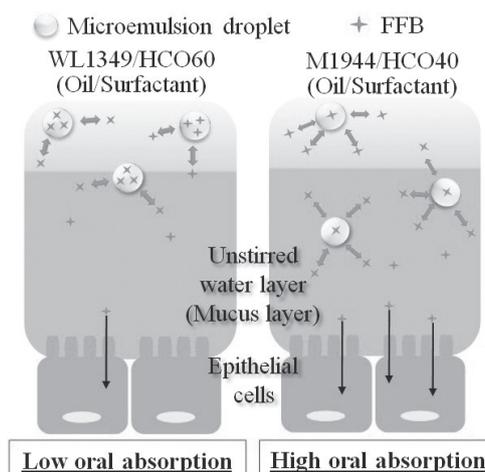
(千葉大学大学院 薬学研究院)

Effect of physicochemical properties of SMEDDS formulations on oral absorption of fenofibrate

○Yushi Sunazuka, Keisuke Ueda, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【目的】本研究では自己乳化型マイクロエマルジョン(SMEDDS)製剤の物性及び封入された薬物(fenofibrate; FFB)の経口吸収性を比較評価することで、SMEDDS製剤からの薬物吸収性改善メカニズムの解明を試みた。【実験】OilとしてLabrafac™ Lipophile WL 1349 (WL1349)及びLabrafil® M 1944CS (M1944)を、surfactantとしてNIKKOL HCO-40 (HCO40)及びNIKKOL HCO-60 (HCO60)を用いた。Oil、surfactant及びco-surfactant (Polyethylene glycol 400)を混合し、FFB含有量が120 mg/gとなるよう溶解させ、組成の異なる4種類のSMEDDS製剤を調製した。【結果・考察】SMEDDS製剤を水中に分散させた結果、いずれの製剤も体積平均径約30 nmのエマルジョン粒子を形成した。M1944を用いたSMEDDS製剤は、WL1349を用いた製剤と比較して水分散時に高いFFB過飽和状態を形成した。消化管粘液層を模したムチン溶液層を用い、*in vitro*粘液層透過実験を行った結果、HCO60を用いた製剤と比較してHCO40を用いた製剤においてエマルジョン粒子が速く透過した。ラットを用いたFFB経口吸収性評価の結果、M1944及びHCO40を用いたSMEDDS製剤が最も高い吸収性を示した。薬物の過飽和溶解量の上昇及び消化管粘液層中でのエマルジョン粒子拡散速度の向上により、消化管中の非攪拌水層における薬物の効率的な小腸上皮細胞への輸送が達成され、SMEDDS製剤からの薬物経口吸収性が有意に改善したと考察した。



FFB absorption from SMEDDS formulations.

1-4-22*

アルツハイマー型認知症治療薬ガランタミンの経鼻投与後の脳移行性の改善

○中小路 千晶、松山 真菜、岡田 愛可、田中 晶子、森下 将輝、勝見 英正、山本 昌

(京都薬科大学 薬学部)

Improvement of brain delivery of galantamine for the treatment of Alzheimer disease after nasal administration

○Chiaki Nakakoji, Mana Matsuyama, Naruka Okada, Akiko Tanaka, Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto

(Kyoto Pharmaceutical University)

【背景・目的】アルツハイマー型認知症治療薬であるガランタミン (GAL) は、臨床で経口投与製剤として用いられている。しかし経口投与では消化器系副作用を惹起することが報告されており、さらに認知機能低下によりコンプライアンスが得られにくいという問題点がある。一方、経鼻投与は近年、鼻から脳への直接移行経路が明らかとなり、中枢移行性薬物の投与部位として注目されている。そこで本研究では経鼻投与に着目し、その体内動態、脳移行性ならびに吸収促進剤によるGALの脳移行性の改善を試みた。

【実験方法】*In vivo*薬物動態実験: Wistar系雄性ラットに GALを経口及び経鼻投与後、経時的に採血を行い、LC/MSにて血漿中GAL濃度を測定した。*In vivo*脳移行性評価: ddY雄性マウスに GALを経鼻及び静脈内投与し、5分後に採血し、脳を採取した。サンプル処理後、LC/MSで血漿中または脳内GAL量を測定した。吸収促進剤添加後の脳移行性評価: 吸収促進剤として5種類の*N*-アシルタウリン酸塩を選択し、血漿中または脳内GAL量を測定した。障害性評価: *N*-アシルタウリン酸塩併用時における鼻粘膜障害性をLDH活性により評価した。

【結果・考察】GALの薬物動態を評価したところ、経鼻投与では肝代謝が回避され、経口投与後より高い吸収性を示した。経鼻投与後のGALの脳移行性は、嗅球において静脈内投与後と同等の値を示し、経鼻投与後の血漿中濃度に対する脳内濃度の比は、静脈内投与と比較し高い値を示した。このことからGALの脳への送達には全身循環経路だけでなく、嗅球を介した鼻腔からの直接経路の存在が示唆された。さらにGALの脳移行性は、*N*-アシルタウリン酸塩併用により増大することが明らかとなった。

1-4-23*

ボトムアップ法を用いた優れた安定性を有する薬物ナノ分散体の設計

○齋藤 俊介、都竹 拓磨

(大日本住友製薬株式会社 製剤研究所)

Bottom-up Approach for Preparing Stable Drug Nano Particles in Dispersion

○Shunsuke Saito, Takuma Tsuzuku

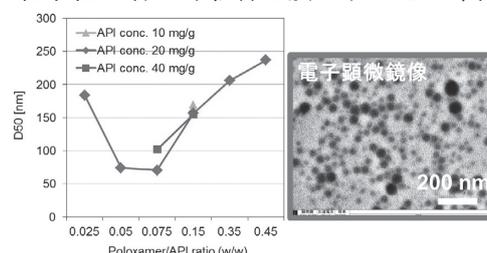
(Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. Formulation Research & Development Laboratories)

【目的】薬物のナノ化は、吸収改善、特定疾患部位の標的化など、製剤に様々な機能を付与可能な技術である。ボトムアップ法は、より微小な薬物粒子が得られるナノ化手法の一つであるが、粒子径のコントロールが難しく、得られた粒子の安定性も悪いとされている。本研究では、優れた安定性を有する薬物のナノ分散体を、頑健的に得られるボトムアップ法の構築を目指し、粒子の微小化および安定化に効果がある添加剤を探索した。

【方法】(A) 難水溶性薬物と界面活性剤が溶解したアルコールと (B) 糖と親水性高分子が溶解した水を、氷冷下で混合し、薬物のナノ懸濁液を調製した。凍結乾燥にて懸濁液を乾燥後、薬物の固体ナノ分散体を得た。薬物の粒子径は動的光散乱法、粒子形態は光学顕微鏡と電子顕微鏡を用いて評価した。

【結果】添加剤の評価を重ねた結果、界面活性剤と薬物の添加比率が粒子径に著しく影響を及ぼすことが確認された。さらに、非イオン界面活性剤と部分ケン化型ポリビニルアルコールを組み合わせた処方系においてのみ、平均粒子径100 nm以下の粒子形状で薬物を安定的に保持できる固体の薬物ナノ分散体が見出された(図)。

【展望】本手法で得られたナノ化薬物は非晶質であることが示されており、通常の粉碎薬物と比べ、ラットにて吸収改善効果が確認されている。今後、種々の難水溶性薬物に汎用できる吸収改善技術としての展開を目指したい。



ナノ分散体の平均粒子径と形状

1-4-24*

角層細胞間脂質類似混合物の調製温度による構造変化

○藤井 美佳¹、我藤 勝彦^{2,3}、小澤 洋介^{2,4}、久田 浩史²、小出 達夫⁵、大西 優²、井上 元基²、深水 啓朗²

(¹株式会社ミロット、²明治薬科大学、³アステラス製薬株式会社、⁴マルホ株式会社、⁵国立医薬品食品衛生研究所)

Structural changes of mimetic lipid mixtures of stratum corneum by preparation temperature

○Mika Yoshimura Fujii¹, Katsuhiko Gato^{2,3}, Yosuke Ozawa^{2,4}, Hiroshi Hisada², Tatsuo Koide⁵, Yu Onishi², Motoki Inoue², Toshiro Fukami²

(¹Milott Cosmetic Corporation, ²Meiji Pharmaceutical University, ³Astellas Pharma Inc., ⁴Maruho Co., Ltd., ⁵National Institute of Health Sciences)

【目的】角層細胞間脂質(SC)は、物質の経皮吸収に中心的な役割を果たしており、近年SCと化合物の相互作用を評価した研究が多く報告されている。しかしSCは、個体差や採取部位によるばらつきが大きく、標準化した評価モデルの構築が求められている。本検討では、ヒトSCと類似した成分で脂質モデル(モデル)の構築を試み、調製温度がモデルの構造に及ぼす影響について評価した。

【方法】モデルの組成は、セラミドAP、パルミチン酸、コレステロールおよび硫酸コレステリルナトリウムとした。各種脂質のクロロホルム/メタノール(2:1)溶液を96ウェルプレートに分注および乾燥し、脂質混合物(LM)を調製した。LMをヒートステージ上で80℃または120℃に昇温後、室温まで降温し、モデル80またはモデル120とした。昇温過程におけるLMの物性を、温度可変ラマン分光法および示差走査熱量測定(DSC)により観察した。また各温度で調製したモデルの構造を粉末X線回折測定(PXRD)および小角X線散乱測定(SAXS)により評価した。

【結果および考察】温度可変ラマン分光法およびDSCの結果から、脂質アルキル鎖の融解が約80℃で起こることが明らかとなった。PXRDおよびSAXSの結果から、モデル120では、LMおよびモデル80で観察されたコレステロールの三斜晶構造の消失、および格子間距離の拡張が認められた。これらの結果から、調製時の脂質アルキル鎖の融解状態が、再結晶化過程における脂質の配向性に影響すると推察され、モデルの構築は適切な温度管理が重要であると考えられた。

1-5-01*

温度感受性ハイドロゲルによるIKV-741の体内動態制御

○塚田 遼太¹、山根 千佳¹、兼子 裕規¹、樋口 浩司²、新銅 猛²、四釜 洋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 薬物動態学分野、²石原産業株式会社)

Pharmacokinetic control for IKV-741 by thermosensitive hydrogel

○Ryota Tsukada¹, Chika Yamane¹, Yuuki Kaneko¹, Koji Higuchi², Takeshi Shindo²,
Hiroshi Shikama², Yoshiki Seto¹, Hideyuki Sato¹, Satomi Onoue¹

(University of Shizuoka, ²Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd)

【目的】IKV-741 は動物用急性膝炎治療薬として開発中の化合物であり、炎症性細胞の細胞接着阻害により優れた抗炎症作用を示す。しかし、特定の動物種では血中濃度半減期が短く、十分な薬効を得るには頻回静脈内投与が必要である。本研究では、温度感受性ハイドロゲルに着目し IKV-741 の徐放性製剤 (IKV-741/SR) の開発を試みた。

【方法】温度感受性ポリマーとして Kolliphor[®] P188 および Kolliphor[®] P407 を選択し、IKV-741 と共に 4℃ に冷却下、精製水に溶解することにより IKV-741/SR を調製した。透析膜を用い、本製剤の溶出挙動を評価した。また、ラット皮下投与後における IKV-741 の体内動態を精査した。

【結果・考察】溶出試験において、IKV-741 は試験開始 12 時間後までに完全に透析膜から放出したが、IKV-741/SR は IKV-741 の放出速度を減少し試験開始 24 時間後まで薬物放出を認めた。IKV-741/SR (5 mg-IKV-741/kg) および IKV-741 原末 (5 mg/kg) をラットに皮下投与した際、IKV-741/SR 投与群は IKV-741 原末投与群と比較して血漿中 IKV-741 濃度の緩やかな上昇および減少を認め、 C_{max} は 4.4 倍低値を示し、MRT は 0.7 時間から 2.7 時間まで延長した。この結果より IKV-741/SR は投与後、皮下組織内において温度上昇にตอบสนองしてゲル化することで薬物放出を抑制したものと推察する。また、 C_{max} の低減および MRT の延長は急激な血中濃度の上昇を抑制することによる副作用の軽減および血中滞留性向上による薬効持続時間の延長にそれぞれ寄与する可能性がある。以上の知見より、本製剤技術は IKV-741 の徐放化に成功し、投与頻度の減少が期待できる新規投与形態として有用だと考える。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-02*

IKV-741の血中濃度推移における種差および性差に関する研究

○山根 千佳¹、塚田 遼太¹、樋口 浩司²、吉田 稚加子²、四釜 洋²、世戸 孝樹¹、
佐藤 秀行¹、尾上 誠良¹

(¹静岡県立大学 薬学部、²石原産業株式会社)

Species and sex differences in plasma concentration of IKV-741

○Chika Yamane¹, Ryota Tsukada¹, Koji Higuchi², Chikako Yoshida², Hiroshi Shikama²,
Yosihiki Seto¹, Hideyuki Sato¹, Satomi Onoue¹

(University of Shizuoka, ²Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd)

【目的】抗急性膝炎化合物 IKV-741 は、細胞接着分子 LFA-1 の活性化阻害により強力な抗炎症作用を示し、動物用医薬品として開発中である。しかしながら IKV-741 の体内動態における種差および性差は未だ不明であり、これらは薬物治療を行う上で薬効および安全性に影響を与える可能性がある。本研究では雌雄のイヌ、ネコおよびラットにおける IKV-741 の体内動態評価ならびに肝ミクロソームを用い IKV-741 のクリアランスに関する検討を行った。【方法】各動物種の雌雄に対し 2 mg/kg の IKV-741 を単回皮下投与後、IKV-741 の血中濃度を測定し、各群における IKV-741 の最高血中濃度 (C_{max}) および全身クリアランス値 (CL) を算出した。各動物種における雌雄の肝ミクロソームに IKV-741 および CYP に対する特異的阻害剤を添加し、IKV-741 の残存率を算出した。【結果・考察】雄性のイヌおよびネコにおける C_{max} はそれぞれ 15 および 5.4 mg/mL、CL 値はそれぞれ 17 および 120 mL/hr/kg であり、雌性における C_{max} はそれぞれ 14 および 11 mg/mL、CL 値はそれぞれ 19 および 55 mL/hr/kg であった。ネコと比較してイヌでは C_{max} がやや高値を示しより緩やかに消失した。イヌでは性別による CL 値に有意な差を認めなかったが、ネコでは雌性と比較して雄性の CL 値は約 2 倍高値を示した。本知見は動物種および性別が IKV-741 の体内動態に影響を与えることを示唆した。ラットを含めた IKV-741 の体内動態および IKV-741 の代謝酵素における種差および性差に関する検討についても併せて報告する。

1-5-03*

ホウレンソウ由来健康食品チラコイドが薬物経口投与後の体内動態に及ぼす影響

○齊藤 佑治、宇佐美 知明、加藤 美紀、灘井 雅行
(名城大学 薬学部)

Effects of dietary green-plant thylakoids on the pharmacokinetics of drugs in rats

○Yuji Saito, Tomoaki Usami, Miki Kato, Masayuki Nadai
(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【背景・目的】近年、健康食品として、ホウレンソウの葉緑体から抽出・精製したチラコイド (TLK) が市販されている。TLKは、ラットにおいて胆汁酸を吸着し、糞中へ排泄することで、血清中の中性脂肪値を低下させることが報告されている。また、市販のTLKには、カルシウム等の金属イオンが豊富に含まれている。本研究では、TLK摂取が、難溶性薬物グリセオフルビン (GF) およびインドメタシン (IM)、また、金属イオンとキレートを形成するシプロフロキサシン (CPF) の体内動態に及ぼす影響について検討した。

【方法】実験にはWistar系雄性ラットを用いた。TLK 100または300 mg/kg経口投与15分後にGF 50 mg/kgまたはIM 10 mg/kgを経口投与し、経時的に採血を行った。また、TLK 500 mg/kg経口投与直後、CPF 20 mg/kgを投与し、経時的に採血を行った。血漿中の薬物濃度はHPLCにて測定した。

【結果・考察】TLK前投与は、GF、IMの血漿中濃度—時間推移に影響を及ぼさず、対照群とTLK前投与群間で C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-10h} に有意な差は認められなかった。一方、TLK併用投与によりCPFの血漿中濃度は、投与後6時間を除くすべての採血点で、CPF単独投与と比較して有意に低下した。また、 C_{max} は25%、 $AUC_{0-\infty}$ は40%に低下したが、 k_{el} に有意な差は認められなかった。以上の知見から、TLKの摂取は、難溶性薬物の吸収には顕著な影響は及ぼさないが、TLKの市販品に含有される金属イオンが併用薬物とキレートを形成し、吸収に影響を及ぼす危険性が示唆された。

1-5-04*

ドライアイ治療への応用を目指した新規経眼瞼レバミピドナノ製剤の開発

○石井 美有、上野 祥奈、大竹 裕子、長井 紀章
(近畿大学 薬学部)

Design of transdermal ophthalmic formulation containing rebamipide nanoparticles for dry eye treatment

○Miyu Ishii, Akina ueno, Hiroko Otake, Noriaki Nagai
(Faculty of Pharmacy, Kindai University)

【目的】本研究では、医薬品ナノ化技術を基盤とした新規ドライアイ治療薬“経眼瞼適用剤”を提案するとともに、その薬物涙液移行経路について検討を行った。

【方法】実験にはドライアイ治療薬 ムコスタ[®]懸濁点眼液の主成分レバミピド (REB) を用いた。REBのナノ粒子化は、市販REB粉末 (粒子径 741 nm) に、セルロース誘導体とシクロデキストリンを加え、Bead Smash 12 (和研社製) にて湿式破碎をすることで行った。さらに、破碎処理分散液をカルボポール934にてゲル化することで、REBナノ結晶含有眼瞼適用剤 (REB-NPs, 粒子径75 nm) を作製した。また、薬物涙液移行性及び薬効評価には白色家兎を用いた。

【結果・考察】薬物涙液移行試験において、REB粉末を含むREB-MPs群では塗布後180分間において涙液中 (マイバム含有) にREBはほとんど検出されなかったが (AUC 0.334 mM \cdot min)、REB-NPs群では塗布30分後から涙液中 (マイバム含有) でREBが検出され、その AUC は12.0 mM \cdot minであった。また、先に示したマイバム含有涙液の結果と異なり、マイバム非含有涙液ではREBの涙液移行量はほとんど見られなかった。これら結果から、REB-NPs塗布後の主たる薬物涙液送達経路は、①塗布後眼瞼表面から皮膚組織内へ浸潤⇒②マイボーム腺に取り込まれる⇒③マイバムと共に涙液中へ放出であることが示唆された。さらに、涙液保持を担うムチン量の変化を確認したところ、REB-NPs塗布6時間後の涙液中ムチン量は、未処理時の2.3倍高値であった。以上、REBを用いた新規眼瞼適用剤を作成するとともに、ドライアイ治療への有用性を示した。

1-5-05*

肺障害性薬物による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換とmiRNAの関連解析

○川見 昌史¹、山本 彩乃²、湯元 良子¹、高野 幹久¹

(¹広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 医療薬剤学研究室、²広島大学薬学部)

Association of miRNA with drug-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells

○Masashi Kawami¹, Ayano Yamamoto², Ryoko Yumoto¹, Mikiyoshi Takano¹

(¹Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, ²School of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima University)

【目的】肺線維症などの薬剤性肺障害は、重篤な転帰を辿ることが多いが、我々を含めた多くのグループの研究から、その原因として肺胞上皮II型細胞の上皮間葉転換 (EMT) が関与することが明らかになってきた。一方、種々の疾患においてmiRNAの重要性が見出されつつあるが、薬剤性肺障害におけるmiRNAの関与については情報が乏しい。本研究では、ヒト由来肺胞上皮II型細胞モデルとして樹立したA549/ABCA3細胞を用いて、肺障害性薬物であるブレオマイシン (BLM) によるEMTに伴って変動するmiRNAの網羅的な解析を行い、miRNAの関与も含めた薬剤性肺障害誘発機構の解明を目的とした。【方法】A549/ABCA3細胞におけるmiRNAの発現変動はマイクロアレイおよびreal-time PCR法を用いて解析し、miRNAの標的探索にはTargetScanを用いた。リン酸化タンパク質の解析はPhos-tag SDS-PAGE法を用いて行った。【結果・考察】BLM誘発性EMTにおいて、一部のmiRNAの発現が有意に変動した。それらの標的遺伝子群を用いてpathway解析を行ったところ、p53に関する経路が統計的に最も有意であることを見出した。さらにBLMの処置によってリン酸化p53が増加することを認めた。p53はmiR-34aの発現を制御することが知られているため、miR-34aの発現に及ぼすBLMの影響について検討を行ったところ、miR-34a発現の増加が認められた。さらに、miR-34aのmimicの導入によってEMTマーカーである α -smooth muscle actinの発現が上昇したことから、BLMによるp53の活性化がmiR-34aの発現を誘導し、EMTに至る可能性が示唆された。

1-5-06*

腎線維化病態に対するバイオミメティックな一酸化窒素デリバリーシステムの有用性評価

○大城 俊¹、異島 優²、渡邊 博志¹、前田 仁志¹、深川 雅史³、小田切 優樹⁴、丸山 徹¹

(¹熊本大学 薬学部、²徳島大学薬学部薬物動態制御学分野、³東海大学医学部腎内分泌代謝内科、⁴崇城大学薬学部薬物動態学分野)

Evaluation for the effect of nitric oxide delivery system on renal fibrosis.

○Shun Oshiro¹, Yu Ishima², Hiroshi Watanabe¹, Hitoshi Maeda¹, Masafumi Fukagawa³, Masaki Otagiri⁴, Toru Maruyama¹

(¹Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, ³Department of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Tokai University, ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences and DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】多様な腎疾患に対する共通した治療標的として腎線維化が注目されているが、線維化の進展が一酸化窒素 (NO) の産生減少に起因しているため、新規腎疾患治療としてNO補充療法が有望視されている。しかしながら、NOは半減期の短さから臨床応用が制限されるため、本研究ではバイオミメティックなNOデリバリーシステムとして、S-ニトロ化ヒト血清アルブミン (SNO-HSA) を構築し、腎線維化病態に対する有用性を検討した。【方法】腎線維化モデルとして片側尿管結紮 (UUO) モデルを作製し、結紮直後及び48時間後にSNO-HSAの投与を行い、UUO処置1週間及び2週間後に腎臓を評価した。【結果】UUO処置2週間後において、SNO-HSAは線維化マーカーであるヒドロキシプロリン及び α -SMAの増加並びにE-カドヘリンの減少を抑制した。組織学的解析の結果、SNO-HSAは尿細管間質におけるコラーゲンの蓄積を軽減し、血管内皮障害 (CD31の減少) や酸化ストレス (8-OHdGの増加) を抑制していた。同モデルでは、UUO処置1週間後までに線維化が急激に進行することが知られているため、次にUUO処置1週間後に評価を行った。その結果、SNO-HSAは線維化促進因子 (TGF- β , α -SMA, IL-6) のmRNAレベルを減少させるとともに、UUOにより減少した線維化抑制因子であるエリスロポエチン (EPO) のmRNAレベルを増加させた。従って、SNO-HSAは抗炎症作用とEPOの増加を介して腎線維化を抑制する可能性が示された。【結論】NOに対するバイオミメティックDDS製剤のSNO-HSAは腎線維化を効率良く抑制できるため、新規腎疾患治療薬としての応用が期待される。

1-5-07*

ニーマン・ピック病C型治療薬としての新規ラクトース修飾シクロデキストリンの可能性評価

○前田 有紀^{1,2,3}、西山 怜奈¹、本山 敬一¹、東 大志¹、山田 侑世¹、石塚 洋一¹、
近藤 悠希¹、入江 徹美^{1,2}、江良 択実⁴、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熊本大発生医学研)

Evaluation of the potential of lactose-appended β -cyclodextrin as a drug for treating Niemann-Pick type C disease

○Yuki Maeda^{1,2,3}, Rena Nishiyama¹, Keiichi Motoyama¹, Taishi Higashi¹, Yusei Yamada¹,
Yoichi Ishitsuka¹, Yuki Kondo¹, Tetsumi Irie^{1,2}, Takumi Era⁴, 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),

⁴Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University)

現在、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP- β -CyD) は、難治性脂質蓄積症であるニーマン・ピック病 C 型 (NPC) 患者に対して第 II/III 相試験が開始されている。しかし、HP- β -CyD の細胞内取込みは極めて低いことから、治療効果を示すには大量投与が必要であり、肺障害や聴覚障害などの副作用が懸念される。そこで、CyD の投与量の減量および副作用の軽減を実現するために、肝標的リガンドであるラクトースを修飾したラクトシル化 β -CyD (Lac- β -CyD) を新規に構築し、NPC の主な症状の一つである肝腫大に対する治療効果を評価した。

その結果、Lac- β -CyD は、肝実質細胞に高発現するアジア糖タンパク受容体と強く結合し、NPC 様肝細胞内に積極的に取り込まれること、また、健常マウスに皮下投与後、肝臓に速やかに移行可能であることが示唆された。さらに、Lac- β -CyD は、NPC 様肝細胞において遊離型コレステロールの蓄積を減少させ、HP- β -CyD よりも少量で、NPC モデルマウスの肝腫大を改善可能であることが示された。一方で、Lac- β -CyD により生じる溶血活性および肺障害は、同投与条件の HP- β -CyD と比較して、軽度であることが示唆された。したがって、Lac- β -CyD は、肝臓に積極的に取り込まれることで、NPC の肝腫大を改善し、投与量の減量および副作用の軽減可能であることが示された。以上のことから、Lac- β -CyD は、NPC の肝腫大を軽減可能な治療薬としての可能性が期待される。

1-5-08*

フェロトーシス細胞死の制御を利用した難治性トリプルネガティブ乳がんの新戦略

○松井 千紘、中瀬 朋夏、高橋 幸一

(武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室)

New approach to triple negative breast cancer therapy based on ferroptotic cell death

○Chihiro Matsui, Tomoka Takatani-Nakase, Koichi Takahashi

(Dept. Pharmaceut., Sch. Pharm. and Pharmaceut. Sci., Mukogawa Women's Univ.)

[目的] 乳がんの中でも、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) は、明確な治療標的がないため、極めて生命予後が悪い。現在、治療には化学療法が選択されるが、その奏効率は十分ではなく、TNBC に対する新たな分子標的の同定とそれを利用した化学療法の確立は喫緊の課題である。本研究では、これまで、我々が、フリーラジカル産生能が高く、がん選択的に抗がん活性を示すことを明らかにしてきたアルテミシニン誘導体 (DHA) を用いて、TNBC 細胞の生死を、特異的に自在に制御できる新戦略の開発を目的とした。[方法] ヒト TNBC 細胞 MDA-MB-231 における DHA の細胞死タイプを評価した。薬剤との併用効果については、生化学的解析と統計学的解析の両面から検討した。[結果・考察] DHA は MDA-MB-231 の細胞増殖能を著しく抑制し、その細胞毒性機序には、MDA-MB-231 に豊富に含まれる鉄イオンを介した鉄依存性細胞死 (フェロトーシス) の強力な誘導が寄与することを明らかにした。さらに、酸化ストレス防御機能を担うシスチントランスポーター (xCT) を制御することで、TNBC 細胞特異的に DHA の活性を支配できるか否か、検討した。xCT は MDA-MB-231 で高発現しており、DHA と xCT 阻害剤スルファサラジン (SASP) の併用は、フェロトーシスを操ることで、抗がん活性を相乗的に増強することに成功した。以上より、xCT は TNBC 治療の分子標的候補として有望であり、SASP 併用は、TNBC 特異的にフェロトーシスを制御することで、効率よく DHA の抗がん効果を発揮でき、TNBC 治療に対する新戦略として期待できる。

1-5-09*

Paracellular routeを介した薬物透過性に及ぼすセロトニンの影響に関する基礎的研究

○坂口 真菜¹、若森 浩貴¹、大河原 賢一²、檜垣 和孝¹

(¹岡山大学大学院 医歯薬総合研究科、²神戸薬科大学)

Effects of serotonin on membrane permeability for drugs via paracellular route

○Mana Sakaguchi¹, Hiroki Wakamori¹, Ken-ichi Ogawara², Higaki Kazutaka¹

(¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University,
²Kobe Pharmaceutical University)

【目的】セロトニンは約90%が消化管に存在し、消化管ホルモンや神経伝達物質として消化管の機能制御に深く関与している。消化管機能に及ぼすセロトニンの影響について、これまで種々の検討が行われてきたが、薬物の消化管吸収に及ぼすセロトニンの影響について検討した例は少なく、未だ不明な点が数多く残されている。そこで本研究では、Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 実験系により、セロトニンの作用が薬物の膜透過性に与える影響について種々検討を行った。

【結果・考察】まず、上皮細胞への慢性的なセロトニン作用が、paracellular route を介した膜透過性に与える影響について評価した結果、高分子化合物である FD-4 の透過の亢進が認められ、これに5-HT₄受容体が一部関与している可能性が示唆された。一方、膜抵抗値は、慢性的なセロトニン作用により、上昇傾向が見られた。次に、tight junction 構成タンパク質の細胞内分布に及ぼす影響について検討を行った結果、claudin-4、occludin、claudin-2 いずれの膜タンパク質についても、膜局在性が低下することが示された。Claudin-4 および occludin は paracellular route を介する薬物透過に対し、重要なバリア機能を有しており、tight junction 領域における両タンパク質の発現量の減少が、paracellular route 開口の一因となり、FD-4の膜透過性の亢進に繋がったと推察された。また、claudin-2 は陽イオン選択的な透過を促進する漏出型の claudin であり、慢性的なセロトニン作用による膜抵抗値の上昇傾向は、tight junction領域における claudin-2 の発現量の減少が要因の一つであると推察された。

1-5-10*

Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systemによる難水溶性薬物Clofazimineの経口吸収挙動の改善

○石丸 智基¹、角野 琢哉¹、大川 慎也¹、大河原 賢一²、檜垣 和孝¹

(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²神戸薬科大学)

Improvement of oral absorption behavior of Clofazimine, a poorly water-soluble drug, by Self-nanoemulsifying Drug Delivery System

○Tomoki Ishimaru¹, Takuya Kakuno¹, Shinya Okawa¹, Ken-ichi Ogawara², Kazutaka Higaki¹

(¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University,
²Kobe Pharmaceutical University)

【目的】近年、優れた薬効を示す新薬候補化合物が数多く生み出されている一方で、それらの多くが水への溶解性に問題を抱えているという現状がある。難水溶性薬物は、その溶解過程に起因する低いbioavailability (BA)、及び大きな個体内・個体間変動を示すことが多く、溶解性を製剤的に改善することが必要不可欠となっている。そこで本研究では、ハンセン病治療薬として用いられる難水溶性薬物Clofazimineの吸収挙動の改善を目的として最適なSelf-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) 製剤の調製を試み、種々の検討を行った。

【方法】SNEDDS製剤の調製に用いる成分及び基本となる組成比率は、Clofazimineの溶解度、及び当研究室で以前調製した他の薬物に対するSNEDDS製剤を参考に決定した。次に、Titration法によりpseudo-ternary phase diagramを作成し、ClofazimineのSNEDDS製剤に最適な組成を決定した。経口吸収性、リンパ移行性については、各製剤をラットに経口投与後、Clofazimineの血漿中濃度、及びリンパ節中濃度を測定することで評価した。

【結果】Phase diagramより長鎖脂肪酸系油脂のCastor oilを用いたSNEDDS A製剤、Olive oilを用いたB製剤、Safflower oilを用いたC製剤及び、中鎖系油脂としてCapryol 90を用いたD製剤において、比較的広いナノエマルジョン形成領域が得られることを見出した。ラット経口投与実験より、いずれの製剤ともClofazimineの吸収を改善することが示されたが、中でもSNEDDS A製剤において、最も高いBAが得られ、吸収挙動における個体間変動も軽減することが示された。また、リンパ指向性も高く、リンパ系を介した吸収の寄与も大きいものと推察された。

1-5-11*

カプリン酸及びその関連化合物の併用によるインスリンの消化管吸収性改善 ならびにその吸収促進機構の解明

○鶴飼 裕紀、森下 将輝、勝見 英正、山本 昌

(京都薬科大学 薬剤学分野)

Effects of capric acid and its related compounds on the intestinal absorption of insulin and elucidation of their absorption enhancing mechanisms

○Hiroki Ukai, Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto

(Kyoto Pharmaceutical University Department of Biopharmaceutics)

【目的】カプリン酸は脂肪酸の一種であり、既に各種難吸収性薬物の吸収性を改善することが知られている。しかしながら、カプリン酸関連化合物については吸収促進効果を報告した例は少なく、吸収促進機構も不明な点が多い。そこで本研究では難吸収性薬物のモデルとして水溶性ペプチドであるインスリンを選択し、インスリンの消化管吸収性に及ぼすカプリン酸関連化合物の吸収促進効果について検討した。

【実験方法】消化管吸収の評価:インスリンと各種化合物を混合し薬液を作成後、*In situ* closed loop 法により薬液を小腸および大腸ループ内に投与し、経時的に採血後、血漿中グルコース濃度を測定した。吸収促進機構の解明:円二色性分散計を用いて円二色性スペクトルを測定し、インスリンの会合性を評価した。また、腸管粘膜ホモジネート中のインスリンの残存量をHPLCにて測定し、インスリンの安定性に及ぼす各種化合物の影響を評価した。さらに、インスリンのCaco-2細胞層透過実験を実施し、同時に膜抵抗値を測定した。

【結果・考察】インスリン及び各種化合物併用時における血中グルコース濃度はコントロール群に比べ低下した。中でも sefsol-218 が高い有効性を持つことが示された。さらに、sefsol-218は特に大腸において顕著な吸収促進効果を示した。円二色性スペクトルの測定では、促進剤はインスリンの会合性に影響しないことが示唆された。また、インスリンの安定性試験では促進剤はインスリンの安定性に影響しないことが認められた。Caco-2細胞法ではsefsol-218の存在下において膜抵抗値の低下が認められ、吸収促進機構には一部 tight junction開口による細胞間経路の寄与があることが示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-12*

Strategic application of mixed micellar solid dispersion system to megestrol acetate for improved dissolution and oral bioavailability

○Shimul Halder、鈴木 寛貴、世戸 孝樹、佐藤 秀行、尾上 誠良

(静岡県立大学 薬学部 薬物動態学分野)

Strategic application of mixed micellar solid dispersion system to megestrol acetate for improved dissolution and oral bioavailability

○Shimul Halder, Hiroki Suzuki, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue

(University of Shizuoka)

[Purpose] The present study aimed to develop megestrol acetate (MGA)-loaded mixed micellar solid dispersion (MMSD) based on two biocompatible polymers, soluplus[®] and α -tocopheryl polyethylene glycol 1,000 succinate (TPGS), for enhanced pharmacokinetic behavior of MGA.

[Method] The MMSD-MGA was prepared by freeze-drying with drug loading of 25% (w/w) and physicochemically characterized. Pharmacokinetic study was conducted on orally-dosed MGA samples in rats (20 mg-MGA/kg, *p.o.*).

[Results & Discussion] MMSD-MGA exhibited immediate formation of fine micelles with a mean droplet size of 285 nm when introduced in aqueous media. In dissolution test, MMSD-MGA exhibited significant improvement in dissolution behavior of MGA as evidenced by 67-fold higher dissolved amount of MGA than that of crystalline MAG at 120 min in water. After oral administration of MGA samples in rats, enhanced MGA exposure was observed in MMSD-MGA group with 21-fold increased bioavailability compared with crystalline MGA group. Additionally, compared with binary solid dispersion system composed of MGA and soluplus[®], MMSD-MGA exhibited 2.4-fold higher oral bioavailability corresponding to the results of dissolution test on MGA samples.

[Conclusion] From these findings, MMSD approach might be a promising dosage option for MGA, offering enhanced oral absorption.

1-5-13*

薬物の細胞膜透過過程における粘液層構成タンパク質MUC1の影響

○宮崎 歌織、岸本 久直、大森 萌子、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)

Effect of MUC1 proteins constituting mucus on the membrane drugs permeabilities

○Kaori Miyazaki, Hisanao Kishimoto, Moeko Omori, Yoshiyuki Shirasaka, Katsuhisa Inoue

(Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【背景・目的】腸管上皮細胞表面に存在する粘液層は、主に糖タンパク質であるmucinから構成されており、薬物の膜透過過程において抑制的に働くことが指摘されている。Mucinは、約20種類のmucin遺伝子 (MUC) が同定されている。しかし薬物の膜透過性とmucin分子との関連性について着目した検討は未だなされていない。Mucin分子の中でもMUC1は、上部消化管に高発現しており、巨大な細胞外ドメインを有しているため、薬物の腸管吸収性に影響を及ぼす可能性がある。本研究では薬物の吸収過程に対するmucin分子の機能を明らかにすることを目的として、MUC1が薬物の細胞膜透過性に及ぼす影響について検討した。

【方法】ヒト乳がん由来細胞であるMCF7細胞を用いてMUC1安定発現細胞を作製した。モデル薬物としてpaclitaxel (10 μ M) とhoechst33342 (5 μ M) を選択し、定法に従い薬物の細胞内取り込みを評価した。さらにpaclitaxel作用後の細胞生存率をMTT assayにより評価した。

【結果・考察】Paclitaxel添加72時間後の細胞生存率は、mock細胞においては約30%に減少したが、MUC1安定発現細胞においては約70%に維持された。さらに、paclitaxel及びhoechst33342の細胞内取り込み量はmock細胞に比較してMUC1安定発現細胞において有意な減少が認められた。以上より、薬物の膜透過性に対してMUC1が重要な制御因子となる可能性が示された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-14*

Flash nanoprecipitation法によるClofazimineの体内動態制御を指向した粘膜炎着剤の開発

○山田 幸平¹、Kurt D. Ristroph²、兼子 裕規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 大学)

Development of a novel mucoadhesive formulation of clofazimine for controlling pharmacokinetic behavior with flash nanoprecipitation method

○Kohei Yamada¹、Kurt D. Ristroph²、Yuki Kaneko¹、Hoang D. Lu²、Yoshiki Seto¹、Hideyuki Sato¹、Robert K. Prud'homme²、Satomi Onoue¹

(¹Department of Pharmacokinetic and pharmacodynamic, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Chemical and Biological Engineering, A 301 EQUAD, Princeton University)

【目的】Anti-cryptosporidium 作用を有する clofazimine (CFZ) は難水溶性薬物であり、有効な薬物治療のためにはその溶解性改善が必要となる。CFZ は全身循環から原虫寄生部位である小腸への移行率が低く、それゆえ本研究では小腸への CFZ 暴露時間延長を指向した粘膜炎着性ナノ粒子の開発を試みた。

【方法】Flash nanoprecipitation 法によりアニオン性高分子で表面被覆した CFZ ナノ粒子 (nCFZ) を調製した。nCFZ、CFZ 原末および臨床使用製剤 (Lampren[®]) の各種物性とラット経口投与 (10 mg-CFZ/kg) 後の血中および小腸組織内 CFZ 濃度を測定した。

【結果・考察】nCFZ の水再分散後の平均粒子径は約 100 nm、zeta-potential はおよそ -30 mV であり、アニオン性高分子によりナノ粒子が表面被覆されていることを示唆した。精製水中で nCFZ は原末と比し高い分散性を示した。人工粘液 (AM) を用いた粒子拡散性評価で nCFZ は粘膜炎着傾向を示し、これは nCFZ の表面被覆高分子が AM 中の糖タンパク質と相互作用し捕捉されたためと推察する。ラットにおいて原末投与群では BA は 7% であったのに対し、Lampren[®] 投与群では最高血中濃度の上昇により BA は 18% に上昇した。一方で、nCFZ 投与群では原末投与群と比し BA の上昇は中程度であったものの、最高血中濃度到達時間は 9 時間以上延長した。nCFZ 投与後 24 時間における小腸組織内の CFZ 濃度は Lampren[®] 投与群と比し有意に上昇した。これらは nCFZ が非攪拌水層中で捕捉されることにより消化管滞留性を向上したためと考える。以上、本製剤は原虫寄生部位の薬物暴露時間延長を可能とし、治療効果の増大に寄与することが期待される。

1-5-15*

ラットを用いた固形製剤からの経口吸収性評価：吸収挙動におよぼす投与水分量の影響

○森本 俊¹、片岡 誠¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、中野 真人²、富田 陽介³、
長門 琢也³、山下 伸二¹

(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²カプセル・ジャパン ファーマ事業開発、³パウレック 技術本部)

Evaluation of oral drug absorption form solid formulation using rats

○Shun Morimoto¹, Makoto Kataoka¹, Keiko Minami¹, Haruki Higashino¹, Masato Nakano²,
Yosuke Tomita³, Takuya Nagato³, Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Capsugel Japan, ³Powrex Corp.)

【目的】錠剤やカプセル等の固形製剤投与後の薬物吸収性評価には、通常、イヌ等の大動物が用いられる。本研究では、小動物を用いた簡便な製剤処方検討手法の構築、及びその最適化を目的として、ラットに固形製剤を経口投与した後の吸収挙動に及ぼす投与水分量の影響を検討した。【方法】モデル薬物としてacetaminophen (ACE)、metoprolol tartrate (MET) およびatenolol (ATE) を用いた。ゼラチンカプセルに3種の薬物を粉末(0.4 mgずつ配合)で充填し、ラットに0.5または1 mLのACEの安定同位体標識体(ACE-d4)を微量溶解させた水を用いて経口投与した。投与後、経時的に採血を行い各化合物の血漿中濃度推移を測定した。【結果・考察】溶液として投与したACE-d4は、1 mLで投与した方が高い C_{max} を示したが、 AUC には顕著な差は認められず、溶液からの吸収速度は投与水分量の影響を受けることが示唆された。粉末として投与したACEにおいても、1 mLの水で投与した方が高い C_{max} と早い T_{max} を示したものの、ACE-d4の T_{max} よりも有意に遅くなったこと、およびMETとATEにおいても同様の傾向が観察されたことから、カプセル投与により薬物の溶出および消化管内移動を含む一連の吸収挙動を評価できると考えられた。また、全ての薬物において、 AUC には投与水分量の影響が観察されなかったことから、投与水分量は吸収速度にのみ影響すると考えられた。本検討で用いた薬物は全て易溶性であることから、吸収速度の違いは主としてカプセルからの薬物溶出や消化管内移動速度の違いに起因し、膜透過性が高い薬物ほどその影響が顕著に表れたと考えられた。本発表では、ミニタブレットを用いた結果も併せて報告する予定である。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-5-16*

消化管水分動態 (1): 消化管水分調節機構の定量的解析

○一條 一貴、白坂 善之、鮎井 悠汰、鈴木 悟、竹村 美由記、岸本 久直、井上 勝央
(東京薬科大学 薬物動態制御学教室)

Gastrointestinal water kinetics (1): Quantitative analysis of intestinal water absorption and secretion

○Kazuki Ichijo, Yoshiyuki shirasaka, Yuta Funai, Satoru Suzuki, Miyuki Takemura,
Hisanao Kishimoto, Katuhisa 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、消化管水分動態を考慮した高精度な薬物吸収性予測法の確立を最終的な目的として、消化管水分吸収/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及び水分分泌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、水分分泌性は、空腸 > 回腸 > 大腸となった。次に、消化管水分動態に対する溶液浸透圧の影響を検討したところ、消化管水分量は浸透圧依存性を示した一方で、その吸収性は浸透圧の影響を示さなかった。本結果は、極めて速い水分吸収過程が血流律速を示すことで、浸透圧の影響が、見掛け上、水分分泌過程でのみ観察されたことに起因していると推察された。以上より、消化管水分動態は水分吸収および分泌過程により調節されていることが示され、その浸透圧依存性は主に水分分泌過程で規定されている可能性が示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-17*

LAT1が血液脳関門におけるpregabalin輸送に果たす役割

○高橋 優¹、西村 友宏¹、樋口 慧²、野口 幸希¹、手賀 悠真²、黒澤 俊樹²、
出口 芳春²、登美 齊俊¹

(¹慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座、²帝京大学 薬学部 薬物動態学研究室)

Role of LAT1 in pregabalin transport at the Blood-Brain Barrier

○Yu Takahashi¹, Tomohiro Nishimura¹, Kei Higuchi², Saki Noguchi¹, Yuma Tega²,
Toshiki Kurosawa², Yoshiharu Deguchi², Masatoshi Tomi¹

(¹Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University, ²Laboratory of Drug Disposition & Pharmacokinetics, Faculty of Pharma Sciences, Teikyo University)

【目的】抗てんかん薬であるpregabalinは親水性が高く、その細胞膜透過には輸送体の関与が示唆される。Pregabalinの薬効および副作用発現機構を理解する上で、その脳内移行性に関与する分子の同定は重要である。Pregabalinは、 γ -アミノ酸構造を有する中性化合物であるため、 Na^+ 非依存的な中性アミノ酸輸送系system LのサブタイプであるL-type amino acid transporter (LAT) 1/SLC7A5およびLAT2/SLC7A8で基質認識される可能性がある。本研究は、LATsを介したpregabalin輸送機構とその血液脳関門 (Blood-Brain Barrier, BBB) 透過に果たす役割を解析することを目的とした。

【方法】LAT1およびLAT2一過性発現HEK293細胞および、ヒトBBBモデルhCMEC/D3細胞を用いて、pregabalinの取り込み輸送活性をLC-MS/MSを用いて測定した。

【結果・考察】LAT1およびLAT2一過性発現HEK293細胞によるpregabalin取り込みは、LAT1発現細胞においてのみ、mock細胞と比較して有意な取り込みの上昇を示し、その K_m 値は0.29 mMであった。ヒトBBBモデルhCMEC/D3細胞においては、pregabalin取り込みは Na^+ 非依存的に5分まで経時的に上昇し、その K_m 値は1.3 mMであった。Pregabalin取り込みは、system Lの典型的基質および阻害剤である1 mM L-leucine、1 mM L-histidine、および1 mM 2-aminobicyclo (2,2,1) -heptane-2-carboxylic acid (BCH)添加でほぼ完全に阻害された。さらに、LAT1選択的阻害剤である10 μM JPH203添加によっても、pregabalin取り込みはほぼ完全に阻害された。以上から、LAT1はpregabalinを基質として認識し、LAT1を発現するBBBにおけるpregabalinの透過に寄与することが示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-18*

難溶解性薬物の吸収飽和に関する研究：吸収ポテンシャルの*in vitro*評価法の構築

○島田 綾香¹、東野 晴輝¹、南 景子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ノバール株式会社 分析研究部)

Study on the saturation of the intestinal absorption for poorly water-soluble drugs: *in vitro* evaluation method for the absorption potential

○Ayaka Shimada¹, Haruki Higashino¹, Keiko Minami¹, Makoto Kataoka¹, Kohichi Kakimi²,
Yoshimine Fujii², Masayuki Takahashi², Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO., LTD)

【背景】難溶解性薬物を経口投与した場合、消化管からの吸収が溶解度律速となる薬物では、溶解飽和によって吸収量は頭打ちする。吸収に飽和が生じる投与量の指標としてMADが用いられる。MADは、消化管内で薬物が常に溶解度まで溶解していると仮定し、溶解度 (Cs)、膜透過性 (Peff)、有効表面積 (SA)、消化管内滞留時間 (Tsi) の積で表される。CsやPeffは、薬物固有の値であり*in vitro*で評価可能であるが、実験系によって値が異なる。また、各動物のSAやTsiの正確な値は報告されていない。本研究では、MADを簡便に算出することを目的に、同一条件下で求めた薬物のCsとPeff、及びラットで実験的に得られたMADを用いて、動物固有のSA×Tsi値を推定した。【方法】難溶解性薬物Mebendazoleの飽和懸濁液を種々投与量でラットに経口投与し、そのAUC値から*in vivo* MADを算出した。さらに、D/P systemのapical側に予めラット絶食時小腸モデル液中に攪拌させた懸濁液を添加し、そのCs及びPeffを算出した。得られた各値からラットでのSA×Tsi値を算出した。【結果・考察】Mebendazoleの*in vivo* MADは、20 mg/kg (5 mg/rat) と仮定した。D/P systemでのapical側の最大溶解濃度は1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Peffは $21 \times 10^6 \text{ cm}/\text{sec}$ と算出された。これら値とSAとTsiのラットでの文献値から算出したMADは37 $\mu\text{g}/\text{rat}$ となり、*in vivo*の結果とは一致しなかった。これはラットとD/P systemから求めたPeff値が異なることが要因と考えられた。一方、*in vivo* MADから算出したSA×Tsi値は約44000 $\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ であった。この値は実験系の違いも含んでいることから、これをdefault値とすることで、D/P systemの結果からMADの簡便な算出が可能と考えられた。

1-5-19*

トランスポーターを介したメトホルミンの消化管吸収メカニズムの定量的説明

○黒川 優子¹、白坂 善之¹、内山 弘貴¹、畠山 万理恵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

○Yuko Kurokawa¹, Yoshiyuki Shirasaka¹, Hiroki Uchiyama¹, Marie Hatakeyama¹, Hisanao Kishimoto¹, Joanne Wang², Katsuhisa Inoue¹

(¹School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,

²School of Pharmacy, University of Washington)

2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は分子量が小さく、その高水溶性に伴い膜透過性も顕著に低いことから、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が関与している可能性が推察されている。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説明を試みた。Organic cation transporter 1, 3 (OCT1, OCT3)、plasma membrane monoamine transporter (PMAT) およびthiamine transporter 2 (THTR2) を介したmetformin輸送はいずれもdecynium22により阻害され、さらにWD201によりOCT3およびTHTR2が、WD103によりPMATが、thiamineによりTHTR2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、WD201およびthiamineによる有意な低下を示した。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、WD103およびthiamine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およびTHTR2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およびTHTR2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。

1-5-20*

CYP3A4基質薬物の消化管吸収性/代謝安定性評価システムの構築

○堀内 琢矢、白坂 善之、茂木 友里、一條 一貴、松尾 瑞帆、岸本 久直、井上 勝央
(東京薬科大学 薬学部)

Establishment of an in vitro system to evaluate gastrointestinal absorption/metabolism of CYP3A4 substrates

○Takuya Horiuchi, Yoshiyuki Shirasaka, Yuri Moteki, Kazuki Ichijo, Mizuho Matsuo, Hisanao Kishimoto, Katsuhisa Inoue

(School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

薬物のバイオアベイラビリティを適切に予測するためには、消化管からの吸収率 (Fa)、消化管での代謝回避率 (Fg)、肝臓での代謝回避率 (Fh) を分離評価する必要がある。現在、肝臓における代謝活性については、肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝安定性試験から比較的簡単に推定することができる。一方、小腸における初回通過代謝は上皮細胞透過過程で起こるため、上皮細胞中の薬物濃度、タンパク結合、滞留時間および消化管内の吸収部位(移行過程)などを考慮する必要があり、その考察は非常に複雑になる。そこで本研究では、薬物の膜透過性の違いに起因した消化管代謝活性を定量的に解析/予測できる方法論の確立を目的として、薬物の膜透過性を考慮した消化管代謝活性評価システムの構築を試みた。まず、MDCKII細胞にヒトCYP3A4遺伝子を導入し、geneticin (G418) 抵抗性の細胞を選択することで、CYP3A4安定発現系(MDCKII/CYP3A4)を構築した。MDCKII/CYP3A4細胞によるmidazolamおよびtestosteroneの代謝活性は、MDCKII/Mock細胞に比べずれも有意に高いことが示された。また、それらの代謝活性はNADPHおよびP450 oxidoreductase (POR) 導入の影響を示さなかった。一方、低膜透過性モデル薬物atenololおよび高膜透過性モデル薬物antipyrineを用いた検討から、受動的な膜透過機構に有意な変化は認められなかった。以上より、MDCKII/CYP3A4細胞が代謝機能を保持した有用な膜透過モデルとなる可能性が示された。

1-5-21*

難水溶性-難脂溶性性薬物のSelf-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) 製剤化に関する基礎的研究

○大川 慎也¹、大河原 賢一²、檜垣 和孝¹

(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²神戸薬科大学)

Development of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for poorly water-lipid soluble drugs

○Shinya Okawa¹, Ken-ichi Ogawara², Kazutaka Higaki¹

(¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University, ²Kobe Pharmaceutical University)

近年、創薬技術の進歩に伴い、多くの新薬候補化合物が短期間に生み出されているが、同時に、多くの難水溶性候補化合物を生み出す結果となっており、十分な経口バイオアベイラビリティが見込まれないことから経口製剤としての開発が困難となっている。当研究室では、種々の難水溶性薬物をSNEDDS製剤化することで、その経口吸収挙動の改善に成功してきた。しかし、難水溶性化合物の中には、油脂や補助界面活性剤等にも溶解しにくい難水溶性-難脂溶性薬物も多く、そのような化合物のSNEDDS製剤化を考えた場合、溶解に必要なvehicle量が多くなることから、投与体積等が実用性を欠くこととなる。そこで本研究では、難水溶性-難脂溶性薬物を、カウンターイオンと複合体を形成させることで、vehicleへの溶解性を改善し、有用なSNEDDS製剤を調製することを目的に種々検討を行った。難水溶性-難脂溶性薬物のモデルとして、酸性薬物レバミピド(REB)を選択し、カウンターイオンとしては、水酸化ナトリウム(NaOH)及びテトラブチルホスホニウム(TBPOH)を選択した。凍結乾燥により、REB-NaOH、REB-TBPOHを得た後、示差走査熱量測定を行ったところ、REB-NaOH、REB-TBPOHともに、REBに由来する吸熱ピークが消失したことから、複合体の形成が示唆された。さらに、vehicleへの溶解性は、REBと比較し、REB-NaOHは5倍、REB-TBPOHは20倍に改善された。そこで次に、REB-TBPOH含有SNEDDS製剤を調製しin vivo経口吸収実験を行ったところ、REB、REB-TBPOH粉末に比し、投与後の早い血漿中濃度の立ち上がりと有意に高いAUCが得られ、同製剤の有用性が示された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-22*

ラットにおける抗不整脈薬quinidineとamiodaroneの相互作用機構の解析

○松田 鉄平、小田 啓祐、村上 照夫

(広島国際大学 薬学部)

Interaction mechanism of quinidine and amiodarone in rats

○Teppey Matsuda, Keisuke Oda, Teruo Murakami

(Faculty of pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University)

【目的】臨床において抗不整脈薬であるquinidineとamiodaroneを併用するとquinidineの血中濃度上昇によるTorsades de pointesを引き起こす可能性があるとして、添付文書において併用注意となっているが、詳しい作用機序は明らかにされていない。本研究では、quinidineとamiodaroneの相互作用機構をPS(Phosphatidylserine)との結合に着目して検討した。

【方法】In vitroにおいて、quinidineのPS結合、及び結合に及ぼすamiodaroneの影響について検討した。In vivoでは、amiodarone (5 mg/kg i.v., 20, 60 mg/kg p.o.) をquinidine (1.5 mg/kg i.v.) の60分前に投与し、quinidineの血漿中濃度および組織分布におよぼす影響を検討した。

【結果・考察】In vitroにおいて、quinidineのPS含有有機層への分配は、amiodaroneの濃度依存的に減少し、quinidineのPSへの結合がamiodaroneによって阻害されることが示された。In vivoにおいて、quinidineとamiodaroneの組織間分布変動は組織PS含量に依存することが認められた。また、quinidine 5 mg/kg投与群の組織分布は、PS含量の高い肺、脾臓などにおいて、amiodarone投与により阻害され、quinidineの血漿中濃度は上昇した。以上より、amiodaroneによるquinidineの血中動態、組織分布の変動に、一部PSが関与している可能性が考えられた。

1-5-23*

酸性薬物の経口製剤のヒトBE試験における個体内変動の解析

○高見 麻友¹、伊豆津 健一²、竹内 達³、松井 一樹³、杉原 正久³、菅野 清彦⁴、
山下 伸二¹

(¹摂南大学 薬学部、²国立医薬品食品衛生研究所、³沢井製薬(株)、⁴立命館大学 薬学部)

Intra-individual variations in human BE study for oral products of acidic drugs: In vitro sensitivity analysis

○Mayu Takami¹, Kenichi Izutsu², Susumu Takeuchi³, Kazuki Matsui³, Masahisa Sugihara³,
Kiyohiko Sugano⁴, Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²National Institute of Health Sciences,
³Sawai Pharmaceutical Co., Ltd., ⁴College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University)

【目的】我々は「virtual human BE 試験」を目指したiBETプロジェクトを立ち上げ、経口剤の薬物血中濃度推移の個体内変動の要因解析を進めている。今回、ヒトBE試験で大きな個体内変動を示した弱酸性薬物（塩）を対象とし、経口投与後の消化管内挙動に関してin vitroでの検討を行った。【方法】杉原らの報告（Mol Pharm. 12: 4405, 2015）で、ヒトBE試験において最高血中濃度の個体内変動が大きな薬物としてロサルタンK（50mg）、フラバスタチンNa（25mg）、変動の小さい薬物としてジクロフェナックNa（25mg）、及びダントロレンNa（25mg）を用いた。これら薬物を胃内模擬溶液（FaSSGF, pH1.6）に溶解後、液組成を小腸内模擬溶液（FaSSIF, pH6.5）に変化させた時の溶解率の経時変化を観察した。【結果・考察】フラバスタチンNaはFaSSGF中での溶解率が投与量の2%程度と低く、pHの上昇とともに徐々に上昇した。一方、ロサルタンKの溶解率は、FaSSGF中ではほぼ100%であったものの、pH上昇とともにいったん低下し、その後再び完全に溶解した。これはロサルタンが塩基性基も有しており、pH3-4付近で溶解度が最も低くなるためと考えられた。ジクロフェナックNaはFaSSGF中での溶解率が20%程度と高く、吸収変動が小さい理由の一つと推察された。また、ダントロレンNaはpKaが7.5と高いために溶解はpH変動の影響を受け難く、FaSSGF中で過飽和溶解を示した後、溶解率が徐々に低下した。以上、4種の薬物は全て弱酸性薬物の塩であるにもかかわらず、その溶解度およびpKaによって消化管内で異なる挙動を示すことが明らかとなった。なお、本研究はAMED研究事業の一部として実施したものである。

1-5-24*

消化管水分動態 (2): 浸透圧に起因した薬物-フルーツジュース間相互作用

○鮎井 悠汰、白坂 善之、竹村 美由記、石原 麻梨華、一條 一貴、岸本 久直、
井上 勝央

(東京薬科大学 薬学部)

Gastrointestinal water kinetics (2): Osmolality-dependent drug interactions with beverages

○Yuta Funai, Yoshiyuki Shirasaka, Miyuki Takemura, Marika Ishihara, Kazuki Ichijo,
Hisanao Kishimoto, 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。そこで本研究では、薬物-FJ間相互作用の新規メカニズムを解明することを目的として、atenololを用い、消化管水分動態に着目した薬物吸収変動解析を試みた。まず、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) の順となり浸透圧依存性を示した。興味深いことに、AJにおいては水分分泌が観察された。次に、atenololの消化管吸収性を検討したところ、その吸収率は水溶液に比べAJで顕著に低くなることが示された。本結果は、水分分泌に伴う薬物希釈により、見掛けの膜透過速度が低下したことに起因していると推察された。一方、臨床では、AJ摂取量に依存したatenololの血中濃度低下が報告されている。ラットにおいても、AJ投与量依存的なatenololの血中濃度低下が観察され、さらに、同様の傾向がmannitol高張溶液においても観察されたことから、薬物希釈のAJ投与量依存性とそれに伴う吸収変動が推察された。以上より、FJ併用による薬物の吸収低下は、FJの高張性に基づく消化管水分変動により説明できる可能性が示唆された。

1-6-01*

FRET現象を応用したmulti-scale imagingによるドラッグキャリアと内封薬物の体内分布評価法の確立

○石澤 清心、戸上 紘平、多田 均、丁野 純男

(北海道科学大学大学院 薬学研究科)

Multi-scale imaging with Förster Resonance Energy Transfer (FRET) for the distribution evaluation of drug carrier

○Kiyomi Ishizawa, Kohei Togami, Hitoshi Tada, Sumio Chono

(Graduate School of Pharmaceutical Science, Hokkaido University of Science)

【目的】近年のDDSの進展は著しく、細胞選択性に優れた標的指向型のDDS研究が盛んに行われている。一方、その送達性の評価においては、現在汎用されている組織薄切片の観察や臓器ホモジネート中の含量測定だけでは精密な分布評価ができないことが問題となっている。本研究では、ドラッグキャリアと薬物の体内分布を同時かつ精密に評価できる方法の確立を目的とし、蛍光物質間の距離の変化を可視化するフェルスター共鳴エネルギー移動 (FRET) 現象を利用して、様々なイメージング手法について検討した。【方法】FRET観察用の蛍光物質DiR及びDiD、またはDiI及びDiOを内封した20-40 nmのPEG-PLAナノ粒子を調製した。DiR及びDiD内封ナノ粒子をマウスに静脈内投与後、*in vivo* imagerを用いて、その体内分布を経時的に評価した。また、DiI及びDiO内封ナノ粒子をマウスに静脈内投与後、一定時間後に摘出した臓器を透明化处理し、ズーム顕微鏡及び共焦点レーザー顕微鏡を用いて、臓器内の分布を評価した。【結果及び考察】ナノ粒子を静脈内投与したマウスの体内において、FRET由来の蛍光が経時的に減弱した。この結果は、ナノ粒子内に密集していた2種類の蛍光物質が、ナノ粒子の崩壊により放出され、拡散したことを示唆している。また、透明化处理した臓器において、その形態を維持したまま臓器全体から組織細胞レベルのスケールでナノ粒子の蛍光が観察された。このことは、multi-scaleで臓器内の分布を三次元的に評価可能であることを示している。本研究にて確立した手法は、種々の疾患治療を指向したDDS構築において、ドラッグキャリアと放出された薬物の分布を同時かつ精密に評価する方法として有用と考えられる。

1-6-02*

Eyelid skin as a novel site for drug delivery to ocular tissue

○Gerard Lee See、提坂 あやの、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大・薬)

Eyelid skin as a novel site for drug delivery to ocular tissue

○Gerard Lee See, Ayano Sagesaka, Hiroaki Todo, Kenji Sugibayashi

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

Introduction & Objectives Eye drop application remains the most common method for treating eye diseases. However, complex ocular anatomy and physiology impede bioavailability and controlled delivery of drugs administered as eye drops. Recently, lower eyelid skin, the thinnest skin layer in the body, has attracted attention as a drug delivery site to the eye instead. In the present study, feasibility of delivering lipophilic (tranilast) and hydrophilic (pilocarpine) model compounds through hairless rat eyelid skin was investigated. Methods *In vitro* diffusion cells were used to assess skin permeability in order to provide key insights into the relationship between skin type and drug. Moreover, *in vivo* skin permeation was conducted to determine drug distribution in the conjunctiva and eyeball. Samples were analyzed using HPLC and LCMS-MS. Results Results showed that eyelid skin exhibited lower impedance, which could be the reason for the higher drug permeation through eyelid skin independent of lipophilicity. Conclusion Drugs administered via the eyelid skin can reach the conjunctiva and eyeball. Eyelid skin is a promising alternative site for the administration of ophthalmic drugs.

1-6-03*

D-オクタアルギニン固定化高分子の吸収促進能に及ぼすペプチド及びタンパク質性医薬品の物性の影響

○三輪 峻大¹、鷗川 真実¹、石寄 聖也¹、熊谷 光倫^{1,2}、宮田 康平²、飛田 悦男²、小林 英夫³、佐久間 信至¹

(¹摂南大学 薬学部、²(株)ADEKAライフサイエンス材料研究所、³第一三共RDノバール(株) 分析研究部)

Effects of physicochemical properties of peptide and protein drugs on absorption-enhancing abilities of D-octarginine-linked polymers

○Takahiro Miwa¹, Masami Ukawa¹, Seiya Ishizaki¹, Hironori Kumagai^{1,2}, Kohei Miyata², Etsuo Tobita², Hideo Kobayashi³, Shinji Sakuma¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Life Science Materials Laboratory, ADEKA Co., ³Pharmaceutical and Biomedical Analysis Department, Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.)

【目的】我々は、膜透過ペプチドのオリゴアルギニンを側鎖に持つ新規高分子を創製し、低膜透過性薬物の膜透過を促進するツールとしての同高分子の有用性を研究している。既に我々は、エキセンジン-4 (等電点5.3、分子量4186) の経鼻吸収がD-オクタアルギニンを固定化したN-ビニルアセタミドとアクリル酸の共重合体により促進されることを見出している。本報では、同高分子の吸収促進能に及ぼすペプチド及びタンパク質性医薬品の物性の影響を検証した。

【方法】エキセンジン-4と同じGLP-1アナログでアルカリ側に等電点を持つリキシセナチド (等電点10.3、分子量4858)、エキセンジン-4と同じ酸性タンパク質で分子量が桁大きいソマトロピン (等電点5.2、分子量22125) をモデル薬物として用いた。薬物とD-オクタアルギニン固定化高分子の混合物をマウスに経鼻投与した後、経時的に血中薬物濃度を測定してAUCを算出した。別のGLP-1アナログであるセマグルチドの臨床試験中の経口剤に吸収促進剤として含まれているN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウムを比較として用いた。

【結果・考察】D-オクタアルギニン固定化高分子を共投与することにより、リキシセナチド及びソマトロピンのAUCは、平均でそれぞれ約5倍及び100倍となった(エキセンジン-4では約25倍、既報)。カプリル酸ナトリウム誘導体を用いて同様に検討した結果、リキシセナチドでは同程度の吸収促進効果が得られたが、AUC変化で見積もったソマトロピンに対する吸収促進効果は我々の高分子の約1/10であった。以上、薬物物性により程度は異なるものの、D-オクタアルギニン固定化高分子は優れた吸収促進能を持つことが示された。

1-6-04*

膜透過ペプチドを固定化したヒアルロン酸誘導体の粘膜投与型ワクチンのアジュバントとしての特性評価

○八木 晴也¹、谷下 宗平¹、鷗川 真実¹、吉田 祐樹¹、飛田 悦男²、宇都 倫史³、馬場 昌範⁴、佐久間 信至¹

(¹摂南大学 薬学部、²(株)ADEKAライフサイエンス材料研究所、³宮崎大学医学部、⁴鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター)

Characterization of hyaluronic acid derivatives modified with cell-penetrating peptides as an adjuvant for mucosal vaccination

○Haruya Yagi¹, Sohei Tanishita¹, Masami Ukawa¹, Yuki Yoshida¹, Etsuo Tobita², Tomofumi Uto³, Masanori Baba⁴, Shinji Sakuma¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Life Science Materials Laboratory, ADEKA Co., Ltd, ³Faculty of Medicine, University of Miyazaki, ⁴Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University)

【目的】我々はこれまで、膜透過ペプチドのD-オクタアルギニンをN-ビニルアセタミドとアクリル酸の共重合体に固定化した高分子を開発し、粘膜投与型ワクチンのアジュバントとしての有用性を明らかにしてきた。本技術の臨床応用を目指し、主鎖にヒアルロン酸、側鎖にテトラグリシンL-オクタアルギニンを持つ生分解性高分子を近年開発し、その抗体誘導能が従来型の非分解性高分子と同等であることを明らかにした。本報では、粘膜投与型ワクチンのアジュバントとしての同生分解性高分子の特性を精査した。

【方法】テトラグリシンL-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸あるいはその構成成分を卵白アルブミン(OVA)とマウスに経鼻投与した後、鼻腔内の分泌型IgAの産生量を測定した。高分子の鼻粘膜障害性は乳酸脱水素酵素の鼻腔内漏出により評価した。蛍光標識したOVA(F-OVA)を用いて同様の実験を行い、作製した鼻腔内切片を共焦点顕微鏡で観察し、F-OVAの滞留性を評価した。高分子共存下、樹状細胞株及びヒト肺腺がん細胞株によるF-OVAの取り込みをフローサイトメトリーで評価した。

【結果・考察】フリーのヒアルロン酸やテトラグリシンL-オクタアルギニンではIgAは誘導されず、ペプチドを高分子に固定化することにより抗体誘導能が得られることが検証された。非分解性高分子で軽度に見られた鼻粘膜障害性は、同じ投与量の同ヒアルロン酸誘導体では見られず、生分解性高分子の優れた安全性が示された。一方、非分解性高分子で見られた鼻粘膜上のF-OVAの滞留性延長や各種培養細胞へのF-OVAの取り込み促進は生分解性高分子では見られず、高分子の主鎖の違いが免疫誘導機構に影響している可能性が示された。

1-6-05

ミトコンドリアを標的とした*in vivo*適応型ナノキャリアを用いた薬剤耐性癌治療の検証

○山田 勇磨、宗近 玲那、佐藤 悠介、櫻井 遊、原島 秀吉

(北海道大学 大学院薬学研究院)

The mitochondrial delivery of a toxic agent represents a potentially therapeutic strategy for the treatment of drug resistant cancer

○Yuma Yamada, Reina Munechika, Yusuke Sato, Yu Sakurai, Hideyoshi Harashima

(Hokkaido Univ.)

既存の抗癌剤の多くは核ゲノムに作用し癌細胞を死滅させるが、これらの抗癌剤に対して治療抵抗性を有した癌を殺傷するためには、核以外を標的とした癌治療が有用な戦略になり得る。本研究では、癌細胞のミトコンドリアを標的とするDrug delivery system (DDS) の構築および癌治療の有用性を検証した。分子送達に関しては、我々が開発したミトコンドリア標的型DDS (MITO-Porter) を用いた。はじめに、抗癌剤であるドキソルビシン (DOX) を封入したDOX-MITO-Porterの調製を検討し、ポリエチレングリコール含有脂質膜とpH勾配法の利用が安定した粒子形成に有用である事を確認した。次に、DOX耐性を有するヒト腎臓癌細胞OS-RC-2にDOX-MITO-Porterを添加し、その細胞毒性を評価した。その結果、DOX単体投与群、および既存のDDS製剤であるDOXIL投与群と比較してDOX-MITO-Porter投与群の細胞生存率が有意に低下した。さらに、DOX-MITO-Porter投与群のミトコンドリア膜電位が有意に低下し、DOX-MITO-Porterの細胞毒性はミトコンドリア機能障害に起因している事が示唆された。次に、OS-RC-2皮下移植マウスを用いて、*in vivo*におけるDOX-MITO-Porterの抗腫瘍効果を評価した。その結果、DOX-MITO-Porterは、未処理群およびDOXILと比較して有意に高い抗腫瘍効果を示した。本研究は、DOX-MITO-Porterの耐性癌治療戦略の有用性を示唆する。

1-6-06*

筋細胞選択的DDSを指向としたペプチド修飾リポソームの調製と細胞相互作用性の検討

○佐々木 愛理、林 由浩、菰沢 慧、片桐 文彦、濱野 展人、坂井 崇亮、
吉田 彰宏、平島 真一、三浦 剛、高橋 葉子、吉川 大和、野水 基義、根岸 洋一

(東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室)

Preparation and analysis of cellular interaction of peptide-modified liposomes for development of muscle-specific DDS

○Eri Sasaki, Yoshihiro Hayashi, Kei Nirasawa, Fumihiko Katagiri, Nobuhito Hamano, Takaaki Sakai, Akihiro Yoshida, Shin-ichi Hirashima, Tsuyoshi Miura, Yoko Takahashi, Yamato Kikkawa, Motoyoshi Nomizu, Yoichi Negishi

(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【背景・目的】筋ジストロフィー疾患治療に向けた薬物・核酸デリバリーシステムの開発は重要課題である。そこで本研究は、筋細胞に豊富に発現しているジストログリカンに高い親和性を持つラミニン α 2鎖由来ペプチド (A2G80) に着目し、これを利用したリポソームを調製した。また、従来型のリポソームよりも粒子径を小さくし、膜透過性ペプチド (R8) を使用することでより効率的な送達を目的としたペプチド修飾リポソームの調製を試み、筋細胞との相互作用性の有無について検討した。

【方法】基本脂質としてDPPC、cholesterol、DSPE-PEG_{2K}-OMe、DSPE-PEG_{2K}-MalにA2G80あるいはR8を結合・精製したDSPE-PEG_{2K}-A2G80、DSPE-PEG_{2K}-OMe、DSPE-PEG_{2K}-R8を用いた。マイクロ流体技術を用いた装置として、NanoAssemblrTM (Precision Nanosystems International Inc.) を使用してリポソームの調製を行った。調製するリポソームはDiIにて蛍光ラベル化した。次にポストインサクション法によりDSPE-PEG_{2K}-OMe、DSPE-PEG_{2K}-A2G80、DSPE-PEG_{2K}-R8を加え、一定時間反応させることでペプチド修飾リポソームを作製した。マウス筋芽細胞由来C2C12を用いて、本リポソームの相互作用性の検討を行った。

【結果・考察】作製したリポソームの粒子径は、従来型のリポソームの粒子径である約170nmを大きく下回る約70nm程度であった。C2C12への導入実験では、A2G80またはR8ペプチドを単独修飾したリポソームと比較し、A2G80-R8修飾リポソームにおいて、細胞内取り込み能の亢進が示された。これは、A2G80とR8との協調作用により、生じた結果と考えられる。今後は*in vivo* におけるリポソームの体内挙動についての検討を行う予定である。

1-6-07*

一酸化窒素ガスを内封した超音波応答性ナノバブルの*in vivo*での機能性評価

○笹山 瑞紀¹、真田 貴義¹、高橋 葉子¹、異島 優²、石田 竜弘²、鈴木 亮³、丸山 一雄³、丸山 徹⁴、根岸 洋一¹

(¹東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室、²徳島大学 薬学部、³帝京大学 薬学部、⁴熊本大学 薬学部)

Evaluation of *in vivo* functional properties of ultrasound responsive nanobubbles encapsulating nitric oxide gas

○Sasayama Mizuki¹, Sanada Takayoshi¹, Takahashi Yoko¹, Ishima Yu², Ishida Tatsuhiro², Suzuki Ryo³, Maruyama Kazuo³, Maruyama Toru⁴, Negishi Yoichi¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Tokushima University, ³Teikyo University, ⁴Kumamoto University)

生活習慣病に起因する循環器系疾患に対して、生体内コントロール可能な一酸化窒素 (NO) の投与により、健全な血管構築とそれに伴う周辺組織の保護と再生が可能になると期待されている。しかしながら生体内でガス状分子としてNOをデリバリーすることは困難とされている。本研究では、安全かつ効率的な疾患部位選択的なNOデリバリーシステムを開発するため、これまで微小気泡 (ナノバブル) の一つとして開発してきた超音波造影ガス内封リポソーム (バブルリポソーム: BL) に、NOを内封したバブルリポソーム (NOBL) を作製し、虚血モデルマウスへの適用を試み、その機能性を評価した。

はじめにPEGリポソームをREV法にて調製し、高圧条件下にてNOガスを封入しバブル化した。NOガスの内封をNO検出用蛍光試薬であるDiaminofluorescein-2により確認した。次に作製したマウス下肢虚血モデルマウス尾静脈よりNOBLを投与し、超音波造影による下肢部移行性を調べたところ、安定したNOBLの到達性が認められ、引き続きの治療用超音波照射 (1 MHz, 2 w/cm²) により容易に崩壊することが示された。また、治療用超音波照射後の血流量をレーザードップラー計により調べたところ、超音波照射側の虚血下肢において、NO送達による血管拡張を伴う血流量の増大傾向が示された。以上より、NOBLは、治療用超音波照射を併用することで *in vivo* における機能性を発揮できることが示された。今後は、疾患部位選択的なターゲティング型のNOBLの調製を進めていき、更なる機能性の向上を図っていく予定である。

1-6-08*

安定性の優れたマイクロバブルの開発に向けた基礎的検討

○丸山 保¹、小俣 大樹¹、鈴木 亮¹、ウンガ ヨハン¹、宗像 理紗¹、ソレイマン モスタファ^{1,2}、丸山 一雄¹

(¹帝京大学 薬学部、²ユトレヒト大学 薬学部)

Development of stable microbubbles for ultrasound Theranostics.

○Tamotsu Maruyama¹, Daiki Omata¹, Ryo Suzuki¹, Johan Unga¹, Risa Munakata¹, Mostafa Soleyman^{1,2}, Kazuo Maruyama¹

(¹Teikyo University, Faculty of Pharma Science, ²Utrecht University, Faculty of Science)

【目的】超音波セラノスティクス構築のためには、マイクロバブル (MB) の最適化が重要である。特に、MBの安定性は診断や治療効果に影響することが知られている。そのため、これまでに我々は、MBの安定性評価の一環として、MBの安定性におよぼす外殻成分の影響を検討してきた。本検討では、MBの安定性におよぼす他のパラメータとして内包ガスの影響を評価した。

【方法】リン脂質を外殻とし、臨床応用されているパーフルオロプロパン (C₃F₈)、パーフルオロブタン (C₄F₁₀) または六フッ化硫黄 (SF₆) を内包するMBを調製した。これらMBを脱気したPBS (-) に添加し、経時的な超音波造影輝度の変化を指標に*in vitro*における安定性を評価した。また、各種MBをマウスの尾静脈内に投与し、腎臓部位の血流の経時的な超音波造影輝度の変化を指標に*in vivo*における安定性を評価した。

【結果・考察】C₃F₈またはC₄F₁₀内包MBと比較し、SF₆内包MBは *in vitro*および*in vivo*のいずれにおいても超音波造影輝度が速やかに低下した。SF₆の水への溶解度はC₃F₈やC₄F₁₀より高く、SF₆のMB外部への溶出がMBの速やかな消失につながったと考えられた。このことから、MBの安定性に及ぼす内包ガスの水への溶解度の影響が推察された。そのため、超音波診断治療システム構築に向けたMBの開発では、C₃F₈またはC₄F₁₀を内包ガスとして選択することがよいと考えられた。

【謝辞】本研究の一部は、JSPS科研費研究活動スタート支援 (JP17H07119) の助成を受けたものである。

1-6-09*

リン酸カルシウム被覆PLGA微粒子封入アルギン酸ビーズの開発と骨再生誘導シートへの応用

○松林 信人、照喜名 孝之、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部)

Development of calcium phosphate coated PLGA microspheres encapsulated alginate beads and application to guided bone regeneration sheet

○Makoto Matsubayashi, Takayuki Terukina, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka
(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】骨再生法の一つに骨再生誘導法がある。骨再生箇所には骨補填剤を埋入し、メンブレンシートで覆い、骨再生を誘導する方法である。本研究では、骨形成効果を有するSimvastatin (SIM) を含有したPLGAマイクロ粒子 (SPMs) の表面を、リン酸Caで被覆した粒子 (CPSPMs) を調製後、アルギン酸 (ALG) ビーズに封入した。その後、CPSPMs含有ALGビーズをゼラチンシートに添加した、病態応答性かつ薬物徐放可能な骨再生誘導シートを開発した。

【方法】SPMsはO/Wエマルジョン水中乾燥法にて調製し、また、CPSPMsは高濃度疑似体液 (SBF) 中に浸漬させて調製した。この粒子を走査型電子顕微鏡 (SEM) 及びX線粉末回折 (XRD) 法を用いて物性評価を行った。その後、CPSPMs含有ALGビーズを調製し、このビーズの病態応答性を評価するために、正常モデル (SBF) 及び骨欠損モデル (PBS) 溶出液中で *in vitro* におけるSIMの放出挙動を評価した。 *In vitro* における評価後、CPSPMs含有ALGビーズを分散させたゼラチン溶液を用いて、溶液流延法にてシート (CPAGシート) を作成し、骨粗鬆症モデルラットの頭蓋冠欠損部にこのシートを被覆した。術後、X線CTにより継続的に骨量を測定し、骨再生効果を評価した。

【結果と考察】SEM及びXRDの結果から、リン酸Caで被覆されたCPSPMs粒子が得られた。また、 *in vitro* 溶出試験結果より、CPSPMs含有ALGビーズは病態応答性かつ薬物徐放性機能を有することが示唆された。さらに、 *in vivo* の結果より個体差は認められるが、CPAGシートで覆った骨粗鬆症モデルラットにおいて、骨再生効果が見られたことから、生体への応用が示唆された。

1-6-10*

光反応性および皮膚内動態に基づく光安全性評価における動物実験代替法の開発

○猪山 陽輔、佐藤 秀行、世戸 孝樹、尾上 誠良
(静岡県大院 薬食生命科学総合学府 薬物動態学講座)

A novel photosafety screening for chemicals using reactive oxygen species assay and *in vitro* skin permeation test as an alternative to animal experiments

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

(Department of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

【目的】先に我々は光反応性および *in vivo* 皮膚内動態の統合的解析による化合物の光安全性予測法を提案した。本研究では光安全性評価における動物実験代替法の開発を指向し、皮膚内動態評価に *in vitro* 皮膚透過性試験を導入した新規光安全性評価法を構築し、その予測精度および適用可能性を精査した。

【方法】光毒性化合物である acridine (ACD), furosemide (FSM), hexachlorophene (HCP), 8-methoxypsoralen (MOP), norfloxacin (NFX) および promethazine (PMZ) の UV 吸収測定および reactive oxygen species (ROS) assay を実施した。Franz 型拡散セルを用いてラット摘出皮膚における被験物質 (各 1 mg/mL) の皮膚透過性を評価した。ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験を実施した。

【結果・考察】全被験物質は UVA/B 領域において高い UV 吸収特性および露光時の強い ROS 産生を認め、特に ACD は高い光反応性を示した。 *In vitro* 皮膚内動態評価より、予測した皮膚中平均濃度を適用濃度で除した値は ACD および MOP がそれぞれ 1.33 および 1.34 と高く、FSMの値は0.01 と最も低値を示した。光反応性および *in vitro* 皮膚内動態の統合的解析より被験物質の光毒性リスクは ACD>HCP>MOP>PMZ>FSM ≒ NFX の順であると予測した。新規光安全性評価法により予測した光毒性リスクはラットにおける *in vivo* 光毒性の強さ (ACD>HCP ≒ MOP>FSM ≒ PMZ>NFX) と良好に対応した。以上より、光反応性および *in vitro* 皮膚内動態に基づく新規光安全性評価系は動物実験を用いずとも精度良く化合物の光毒性リスクを予測でき、本評価系が光安全性の高い創薬に貢献すると期待する。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-11*

ラロキシフェンを用いたナノ経皮吸収製剤の開発と骨粗鬆治療への有用性評価

○出口 粧央里、梁 宇紀、大竹 裕子、緒方 文彦、川崎 直人、長井 紀章
(近畿大学 薬学部)

Therapeutic effect of transdermal formulation containing raloxifene nanoparticles on osteoporosis in the ovariectomized rat

○Saori Deguchi, Ugi Ryang, Hiroko Otake, Fumihiko Ogata, Naohito Kawasaki, Noriaki Nagai
(Faculty of Pharmacy, Kindai University)

【目的】我が国の骨粗鬆症患者は1,300万人といわれており、ラロキシフェン(Ral)は閉経後骨粗鬆症治療の第一選択薬として用いられる医薬品である。本研究ではこのRalのナノ結晶化を行うとともに、経皮吸収製剤への応用化を試みた。

【方法】Ralナノ結晶含有経皮吸収製剤(Ral-NPs)は、Ral粉末(平均粒子径 5.5 μm)を添加物とともに湿式ビーズミル法にて破碎後、カルボポール934にてゲル化することで調製した。また、本研究では比較対象として、Ral粉末とカルボポール934からなるRal-MPsを調製した。薬物皮膚透過性の評価にはフランツ型拡散セルを用い、骨粗鬆症に対する治療効果の測定には卵巣摘出(OVX)ラットを用いた。

【結果】本法により作製されたRal-NPsの平均粒子径は173.7 nmであった。フランツ型拡散セルを用いた*in vitro*皮膚透過実験において、Ral-MPsとRal-NPs間で有意な差は認められず、粒子径100 nm - 450 nmの薬物ナノ粒子は角質層をほとんど透過しなかった。一方、皮膚透過促進剤として用いられるl-メントール(2%)を添加物としてRal-NPsに追加したところ(mRal-NPs)、Ralの角質層透過が認められ、そのバイオアベイラビリティは8.5%であった。また、卵巣摘出後1か月の間、mRal-NPsを1日1回適用することで、OVXラットの体重、骨中Ca量及び骨強度の低下が有意に改善された。

【結論】l-メントール適用により薬物ナノ粒子の角質層透過量が高まることを見出した。また、Ralを用いた新規経皮吸収製剤を作製するとともに、骨粗鬆症治療への有用性を示した。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-6-12*

Pressure Cycling Technologyを用いたホルマリン固定パラフィン包埋切片プロテオミクス定量系の確立

○佐々木 颯、内田 康雄、立川 正憲、寺崎 哲也
(東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野)

Establishment of Formalin-Fixed Paraffin-Embedding (FFPE) specimen proteomics with Pressure Cycling Technology

○Hayate Sasaki, Yasuo Uchida, Masanori tachikawa, Tetsuya Terasaki
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)

【目的】ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)切片を用いたプロテオミクスの試料調製過程において、超高压と常圧を交互に繰り返す技術Pressure Cycling Technology (PCT)を用いることによる、新鮮組織のタンパク質発現量プロファイルを反映できる網羅的タンパク質定量系(FFPE-PCT-SWATHと呼ぶ)の確立を目的とした。

【方法】マウス肝臓のFFPE切片を脱パラフィンし、Phase Transfer Surfactant (PTS)に溶解させた。タンパク質抽出(95 $^{\circ}\text{C}$)、Lys-C及びトリプシン消化(37 $^{\circ}\text{C}$)をPCTを用いて行った。PTSの除去および脱塩の後、nanoLC-TripleTOF5600のSWATH modeによってタンパク質発現を網羅的に定量した。

【結果】FFPE切片からのタンパク質の抽出にPCTを適用し、BCA法による総蛋白定量を行った結果、PCTを適用しない条件に比べて、3.1倍のタンパク質を抽出できた。また、FFPEと新鮮組織の試料をSWATH測定し、網羅的にペプチドのピーク面積を比較した結果、その相関性はPCTによって向上し($R^2=0.96$)、98%のペプチドについてFFPEでのピーク面積は新鮮組織でのそれと2倍の範囲内で一致した。また、PCTの適用によって、酵素及び輸送担体を含む膜タンパク質についても、新鮮組織での発現量を反映した発現量プロファイルが得られた。

【結論】PCTによって、酵素及び輸送担体を含む膜タンパク質の回収率及び定量精度が顕著に改善され、FFPE切片を用いた薬物動態や薬効・毒性研究への応用が期待できる定量系が確立された。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-13*

肺に効率よく siRNA を送達するための正電荷リポソームの正電荷脂質の検討

○玉置 響子¹、中村 麻里¹、竹内 のぞみ¹、吉池 悠貴¹、尾崎 恵一²、大西 啓¹、
服部 喜之¹

(¹星薬科大学 医療薬剤学教室、²大阪薬科大学 基礎薬学教育研究センター)

Evaluation of cationic lipid of cationic liposome on siRNA delivery into the lung by injection of siRNA lipoplex

○Kyoko Tamaki¹, Mari Nakamura¹, Nozomi Takeuchi¹, Yuki Yoshiike¹, Kei-ichi Ozaki²,
Hiraku Onishi¹, Yoshiyuki Hattori¹

(¹Department of Drug Delivery Research, Hoshi University, ²Education and Research Center for Fundamental Pharmaceutical Sciences, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】正電荷脂質のDOTAPを用いて調製した正電荷リポソームは、静注後、肺へ短鎖二本鎖RNA (siRNA) を導入できることが報告されている。本研究では、様々な正電荷脂質を用いて正電荷リポソームを調製し、肺に効率よくsiRNAを送達し、高い遺伝子発現抑制効果を示すリポソーム組成を調べた。【方法】正電荷リポソームは、6種類の正電荷コレステロール誘導体または二本あるいは三本鎖アルキル鎖を有する11種類の正電荷脂質それぞれにDOPEを添加し、薄膜法により調製した。正電荷リポソームとsiRNAを混合してリポプレックスを調製し、マウス静注1時間後、siRNAの生体内分布を調べた。また、肺における遺伝子発現抑制効果は、血管内皮細胞に発現するTie2に対するsiRNAを用いて、リポプレックス静注後の肺での遺伝子発現量の変化を定量PCRにより調べた。【結果】リポプレックスのマウス静注後のsiRNAの体内分布は、正電荷脂質として正電荷コレステロール誘導体やアルキル鎖の短い二本鎖の正電荷脂質を用いた場合は肝臓に、アルキル鎖の長い二本鎖の正電荷脂質を用いた場合は肺にsiRNAが集積しやすい傾向が見られた。また、二本鎖のアルキル鎖を有するDC-1-16やDC-1-18、正電荷コレステロール誘導体のHAPC-Cholを用いた正電荷リポソームは、静注後、肺で高いsiRNAの集積性と遺伝子発現抑制効果を示した。【考察】肺で高いsiRNAの集積性と遺伝子発現抑制効果を示すリポソーム組成を調べることで、siRNAを用いた肺疾患治療用リポソーム製剤を開発できるものと考えられた。

1-6-14*

凍結乾燥を利用したエクソソームの常温保存方法の開発

○Chonlada Charoenviriyakul¹、高橋 有己¹、西川 元也²、高倉 喜信¹

(¹京都大学大学院 薬学研究科、²東京理科大学 薬学部)

Development of room temperature exosome preservation method utilizing lyophilization

○Chonlada Charoenviriyakul¹, Yuki Takahashi¹, Makiya Nishikawa², Yoshinobu Takakura¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Sciences)

エクソソームは様々な細胞により分泌される小胞であり、これを利用した診断法・治療法が開発が望まれるが、その実用化にはエクソソームの適切な保存方法が必要である。エクソソームは一般に-80℃で保存されるが、取り扱いや輸送などの観点からは常温での保存が望ましい。凍結乾燥はリポソームなどさまざまな物質の保存に応用される方法であり、常温での安定保存を可能にする方法として期待できるが、エクソソームの凍結乾燥に関する情報は乏しい。そこで本研究では、メラノーマB16BL6細胞をエクソソーム産生細胞として選択し、従来の-80℃保存と凍結乾燥後の常温保存とを比較評価した。エクソソームをそのまま凍結乾燥すると凝集したが、凍結乾燥保護剤としてトレハロースを添加することで凍結乾燥時のエクソソームの凝集を抑制可能であった。凍結乾燥保護剤の非存在下で凍結乾燥した場合、多分散指数 (PDI) は大きく上昇したが、トレハロース存在下で凍結乾燥したサンプルのPDIは-80℃保存したサンプルを融解したものと同等だった。エクソソーム中RNAの安定性は、凍結乾燥時と-80℃保存時で同等だった。Gaussia luciferaseで標識したエクソソームを用いてマウス静脈内投与後の体内動態を評価したところ、体内動態に凍結乾燥による顕著な影響は認められなかった。以上の結果から、トレハロースを添加することでエクソソームの凍結乾燥が可能であること、凍結乾燥することでエクソソームの物性や内包物の安定性、体内動態に影響を及ぼすことなく常温での保存が可能であることを明らかとした。

1-6-15*

Charge-reversible脂質を用いたsiRNA内封型脂質ナノ粒子の調製とRNA干渉誘導能評価

○平井 勇祐¹、佐伯 棕子¹、岡本 彩香¹、奥 直人¹、深田 尚文²、富田 康治²、
前田 典之²、浅井 知浩¹

(¹静岡県大薬、²日本精化株式会社)

Preparation of charge-reversible lipid nanoparticle encapsulating siRNA and evaluation of its RNAi efficiency

○Yusuke Hirai¹, Ryoko Saeki¹, Ayaka Okamoto¹, Naoto Oku¹, Naofumi Fukata², Koji Tomita²,
Noriyuki Maeda², Tomohiro Asai¹

(¹Univ. of Shizuoka Sch. of pharm. Sci., ²Nippon Fine Chemical Co.)

siRNAは、容易に酵素分解を受けることや膜透過性の乏しさから、細胞内送達技術の開発が必要不可欠である。一般的な細胞内送達技術では、正電荷ベクターが用いられている。正電荷ベクターはsiRNAを担保する能力に優れるとともに、細胞膜との静電的相互作用を介してsiRNAの細胞内移行を可能とする。しかし、正電荷ベクターは標的以外の細胞やタンパク質に対する作用をも誘発し、毒性発現が懸念されている。本研究では生理的条件下 (pH7.4) では正電荷を有さず、低pH環境下では正電荷を有す実効電荷反転型脂質誘導体 (Charge-reversible脂質) を合成し、siRNA内封型脂質ナノ粒子 (LNP) を調製した。LNPの粒子径は約110 nmの均一な粒子であることが確認された。さらにpH7.4における粒子表面電荷は負電荷であることが確認され、このことは生理的条件下での非特異的な毒性発現を低減できることが示唆された。次にRNA干渉誘導能を評価するため、PLK1に対するsiRNAをMDA-MB-231ヒト乳がん細胞に導入し、mRNA発現量をRT-PCR法にて検討した。その結果、約90%の遺伝子発現抑制効果を示すことが明らかとなった。また、LDH assayにより細胞毒性作用を評価した。その結果、従来の正電荷ベクターと比較して有意に毒性が低いことが示された。さらに、MDA-MB-231細胞にPLK1に対するsiRNAを導入し、その細胞増殖抑制効果をWST-8 assayにて評価した。その結果、対照群と比較し有意な細胞増殖抑制効果を示すことが明らかになった。以上のことから、Charge-reversible脂質を用いて作製したLNPは正電荷ベクターよりも細胞毒性作用を低減し、さらにはエンドソーム脱出を効率化することでRNA干渉誘導能を高めることが示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-6-16*

マイクロ流路を用いたcharge-reversible脂質ナノ粒子調製法の構築

○佐伯 棕子¹、平井 勇祐¹、豊田 敬康¹、小出 裕之¹、奥 直人¹、深田 尚文²、
富田 康治²、前田 典之²、浅井 知浩¹

(¹静岡県立大学 薬学部、²日本精化)

Design of a method for preparation of charge-reversible LNP using micromixer

○Ryoko Saeki¹, Yusuke Hirai¹, Hiroyasu Toyota¹, Hiroyuki Koide¹, Naoto Oku¹, Naofumi Fukata²,
Koji Tomita², Noriyuki Maeda², Tomohiro Asai¹

(¹Univ. of Shizuoka Sch. of Pharm. Sci., ²Nippon Fine Chemical)

【目的】近年、small interfering RNA (siRNA) のキャリアとして、イオナイザブル脂質を含有する脂質ナノ粒子 (LNP) が開発されている。細胞毒性やサイトカイン応答を抑えるため、血中 (pH 7.4) では正電荷を帯びないLNPが現在の主流になりつつある。これまでに我々はpH変化に応答して電荷が反転する脂質誘導体を設計し、当該誘導体を用いてsiRNAを封入したcharge-reversible LNPを開発した。本研究では、マイクロ流路を用いたcharge-reversible LNPの製造条件について実験計画法を用いて最適化を試み、さらに作製したLNPの機能性を評価した。

【方法】siRNA溶液と脂質溶液をマイクロ流路にて混合した後、透析を行うことでcharge-reversible LNPを作製した。中心複合計画を利用し、実験計画を行い、siRNA溶液と脂質溶液の体積比や混合時の総体積流量などを変化させてLNPを作製した。作製したLNPの粒子径、PdIをゼータサイザーにて測定した。siRNAの内封率は、RiboGreen試薬を用いて算出した。さらに、in vitroにおいて、RNA干渉誘導効果を評価した。

【結果・考察】マイクロ流路を用いた調製法の諸条件とLNPの粒子径やPdIの関連性が見出され、実験計画法を用いて品質予測モデルを構築できた。charge-reversible LNPの粒子径は、体積比による影響を大きく受けることが分かった。粒子径に対する回帰式を求め、調製条件を決定した。siRNAは100%近くLNPに内封され、効率的にRNA干渉効果を示した。以上より、マイクロミキシング法によるcharge-reversible LNP調製の条件を変化させたときの物性予測が可能になり、核酸医薬開発への応用が期待できる。

1-6-17*

超音波応答性ナノバブルを利用した腹腔内組織への遺伝子導入法における 遺伝子発現特性評価と腹膜線維症治療への応用

○西村 光洋¹、米澤 敬大¹、瀬上 由貴¹、麓 伸太郎²、萩森 政頼¹、川上 茂¹

(¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医薬品情報学分野、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 薬剤学分野)

Characteristic of transgene expression and treatment of peritoneal fibrosis by intraperitoneal gene delivery with ultrasound-response nanobubbles

○Koyo Nishimura¹, Keita Yonezawa¹, Yuki Fuchigami¹, Shintaro Fumoto², Masayori Hagimori¹,
Shigeru Kawakami¹

(¹Department of Pharmaceutical Informatics, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University,

²Department of Pharmaceutics, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University)

【目的】腹膜線維症の遺伝子治療を達成するためには、線維症の進行により変化する細胞や組織構造に合わせ、遺伝子発現分布を制御し、治療標的へ効果的に遺伝子を送達する必要がある。我々はこれまで、腹腔内での遺伝子発現の空間分布を正確に評価するため、新たに組織透明化による多色深部観察を用いた外来遺伝子発現の腹膜組織での評価法の構築に成功した¹⁾。本研究では、多色深部観察により、ナノバブルと超音波照射による正常時と腹膜障害時の遺伝子発現分布特性について評価を行った。評価結果より、線維化抑制タンパクであるHGFを長期発現可能なpCpG-free-hHGFを導入し、線維化の抑制効果を評価した。【方法】遺伝子発現分布の評価は、雄性ddYマウスに対しナノバブルと超音波照射により遺伝子導入し、24時間後に組織透明化を行い、共焦点レーザー顕微鏡により観察することで評価した。また、脂溶性蛍光色素DiIの腹腔内投与を行うことで、組織表面細胞を染色した。腹膜障害モデルマウスはグルコン酸クロルヘキシジンを連続腹腔内投与することで作製した。【結果・考察】ナノバブルと超音波照射により、正常時では、遺伝子導入範囲に影響することなく中皮細胞に、また腹膜障害時では線維芽細胞が存在する中皮下層でも遺伝子発現が観察された。腹膜障害時は中皮細胞間のギャップ結合の消失により、下層に到達されていると考えられる。本評価を基に、中皮細胞を標的とした分泌型タンパク質の長期発現による線維症治療を考えた。そこで、腹膜障害モデルマウスに対してpCpG-free-hHGFを導入したところ、線維症の進行を抑制できる可能性が示された。

1) K. Nishimura *et al.*, *Drug Deliv*, 24 (1), 737-44 (2017)

1-6-18*

ラミニン α 2鎖由来ペプチド修飾polyplexを用いた筋組織指向性遺伝子 デリバリーシステムの開発

○葦沢 慧、片桐 文彦、佐々木 愛理、檜木 侑子、高橋 葉子、吉川 大和、
野水 基義、根岸 洋一

(東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室)

Development of Muscle-specific gene Delivery system by a Polyplex loading peptide derived from Laminin- α 2 chain

○Kei Nirasawa, Fumihiko Katagiri, Eri Sasaki, Yukiko Naraki, Yoko Takahashi, Yamato Kikkawa,
Motoyoshi Nomizu, Yoichi Negishi

(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【背景・目的】現在、様々な核酸医薬とその遺伝子デリバリーシステム(GDS)が開発されつつあるが、筋組織選択的なGDSは未だ確立されていない。近年、ラミニン α 2鎖由来のペプチド(A2G80)が、筋細胞に高発現している α -ジストログリカンに親和性を示すことが野水らにより報告された。本研究では、このA2G80にオリゴアルギニン(R9)を連結させたA2G80-R9とプラスミドDNA(pDNA)を複合体(polyplex)化し、筋組織選択的なGDSの確立を目指し、筋芽細胞由来C2C12細胞への遺伝子導入能、細胞内動態特性について評価した。

【方法】A2G80-R9とpDNAを相互作用させ、電気泳動にて複合体形成の確認、DLSおよびNICOMPにて粒子径と ζ 電位を測定した。またLuciferase assayにより本polyplexのC2C12への遺伝子導入効率を評価した。また共焦点レーザー顕微鏡(CLSM)により遺伝子導入後のpDNAの細胞内局在を観察し、同条件にてFlow cytometryによる定量評価を行った。さらに本polyplexの細胞内移行メカニズム解明のため、各種エンドサイトーシス阻害剤を用いFlow cytometryにて遺伝子導入経路を確認した。

【結果・考察】A2G80R9を用いたpolyplexはN/P比3以上で50 nm程度の粒子径と中性域の ζ 電位を示した。Luciferase assayではC2C12に対してA2G80-R9修飾polyplexを反応させた場合に対照群と比べ、1000倍程度高い遺伝子導入効果を示した。さらにCLSMTとFlow cytometryにより本polyplexがC2C12への高い移行性を持つこと、細胞内移行がマクロピノサイトーシスまたはカベオリン・脂質ラフト介在性のエンドサイトーシスであることが示唆された。今後、筋疾患治療に有用なGDSの開発に向け、更に検討を進めていく予定である。

1-6-19*

脳標的化ペプチドを利用した三元複合体による遺伝子導入法の検討

○佐藤 加奈子¹、黒川 亮¹、片桐 文彦¹、高橋 葉子¹、鈴木 亮²、丸山 一雄²、野水 基義¹、根岸 洋一¹

(¹東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室、²帝京大学 薬学部 薬物送達学研究室)

Investigation of gene delivery via ternary complex using brain targeting peptide

○Kanako Sato¹, Ryo Kurokawa¹, Fumihiko Katagiri¹, Yoko Endo-Takahashi¹, Ryo Suzuki², Kazuo Maruyama², Motoyoshi Nomizu¹, Yoichi Negishi¹

(¹Tokyo 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、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、カチオン性のR9ペプチドを連結させたRVG-R9と、pDNAによるPolyplexを調製し、神経細胞選択的な遺伝子デリバリーツールとなり得ることを示してきた。また、アニオン性脂質を利用した超音波造影ガス封入リポソーム（バブルリポソーム）にPolyplexを搭載し、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も報告している。本研究では、Polyplexの安定化による中枢神経細胞への更なる導入効率の向上を目的とし、従来型のPolyplexにPEIにPEG修飾を施したPEG-PEIを加えた三元複合体Polyplexを調製し、神経細胞選択的な遺伝子導入法としての有用性を評価した。はじめに、アガロースゲル電気泳動により評価したところ、従来型のPolyplexよりも低いN/P比でかつ粒子径の小さな複合体の形成が確認された。次に、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Neuro 2aへ添加し、蛍光顕微鏡にて観察したところ、RVGによる細胞との相互作用の増強効果が示された。さらに、Neuro 2aにてレポーター遺伝子の導入効率の検討を行ったところ、RVGによる遺伝子発現増強効果が認められた。今後は、バブルリポソーム及び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の構築を進めていく予定である。

1-6-20*

D-オクタアルギニン固定化高分子による遺伝子の細胞内導入機構及び細胞内動態の検討

○松下 奈央¹、鶴川 真実¹、佐久間 咲希²、岡本 まり子²、佐久間 信至¹

(¹摂南大学 薬学部、²麻布大学 獣医学部)

Transfection mechanism and intracellular dynamics of genes applied to cells in the presence of D-octaarginine-linked polymers

○Nao Matsushita¹, Masami Ukawa¹, Saki Sakuma², Mariko Okamoto², Shinji Sakuma¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Department of Veterinary Medicine, Azabu University)

【目的】我々は、膜透過ペプチドのオリゴアルギニンを側鎖に持つ新規高分子を創製し、低膜透過性分子の膜透過を促進するツールとしての同高分子の有用性を研究している。既に我々は、D-オクタアルギニンを固定化したN-ビニルアセタミドとアクリル酸の共重合体の共存下、EGFP遺伝子をコードしたプラスミドDNA (pDNA) が細胞内導入され、EGFPが発現することを見出している。本報では、同遺伝子の細胞内導入機構及び細胞内動態を検討した。

【方法】D-オクタアルギニン固定化高分子の共存下、HeLa細胞にpDNAを一定時間作用させ、引き続き高分子とpDNAを含まない培地で一定時間培養後、蛍光顕微鏡を用いて細胞内のEGFPを観察した。高分子とpDNAを蛍光標識して同様の実験を行い、共焦点レーザー顕微鏡を用いて両者の細胞内動態を観察した。アガロース電気泳動により高分子とpDNAの相互作用を検証した。

【結果・考察】pDNAに対するD-オクタアルギニン固定化高分子の質量濃度比が2以下のときEGFPはほぼ発現しなかったが、濃度比を10にするとEGFPの強い発現が確認された。電気泳動の結果、高分子とpDNAは相互作用し、濃度比が1以上になると同複合体とフリーの高分子が共存している可能性が示された。このことから、過剰なフリーの高分子がマクロピノサイトーシスを誘起し、pDNAが細胞内に導入されたと考えられた。蛍光標識した高分子とpDNAの細胞内動態を精査した結果、両者はエンドソーム及び核内に共局在していた。細胞内導入に対する複合体化の必要性は不明だが、複合体の状態を維持したままエンドソームを脱出して核へ移行した後、ある過程を経てpDNAが複合体から離脱し、その機能を発現したと考えられた。

1-6-21*

Fc結合ドメインペプチドを利用したがん細胞標的化抗体修飾ナノ粒子の調製法の検討

○鴨志田 翔¹、矢野 結友¹、吉川 大和¹、田中 悠介¹、高橋 葉子¹、野水 基義¹、
鈴木 亮²、丸山 一雄²、根岸 洋一¹

(¹東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室、²帝京大学 薬学部 薬物送達学研究室)

Preparation of immunonanoparticle using Fc binding peptide for delivery to tumor

○Sho Kamoshida¹, Yusuke Yano¹, Yamato Kikkawa¹, Yusuke Tanaka¹, Yoko Endo-Takahashi¹,
Motoyoshi Nomizu¹, Ryo Suzuki², Kazuo Maruyama², Yoichi Negishi¹

(¹School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,

²Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University)

【目的】がん化学療法において、がん細胞特異的に薬物を送達可能なドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発は急務とされている。本研究では、がん組織を標的化する抗体修飾リポソーム及びその新規バブルリポソームの開発を目指し、Fc結合ドメインペプチドを利用した抗体修飾リポソームならびにナノバブルを調製し、その標的指向性を*in vitro*および*in vivo*実験系にて評価した。

【方法】抗体のFc部分と結合するドメインペプチドをリポソームへ修飾し、修飾抗体を本リポソームへ、使用直前に添加混合することで抗体修飾リポソームを調製した。新生血管内皮細胞に発現するCD146を標的化する抗体、また、乳がん及び卵巣がんを高発現するHER2を標的化する抗体を用い、それぞれの受容体発現細胞株(HUVEC、SKBR3、SKOV3)との相互作用性、担がんモデルマウスを用いた標的指向性を評価した。

【結果・考察】蛍光顕微鏡観察の結果より、いずれの細胞においても未修飾リポソームと比較し、それぞれに特異的な抗体修飾したリポソームとの相互作用が示された。*in vivo*においても抗体修飾リポソームの細胞への標的指向性が認められた。更に、本リポソームのバブル化を試み、その超音波造影効果を検討したところ、抗体自体の標的指向性を保持していることが示された。以上のことから、Fc結合ドメインペプチドを利用することで、簡便にがん細胞特異的な抗体修飾ナノ粒子の調製が可能となることが示された。今後は、本調製による抗体修飾ナノ粒子を利用したがん治療システムの構築を進めていく予定である。

1-6-22*

Integrin $\alpha_v\beta_3$ 指向性ペプチドをリガンドとする高機能・高品質脂質の開発： PEGリポソームへの応用と腫瘍内空間分布の解析

○菅 忠明、萩森 政頼、黒田 直敬、川上 茂

(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科)

Development of integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted highly functional and quality lipids: its application for PEGylated liposomes and analysis of intratumoral spatial distribution

○Tadaharu Suga, Masayori Hagimori, Naotaka Kuroda, Shigeru Kawakami

(Nagasaki University, Graduate School of Biomedical Sciences)

【目的】我々は高機能・高品質 (High Functionality and Quality: HFQ) 脂質による新たなナノDDS製剤調製技術体系の構築に取り組んでいる。これまで、HFQ脂質のスペーサーとしてSer-Glyを繰り返した非ヘリックスペプチドを用いたHER2指向性KCC- (SG)_n-lipidの開発を行い (T. Suga, et al. *Int. J. Pharm.* 521, 361-364. 2017)、post-insertion法を用いて簡便に製剤へ高い標的指向性を付与できることを報告した。本研究では、癌細胞や癌新生血管で発現するintegrin $\alpha_v\beta_3$ に結合するGRGDS (RGD) ペプチドにおける (SG)_nの有用性を検証するため、RGD- (SG)_n-lipidを設計・合成し、RGD- (SG)_n修飾リポソームの細胞認識特性を*in vitro*および*in vivo*で評価した。[方法] RGD- (SG)_n-lipidを固相合成により得た後に、post-insertionを用いてリポソームに修飾した。マウス大腸癌細胞Colon-26へのリポソームの取り込みは、FACSにより評価した。Colon-26移植担癌マウスへリポソームを投与し、組織透明化法を用いて腫瘍内分布を評価した。[結果・考察] RGD- (SG)₅/PEG liposomesは、PEGをスペーサーとするRGD-PEG₂₀₀₀/PEG liposomesよりも高い細胞取り込みを示し、その結合はRGDペプチドにより阻害された。さらに、担癌マウスにおけるRGD- (SG)₅/PEG-liposomesの腫瘍内空間分布を組織透明化により評価したところ、integrin $\alpha_v\beta_3$ の発現する腫瘍血管および腫瘍組織への高い結合性が認められた。以上、RGD- (SG)₅/PEG-liposomesは、integrin $\alpha_v\beta_3$ を介して高効率に細胞へ認識され、取り込まれる可能性が示された。また本研究において、組織透明化法を用いることによりリポソームの腫瘍内空間分布特性を明らかにすることに成功した。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-23*

アスパラギン酸修飾に基づく骨指向性 dendrimer 型 ナノミセルの開発及び パクリタキセルによる骨転移治療への応用

○山下 修吾^{1,2}、勝見 英正¹、森下 将輝¹、坂根 稔康²、山本 昌¹
(¹京都薬科大学 薬剤学分野、²神戸薬科大学 製剤学研究室)

Development of aspartic acid-modified dendrimer-based micelle as a bone-targeting carrier for the delivery of paclitaxel and treatment of bone metastasis

○Shugo Yamashita^{1,2}, Hidemasa Katsumi¹, Masaki Morishita¹, Toshiyasu Sakane², Akira Yamamoto¹

(¹Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, ²Laboratory of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】我々はこれまでにアスパラギン酸 (Asp) 修飾に基づき骨標的化効率に優れる骨指向性樹状高分子 (Asp-polyamidoamine dendrimer (PAMAM)) の開発に成功した。本研究では抗癌剤 paclitaxel (PTX) の骨標的化による効率的な骨転移抑制を目的に、Asp-PAMAM に親水基と疎水基を結合させることで自己集合させた Asp-PAMAM-Micelle を開発するとともに、Asp-PAMAM-Micelle による PTX の骨移行性及び骨転移治療の改善を試みた。

【方法】臨界ミセル濃度：蛍光プローブ法により測定した。マウス体内動態：³H-PTX 封入 ¹¹¹In-Asp-PAMAM-Micelle を用いて評価した。骨転移治療効果：Asp-PAMAM-Micelle (PTX) 投与後のマウス下肢骨中の癌増殖を評価した。さらに FITC-標識 Asp-PAMAM-Micelle (PTX) を静脈内投与後に骨転移病変部を組織切片を観察することで Asp-PAMAM-Micelle (PTX) の骨内分布を評価した。

【結果・考察】臨界ミセル濃度の結果より、Asp-PAMAM-Micelle は低濃度で安定にミセルを形成することが示された。Asp 未修飾の PAMAM-Micelle (³H-PTX) の静脈内投与後の骨移行率は、投与後 3 時間で投与量の 7.7% であったのに対して、Asp-PAMAM-Micelle (³H-PTX) の骨移行率は 22% を示した。また、¹¹¹In-Asp-PAMAM-Micelle も同様の体内動態を示した。さらに、骨転移モデルマウスにおける下肢骨中の癌増殖は、Asp-PAMAM-Micelle (PTX) の投与により顕著に抑制された。また、骨転移病変部の組織切片画像より、転移癌細胞近傍及び破骨細胞近傍への Asp-PAMAM-Micelle (PTX) の分布が観察されたことから、Asp-PAMAM-Micelle (PTX) は癌細胞と破骨細胞に作用することで骨転移を抑制する可能性が示された。

1-6-24*

乳癌由来細胞 FM3A 固形がんモデルマウスに対する血管新生阻害剤 SU5416 前投与によるパクリタキセル内封微粒子製剤の抗腫瘍効果への影響

○高杉 裕太¹、寺内 克¹、大河原 賢一²、檜垣 和孝¹
(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²神戸薬科大学)

Effect of pretreatment with angiogenesis inhibitor SU5416 on anti-tumor effect of liposomal Paclitaxel in FM3A tumor-bearing mice model.

○Yuta Takasugi¹, Katsumi Terauchi¹, Ken'ichi Ogawa², Kazutaka Higaki¹

(¹Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, ²Kobe Pharmaceutical University)

我々はこれまでに、血管新生阻害剤 SU5416 内封 PEG 修飾エマルジョン製剤 (PE-SU5416) の前投与により腫瘍内血管を一部正常化することで、その後に投与する抗がん剤パクリタキセル (PTX) 内封 PEG 修飾リポソーム製剤 (PL-PTX) の腫瘍内分布挙動が改善し、抗腫瘍効果が増大することを、複数のがん種を用いて示した。しかし同時に、がん種によっては同様の併用効果が認められないことも明らかになっていた。そこで本研究では、本併用療法がいかなるがん種に対して適応可能か解明することを目的として、乳がん由来がん細胞 FM3A を用いて種々検討を行った。始めに FM3A 固形がんモデルマウスを作製し in vivo 抗腫瘍効果を評価したところ、PL-PTX 単独投与群では有意な抗腫瘍効果は認められなかったのに対し、PE-SU5416 前投与群では、顕著な抗腫瘍効果が認められた。そこで、この顕著な併用効果が得られた原因の解明を目指し、種々検討を加えた。その結果、PE-SU5416 の前投与により腫瘍内血管の構造的並びに機能的な異常が一部改善され、PL-PTX の腫瘍組織への移行性、特に腫瘍中心部への PTX の送達効率が増大したことが示され、これらのことが抗腫瘍効果の増強につながった要因と推察された。また一方で、VEGF 分泌量を定量したところ、FM3A 腫瘍における VEGF の分泌量は、本併用療法が奏功した他のがん種と比較して少ないことが示された。以上の結果より、VEGF レベルの低い FM3A においても併用効果が認められたことから、本併用療法が奏功するか否かは、単なる VEGF の多寡ではなく、VEGF が主要な血管新生促進因子として機能しているかどうか重要となるものと推察された。

1-6-25*

悪性黒色腫由来がん細胞B16BL6固形がんモデルマウスを用いたドキソルビシン内封リポソーム製剤の抗腫瘍効果決定因子の解析

○東條 遥佳¹、戸井 啓太¹、兵頭 健治²、石原 比呂之²、菊池 寛²、大河原 賢一³、
檜垣 和孝¹

(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²エーザイ株式会社、³神戸薬科大学)

Determinants for *in vivo* anti-tumor effects of PEG liposomal doxorubicin in B16-BL6 melanoma-bearing mice model

○Haruka Tojo¹, Keita Toi¹, Kenji Hyodo², Hiroshi Ishihara², Hiroshi Kikuchi², Ken-ichi Ogawara³,
Kazutaka Higaki¹

(¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, ²Eisai Co.,Ltd, ³Kobe Pharmaceutical University)

我々はこれまでに、EPR 効果を利用した抗がん剤内封ナノ粒子製剤の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子として、腫瘍組織を構成するがん細胞の増殖速度や製剤の腫瘍組織移行性などの重要性を示してきた。本研究では、過去の検討において EPR 効果に基づく腫瘍内へのナノ粒子の移行性が比較的小さいことが明らかとなっているマウス悪性黒色腫由来 B16BL6 細胞により作製した固形がんモデルマウスを用いて、放出性の異なる 3 種のドキソルビシン (DOX) 内封リポソーム製剤の *in vivo* 抗腫瘍効果を評価した。その結果、中程度の放出性を示す製剤で最も高い抗腫瘍効果が認められた。そこで、各リポソーム製剤の抗腫瘍効果に優劣が生じた原因の解明を目的に、各製剤の腫瘍組織への DOX 移行性を評価したところ、DOX の腫瘍内濃度の AUC は DOX 放出性が低い製剤ほど高いことが明らかとなり、各リポソーム製剤の抗腫瘍効果の大小は、腫瘍組織への DOX 移行性のみでは説明できないことが示された。そこで次に、固形がんモデルマウスより摘出した腫瘍組織からがん細胞を単離し、各リポソーム製剤投与後の細胞内 DOX 濃度について評価を行ったところ、DOX の細胞内濃度の AUC は中程度の放出性を示す製剤において最も高いことが明らかとなった。このことから、DOX 内封リポソーム製剤の抗腫瘍効果は、がん細胞内 DOX 濃度により決定づけられており、がん細胞への DOX 送達、製剤からの DOX 放出特性により、大きな影響を受けることが示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

● 一般演題(口演) ●

5月31日(木)

第4会場 2-4-01~2-4-14

第5会場 2-5-01~2-5-12

第6会場 2-6-01~2-6-09

2-4-01*

フロースルーセル溶出試験法における錠剤崩壊後の粒子浮遊が溶出性へ及ぼす影響の解明

○照屋 慶太¹、吉田 寛幸²、郡司 美穂子¹、古石 誉之¹、福澤 薫¹、阿部 康弘²、
伊豆津 健一²、合田 幸広²、米持 悦生¹

(¹星薬科大学大学院、²国立医薬品食品衛生研究所)

Effect of particle floating on dissolution rate of disintegrating tablets in flow-through cell system

○Keita Teruya¹, Hiroyuki Yoshida², Mihoko Gunji¹, Takayuki Furuishi¹, Kaori Fukuzawa¹,
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法において、崩壊型製剤の溶出性評価を無脱気の試験液を用いて行くと、崩壊後の製剤粒子が浮遊し、セル上部のフィルター付近に集積する現象がしばしば認められる。この製剤粒子の浮遊が主薬の溶出挙動に及ぼす影響について検討した。【方法】崩壊型のモデル製剤としてUSPプレドニゾン錠を用いた。脈流ポンプを用い内径の異なる2種類のセルに、脱気、無脱気それぞれの試験液（水）を送液して溶出試験を行った。さらに、両セル内に流れる試験液の流体解析を、数値流体力学を用いて行った。【結果・考察】両セルにおいて脱気条件では製剤崩壊後の製剤粒子がガラスビーズ上に堆積し、試験終了までその堆積物に変化は観られなかったのに対し、無脱気条件では製剤崩壊後、小さな泡が付着した製剤粒子がセルの上部へ浮遊し、さらにフィルター付近で集積することが確認された。プレドニゾン溶出速度は22.6 mmセルを用いた場合、脱気条件に比べ無脱気条件で上昇したが、12 mmセルでは低下した。数値流体力学を用いた試験液の流体解析では、両セルそれぞれにおいて、内径が変化するセル上部で局所的な流速の顕著な変化が判明した。即ち、ホルダー接続部（内径20 mm）に向けて局所的な流速が低下する12 mmセルでは、製剤粒子の浮遊により溶出速度が低下するのに対し、局所流速が上昇する22.6 mmセルでは溶出速度が上昇することが示唆された。以上、製剤崩壊後の試料のセル内での位置は、溶出性の評価結果に影響を与える因子となることが示され、試験液の脱気はその影響を抑制することが確認された。

2-4-02*

透過型ラマン分光法を用いた製剤中コクリスタルの定量と分解物の検出に関する研究

○竹内 勇輝¹、小出 達夫²、井上 元基¹、大西 優¹、深水 啓朗¹

(¹明治薬科大学、²国立医薬品食品衛生研究所)

Quantitative Determination of Cocrystal and Detection of Cocrystal Dissociation in Solid Dosage Forms by Using Transmission Raman Spectroscopy

○Yuki Takeuchi¹, Tatsuo Koide², Motoki Inoue¹, Yu Onishi¹, Toshiro Fukami¹

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

【目的】コクリスタルとは2種類以上の分子が非イオン結合で結合し、同一結晶格子内に存在する結晶性物質である。コクリスタル化は難溶性原薬の溶解性等の物理化学的性質を改善することが可能であるため、近年注目されている技術である。しかし製剤中のコクリスタルを定量する方法はまだ確立されていない。本研究では透過型ラマン分光法を用いた製剤中コクリスタルの定量について検討を行った。【方法】インドメタシン/ニコチンアミドのコクリスタルの含量が0,5,10,15,20%、インドメタシン、ニコチンアミドの含量がそれぞれ0,1,2,3,4,5%の組み合わせとなるようにマンニトールと混合し、圧縮形成してモデル錠剤を60錠作製した。バリデーション用のサンプルも同様の条件で10錠作製した。モデル錠剤の透過ラマンスペクトルはTRS100 (Cobalt Light Systems) を用いて測定し、スペクトル標準化を行った後、Partial Least Squares (PLS) を用いて定量した。検量線は全領域(50-2000 cm^{-1})、高波数領域(300-1800 cm^{-1})、低波数領域(50-300 cm^{-1})のスペクトルをそれぞれ用いて作成した。検量線の予測性は予測誤差(RMSEP)を用いて評価した。【結果・考察】低波数領域は結晶構造内の結合を反映するため精度の良い検量線が得られると考えたが、全領域を用いた検量線と精度に差異はなく、高波数側に特異性があれば問題なく定量できると考えられた。インドメタシン、ニコチンアミドの検量線も予測性は十分あり、コクリスタルが解離した際の検出が可能であることが示唆された。

2-4-03*

ホットステージー低波数ラマン分光測定による結晶状態の微量評価法

○大橋 健人¹、田邊 佑太¹、前野 祐介²、大西 優¹、井上 元基¹、久田 浩史¹、
深水 啓朗¹

(¹明治薬科大学、²日産化学工業)

Ultramicro-Evaluation Method of Crystalline status by Using Hot-Stage and Low-frequency Raman Spectroscopy

○Kento Ohashi¹, Yuta Tanabe¹, Yusuke Maeno², Yu Onishi¹, Motoki Inoue¹, Hiroshi Hisada¹,
Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²Nissan Chemical Industries)

【目的】医薬品開発の初期段階では使用できる原薬の量に制限があるため、原薬物性の評価を十分に行うことは困難である。これまで我々は、微量の原薬で結晶形態の探索を行うナノスポット法¹⁾について報告してきた。本研究では、更にホットステージによる昇温測定を組み合わせることで、温度変化による原薬の結晶転移について評価を試みた。

【方法】モデル原薬としてカルバマゼピン(CBZ)をエタノール-DMSO混液(99:1)に溶解し、疎水化処理した石英プレート上にマイクロシリンジで50 nL滴下した。凍結乾燥処理を経て析出させたプレート上の微細結晶について、顕微測定用のホットステージ(リンカム社製)を用いて昇温しながら低波数ラマン分光測定を行った。

【結果及び考察】プレート上に析出させたCBZの微細な結晶(計算値100 ng, 直径約200 μm)は、CBZのFormⅢと同様の低波数ラマンスペクトルを示したことから、本研究の調製条件においてもCBZの安定形であるFormⅢが析出していることが分かった。ホットステージ上で徐々に昇温し、各温度でスペクトルを測定したところ、150°C付近でFormⅢに特徴的なピークが低波数側にシフトしはじめ、160°Cに達すると新たなピークが出現した。更に170°C付近ではFormⅢに特異的な散乱ピークが消失し、CBZのFormⅠに類似したスペクトルが観察された。以上の結果より、CBZが融解にともないFormⅢからFormⅠに転移する過程をナノグラムスケールの試料で捉えられることが示唆された。1) Y. Maeno *et al.*, *Cryst. Eng. Comm.*, 18, 8004-8009 (2016).

2-4-04*

近赤外分光法を用いた半固形製剤の水分含量測定

○星野 拓也¹、山本 佳久²、東 初樹¹、大西 優¹、井上 元基¹、深水 啓朗¹

(¹明治薬科大学、²帝京平成大学薬学部)

Measurement of water content in ointment by near-infrared spectroscopy

○Takuya Hoshino¹, Yoshihisa Yamamoto², Motoshige Azuma¹, Yu Onishi¹, Motoki Inoue¹,
Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²Teikyo Heisei University)

【目的】近赤外(NIR)分光法は、非破壊的かつ簡便に物質の水分含量を測定できることが知られているが、医薬品製剤の水分定量に使用された報告は少ない。そこで本研究では、NIR分光法を用いて、外用製剤に使用される基剤について水分含量の測定を試みた。同じ試料を日本薬局方の一般試験法に記載されているカールフィッシャー(KF)法でも測定し、両者の値を比較することで、水分測定法としての妥当性について評価した。

【方法】試料としてマクロゴールを主な基剤とする軟膏2種、市販のヨウ素含有製剤3種およびクリーム剤2種を選択し、NIR分光計(透過法, PerkinElmer)およびKF装置(平沼産業)を用いて水分含量を測定した。

【結果・考察】試料に添加した水分量とKF法による水分実測値のプロットでは、いずれの製剤においても良好な直線性が得られた。しかしながら、マクロゴールを多く含む製剤においてはKF法による実測値が理論値より低い値を示したことから、マクロゴールがKF反応を阻害しているものと考えられた。また、KF試液に不溶のポリマーを含む製剤では、基剤からの水分抽出が律速となるため、測定時間が遅延するとともに低い実測値が得られた。一方、NIR分光法による測定では、クリーム剤を除く5製剤において2次微分スペクトルにおける5200 cm⁻¹付近のピーク値と試料に含まれる水分量あるいはKF法による水分量のプロットに相関性が認められたことから、NIR分光法による非破壊的かつ簡便な水分測定法の可能性が示唆された。クリーム剤については軟膏と比較して水分含量が多いため、NIRの吸収が飽和して測定が困難になったと考えられた。

2-4-05*

低波数ラマン分光測定を用いた製剤化工程における原薬結晶形の評価

○宮坂 耕平¹、野村 和也¹、大西 優¹、久田 浩史¹、井上 元基¹、小出 達夫²、
深水 啓朗¹

(¹明治薬科大学、²国立医薬品食品衛生研究所)

A crystalline form evaluation of active pharmaceutical ingredients while formulating process by using low-frequency Raman spectroscopy

○Kohei Miyasaka¹, Kazuya Nomura¹, Yu Onishi¹, Hiroshi Hisada¹, Motoki Inoue¹, Tatsuo Koide²,
Toshiro Fukami¹

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

【目的】近年の医薬品業界では品質管理の高度化に伴い、様々なプロセス解析技術 (PAT) ツールの開発が進んでいる。本研究では、結晶構造の違いに対して高い識別能を有する低波数ラマン分光法を用いて、製剤化工程における原薬結晶形のin situモニタリングについて検討した。

【方法】賦形剤として結晶セルロース及び結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを主薬と混合した製剤処方 (全量100g) を用いた。アクリル樹脂製の小型の攪拌造粒器 (吉原伊知郎技術士事務所) に低波数ラマンプローブ (Ondax Inc.) を装着し、ワークステーション (Kaiser Optical Systems Inc.) を用いて造粒物のスペクトルを経時的に取得した。

【結果・考察】モデル薬物としてアセトアミノフェンおよびインドメタシンを用いた場合、混合-水添加-攪拌造粒の各工程を通じて、それらの結晶形 (Form Iおよび γ form) に特異的な低波数領域のラマン散乱ピークを観察することができた。結合液として水を加えることでわずかなピーク強度の低下は認められたものの、主薬に結晶転移等の変化は認められず、適切な製造条件であると考えられた。また、上述したフリー体の原薬だけでなく、塩やコクリスタルなどのカウンター物質を含む原薬について、造粒工程におけるモニタリングに先駆けて予試験を行った。モデル薬物としてプロプラノロール塩酸塩を用いたところ、水懸濁液では室温で12時間まで明らかな変化は認められなかったが、固体状態で塩基性物質と混合した場合はフリー体の生成と考えられるピークの変化が認められた。現在、造粒工程における脱塩現象のモニタリングを試みているところである。

2-4-06*

有機溶媒から乾燥したsurfactant-free固体分散に及ぼす熱処理の影響

○關藤 孝成、山本 佳代子、藤岡 亜希穂、竹田 昂司、今中 洋行、石田 尚之、
今村 維克

(岡山大学大学院 自然科学研究科)

Influence of thermal treatment of surfactant-free solid dispersion of water-insoluble drug, dried from organic media

○Takanari Sekitoh, Kayoko Yamamoto, Akiho Fujioka, Koji Takeda, Hiroyuki Imanaka,
Naoyuki Ishida, Koreyoshi Imamura

(Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University)

予め非晶質化した糖はmethanolなどの有機溶媒に一時的に高度に溶解する。この現象を利用し、難水溶性の薬剤を界面活性剤や両親媒性高分子を用いること無しに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。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 は水溶液から乾燥したものに比べ数 $^{\circ}\text{C}$ 低く、難水溶性薬剤の溶解性にも改善の余地が大きい。演者らは、疎水性薬剤としてindomethacinおよびcurcuminを取り上げ、(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。その結果、熱処理によりsurfactant-free固体分散体の T_g を大幅に上昇した。また、調製および熱処理した試料を精製水 (37 $^{\circ}\text{C}$) に添加・溶解したときの疎水性薬剤の溶解薬剤濃度の経時変化を測定・比較した。その結果、薬剤としてindomethacinを用いた場合は、熱処理により溶解直後の到達溶解濃度は弱冠低下するが、その後の平衡濃度への低下漸近が顕著に緩やかになった。逆に、curcuminのsurfactant-free固体分散試料を加熱すると、到達溶解濃度は低下し、溶解濃度の低下も加速されることが分かった。

2-4-07

粉碎法を用いたカウンター物質の交換反応によるCocrystalおよび塩の熱力学的安定性の比較

○山口 徹¹、鈴木 直人¹、金沢 貴憲¹、高取 和彦²、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)

Comparing of thermodynamical stability of cocrystal and salt using exchanging reaction of counter materials by grinding method

○Toru Yamaguchi¹, Naoto Suzuki¹, Takanori Kanazawa¹, Kazuhiko Takatori², Toyofumi Suzuki¹, Toshiro Fukami²

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Meiji Pharmaceutical University)

【目的】原薬形態の探索・選定は、原薬物性を製品開発のために最適化する最初のプロセスであり、中性薬物ではCocrystal (CC)の設計が注目されている。これまでに、我々は中性薬物であるアセトアミノフェン (APAP) のアミド構造がスルホン酸からプロトンを供与されてアミド塩を形成することを報告してきた。本研究ではAPAPの原薬形態として、スルホン酸とのアミド塩と、カルボン酸からなるCCの熱力学的安定性を比較し、中性薬物を原薬とする結晶形態の評価法を検討した。

【方法】APAPおよびマレイン酸 (MLA) あるいはシュウ酸 (OXA) からなるCCにカウンター物質として

-

トルエンスルホン酸 (TOSA) あるいは2-ナフタレンスルホン酸 (NASA) をモル比1:1で混合した後、粉碎混合物 (GM) を調製した。粉末X線回折法 (PXRD) によりカウンター物質の交換反応について検討した。

【結果・考察】TOSAとCCの混合粉碎で得られたGMのPXRDパターンにおいて、いずれのCCを用いた場合も粉碎開始5分後からCCに由来する回折ピークの強度が減少し、新たにAPAP-TOSA塩1水和物に由来する回折ピークが認められた。一方、NASAをCCと粉碎した場合、APAP-MLAではAPAP-NASA塩1水和物、APAP-OXAではAPAP-NASA無水物が形成した。この結果から、粉碎によりカウンター物質の交換反応が生じ、カルボン酸は容易にCCの結晶構造から脱離して、スルホン酸がAPAPと塩を形成することが明らかとなった。これは、CCでは水素結合が主要な分子間相互作用であるのに対して、塩は正負電荷を有するイオン結合を持つことが一因と考えられた。これらの知見より、中性薬物の原薬形態はCCだけでなく、スルホン酸類とのアミド塩も選択肢として示唆された。

2-4-08

パルスNMRを用いた難溶性薬物及び固体分散体の結晶状態の評価

○岡田 康太郎¹、平井 大二郎²、熊田 俊吾²、小杉 敦²、林 祥弘¹、大貫 義則¹

(¹富山大院・薬、²日医工株式会社)

Evaluation of crystalline state of poorly soluble drugs and the solid dispersions using pulse NMR

○Kotaro Okada¹, Daijiro Hirai², Shungo Kumada², Atsushi Kosugi², Yoshihiro Hayashi¹, Yoshinori Onuki¹

(¹Department of Pharmaceutical Technology, University of Toyama, ²Nichi-Iko)

【目的】パルスNMR法は緩和時間の測定に特化した低分解能NMR法である。迅速・非破壊的な測定が可能であり、得られた緩和時間をもとに試料の分子運動性を評価できる。薬物の結晶状態はその分子運動性と相関するため、パルスNMR法は製剤中の薬物結晶状態を評価するための新規技術となりうる。そこで本研究の目的を、パルスNMR法を用いた薬物単体、物理混合物中及び固体分散体中の薬物の結晶状態評価とした。

【方法】難溶性薬物のカルバマゼピン (CBZ) をモデル薬物とし、CBZの非晶質粉末、ポリビニルピロリドン (PVP) との物理混合物及びPVPとの固体分散体を調製した。各試料の T_1 及び T_2 緩和時間を、パルスNMR法 (minispec mq20, Bruker) にて測定した。

【結果・考察】CBZ非晶質粉末の T_1 は結晶粉末に比べて短い値を示したことから、本手法によって、薬物単体の非晶質及び結晶を明確に区別できることが明らかになった。続いて物理混合物を評価した結果、二相性の T_1 緩和挙動が観察され、試料中に分子運動性の異なる2種類のドメインがあることが示された。さらに、物理混合物を熱経時させたところ、結晶転移が進むにつれCBZ非晶質の挙動は結晶の挙動へと近づく様子が観察された。物理混合物とは対照的に、固体分散体の T_1 緩和挙動は単相性を示し、得られた T_1 はCBZ非晶質やPVPとは異なる値を示した。この結果から、CBZとPVPがミクロな領域で均一に混合している様子が示された。以上より、パルスNMR法は固形製剤中の薬物の結晶状態を評価するうえで有用な手法であると考えられる。

2-4-09

透過ラマン分光法による製剤中の微量有効成分に含まれる非晶質の定量

○寺田 浩人^{1,2}、服部 祐介²、佐々木 哲朗³、大塚 誠²

(¹大原薬品工業株式会社 医薬開発研究所、²武蔵野大学大学院 薬科学研究科、³静岡大学 電子工学研究所)

Quantitation of amorphous content in the formulation using transmission Raman spectroscopy

○Hirohito Terada^{1,2}, Yusuke Hattori², Tetsuo Sasaki³, Makoto Otsuka²

(¹OHARA Pharmaceutical Co.,Ltd., ²Musashino University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ³Shizuoka University Reserch Institute of Electronics)

【背景・目的】固形製剤において、製剤中の有効成分の結晶多形は、製剤設計における重要なファクターの一つである。結晶多形の中でも、非晶質は化学的に不安定であることから、保存中に分解物の生成が促進されることがある。一般に、医薬品原薬の結晶状態の評価には、粉末X線回折測定法(PXRD)が用いられる。しかしながらPXRDでは、製剤に含まれる添加物のピークが強く観測されることに加え、非晶質には特異的なピークがないことから、その含有量を定量することは困難である。そこで、本研究では、近赤外分光法および透過ラマン分光法による非晶質含有量の定量の可能性について検討した。

【方法】測定サンプルとして、製剤中の薬物含量を40%および3%とし、薬物中に含まれる非晶質含量を0%、25%、50%、75%および100%とした錠剤を調製した。それらの錠剤について、近赤外分光法および透過ラマン分光法によりスペクトルを取得し、部分最小二乗回帰法(PLSR法)により検量モデルを作成した。

【結果・考察】検量モデルを比較したところ、薬物濃度40%、3%いずれにおいても、透過ラマン分光法で良好な検量モデルが得られた。また、薬物濃度40%のテラヘルツスペクトル測定において、ラマンスペクトルと同様に低波数領域でのスペクトル変化が確認されたことから、この結果は、ラマン分光法の低波数領域で、結晶の格子振動が正確に捉えられた結果であると考えられた。

今回、薬物濃度3%においても、良好な検量モデルが得られたことは、製剤の有効性・安全性を担保するうえで有用な結果である。

2-4-10

透過低波数ラマン分光法による結晶多形の定量

○井上 元基¹、大西 優¹、久田 浩史¹、小出 達夫²、深水 啓朗¹

(¹明治薬科大学、²国立医薬品食品衛生研究所)

Quantification of polymorphs using transmission low-frequency Raman spectroscopy

○Motoki Inoue¹, Yu Onishi¹, Hiroshi Hisada¹, Tatsuo Koide², Toshiro Fukami¹

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

【目的】低波数ラマン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、結晶多形ならびにコクリスタルの識別に有用である。一方、錠剤中の成分の定量には、透過ラマン分光法が有用であることが知られている。本研究では低波数ラマンスペクトルを透過モードで取得し、錠剤に含まれる原薬結晶多形の定量の可能性を検討した。

【方法】モデル原薬としてカルバマゼピンを選択し、低波数領域測定モジュール(Ondax社製)を接続したKaiser社製ラマン分光器によりスペクトルを取得した。透過低波数ラマンスペクトルは検出器の反対側から錠剤に853 nm励起レーザーを照射することで測定し、多変量解析Partial least square (PLS)を用いて定量した。なお、反射モードスペクトルは検出器と同じ面に励起光を照射することで取得した。

【結果・考察】透過モードの低波数ラマンスペクトルは反射モードと同様に結晶多形間で異なることが示された。透過モードにおいて異なる厚さの錠剤を測定すると、厚さ1.16 mmにおいてピーク強度が最大となった。調製したカルバマゼピンと添加剤からなる錠剤についてスペクトルを取得し、PLSにより作成した検量線からRoot mean square error of cross validation (RMSECV)ならびにR²を算出すると、透過モードは反射モードと比較して定量性が高いことがわかった。カルバマゼピンI形ならびにIII形の含有率を変えた錠剤についても透過モードでの測定ならびにPLSによる解析を行ったところ、錠剤中のI形ならびにIII形の理論値と予想値はほぼ一致した。したがって、透過低波数ラマン分光法は錠剤中の結晶多形の定量に有用であることが示唆された。

2-4-11

球形添加剤を用いた凍結粉碎技術の開発

○上本 好文、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部)

Development of novel cryo-milling technology using sphere additives

○Yoshifumi Uemoto, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa
(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】湿式ビーズミル粉碎は高い粉碎能力がありながら医薬品製造での適用事例は少ない。工程でビーズが摩耗し製品へ混入することがその一因と考えられる。そこで経口摂取が可能な球形添加剤を粉碎ビーズとして用いた新規粉碎技術の開発を試みた。

【方法】球形化マンニトールあるいは球形化セルロースを含む液体窒素中に原薬(フェニトイン、イブプロフェン、フェキソフェナジン塩酸塩)を分散し、湿式ビーズミル装置(RMB-04、アイメックス)にて凍結ビーズ粉碎した。粉碎粒子の一部は添加剤へ付着したため、付着品(複合顆粒)と遊離品(粉碎品単体)を別々に回収した。粉碎粒子径に及ぼす影響に関し、粉碎条件(ビーズ量、攪拌速度、攪拌時間)を変動因子とする実験計画法にて検討を行った。

【結果と考察】フェニトインを球形添加剤とともに液体窒素中で攪拌することによって、サブミクロンサイズの粉碎品が得られた。解析された結果による応答局面図より、遊離品のフェニトイン粒子径はビーズ量に強く依存した。ビーズ量が少ない場合は攪拌速度に依存するものの、攪拌時間には応答しなかった。一方、付着品のフェニトイン粒子径はいずれの要因にも影響を受けなかった。攪拌速度を増大した場合に一部のビーズは破碎したが、軽微であった。付着品、遊離品に含まれるフェニトインの粒子径推移から、未粉碎の原薬はいったんビーズに付着し粉碎と同時に離脱するものと推察した。他の原薬を用いた結果から、結晶の機械的強度が高く粒子径が大きいイブプロフェンでは粉碎されにくい傾向を示したが、球形添加剤を用いた凍結粉碎技術が、原薬の結晶特性に因らず幅広く適用可能であることが示唆された。

2-4-12

塗布技術による個別化製剤の設計および評価

○寺下 敬次郎¹、福岡 英樹²、谷口 俊哉³、川手 智統⁴

(¹大阪ライフサイエンスラボ、²武蔵エンジニアリング株式会社、³大原薬品工業株式会社、⁴ダイトロン株式会社)

Design and Assessment of Individualized Drug Formulation by Apply Dispense Technology

○KEIJIRO TERASHITA¹, HIDEKI FUKUOKA², TOSHIYA TANIGUCHI³,
TOMONORI KAWATE⁴

(¹Osaka Life Science Labo, ²MUSASHI ENGINEERING,INC, ³OHARA Pharmaceutical Co.,Ltd,
⁴Daitron Co.,Ltd)

【目的】最近注目されている個別化医療は、ベネフィットを最大化し、リスクを最小化する医療と解釈される。前報では液体精密コントロール技術を採用し、主薬をプラセボ錠に塗布する新規な方法により「個別化錠剤」の創製と設計を試みた。本研究では、個別化錠剤の設計・評価に対しての基盤技術を構築するために、新しい主薬およびプラセボ錠処方の下で、主薬の塗布条件を変化させて実験を行った。

【実験方法】塗布に用いた主薬はロキソプロフェンナトリウム水和物である。主薬の溶媒に精製水を採用し、主薬濃度の水準を変化させた主薬水溶液をプラセボ錠表面に塗布した。プラセボ錠の処方ケイ酸アルミン酸マグネシウム(99%)・Mg-St(1%)である。さらにプラセボ錠(直径:9.5mm、隅角平面)はロータリー式打錠機により製した。

【結果・考察】①プラセボ錠の処方を検討することにより、水系でも多くの主薬を塗布できることを確認した。②塗布量の変化のみにて主薬含量調整が容易であることから、含量の異なる錠剤設計に柔軟に対応が可能。③個別化錠剤の設計が可能であることを再確認した。

2-4-13

両親媒性物質との分子複合体を利用した薬物の皮膚吸収促進

○飯村 菜穂子、藤田 詩織、藤田 友里奈、田中 さゆり、近藤 樹里
(新潟薬科大学 薬学部)

Skin absorption promotion of the drug using the molecular complex with amphiphilic agents

○Nahoko Imura, Shiori Fujita, Yurina Fujita, Sayuri Tanaka, Juri Kondo
(Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences Faculty of Pharmacy)

【目的】演者は様々な薬物が両親媒性物質と分子複合体形成することでその溶解性、安定性が向上することを見だし、これらが製剤領域に応用できることを提案してきた。その1例として美白効果が非常に高いとされるhydroquinone (HQ) に注目し美白剤の開発を行って来た。この研究では両親媒性物質とHQとの分子複合体を作製することでHQ単体がもつ皮膚刺激性、不安定な性質を改善できることを明らかにしてきた。今回これまでの研究に加え両親媒性物質/HQ分子複合体が薬物の皮膚透過性に与える影響について検討を行ったので報告する。

【方法】両親媒性物質にbenzyl (hexadecyl) dimethylammonium chlorideを選択しHQとの分子複合体を作製し、単結晶構造解析を用いて分子配列決定を行った。この分子複合体について、HQの皮膚透過性をヒト三次元培養表皮モデル細胞を用いて単体HQと比較しながら検討を行った。また同族列の両親媒性物質についても分子複合体を作製し、両親媒性物質のアルキル鎖長が薬物の皮膚透過性に与える影響についても合わせて検討した。

【結果・考察】比較的水溶性が高く皮膚からの吸収が低いとされるHQが両親媒性物質と複合体形成されることで皮膚吸収が促進されることが明らかになった。これは複合体形成に用いる両親媒性物質が皮膚に良く作用し吸収促進剤として機能したことが推測される。またその吸収は分子複合体形成に用いる両親媒性物質のアルキル鎖の長さが短いほど増加傾向にあることがわかった。今回の研究結果は薬物の経皮吸収促進に対する複合体化技術の有用性を提示するものと思われる。

2-4-14

易嚥下を目的とした即時ゲル化錠の製剤設計

○真栄田 篤¹、伊藤 佳孝¹、河野 萌¹、服部 翔太²、近藤 啓¹、箱守 正志¹
(¹アステラス製薬株式会社 製剤研究所、²アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所)

Formulation design of rapidly gelling tablet for easy-to-swallow

○Atsushi Maeda¹, Yoshitaka Ito¹, Moe Kohno¹, Shota Hattori², Hiromu Kondo¹, Tadashi Hakomori¹
(¹Pharmaceutical Research & Technology Labs., Astellas Pharma Inc., ²Analysis & Pharmacokinetics Research Labs., Astellas Pharma Inc.)

【背景・目的】経口で服用する医薬品では、粉末剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤が頻繁に用いられている。高齢者や小児がこのような固形製剤を服用する際、嚥下に支障をきたすことは課題として知られている。本研究では、従来の錠剤と同じ製法で調製でき、加熱や攪拌などの操作を必要とせず少量の水分を吸水するだけで、短時間でゲル化し、高齢者や小児、嚥下機能の低下した患者でも服用し易い物性を示す錠剤に関して検討した。

【方法】各種粘稠剤を含む混合末300 mgを直径10 mm、10 mmRの打錠杵で打錠し、硬度約50 Nの錠剤を調製した。37℃の水1 mLの液滴上に錠剤を置き、1分間経過後に、錠剤表面のゲル化した部分を取り除き、ゲルを形成していない残存部分の重量を測定した。初期重量および残存重量より錠剤のゲル化率を算出した。

【結果・考察】粘稠剤として、グアーガムおよびローカストビーンガムを含有する錠剤のゲル化率は60%以上であり、錠剤表面がゲル層で完全に覆われていることが確認された。一方、カラギーナン、キサントガム、アルギン酸ナトリウムを含有する錠剤のゲル化率は15%以下であった。また、グアーガムを含有する錠剤において賦形剤の影響を評価したところ、水溶性の糖類(マンニトール・ソルビトール)を含む錠剤ではゲル化率の低下が認められた。

2-5-01*

水溶液中のEudragit® Eの構造及び薬物可溶化作用に及ぼすpH及び添加剤の影響

○岡本 裕太、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)

Effects of solution pH and additive on structure and drug solubilization ability of Eudragit® E

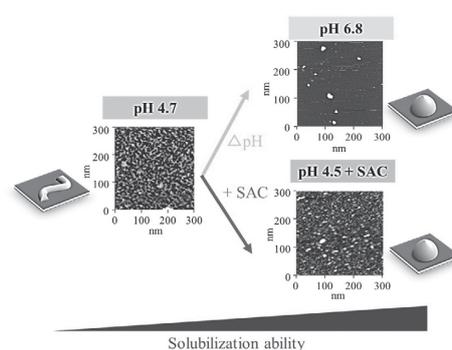
○Yuta Okamoto, Keisuke Ueda, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【目的】Eudragit® E (EUD-E) は、難水溶性薬物の溶解性を改善するポリマーとして近年注目を集めている。本研究では、EUD-Eの水溶液中での構造及び薬物可溶化作用に及ぼすpH及びsaccharin (SAC) 添加の影響を明らかにする目的で、主に液中原子間力顕微鏡 (AFM) を用いた物性評価を行った。

【調製法】EUD-Eを20 mM酢酸に溶解させ、pH 4.5, 5.0,及び6.5のEUD-E溶液 (3 mg/mL)を調製した。また、SACを添加してEUD-E/SAC溶液 (3/1.5 mg/mL)を調製した。

【結果・考察】EUD-E溶液のAFM測定の結果、pH 4.5~5.0の酸性条件下では高さ約1.5 nm以下のワーム状の構造体が観察され、EUD-E分子はひも状の形態で溶解していることが示された。一方、pH 6.5の中性条件下では、直径約15 nm、高さ約3.0 nmの扁平な球状の構造体が観察され、溶液中においてEUD-E分子が絡み合ったコイル状の形態をとっていることが示唆された。EUD-E/SAC溶液のAFM測定の結果、EUD-E単独溶液とは異なり、酸性条件下において球状の構造体が認められた。次に、naringenin (NAR) を難水溶性のモデル薬物として用いて、EUD-EのNAR可溶化能を評価した。EUD-EのNAR可溶化能は、pH上昇に伴い向上した。また、EUD-EのNAR可溶化能は、SACの添加によりpH 4.5の酸性条件下においても増加した。以上の結果より、EUD-Eの薬物可溶化能は水溶液中におけるEUD-Eの構造に依存して変化することが示唆された。



Effects of pH and additive on structure of EUD-E

2-5-02*

薬物-ポリマー分子間相互作用がカルバマゼピン非晶質固体分散体の物理的安定性に及ぼす影響

○石塚 優也¹、植田 圭祐¹、武田 純平²、辛島 正俊²、東 顕二郎¹、池田 幸弘²、森部 久仁一¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、

²武田薬品工業株式会社 Pharmaceutical Sciences Analytical Development)

Effect of molecular interaction between carbamazepine and HPMC derivatives on a physical stability of amorphous solid dispersion

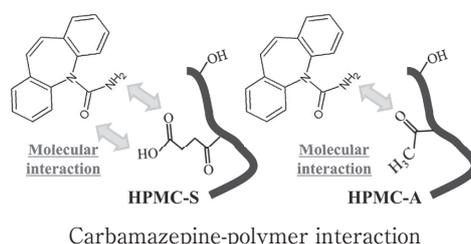
○Yuya Ishizuka¹, Keisuke Ueda¹, Junpei Takeda², Masatoshi Karashima², Kenjiro Higashi¹, Yukihiro Ikeda², Kunikazu Moribe¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ²Analytical Development, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited)

【目的】本研究では薬物及びhypromellose (HPMC) 誘導体間の分子間相互作用が薬物非晶質の物理的安定性に及ぼす影響を明らかにする目的で、HPMC及びその合成誘導体であるHPMC acetate (HPMC-A)、HPMC succinate (HPMC-S)を用いて固体分散体(SD)を調製し、物性評価を行った。

【調製法】Carbamazepine (CBZ)及びポリマー (HPMC、HPMC-AまたはHPMC-S)を有機溶媒に溶解後、噴霧乾燥法によりSDを調製した。粉末X線回折測定により、全てのSDにおいてCBZの非晶質化を確認した。

【結果・考察】各SDを60°C、0%相対湿度下に保存した結果、CBZ/HPMC SD及びCBZ/HPMC-A SDは10日保存後にCBZの結晶化が認められた。一方、CBZ/HPMC-S SDは20日保存後もCBZ非晶質状態を維持し、他のSDと比較して高い非晶質安定性を示した。各SDについて示差走査熱量測定を行った結果、各SDのガラス転移温度(T_g)はCBZ/HPMC SDが最も大きく、CBZ/HPMC-S、CBZ/HPMC-A SDの順に小さくなり、SDの T_g とCBZ非晶質安定性の間に相関は認められなかった。各SDの¹³C固体NMR測定の結果、CBZのカルボキサミド基に由来するピークは、HPMC-Aの添加に伴い高磁場側にシフトしたのに対し、HPMC-Sの添加では低磁場側へシフトした。以上の結果から、HPMC-A及びHPMC-SはCBZのカルボキサミド基とそれぞれ異なる形式で相互作用を形成し、薬物及びHPMC誘導体間の相互作用形式の違いがCBZ非晶質の安定性に強い影響を及ぼしていることが示された。



Carbamazepine-polymer interaction

2-5-03*

塩溶媒和物結晶のX線吸収端近傍構造スペクトル測定を用いた評価

○伊藤 雅隆、朱 芳黎、野口 修治
(東邦大学 薬学部)

Evaluation of salt solvate crystals by X-ray absorption near edge structure spectroscopy measurement

○Masataka Ito, Syu Hourei, Shuji Noguchi
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University)

【目的】医薬品の結晶多形はそれぞれの結晶多形間で物性が異なることがある。特に溶媒和物においては溶媒の脱離によって様々な結晶多形へ転移する可能性がある。本研究では、Cl原子を含み、かつ多様な溶媒和物が存在するモサプリドクエン酸塩を使用した。モサプリドクエン酸塩溶媒和物の脱溶媒による転移挙動とCl原子のX線吸収端近傍構造(XANES)スペクトル測定により塩溶媒和物結晶の評価を行った。

【方法】モサプリドクエン酸塩の各溶媒和物を調製し、XRD-DSC同時測定、熱重量測定、単結晶X線構造解析により物性評価、構造決定を行った。各溶媒和物のXANES測定はあいちシンクロトロン光センター BL6N1においてHe置換雰囲気下の室温で実施した。XANESスペクトルの解析にはAthenaを利用した。

【結果】モサプリドクエン酸の6種類の溶媒和物と2水和物、無水物I型の調製を行い、4種類の溶媒和物と2水和物、無水物I型について構造決定した。XANESスペクトルでは、プロピレングリコール (PG) 溶媒和物だけにCl-K吸収端の高エネルギー側にあたる2827 eV付近に顕著なピークが観測された。単結晶構造解析から、PG溶媒和物のCl原子近傍にのみ芳香族性C原子に結合したH原子が存在 [n1] していることが明らかとなり、XANESスペクトルの違いはCl原子近傍の化学的環境が異なるためと推測された。次にPG溶媒和物をモサプリドクエン酸2水和物と任意の比率で混合し、XANESスペクトルの二次微分を比較したところ、2827 eVのピーク強度比とPG溶媒和物含量は決定係数0.85の相関があることが明らかとなった。以上より、XANESスペクトル測定法は医薬品原薬の結晶多形定量および同定に利用できる可能性が示唆された。

2-5-04*

二層OD錠の開発設計および品質管理への錠剤測定評価装置の適用

○高橋 達也¹、落合 敬之¹、寺下 敬次郎²

(¹ホソカワミクロン株式会社 粉体工学研究所、²大阪ライフサイエンスラボ)

Application of Tablet Measurement and Evaluation Equipment to Development Design and Quality Control of 2layer OD Tablets

○TATSUYA TAKAHASHI¹, TAKASHI OTAI¹, KEIJIRO TERASHITA²

(¹Hosokawa Micron Corporation, ²Osaka Life Science Labo)

【目的】水なしでも飲める口腔内崩壊錠 (OD錠) は、小児や嚥下困難な高齢者に対して服薬コンプライアンスを高める剤形である。本研究では品質に優れた二層OD錠を開発設計・製造するために、水浸透試験法に基づいて新規に開発した錠剤測定評価装置を用い、実験計画法により製錠された二層OD錠の吸水浸透過程、浸透速度係数および最大吸水量を測定した。

【実験方法】本実験にて使用した錠剤測定評価装置 (ペネトアナライザ PNT-N) は、錠剤に浸透する液体質量の経時変化を測定することにより親和性を評価する装置であり、錠剤のみの力で吸水させる方式を採用しているため、服用時に近い状態での評価が可能である。打錠は、実験計画法の中心複合法に基づいて、二層OD錠の製造工程パラメータである1層目吸込み深さ、1層目杵先間隔、2層目吸込み深さ、本圧杵先間隔に注目して実施した。二層OD錠の処方は、1層目: エテンザミド- (30%) -OD錠用賦形剤 (69%) -流動剤 (1%)、滑沢剤 (1%) 外割添加、2層目: アセトアミノフェン- (4.5%) -OD錠用賦形剤 (64%) -流動化剤 (1%) -着色剤 (0.5%)、滑沢剤 (1%) 外割添加である。二層OD錠の設計/製造はロータリー式2積層打錠機 (HT-GS32MS-E/2L) により行った。打錠杵は円形 (直径φ10mm (R13)) である。打錠末の供給には攪拌フィードシューを採用し、回転円盤回転数15rpm一定の下で打錠した。杵数は32本立てである。

【結果・考察】1.二層錠特有の吸水浸透挙動および崩壊過程を確認した。2.本測定結果および実験計画法に基づいた解析から、優れた二層OD錠開発の要因となる設計条件を導いた。3.本錠剤測定評価装置は、OD錠の開発設計における製剤評価ならびに品質管理に有用であることを確認した。

2-5-05*

In vitro試験からのCYP3A誘導リスク評価方法の検証

○筒井 遥香、加藤 基浩、蔵本 詩乃、石谷 雅樹

(中外製薬株式会社 前臨床研究部)

Evaluation of methods to assess CYP3A induction risk from variable in vitro induction parameters

○Haruka Tsutsui, Motohiro Kato, Shino Kuramoto, Masaki Ishigai

(Pre-Clinical Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., LTD.)

【目的】CYP3A誘導剤を併用した場合、基質薬の代謝が亢進して血中濃度が大幅に低下し、薬効が減弱する可能性があるため、臨床での薬物間相互作用を予測し、リスク判断することが重要となる。リスク評価の方法は複数存在するが、いずれの方法においても、ヒト肝細胞を用いたin vitro実験からCYP3A誘導能を算出する。一般的にヒト肝細胞での結果はロット間差が大きく、リスク評価に用いる予測値のばらつきも大きい。本発表では、複数の文献値を用いて各方法の汎用性を検証し、比較した結果を紹介する。

【方法】ヒト肝細胞・肝腫瘍由来細胞株を用いて算出された各誘導剤のCYP3A誘導における最大誘導作用(E_{max})・50%効果濃度(EC_{50})を文献から収集し、ガイダンス・ガイドライン推奨の方法とRelative Factor (RF)法(Kuramoto et al., 2017)によりリスク評価を実施した。

【結果】ガイダンス・ガイドラインで推奨されている方法のうち、統一のカットオフ値が規定されているBasic modelやMechanistic Static modelでは偽陰性や偽陽性予測が多く得られた。一方、既知の対照薬物を用いてロットごとにカットオフ値を設定する方法は E_{max} ・ EC_{50} のロット間差によらず、臨床CYP3A誘導率と良い相関を示した。同様に対照薬物データを使用するRF法も良い相関を示した。

【結論】ガイダンス・ガイドライン推奨の方法に比べ、RF法は肝細胞のロット間差に依存しない正確なCYP3A誘導予測方法であるだけでなく、 E_{max} ・ EC_{50} を算出する必要の無い簡便な手法といえる。

2-5-06*

薬物経口投与後の代謝物体内動態解析：同位体IV法を用いた定量的解析

○大代 翔太¹、片岡 誠¹、富樫 一天²、牟田口 国則²、南 景子¹、東野 晴輝¹、
山下 伸二¹

(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²住化分析センター)

Analysis of PK profile of metabolites with simultaneous IV injection of stable isotope labeled drugs

○Shota Ohshiro¹, Makoto Kataoka¹, Kazutaka Togashi², Kuninori Mutaguchi², Keiko Minami¹,
Haruki Higashino¹, Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.)

【目的】薬物投与後の代謝物の体内動態を評価することは、活性代謝物による薬効や代謝物毒性等を予測する上で重要である。我々はこれまでに、ラットに薬物を経口投与した後、その安定同位体標識化合物を微量静脈内投与することで、個体ごとの吸収と消失過程を定量的に分離評価できることを報告してきた（同位体IV法）。そこで本研究では、同手法を用いて代謝物体内動態の定量的解析を行った。【方法】モデル薬物としてCYP3A4の基質であるverapamil (VER)を、その安定同位体として重水素標識体(VER-d6)を用いた。ラットにVERを経口投与(1 mg/kg)した1.5時間後にVER-d6(0.005 mg/kg)を静脈内投与し、それぞれの化合物および主代謝物(Nor-VER, Nor-VER-d6)の血漿中濃度推移を測定した。さらに両代謝物の動態学的パラメータを別途評価した。【結果・考察】VER経口投与後のBAは1.7%であり、またその時のNor-VERの全身移行量は投与したVERの0.56%と算出された。さらに、Nor-VERとNor-VER-d6のAUCとそれぞれの CL_{tot} から吸収過程(消化管と肝臓)および全身循環到達後に生成した代謝物の割合を算出したところ、消化管から門脈への移行過程では0.87%（さらに肝臓で代謝されるため最終的には0.52%）、門脈中に移行したVER(3.8%)から0.024%、さらに全身に移行したVER(1.7%)から0.021%となった。以上の結果より、全身循環へ移行したNor-VERの多くは初回通過代謝(特に消化管内)で生成したものであることが明らかとなった。発表では、代謝物の体内動態におよぼす代謝酵素阻害の影響に関する検討結果も併せて報告する。

2-5-07*

消化管水分動態 (3): 消化管内水分挙動を考慮した薬物吸収動態予測

○鈴木 悟¹、白坂 善之¹、岡田 怜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 kinetics (3): Physiologically-based absorption model incorporating gastrointestinal water dynamics

○Satoru Suzuki¹, Yoshiyuki Shirasaka¹, Ren Okada¹, Hisanao Kishimoto¹, Peter Langguth², 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、膜透過性の低い薬物の場合、水分動態に基づく薬物濃度変動(濃縮/希釈)により、その吸収予測が複雑化する可能性がある。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消化管内水分に関する文献データを基にラッ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(integrated liquid and intestinal absorbed drug (ILIAD) model)を構築した。さらに、本モデルをヒト薬物吸収動態予測モデルにスケールリングし、低膜透過性薬物atenololの吸収動態シミュレーションを試みたところ、その血中濃度推移は実測値と良く一致し良好な予測性を示した。以上より、正確かつ合理的な薬物吸収動態予測を行うためには、消化管内水分挙動などの生理学的特性を考慮した複合的な薬物吸収動態解析が重要と考えられた。

2-5-08*

血液脳関門における薬物取り込みトランスポーター SLC35F2の機能解析

○望月 達貴¹、水野 忠快¹、樋口 慧²、出口 芳春²、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、²帝京大学薬学部 薬物動態学教室)

Investigation of SLC35F2 as a novel drug influx transporter on the blood-brain barrier

○Tatsuki Mochizuki¹, Tadahaya Mizuno¹, Kei Higuchi², Yoshiharu Deguchi², Hiroyuki Kusuvara¹

(¹Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate school of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo, ²Department of Drug Disposition and Pharmacokinetics, School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University)

【背景・目的】血液脳関門(BBB)における新規薬物輸送機構を明らかにすることは、薬物の中枢移行性向上を目指す上で重要な課題である。これを担う候補分子として、我々はマウスBBBでの発現が示唆されているトランスポーター SLC35F2に注目し、BBBにおける薬物輸送に対する役割を明らかにすることを目的として研究を行った。

【方法・結果】ウェスタンブロット解析から、マウス・サル由来BBB粗膜画分およびヒトBBBモデル細胞hCMEC/D3細胞においてSLC35F2の発現を確認した。次に、プローブ基質薬物YM155のSLC35F2発現細胞(PC-3)内取り込みに対する阻害プロファイル等の評価から、既知薬物トランスポーターとは異なる輸送特性が明らかになった。続いて、*in situ*マウス脳灌流試験からYM155の中枢移行に飽和性輸送の寄与が確認されたが、Slc35f2ノックアウトマウスにおいて中枢移行性の変化は見られず、阻害試験などによる検討からYM155のマウスBBB透過にはOatp1a4の寄与が考えられた。一方、hCMEC/D3細胞においてはYM155の取り込みがSLC35F2の阻害剤famotidineおよびsiRNAを用いたノックダウン法により低下し、当細胞におけるSLC35F2の機能が実証された。また、サルBBBモデルキット(MBT24-H)ではYM155のApical-to-Basal透過性がfamotidineにより顕著に阻害されたことから、SLC35F2が中枢への取り込み方向の輸送機能を持つことが示唆された。

【結論・考察】SLC35F2は霊長類のBBBで脳への薬物取り込みトランスポーターとして働くことが強く示唆された。また、YM155は水溶性が高い化合物であることから、基底膜における排出輸送方向にもトランスポーターの関与が想定される。

2-5-09

鼻腔内投与による脳への薬物送達IV：Microdialysis法による脳移行性の定量評価

○井上 大輔¹、田中 晶子²、勝見 英正²、山本 昌²、湯谷 玲子³、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)

Transnasal Drug Delivery to the Brain IV: Application of Brain Microdialysis for Estimation of the Effect of Glymphatic System on Direct Delivery of Caffeine from Nose to Brain

○Daisuke Inoue¹, Akiko Tanaka², Hidemasa Katsumi², Akira Yamamoto², Reiko Yutani³,
Toshiyasu Sakane³, Tomoyuki Furubayashi¹

(¹School of Pharmacy, Shujitsu University, ²Kyoto Pharmaceutical University, ³Kobe Pharmaceutical University)

【目的】鼻腔内投与された薬物は鼻腔から脳に直接移行することから、経鼻薬物送達システムは中枢系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、近年、脳細胞外液と脳脊髄液 (CSF) との循環システム (glymphatic system ; GPS) の存在が明らかとなり、アルツハイマー型認知症など中枢系疾患との関連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に対するGPSの影響を検討するため、caffeine (CAF) をモデル薬物として、その脳内移行特性を評価した。

【方法】GPS活性を変動させるため、麻酔又は覚醒ラットを用いた。CAFを経鼻投与又は静脈内投与し、その後の経時的な脳内濃度を算出し、脳移行性を評価した。Microdialysis (MD) 法により、経時的な細胞外液 (ECF) 中濃度推移を観察した。さらに、MD法より得られたECF中濃度推移と過去の検討で得たCSFと脳実質におけるCAFの濃度推移を比較検討することで、経鼻投与後の脳移行特性を詳細に解析した。

【結果・考察】麻酔下、血液を介したCAFの脳移行が低下する一方で、鼻腔から脳への直接移行率は増大することが明らかとなり、麻酔によってCAFの直接的脳移行が促進されることが示された。さらに、MD法で得られたECF中濃度推移はCSFおよび脳実質におけるCAF濃度推移と一致する結果が得られた。これらの結果より、鼻腔からCSF中に直接移行したCAFは麻酔によるGPSの活性化により、脳実質内部にまで実際に送達されることが示唆された。本結果は経鼻投与後の脳移行メカニズムを解明する重要な知見と考えられる。

2-5-10

多発性硬化症における中枢関門の破綻への新規密着結合分子claudin-11の寄与の解明

○内田 康雄¹、住谷 智仁¹、立川 正憲¹、山川 達也¹、村田 将¹、八木 悠太¹、
佐藤 和貴¹、伊藤 克彰¹、大槻 純男²、Pierre-Olivier Couraud³、鈴木 貴⁴、寺崎 哲也¹

(¹東北大学大学院薬学研究科、²熊本大院生命科学、³コシヤン研究所、⁴東北大院医)

Involvement of claudin-11 for blood-brain, -spinal cord and -arachnoid barrier disruptions in multiple sclerosis

○Yasuo Uchida¹, Tomohito Sumiya¹, Masanori Tachikawa¹, Tatsuya Yamakawa¹, Sho Murata¹,
Yuta Yagi¹, Kazuki Sato¹, Katsuaki Ito¹, Sumio Ohtsuki², Pierre-Olivier Couraud³,
Takashi Suzuki⁴, Tetsuya Terasaki¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, ²Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, ³Institut Cochin, ⁴Department of Pathology and Histotechnology, Tohoku University Graduate School of Medicine)

【目的】多発性硬化症において、中枢関門の破綻は病態の発症と進行の重要な原因である。その責任分子の解明は、多発性硬化症に対する根本的治療法の開発において重要である。本研究では、中枢関門の密着結合形成に寄与する新規claudin分子を同定し、多発性硬化症における関門崩壊への寄与を明らかにすることを目的とした。

【結果】ラットから脳毛細血管を単離し、LC-MS/MSを用いた網羅的プロテオミクスを行った結果、全claudin familyの中で5と11のみが同定された。Claudin-11の発現量は、ラット及びヒト脳毛細血管において、claudin-5と比較してそれぞれ0.97倍、2.81倍であり、定量的な観点からclaudin-11の機能的な重要性が示唆された。マウス及びヒト脳切片の免疫染色によって、脳毛細血管におけるclaudin-11の発現が確認された他、他の中枢関門を構成する脊髄毛細血管、脈絡叢上皮細胞、クモ膜においても発現が認められた。多発性硬化症の患者では脳毛細血管および脊髄毛細血管、モデルマウスではそれらに加えてクモ膜において、claudin-11の発現低下が認められた。Claudin-11に対するsiRNAを処理したヒト脳毛細血管内皮細胞株及びラット脈絡叢上皮細胞株をtranswell上に培養し、細胞膜非透過マーカーであるFITC-dextran (70 kDa)の細胞間透過性を測定した。その結果、それぞれの細胞株で有意に透過性が上昇し、claudin-11が中枢関門の密着結合形成に寄与していることが示された。

【結論】Claudin-11の発現低下が、多発性硬化症における中枢関門の破綻に寄与していることが示唆された。

2-5-11

ヒト肝キメラマウスHu-Liver TK-NOGマウスによるトランスポーター基質のヒト肝胆系輸送の定量的評価に関する検討

寺島 花野¹、○前田 和哉¹、米田 直央²、西脇 恵^{2,3}、神村 秀隆²、末水 洋志²、楠原 洋之¹

(¹東京大学 大学院薬学系研究科、²(公財) 実験動物中央研究所 実験動物研究部、³日本クレア(株))

Quantitative evaluation of the hepatobiliary transport of transporter substrates in humans with the use of humanized-liver mice (Hu-Liver TK-NOG mice).

Hanano Terashima¹, ○Kazuya Maeda¹, Nao Yoneda², Megumi Nishiwaki^{2,3}, Hidetaka Kamimura², Hiroshi Suemizu², Hiroyuki Kusuhara¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ²Laboratory Animal Research Department, Central Institute for Experimental Animals, ³CLEA Japan, Inc.)

Hu-liver TK-NOGマウスは、免疫不全マウスに、肝臓にのみthymidine kinaseを発現させたマウスで、ガンシクロビルを投与することにより肝実質細胞選択的な毒性が発現し、その時ヒト肝細胞を移植すると、肝実質細胞だけがヒト肝細胞に置換される。従って、マウスin vivo試験により、ヒト肝代謝・肝胆系輸送を定量的に評価できることが期待される。本研究では、ヒト肝キメラマウスで、トランスポーター基質薬物のヒト肝胆系輸送がどの程度反映できるかについて検討を行った。

既報より肝クリアランスに種差が認められる9薬物について、ヒト肝キメラマウスおよび対照(TK-NOG)マウスを用いて、カクテル投与によるin vivo薬物動態試験を実施した。その結果、ヒト肝キメラマウスでは、対照マウスと比較して、ほぼ全ての薬物で、血漿中濃度基準および肝臓中濃度基準の胆汁排泄クリアランス ($CL_{bile,p}$, $CL_{bile,h}$) は低値を示した。肝臓内濃度については、olmesartan, cefmetazoleでは低値となったが、pitavastatin, rosuvastatin, valsartanでは、逆に高値を示した。また、既報のヒト $CL_{bile,p}$ との比較において、ヒト肝キメラマウスから見積もった $CL_{bile,p}$ の方がより良好な相関を示したが、ヒト肝キメラマウスの $CL_{bile,p}$ は、ヒト $CL_{bile,p}$ の1/3程度の低値となる傾向が認められた。一方、置換率が中程度 (~50%) のマウスにおいては、高置換マウスと対照マウスの間の値をとったことから、ヒト肝細胞の置換率依存的な肝胆系輸送の変動が確認された。従って、ヒト肝キメラマウスは、ヒト型の肝胆系輸送を模倣している可能性が示唆された。

2-5-12

生理学的薬物速度論モデルを用いたOATP1BsおよびMRP2内在性基質コプロポルフィリンIの体内動態解析

○吉門 崇^{1,2}、年本 広太²、前田 和哉³、楠原 洋之³、千葉 康司¹、杉山 雄一²

(¹横浜薬科大学薬学部 臨床薬理学研究室、²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、³東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室)

Analysis of coproporphyrin I pharmacokinetics, an endogenous substrate for OATP1Bs and MRP2, using the physiologically-based pharmacokinetic model

○Takashi Yoshikado^{1,2}, Kota Toshimoto², Kazuya Maeda³, Hiroyuki Kusuhara³, Koji Chiba¹, Yuichi Sugiyama²

(¹Laboratory of Clinical Pharmacology, Yokohama University of Pharmacy, ²Sugiyama Laboratory, RIKEN Innovation Center, RIKEN, ³Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo)

Organic anion transporting polypeptides (OATP1Bs) は薬物の肝取り込み過程を介した薬物間相互作用 (DDI) に関与するが、その内在性プローブとしてヘム生合成中間代謝産物コプロポルフィリン (CPs) 等が見出されてきた。本研究ではOATP1Bsと multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) の基質となるCP-Iに着目し、OATP1B阻害剤リファンピシン (RIF) との相互作用を説明可能な生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを確立することを目的とした。

血液、肝臓(肝細胞・細胞外)、腸肝循環等のコンパートメントから成るPBPKモデルを構築した。パラメータ初期値は、in vivoの情報およびin vitro試験(ヒト肝細胞取り込み試験等)を実施することにより設定した。OATP1Bsに対するリファンピシンの阻害定数 ($K_{iu,OATP1Bs}$) はスタチンとRIFとのDDI解析により求めた値 (0.23 μ M)、MRP2に対する阻害定数はPETプローブ ($[^{14}C]$ -TIC-Me) 臨床試験で胆汁排泄クリアランスに対するRIFの影響から算出した値 (0.87 μ M) を、初期値として用いた。

感度分析の結果、CP-I生合成速度 (v_{syn}) と $K_{iu,OATP1Bs}$ がRIF投与に伴うCP-I血中濃度上昇の程度に大きく影響した。非線形最小二乗法フィッティングを実施し、RIF投与時のCP-I血中濃度推移を再現するパラメータセットを得た。CP-Iに対する $K_{iu,OATP1Bs}$ は、スタチンに対するその40%程度の値となったが、OATP1B阻害剤による阻害定数には基質依存性が報告されていることから説明可能と考えられた。

本研究で構築したCP-IのPBPKモデルは、OATP1BsおよびMRP2に対する影響を定量的に評価可能であり、シミュレーションに基づくDDIリスク評価に有用と考えられる。

2-6-01*

スチレンマレイン酸コポリマーを用いたアムフォテリシンBの結合体とミセルの比較

○番匠谷 研吾¹、山本 繁史¹、田中 哲郎¹、金尾 義治¹、前田 浩²

(¹福山大学 薬学部、²バイオダイナミクス研)

Comparison of conjugates and micelles for amphotericin B using styrene-maleic acid copolymer

○Kengo Banshoya¹, Shigechika Yamamoto¹, Tetsuro Tanaka¹, Yoshiharu Kaneo¹, Hiroshi Maeda²
(¹Fukuyama University, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, ²BioDynamic Research Foundation)

【目的】深在性真菌症治療薬であるamphotericin B(AmB)は難溶性で製剤化の難しい薬物である。我々は以前、styrene-maleic acid copolymer (SMA)とAmBの自己凝集によるSMA/AmBミセル(SMA/AmB)を作製したが、デオキシコール酸ミセル製剤であるFungizoneと比べて血中滞留性の改善は認められなかった。そこで本研究では、SMAとAmBの共有結合体(SMA-AmB)を合成し評価した。

【方法】AmBとSMA anhydrideを反応させ、SMA-AmBを合成し、AmB含量、粒子径、アルブミン結合性を測定した。粒子安定性は水中及び0.1 M NaHCO₃水溶液中で測定し、SMA/AmBと比較した。また、*S.cerevisiae*を用いた*in vitro*抗真菌活性、*S.cerevisiae*感染DBA/2Nマウスを用いた*in vivo*抗真菌活性、ddyマウスを用いた*in vitro*毒性(赤血球溶血性)及び*in vivo*毒性(LD50、体重変動)について検討した。血中滞留性は、SMA-AmBにFITCをラベルしたFITC-SMA-AmBとddyマウスを用いて検討した。

【結果・考察】SMA-AmBはSMA 1分子当たり約1分子のAmBが結合しており、水中では約50 nm、水溶液中で約4 nmの会合体を形成して1つの粒子として存在し、この会合体はアルブミンと結合することが示された。SMA-AmB及びSMA/AmBは水中では安定して存在するものの、水溶液中では会合体が崩壊し、SMA/AmBからはAmBが漏出することがわかった。この崩壊現象がSMA/AmBミセルの血中滞留性が低い要因の1つと示唆された。SMA-AmBはFungizoneと比べ抗真菌活性は1/3倍となったものの、毒性は*in vitro*で1/20倍以下、*in vivo*で1/10倍となり、血中滞留性は著しく改善した。以上より、SMA-AmBは血中滞留性及び真菌選択性の高い高分子治療剤になり得ることが期待される。

2-6-02*

アルブミン融合技術を基盤とした血中滞留型FGF21の開発と抗糖尿病効果

○宮久 優子¹、渡邊 博志¹、西田 健人¹、皆吉 勇紀¹、前田 仁志¹、小田切 優樹²、丸山 徹¹

(¹熊本大学 薬学部、²崇城大学 薬学部)

Development of long acting FGF21 using albumin-fusion technology and its anti-diabetic effects

○Masako Miyahisa¹, Hiroshi Watanabe¹, Kento Nishida¹, Yuki Minayoshi¹, Hitoshi Maeda¹, Masaki Otagiri², Toru Maruyama¹

(¹School of Pharmacy, Kumamoto University, ²School of Pharmacy, Sojo University)

【目的】FGF21はインスリン感受性改善、血中トリグリセリド低下及び体重増加の抑制作用を有することから、肥満や糖尿病といった生活習慣病に対する包括的治療薬として注目されているものの、その血中滞留性の低さが臨床応用に際しての大きな障壁となっている。この課題を克服すべく、血中滞留性に富むヒト血清アルブミン(HSA)とFGF21を遺伝子工学的に融合させたHSA-FGF21融合体を新たに作製し、その物性及び薬理活性を評価した。【方法】ピキア酵母発現系を用いて組換え型HSA-FGF21融合体を作製した。Streptozotocin(STZ)誘発糖尿病モデルマウスを用いて薬理活性を評価した。【結果及び考察】SDS-PAGE及びWestern blottingの結果より、作製したHSA-FGF21はHSAとFGF21をリンカーで融合したキメラタンパク質であることが確かめられた。CDスペクトルにより二次構造を確認したところ、HSAと類似した特性を示したことからHSAの立体構造は保たれている可能性が示された。体内動態試験の結果、HSAとの融合化によりFGF21の血中消失半減期は大幅に延長した。薬理効果を検証すべく、STZ誘発糖尿病モデルマウスにHSA-FGF21を投与したところ、FGF21による血糖値の低下が持続して認められた。【結論】HSAとの融合化により、FGF21の臨床応用における課題を解消したHSA-FGF21の作製に初めて成功した。本融合体は、糖尿病モデルマウスに対して、インスリンに依存しない薬理活性を発揮したことから、糖尿病をはじめとする代謝性疾患に幅広く適応できる可能性が見出された。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

2-6-03*

関節リウマチに対する新規バイオロジクスの創製検討

○藏田 玲美、本間 雅、池淵 祐樹、荻谷 嘉顕、鈴木 洋史
(東京大学医学部附属病院薬剤部試験研究室)

Development of the novel biologics for treating Rheumatoid Arthritis

○Remi Kurata, Masashi Honma, Yuki Ikebuchi, Yoshiaki Kariya, Hiroshi Suzuki
(Department of Pharmacy, the University of Tokyo Hospital)

【背景】関節リウマチ (RA) は最も頻度の高い自己免疫疾患の一つであり、滑膜組織の腫瘍様増殖と成熟破骨細胞の過剰形成によって関節破壊が進行する特徴をもつ。近年、種々のバイオロジクスの開発により炎症を中心とする症状緩和に一定の有効性が期待できるようになったものの、寛解導入率は3割程度であり未だ不十分と言える。そこで本研究では、RA患者の関節で高発現することが知られている骨吸収誘導因子RANKLを標的とする単鎖化抗体フラグメント (scFv) を、既存のバイオロジクスであるabatacept (CTLA4Ig) との融合タンパク質とすることで、RA関節への標的化と骨破壊抑制作用を付与した新規バイオロジクスの設計を試みた。

【方法】CTLA4IgのC末端側に抗RANKL scFvを連結させた組換えタンパク質 (CTLA4Ig-scFv) を設計し、in vitroにおいてタンパク質の薬理標的への結合性を評価した。さらに、RAモデルであるコラーゲン誘導関節炎 (CIA) マウスに対してCTLA4Ig-scFv, CTLA4Ig, 生理食塩水を腹腔内投与し、炎症の進行および骨破壊・軟骨破壊に対する治療的効果を評価した。

【結果】CTLA4Ig-scFvはCTLA-4の相互作用分子であるCD86に対してCTLA4Igと同等の親和性を有することが確認された。また、成熟破骨細胞形成を誘導する細胞培養系に添加することで、成熟破骨細胞の形成を抑制できることが確認された。さらにCIAマウスへ投与したところ、CTLA4Ig-scFvではCTLA4Igよりも強い炎症抑制効果、骨破壊・軟骨破壊抑制効果が認められた。抗RANKL scFvとの融合により骨破壊・軟骨破壊を抑制するだけでなく、関節局所での滞留性が向上し、効率的に炎症を抑制している可能性が想定された。

2-6-04*

脳梗塞モデルラットを用いた血栓溶解療法におけるFasudil-Lipの脳保護効果の解析

○山本 裕和、柳田 洋翼、奥 直人、浅井 知浩
(静岡県立大学 薬学部 医薬生命化学教室)

Analysis of protective effects of Fasudil-Lip in cerebral infarction rats treated with t-PA

○Hirokazu Yamamoto, Yosuke Yanagida, Naoto Oku, Tomohiro Asai
(Univ. of Shizuoka Sch. of Pharm. Sci.)

本邦における要介護原因疾患第2位である脳梗塞の治療では、組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) を用いた血栓溶解療法が行われる。しかし、t-PAは治療可能時間域 (TTW) が狭く、4.5時間以降の投与では脳出血合併症の危険性が高まる。本研究ではRhoキナーゼ阻害薬 (Fasudil) をリポソーム化したFasudil-Lipとt-PAの併用によって、t-PAの問題点の改善を図り、その予後改善効果を評価した。まず、Fasudil-Lip併用によるTTW延長効果を検討した。血栓形成により中大脳動脈閉塞モデルラットを作製後、TTWを過ぎた時間にt-PAを投与し、梗塞24時間後の脳細胞障害領域をTTC染色で評価した。その結果、Fasudil-Lip併用群では障害領域の縮小が観察された。また、Fasudil-Lip併用による脳出血抑制効果を評価するため、梗塞24時間後の脳出血頻度を観察したところ、Fasudil-Lip併用群ではt-PA単独群より脳出血頻度が減少した。次に、Fasudil-Lipが脳梗塞の予後悪化に関与する二次的炎症に対し、脳保護効果を示すか検討した。梗塞24時間後の脳切片をTUNEL染色し、アポトーシス細胞を観察したところ、Fasudil-Lip併用群ではペナンプラ領域でアポトーシス細胞の減少が観察された。また、遅発的な炎症等に対する併用療法の効果を検討するため、梗塞4日後の脳切片を免疫染色し、脳神経障害の程度を評価した。その結果、Fasudil-Lip併用群はt-PA単独群と比較して神経障害領域を減少させた。以上より脳梗塞治療におけるFasudil-Lipの前投与はt-PAのTTWを延長し、脳出血のリスクを低減する可能性が示された。さらにFasudil-Lipの脳保護効果は、脳梗塞後の炎症反応を抑制することで脳梗塞予後を改善することが示唆された。

2-6-05*

自己組織化siRNA/脂質ナノ粒子を形成する吸入用粉末微粒子を経肺投与した際のsiRNAの体内動態/構造安定性及び肺遺伝子発現抑制効果

○當間 海吏、奥田 知将、三浦 忠将、岡本 浩一

(名城大学 薬学部)

Biodistribution/biostability of siRNA and gene silencing action in lung after pulmonary delivery of inhalable dry powders for self-assembly of siRNA/lipid nanoparticles

○Kairi Touma, Tomoyuki Okuda, Tadamasa Miura, Hirokazu Okamoto

(Meijo University, Faculty of Pharmacy)

【目的】これまでに当研究室では、pH応答型及び非応答型カチオン性脂質を組み合わせる噴霧急速凍結乾燥(SFD)法により製造したsiRNA粉末微粒子が、溶解後に優れた遺伝子発現抑制活性を有するsiRNA/脂質ナノ粒子を形成することを報告してきた。本研究では、上記のsiRNA粉末微粒子をマウスに経肺投与した際のsiRNAの体内動態/構造安定性及び肺遺伝子発現抑制効果について検討した。【方法】siRNAとしてルシフェラーゼに配列特異的なsiGL3及びその近赤外蛍光標識体(Cy5.5-siGL3)を用いて、SFD法によりsiRNA粉末微粒子を製造した。siRNAの体内動態/構造安定性は、Cy5.5-siRNA粉末微粒子を投与し、Cy5.5由来の蛍光検出・強度解析に基づいて、マウス/摘出肺/RNA抽出サンプルのin vivo/ex vivo/電気泳動イメージングにより評価した。肺遺伝子発現抑制効果は、ルシフェラーゼ安定発現肺転移癌モデルマウスを用いて、siGL3粉末微粒子投与後の肺内発光(ルシフェラーゼ発現に対応)をin vivoイメージングにより経日的に検出・強度解析することで評価した。【結果・考察】siRNAの体内動態/構造安定性の評価において、比較対照のCy5.5-siGL3単独投与群とは異なり、Cy5.5-siGL3粉末微粒子投与群ではCy5.5由来の肺内蛍光強度が長時間維持されるとともに、投与24時間後においてもCy5.5-siGL3に相当するバンドが検出できたことから、肺内で沈着・溶解後にナノ粒子化することでsiRNAの肺内滞留性及び安定性を向上していることが窺えた。遺伝子発現抑制効果の評価において、コントロール群と比較してsiGL3粉末微粒子投与群では、肺内発光強度の経日的な増加が小さかった結果より、肺遺伝子発現抑制効果が示唆された。

2-6-06*

ナノ粒子搭載型吸入粉末剤の開発を指向したナノ粒子の表面修飾の効果

○伊藤 優香、奥田 知将、坂本 一樹、岡本 浩一

(名城大学 薬学部)

Effect of surface modification for nanoparticles on successful development of nanoparticle-loaded dry powder inhalation formulations

○Yuka Ito, Tomoyuki Okuda, Kazuki Sakamoto, Hirokazu Okamoto

(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】これまでに、ナノ粒子を搭載した吸入粉末剤の開発を実現する処方・製造条件について包括的に検証し、賦形剤としてトレハロース(Tre)とロイシン(Leu)を組み合わせる製造した噴霧急速凍結乾燥(SFD)微粒子が、良好な耐吸湿性と肺送達性を発揮するとともに、ナノ粒子の水中での再分散に適していることを見出している。本研究ではナノ粒子の水中再分散性のさらなる向上を目的として、ナノ粒子の表面修飾の効果について検討した。【方法】粒子径が約50 nmのポリスチレンナノ粒子(PSNP)に、表面修飾剤としてジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)およびポリエチレングリコール誘導体(PEG)を加えて超音波処理することで表面修飾を施し、さらにTreとLeuを加えてSFD法により粉末微粒子化した。得られたSFD微粒子を水に溶解することで再分散したPSNPの粒子径およびゼータ電位を測定し、SFD前の結果と比較することでPSNPの再分散性を評価した。また、SFD微粒子の結晶性を粉末X線回折(PXRD)を基に解析するとともに、加湿前後の結晶性およびPSNPの再分散性の変化を評価した。【結果・考察】粒子径およびゼータ電位の変化から、DPPCおよびPEGによるPSNPの表面修飾を確認できた。未修飾およびDPPC修飾PSNPと比べてPEG修飾PSNPではSFD前後で粒子径変化が小さく、PEGの表面修飾によりPSNPの再分散性を改善することができた。PXRD解析から、製造したSFD微粒子は部分的に非晶質構造を有し、加湿後に結晶転移を生じることが明らかとなった。加湿後のSFD微粒子を水中で溶解した際には、上記の結果と異なりPEG修飾PSNPの粒子径変化が大きく、ナノ粒子の再分散性獲得における非晶質構造の重要性が示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

2-6-07*

ゼラチン微粒子の内包による肝細胞スフェロイドの細胞機能の向上

○水上 優哉¹、高橋 有己¹、清水 一憲²、小西 聡³、高倉 喜信¹、西川 元也⁴

(¹京都大学薬学研究科大学院、²名古屋大学大学院工学研究科、³立命館大学大学院理工学研究科、⁴東京理科大学薬学部)

Increasing cellular function of hepatocyte spheroids by incorporating gelatin microspheres.

○Yuya Mizukami¹, Yuki Takahashi¹, Kazunori Shimizu², Satoshi Konishi³, Yoshinobu Takakura¹, Makiya Nishikawa⁴

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²Graduate School of Engineering, Nagoya University, ³Graduate School of Science and Engineering, Ritsumeikan University, ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science)

これまでに、ヒト肝細胞株HepG2細胞を3次元構造化させた細胞スフェロイドでは、アルブミン産生量およびCYP1A1活性が向上することを報告した。一方で、スフェロイド内部は低酸素環境であるため、内部の細胞では代謝活性の低下や細胞死が起きていると予想される。そのため、スフェロイド内部の低酸素環境を改善することで、より機能的に優れた肝細胞スフェロイドの作製が実現可能と考えた。ゼラチンを構成成分とするハイドロゲルは、細胞が接着でき、ゲル中の小孔を介して酸素を含む低分子が透過できる。そこで本研究では、ゼラチンハイドロゲルを微粒子化し、肝細胞スフェロイド中に組み込むことで、スフェロイド内部の低酸素環境の改善を試みた。エマルション法により調製した直径約35 μmのゼラチン微粒子(GMS)をHepG2細胞と共にアガロース製マイクロウェル中に添加し、3日間培養することで細胞スフェロイドを調製した。添加するGMS量を増加することでスフェロイドサイズは増大し、閾値を超えると崩壊する様子が観察された。また、蛍光標識ゼラチンを用いることで、GMSのスフェロイドへの内包を確認した。低酸素応答性プローブを用いた評価から、GMS含有スフェロイドでは低酸素環境の改善が認められた。細胞生存率の評価から、GMSの内包により生細胞数の増加、スフェロイド内部の死細胞領域の縮小が認められた。また、GMSの内包によりHepG2細胞のCYP1A1活性も有意に向上した。以上の結果より、HepG2細胞スフェロイドへのGMSの内包により、低酸素環境の改善および細胞生存率と代謝活性向上した機能的に優れた肝細胞スフェロイドの作製に成功した。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

2-6-08*

マイクロニードル製剤の貼付に伴って誘導される経皮免疫応答メカニズムに関する基礎的検討

○伊藤 沙耶美¹、吉田 淳哉²、小山田 孝嘉²、元岡 大祐³、奥崎 大介³、立花 雅史^{1,4}、岡田 直貴^{1,4}

(¹大阪大学大学院 薬学研究科、²富士フィルム株式会社、³大阪大学微生物病研究所 遺伝情報実験センター・ゲノム解析室、⁴大阪大学大学院薬学研究科 ワクチン・免疫制御学 (BIKEN) 共同研究講座)

Fundamental investigation on the mechanism of transcutaneous immune response induced by applying microneedle formulation

○Sayami Ito¹, Junya Yoshida², Takayoshi Oyamada², Daisuke Motooka³, Daisuke Okuzaki³, Masashi Tachibana^{1,4}, Naoki Okada^{1,4}

(¹Project for Vaccine and Immune Regulation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, ²FUJIFILM corporation, ³Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, ⁴Laboratory of Vaccine and Immune Regulation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University)

【目的】我々はマイクロニードル (MN) 技術を活用した経皮ワクチンが、従来の皮下注射ワクチンと比較して抗原特異的免疫応答の誘導に優れることを報告してきた。そこで、皮膚表層を標的部位とする経皮ワクチンには特有の免疫応答メカニズムが存在すると仮定し、皮膚常在性樹状細胞 (skin DCs) に着目してその動態ならびに機能解析を試みた。

【方法・結果】マウス除毛背部皮膚にOVA装填MNを貼付し、経時的に回収した皮膚組織における遺伝子発現変動をRNAシーケンスにて解析したところ、無処置の皮膚と比較して炎症性サイトカインであるIL-1βやAlarminとして知られるIL-33の受容体発現レベルが上昇した。またマウス除毛背部皮膚にOVA装填MNを貼付し、所属リンパ節におけるskin DCsのポピュレーション変動をフローサイトメトリーにて解析した。所属リンパ節中のskin DCsの存在割合は、皮下投与群において変化が認められなかったのに対し、MN貼付群において増加しておりskin DCsの遊走亢進が認められた。

【考察】MNを用いた経皮ワクチンにおいては、MN貼付に伴う物理的刺激によって皮膚細胞から炎症性サイトカインやAlarminが産生・放出されていると推察された。これらの因子によるシグナルがskin DCsの機能増進および遊走を亢進し、効率的な免疫応答誘導に寄与しているものと考えられる。現在、これらの因子や受容体を欠損した各種ノックアウトマウスやskin DCsを選択的に枯渇可能な遺伝子改変マウスを用いて、MN貼付後における抗原特異的抗体産生能や遊走効率の解析を進めている。

2-6-09*

COPD根治治療を目的としたAm80封入ssPalmナノ粒子の有用性

○秋田 智后^{1,2}、長島 彰太¹、加藤 大貴¹、三浦 可南子¹、田中 浩揮³、秋田 英万³、
山下 親正^{1,2}

(¹東京理科大学 薬学部 DDS・製剤設計学、

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、³千葉大学大学院 薬学研究院)

Evaluation of Am80-encapsulated ssPalm nanoparticles for a radical cure of COPD

○Tomomi Akita^{1,2}, Shota Nagashima¹, Daiki Kato¹, Kanako Miura¹, Hiroki Tanaka³,
Hidetaka Akita³, Chikamasa Yamashita^{1,2}

(¹Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, ²Fusion of Regenerative Medicine with DDS, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science, ³Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【背景・目的】難治性肺疾患の中でも慢性閉塞性肺疾患(COPD: chronic obstructive pulmonary disease)は有毒ガスや喫煙などを主な発症原因とし、世界の死亡原因の上位となっている。当研究室では代謝安定性の高いレチノイン酸誘導体Am80がCOPDモデルマウスに対し肺気腫改善効果を有することを見出しているが、臨床応用するためには低用量化が望まれる。そこで本研究では、Am80を効率よく作用部位の核に送達するため、SS-cleavable proton-activated lipid-like material (ssPalm)と細胞内レチノイン酸結合タンパク質IIに着目し、COPD治療におけるAm80封入ssPalmナノ粒子の有用性を検討した。

【方法】3種類のssPalm (M, A, E) ナノ粒子を調製し検討に用いた。Am80封入ssPalmナノ粒子の細胞内取り込み能をフローサイトメトリーにて解析し、核内取り込み量をHPLCにより測定した。エンドソーム脱出能は顕微鏡観察により評価した。Am80封入ssPalmナノ粒子をエラストラーゼ誘導性COPDモデルマウスに対し週2回、3週間経肺投与し、肺胞修復効果と呼吸機能改善効果を検討した。

【結果・考察】調製したAm80封入ssPalmナノ粒子の物性は、粒子径150 nm前後の中性ナノ粒子であり、Am80封入率は80%以上であった。核内のAm80量およびエンドソーム脱出能はssPalm MおよびssPalm Aナノ粒子処置群と比較し、ssPalm Eナノ粒子処置群において有意に高かった。Am80単独投与では肺胞修復効果が認められなかった投与量0.25 mg/kgにおいて、Am80封入ssPalm Eナノ粒子投与群では有意な肺胞修復効果と呼吸機能改善効果が認められた。

【結論】本研究により、Am80封入ssPalm Eナノ粒子がCOPD根治治療に有用である可能性が示唆された。

● 一般演題(口演) ●

6月1日(金)

第4会場 3-4-01~3-4-19

第5会場 3-5-01~3-5-10

第6会場 3-6-01~3-6-18

3-4-01

医薬品包装のバリア性向上、偽薬対策に向けた取組

岡林 正行

(凸版印刷株式会社 生活・産業事業本部)

Advancement of barrier medical packaging and technology against for counterfeit drugs

Masayuki Okabayashi

(TOPPAN PRINTING)

1、会社概要

当社の創立は1900年に遡る。最新鋭の「エルヘート凸版法」を核に、煙草の包装や株券などの有価証券印刷で操業を開始した。当社の社名はこれに由来する。現在では「生活・産業」「情報コミュニケーション」「エレクトロニクス」の3事業を展開する。今回は、医薬品包装、偽薬対策に関する技術を紹介する。

2、医薬品包装

当社では、軟包装、紙器、プラスチック、ラベル等の包装を、企画・開発からプロモーションまで、トータルで提供する。

○「GL FILM」～透明ハイバリアフィルム

酸素ガスバリア・水蒸気バリア性に優れた透明蒸着フィルム「GL FILM」を1989年に上市、医薬品用途へも展開する。世界45カ国以上で採用されトップシェアとなる。

特に、「GX」グレードは世界最高のバリア性を備え、アルミ箔代替としてアルミ箔にはない透明性、低熱伝導性等の特長を生かし、医薬品分野での採用を伸ばしている。

<採用例：PTP外装ピロー、輸液剤外装材、点眼薬外装材 他>

3、偽薬対策

有価証券印刷を手がけて一世紀の歴史を持ち、様々な技術が融合・進化した印刷テクノロジーを提供する。「特殊印刷」「セキュリティインキ」「ホログラム」といった「セキュアデバイス」と「ICT」を連動させた技術を展開する。

○印刷指紋認証

ICTを活用した真贋判定技術。製品バーコードの印刷によるわずかな個体差を真贋判定に用いる。製品の製造工程にて、印刷された製品バーコードを解析し、その差異を登録。使用者が専用アプリで製品バーコードを撮影すると、保管されたデータと照合し真贋を見分ける。

4、おわりに

当社の持つ医薬品包材、偽薬対策の技術が、医薬品の使用性向上につながれば幸いである。

3-4-02

次世代錠剤包装「ESOP」の、残薬対策、取出し性とCR機能の評価

○盛本 修司、野崎 雅夫、川崎 浩延

(株式会社モリモト医薬)

Remedy measures, Evaluation of removability and CR function of Next-generation tablet packaging "ESOP"

○Shuji Morimoto, Masao Nozaki, Hironobu Kawasaki

(Morimoto Pharma)

残薬によって生じる医療費の無駄は6,500億円との報告がある¹⁾。国は「かかりつけ薬局・薬剤師」による服薬指導で残薬減少の効果を期待している。その中である地域の薬剤師会などが「節約バッグ」なる取組みを実施して効果を挙げている。しかしながら、アルミピローから取出したPTP包装は、防湿性が十分でない場合が多く、使用期限が担保できないのでせつかくの取組みも効果が十分とまではいえない状況である。ところが、これまで当学会の年会に於いて発表してきた次世代錠剤包装「ESOP」は、ハイバリアフィルムで防湿機能に加え使用期限やGS1コードを1錠ごとに表示できることから、残薬を、期限も分からず、防湿面でも品質が保証されない可能性があるという理由で、廃棄するという無駄を大幅に減額できると考えられる。との報告がある。¹⁾

また「子どもによる医薬品誤飲事故」の対策としてPTP包装のCR対応により、高齢者や指先の不自由な人が薬を取り出しにくくなりアドヒアランスの低下が懸念される。次世代錠剤包装「ESOP」は、これらの問題を解決できるCRSF対応であることも発表してきた。今回、関節リウマチの患者さんに対して、PTP包装とESOPで取出し性試験を実施したので報告する。また、子供による取出しの様子を観察した結果も合わせて報告する。

参考文献：

1) MOTTAINAIで医療費削減 経済のプリズム第163号(平成29年12月)(参議院資料作成室が参議院議員向けに発行している調査情報誌)

3-4-03

腫瘍組織より分離した腫瘍血管内皮細胞を利用したがん免疫療法の開発

○野村 鉄也、山川 真希枝、平井 孝昌、小泉 直也、宇都口 直樹

(昭和薬科大学 薬剤学研究室)

Cancer immunotherapy using tumor endothelial cells derived from tumor tissues

○Tetsuya Nomura, Makie Yamakawa, Takamasa Hirai, Naoya Koizumi, Naoki Utoguchi

(Department of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, Showa Pharmaceutical University)

【背景・目的】がん血管は、がんの増殖や転移に関与する重要な治療標的であると考えられている。一方でがん免疫療法は、腫瘍組織に含まれる特異分子をがん関連抗原として用いることで、がん特異的な免疫を誘導しうる画期的治療法である。そこで本研究では、腫瘍組織の中から分離した腫瘍血管内皮細胞(TEC)を抗原として用いた免疫療法を開発し、固形がんおよび転移がんに対する有効性を評価した。

【方法】マウス固形腫瘍(B16、Colon-26)の中から密度勾配遠心法とアンギオテンシン変換酵素(ACE)活性を指標にTEC高含有フラクションを分画した。TECを抗原として導入したマウス骨髄由来樹状細胞を、マウス後背部皮内に免疫することによって、腫瘍増殖抑制効果を検討した。さらに、正常血管も存在する肺がん組織より分画したTECを抗原として用いた免疫を行い、転移抑制効果を検討した。

【結果・考察】固形腫瘍の中からACE活性を指標に分画したTECを免疫したところ、がん細胞そのものを標的とする治療法と比較して有意に増殖を抑制できることを明らかにした。さらに、正常血管を含む肺がん組織の中からTEC含有フラクションを分画し、抗原として免疫したところ、優れた転移抑制効果を示した。以上のことからTECを利用した免疫は、固形腫瘍のみならず臓器がんにも応用可能な治療法として開発できることが示唆された。

3-4-04

アニオン性医薬品fluoresceinの輸送に対するモノカルボン酸化合物の影響

○佐々木 将太郎、増田 雅行、杉尾 和昭、宮内 正二

(東邦大学 薬学部 薬物動態学教室)

Effects of monocarboxylates on fluorescein transport by HK-2 cells

○Shotaro Sasaki, Masayuki Masuda, Kazuaki Sugio, Seiji Miyauchi

(Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University)

【目的】Fluorescein は医薬品としてだけでなく、タンパク質発現や多様な生命現象の可視化などに幅広く利用されている。これまでに我々は、様々な組織に fluorescein を認識する新たなモノカルボン酸輸送担体が存在していることを明らかとしてきた。しかし、実際にこの輸送担体が各組織においてどの程度の薬物や内因性化合物を輸送し得るのかについては、情報の蓄積が不十分である。そこで本研究では、fluorescein を基質として用い、腎臓における新規モノカルボン酸輸送担体の基質特異性について検討した。【方法】プレート上に培養した近位尿細管上皮由来 HK-2 細胞を用い、fluorescein の細胞内外への輸送を評価した。Fluorescein の定量については、蛍光プレートリーダーにより行った。【結果・考察】Fluorescein の初期取り込み速度は、酸性指向の顕著な pH 依存性および飽和性を示したことから、輸送担体の関与が示唆された。Fluorescein 取り込み速度の Km 値は約 0.7 mM であり、既知 fluorescein 輸送担体(OATs、OATPs)と比して低親和性であった。PAH、rifampicin といった OATs、OATPs の基質による取り込み阻害効果は認められなかったが、モノカルボン酸化合物である尿毒症物質や NSAIDs 等による顕著な取り込み阻害および排出促進がみられた。これらの結果から、新規モノカルボン酸輸送担体は、既知輸送担体(MCTs)と比して、嵩高い化合物の体内動態に関与していると考えられる。

3-4-05

新規抗菌剤SNO-AGPの多剤耐性菌に対する克服効果

○異島 優¹、渡辺 佳織²、小田切 優樹³、石田 竜弘¹、丸山 徹²

(¹徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野、²熊本大学大学院 薬学教育部 薬剤学分野、³崇城大学 薬学部 薬物動態学分野)

Effect of novel antimicrobial agent SNO-AGP against multidrug-resistant bacteria

○Yu Ishima¹, Kaori Watanabe², Masaki Otagiri³, Tatsuhiro Ishida¹, Toru Maruyama²

(¹Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University,

²Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

【目的】細菌の抗菌剤耐性機構のうち、特に、薬剤排出ポンプやバイオフィーム形成は、多剤耐性という現象に重要な役割を果たしている。一酸化窒素 (NO) は、腫瘍における多剤排出ポンプの発現抑制を介した抗がん剤耐性克服剤としての臨床応用が期待されている。そこで我々は、感染時に生成が亢進するNOと α_1 -酸性糖タンパク質 (AGP) の反応物であるS-ニトロソ化AGP (SNO-AGP) が、多剤排出ポンプやバイオフィームの形成を抑制し、多剤耐性を克服できるのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、多剤耐性肺炎桿菌、多剤耐性緑膿菌に対するSNO-AGPと既存の抗菌剤との併用効果を評価し、その多剤耐性克服メカニズムについて検討した。【方法】抗菌薬とSNO-AGPの併用による増殖抑制効果は、統計学的解析法であるisobologram法を用いて相乗的か相加的であるかを判定した。

【結果と考察】SNO-AGPは各種多剤耐性細菌に対し、幅広い抗菌剤に対する多剤耐性を相乗的に克服した。また、SNO-AGPは多剤排出ポンプの基質であるローダミン6Gなどの細菌内蓄積性を有意に上昇させた。また、この現象は、多剤排出ポンプの構成成分であるAcrAB発現変動に依存していた。このことより、SNO-AGPは多剤排出ポンプAcrAB-TolCを抑制することで、基質の菌体内蓄積性を上昇させていることが推察された。さらに、SNO-AGPは、バイオフィーム形成も阻害した。従って、SNO-AGPは、抗菌薬の菌体内蓄積性を改善することで、既存薬の感受性を回復させることが示唆された。本研究結果は、SNO-AGPの優れた新規耐性克服剤としての可能性を示すものである。

3-4-06

ジアゼパム注射液にLabrasol[®]を添加してマイクロエマルジョン化した鼻腔内投与製剤の調製と薬物吸収性に関する検討

○渡辺 一理¹、木村 聡一郎¹、森本 雍憲²、上田 秀雄¹

(¹城西大学 薬学部、²ティ・ティ・エス技術研究所)

Preparation of microemulsion containing diazepam by addition of Labrasol[®] and its absorption property after intranasal administration

○Kazutoshi Watanabe¹, Soichiro Kimura¹, Yasunori Morimoto², Hideo Ueda¹

(¹Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, ²Research institute of TTS technology)

【目的】我々は、てんかん重積発作時における短時間での症状消失を目的として、ジアゼパム (DZP) 注射液の鼻腔内 (i.n.) 投与の有用性を検討してきた。i.n.投与が、静脈内投与と同等の効果を得るためには、DZPの全身吸収性および鼻腔内からの直接的な脳移行性を増大させる工夫が必要である。本研究では、粘膜傷害性が低い非イオン性界面活性剤のLabrasol[®] (Lab) をDZP注射液に添加して試験製剤を調製し、i.n.投与時のDZPの吸収性および脳移行性について検討した。

【方法】DZP注射液に1～20%の濃度でLabを添加し、試験製剤を調製した。麻酔下、Wistar系雄性ラットにDZPを1 mg/kgでi.n.投与し、180分までの血中濃度、投与5分後の脳中 (C_b) および嗅球中濃度 (C_o) を測定した。本検討においてLabを含有していない試験製剤をi.n.投与した条件をコントロールとした。

【結果・考察】Labを添加した試験製剤は、10%までは懸濁状態、15%以上では無色・澄明のマイクロエマルジョンと考えられ、Labの添加濃度に依存してDZP溶解度は増大した。20% Lab含有製剤をi.n.投与したときのバイオアベイラビリティおよび投与5分後の C_b は、試験した製剤の中で最も高く、さらに C_o も高かった。これらの結果は、LabがDZPの鼻腔内から全身循環系への吸収だけではなく、脳への直接的な移行も高めることを示唆している。以上より、Labは鼻腔内からの粘膜吸収促進剤として有用性が高く、市販製剤に添加することによって、簡便かつ効果的なDZP含有鼻腔内投与製剤の調製に利用できるものと考えられた。

3-4-07

*In vivo*ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の予測を目的とした*in vitro*剥離試験法の確立

○金丸 達哉、内田 昌希、八巻 努、夏目 秀視

(城西大学 薬学部)

Establishment of *in vitro* peel test method for prediction of peel force of tape in *in vivo* human skin

○Tatsuya Kanemaru, Masaki Uchida, Tsutomu Yamaki, Hideshi Natsume

(Faculty of pharmacy, Josai University)

【目的】本研究では、*in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力を予測可能な *in vitro* 剥離試験法の開発を行った。【方法】試験環境を制御(室温25.0℃,湿度60%)した室内で試験した。試験製剤として、セラスター[®]、ヤクバン[®]、ライラ[®]、ファルジー[®]及びモーラス[®]テープを用いた。各テープ剤をそれぞれ幅 12 mm × 長さ 100 mm に裁断し、stretch tapeを調製した。また、テープ剤の伸びを抑制するため、バックングに無伸縮性の梱包用テープを貼付し、non-stretch tape を調製した。レオメーターおよび slide 式引張圧縮試験機を用いて 90° 剥離試験を行い、試験板 (bakelite, stainless steel) 及び *in vivo* ヒト皮膚における各テープ剤の剥離力を比較した。【結果・考察】レオメーターを用いて、テープ剤貼付後の剥離力を経時的に測定した結果、試験板においては貼付 3 時間後に一定の剥離力が得られた。また、ヒト皮膚においては貼付後経時的に剥離力が増大した。貼付 3 時間後の stretch tape と non-stretch tape の剥離力を比較した結果、non-stretch tapeではテープ剤の伸長に伴う応力緩和が抑制され、試験板における剥離力とヒト皮膚における剥離力の相関性が改善した。更に、slide 式引張圧縮試験機を用いて剥離試験を行うことで、剥離角度が 90° に維持され、レオメーターよりも剥離過程において一定の剥離力が得られた。よって、slide 式引張圧縮試験機を用いた試験法は、*in vivo* ヒト皮膚を用いた剥離力試験を行うことなく、試験板を用いた *in vitro* 剥離試験からヒト皮膚における貼付剤の剥離性(粘着性)の予測が可能であると考えられた。

3-4-08

熱熔融積層方式3Dプリンターを用いた坐剤外殻の作成と外殻デザインが薬物溶出に与える影響

○林 直美¹、田上 辰秋¹、酒井 紀人²、尾関 哲也¹

(¹名古屋市立大学 大学院薬学研究科、²日本合成化学工業株式会社)

Preparation of outer shell of suppository using Fused Deposition Modeling 3D printer and the influence of outer shell design on drug dissolution

○Naomi Hayashi¹, Tagami Tatsuaki¹, Sakai Norihito², Ozeki Tetsuya¹

(¹Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ²Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.)

【目的】3Dプリンター錠剤が米国FDAに認可されて以降、各種3Dプリンターを用いた錠剤・医薬品に関する研究が現在活発に行われている。我々は熱熔融積層(FDM)方式3Dプリンターを用いて、複雑な構造の錠剤を調製し、薬物放出速度や時間を制御することでオーダーメイド医療に役立つような錠剤について報告を行ってきた。今回は3Dプリンターを活かして、薬物の放出の制御ができる特殊な坐剤を調製した。3Dプリンターを用いて坐剤の外殻(鋳型)部分をデザインし、内部の基剤から溶出する薬物量をどのように制御できるか検討を行った。

【方法】3D CADソフトを用いて、坐剤の外殻部分をデザインした。スライサーソフトを用いてプリンター条件を設定し、その後ポリビニルアルコール(PVA)からなるポリマーフィラメントを用いて外殻を造形した。次にモデル薬物であるプロゲステロンを基剤であるマクロゴールに溶融した。坐剤コンテナにあらかじめ埋め込んだ外殻に、溶融した薬物含有マクロゴールを埋入し、坐剤を調製した。坐剤からの薬物放出は溶出試験(パドル法)により評価を行った。

【結果・考察】PVA外殻のない裸の坐剤と比較し、薬物含有マクロゴールに外殻を施した坐剤は、薬物の溶出が延長することを確認した。また、外殻に穴があいたデザインを設けて検討した結果、穴の数や穴をあける場所を変えることにより、異なる薬物の放出パターンを得ることができた。坐剤を外殻で覆うことで溶液と内部の薬物含有マクロゴールを物理的に遮断することができる一方で、外殻成分のPVAは水溶性であるため、時間が経つと溶解する時限型の外殻であり、本坐剤は、薬物放出が制御できる有用な製剤として期待できる。

3-4-09

超音波適用が表皮ランゲルハンス細胞の活性化に及ぼす影響

○遠城 聡子¹、木村 聡一郎¹、森本 雍憲²、上田 秀雄¹

(¹城西大学 薬学部、²ティ・ティ・エス技術研究所)

Activation of epidermal Langerhans cells by physical stimuli with ultrasound

○Satoko Enjo¹, Soichiro Kimura¹, Yasunori Morimoto², Hideo Ueda¹

(¹Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, ²Research institute of TTS technology)

【目的】我々は、皮膚のマイクロニードル処理や微弱な電流適用のような物理的刺激の印加が、表皮内に存在するランゲルハンス細胞 (LC) を活性化することを報告した。本研究で着目した超音波は、媒質を介して皮膚表面に適用するとキャビテーションや温熱作用を生じ、これらは物理的刺激になりうる。そこで、超音波適用が LC の活性化に寄与するかについて検討することとした。

【方法】麻酔下雌性ヘアレスラットの左腹部にチャンバーを装着し、32 °C のリン酸生理緩衝液を入れ、超音波ホーンをセットした。20 kHz (低周波数) および1 MHz (高周波数) の超音波を10分間適用し、12 時間後に皮膚を摘出して表皮シートを調製した。活性化したLCの樹状突起先端に特異的に発現する langerin をマーカーとして、免疫染色法によって特異的に検出し、共焦点レーザー走査型顕微鏡で観察した。別個体の未処理のヘアレスラットの左腹部側をコントロールとして用いた。

【結果・考察】X-Y 平面画像の観察結果より、20 kHz および1 MHz 超音波を適用した表皮サンプルにおける langerin の蛍光シグナルは、コントロールに比べて増大した。X-Z 断面画像では、両超音波条件において langerin の蛍光シグナルの局在は角層側に認められた。一方で、X-Y および X-Z 両観察画像における langerin の蛍光シグナルに、適用超音波の周波数による顕著な差異は認められなかった。以上の結果より、低周波数および高周波数いずれの超音波条件においても、超音波適用による物理的刺激が表皮内の LC の活性化に寄与し、アジュバント様作用をもつ可能性が示唆された。

3-4-10

各種実験条件下における細胞内取込みに及ぼすエンドサイトーシス阻害剤の効果の検証

○山元 聡史¹、苫田 貴穂¹、宮浦 萌¹、亀井 敬泰¹、中瀬 生彦²、武田 真莉子¹

(¹神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室、

²大阪府立大学 研究推進機構 21世紀科学研究センター NanoSquare 拠点研究所)

Evaluation of the Effect of Endocytosis Inhibitors on the Cellular Uptake under Various Experimental Conditions

○Satoshi Yamamoto¹, Kiho Tomada¹, Moe Miyaura¹, Noriyasu Kamei¹, Ikuhiko Nakase², Mariko Takeda-Morishita¹

(¹Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University,

²Osaka Prefecture University)

疾患治療に有効なタンパク質や核酸等を外来的に細胞内に導入するためには、ナノ粒子や細胞膜透過ペプチド等の膜透過促進を企図した薬物送達システム (DDS) を組合せることが必須である。また各種DDS戦略においては、エンドサイトーシスをはじめとする細胞内在化促進メカニズムを解明することが、それらの効率性や安全性を検証する上で重要である。これまでも多様なエンドサイトーシス阻害剤 (以後、阻害剤) が見出され、各種DDSキャリアの細胞内移行過程を特定するためのツールとして活用されてきた。しかし、各種阻害剤の適用濃度とエンドサイトーシス阻害効果の関係や、細胞の形態や機能に及ぼす影響、各経路への作用特異性等については詳細に報告されていない。そこで本研究では、HeLa細胞を用いて各種実験条件下における種々の阻害剤の効果を検証することにより、DDSメカニズム研究に応用できる最適な阻害剤の選定と評価系を確立することを目的とした。

本研究の結果、エンドサイトーシスマーカー分子 (以後、マーカー) であるトランスフェリン、デキストランおよびコレラトキシンB適用後の培地環境や、その後の細胞表面洗浄条件が、顕微鏡観察やフローサイトメトリーの結果に影響することが確認された。また、クラスリン経路やマクロピノサイトーシスの寄与を特異的に評価するために汎用されている代表的阻害剤が、マーカーの細胞内取込み効率に影響しない、あるいは、非特異的にマーカーの細胞内取込みを抑制することが確認された。以上のことより、DDS製剤の細胞内取込みメカニズム評価系を確立するためには、阻害剤の特異性や細胞毒性を考慮する必要があることが示唆された。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

3-4-11

動脈硬化治療を指向した光制御型HDL構成ペプチドの開発

宮下 直樹、○奥平 桂一郎、川原 遥華、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

Naoki Miyashita, ○Keiichiro Okuhira, Haruka Kawahara, Yusuke Tsuda, Kyohei Morimoto,
Kohei Tsuji, Akira Shigenaga, Akira Otaka, Tatsuhiko Ishida

(Molecular Physical Pharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University)

高密度リポタンパク質 (HDL) は、血中でコレステロールなどの組織間輸送を担う脂質ナノ粒子であり、その血中濃度と動脈硬化性疾患の発症危険度が逆相関することが知られている。アポリポタンパク質 A-I (apoA-I) はHDLの構成タンパク質であり、apoA-Iの両親媒性 α -ヘリックス構造を模倣した短鎖ペプチド (apoA-I模倣ペプチド) は、HDLと同様に、細胞・組織から余剰のコレステロールを搬出する作用を有することから、動脈硬化性疾患の治療手段として開発が進められてきた。そこで本研究においては、apoA-I模倣ペプチドに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の開発を試みた。光解離性保護基を分子内に導入したapoA-I模倣ペプチドについて、UV 照射を行うことにより、ペプチドから保護基が解離することをLC-MSにより確認した。また、光照射前、照射後のペプチドについて、細胞からのコレステロール搬出活性について評価したところ、光照射前のペプチドではほとんど活性がなく、光照射後のペプチドでは、保護基を導入しないペプチドと同程度の活性を示した。一方で、apoA-I模倣ペプチドには溶血のリスクが指摘されていたため、赤血球細胞に対するペプチドの溶血活性を評価したところ、光照射前のペプチドでは高濃度でもほとんど溶血活性を示さないことが明らかとなった。これらの結果は、新たに開発したapoA-I模倣ペプチドが、全身性の溶血を避けつつ、外部刺激による細胞・組織からのコレステロール搬出の制御が可能であり、動脈硬化性疾患に対する新しい創薬につながる可能性を示している。

3-4-12

QSPRモデルによる錠剤密度のin silico予測

○林 祥弘¹、丸茂 勇輝¹、中野 友梨¹、金田 千晶¹、平井 大二郎²、熊田 俊吾²、
小杉 敦²、高山 幸三³、大貫 義則¹

(¹富山大院・薬、²日医工、³城西大・薬)

In silico predictions of tablet density using quantitative structure-property relationship mode

○Yoshihiro Hayashi¹, Yuki Marumo¹, Yuri Nakano¹, Chiaki Kaneda¹, Daijiro Hirai²,
Shungo Kumada², Atsushi Kosugi², Kozo Takayama³, Yoshinori Onuki¹

(¹Department of Pharmaceutical Technology,

University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【背景】原薬の物理化学的性質(原薬物性)と錠剤物性の関係は複雑であり、原薬物性から錠剤物性を定量的に予測することは困難である。定量的構造物性相関(QSPR)は分子記述子(脂溶性や極性などの分子物性)と、化合物のマクロ物性(沸点や溶解度など)の関係をモデル化する手法である。QSPRは様々な分野で研究報告されているが、錠剤物性への適用事例はほとんどない。本研究では粒子物性を加味したQSPRモデルを構築することで、重要な原薬物性を抽出し、未知原薬の錠剤密度の予測を試みた。

【方法】原薬物性の評価:67種類のモデル原薬について粒度分布、かさ密度、Hausner比、弾性回復率などの粒子物性を測定し、約3000種類の分子記述子を算出した。錠剤密度の測定:原薬50%、添加剤50%の処方、直接圧縮打錠法により平錠を作製した。打錠直後に錠剤の質量と厚みを測定し、錠剤のみかけ密度(錠剤密度)を算出した。QSPRモデルの構築:原薬物性を説明変数、錠剤密度を目的変数として、機械学習の1つであるブースティングツリーによりモデル化した。

【結果】QSPRモデルの予測値と実測値は良好に一致し、未知原薬の錠剤密度を高精度に予測できることが示唆された。各原薬物性の重要度を評価した結果、分子記述子の1つであるETA Epsilon Aの寄与度が圧倒的に高いことが示唆された。ETA Epsilon Aと錠剤密度の関係を評価した結果、直線関係(決定係数=0.8)が認められ、ETA Epsilon Aが高くなるほど錠剤密度は高値を示した。ETA Epsilon Aは、分子を構成する原子の電気陰性度の平均値を示す値であり、電気陰性度の高い原子の比率が多い分子ほど、錠剤密度は高くなる事が示された

3-4-13

錠剤残留応力のスパースモデリングによる特性予測

○高山 幸三¹、佐藤 香月¹、佐藤 翼²、藤堂 浩明¹、小幡 誉子²、杉林 堅次¹
(¹城西大学 薬学部、²星薬科大学)

Prediction of tablet characteristics based on sparse modeling for remained stresses

○Kozo Takayama¹, Kazuki Sato¹, Tsubasa Sato², Hiroaki Todo¹, Yasoko Obata²,
Kenji Sugibayashi¹
(¹Josai University, ²Hoshi University)

【目的】圧縮成型した錠剤は、除圧後も内部に様々な応力が残留する。残留応力は錠剤の硬度や崩壊性など重要な特性に影響を与える可能性がある。そこで、残留応力の推定値にスパースモデルを適用し錠剤特性の予測を試みた。

【方法】乳糖、コーンスターチ、結晶セルロースをシンプレックス格子計画に割り付け10種類の試料粉体を調製した。この粉体を打力8 kNにて圧縮し、直径8 mmの錠剤を調製した。粉体圧縮過程をDrucker-Prager-capモデルによりモデル化し、錠剤内に残留する最大主応力 (MPS) とミーゼス応力 (MES) を有限要素法により推定した。錠剤特性として引張強度 (TS) と崩壊時間 (DT) を測定した。初めにMPSあるいはMESを説明変数とするPLS回帰によって特性の予測を行った。次にスパースモデル (Lasso、Ridge、Elastic Net) を適用し予測に寄与する応力部位の特定を試みた。

【結果・考察】乳糖や結晶セルロースの多い処方において、MPSは白壁面から上杵周辺部にかけて残留した。MESは白壁側に強く残留し、MPSに比べると処方の影響は弱かった。PLSによりTSとDTはMPSを説明変数として高精度に予測された。一方MESを説明変数とした場合、予測の精度は低下した。一般にMPSは脆性材料の、MESは塑性材料の力学特性の評価に利用されている。これより錠剤の破壊や崩壊は、塑性よりも脆性の影響を強く受けると考えられる。続いてスパースモデルにより錠剤特性の予測に対する説明変数の特定を試みた。その結果、錠剤内数ヶ所のMPSでPLSと同等の予測結果が得られ、錠剤特性の予測に対して特異的に寄与するMPS部位の存在が示唆された。

【謝辞】本研究はJSPS科研費 JP17K08252の助成を受けたものです。

3-4-14

Quality by Designに基づく製品品質に優れ二層OD錠の設計

○橋爪 隆秀¹、田尻 隆志¹、住友 薫²、寺下 敬次郎³
(¹株式会社畑鐵工所、²株式会社クオリティデザイン、³大阪ライフサイエンスラボ)

Design of High-Quality 2layer-OD-Tablet base on Quality by Design

○Takahide Hashizume¹, Takashi Tajiri¹, Kaoru Sumitomo², Keiji Terashita³
(¹HATA IRON WORKS CO.,LTD., ²Quality Design Co.,Ltd., ³Osaka Life Science Labo)

【背景・目的】積層錠は配合剤や薬物の安定性などを目的とした製剤設計において、注目されているが、二層OD錠の上市は単層OD錠に比べて少ない。本研究では2層打錠機の工程パラメータに注目し、実験計画法の中心複合法に基づいて実験を行った。次に品質目標プロファイル (QTPP) の二層OD錠が設計できる寄与度や最適化の検討、デザインスペース (DS) の構築を試みた。

【処方・実験方法】直打法による二層OD錠の処方、1層目(下層):エテンザミド(30%) -OD錠用賦形剤(69%)など、2層目(上層):アセトアミノフェン(4.5%) -OD錠用賦形剤(94%)など。いずれも滑沢剤(1%)外割である。二層OD錠は2積層打錠機 (HT-GS32MS-E/2L)、錠径φ10mm (R13) にて製した。工程パラメータに1層目吸込み深さ、1層目杵先間隔、2層目吸込み深さ、本圧杵先間隔を厳選し、解析にはThe Unscrambler 10.3を用いた。なおQTPPには錠剤硬度、錠剤質量CV、崩壊時間、摩損度に加え層間強度にも注目した。

【結果・結論】①製品に及ぼすクリティカルパラメータを指摘した。②二層OD錠の層間が取扱いにより剥離せず他のQTPPを満たす最適化を明らかにし、さらにDSを構築した。③QbDに基づいた実験より、優れた二層OD錠の設計に加えて、工程設計が理解できた。

3-4-15

オレイン酸コレステリル/ γ -シクロデキストリンナノ粒子の調製及び形態評価

○石本 有沙¹、植田 圭祐¹、笹子 浩史²、東 顕二郎¹、神山 和夫²、森部 久仁一¹
(¹千葉大学 薬学部、²ハウス食品グループ本社株式会社)

Preparation and morphology evaluation of cholesteryl oleate/ γ -cyclodextrin nanoparticles

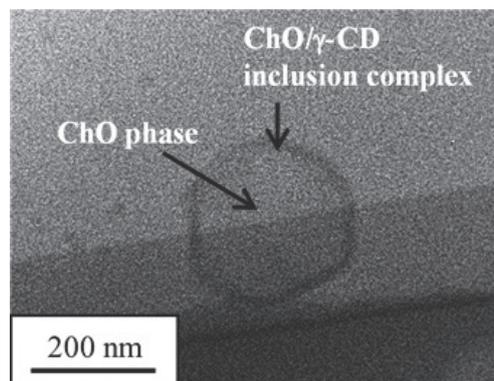
○Arisa Ishimoto¹, Keisuke Ueda¹, Hiroshi Sasako², Kenjirou Higashi¹, Kazuo Koyama², Kunikazu Moribe¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²House Foods Group Inc.)

【目的】本研究では、薬物封入可能なキャリアとしてオレイン酸コレステリル (ChO) 及び γ -シクロデキストリン (CD) からなるナノ粒子を新たに調製した。そして、得られたナノ粒子の形態及び分子状態評価を行った。

【調製法】ホモジナイザーを用いて攪拌しながら、 γ -CD水溶液に対してChOを溶解させたエタノール溶液を滴下した。得られた懸濁液を凍結乾燥した後、精製水に再分散させ、ChO/ γ -CDナノ懸濁液を得た。

【結果・考察】ChO/ γ -CDナノ懸濁液の極低温透過型電子顕微鏡 (cryo-TEM) 画像において、直径約200 nmの非球形のナノ粒子が観察された。また、ナノ粒子はコアシェル構造を示し、シェル部分は粒子内部と比較して濃いコントラストを示した。ChO/ γ -CDナノ懸濁液のX線回折測定の結果、tetragonal-columnar (TC) 形の γ -CD結晶に由来する回折ピークが認められた。この結果はChO/ γ -CDナノ粒子中にChO/ γ -CD包接化合物が含まれていることを示唆している。また、溶液¹H NMRを用いてChO/ γ -CDナノ粒子の組成比を算出した結果、ChO及び γ -CDはモル比2:1の割合でChO/ γ -CDナノ粒子を形成していた。ChO及び γ -CDはモル比2:5の割合で包接化合物を形成することが報告されている。これらの結果より、ChO/ γ -CDナノ粒子はChO単独層をChO/ γ -CD包接化合物結晶が覆ったコアシェル構造を有すると推察した。



Cryo-TEM image of ChO/ γ -CD nanosuspension.

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

3-4-16

Nose-to-Brainデリバリーに及ぼすリポソームの表面電荷の影響

○増山 雄大¹、金沢 貴憲¹、大場 葵¹、丸花 奈央¹、山田 茉由¹、福田 光良²、鈴木 直人¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,2}

(¹日本大学 薬学部、²日本大学大学院 薬学研究科)

Effects of surface charge on the nose-to-brain delivery of liposome

○Yudai Masuyama¹, Takanori Kanazawa¹, Aoi Oba¹, Nao Maruhana¹, Mayu Yamada¹, Mitsuyoshi Fukuda², Naoto Suzuki¹, Yasuhiro Kosuge¹, Toyofumi Suzuki^{1,2}

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University)

【背景・目的】近年、ナノキャリアを用いることで、低分子薬物やバイオ医薬のNose-to-Brainデリバリーを向上できることが報告されている。本研究では、Nose-to-Brainデリバリーに及ぼすナノキャリア表面電荷の影響を明らかにするため、異なる表面電荷を有するリポソームを調製し、経鼻投与後の脳・脊髄への移行性について比較検討した。【方法】リポソームは薄膜水合法を用いて調製し、水和後に超音波ホモジナイザーを用いて約100 nmとした。PEG脂質を含む中性脂質DOPC/Cholesterolを基本構成とし、そこに正電荷脂質DOTAPや負電荷脂質DOPSを加えることで、正電荷、負電荷、中性のPEGリポソームをそれぞれ調製した。各リポソームをマウスに経鼻投与後、一定時間に摘出した三叉神経ならびに脳・脊髄の蛍光分布をイメージング装置で観察した。経鼻投与は、当研究室で確立した吸入麻酔下食道逆挿管鼻腔内投与法を用いた。【結果・考察】いずれのリポソームにおいても、蛍光強度の差が認められるものの、未処置に比べて脳・三叉神経において強い蛍光が観察された。三叉神経での蛍光分布は、正電荷および中性リポソームに比べて負電荷リポソームでは低かった。脳における蛍光分布は中性電荷のリポソームが最も強く、時間の経過につれて脳全体に分布する様子が観察された。正電荷リポソームの鼻から脳への分布は、負電荷および中性のリポソームに比べ緩やかであった。脊髄においては、中性リポソームの分布が最も高かった。以上のことから、同じサイズのリポソームでは、表面電荷の特性を変化させることでNose-to-Brainデリバリーによる標的疾患部位への送達効率を制御できることが示唆された。

3-4-17

L-HPC乾燥フィルムのインクジェットプリント製剤基剤としての評価

○松永 和久¹、後藤 将太郎¹、山川 博文²、渡瀬 大輔¹、寺田 一樹¹、加留部 善晴¹、高田 二郎¹

(¹福岡大学 薬学部 創剤学教室、²福岡大学 RIセンター実験施設)

Evaluation of L-HPC dry film for inkjet printing.

○Kazuhisa Matsunaga¹, Shotaro Goto¹, Hirofumi Yamakawa², Daisuke Watase¹, Kazuki Terada¹, Yoshiharu Karube¹, Jiro Takata¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University, ²RI center, Fukuoka University)

【背景・目的】患者個人に合わせて、薬物の種類や投与量、治療プログラム等を適正化する個別化医療に対応するには、製剤の多品種少量生産が必要であり、インクジェットプリント技術が注目されている。インクジェットプリント製剤の開発では、プリンタ本体やインクにあたる製剤溶液以外に、印刷する用紙の性質が重要であり、インクジェットプリント製剤に適し摂食可能なフィルムが開発が望まれている。本研究では、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 乾燥フィルムをベースとして、インクジェットプリント製剤に適した印刷基剤の検討を行った。

【方法】L-HPCは、信越化学よりご提供いただいたLH-21を用いた。L-HPCを分散させた冷水溶液に50%水酸化ナトリウム水溶液を加え、L-HPCを10%含むL-HPC水酸化ナトリウム水溶液を調製した。遠心脱泡後、結晶セルロースを練合し、アプリケーターを用いて0.7mm厚でアクリル板上に展延した。展延したアクリル板を10%塩酸で処理して、L-HPC含水ゲルシートを析出させ、洗浄液が中性になるまで精製水で洗浄した。得られたL-HPC含水ゲルシートを25%グリセリン水溶液に30秒間浸漬後、乾燥してL-HPC乾燥フィルムを作製した。市販のインクジェットプリンタのインクカートリッジを洗浄し、食用青色1号溶液を詰めて、L-HPC乾燥フィルムに印刷した。

【結果】結晶セルロースを含有しないL-HPC乾燥フィルムでは、インクジェット印刷時に印刷ムラが発生したが、結晶セルロースを添加することで鮮明に印刷することができた。

3-4-18

旨味ペプチドを用いた医薬品の苦味マスキング効果

○小島 穂菜美、森本 栞、奥野 敬義、原口 珠実、吉田 都、内田 享弘

(武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座)

The bitterness suppressing effect of umami peptides on medicines

○Honami Kojima, Shiori Morimoto, Takayoshi Okuno, Tamami Haraguchi, Miyako Yoshida, Takahiro Uchida

(Mukogawa Women's University)

【目的】大豆由来旨味ペプチドであるGlu-Glu、Glu-Asp、Glu-Serは、サリシンによる苦味受容体のシグナル伝達を抑制することが細胞実験により明らかにされている。本研究ではこれらの旨味ペプチドによる医薬品の苦味マスキング効果について、味覚センサおよびヒト官能試験により評価することを目的とした。

【方法】苦味を呈する医薬品としてジフェンヒドラミン塩酸塩 (DPH)、ドネペジル塩酸塩 (DNP) を用いた。苦味抑制評価の対象として、アミノ酸20種とペプチド5種を用いた。苦味評価には、味認識装置SA402B (以下、味覚センサ) による測定とヒト官能試験を実施した。DPHまたはDNP 0.5mMに各種アミノ酸またはペプチド (最終濃度として0.001 ~ 5.0mM) を混合した試料を味覚センサで測定した。ヒト官能試験の測定試料は、DPH 0.5mMに各種アミノ酸またはペプチド (最終濃度として0.5 ~ 5.0mM) を混合した試料とした。

【結果・考察】味覚センサ測定より、DPHまたはDNPの味覚センサ出力値は、0.01mM以上のGlu、Asp、Glu-Glu、Glu-Asp、Glu-Ser、Asp-Aspにより有意に抑制された。また、ヒト官能試験よりDPH 0.5mMの苦味強度は約 τ^2 であることが明らかになり、この苦味強度はGlu、Asp、Glu-Glu、Glu-Asp、Glu-Ser、Asp-Aspにより有意に抑制された。味覚センサ測定結果とヒト官能試験の結果には有意な相関が認められた。以上より、苦味受容体阻害作用が報告されていた旨味ペプチド (Glu-Glu、Glu-Asp、Glu-Ser) とAsp-Aspは実際に医薬品の苦味を抑制することが味覚センサ測定、ヒト官能試験により明らかになった。これらの旨味ペプチドは医薬品の苦味マスキング剤として応用可能であることが考えられた。

3-4-19

小児用必須医薬品の苦味と物性の相関性評価

○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)

Evaluation of the correlation between the bitterness and physicochemical properties on essential medicines for children

○Tamami Haraguchi, Honami Kojima, Miyako Yoshida, Takahiro Uchida
(Mukogawa Women's University)

【背景・目的】小児の服薬アドヒアランス向上のために薬物の苦味マスキングは不可欠である。本研究ではWHO発行の小児用必須医薬品モデルリスト掲載の経口医薬品を対象として、その苦味を味覚センサを用いて評価し、苦味と物性の相関性について探索することを目的とした。

【方法】対象薬物として、アミトリプチリン塩酸塩、カルバマゼピン、ドキシサイクリン、フルコナゾール、葉酸、フロセミド、イブプロフェン、メトロニダゾール、ニトロフラントイン、フェニトイン、プロプラノロール塩酸塩、スピロラクトン等を用いた。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を使用し、塩基性の苦味に応答するBT0膜、AN0膜、酸性の苦味、収斂味に反応するC00膜、AE1膜を用いて各薬物 (0.01, 0.03, 0.1 mM) のセンサ膜応答を評価した。薬物の物性として、溶解性の指標にはBCS分類に用いられるDose number (Do) を、脂溶性の指標にはLogPを用いた。

【結果】味覚センサ測定の結果、アミトリプチリン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩はAN0膜、BT0膜、フロセミドはC00膜に濃度依存的に反応した。アミトリプチリン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩のDoは各々1以下、LogPは2以上であった。一方、フロセミドのDoは1より大きく、そのLogPは1未満であった。各薬物の各センサ反応とDoとの間には相関が認められなかった。塩基性苦味膜反応とLogPの間には正の相関傾向が認められたが、酸性苦味膜反応とLogPの間には相関が認められなかった。以上より、薬物の脂溶性は塩基性の苦味に影響を及ぼす因子の一つであることが予測された。

3-5-01

VEGF/NGF mimicな核酸アナログCOA-CIを認識、輸送する輸送担体の同定

○宮内 正二¹、増田 雅行^{1,2}、杉尾 和昭^{1,2}、佐々木 将太郎¹、下野 和実³、榊原 紀和⁴、
小西 良士⁵、塚本 郁子⁵

(¹東邦大学 薬学部、²東邦大学 佐倉病院、³崇城大学 薬学部、⁴徳島文理大学 薬学部、
⁵香川大学大学院 医学研究科)

Clarification of a transporter involved in the uptake of a novel VEGF/NGF mimic nucleoside analogue COA-CI

○Seiji Miyauchi¹, Masayuki Masuda^{1,2}, Kazuaki Sugio^{1,2}, Shotaro Sasaki¹, Kazumi Shiono³,
Norikazu Sakakibara⁴, Ryoji Konishi⁵, Ikuko Tsukamoto⁵

(¹Toho University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Toho University, Sakura Medical Center, ³Sojo University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ⁴Tokushima Bunri University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ⁵Kagawa University, School of Medicine)

【目的】近年、塚本らは、血管新生促進作用、神経保護栄養作用、細胞保護栄養作用等、多彩な薬理作用を有する核酸アナログCOA-CIを創成した。様々な臓器において多彩な薬理作用を示すが、COA-CIがどのような機構で組織に移行しているかは明らかにされていない。そこで、本研究では、比較的ブロードな基質認識性を示す濃縮型核酸輸送担体 (CNT3) がCOA-CIの組織移行性に関与するという作業仮説を立て、その仮説を検証したので、その結果を報告する。【方法】アフリカツメガエル卵母細胞を用いたヒトCNT3発現系を構築し、³H-uridineを用いてCNT3に対する阻害効果を検討した。更に、電気生理学的手法 (二電極電位固定法) により基質輸送に伴う、内向き誘起電流により輸送活性を見積もった。【結果・考察】CNT3発現卵母細胞におけるuridineの取り込みは、Na⁺依存性を示し、1mMの様々な核酸により顕著に阻害された。COA-CIも濃度依存的にuridineの取り込みを阻害し、COA-CIの阻害定数は、約5 mMと算出された。CNT3はCOA-CIを親和性が低いながらも認識していることが示された。更に、様々な核酸およびCOA-CIは、CNT3を介した基質輸送に伴った誘起電流を引き起こしたことから、COA-CIはCNT3によって認識、輸送されることが明らかとなった。これらの知見より、CNT3はCOA-CIの組織分布を担う輸送担体の一つであることが示され、CNT3の局在する組織におけるCOA-CIの薬理効果におけるCNT3の重要性が示唆された。現在、他のCNTアイソフォームを介した輸送活性の検討を行い、これらアイソフォームがCOA-CIの組織移行に関与するかを解明中である。これらの結果を合わせて報告する。

3-5-02

テアニンの製剤に含有される成分によるテアニンの消化管吸収増大機構の解明

○佐藤 夕紀¹、山口 和奎¹、小川 美香子¹、武隈 洋¹、足立 知基²、櫻田 剛史²、
中川 公太²、本城 政稔²、菅原 満¹

(¹北海道大学大学院薬学研究院、²株式会社FANCL)

Increase of intestinal absorption of theanine by the component in commercial formulation

○Yuki Sato¹, Kazuki Yamaguchi¹, Mikako Ogawa¹, Yoh Takekuma¹, Tomoki Adachi²,
Tsuyoshi Sakurada², Kota Nakagawa², Masatoshi Honjo², Mitsuru Sugawara¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, ²FANCL Corporation)

【目的】緑茶等に含まれるテアニンは、リラクゼーション効果などで注目を集めている機能性食品成分である。過去の検討で、市販製剤において生体に良い効果をもたらすと期待して添加されている成分がテアニンの吸収に与える影響を評価したところ、それらの成分によりテアニンの吸収が増大することが明らかとなった。この機構を明らかにすることができれば、テアニン以外の様々な薬物の吸収を増大させることが出来る可能性がある。そこで本研究では、このテアニンの消化管吸収増大機構を明らかにすることを目的として種々検討した。【方法】テアニンと添加成分との混合物をWistarラットへ経口投与後、血漿中濃度をHPLCにより定量し、薬物動態学的パラメータを算出した。また、吸収が増大した要因として腸管血流量の関与が考えられたため、腸管血流量を評価する系を構築した。【結果・考察】テアニン原末単独群と比較してテアニン以外の成分との併用群では、吸収初期にテアニンの血漿中濃度が上昇し、その吸収量は有意に増大した。この吸収増大の要因として、テアニン以外の成分の一つとして配合したヒハツ抽出物に含まれるピペリンの関与が考えられた。そこで、この成分が腸管血流量に与える影響を評価するため、蛍光物質であるインドシアニングリーンを用いた腸管血流量の評価系を構築した。血流量を増大させるとの報告があるピペリンをラット腸管内に投与したところ、腸管血流量の増大が認められた。また、テアニン以外の成分を投与しても、腸管血流量が増大する傾向が見られた。以上のことから、テアニン以外の成分は腸管血流量を増大させ、テアニンの吸収を増大させていることが示された。

3-5-03

河内晩柑成分ヘプタメトキシフラボンの腸管吸収に関する漢方薬成分としての検討

金本 章愛¹、山内 理穂¹、近藤 裕希¹、堅田 知宏¹、戸田 弘之¹、奥山 聡²、
古川 美子²、○水間 俊¹

(¹松山大学 薬学部 薬剤学研究室、²松山大学 薬学部 薬理学研究室)

Intestinal absorption of heptamethoxyflavone (HMF) contained in Kawachibankan: a study on HMF as a constituent of Kampo medicine

Akie Kanamoto¹, Riho Yamauchi¹, Yuuki Kondo¹, Tomohiro Katata¹, Hiroyuki Toda¹,
Satoshi Okuyama², Yoshiko Furukawa², ○Takashi Mizuma¹

(¹Department of Pharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University, ²Department of Pharmaceutical Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University)

【目的】脳に対する生理活性作用を持つ3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (HMF) の腸管吸収性は、空腸よりも回腸の方が高く、またCYPs及びP-gpの阻害薬により増大し、その増大効果は空腸>回腸であった。このことから、空腸では主にCYPによる代謝、回腸では主にP-gpによる排出が吸収を抑制していることを報告した。そこで、本研究では、複数の成分を含む漢方薬に含まれるHMFという観点から検討し、経口投与の有意性について考察した。

【方法】Wistar系雄性ラット(9週齢)より空腸および回腸の各10cmを摘出し、反転腸管法にて吸収実験を行った。漢方薬は、HMF含有の六君子湯エキス顆粒(ツムラ)を使用し、HMF溶液に添加した。さらに、吸収率の異なった薬物の吸収実験により吸収クリアランス(CLabs)を算出し、CLabs—吸収率の関係式にてHMFの吸収率を予測した。HMF定量は逆相HPLC-UV法にて行った。

【結果・考察】六君子湯1%共存下におけるHMFのCLabsは、空腸では約2倍へと上昇した。一方、回腸では顕著なCLabsの上昇は見られず、六君子湯成分にはHMFの吸収増大効果があるものの、吸収部位差が存在した。さらに、六君子湯10%共存下におけるCLabsは、1%の場合よりも低い値となったものの、溶解HMF濃度の実測値にて補正したところ、六君子湯1%の場合に比べて、より高い値となった。また、得られた関係式から、1%六君子湯によるHMFの経口投与は約90%以上の吸収率が期待できることが示され、HMFの腸管吸収における漢方薬成分としての有意性が示された。

3-5-04

剤形の異なる経口投与製剤間(錠剤とシームレスカプセル剤)の 生物学的同等性評価：吸収に関する薬物濃度の重要性

○片岡 誠¹、陰山 貴斗¹、小山 智之²、足立 卓彦²、南 景子¹、東野 晴輝¹、
山下 伸二¹

(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²森下仁丹(株) ヘルスケア事業本部)

In vitro evaluation of bioequivalence for different oral dosage forms

○Makoto Kataoka¹, Takato Kageyama¹, Tomoyuki Koyama², Takuhiko Adachi², Keiko Minami¹,
Haruki Higashino¹, Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Morishita Jintan Co., Ltd.)

【目的】ソフトカプセル等の油脂基剤含有製剤の溶出試験の結果には、真の薬物溶出ではなく、薬物の製剤基剤(油脂)と試験液間の分配性が大きく影響していると考えられる。本研究では、油脂基剤含有製剤(試験製剤:シームレスカプセル)と固形製剤(標準製剤:錠剤)間の生物学的同等性(BE)試験を通じて、各製剤からの溶出挙動と経口吸収性との関係について考察した。【方法】Cilostazol (CTZ) と nilvadipine (NVP) をモデル薬物とし、種々の条件下で各製剤からの溶出挙動をパドル法により評価した。また *in vivo* での薬物溶解/膜透過過程を反映した dissolution/permeation system (D/Pシステム) を用いて、管腔側での溶解と漿膜側への膜透過過程を評価した。【結果・考察】パドル法を用いた溶出試験では、CTZ および NVP 製剤ともに溶出挙動の類似性は認められなかった。一方 D/P システムにおいては、CTZ の溶出と膜透過に両製剤間で顕著な差は認められなかったのに対し、NVP では試験製剤からの溶出率は標準製剤の 1/6、膜透過率は 1/3 程度であった。溶解と膜透過に認められた差の違いは、標準製剤が固体分散体であるため溶解濃度の正確な測定が困難であるのに加えて、実際に膜透過に関する薬物濃度の比が 1/3 程度であったためと考えられた。さらに膜透過率から算出された標準製剤からの吸収率 (67%) に対する試験製剤からの吸収率 (44%) の比は 0.65 であった。BE 試験の結果、CTZ 製剤は同等と判定されたものの、NVP 製剤は非同等 (AUC 比 (試験/標準): 0.68) となり、D/P システムの結果と一致した。以上のことから、BE を予測する際には、溶出挙動のみでなく、実際に吸収に関する薬物濃度推移を評価することが重要と考えられた。

3-5-05

薬物の溶解に依存しない吸収メカニズムを基盤とする薬物吸収改善方法の開発

○木村 峻輔¹、西村 英里香¹、坂田 詩織¹、坂根 稔康²、喜里山 暁子¹

(¹同志社女子大学 薬学部、²神戸薬科大学)

Development of the systemic delivery system based on a new drug transport mechanism independent of solubility

○Shunsuke Kimura¹, Erika Nishimura¹, Shiori Sakata¹, Toshiyasu Sakane², Akiko Kiriya¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts,
²Kobe Pharmaceutical University)

【背景】難水溶性薬物の吸収改善を目的とする溶解性改善は、医薬品開発における重要な課題である。一方で、溶解性改善が吸収性改善に結びつかないケースもあり、従来の戦略にも限界があることが示唆される。我々はこれまでに水への溶解に依存しない非晶質固体粒子が直接関与するクルクミンの新規粘膜吸収メカニズムを見出した。本研究では同じメカニズムで透過する別の薬物として、フロセミド (FUR) を用いた。 *in vitro* 実験系を用いて、その吸収メカニズムを確認するとともに、新規吸収メカニズムの有用性を活かせる投与方法として経肺投与に注目し、消化管吸収との比較検討を行った。【方法】FUR 非晶質製剤は高分子との混合ボール粉砕にて作製した。MDCK 細胞膜および脂質人工膜を用い、FUR の *in vitro* 膜透過性を評価した。FUR の *in vivo* 吸収性評価は、Wistar 系雄性ラットに各種製剤投与後の血漿中濃度を測定し、各薬物動態学的パラメータを算出した。【結果】MDCK 細胞層透過実験では、溶液製剤よりも粉末、特に非晶質製剤からの膜透過量が顕著に高い結果が得られた。また、脂質人工膜透過実験の結果、全く水が存在しない条件における粉末からの透過量が溶液に比べて良好であった。これらの知見より、FUR は溶解に依存しない吸収メカニズムで生体膜を透過することを確認することができた。次に、FUR の非晶質製剤の *in vivo* 経肺吸収を検討した結果、生物学的利用率はほぼ 100% であった。新規吸収メカニズムで生体膜を透過する薬物の *in vivo* 吸収性を改善する方法として、非晶質粉末製剤の経肺投与が有用であることが明らかとなった。

3-5-06

金属イオンによるNa⁺依存性クエン酸トランスポーターの輸送活性調節機構

○西村 春香¹、結城 綾子¹、後藤 真耶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)

Metal Ions Regulate the Transport Activity of Na⁺-Dependent Citrate Transporter

○Haruka Nishimura¹, Ayako Yuki¹, Maya Goto¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharmaceutical sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization, ³Research Center for Drug Discovery and Development, Ritsumeikan University)

【目的】クエン酸は、脂肪酸やコレステロールの炭素源であり、代謝エネルギー産生における基質にもなることから、肝臓におけるTCA中間体の中でも中心的な役割を担っている。一方、Fe³⁺ や Zn²⁺ は生理機能を正常に維持する上で必要不可欠な金属イオンである。肝臓は鉄の輸送と貯蔵を調節する中心臓器であり、Fe³⁺ が HepG2 細胞においてグルコーストランスポーターやインスリン受容体の発現を調節することが報告されている。本研究では、NaCTを介したクエン酸輸送に対するFe³⁺ やZn²⁺ などの重金属イオンの活性調節機構に関して、NaCT を発現している HepG2 細胞を用いて検討した。【方法】HepG2は、定法に従い10%FBS含有DMEM で継代培養したものを実験に供した。HepG2 におけるNa⁺依存性クエン酸輸送活性は、重金属イオン(Fe³⁺、Zn²⁺、Al³⁺)存在・非存在下、[14C]クエン酸を用いて定法に従い検討した。【結果・考察】HepG2 細胞においては NaCT を介した Na⁺依存性 [14C] クエン酸の輸送が認められた。Fe³⁺、Al³⁺存在下 [14C] クエン酸のHepG2への取り込みは、顕著に増大したが、Na⁺依存性はほとんど消失した。一方、Zn²⁺存在下においては、[14C]クエン酸取り込みの上昇は認められなかった。現在、Fe³⁺-クエン酸錯体形成とHepG2輸送に関して、細胞内へのFe³⁺輸送を指標として検討中である。

3-5-07

HepG2細胞におけるNa⁺依存性クエン酸トランスポーターの活性調節機構

○結城 綾子¹、西村 春香¹、後藤 真耶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立命館創薬科学研究センター)

Regulation Mechanism of Na⁺-Dependent Citrate Transporter in HepG2 Cell

○Ayako Yuki¹, Haruka Nishimura¹, Maya Goto¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization, ³Research Center for Drug Discovery and Development, Ritsumeikan University)

【目的】クエン酸は、脂肪酸やコレステロールの炭素源であり、代謝エネルギー産生における基質にもなることから、肝臓におけるTCA中間体の中でも中心的な役割を担っている。また、クエン酸は解糖系の抑制作用、糖新生の促進作用を有することも明らかとなっており、様々な代謝経路への関与が示唆されている。ヒト血漿中のクエン酸 (~135 μmol/L) の約85%は肝臓において処理されることが報告されていることから、血漿中から肝細胞内へのクエン酸輸送に関わるNa⁺依存性クエン酸トランスポーター (NaCT/SLC13A3) の輸送活性調節機構の解明は重要である。本研究では、NaCTを介したクエン酸輸送に対する protein kinase C (PKC) による制御機構に関して NaCT を発現している HepG2 細胞を用いて検討した。【方法】HepG2は、定法に従い10%FBS含有DMEM で継代培養したものを実験に供した。HepG2 におけるNa⁺依存性クエン酸輸送活性は、PKC 活性化剤 (PMA) 存在・非存在下、[14C]クエン酸を用いて定法に従い検討した。【結果・考察】Na⁺依存性 [14C] クエン酸の輸送は、PMA濃度依存的、時間依存的に有意に低下した。速度論的な解析の結果、PMAによる輸送活性の低下はV_{max}値の低下に由来し、K_m 値には変化が認められなかった。また、この輸送活性の低下は、PKC阻害剤処理により回復した。以上の結果により、HepG2に発現しているNaCTの輸送活性はPKCにより制御されていることが明らかとなった。

3-5-08

レプチンの全身吸収および脳移行性を高める細胞膜透過ペプチド併用経鼻投与法の有用性評価

○藤原 由衣、奥村 遥、湯浅 瑛代、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)

Intranasal Coadministration Strategy with Cell-Penetrating Peptides to Facilitate Systemic Absorption and Brain Delivery of Leptin

○Yui Fujiwara, Haruka Okumura, Teruyo Yuasa, Noriyasu Kamei, Mariko Takeda-Morishita
(Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

レプチンは、脳の視床下部に作用して摂食やエネルギー代謝を制御するタンパク質である。レプチンを肥満患者に投与し、血中や脳内のレプチン濃度を適切に調節することにより抗肥満効果が得られることが期待される。本研究室ではこれまでに、細胞膜透過ペプチド (Cell-penetrating peptides: CPPs) を物理混合することにより、ペプチドやタンパク質薬物の消化管や鼻粘膜から全身への吸収性や、経鼻投与を介した直接的な脳送達効率を飛躍的に向上できることを見出してきた。そこで本研究では、CPPsの併用投与戦略を応用することにより、レプチンの血中および脳への移行性を増大することを試みた。

Hirai法による外科処置をしたSprague-Dawley系雄性ラットに、マウスレプチン (0.1 mg/kg) を単独あるいはL-penetratin (2.0 mM) と併用経鼻投与 (両鼻腔で計20 μ L) した後、血漿中濃度を測定した結果、L-penetratin併用投与時にレプチンの全身吸収性が顕著に増大することが明らかになった。また、レプチン皮下投与後の結果と比較した結果、経鼻投与後のレプチンのバイオアベイラビリティはL-penetratinの併用により42.7%まで上昇することが明らかになった。さらに、投与15分後に脳を摘出し、各部位におけるレプチン濃度を測定した結果、投与部位である鼻腔に近い嗅球や、摂食調節に関わる視床下部において、レプチン濃度の上昇が認められた。本研究の結果より、CPPs物理混合法が、経鼻投与後のレプチンの全身吸収および脳移行性を向上させる有用な戦略になりうることが示唆された。

3-5-09

鼻腔内投与後の脳への薬物移行：薬物物性と投与剤形との関係

○田中 晶子^{1,2}、井上 大輔³、古林 呂之³、勝見 英正¹、坂根 稔康²、山本 昌¹
(¹京都薬科大学 薬剤学分野、²神戸薬科大学 製剤学研究室、³就実大学 薬学部)

Evaluation of direct drugs transport through nose to brain: The relation with physicochemical property of the drug and applied dosage forms

○Akiko Tanaka^{1,2}, Daisuke Inoue³, Tomoyuki Furubayashi³, Hidemasa Katsumi¹,
Toshiyasu Sakane², Akira Yamamoto¹

(¹Kyoto Pharmaceutical University, ²Kobe Pharmaceutical University, ³Shujitsu University)

【目的】現在、脳疾患に対する医薬品開発を行う際の課題の一つは、薬物の脳への移行性である。血液と脳の間には血液-脳関門が存在するため、静脈内投与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。簡便で、非侵襲的な鼻腔内投与によって、脳への薬物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・溶解性の異なる低分子モデル薬物を選択し、鼻腔内投与後の薬物の脳移行性と薬物の物性及び剤形 (溶液あるいは粉末) との関係と比較・評価した。

【方法】モデル薬物として、antipyrine (ANP), atenolol (ATL), norfloxacin (NFX) を選択した。各モデル薬物の溶液をマウスに静脈内投与または、溶液あるいは粉末を鼻腔内投与し、5分後の血漿中濃度と脳内濃度を測定した。

【結果】いずれのモデル薬物においても、静脈内投与時と比較して、鼻腔内投与時の脳移行性が高いことが明らかになった。高い膜透過性と高い溶解度を示す ANP に関しては、相対的に全身循環を介した脳移行の寄与が大きく、溶液と粉末で鼻腔内投与後の脳移行性に相違は観察されなかった。一方、低い膜透過性、高い溶解度を示す ATL は、粉末製剤の鼻腔内投与により、また、低い溶解度を示す NFX は溶液製剤の鼻腔内投与により、効率よく脳へ薬物送達可能であることが示された。鼻腔から脳への薬物の直接移行を高めるためには、個々の薬物の物性に応じた最適な剤形があることが示唆された。

3-5-10

イオン液体を用いた片頭痛治療薬Sumatriptanの経皮吸収製剤の開発

○林 実茄¹、勝見 英正¹、田中 晶子¹、阿部 美幸¹、小西 敦子²、武上 茂彦²、
北出 達也²、森下 将輝¹、山本 昌¹

(¹京都薬科大学 薬剤学分野、²京都薬科大学 薬品分析学分野)

Transdermal delivery of sumatriptan using ionic liquid for the treatment of migraine

○Mika Hayashi¹, Hidemasa Katsumi¹, Akiko Tanaka¹, Miyuki Abe¹, Atsuko Konishi²,
Shigehiko Takegami², Tastuya Kitade², Masaki Morishita¹, Akira Yamamoto¹

(¹Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, ²Department of Analytical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University)

【目的】Sumatriptan (STP) は片頭痛の治療薬として汎用されている。STP は臨床上、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く使用性に難点があるなど、未だ様々な欠点を有することから、STP を効率的かつ簡便に投与可能な DDS の開発が望まれる。そこで本研究では投与が簡便な経皮投与に着目し、イオン液体 (IL) の利用による STP の経皮吸収製剤化を試みた。

【方法】本研究では、IL と油脂性基剤の流動パラフィンを混合した IL 軟膏、比較対照の IL+PBS 溶液、PBS 溶液を用いて STP を投与した。溶解性試験：各種溶液に過剰量の STP を加え、濾過後 STP 濃度を測定した。

In vitro 皮膚透過実験：フランツ型拡散セルを用いて STP のラット皮膚透過性を評価した。*In vivo* 経皮吸収実験：ラット皮膚に各種溶液を投与し、血漿中 STP 濃度を測定した。さらに水分蒸散量 (TEWL) 値を指標に皮膚刺激性を評価した。

【結果・考察】流動パラフィンへの STP の溶解度は IL の添加により著しく改善された。さらに、NMR 分析の結果、STP と IL は会合体を形成する可能性が示された。STP の *in vitro* 皮膚透過性は、IL 軟膏、IL+PBS、PBS 溶液の順に高くなり、*in vivo* 経皮吸収性も同様の結果が得られた。また、IL 軟膏投与後の TEWL 値は未処置群と同等の値を示し、顕著な皮膚刺激性は認められなかった。以上の結果より、IL を利用することにより STP の経皮吸収製剤化及び経皮吸収性が改善可能であることが示された。

3-6-01

マイクロリアクタを用いた脂質-高分子複合ナノ粒子の超極小・単分散化

○鈴木 亮佑、岸本 修一、福島 昭二

(神戸学院大学 薬学部)

Development of ultrasmall and monodisperse lipid-polymer hybrid nanoparticles using microreactor-based device.

○Ryosuke Suzuki, Shuichi Kishimoto, Shoji Fukushima

(School of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

【目的】がんナノ化学療法においてナノキャリアの粒子径は重要な因子の一つである。当研究室では粒子径制御が容易な脂質-高分子複合ナノ粒子 (LPN) を開発している。これまでに、40 nmからなる3,4,5-Trimethoxy-trans-stilbene (TMS) 搭載LPNは100 nmよりもIC50値が小さいことを明らかにしている。本発表は極めて高い効率で混合するマイクロリアクタを中核とした超極小LPNの単分散化を目的とした。

【方法】生分解性高分子である乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) を主とするアセトン溶液をクロスコネクタによってPEG化脂質緩衝液溶液と合流させ、マイクロリアクタで直ちに混合するシステムを作成した。出口から流出した混液を適当な容器にとり、大気圧下しんとうによりアセトンを除去した。本法を軸に諸条件の最適化を行った。

【結果・考察】カルボキシ末端PLGAにおいて、分子量が低く、かつ合計流速が速いほど小さなLPNを生成した。最小粒子径は30 (PDI 0.20)だった。pH 6.0クエン酸緩衝液および1-palmitoyl-2-oleoylphosphatidylcholine (POPC) 添加アセトン溶液はTMS搭載時でもPDIを0.09にまで減少させた。しんとう時スケール5-50 mLにおける物性は同一だった。カルボキシ・エステル両末端PLGAはそれぞれクエン酸緩衝液、リン酸緩衝液 (80 nm, 同0.06) で最小LPNを形成した。いずれもPBSでの希釈・限外ろ過による物性の変化はないか最小限だった。以上より、マイクロリアクタおよび諸条件の最適化によって最小で30 nmかつ単分散の基準となるPDI 0.1からなるLPNの構築に成功した。本システムは極めて低いコストで導入が可能であり、LPN以外の用途にも幅広く応用が可能であると考えられる。

3-6-02

逆標的化DDS戦略を利用した自己免疫疾患治療

○清水 広介^{1,2}、阿形 寿規²、後藤 峻吾²、高杉 昇平²、成田 雄大²、奥 直人²

(¹浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 分子病態イメージング研究室、
²静岡県立大学大学院 薬学研究院 医薬生命化学講座)

Application of reverse targeting DDS to the treatment of autoimmune diseases

○Kosuke Shimizu^{1,2}, Kazuki Agata², Shungo Goto², Shohei Takasugi², Yudai Narita², Naoto Oku²

(¹Department of Molecular Imaging, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, ²Department of Medical Biochemistry, Graduate Division of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

自己免疫疾患は、自己抗原に対する過剰な免疫反応により臓器機能不全が引き起こされる疾患であり、その治療法の開発は、アンメットメディカルニーズにもなっている。一方我々はこれまでに、免疫抗原を表面修飾したリポソームを薬物キャリアとして用いることで、抗原特異的な免疫反応を抑制できることを明らかとしてきており、そのDDS戦略を逆標的化DDSとして提唱してきた。本研究は自己抗原修飾リポソームを用いた逆標的化DDSにより、自己免疫疾患治療を行うことを目的としている。

自己免疫疾患モデルとしては、多発性硬化症様の症状を示す実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いた。EAE誘導のための自己抗原には、神経軸索のミエリン鞘を構成する成分であるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) の部分ペプチド (MOG₃₅₋₅₅) を用いた。一方で逆標的化DDSの薬物キャリアとして、MOG₃₅₋₅₅ペプチドを表面修飾したリポソーム (MOG-Lip) を調製し、ドキソルビシン (DOX) 内封製剤 (MOG-LipDOX) を開発した。MOG-LipDOXの免疫抗原性を、抗MOG抗体への親和性で評価したところ、リポソームのMOG修飾により、抗MOG抗体に特異的に結合することが示された。最後に、臨床症状が見られ始めたEAEマウスにMOG-LipDOXを尾静脈内投与し、その後の臨床グレードの増減を確認したところ、MOG-LipDOX投与により臨床症状の悪化が有意に抑制されることが明らかとなった。以上の結果から、自己抗原修飾リポソームを用いた逆標的化DDS戦略は、自己免疫疾患治療において有用であることが示された。

3-6-03

一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の抗炎症作用機序の解明と急性膵炎治療への応用

○田口 和明^{1,2}、永尾 紗理³、前田 仁志³、酒井 宏水⁴、山崎 啓之¹、丸山 徹³、
小田切 優樹¹

(¹崇城大学 薬学部、²慶應義塾大学 薬学部、³熊本大学 薬学部、⁴奈良県立医科大学)

Anti-inflammatory mechanism of carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles and its application for acute pancreatitis

○Kazuaki Taguchi^{1,2}, Saori Nagao³, Hitoshi Maeda³, Hiromi Sakai⁴, Keishi Yamasaki¹,
Toru Maruyama³, Masaki Otagiri¹

(¹Sojo University, ²Keio University, ³Kumamoto University, ⁴Nara Medical University)

【目的】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) は新規CO供与体であり、抗炎症作用を介して炎症性疾患に対して顕著な治療効果を発揮する。本研究では、CO-HbVの抗炎症作用機序の解明と炎症性疾患の1つである急性膵炎モデルマウスに対する治療効果について検証した。【方法】急性膵炎モデルマウスは、C57BL/6NマウスにセルレインとLPSを腹腔内投与することで作製した。セルレイン投与開始30分後に生理食塩水、HbV (1,000 mg Hb/kg)、CO-HbV (1,000 mg Hb/kg) を尾静脈内単回投与し、投与開始12時間後に各サンプルを回収した。【結果および考察】生理食塩水およびHbV投与群においては、血中アミラーゼ・リパーゼの上昇および膵組織傷害を示したが、CO-HbV投与群ではこれらの急性膵炎の症状を改善した。さらにCO-HbV投与は、膵組織への好中球の浸潤と炎症性サイトカイン産生を抑制し、抗炎症性サイトカインの産生を促進していた。興味深いことに、CO-HbVは膵臓におけるマクロファージの極性を炎症抑制型マクロファージであるM2様に変動させており、マクロファージ様細胞株であるRAW264.7細胞を用いたin vitroの検討においても同様の結果を示した。従って、CO-HbVはマクロファージの極性をM2様マクロファージに傾けることにより抗炎症効果を発揮し、急性膵炎に対し治療効果を示したと考えられた。

3-6-04

新規腫瘍DDSキャリアである共有結合型アルブミンナノ粒子の有用性評価

○木下 遼¹、異島 優²、渡邊 博志¹、清水 太郎²、石田 竜弘²、小田切 優樹³、丸山 徹¹

(¹熊本大学大学院 薬学教育部、²徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野、³崇城大学 薬学部)

Usefulness evaluation of a novel tumor DDS carrier, covalent albumin nanoparticle covalent

○Ryo Kinoshita¹, Yu Ishima², Hiroshi Watanabe¹, Taro Shimizu², Ishida Tatsuhiro², Otagiri Masaki³, Toru Maruyama¹

(¹Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,

²Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University)

【目的】優れた血中滞留性と高い腫瘍移行性を示すアルブミンは腫瘍へのDDSにおいて有望なキャリアとなり、実際にアルブミンナノ粒子結合型の抗がん剤であるAbraxane[®]が臨床でも用いられている。しかし、Abraxane[®]の場合は非共有結合によりナノ粒子化された製剤のため、生体内に投与後、循環血中において粒子は崩壊し、アルブミン単量体(HSA_m)としての挙動を示すため、高分子キャリアの腫瘍DDSの基盤となるEPR効果の恩恵は受けにくい。そこで、我々はアルブミンの特性を保持しつつ、ナノ粒子としての挙動を示し、EPR効果を効率的に応用可能な共有結合型アルブミンナノ粒子(HSA_np)を調整し、そのキャリアとしての有用性を評価した。**【方法】**HSA_npについては、アルブミン分子間のジスルフィド結合を形成させることで調整した。また、HSA_npのキャリアとしての有用性を評価すべく、がん細胞における細胞内取り込み並びに、担がんマウスにおける体内分布の評価を行った。**【結果および考察】**脱溶媒和法により調整したHSA_npは、優れた物理化学的安定性を示し、Abraxane[®]と比較して、生体内においても安定な粒子としての挙動を取ることが示唆された。また、興味深いことに、細胞内取り込みの評価においては、HSA_npでは、HSA_mと比較して高い細胞内移行性を示した。この結果を反映し、アポトーシス誘導作用を有する一酸化窒素を搭載したHSA_npでは高い細胞障害性を発揮した。さらに、担がんマウスにおいてもHSA_npの高い腫瘍移行性が確認された。今回の検討から、共有結合型のHSA_npは腫瘍への優れたDDSキャリアとなることが期待される。

3-6-05

メラノーマ自然転移モデルを用いた自己血清エクソソーム製剤に関する検討

○櫛川 舞、西中川 拓也、安河内 (川久保) 友世、中島 学

(福岡大学 薬学部 免疫・分子治療学)

Delivery of siRNA used by exosomes derived from autologous serum for melanoma lung metastasis

○Mai Hazekawa, Takuya Nishinakagawa, Tomoyo Kawakubo-Yasukochi, Manabu Nakashima
(Dept. Immuno. Mol. Pharm., Fac. Pharm., Fukuoka Univ)

【目的】近年の研究で、癌細胞が転移する過程で、エクソソームが転移先臓器への指向性を規定している可能性が示されている。そこで、本研究では、癌転移を制御する自己血清由来エクソソームを用い、siRNA導入エクソソーム製剤を調製し、肺転移に対する効果を検討することを目的とした。**【方法】**メラノーマ自然転移モデルの作製：マウスメラノーマ細胞株B16/BL6を6週齢雌性C57BL/6マウスの皮下に 2×10^5 個移植し、28日後に腫瘍切除を行い、さらに14日後に開胸し、肺転移コロニー数を評価した。自己血清エクソソームの体内分布：担癌マウスより0, 3, 7, 10, 14日後に採血し、その血清からエクソソーム抽出キットを使用してエクソソームを抽出した。ICG標識エクソソームを用いて、分子イメージング装置を用い、各種臓器への集積性を評価した。自己血清エクソソーム製剤の調製：siRNAは血清由来エクソソームに導入試薬を使用して導入した。*In vivo*評価には、腫瘍切除後に投与を開始し、14日間腹腔内投与した。**【結果・考察】**血清由来エクソソームは、担癌期間の長いマウス血清由来のエクソソームほど各種臓器への蓄積量が高いことがわかり、接着因子の発現量が高いことが明らかとなった。さらに、メラノーマ自然転移モデルにおける自己血清エクソソーム製剤投与群の肺転移コロニー数は、コントロール群と比較して有意に減少した。本研究により、担癌マウスの血清由来エクソソームの体内動態および本製剤のがん転移抑制効果が明らかとなった。

3-6-06

外部磁場を利用した組織選択的細胞送達に向けた磁性化間葉系幹細胞の作製

○大庭 健¹、平岡 芹菜¹、松田 浩司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)

Preparation of magnetic mesenchymal stem cells for tissue-selective cell delivery using a magnetic field

○Takeshi Ohba¹, Serina Hiraoka¹, Koji Matsuda¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan-Global Innovation Research Organization, ³Research Center for Drug Discovery and Development, Ritsumeikan University)

【目的】間葉系幹細胞 (MSC) は、患者本人の脂肪や骨髄などから単離することが可能な体性幹細胞であり、液性因子の分泌を通して損傷組織の修復作用や抗炎症作用を発揮する。そのため、MSCは再生医療への応用が期待されているが、MSCによる治療効果を十分に得るためには、MSCを疾患部位へ効率的に送達する技術が必要である。本研究では、外部磁場を利用したMSCの組織選択的送達法の開発を目指し、磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体を用いた磁性化MSCの作製を行い、磁場存在下における磁性化MSCの接着効率を評価した。

【方法】磁性ナノ粒子を内封した負電荷リポソームとアテロコラーゲンの複合体をヒトMSC株UE7T-13に添加し、磁場存在下で一定時間インキュベートした後、細胞中リポソーム量を測定した。また、UE7T-13細胞と複合体をインキュベートした後、50% FBS存在下において細胞表面あるいは細胞内に残存しているリポソーム量を経時的に測定した。さらに、複合体とインキュベートしたMSC (磁性化MSC) を磁場付加下においてプレートに播種した後、接着した細胞を蛍光顕微鏡を用いて観察した。

【結果・考察】アテロコラーゲン濃度2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で作製した磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体において、磁場存在下における最も高いUE7T-13細胞に対する吸着・取り込みが認められた。また、血清存在下においても本複合体は、UE7T-13細胞に比較的安定に吸着していることが明らかとなった。この磁性化MSCをプレートに播種した結果、外部磁場存在下において短時間かつ高効率な接着が認められた。

3-6-07

ステアリン酸修飾機能性ペプチドによる抗原の細胞内および皮内送達性の向上

○茨木 ひさ子¹、黒澤 菜菜美¹、金沢 貴憲^{1,2}、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 薬学部)

Improvement of intracellular and intradermal delivery of antigen using stearic acid-modified functional peptide

○Hisako Ibaraki¹, Nanami Kurosawa¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Yuuki Takashima¹, Yasuo Seta¹

(¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Nihon University)

【背景・目的】我々はこれまでに、ステアリン酸修飾機能性ペプチド (STR-Pep) を用いることで、siRNAの皮内デリバリーを向上させることを報告している。そこで本研究では、STR-Pepを抗原キャリアとする塗るワクチン開発へ向けた基礎的検討として、STR-Pepとモデル抗原 (Ovalbumin, OVA) からなる複合体 (STR-Pep/OVA複合体) を異なるモル比により調製し、その物性、免疫担当細胞に対する細胞内取り込み効率ならびに細胞毒性、*in vivo*経皮抗原送達性について評価した。【方法】STR-Pep/OVA複合体は、OVA溶液と各々のモル比に相当するSTR-Pep溶液を等量混合することで調製し、モル比1 ~ 300における粒子径とゼータ電位を測定した。次に、異なるモル比で調製したSTR-Pep/OVA複合体を免疫担当細胞にトランスフェクションし、その細胞内取り込み効率をフローサイトメーターにより測定した。細胞毒性はWST-assayにより評価した。*in vivo*経皮抗原送達性は、任意のモル比で調製したSTR-Pep/蛍光標識OVA複合体溶液をマウス皮膚に塗布し、一定時間後に摘出した皮膚から作製した凍結切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。【結果・考察】STR-Pep/OVA複合体は、モル比100以上で粒子径100 nm以下で、かつ正電荷を示したことから安定な複合体を形成したことが示唆された。免疫担当細胞に対する細胞内取り込み効率は、STR-Pep/OVAのモル比の増大に伴って増加した。細胞毒性は、いずれのモル比においても確認されなかった。さらにSTR-Pep/OVA複合体投与群では、OVA単独投与群と比較して皮内に蛍光の分布が認められた。今後、免疫活性を検討する予定である。

3-6-08

BBB透過性薬物ナロキシンの脳内分布挙動に及ぼす経鼻投与法の影響

○福田 光良¹、金沢 貴憲²、畑山 真佑佳²、樋口 優美²、浅見 亜紀子²、仁藤 裕也²、
鈴木 直人²、鈴木 豊史^{1,2}

(¹日本大学大学院 薬学研究科、²日本大学 薬学部)

Effects of intranasal administration methods on the distribution of naloxone in the brain

○Mitsuyoshi Fukuda¹, Takanori Kanazawa², Mayuka Hatakeyama², Yumi Higuchi², Asami Akiko²,
Yuya Nito², Naoto Suzuki², Toyofumi Suzuki^{1,2}

(¹Graduate School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】鼻腔から直接的に脳内に薬物を非侵襲的に送達できる経鼻投与は、血液脳関門 (BBB) の透過が困難とされる薬物だけでなくBBBを透過する薬物の有効な代替投与経路としても注目されている。本研究では、中枢疾患を標的とするBBB透過性低分子薬の経鼻投与による脳内デリバリーの有用性を実証するため、麻薬拮抗薬ナロキシンをマウスに経鼻投与後の脳内分布挙動について定量的な検討を行った。【方法】³H]-ナロキシンをマウスに経鼻投与後一定時間に摘出した三叉神経、嗅球、脳、及び血液中放射活性を測定した。経鼻投与には、仰向けに固定しマイクロピペットによるピペット投与と、当研究室で確立した鼻腔内における薬液の滞留性を向上させた吸入麻酔下食道逆挿管鼻腔内投与 (鼻腔内投与) を行った。【結果・考察】いずれの経鼻投与群においても、三叉神経および嗅球の60分までのAUC、Brain/Plasma ratioは静脈内投与群に比べ顕著に高い値を示した。2種の経鼻投与方法による薬物分布の相違は、三叉神経ではその差が認められなかったものの、嗅球では鼻腔内投与が高値を示した。一方、脳においてはいずれの投与群においても分布は見られたものの、ピペット投与による分布は静脈内投与や鼻腔内投与に比べ低かった。全身投与に対する鼻腔内投与後の相対的な脳への薬物送達効率 (%DTE) 及び鼻から脳への直接輸送の割合 (%DTP) はそれぞれ200%及び50%であった。この結果は、BBB透過性薬物の経鼻投与による脳移行に鼻から脳への直接移行経路が関与していることを示している。以上より、鼻腔内での薬液の滞留性を向上させることにより、中枢疾患標的の低分子治療薬の優れた代替投与経路となることが示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

3-6-09

BBB透過性薬物ナロキシンの経鼻投与後の脳内分布挙動と脳神経保護効果

○樋口 優美¹、金沢 貴憲¹、畑山 真佑佳¹、浅見 亜紀子¹、仁藤 裕也¹、福田 光良²、
鈴木 直人¹、益子 崇¹、木澤 靖夫^{1,2}、鈴木 豊史^{1,2}

(¹日本大学 薬学部、²日本大学大学院 薬学研究科)

Brain distribution and cerebral protective effects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice after intranasal administration of naloxone

○Yumi Higuchi¹, Takanori Kanazawa¹, Mayuka Hatakeyama¹, Akiko Asami¹, Yuya Nito¹,
Mitsuyoshi Fukuda², Naoto Suzuki¹, Takashi Masuko¹, Yasuo Kizawa^{1,2}, Toyofumi Suzuki^{1,2}

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】経鼻投与は鼻腔から直接的に脳内に薬物を非侵襲的に送達できることから、血液脳関門 (BBB) を透過する中枢疾患治療薬においても静脈内投与に匹敵する投与経路として期待されている。本研究では、虚血性脳梗塞に対するBBB透過性低分子薬の経鼻投与による治療効果を実証するため、脳神経細胞保護作用が報告されている麻薬拮抗薬ナロキシンをモデル治療薬として用い、マウスに経鼻投与した際の脳内における薬物分布挙動ならびに虚血再灌流障害に対する脳神経保護効果について検討した。【方法】³H]-ナロキシンをマウスに経鼻投与後、一定時間に摘出した前脳部及び血液中放射活性を測定した。経鼻投与は、当研究室で確立した吸入麻酔下食道逆挿管鼻腔内投与方法を用いた。脳神経保護効果の評価には、光化学誘導血栓法により作成した脳虚血再灌流障害マウスを用いた。脳虚血によって生じる梗塞巣体積に対する薬物処理後の縮小程度をTTC染色法により算出した。【結果・考察】経鼻投与後60分までの脳内AUCは、静脈内投与に匹敵した。Brain/Plasma ratioは、静脈内投与に比べて経鼻投与において投与後5-10分で顕著に高い値を示した。全身投与に対する経鼻投与後の相対的な脳への薬物送達効率 (%DTE) 及び鼻から脳への直接輸送の割合 (%DTP) はそれぞれ200%及び50%であった。これらの結果から、BBB透過性薬物の経鼻投与には脳への直接移行経路の関与が示唆された。脳虚血再灌流障害マウスに対するナロキシンの経鼻投与及び静脈内投与は、対照群と比較して両投与経路ともに梗塞巣体積の増大を顕著に抑制した。以上、経鼻投与は中枢疾患を標的とする低分子薬の優れた代替投与経路となることが示された。

3-6-10

微小化脂質ナノ粒子によるアジュバントのリンパ節送達

○中村 孝司¹、河合 美典¹、佐藤 悠介¹、真栄城 正寿²、渡慶次 学²、原島 秀吉¹
(¹北海道大学大学院薬学研究院、²北海道大学大学院工学研究院)

Lymph node delivery of adjuvant by small-sized lipid nanoparticles

○Takashi Nakamura¹, Minoru Kawai¹, Yusuke Sato¹, Maeki Masatoshi², Manabu Tokeshi²,
Hideyoshi Harashima¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, ²Faculty of Engineering, Hokkaido University)

我々の免疫システムによるがんの排除は「がん免疫サイクル」と呼ばれるメカニズムによって行われる。がん免疫サイクルにおいて、腫瘍所属リンパ節は腫瘍特異的なT細胞を活性化させる場として非常に重要な役割を担っている。それ故、所属リンパ節へと抗原やアジュバントを送達することは、がん免疫サイクルを活性化させるための有用な戦略の1つである。そこで本研究では、アジュバントを効率的にリンパ節へと送達させるための脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle: LNP) の構築とがん免疫応答の評価を行った。リンパ管吸収を介したナノ粒子のリンパ節移行性には粒子径が大きく影響することから、マイクロ流路を用いて30 nm、100 nm、200 nmのLNPを調製し、粒子径や電荷がリンパ節移行性やリンパ節内動態に与える影響を調べた。その結果、100 nm、200 nmのLNPと比較して、30 nmのLNPはリンパ節移行性が有意に優れており、高いT細胞活性化能を有するCD8陽性樹状細胞に効率的に取り込まれていることが明らかになった。また、アジュバントとして短鎖DNAを搭載し、CD8陽性樹状細胞の活性化を調べた結果、30 nmのLNPが最も効率的にCD8陽性樹状細胞を活性化した。さらに、リンパ節内における抗原特異的なCD8陽性T細胞の誘導能に関しても、30 nmのLNPが最も優れていた。以上のことから、微小サイズの脂質ナノ粒子にアジュバントを搭載することで、リンパ節におけるがん免疫応答を効果的に増強できることが示唆された。

3-6-11

担癌マウスにおける免疫チェックポイント阻害剤の薬効に及ぼす体内動態の要因の解析

○畠山 浩人¹、栗野 泰大¹、鈴木 博元²、小久保 朋美¹、照井 亜侑¹、上原 知也²、
荒野 泰²、樋坂 章博¹

(¹千葉大学 大学院薬学研究院 臨床薬理学研究室、²千葉大学 大学院薬学研究院 分子画像薬品学研究室)

Evaluation of factors in biodistribution of immune checkpoint inhibitors affecting their efficacy in tumor bearing mice

○Hiroto Hatakeyama¹, Taiki Kurino¹, Hiroyuki Suzuki², Tomomi Kokubo¹, Ayu Terui¹,
Tomoya Uehara², Yasushi Arano², Akihiro Hisaka¹

(¹Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²Laboratory of Molecular Imaging and Radiotherapy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

T細胞やがん細胞に発現するprogrammed cell death 1 (PD-1) とそのリガンド分子PD-L1に対する抗体が免疫チェックポイント阻害剤としてがん治療で使用されている。一般にはPD-1/PD-L1どちらを標的としても同等の薬効を示すとされているが、PD-1抗体とPD-L1抗体を直接比較した臨床試験はなく、どちらが薬効に優れているか情報も乏しい。本研究ではPD-1/PD-L1経路の阻害に対し感受性を示す担癌マウスを用い、体内動態と抗腫瘍効果をPD-1/PD-L1抗体で比較し体内動態が薬効に及ぼす影響を検討した。

マウス大腸癌および乳癌細胞をそれぞれ皮下移植した担癌マウスへ放射性同位体¹¹¹Inで標識した各抗体を投与し体内動態を解析したところ、PD-L1抗体はPD-L1陽性臓器への集積が大きく血中濃度はPD-1抗体と比較して低く推移し、PD-L1陽性腫瘍にも関わらずPD-L1抗体の腫瘍移行量はPD-1抗体より低かった。この結果は意図しないPD-L1発現臓器への抗PD-L1抗体の分布による免疫有害事象の可能性を示唆するとともに、血中濃度が腫瘍への移行量に大きく影響する可能性が考えられた。また、抗腫瘍効果はPD-1抗体と比較してPD-L1抗体で劣っており、薬効を示すにはPD-L1抗体の腫瘍移行量が不十分であるためと考えられた。同一の経路を標的とする抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体の体内動態は必ずしも同等ではなく、薬効発現の至適用量は標的分子の発現量や組織選択性を考慮する必要があることが示唆された。

3-6-12

Cyclodextrinを利用した疎水性化合物のLiposomeへの封入と放出速度制御

○兵頭 健治¹、石原 比呂之¹、鈴木 卓也¹、山本 栄一²、菊池 寛³

(¹エーザイ株式会社 hhcデータクリエーションセンター ナノメディスン研究室、²エーザイ株式会社 分析研究部、³エーザイ株式会社 筑波研究所)

Encapsulation and controlled release of hydrophobic compound from liposomes by application of cyclodextrin

○Kenji Hyodo¹, Hirosih Ishihara¹, Takuya Suzuki¹, Eiichi Yamamoto², Hiroshi Kikuchi³

(¹Nanomedicine Research, hhc Data Creation Center, Eisai Co., Ltd., ²Analytical Research, Eisai Co., Ltd., ³Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.)

Passive targeting型の抗がん剤封入Liposomeでは、血中ではLiposome内に安定に薬物を保持させ、腫瘍組織に到達後、適切な速度で薬物を放出させることが重要である。抗がん剤を開発する際、まずはconventional製剤として最短で上市することを目指すため、化合物はそれ単独で細胞膜を透過するための脂溶性を備えていることが必要となる。脂溶性が高いということはLiposome製剤化する際に膜に保持される割合も高くなるため、化合物によっては放出速度を制御することが困難となる。例えば、E7107はlogPが4.1、pKaが8.3の弱塩基性化合物であり、pH勾配法によりLiposome内に封入することが可能であるが、血中に投与すると速やかにE7107がLiposomeから放出される。Liposome内で塩を形成して結晶化するDoxorubicinなどの特殊な例を除くと、pH勾配法のみで薬物放出速度を十分に制御できる例は少ない。そこで我々は脂溶性が高い化合物をLiposome内に安定に保持させる技術の開発を試みた。Cyclodextrinは環状オリゴ糖であり、疎水性薬物を包接することが可能である。Cyclodextrinを予め内相に含有したLiposomeを調製し、外相からE7107を封入したところ、封入効率が大幅に上昇することと血中での薬物保持安定性が著しく高くなることが明らかとなった。また、抗腫瘍効果試験において薬理効果が著しく高くなることが明らかとなった(*)。本発表では、Cyclodextrinを利用した疎水性化合物のLiposome内への封入法とそのApplicationについて報告する。

*日本国特許：特許第5622719号・特許第5770336号、欧州特許：EP2415464(登録)、
米国特許：US2012/0128757(登録査定)、上記特許の優先日は、いずれも2009/3/30

3-6-13

エバンスブルー結合アルブミンを用いたモデルタンパク質の経鼻投与による脳および脊髄移行性

○金沢 貴憲¹、尾熊 貴之¹、飯岡 真吾¹、日高 裕太¹、福田 光良²、鈴木 直人¹、
小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,2}

(¹日本大学 薬学部、²日本大学大学院 薬学研究科)

Evaluation of protein delivery to the brain and spinal cord by intranasal administration of Evans blue-albumin complex

○Takanori Kanazawa¹, Takayuki Oguma¹, Shingo Iioka¹, Yuta Hidaka¹, Mitsuyoshi Fukuda²,
Naoto Suzuki¹, Yasuhiro Kosuge¹, Toyofumi Suzuki^{1,2}

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University)

【背景・目的】希少難病疾患であるライソゾーム病に対して酵素補充療法が行われている。しかしながら、中枢神経症状に対してはその低い脳内移行性から十分な治療効果を発揮することが難しい。そのため、酵素のような高分子タンパク質を脳や脊髄へ効率的に送達する脳標的化薬物送達システムの開発が望まれる。高分子の経鼻投与には血液脳関門を回避して脳へ直接移行する経路の存在が報告されている。本研究では、中枢神経症状の重篤なライソゾーム病に対する経鼻投与を用いた酵素補充療法の可能性を明らかにするために、モデルタンパク質としてエバンスブルーをアルブミン (MW: 66kDa) に結合させたエバンスブルー-アルブミン (EBA) を用いて、経鼻投与による脳・脊髄移行性について検討した。【方法】マウスに経鼻投与後、一定時間に摘出した脳・脊髄ならびに三叉神経の蛍光分布をイメージング装置で観察した。また、経鼻投与後の脳・脊髄への移行に及ぼす分子量の影響について評価するため、フルオレセインナトリウム (SF, MW: 376) についても同様に検討した。【結果】脳においてEBAは投与後初期から嗅球を中心として脳に強い蛍光が観察され、SFは投与後初期から嗅球だけでなく後脳から延髄においても持続的な蛍光が認められた。脳に比べて蛍光は弱かったものの、脊髄においてEBAは投与60分以降に、SFは投与30分以降に観察された。このとき、両者とも三叉神経にも強い蛍光が見られた。さらに、マンニトール高張溶液で処理したところ、それらの脳への移行性はいずれも向上した。以上のことから、鼻粘膜透過性の改善をすることで、経鼻投与によるタンパク質の脳・脊髄への送達が可能であると示唆された。

3-6-14

Nose-to-Brainデリバリーに及ぼすリポソームの粒子サイズおよびPEG修飾の影響

○大場 葵¹、金沢 貴憲¹、増山 雄大¹、丸花 奈央¹、山田 茉由¹、福田 光良²、
鈴木 直人¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,2}

(¹日本大学 薬学部、²日本大学大学院 薬学研究科)

Effects of surface charge on the nose-to-brain delivery of liposome

○Aoi Oba¹, Takanori Kanazawa¹, Yudai Masuyama¹, Nao Maruhana¹, Mayu Yamada¹,
Mitsuyoshi Fukuda², Naoto Suzuki¹, Yasuhiro Kosuge¹, Toyofumi Suzuki^{1,2}

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University)

【背景・目的】近年、ナノキャリアをNose-to-Brainデリバリーに併用することで、薬物やバイオ医薬の脳への移行性が改善する報告がなされている。しかしながら、ナノキャリアの特性の変化によるNose-to-Brainデリバリーの相違については不明な点が多い。本研究では、Nose-to-Brainデリバリーに及ぼすナノキャリアの粒子径や表面特性の影響を明らかにするため、5種の異なるリポソームを調製し、それらの経鼻投与後の脳・脊髄への移行性について比較検討した。【方法】リポソームはDOPC/CholesterolおよびDOPE/CHEMSを基本構成とし、表面にPEGを修飾した100 nmと500 nmを調製した。DOPC/Cholesterolについては、PEG未修飾も調製した。調製した各リポソームをマウスに経鼻投与後、一定時間に摘出した脳・三叉神経ならびに脊髄の蛍光分布をイメージング装置で観察した。経鼻投与は、当研究室で確立した入麻酔下食道逆挿管鼻腔内投与方法を用いた。【結果・考察】いずれのリポソームは、脳と三叉神経において強い蛍光が観察された。両構成成分のリポソームとも500 nmと比較して、100 nmにおいて速やかな脳への分布が認められた。DOPC/Cholesterolは、DOPE/CHEMSに比べ、脳の広範囲な領域に強い蛍光が観察された。PEG未修飾のDOPC/Cholesterolでは、三叉神経への分布が比較的低く、脳における蛍光分布は嗅球を中心に観察された。これに対して、PEG修飾DOPC/Cholesterolでは、速やかな脳への分布が認められ、時間の経過にともない脳全体ならびに脊髄にも分布する傾向が見られた。以上の結果より、リポソームの粒子サイズやPEG修飾を最適化することで標的領域にNose-to-Brainデリバリーできることが示唆された。

3-6-15

腎臓疾患治療を目指したイオントフォレシスによる核酸医薬の腎臓内送達

○田中 太智、福田 達也、田中 保、小暮 健太郎

(徳島大学 薬学部 衛生薬学分野)

Iontophoretic delivery of nucleic acid medicines for treatment of kidney diseases

○Daichi Tanaka, Tatsuya Fukuta, Tamotsu Tanaka, Kentaro Kogure

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University)

【目的】イオントフォレシス (IP) は、微弱電流により薬物の皮膚透過を促進する方法であり、我々は以前の研究で、微弱電流を用いたIPによるsiRNAのin vivo経皮送達と、標的mRNAの発現抑制に成功している。そのメカニズムとして、アクチンの脱重合やコネキシンのリン酸化による組織間隙の開裂、エンドサイトーシス誘起による細胞内取り込みの促進が示唆されている。これらの知見に基づき、我々はIPを皮膚以外の臓器への薬物送達に応用可能であると考え、腎臓疾患治療のための核酸医薬送達方法としてIPを腎臓に適用することを発想した。本研究では、in vivoにおいてIPによる核酸の腎組織内送達及びsiRNAによる腎mRNAの発現制御について検討した。

【方法】Wistarラットを用い、腎臓に蛍光ラベル化NF- κ BデコイオリゴDNAを腎臓表面でIP (0.34mA/cm², 30min) 処理後、腎臓切片を作製し、蛍光顕微鏡観察を行うとともに、蛍光観察部位をヘマトキシリンエオジン (HE) 染色により組織観察を行った。また、抗GAPDH siRNAを腎臓表面でIP処理後、RNAを抽出し、Real-time PCR法により、mRNAを定量した。

【結果および考察】蛍光ラベル化NF- κ BデコイオリゴDNAを腎臓表面でIP処理を行った腎臓切片を、顕微鏡観察した結果、核酸由来の緑色蛍光が観察され、腎組織内に核酸が送達されたことが示唆された。またHE染色組織の観察より、送達部位が糸球体周辺であることが示唆された。さらに抗GAPDH siRNAを腎臓表面でIP処理後、腎組織中のGAPDH mRNAが減少していることが示唆された。このことから、siRNAはIPにより腎臓組織中に送達され、機能性を発揮したことが示され、IPによる核酸医薬送達が腎臓にも適用可能であることが示唆された。

3-6-16

ドキシソルビシン内封磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体のin vitro殺細胞効果の評価

○田口 ひとみ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)

In vitro cytotoxicity of doxorubicin-incorporated magnetic anionic liposome/atelocollagen complexes against cancer cells

○Hitomi Taguchi¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan-Global Innovation Research Organization, ³Research Center for Drug Discovery and Development, Ritsumeikan University)

【目的】これまで我々は、磁性ナノ粒子内封負電荷リポソーム (Mag-AL) と正電荷を有するアテロコラーゲン (AC) の複合体を作製し、本複合体が磁場存在下において効率的に標的細胞に取り込まれることを明らかにしてきた。本研究では、本複合体のがん治療への応用を目指し、ドキシソルビシン内封Mag-AL/AC複合体を作製し、そのがん細胞に対する吸着・取り込み効率、および殺細胞効果を評価した。

【方法】DSPGとコレステロール、および蛍光標識リン脂質より成るリポソームの内部に四酸化三鉄磁性ナノ粒子を封入することでMag-ALを調製した。ドキシソルビシンは、リモートローディング法によりMag-AL内に封入した。また、本リポソームとACを混合することで複合体を作製した。複合体をマウス結腸がん由来細胞株CT-26細胞に添加し、磁場存在下において一定時間インキュベートした後、蛍光顕微鏡を用いて複合体の細胞吸着を観察した。また、蛍光強度を測定することで吸着・取り込み量を算出した。さらに、複合体添加2日後におけるCT-26細胞の生存率をWST-8アッセイにより測定した。

【結果・考察】ドキシソルビシン内封Mag-AL/AC複合体は磁場存在下において、ドキシソルビシンを安定に内封した状態で顕著にCT-26細胞に吸着し、取り込まれることが明らかとなった。さらに、本複合体はCT-26細胞に対して高い殺細胞効果を示した。Mag-ALは、ACと複合体を形成することでホスホリパーゼによる分解を受けやすくなることを確認していることから、本結果はCT-26細胞表面あるいは内部で効率的にドキシソルビシンの放出が生じたことにも起因していると推察される。

3-6-17

異なる混合比からなる磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体の細胞内取り込み効率および免疫応答の評価

○小寺 陽太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)

Effect of the mixing ratio of magnetic anionic liposomes with atelocollagen on their cellular uptake efficiency and immune response

○Yota Kotera¹, Yusuke Kono^{1,2}, Takuya Fujita^{1,2,3}

(¹Ritsumeikan University College of Pharmaceutical Sciences, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization, ³Ritsumeikan Research Center for Drug Discovery and Development Sciences)

目的

外部磁場を利用した薬物送達システムは、磁性を付与した薬物やそのキャリアを磁場付加部位へ効率的に誘導することが可能な能動的ターゲティング技術である。これまで我々は、磁性ナノ粒子を封入した負電荷リポソーム (磁性負電荷リポソーム) と正電荷を有するアテロコラーゲン (AC) の複合体を作製することにより、磁性負電荷リポソームの細胞内取り込み効率を顕著に改善できることを報告している。本研究では、磁性負電荷リポソーム/AC複合体におけるAC濃度の最適化を目指しAC濃度の違いによる複合体の細胞内取り込み効率、血清中安定性および免疫応答の変化について評価を行った。

方法

磁性負電荷リポソームと異なる濃度のACを混合することで複合体を作製した。各磁性負電荷リポソーム/AC複合体をマウスマクロファージ様細胞株RAW264に添加し、磁場存在下、4℃または37℃条件下において一定時間インキュベートした後、細胞中リポソーム量を測定した。また、50% FBS条件下においても同様の検討を行った。さらに、リアルタイムRT-PCR法を用いて、複合体取り込み後におけるRAW264細胞のサイトカインmRNA発現量を測定した。

結果考察

AC濃度の増大に伴い磁性負電荷リポソーム/AC複合体の細胞に対する吸着・取り込みの絶対量は減少する一方、細胞内へ移行する割合は増大した。さらに、混合するACが高濃度であるほど血清存在下において複合体がより安定に取り込まれることが明らかとなった。これは、ACの立体障害が複合体の細胞内取り込みを阻害したと同時に、血清タンパクとの相互作用も抑制したためであると推察される。また、本複合体の取り込みによるマクロファージの免疫応答の顕著な変化は見られなかった。

3-6-18

水溶性高分子蛍光標識デキストランの経鼻投与による脳内および脊髄分布のイメージング

○増岡 早紀¹、金沢 貴憲¹、岩佐 涼平¹、宮坂 莉沙¹、横山 智則¹、福田 光良²、
鈴木 直人¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,2}

(¹日本大学 薬学部、²日本大学大学院 薬学研究科)

Observation of the hydrophilic macromolecule distribution in the brain and spinal cord by intranasal administration of fluorescein labeled-dextran

○Saki Masuoka¹, Takanori Kanazawa¹, Ryohei Iwasa¹, Risa Miyasaka¹, Tomonori Yokoyama¹,
Mitsuyoshi Fukuda², Naoto Suzuki¹, Yasuhiro Kosuge¹, Toyofumi Suzuki^{1,2}

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University)

【背景・目的】未だ根治療法のない脳・脊髄の難治性疾患に対して、ペプチド性薬や核酸医薬などのバイオ医薬による薬物療法が期待されているものの、疾患部位である脳・脊髄への移行性が極めて低い。そのため、効率的な脳へのバイオ医薬送達システムの開発が求められている。経鼻投与は血液脳関門を回避して脳への直接的な薬物送達が可能であると報告されている。本研究では、バイオ医薬の経鼻的治療法開発を目指して、モデル水溶性高分子である蛍光標識デキストランの鼻から脳・脊髄へのデリバリーの可能性について明らかにすることを目的にした。【方法】蛍光標識デキストラン(Dex, MW: 10,000)をマウスに経鼻投与後一定時間に、摘出した脳・三叉神経ならびに脊髄における蛍光分布をイメージング装置で評価した。経鼻投与は、当研究室で確立した吸入麻酔下食道逆挿管鼻腔内投与法を用いた。また、投与経路による分布の違いを明らかにするために、静脈内投与についても同様に検討した。【結果・考察】経鼻投与では、脳に強い蛍光が認められたのに対し、静脈内投与では観察されなかった。Dexの脳内局在を明らかにするために、脳をサジタル方向にスライスしたところ、篩板に接した、嗅神経につながる嗅球や三叉神経につながる橋・延髄において強い蛍光が観察された。また、三叉神経にも強い蛍光が認められた。脊髄においては、脳で観察された蛍光に比べ弱かったものの、時間の経過につれて経鼻投与は静脈内投与よりも強い蛍光が観察された。以上より、分子量10,000の水溶性高分子は鼻から脳への直接経路により脳・脊髄へ送達できる可能性が示唆された。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

● 一般演題(ポスター) ●

5月30日(水)

示説時間

奇数番号 16:00~17:00

偶数番号 17:00~18:00

ポスター会場
(6階 展示ギャラリー)

P1-01

凍結乾燥工程の一次乾燥時における昇温速度が製品品質に与える影響

○大堀 良^{1,2}、秋田 智后²、山下 親正²

(¹エーザイ株式会社 製剤研究部、²東京理科大学大学院 薬学研究科)

Effects of Temperature Ramp Rate During the Primary Drying Process on the Quality of Lyophilized Product

○Ryo Ohori^{1,2}, Tomomi Akita², Chikamasa Yamashita²

(¹Formulation Research, Eisai Co., Ltd., ²Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Graduate School 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及び保存安定性に与える影響を検討した。

[方法・結果・結論] BSAをモデルタンパクとして含有する処方薬液を異なる昇温速度(0.06℃/min及び1.00℃/min)で凍結乾燥し、凍結乾燥製剤を得た。得られた結果より、昇温速度が速い条件で調製した凍結乾燥製剤は、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調製した凍結乾燥製剤では、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。また、コラプスによって、ガラス転移温度の低下も認められた。更に凍結乾燥製剤を加速(40℃)及び過酷条件下(50℃及び60℃)で保存し、各種品質評価(モノマー含量、二次構造、三次構造及び不溶性微粒子数等)を実施した。その結果、昇温速度が速い条件で調製した凍結乾燥製剤は、安定であるのに対し、昇温速度が遅い条件で調製した凍結乾燥製剤では、保存中にBSAの凝集、二次・三次構造変化及び不溶性微粒子数の増加等が確認された。得られた知見より、昇温速度によって製剤の初期品質だけでなく保存安定性にも影響を与えることが明らかとなり、凍結乾燥を実施するにあたり昇温速度が重要な運転パラメータであることが示唆された。

P1-02

アルプロスタジル含有リピッドナノスフェアの調製とその機能

○辻畑 茂朝、谷坂 浩輝、泉 泰之

(富士フィルム株式会社)

Preparation and function of alprostadil-containing lipid nanospheres

○Shigetomo Tsujihata, Hiroki Tanisaka, Yasuyuki Izumi

(FUJIFILM Corporation)

「リプル®」、「パルクス®」で知られるアルプロスタジル含有リピッドマイクロスフェアは卵黄レシチンを乳化剤として作成された平均粒子径200nmのO/W型エマルジョンである。本剤は注射剤であり、無菌製剤化するには高圧蒸気滅菌処理が欠かせないが、熱に不安定なアルプロスタジルの分解を避けられない。

我々は新規な乳化剤を加えることなく、従来の製剤処方および乳化条件を改良することにより、平均粒子径80nmのリピッドナノスフェアを調製した。本剤は、濾過滅菌フィルターを透過させることができ、その結果、製造中のアルプロスタジルの分解を抑制することができた。

さらに得られたリピッドナノスフェアは、①半透明な外観を有し、異物認識が容易 ②保存中のアルプロスタジルの分解を抑制し、先発製剤に対し2倍以上の有効期間が得られる ③2年以上にわたって粒子径の変動がみとめられない という特徴を有した。さらに生理的条件下におけるアルプロスタジルのリリース速度を先発製剤と同等に処方設計することで、非臨床試験による薬理作用を指標とした生物学的同等性を確認することができた。従って従来の特徴や機能をそのままに、高品質なりピッドナノスフェアを作成できることがわかった

同様のアプローチにて、アルプロスタジル以外にも濾過滅菌可能なリピッドナノスフェアを調製できる見込みである。

P1-03

ポピュレーションバランスモデルによる薬物過飽和析出挙動の解析

尾崎 俊亮

(エーザイ株式会社)

Analysis of drug supersaturation-precipitation behavior by population balance model

Shunsuke Ozaki

(Eisai Co., Ltd.)

塩や共結晶、あるいは準安定形結晶からなる薬物の経口吸収プロセスを解析・予測するためには、消化管内における薬物の過飽和-析出プロファイルを適切に記述可能なモデルが不可欠である。本研究ではカルバマゼピン (CBZ) IV型水和物結晶の*in vitro*析出過程に対し、晶析工学分野で用いられるポピュレーションバランスモデルの適用を試みた。過飽和溶液においては一次および二次核化、結晶成長のみが生じ、それらの速度が薬物過飽和度のべき関数にて近似的に表現できると仮定した。結晶線成長速度は粒径に依らない (MacCabeの ΔL の法則) とし、数値解析にはモーメント法を用いた。

まず、過飽和度一定条件下におけるCBZ IV型結晶の核化誘導-析出過程につき、実験より得られたCBZ濃度推移、粒子懸濁密度および粒子径に対してモデルをあてはめ、析出に関わる各種パラメータを推定した。個々のパラメータ値の妥当性についてはさらなる検討を要するものの、均一な過飽和溶液からの薬物析出過程の特徴をよく記述できるモデルが構築されたと判断した。さらに、より高い水溶解度を有するIII型結晶の溶出過程を組み込むことにより、III型結晶を非シンク条件で溶出させた際の (IV型結晶溶解度に対する) 過飽和状態の出現と、それに続くIV型結晶析出に伴う濃度低下という典型的な薬物濃度推移を、数値解析により再現しようと試みた。数値解析にて予測されたCBZ濃度推移は実験から得られた推移の特徴をよくとらえていた。一方、実験値に比べてピーク濃度をやや過大に、転移速度を速めに予測する傾向があったことから、III型結晶の表面や水相との界面でのIV型結晶転移等も寄与しているものと考えられた。

P1-04

過飽和原薬の結晶粒子表面におけるフリー体の析出挙動

○植草 大河、菅野 清彦

(立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室)

Precipitation of free form on crystal particle surface of supersaturable drug substance

○Taiga UEKUSA, Kiyohiko SUGANO

(Molecular Pharmaceutics Laboratory, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University)

本研究の目的は、緩衝液中における過飽和原薬の結晶表面からのフリー体の析出挙動を分類することである。

医薬品開発において、難水溶性薬物の製剤化は困難であり、現在も課題が数多く存在する。難水溶性薬物の経口吸収性を改善する技術として、消化管内で薬物濃度を一時的に過飽和させる過飽和型の原薬や製剤が注目されている。これまでは、主にバルク溶液中での析出挙動が研究されてきた。しかし、原薬の粒子表面 (非攪拌水層内) においてフリー体が析出する可能性も考えられる。本研究では、様々な塩基性薬物の塩について、室温条件下、リン酸緩衝液中での溶出および析出挙動を偏光顕微鏡下で観察した。結果、過飽和原薬の結晶表面からのフリー体の析出挙動は以下の3パターンに分類された。

- (1) 過飽和型原薬の結晶粒子が一度溶解しバルク溶液中でフリー体結晶が析出する薬物 (パパベリン塩酸塩、テトラサイクリン塩酸塩、クロロプロマジン塩酸塩)
- (2) 原薬粒子の表面から結晶析出する薬物 (ピオグリタゾン塩酸塩、ミコナゾール硝酸塩)
- (3) 原薬粒子の表面からオイルアウトする薬物 (チクロピジン塩酸塩)

このように、原薬表面における析出挙動は様々であることが示された。今後、消化管内内容物の影響や、析出防止ポリマーの影響を検討する予定である。結晶表面における析出挙動を正しく理解することで、製剤開発の成功率が飛躍的に向上すると期待される。

P1-05

重合度の異なるセルロース誘導体が自転・公転ナノ粉碎機の薬物破碎効率へ与える影響

○長井 紀章¹、中村 翼¹、山崎 由夏¹、大竹 裕子¹、高塚 隆之²

(¹近畿大学 薬学部、²(株)シンキー応用技術部応用技術課)

Effect of cellulose derivatives on crushing efficiency in Nano Pulverizer NP-100

○Noriaki Nagai¹, Tsubasa Nakamura¹, Yuka Yamasaki¹, Hiroko Otake¹, Takayuki Takatsuka²

(¹Faculty of pharmacy, Kindai University, ²THINKY corporation)

ナノ粒子化は、薬物の溶解度・膜透過性向上に繋がることから、様々な分野で研究が進められている。これらナノ粒子製造技術の一つである自転・公転ナノ粉碎は、コスト及び製造時間の面から極めて有用な手法と考えられている。一方、本手法による効果的な破碎には、最適な添加物の選択が必須であるが、添加物の性質と破碎効率の関係について未だ十分な検証はなされていない。本研究ではセルロース誘導体であるメトローズ (0.01%-1% SM) を添加物とし、低～高重合度のSM-4, SM-400, SM-4000が薬物破碎効率へ与える影響について検討した。実験には1%イブプロフェンを対象薬物として用い、シンキー社製 自転・公転ナノ粉碎機 NP-100にてナノ粉碎を行った。0.1%及び0.5% SM群では、破碎効率はSM-4>SM-400>>SM-4000であり、低重合であるほど破碎効率は高かった。一方、1% SMではSM-400> SM-4=SM-4000とSM-400で最も破碎効率が高まった。また、粒度分布を観察したところ、0.1% SM-4添加群では未破碎物 (1 μm-3 μm) が確認されたが、0.5%では粒子径150 nm ~ 500 nmの均一な粒子群となった。しかし、1% SM添加と濃度を高めることで1 μm -15 μm程度の粗粒子群が表れた。一方、SM-400、SM-4000添加群では濃度に比例して、破碎効率が高まり、未破碎物の減少が認められた。以上、3種の添加物を用い、濃度と重合度の違いに伴う破碎効率・粒度分布の変化を示した。本成果は、破碎後の粒度分布から最適な添加物を推測する際に重要な知見である。

P1-06

自転公転式ミキサーを用いた粉体微量混合

○宮崎 靖則¹、江田 宗司¹、森野 和喜²、内野 智信¹、賀川 義之¹

(¹静岡県立大学 薬学部、²株式会社ビートセンシング)

Efficiency of planetary centrifugal mixer for dry blending of fine powders

○Yasunori Miyazaki¹, Takashi Eda¹, Kazuyoshi Morino², Tomonobu Uchino¹, Yoshiyuki Kagawa¹

(¹Univ. of Shizuoka, School of Pharmacy, ²BeatSensing co.,ltd.)

目的：自転公転式ミキサー (PCM) は、軟膏剤を短時間で混合することができるブレードを持たない容器回転式の混合機である。我々はPCMを散剤の混和や微粉末のドライパウダーコーティングに応用してきた。今回、微量成分の精密混合について検討した。方法：賦形剤として結晶乳糖 (局方品)、微量成分として食用赤色3号 (FR3) あるいはアトロピン硫酸塩 (AS) を用いた。PCMを用い所定の条件で混和し、得られた混和物の成分を色差信号法あるいはHPLC法により測定し、含量均一性を変動係数 (RSD) で評価した。混和条件の最適値は、3因子3水準 (回転速度：800、1000、1200 rpm、容器容量：24、35、58 mL、装入率：25、50、75%) のBox-Behnken designに従って行った実験結果を用いて解析し、得られた応答局面から判断した。結果・考察：乳糖-0.1% FR3系を用いて容器装入率 (20-80%) を検討した。装入率に拘らず1200 rpm、60秒の混和でRSDが6%以下となった。そこで装入率を60%とし、FR3の添加量 (0.01-0.1%) について検討し結果、いずれの添加量においてもRSDが6%以下の良好な混和物が得られた。次いで乳糖-1% AS系を用いて混和条件の最適化を行った結果、リニアモデルが有意となり、回転数が速いほど (1200 rpm)、容器サイズが大きいほど (58 mL)、装入率が低いほど (25%) RSDは小さな値となった。乳糖-1% AS系を用い最適条件で混和した結果、RSDが6%以下の混和物が得られた。以上、PCMは優れた乾式分散性能を有していることが示唆された。

P1-07

時間圧力換算則 (TSSP) を応用したエマルジョン製剤の長期保存安定性評価

辻 貴大¹、望月 晃司²、林 祥弘¹、小幡 誉子²、高山 幸三³、○大貫 義則¹

(¹富山大院・薬、²星薬大、³城西大・薬)

Evaluation of long-term stability of pharmaceutical emulsions using the TSSP

Takahiro Tsuji¹, Koji Mochizuki², Yoshihiro Hayashi¹, Yasuko Obata², Kozo Takayama³,
○Yoshinori Onuki¹

(¹University of Toyama, ²Hoshi University, ³Josai University)

【目的】時間圧力換算則 (TSSP) はある事象の変化に対する時間及び圧力の影響を等価とした経験則である。TSSPは遠心分離法によるエマルジョン製剤の加速試験にも応用可能であると考えられる。そこで、本研究では、モデルエマルジョンを調製し、遠心分離に伴うクリーミング挙動をTSSPによって詳細に評価した。さらに、処方や調製方法の異なるエマルジョン試料についても同様の検討を行い、それら調製因子による乳化安定性への作用を併せて評価した。【方法】種々の条件(処方及び乳化条件)で調製した乳液型O/W型エマルジョンを試料とし、それぞれ遠心分離処理を行うことで試料中のクリーミングを誘起させた(遠心分離条件: 1,048~2,683 g)。処理時間ごとに後方散乱光強度測定を行って、試料のクリーミング挙動を観察し、得られた結果をTSSPによって解析した。【結果・考察】基準処方の試料について遠心分離処理に伴うクリーミング挙動をTSSPで解析したところ、遠心力とshift factor間に直線関係が観察され、TSSPが適用可能であることが示された。続いて、基準処方から調製条件を変更させたモデルエマルジョンについて同様にTSSP解析を実施した。その結果、試料ごとでクリーミングが生じるまでの遠心分離の処理時間は異なっていたが、遠心力とshift factor間の直線の傾きはいずれもほぼ一致した。以上より、今回検討した調製因子は、クリーミングが生じるために必要な遠心力は変化するものの、ひとたびクリーミングが生じるとその挙動にはあまり影響しないことが示唆された。

P1-08

薬物配合比率が錠剤物性の応答曲面に及ぼす影響

○白鳥 楓¹、林 祥弘¹、大石 卓弥¹、平井 大二郎²、熊田 俊吾²、小杉 敦²、
大貫 義則¹

(¹富山大学 製剤設計学講座、²日医工株式会社)

Influence of amount of active pharmaceutical ingredients on shape of response surface for tablet property

○Kaede Shirotori¹, Yoshihiro Hayashi¹, Takuya Oishi¹, Daijiro Hirai², Shungo Kumada²,
Atsushi Kosugi², Yoshinori Onuki¹

(¹Department of Pharmaceutical Technology
University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical Co.,Ltd.)

【背景】応答曲面法は、設計変数と製剤物性の関係を可視化する上で有用な手法である。我々はこれまでに、応答曲面法を用いることで添加剤配合比率と錠剤硬度・崩壊時間の関係を詳細に評価し、プラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面に関連性があることを明らかにしてきた。しかしながら、薬物配合比率が応答曲面の形状(添加剤配合比率と錠剤物性の関係)にどのような影響を及ぼすかは未だ不明瞭な点が多い。本研究では、原薬配合比率を40%まで増加させた時に、薬物配合錠とプラセボ錠の応答曲面の関連性がどのように変化するかを評価した。【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4種類を用い、10-40%配合した。添加剤としてラクトース (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。設計変数はLAC、CS、MCC配合量とし、実験計画法に基づき添加剤配合率の異なる10処方調製した。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。【結果】応答曲面を作成した結果、いずれの場合も引張強度は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。応答曲面上の500処方の錠剤物性を抽出し、各原薬配合比率におけるプラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面の関連性を評価した。その結果、いずれの場合もプラセボ錠と薬物配合錠の応答曲面には関連性のあることが示された。引張強度ではプラセボ錠と薬物配合錠の関係は直線関係を示したが、崩壊時間では薬物の種類および薬物配合比率によって関連性が大きく変化した。

P1-09

卵黄レシチンを用いた自己乳化製剤の評価

○天野 陽平、吉田 英人、佐藤 稔秀

(キユーピー株式会社 研究開発本部 商品開発研究所 ファインケミカル開発部)

Evaluation of Self-Micro Emulsifying Drug Delivery System using egg yolk lecithin

○Yohei Amano, hideto yoshida, toshihide sato

(Kewpie Corporation Department of fine chemicals Institute of product development R&D div.)

【目的】卵黄レシチンは鶏卵の卵黄中から抽出されたリン脂質であり、その乳化特性、安全性を評価され食品から医薬品まで広く用いられている。また、乳化力を強化する目的で卵黄レシチンをホスホリパーゼA₂で処理した卵黄リゾレシチンも食品および化粧品で長く利用されている。

自己乳化製剤は水と接触することにより速やかに微細なO/W乳化物を生成することを特徴とした製剤であり、一般的に界面活性剤・油・補助界面活性剤・薬物で構成される。本邦では難水溶性薬物であるシクロスポリンAの吸収性改善を目的として自己乳化製剤化した製剤が上市されている。

本研究では、界面活性剤として卵黄レシチンおよび卵黄リゾレシチンを使用した自己乳化組成物を調製し、難水溶性薬物の可溶化能および、水希釈後に生成するO/W乳化物の平均粒子径について評価した。

【方法】実験1：調製した自己乳化組成物に各モデル薬物を溶解して自己乳化製剤とした。各モデル薬物の可溶化上限を析出の有無と水希釈後に生成するO/W乳化物の平均粒子径によって評価した。

実験2：シクロスポリンAを含有する自己乳化製剤を調製し、溶出試験第1液を始めとした試験液で希釈し、生成するO/W乳化物の平均粒子径を市販製剤を対照に評価した。

【結果】実験1：各モデル薬物は10～1% (w/w) の濃度で自己乳化組成物に可溶化された。また、水希釈後に生成するO/W乳化物の平均粒子径は30nm程度であった。

実験2：調製したシクロスポリンA自己乳化製剤は市販製剤と同等の挙動を示し、吸収性改善効果を持つことが示唆された。

P1-10

Two-Stepクラスタリングによる設計変数-顆粒物性-錠剤物性の関連性評価

○金田 千晶¹、林 祥弘¹、中野 友梨¹、丸茂 勇輝¹、大貫 義則¹、山科 大輝²、
早矢仕 徹²、横田 大輔²、阿川 直樹²

(¹富山大院・薬、²株式会社セイシン企業)

Evaluation of the association between design variables, granule properties and tablet properties using Two-Step clustering

○Chiaki Kaneda¹, Yoshihiro Hayashi¹, Yuri Nakano¹, Yuki Marumo¹, Yoshinori Onuki¹,
Daiki Yamashina², Toru Hayashi², Daisuke Yokota², Naoki Agawa²

(¹Department of Pharmaceutical Technology, University of Toyama, ²SEISHIN ENTERPRISE Co.,Ltd.)

【背景】錠剤は、処方成分や製造工程における様々な要因(設計変数)に影響される。また、中間品の品質特性である顆粒物性は、錠剤物性に大きな影響を及ぼす。しかし、設計変数-顆粒物性-錠剤物性間の因果関係は複雑で、これらの関係を明確化する事は難しい。本研究では大規模で複雑なデータの解析に用いられているTwo-Stepクラスタリングを応用することで、設計変数-顆粒物性-錠剤物性間の関連性を明確化することを目的とした。

【方法】アセトアミノフェンを主薬とし、添加剤は標準処方を参考に配合した。設計変数として攪拌造粒における練合時間および水分添加量を選択し、中心二次複合計画に割り付け10種類の顆粒を作製した。顆粒物性としてかさ密度、粒度分布、弾性回復率、顆粒強度を測定した。顆粒強度は全自動粉粒体硬度測定器(BHT-1000, セイシン企業)を用いて、顆粒150個のデータから算出した。また、調製した顆粒を打錠し、錠剤物性(錠剤硬度および溶出性)を測定した。得られたデータは応答曲面法によりモデル化し、設計変数が異なる1600種類の顆粒物性・錠剤物性を算出した。

【結果】Two-Stepクラスタリングによる解析の結果、1600種類の錠剤は4種類のクラスターに分類された。各クラスターの関係をパラレルプロットにより解析した結果、練合時間が短い場合、かさ密度および顆粒強度は低値、錠剤硬度は高値を示すことが明らかとなった。一方で、水分添加量が少ない場合、粒度分布相対幅・弾性回復率・溶出率は高値を示した。このことから、Two-Stepクラスタリングは製剤設計に内在する複雑な因果関係を明確化する上で有用な手法であることが明らかとなった。

P1-11

油滴のゲル化によるエマルジョン製剤の調製

○村上 直也、酒井 俊郎

(信州大学 工学部)

Preparation of Oil-in-Water Emulsions by Gelation of Oil Droplets

○Naoya Murakami, Toshio Sakai

(Faculty of Engineering, Shinshu Univ)

エマルジョン製剤は脂溶性薬剤を含んだ油剤(あるいは脂溶性薬剤単体)を水中に分散したコロイド分散系である。そのため、エマルジョン製剤は、一般に、脂溶性薬剤を含んだ油剤を界面活性剤などの乳化剤を用いて水中に分散されることにより調製される(Fig. 1左)。本研究では、界面活性剤などの乳化剤を使用せず、油ゲル化剤により油滴をゲル化することにより水中油滴型(O/W)エマルジョンの調製を検討した。

油、エタノール、油ゲル化剤を混合した溶液を超純水に加え、ローター式ホモジナイザーを用いて乳化すると、油濃度が30 vol%においても均一なO/Wエマルジョンが調製できることが明らかとなった(Fig. 1中央)。一方で、油と水のみを混合したO/Wエマルジョンの場合には、油濃度が1 vol%以上で上層に油相が相分離している様子が観察された(Fig. 1右)。すなわち、油ゲル化剤を用いて油滴をゲル化することにより、界面活性剤などの乳化剤を使用しなくても、高濃度の油含むO/Wエマルジョンが調製できることが明らかとなった。

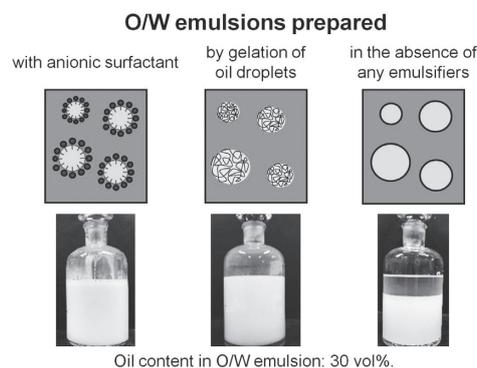


図1. 調製法の違いによるO/Wエマルジョンの比較

P1-12

固体NMRによる carbamazepine/ α -glucosyl rutin非晶質固体分散体中の分子間相互作用の評価

○東 顕二郎¹、青木 千咲¹、石塚 優也¹、植田 圭祐¹、門田 和紀²、戸塚 裕一²、森部 久仁一¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、²大阪薬科大学)

Evaluation of molecular interaction between carbamazepine and α -glucosyl rutin in amorphous solid dispersion by solid-state NMR

○Kenjirou Higashi¹, Chisa Aoki¹, Yuya Ishizuka¹, Keisuke Ueda¹, Kazunori Kadota², Yuichi Tozuka², Kunikazu Moribe¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】我々はこれまでに、rutin糖転移体である α -glucosyl rutin (Rutin-G) が carbamazepine (CBZ) の非晶質状態を安定化し、またその溶解性を顕著に改善することを報告してきた。本研究では、固体NMRを用いて非晶質固体分散体中のCBZとRutin-Gの分子間相互作用を評価した。

【方法】固体NMR測定での感度向上を目的として、CBZのcarboxamide基を¹³C及び¹⁵N標識したCBZを合成した。標識したCBZ及びRutin-Gを種々の質量比(薬物含量17~80%)でethanolに溶解させ、噴霧乾燥処理を行うことによりCBZ/Rutin-G非晶質固体分散体を調製した。なお、全ての試料において粉末X線回折測定によりCBZの非晶質化を確認した。

【結果・考察】¹³C cross-polarization/magic-angle spinning (CP/MAS) 測定の結果、CBZ含量の低下に伴い、CBZのcarboxamide基に由来する¹³Cピークは低磁場シフトした。Rutin-Gの糖鎖に由来する¹³Cピークの化学シフトは、CBZ含量によらず一定であった。これに対して、Rutin-Gのflavanone骨格に由来する¹³CピークはCBZ含量に依存して変化した。また、¹⁵N CP/MAS測定の結果、CBZのcarboxamide基に由来する¹⁵NピークはCBZ含量の増加に伴い高磁場シフトした。¹H-¹³C heteronuclear correlation測定の結果、CBZのカルボニル基の¹³CとRutin-Gのflavanone骨格の¹Hの間に相関が観察された。以上の固体NMR測定の結果から、本非晶質固体分散体においてはCBZのcarboxamide基とRutin-Gのflavanone骨格の間で分子間相互作用が形成されていると推察した。このCBZとRutin-Gの分子間相互作用が、CBZ非晶質の安定化に寄与していると考察した。

P1-13

Hypromellose/Eudragit[®] S 100含有3成分固体分散体を用いたnifedipine溶出改善及びそのメカニズム解明

○植田 圭祐¹、山添 千里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物質・材料研究機構)

Dissolution improvement of nifedipine by ternary solid dispersion containing hypromellose/Eudragit[®] S 100 and its mechanistic elucidation

○Keisuke Ueda¹, Chisato Yamazoe¹, Kenjiro Higashi¹, Kohsaku Kawakami², Kunikazu Moribe¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²National Institute for Materials Science)

【目的】我々はこれまでにhypromellose (HPMC) 及びEudragit[®] S 100 (EUD-S) を混合することにより各ポリマーの溶出性が改善することを報告している。本研究ではHPMC/EUD-S含有3成分固体分散体を用いたnifedipine (NIF)の溶出改善検討及びそのメカニズム解明を試みた。

【調製法】NIF及びポリマーを質量比1:3で有機溶媒に溶解後、噴霧乾燥を行い、噴霧乾燥物 (SPD) を調製した。ポリマー組成はHPMC及びEUD-Sを質量比100:0, 90:10, 75:25, 50:50, 25:75及び0:100で混合したものを用いた。

【結果】各SPDからのNIF及びポリマーの溶出速度を評価した結果、ポリマー中のEUD-S比率が50%以上のSPDにおいてNIF及びポリマーの同時溶出が認められた。一方、EUD-S比率25%以下のSPDではNIF及びポリマーの溶出が乖離し、NIFの溶出速度が顕著に遅くなった。各SPDからのNIF溶出速度を比較した結果、NIF溶出速度はEUD-S比率50%で最大となった。HPMC及びEUD-Sを用いたNIFの溶出改善にはポリマー混合による溶出性向上に加えてNIF及びポリマーの同時溶出が重要であることが示された。固体NMR測定の結果、SPD中においてNIFのカルボニル基及びEUD-S間に水素結合形成が認められた。各SPDのガラス転移温度(T_g)を測定し、Gordon-Taylor式から算出される T_g の予測値と比較した結果、 T_g の予測値と実測値の乖離がSPD中のEUD-S含量低下に伴い増大した。これらの結果から、EUD-S含量の増大に伴いSPD中のNIF及びポリマー間の分子間相互作用が強くなること、固体分散体からのポリマーによるNIFの効率的な溶出改善にはNIF及びポリマー間の強い分子間相互作用形成が重要であることが示唆された。

P1-14

茶葉の優れた分散性を有するインスタント抹茶錠の製剤設計

○杉田 明里、近藤 啓太、丹羽 敏幸

(名城大学 薬学部 製剤学研究室)

Formulation design of quickly prepared matcha tablets with highly dispensability

○Akari Sugita, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa

(Department of Industrial Pharmacy, Meijo University, Faculty of Pharmacy)

【目的】抹茶は“茶道”という伝統様式にのっとり、点前(作法)に従い茶筌などの専用茶具にて製する日本特有の飲料(粉末)である。昨今の日本ブーム・健康志向を反映して海外や外国人観光客にも人気を博し、“たしなみ”とは一線を画した嗜好品としての地位が確立されつつある。そこで世界中で手軽に楽しめる抹茶製品の開発を目指し、簡便な操作で速やかに茶葉が分散する成形抹茶(抹茶錠)の製剤設計を試みた。

【実験方法】抹茶の原料となる茶葉(かぶせ茶)を衝撃式粉碎機(東京ユニコム)にて処理した粗粉碎茶葉を、単独あるいは添加剤を加えて遊星ボールミル(PM100, Retsch)や凍結ビーズミル(RMB-04, アイメックス)により微粉碎を行った。粉碎茶葉の形態観察を走査型電子顕微鏡(SEM)、粒度分布をレーザー回折散乱法により測定し、粉碎状態を評価した。さらに粉碎茶葉を引張圧縮試験装置(AG-5000D, 島津)にて加圧成形し、得られた錠剤の硬度および崩壊性に加え、茶粒子の経時的分散挙動を評価した。

【結果・考察】粗大な乾燥茶葉は、粗・微粉碎の2段階処理することで効率よく粉碎された。凍結ビーズ粉碎は茶葉の微細化には最も効果的であったが、熱湯中で茶粒子の分散状態が良好ではなかった。一方、糖アルコール類と混合ボール粉碎して得た茶葉は、茶筌による攪拌を施すことなく、熱湯中で自発的に5~10 mmの茶粒子となって分散した。粉碎茶葉単独では十分な成形強度が得られなかったため、OD錠の処方参考に適度な強度と崩壊性を有した錠剤を得るに至った。本知見は抹茶を簡便に製することのできる即席製品を開発できる可能性を示唆しており、発表ではその処方や製法について報告する。

P1-15

乳幼児用成形ミルクの硬度と崩壊性に及ぼす原料粉ミルクの粒度の影響

○寺尾 さくら、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部)

Influence of particle size of milk powder on hardness and disintegration of baby milk compact

○Sakura Terao, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa
(Faculty of Pharmacy, Meijo University)

【目的】乳幼児用成形ミルク(らくらくキューブ, 明治)は, 粉ミルクを低圧にて圧縮後, 加湿・乾燥して粒子間架橋することで, 速やかに崩壊する多孔質構造並びに輸送・取り扱い時に壊れない強度を付与している. 本研究では粉ミルクの粒度の違いに着目し, 圧縮成形性や成形体特性に及ぼす影響を調べ, 原料粉ミルクの製造ロット間による製品品質の頑健性につき評価した. 【方法】市販の粉ミルク(ほほえみ, 明治)を基準粉とし, 32号(目開き500mm)及び100号(目開き150mm)標準篩を用いて分級し, 基準粉に対して500mm以上の粗大粉を5%増量・増減なし・5%減量の3水準, 150mm以下の微細粉を5%増量・増減なし・5%減量の3水準を組み合わせた合計9種の分画粉を準備した. 本試料2gを圧縮過程解析装置(*TabFlex*, 岡田精工)により直径20mm円形平型の杵臼を用いて種々の圧力にて圧縮成形した. 得られた成形体を所定時間デシケーター(60°C・75%RH)中で加湿し, 加熱乾燥して成形ミルクを調製した. 物性として硬度と空隙率を測定し, 電気伝導度を指標とした崩壊試験を実施した. また成形体表面近傍に含まれる乳糖の結晶形と結晶化度を粉末X線回折装置にて測定した. 【結果・考察】圧縮圧に対する成形体空隙率の応答曲線は, すべての分画粒でよく一致した. つまり今回検討した粒度の違いでは, 成形過程での粒子の充てん挙動に差異がないことが示唆された. 一方, 硬度も粒度の違いによる大きな差異はないものの, 粗大粉や微細粉が少ない分画粒の方がそれぞれの多い分画粒よりも硬度が大きくなる傾向を示した. 乳糖の結晶化挙動を示し, 加湿・乾燥時の粒子間架橋に対する粒度の影響について併せて報告する.

P1-16

ナノ分散技術によるCelecoxibの溶解速度向上とその生物薬剤学的評価

○豊永 翔、藤野 正堂、辻畑 茂朝、谷口 雅彦
(富士フィルム株式会社 医薬品・ヘルスケア研究所)

Nanoparticle formulation and in vitro / in vivo evaluation of a poorly water soluble COX-2 inhibitor celecoxib

○Shou Toyonaga, Masataka Fujino, Shigetomo Tsujihata, Masahiko Taniguchi
(FUJIFILM Corporation Pharmaceutical & Healthcare Research Laboratories)

【背景】弊社では写真フィルム分野にて培ったナノ乳化・分散技術のヘルスケア・医薬品分野への応用を検討している. COX-2阻害剤であるセレコキシブ(CXB)は, 難水溶性で溶解速度が遅く, 鎮痛薬としては薬効発現に時間を要するという課題がある. そこで, 本研究では, ナノ分散技術によるCXBの即効化を検討することとした.

【方法】CXBのナノ分散液を調製し, 噴霧乾燥にて粉末化した. この噴霧乾燥粉末と市販製剤であるセレコックス®に関し, 食後模擬腸液(FeSSIF)中の溶解速度を比較するとともに, ラットPK試験(1 mg/kg, po)にて, 生物薬剤学的特性を比較した.

【結果】粒子径150 nmのCXBナノ分散液を特定の賦形剤とともに噴霧乾燥にて粉末化したところ, 再水すると噴霧乾燥前と同程度の粒子径に再分散することができた. さらに, FeSSIF中において, この微細化CXBはセレコックス®に対して30倍程度の溶出速度を示した. ラットPK試験において, 微細化CXBはセレコックス®に対して10倍以上の吸収速度を示し, そのTmaxはセレコックス®4時間に対して0.5時間に短縮された. 本検討より, ナノ分散技術を活用することでCXBを即効化できる可能性が強く示唆された.

P1-17

新規低分子ゲル化剤パルミトイルジペプチドを用いたスプレー製剤の処方最適化

○二木 美香、ダリザ サブリナ、岡田 明恵、藤堂 浩明、高山 幸三、杉林 堅次
(城西大・薬)

Optimization of spray gel formulation using a novel low molecular weight gelling agent, palmitoyl-dipeptide

○Mika Futaki, Sabrina Dahlizar, Akie Okada, Hiroaki Todo, Kozo Takayama, Kenji Sugibayashi
(Fac. Pharm. Pharmaceut. Sci., Josai Univ.)

【目的】新規低分子ゲル化剤であるパルミトイルジペプチド (Pal-GH) は疎水部にパルミチン酸、親水部にグリシンおよびヒスチジンを有する構造をしており、水中ではそれら分子同士が会合し、紐状ミセルを形成することでゲル化能を獲得する。我々はこれまでに、Pal-GHにpropylene glycol (PG) およびpropylene glycol alginate (PGA)を添加することで、脂溶性薬物であるivermectin (IVM)を含有したゲルスプレー製剤の調製に成功している。またこの製剤を皮膚に適用することで、疥癬治療に有効な皮膚中濃度を市販の経口製剤よりも低用量の適用で得られることを報告している。しかし、ゲルスプレー製剤の噴霧時の塗布面積や塗布された製剤のダレ性について検討して、処方の最適化を行う必要がある。そこで本研究では、先行研究で用いたPal-GH、PGおよびPGAを用いて、IVM含有Pal-GHゲルスプレー製剤の処方最適化を実験計画法に基づいて行った。【方法】直交計画を用いてIVM含有ゲルスプレー製剤を調製した。その後、噴霧面積および製剤のダレやすさに関するパラメータ4種(ヒステリシスループ面積、降伏値、チキソトロピー・インデックスおよびスプレー噴霧面積)を測定した。加えて、各パラメータに及ぼすPal-GH、PGおよびPGAの寄与率を算出することで製剤処方の最適化をおこなった。【結果・考察】最適処方では0.6% Pal-GH、10% PG、0.6% PGAであり、噴霧面積および製剤のダレやすさに最も寄与する因子はPGであることがわかった。このことから、ゲルスプレー製剤の処方最適化には、製剤中のPG添加量の調整が重要であると考えられた。

P1-18

乾式法による難成形性主剤の高含有化における超微粒子ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL-SFP) の有用性評価

○福田 忠久、霜鳥 武司、本間 直英、伊藤 彰彦、中本 憲史、大芦 竜也
(日本曹達株式会社)

Evaluation of super fine grade hydroxypropyl cellulose (HPC-SSL-SFP) at high API loads in dry granulation

○Tadahisa Fukuda, Takeshi Shimotori, Naoe Honma, Akihiko Ito, Norihumi Nakamoto, Tatsuya Ooashi
(NIPPON SODA CO., LTD)

【背景・目的】超微粒子ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL-SFP) は、乾式法において、少量添加で高い圧縮成形性が得られるため、製剤のデザインスペースを確保しつつ、難成形性主剤の高含有化ができると期待されている。糖尿病治療薬メトホルミン塩酸塩は用量が多く、錠剤の大型化による患者のコンプライアンス低下を避けるためにも、高含有化が必要である。しかし、メトホルミン塩酸塩は吸湿性に富み固化しやすく、流動性が乏しいため、乾式法での高含有化は困難と考えられる。

本検討では、一般的に湿式造粒法により製剤化されている高含有メトホルミン塩酸塩錠を、HPC-SSL-SFPを用いた乾式法により作製し、湿式造粒法で得た錠剤との性能比較を行った。

【方法】メトホルミン塩酸塩89%と結合剤 (HPC-SSL-SFPまたはコポリビドン) 10%及びステアリン酸マグネシウム1%を用い、乾式法で錠剤を作製し、物性評価及び溶出試験を行った。

【結果・考察】コポリビドンを用いた錠剤は十分な硬度が得られず、キャッピング等の打錠障害が発生した。一方で、HPC-SSL-SFPを用いることで高硬度な錠剤が得られ、打錠障害を抑制することができた。

乾式造粒法で得た錠剤は湿式法に比べ、同じ打錠圧では僅かに硬度が低いものの、他の物性は同等であり、また30分で85%以上と速やかな溶出を示した。

直打法により得た錠剤は乾式造粒法で得た錠剤と比較して、低打錠圧で高硬度の錠剤が得られただけでなく、速やかな溶出挙動を示した。以上より、HPC-SSL-SFPは他結合剤と比較して高い圧縮成形性と速やかな溶出性を兼ね備えた結合剤であり、これまで難しかった乾式法での難成形性主剤の高含有化に有効であることが分かった。

P1-19

糖転移ステビアとポリビニルピロリドンのコンポジット形成による ケルセチンの溶解性改善

○内山 博雅、林 圭太、門田 和紀、戸塚 裕一
(大阪薬科大学)

Improved dissolution property of quercetin with composite based on α -glucosyl stevia and polyvinylpyrrolidone

○Hiromasa Uchiyama, Keita Hayashi, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka
(Osaka university of pharmaceutical sciences)

これまでに、糖転移ステビア (Stevia-G) に水溶性高分子であるポリビニルピロリドン (PVP) を添加することで、クルクミンの見かけの溶解度の向上及びその維持が可能であることを報告している。本研究では、Stevia-Gと種々の水溶性高分子によるケルセチンの溶解性改善効果に関して検討した。ピレンを含むStevia-G溶液にPVPを加えた場合のみ、PVP濃度の増大に伴い、微小環境の極性を反映するピレン I_1/I_3 の値に変化が認められた。また等温滴定型カロリメトリー測定からも、PVP溶液にStevia-Gを加えた場合のみ、滴下に伴う熱量の変化が確認された。一方でPVPの添加は、Stevia-Gが分子集合体を形成する濃度に影響を与えなかった。これらの結果から、Stevia-Gが形成する分子集合体がPVPと相互作用することで、コンポジットが形成されていると考えられた。ケルセチンの溶解度を測定したところ、ケルセチン、Stevia-GとPVPの3成分で調製した粒子は、それぞれの2成分で調製した粒子と比べ、ケルセチンの見かけの溶解度に大幅な向上が観察された。以上のことから、Stevia-GとPVPの間でのみ特異的なコンポジット形成が認められ、難水溶性化合物であるケルセチンの溶解性改善が可能であることが示された。

P1-20

コールドフローの評価による貼付剤基剤の品質変化の検出

○宮崎 玉樹、菅野 仁美、阿曾 幸男、合田 幸広
(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

Detection of deterioration of adhesive by evaluation of the cold flow of the patches

○Tamaki Miyazaki, Hitomi Kanno, Yukio Aso, Yukihiro Goda
(Division of Drugs, National Institute of Health Sciences)

貼付剤のコールドフローとは、可塑性の基剤が経時的に流動変形し、製剤の縁や剥離紙の切れ目からはみ出す現象である。コールドフローの起こりやすさを評価するにあたり我々は、直径十数ミリメートルの円形に打ち抜いた製剤をポリエステルフィルムに挟んで荷重をかけ、一定の温湿度条件下で保存後、支持体の外周にはみ出した基剤の面積 (CF) を画像解析により測定する方法を用いている。

CFは基剤の粘弾性と関連する製剤特性であり、基剤成分の組成が同じと推定される製品間では、ほぼ同等の値を示す。しかし、ツロブテロールテープ14製品についてCFを評価したところ、一部の製品においてロットの違いによりCFに有意な差が見られた。これらの製品では、使用期限までの残り月数が短いものでCFが低下しており、基剤の経時的劣化の影響が推察された。そこで、使用期限まで半年から一年の製剤につき、未開封のまま50℃ / 相対湿度60%に保存した後のCFを評価したところCFが経時的に低下する傾向が認められ、当試験法のCFは、基剤の品質変化を反映する指標であることが示された。

貼付剤から皮膚への効率的な薬物の移行には皮膚への高い付着性が求められ、基剤にはある程度の粘性が必要となる。その反面、粘性が弾性よりも優位になるとコールドフローが起こりやすくなり、個包装の外袋中への基剤の残存や投薬中の貼り位置のずれ、はみ出した基剤の投与部位以外への付着などを招くため、薬物用量と使用感の低下につながる。良好な製剤の設計と品質管理にはコールドフローの起こりやすさの評価が重要であり、我々が提案するCFの測定は、コールドフローの起こりやすさの変化が検出可能な試験法であると考えられる。

P1-21

二層OD錠の層間強度測定方法の検討

○田尻 隆志、橋爪 隆秀

(株式会社畑鐵工所)

Study on interlaminar strength measurement method of two layer OD tablets

○Takashi Tajiri, Takahide Hashizume

(HATA IRON WORKS Co., Ltd.)

【背景・目的】積層錠はハンドリングにおいて適度な層間強度を必要とするが、この強度を測定するには専用の測定器が不可欠である。本検討では、木屋式硬度計（藤原製作所KHT20型）と専用の測定治具を用いて、層間強度の測定が可能であるかの確認をおこなった。

【処方・実験方法】二層OD錠の処方は、1層目（下層）：エテンザミド（30%）-OD錠用賦形剤（69%）-流動剤（1%）-滑沢剤（外割1%）、2層目（上層）：アセトアミノフェン（4.5%）-OD錠用賦形剤（69%）-流動化剤（1%）-着色剤（0.5%）-滑沢剤（外割1%）とし、ロータリー式2積層打錠機（HT-GS32MS-E/2L）にて錠剤を作製した。今回の検討は、専用の測定治具を設計および製作、これを木屋式硬度計に取り付け層間強度の測定を実施し、その測定データの妥当性を確認するため、別途テクスチャーアナライザ（英弘精機TA.XT plus）を用いて比較をおこなった。

【結果・結論】木屋式硬度計を用いた治具による測定とテクスチャーアナライザでは測定値が異なっていた。これは、治具の精度や錠剤固定方法の違いによるものであるのではないかと推測される。しかし、測定機器による測定値に差があったものの、両方の測定結果は同じ傾向を示していることにより、治具による測定は有効であると考えられる。

P1-22

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）は難水溶性の薬物であるため、市販の水懸濁シロップ剤は用時振盪する必要があるため、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を湿式粉碎法により粉碎し、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（ヒドロキシプロピルセルロース：HPC-SSL）と界面活性剤（ドデシル硫酸ナトリウム：SDS、またはTween[®]80）の混合溶液を使用した。粉碎媒体にはジルコニアビーズ（φ0.3 mm）を用い、プロペラ型攪拌機により攪拌・粉碎後、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、走査型電子顕微鏡観察、粉末X線回折測定、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】粒子径測定結果および走査型電子顕微鏡観察から、MFA結晶は粉碎により微粒子化し、使用する界面活性剤の種類により形状が異なる粒子が得られることが明らかとなった。また、粉末X線回折測定および溶解度測定の結果から、粉碎によりMFAの結晶性の低下が認められ、溶解度は約2～4倍に増加した。さらに、得られた懸濁液の物性評価の結果から、MFAは結晶性を維持しつつ分散媒と相互作用はせず、市販の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。以上の結果より、本研究で得られたMFA懸濁液は、医療現場でも簡便に調製できる経口液剤として応用可能と考える。今後はCaco-2細胞を用いた実験を行い、微粒子化によるMFAの腸管膜透過性の変化を測定する予定である。

P1-23

近赤外分光法による球形中空顆粒の溶出特性予測

○大須賀 仁¹、栗山 淳²、服部 祐介¹、大塚 誠¹

(¹武蔵野大学 製剤学研究室、²大日本住友製薬)

Predicting Elution Characteristics of Spherical Hollow Granules by Near Infrared Spectroscopy

○Jin Osuga¹, Atsushi Kuriyama², Yusuke Hattori¹, Makoto Otsuka¹

(¹Faculty of Pharmacy, Musashino Univ., ²Sumitomo Dainippon Pharma)

【背景・目的】OPUSGRAN®技術を用いることで、薬物高含有量・放出制御の特性を持つ球形中空顆粒を生成することが可能である。その顆粒の品質特性を確保するためには、適切な処方及び製法を確立することが重要であるが、原料の状態や温度などの外的要因によって球形中空顆粒が形成される製造工程と終点は一定ではない。造粒中のNIRスペクトルと顆粒物性の相関を解析し、NIRスペクトルに基づく予測モデルの作成が可能であると考えられる。本研究では造粒中のNIRスペクトルのリアルタイムモニタリングによる顆粒の溶出特性の評価を行った。

【実験方法】モデル化合物A (200 g)・ヒドロキシプロピルセルロース(HPC、30g)を用い、高速攪拌造粒機 (FS2型ハイスピードミキサー、(株)アーステクニカ) 中でエタノールまたは水を噴霧しながら造粒を行った。また、その造粒工程にNIR分光器 (MPA、ブルカー・オプティクス) の反射プローブを導入し、30秒毎にNIRスペクトルを取得した。サンプリングした顆粒の溶出特性について、溶出試験機 (NTR-3000、(株)富山産業) にUV分光器 (S-2450、(株)相馬光学) のプローブを導入し、1秒毎にUVスペクトルを取得し評価した。

【結果・考察】NIRスペクトルのベースラインは造粒とともに上昇し、球形中空顆粒の形成後下降した。顆粒の初期溶出速度も同様に、造粒にともない増大し、ベースラインが極大となる付近にて最大となった。その後、溶出速度は著しく減少した。このことから、NIRのリアルタイムモニタリングにより、顆粒生成を制御し、溶出特性を予測できることが示唆された。

P1-24

アセトアミノフェン/スルホン酸類からなるアミド塩の粉碎法による キャラクタリゼーションおよび類似構造の検索

○鈴木 直人¹、山口 徹¹、鶴澤 志帆¹、金沢 貴憲¹、高取 和彦²、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)

Characterization by grinding method and search for similar crystal structures of amide salts consisting of acetaminophen and sulfonic acids

○Naoto Suzuki¹, Toru Yamaguchi¹, Shiho Uzawa¹, Takanori Kanazawa¹, Kazuhiko Takatori²,
Toyofumi Suzuki¹, Toshiro Fukami²

(¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Meiji Pharmaceutical University)

【目的】原薬形態の1つである塩の設計は、原薬の物性を改善する目的で行われ、一般的に酸性あるいは塩基性の薬物に適用される。これまでに我々は、アセトアミノフェン (APAP) が中性薬物であるにもかかわらず、スルホン酸との組合せではアミド塩を形成することを報告してきた。本発表では、調製条件がアミド塩の形成に及ぼす影響について検討した。また、結晶構造の新規性についてケンブリッジ結晶構造データベース (CSD) を用いて調査した。

【方法】スルホン酸類である1,2-エタンジスルホン酸 (EDSA)、*p*-トルエンスルホン酸 (TOSA) あるいは2-ナフタレンスルホン酸 (NASA) をAPAPと混合後に粉碎した。得られた粉碎混合物の結晶性は、粉末X線回折法により評価した。また、各塩の結晶構造中に認められたアミド塩と類似した構造について、CSDを検索した。

【結果・考察】APAP-TOSAにおいて粉碎時間および温度を変えて粉碎した結果、いずれの粉碎条件においても塩1水和物が形成された。一方、APAP-NASAにおいて、25℃での粉碎では塩1水和物が、60℃以上の粉碎では塩無水物が形成された。APAP-NASA塩1水和物をXRD-DSCで測定した結果、加温により水和物中の結晶水が脱離し、無水物に転移することが明らかとなった。APAP-EDSAでは2種類の複合体形成が認められたものの、EDSAが3種類のスルホン酸の中で最も強い酸であるため、APAPの分解により単結晶の調製が困難であった。CSDを検索したところ、843,799件の結晶構造中でアミド塩に分類されるものは0.3%であった。さらに、アミド-スルホン酸からなる塩は6件のみであったことから、中性薬物の製品開発において、アミド塩は新たな原薬形態となることが示唆された。

P1-25

近赤外分光法によるレボノルゲストレル海外輸入品の簡易同定と赤外顕微マッピング解析

○本田 洸樹¹、服部 祐介¹、大塚 邦子²、坂本 知昭³、大塚 誠¹

(¹武蔵野大学 薬学部 薬学科、²横浜薬科大学、³国立医薬品食品衛生研究所)

Rapid identification of Levonorgestrel overseas imported products by near infrared spectroscopy, and their accurate analysis by infrared microscopic mapping.

○Hirotatsu Honda¹, Yusuke Hattori¹, Kuniko Otsuka², Tomoaki Sakamoto³, Makoto Otsuka¹

(¹Musashino University Faculty of Pharmacy, ²Yokohama University of Pharmacy,

³National Institute of Health Sciences)

【目的】偽造医薬品は年々増加傾向にあり、国民の健康被害や知的財産権の国際的な規模での侵害が大きな問題となっている。これらの被害を未然に防ぐために、より迅速で正確に判別できるコストを抑えた非破壊分析法を確立する必要がある。本研究では、近赤外分光法 (NIR) による簡便な医薬品判別と精密分析法である赤外顕微マッピング解析 (IRMP) による医薬品中の各成分分布を測定し、比較検討した。試料は国内で医療用医薬品であるレボノルゲストレル錠1.5mg (R-Tab) と海外からの個人輸入品を用いた。【方法】試料は国内で処方されているR-Tabを1種、海外から個人輸入したR-Tabを3種使用し、国内の医療用医薬品を正規品、それ以外の3社の海外輸入品を偽造医薬品と仮定した。実験1は錠剤をNIRにより測定した。測定環境は、1) 錠剤をPTPシートから出さずNIRにより下から測定、2) 裸錠を下から測定し、スムージング及びMSCで処理した後、PCA法で解析し、第1と第2主成分のスコア分類を行った。実験2は各試料中のレボノルゲストレル及び主要添加物のIRMPを行い、各成分の特徴的吸収におけるピーク面積を基にIRMP画像を作成、各成分分布の違いについて比較検討を行った。【結果】実験1のスコア分類により、PTPシート中で測定や判別が可能であることが示された。実験2より添加剤の違いや製造工程の違いが各成分の分布特性に反映された。

【考察】実験1から医薬品判別には錠剤をPTPシートから出す必要がなく、シート中の錠剤の情報を測定し、スコア分類を行うことで正規品と偽造医薬品の判別が可能であった。

実験2からIRMPにより各成分の分布の特徴を詳細に把握することができ、IRMPが偽造医薬品の識別に有用であることが示された。

P1-26

3Dプリンターを用いたつまみ易さと嚥下性を両立する製剤形状の探索

○小林 正範¹、服部 翔太²、池田 宙瞳¹、近藤 啓¹、箱守 正志¹

(¹アステラス製薬株式会社 製剤研究所、²アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所)

Patient acceptability of 3D printed medicines

○Masanori Kobayashi¹, Shota Hattori², Sorato Ikeda¹, Hiromu Kondo¹, Tadashi Hakomori¹

(¹Pharmaceutical Research and Technology Labs., Astellas Pharma Inc., ²Analysis & Pharmacokinetics Research Labs., Astellas Pharma Inc.)

高齢者や関節リウマチ患者など手先が不自由な患者の場合、小さなカプセルや錠剤をつまみ口腔内へ運び嚥下するという一連の動作が困難な場合が見受けられる。一方で大きな錠剤になればつまみ易さは改善されるものの、嚥下し難いといった新たな課題が生じる¹⁾。このように関節リウマチ患者や高齢者が対象となる場合容易につまむことができかつ嚥下性にも配慮された製剤が求められている。我々はつまみ易さと嚥下性の両方を兼ね備えた製剤形状の探索のため、3Dプリンターを用いたラピッドプロトタイプングを行なった。この手法を用いることにより、通常の打錠工程では成形不可能な特殊形状のサンプル作製が可能であった。試作品を用いサンプルのつまみ易さを定量的に評価した結果、3Dプリンターを用いて印刷した特殊な形状製剤は打錠機を用いて作製した通常錠と比較して有意につまみ易いことが示唆された。また咽頭を模したシリコンチューブを通過する応力をクリープメータで測定²⁾することで嚥下性を評価したが、形状を工夫した製剤はつまみ易いにも関わらず通常錠と比較して応力が50%も低減することが示された。今後とも既存の製造手法に捕らわれず自由な発想で形状を探索することで、更なる付加価値を生み出していきたい。

1) 薬局 Vol.51, No.5 (2000)

2) 特許第5976657号

P1-27

苦味マスキングを目的としたコーティング顆粒の調製条件と溶出特性

○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)

Preparation condition and release property of coated granules to mask bitter taste of drugs

○Yuichi Okubo, Yoshiko Takeuchi, Risako Onodera, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi
(Gifu Pharmaceutical University)

【背景・目的】苦味薬物のマスキングは服用アドヒアランスを向上させ、期待する治療効果を高めるために必要である。私達は苦味薬物を酸易溶性の高分子膜を用いてコーティングする方法を選択し、今まで処方因子やプロセス因子が顆粒物性に及ぼす効果を実験計画法を用いて検討してきた。そこで今回は3つのプロセス因子(風量、スプレーエア圧、スプレー液速度)を選択し、 $L_8(2^3)$ の直交表に基づいた条件にて顆粒を調製した。初期溶出の特性値として開始2分間の溶出速度定数(k)を選択し、プロセス因子がこれに及ぼす影響を検討した。またプロセス因子が他の顆粒特性(平均粒子径(d50)、幾何標準偏差(σ_g))に及ぼす影響も検討した。【物質・方法】酸易溶性の高分子としてPolyvinylacetal diethylaminoacetate(AEA)、可塑剤としてPolyethylene glycol 6000、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。【結果・考察】プロセス因子の内、スプレーエア圧は有意($p<0.05$)に溶出速度定数(k)に影響を及ぼすことが分かった。また他の顆粒特性に影響を及ぼすプロセス因子も明らかにした。従って今回の検討により、顆粒からの初期溶出を抑制し、また平均粒子径(d50)と幾何標準偏差(σ_g)を減少させる水準の組合せを明らかにすることができた。

P1-28

酸化マグネシウムとともに簡易懸濁したときのACE阻害薬の安定性

○加部 春香¹、高野 由博^{2,3}、井戸田 陽子^{1,3}、矢野 健太郎^{1,3}、荻原 琢男^{1,2,3}
(¹高崎健康福祉大学 薬学部、²高崎健康福祉大学大学院 薬学研究科 臨床薬物動態学分野、³群馬薬学ネットワーク)

The Effect of Magnesium Oxide on the Stability of ACE Inhibitors in Simple Suspension

○Haruka Kabe¹, Yoshihiro Takano^{2,3}, Youko Itoda^{1,3}, Kentaro Yano^{1,3}, Takuo Ogihara^{1,2,3}
(¹Faculty of Pharmacy Takasaki University of Health and Welfare, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare, ³Gunma Pharmaceutical Network)

【目的】内服薬の経管投与方法の一つとして簡易懸濁法があるが、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は緩下薬である酸化マグネシウムとともに簡易懸濁されることも多い。酸化マグネシウムは懸濁液のpHをアルカリ性に偏らせることから、化学構造中にエステル結合を有するACE阻害薬とともに簡易懸濁した場合、そのACE阻害薬を加水分解し安定性を低下させる可能性がある。そこで本研究では、酸化マグネシウムとともに簡易懸濁したときのACE阻害薬の安定性を評価することを目的とした。

【方法】エナラプリル、イミダプリルまたはテモカプリルを55℃の温湯にて単独あるいは酸化マグネシウムと懸濁させ、pHを測定し、ACE阻害薬の濃度を10時間後まで経時的に測定した。薬物濃度の測定には高速液体クロマトグラフィーを用いた。

【結果・考察】エナラプリル、イミダプリルまたはテモカプリルを酸化マグネシウムと懸濁させた時のpHは、それぞれ9.5、9.9および9.6であった。エナラプリル単独での簡易懸濁ではエナラプリル濃度は10時間後まで変化しなかったのに対し、酸化マグネシウムとともに簡易懸濁したときのエナラプリル濃度は時間経過とともに漸減した。イミダプリルを酸化マグネシウムとともに簡易懸濁した場合は、懸濁初期のイミダプリルの溶解が酸化マグネシウムなしに比べてわずかに遅延したが、それ以降の濃度の変化は認められなかった。さらに、酸化マグネシウムの配合によりテモカプリルの濃度は経時的に低下した。これらのことから一部のACE阻害薬は、アルカリ条件下で分解するものと考えられた。現在、その他のACE阻害薬についても検討を進めている。

P1-29

低波数領域ラマン分光法を用いた貼付剤中の主薬の状態評価

○我藤 勝彦^{1,2}、四角 凌悟¹、藤井 美佳^{1,3}、大西 優¹、井上 元基¹、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学、²アステラス製薬株式会社、³株式会社ミロット)

Evaluation of crystal form in adhesive patches using low frequency Raman spectroscopy

○Katsuhiko Gato^{1,2}, Ryogo Shikaku¹, Mika Yoshimura Fujii^{1,3}, Yu Onishi¹, Motoki Inoue¹,
Toshiro Fukami¹

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²Astellas Pharma Inc., ³Milott Cosmetic Corporation)

【目的】現在、創薬研究においてモダリティの広がり議論されているが、同時に最も適した投与ルートとそれに応じた剤形での開発が求められている。その一つとして、経皮ルートをターゲットとした貼付剤が注目されている。貼付剤は、嚥下困難な患者に投与する際の利便性、あるいは投与管理の簡便性など、多くのメリットを有している。当研究室では、これまで市販されているテープ剤の膏体部における主薬の存在状態について研究報告してきた。本発表では、それらの一環として様々なテープ基剤中における主薬の状態について評価した。

【方法】モデル薬物として4-Biphenylacetic acid (東京化成工業製、以下、BAA) を用い、数種類のアクリル系ポリマーに溶解して模擬テープ剤を作成した。それらテープ剤の膏体中で再結晶化したBAAについて、低波数領域ラマン分光法 (Kaiser社製ラマン分光装置、Ondax社XLFシリーズ、以下LFRS) を用いた結晶状態評価を行った。また、BAAを含有している一般用医薬品 (OTC) 貼付剤6製品についてもLFRS測定を行った。

【結果及び考察】模擬テープ剤の膏体中で再結晶化したBAAは、ポリマーの種類に関わらず同一であり、テープ剤の製造に用いた市販試薬のBAAとは異なる結晶形であることが考えられた。さらに、OTCの膏体中に析出した結晶についても、模擬テープ剤の膏体中と同一の結晶形であると考えられた。LFRSは、非破壊で迅速に測定が可能であり微小領域の分析が得意な顕微ラマン分光法の特徴に加え、結晶多形の判別にも有用であり、テープ剤の膏体中で再結晶化した微小な結晶の評価に強力なツールになると考えられた。

P1-30

結晶配向性ラマンイメージングによる製剤中の原薬一次粒子径評価と溶出挙動との関連性調査

○榎本 千夏、木村 和恵、森山 圭
(就実大学 薬学部)

Evaluation of primary particle size of active pharmaceutical ingredient in formulations by Raman crystal orientation imaging, and its relevancy to the dissolution behavior

○Chinatsu Enomoto, Kazue Kimura, Kei Moriyama
(School of Pharmacy, Shujitsu University)

製剤中の原薬粒子サイズは原薬の溶出挙動に影響を及ぼす要因の一つであり、難溶性薬物ほどその寄与は大きいと考えられる。通常、原薬粒子径は製剤化前のレーザー回折や画像解析結果によって評価されているが、原薬粒子は製造工程中で凝集あるいは分散し、製剤化後には製剤化前の測定値から変化している可能性がある。また、原薬の凝集塊に比べ原薬一次粒子そのものの粒子径を評価する方が、より正確に溶出挙動との関連を把握できると考えられる。以上のことから、製剤化後の原薬一次粒子径を評価する手法が確立できれば、溶出挙動の評価がより高精度になると予測される。以前我々はラマンスペクトル測定において、励起レーザーの偏光面と結晶中の単位格子の結晶軸がなす角度により、ピーク強度比が微細に変化することを報告している。本研究の目的はこの原理を応用した結晶配向性ラマンイメージングによる製剤化後の原薬一次粒子径の評価手法を開発することである。まず様々な粒子径のフェニトイン原薬を、エタノールからの再結晶、ボールミル粉碎または乳鉢粉碎、その後のふるいによる分級にて調製した。次に調製したフェニトイン原薬を100 mg含有するモデル錠剤を作成した。そして上記手法によりモデル錠剤中のフェニトイン一次粒子径の測定を試みた。その結果、乳鉢粉碎によるモデル錠剤では、イメージングにより得られたフェニトイン一次粒子径と分級後に既存の手法で測定した粒子径は対応していた。一方ボールミル粉碎では、小さい粒子径の一次粒子が凝集しており、この凝集塊の大きさが分級後の測定粒子径と対応していることが確認された。また、溶出試験により各錠剤の溶出性も検討した。

P1-31

蛍光測定に基づくアミン系医薬品原薬の塩形成評価法の確立

○木村 和恵、大西 沙朋、森山 圭
(就実大学 薬学部)

Development of fluorescence-based evaluation method for salt formation of amine drug substances

○Kazue Kimura, Saho Onishi, Kei Moriyama
(School of Pharmacy, Shujitsu University)

医薬品原薬 (API) の結晶形態は医薬品の安定性や溶出挙動に関わる重要な因子であり、結晶形態評価技術の向上はより高品質な製剤開発に必須の事項である。現在、APIの結晶形態評価は粉末X線回折法や熱分析法が一般的であるが、これらの分析法では結晶形態変化のみの評価であり、APIとカウンター分子間の塩形成(プロトン移動の有無)は不透明である。そこで、当研究室では気相アルキン化反応とアジドによる蛍光分子生成反応 (click反応) を応用し、APIとカウンター分子間のプロトン移動の有無を評価法の開発を試みた。我々は以前、アミノ基を有するAPIにおいてフリー体はアルキン修飾されるが、窒素原子がプロトン化した塩では修飾されないという気相アルキン化反応を報告している。一方で、アルキンと9-アジドメチルアントラセンにより蛍光化合物が生成する反応が報告されている。これら2点から、気相アルキン化反応後、9-アジドメチルアントラセンを反応させることでフリー体は蛍光を示すが、塩は蛍光を示さない反応系が構築できると予測し、検討を行った。本研究では、上記の手法を用いて3級アミンであるハロペリドールと13種類のカウンター分子間の塩形成評価を行い、蛍光強度測定によってプロトン移動の有無の評価が可能となることを示した。一方で、粉末X線回折法やラマン分光法を用いた結晶形態評価を実施し、本法による塩形成評価の妥当性を確認した。

P1-32

グリセリルエーテルの相状態と経皮吸収促進効果

○佐野 友彦¹、細川 勝²、久米 卓志³、福田 啓一²、長友 宏幸¹、岡本 真実¹
(¹帝京科学大学 生命環境学部、²花王株式会社 スキンケア研究所、³花王株式会社 解析科学研究所)

The relationship between Phase conditions of Glyceryl ether and their percutaneous absorption

○Tomohiko Sano¹, Masaru Hosokawa², Takuji Kume³, Keiichi Fukuda², Hiroyuki Nagatomo¹, Mami Okamoto¹

(¹Teikyo University of Science Department of Life & Health Sciences, ²Kao Corporation Skin Care Products Research laboratories, ³Kao Corporation Analytical Science Research laboratories)

有効成分の経皮吸収性は医薬品、皮膚外用剤、化粧品にとって重要である。しかし、すぐれたバリア機能を持つ角層は経皮的に薬剤、特に親水性薬物を透過させることも困難にしている。そのため、従来よりさまざまな経皮吸収の促進法が検討されてきた。Isostearyl glyceryl ether (GE) はGE /水/油剤の3成分系でW /Oエマルジョンを形成すること、GEは親油性の界面活性剤で水溶液中では低濃度から逆ヘキサゴナルなどを形成することが知られており、水にほとんど溶解しない¹⁾。我々は前回GE /Ethanol /水の3成分系において、GEが親水性モデル薬物であるアンチピリン (ANP; Ko/w= -1.15) の皮膚透過性を向上させることを報告した²⁾。これらの点から、GEの水溶液への溶解性を改善すれば、GEの親水性薬物の経皮吸収促進効果をより高める事ができると考えられる。

今回、我々はGEが1,3-buthylene glycol / Tween 60/水共存下で、水溶液では見られない透明I相、ゲル相、II相など様々な相を形成することを見出した。

それらの相に親水性薬物であるANPを溶解させ、その皮膚透過を検討した。その結果、相の状態によりANPの皮膚透過性が異なる事が示唆された。今回の発表ではこれらの相の状態と経皮吸収性について報告する。

1)鈴木ら, 油化学 36 (8) 588 (1987)

2)細川ら, DDS学会 講演要旨集(2015)

P1-33

皮膚組織内滞留型経皮投与製剤の評価方法の開発

○久保田 耕司¹、岡坂 真奈^{2,3}、卢 永杰³、张 焜³

(¹いわき明星大学 薬学部、²大阪樟蔭女子大学 学芸学部、³花安堂生物科技集团有限公司)

Development of evaluation method of dermal tissue retention type percutaneous administration formulations.

○Koji Kubota¹, Mana Okasaka^{2,3}, Roger Lu³, Ken Zhang³

(¹Iwaki Meisei University, ²Osaka Women's University, ³Hua An Tang Biotech Group Co., Ltd.)

薬物の経皮投与は肝初回通過効果を受けないことから、全身作用型経皮投与 (Transdermal Therapeutic System:TTS)は高生理活性物質の投与ルートとして注目されている。しかし一部の機能性化粧品などの医薬部外品や皮膚組織作用型の薬物は皮膚組織内に滞留して効果を発揮することが望まれる。フランチ型拡散セルシステムはTTS製剤の評価には適しているが、皮膚組織内に滞留することを目的とした製剤の評価には適さない問題があった。本研究では、美白効果を有する甘草由来のグラブリジンの皮膚浸透性向上を目的としたリポソーム製剤化における、製剤化効果の評価試験法の開発を行った。

リポソーム製剤化は角層の細胞間脂質に作用し皮膚組織への浸透性を高めるとされる。角層に浸透したりポソームは崩壊して薬物を放出することが必要である。まず*in vitro*の系においてFT/IRによる分子間相互作用解析によりリポソームの崩壊を確かめ、HPLCによる放出された薬物の同定を行った。フランチ型拡散セルシステムでは認められなかった薬物の透過は皮膚組織内への滞留によるものと想定し、皮膚組織内の薬物の検出を試みた。実験はフランチ型拡散セルシステムを用い、皮膚表面側からのみ薬物を作用させた試料を調製した。試料をエアコンプレッサーホモジナイザーを用いて破碎し、皮膚組織からの薬物の抽出を行った。また、モデル製剤として蛍光物質を封入したリポソームを用い、蛍光顕微鏡により皮膚組織内の薬物の分布を確かめる検討を行った。これらの方法はグラブリジン製剤だけでなく他のリポソーム製剤に応用が可能である。本報告では、評価方法の開発と技術的問題点について報告する。

P1-34

ドライコーティング法による微粒子の苦味マスキングの検討

○松田 佳奈子¹、原田 努¹、寺岡 誠²、小柳 敦³、杉浦 大介¹、中村 明弘¹

(¹昭和大学 薬学部 薬学科 基礎医療薬学講座 薬剤学部門、²株式会社 樋口商会、³株式会社 大川原製作所)

Development and Evaluation of Dry Coating Process of Fine Particles by a New Equipment SCHUNEL Coater

○Kanakano Matsuda¹, Tsutomu Harada¹, Makoto Teraoka², Atsushi Koyanagi³, Daisuke Sugiura¹, Akihiro Nakamura¹

(¹Laboratory of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Showa University, ²HIGUCHI INC, ³OKAWARA MFG. CO., LTD.)

経口剤の不快な味は服薬アドヒアランスの低下に繋がることから、薬物治療における大きな課題となっている。このため薬物粒子にコーティングを施す必要性がしばしばあるが、コーティング剤を溶媒に溶かす、あるいは分散させて噴霧する従来法では時間や製造コストを要する問題がある。これを解決するために溶媒を使用しないドライコーティング法を検討し、簡便で安価な苦味マスキング技術の開発を検討した。

ドライコーティングはミキサートルクレオメーター (Caleva)を用い、核粒子にはアセトアミノフェンを流動層造粒したものを使用した。まず、ワックスを核粒子に添加し、加温により被覆した。次に、オイドラギットEPOを添加し、加温して皮膜を形成させた後、キュアリング工程により膜をより緻密に形成させた。

マスキングの評価は注射筒正倒立法に基づき、シリンジに入れた試料に25℃の水10mLを加え、30秒間で10回正倒立させた後フィルターでろ過し、HPLCによりろ液中の主薬濃度を測定した。その結果、薬物溶出抑制にはキュアリング工程の設定温度よりもオイドラギットの量が影響を及ぼすことが示唆された。

また、乾式コーティング装置シューネルコータ (大川原製作所)によるスケールアップを実施したところ、溶出率は平均で数%にまで抑えられており、スケールアップが可能であることが明らかになった。

さらに、コーティング粒子を用いて口腔内崩壊錠を成形したところ、皮膜は破壊されず主薬の溶出は適切に抑制された。以上より、本ドライコーティング法で苦味マスキングされたアセトアミノフェン粒子を製造することが可能であり、口腔内崩壊錠を製造できることが示された。

P1-35

糖類アモルファスマトリクスにおける収着水の相互作用状態の非単一性

○今村 維克、籠谷 亮、今中 洋行、石田 尚之

(岡山大学大学院 自然科学研究科)

Heterogeneity of interaction states of water molecules sorbed in amorphous sugar

○Koreyoshi Imamura, Ryo Kagotani, Hiroyuki Imanaka, Naoyuki Ishida

(Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University)

糖類アモルファスマトリクスは機能性成分の粉末化担体やタンパク質などの不安定成分の安定化剤として有効である。この糖類アモルファスマトリクスについては、これまでに様々な系について、物理的安定性やタンパク質安定化作用が検討されてきた。一方、演者らは糖の凍結乾燥（アモルファス）試料を高圧処理し、一定相対湿度下で保存したときの水分収着特性と物理的安定性を調べた。その結果、高圧処理をした試料の平衡含水率は高圧処理をしなかった試料に比べて顕著に減少するが、アモルファスマトリクスのガラス転移温度（T_g）は非圧縮試料と同一の値を示した。一般に、糖類アモルファスマトリクスのT_gが含水率の増加とともに低下することが知られており、上述の『含水率が異なるにも関わらずT_gが同じ』と言う現象は一般的な『含水率とT_gの関係』と矛盾する。この矛盾に対する一つの解釈として、糖類アモルファスマトリクスに収着した水の状態は単一でなく、可塑化に対する寄与の大きさも収着状態によって異なる可能性が考えられる。この『収着状態と機能の多状態性』の仮説を検証するため、凍結乾燥によって作成した糖類アモルファスマトリクスとそれを高圧処理した試料を用いて、一定相対湿度下における水分収着量と収着水の束縛状態および可塑化作用との関係について検討した。

P1-36

熱熔融混練法と熱溶解積層方式3Dプリンター技術を用いた錠剤設計と開発

○湖城 果菜、照喜名 孝之、服部 祐介、大塚 誠

(武蔵野大学 薬学部)

Coupling fused deposition modeling 3D printing with hot melt extrusion to produce controlled release tablets

○Kana Kojo, Takayuki Terukina, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino Univ.)

【目的】2015年に米国FDAが世界で初めて3Dプリンター（3DP）技術を用いた口腔内崩壊錠を承認した。今後、3DP技術を用いた製剤設計が可能となり、個別化製剤の設計開発の急速な発展が期待されている。熱溶解積層（FDM）方式3DP技術は広く普及しているが、医療現場で使用されるためには、薬剤含有し薬剤を適切に放出する高機能・高品質ポリマーフィラメントを開発することが必要不可欠である。そこで本研究では、難水溶性薬物（BCSクラスII）であるクラリスロマイシン（CAM）を放出制御することを目的に、3DP用フィラメントに用いる基剤としてSoluplus[®]（SP）、可塑剤としてKolliphor[®]（KP）を使用して熱熔融混練（HME）法でフィラメントを作製し、難水溶性改善を試みた。そして、CADシステムを用いて錠剤の形状を設計後、作製したフィラメントを用いて、FDM方式3DPにより造形した3DP錠剤を新規開発した。

【方法】2軸エクストルーダーを用いて混練物を押し出し、質量比の異なるフィラメント状基剤（CAM/SP、CAM/SP/KP）を得た。X線結晶回折（XRD）法でCAMの結晶性を評価後、機械的強度について調べ、CADシステムにより錠剤の形状を設計後、FDM方式3DPを用いて錠剤を造形した。この3DP錠剤の特性を、重量、硬度、薬物含有量測定により評価し、日本薬局方第1液、第2液を用いて*in vitro*溶出試験を行った。

【結果・考察】XRDの結果から、2種類のHME法により作製したフィラメント内で、CAMの結晶性は低下しており、非晶質形態であることが示唆された。また溶出試験結果より、CAM/SP錠剤よりも、親水性ポリマーであるKPを添加したCAM/SP/KP錠剤の方が速崩壊性を有し、CAMの難水溶性を改善したことが示唆された。

P1-37

攪拌造粒プロセス中における医薬品原薬の共結晶形成と挙動解析

○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、²武蔵野大学 薬学研究所)

Pharmaceutical Cocrystal Design and Analysis of the Behavior in Agitation Granulation Process

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

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Musashino University, ²Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University)

[目的] 製剤設計の促進や容易化を図るため、医薬品の有効成分 (API) とは異なるコフォーマーとの組み合わせにより、分子複合体を形成する技術が注目されている。この複合体製剤も製造工程においては、混合や造粒、乾燥、打錠等のプロセスを経由する。その環境条件により、分子間相互作用による複合体の形成や再結晶化、結晶多形転移などによる複合体の解離が発生することがある。従って、そのプロセス中におけるAPIや複合体の挙動について詳細に解析することは、最終製品の品質を担保する上で極めて重要となる。本研究では、攪拌造粒プロセス中に、分子複合体の一例として共結晶を作り込み、試料の結晶構造や振動分光から得られる分子状態の解析を行った。

[方法] モデルとして、Carbamazepine (CBZ) と Saccharin (SAC) による共結晶を用いた。装置は微小規模攪拌造粒機を用いた。55 mLのテフロン製容器内に、150 μm のふるいで篩過したCBZ (1.13 g, 28.3%), SAC (0.87 g, 22.7%), また355 μm のふるいで篩過した乳糖一水和物 (1.26 g, 31.5%), 微結晶セルロース (0.54 g, 13.5%), ヒドロキシプロピルセルロース (0.2 g, 5.0%) を入れ、500 rpm, 40 $^{\circ}\text{C}$ の条件で造粒を行った。結合液をEtOH, 50% EtOH, H₂Oと変化させ、得られた顆粒について、粉末X線回折、熱分析、赤外分光法、ラマン分光法により結晶構造、分子状態を評価し、さらに打錠後の溶出性を評価した。

[結果・結論] 結合液としてEtOHを用いて調製した顆粒はその他条件と比較し、共結晶への転移が見られた。CBZとSACは、H₂OよりもEtOHに対して溶解度が高いため、造粒中に粒子表面が溶解し、相互作用することで安定な共結晶を形成したことが推察される。

P1-38

マラリア治療薬ルメファントリンの多成分結晶化による溶解度改善

○東 由起、伊藤 雅隆、野口 修治

(東邦大学 薬学部)

Improvement of solubility by multi-component crystallization of Lumefantrine

○Yuki Azuma, Masataka Ito, Shuji Noguchi

(Faculty of Pharmaceutical Science, Toho university)

[目的] マラリア治療薬であるルメファントリンは水への溶解度が極めて低く、錠剤を服用し易い大きさに抑えた結果、服用錠数が成人で1回4錠と多くなる。溶解度を向上させることで、投与量を減らせる可能性がある。本研究では、多成分結晶化技術を用いてルメファントリンの溶解度の向上を試みた。

[方法] 多成分結晶のスクリーニングは、ジメチルホルムアミドを溶媒に使用し再結晶化法によって行った。コフォーマーはカルボキシル基を持ち、医薬品として許容される化合物19種を用いた。粉末X線回折測定と熱重量・示差熱同時測定で結晶形と物性を評価し、単結晶X線解析により結晶構造を決定した。各結晶の精製水に対する溶解度を吸光度測定により求め、ルメファントリンの溶解度と比較した。

[結果・考察] フマル酸とテレフタル酸をコフォーマーとして用いた際に得られた結晶で新規の粉末X線回折パターンが得られた。熱重量・示差熱同時測定の結果、各結晶は新規の融点を示した。以上から、多成分結晶の生成が示唆された。各結晶はコフォーマー1分子とルメファントリン2分子を含むラセミ結晶であると単結晶X線構造解析で判明した。電子密度から、コフォーマーのカルボキシル基の水素原子はルメファントリンのアミノ基へ移動し、塩を形成したと考えられた。ルメファントリンと比べてフマル酸塩結晶の溶解度は少なくとも6.8倍、テレフタル酸塩結晶の溶解度は1.8倍に向上した。フマル酸結晶は24時間経過後も高い溶解度が維持されたが、テレフタル酸結晶は2時間経過後に溶解度が飽和した。フマル酸塩結晶を用いることで、バイオアベイラビリティ向上の可能性が考えられる。

P1-39

DVS測定による水和物形成メカニズムの解明

東城 守夫

(株式会社イーストコア)

Investigation of Hydrate Formation and Loss Using DVS

Morio Tojo

(East Core Ltd.)

概要

相転移は薬剤を取り囲む水蒸気の量によって影響を受ける場合がある。

水蒸気は、表面吸着のみならずバルク構造に深く浸透し、表面に化学吸着するなどの多くの形で固体と会合する。

さらに可塑剤として作用し、ガラス転移を引き起こし、潜在的に自発的な再結晶を誘発または固体と化学的に反応する。

さらに、試料を囲む条件に応じて、試料はいくつかの異なる化学量論的水和物種を形成する。

水和物は、特定の湿度および温度環境にわたってのみ安定であるためある物質の最終的な水和状態は、いくつかの物理化学的および化学的安定性を含む特性に影響する。

こうしたことから結晶性物質の水和状態は、製剤において特に懸念事項である。

また水和物質は、脱水時に非晶質となるものもあり異なる水和物形態は、材料の溶解度、溶解速度、流動性、および圧縮性に影響を及ぼす可能性がある。

これらの要因は、製剤化から固体形態の開発、包装および保管までの医薬品開発プロセスのすべてに影響を及ぼす。

本発表では、環境湿度の関数としての水和物生成を検出し特徴付けるためにDVSをどのように使用することができるかを説明する。

P1-40

デキストラン誘導体ポリイオンコンプレックスマトリックスを用いたインスリン結腸吸収性の評価

○鈴木 理絵、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)

Evaluation of colonic absorption of insulin from polyion complex matrix using dextran derivatives

○Rie Suzuki, Yasunori Miyazaki, Tomonobu Uchino, Yoshiyuki Kagawa

(Laboratory of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

【目的】我々はデキストラン誘導体のカチオン性ポリマーとして [3- (triammonium) 2-hydroxypropyl] dextran chloride (CDC)、[2- (diethylamino) ethyl] dextran hydrochloride (EA)、アニオン性ポリマーとして carboxymetyldextran sodium (CMD)、dextran sulfate sodium (DS) を用いたCDC/CMD、EA/CMD、CDC/DS、EA/DSの4種のポリイオンコンプレックスマトリックス (PIC) にインスリン (INS) を封入した経口INS製剤の開発を目指している。先行研究において、*in vitro* 放出試験および *in situ* 腸管投与試験を行った結果、4種の製剤間でINSの放出挙動が異なること、吸収部位は結腸であることが示唆された。今回、上記製剤をラット結腸に投与した後の血糖値の推移を比較し、さらにINSの吸収機構および消化管組織障害性についても検討した。

【方法】INSを10% (w/w) 含有した4種のINS含有PIC錠、分子量4000のfluorescein isothiocyanate dextran (FD-4) を10% (w/w) 含有したFD-4含有PIC錠を調製した。上記製剤をラットの肛門より結腸に投与後、血糖値、血漿INSまたはFD-4濃度を測定した。また、PIC錠投与後、ラットの結腸切片をヘマトリキシン・エオジン染色し、観察した。

【結果・考察】INSの放出制御が認められたEA/DS錠投与群は、他群と比較して大きな血糖降下作用が見られた。INS含有EA/DS錠投与後の血漿INS濃度の推移とFD-4含有EA/DS錠投与後の血漿FD-4濃度の推移は同様であったため、INSはtight junctionの開口を介して吸収されることが示唆された。また、EA/DS錠投与後、投与部位に形態学的変化が認められなかったことからEA/DS錠は結腸上皮に対する障害性の少ないINS経口送達担体となり得ることが示唆された。

P1-41

ゲノム編集ヒト血液脳関門細胞における薬物輸送機能評価

○樋口 慧、手賀 悠真、黒澤 俊樹、濱 弘太郎、横山 和明、出口 芳春
(帝京大学 薬学部)

Genome-edited human BBB model cell line for evaluating drug transport

○Kei Higuchi, Yuma Tega, Toshiki Kurosawa, Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama,
Yoshiharu Deguchi
(Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University)

【目的】既に我々は、血液脳関門 (BBB) の H^+ /有機カチオン (H^+ /OC) 交換輸送体が多くの中枢治療薬を基質とすること、また、この輸送体が脳へのDDS開発の標的分子になることを報告してきた。一方で H^+ /OC交換輸送体に認識される薬物には、ABCB1やABCG2などの排出輸送系にも認識されるdual substrateが多く存在する。このような薬物の場合、 H^+ /OC交換輸送体に対する認識性や輸送特性を解析するには、できる限り排出輸送の影響を除いた条件で評価する必要がある。本研究では、ゲノム編集技術を用いて、ABCB1およびABCG2をノックアウト (KO) したヒトBBBモデル細胞を作製し、 H^+ /OC交換輸送体機能の分離評価を試みた。【方法】ヒトBBBモデル細胞 (hCMEC/D3) から、CRISPR-Cas9システムを用いてABCB1-KOおよびABCG2-KO細胞を調製し、各KO細胞のゲノム解析および薬物の取り込み輸送を評価した。【結果・考察】ABCB1-KOおよびABCG2-KO細胞のゲノムにおいて、CRISPR-Cas9ターゲット部位にインサート変異が確認された。KO細胞において、ABCB1基質のrhodamine123およびABCG2基質のprazosin蓄積は、それぞれhCMEC/D3細胞に比べて増加した。またKO細胞への基質蓄積は、ABCB1やABCG2阻害剤であるelacridar共存下において変化しなかった。これらから今回調製した細胞における排出輸送系機能の消失が示された。さらに、ABCB1基質であるquinidineのABCB1-KO細胞における取り込みは、hCMEC/D3細胞に比べて有意に増加した。以上から、ゲノム編集技術によってhCMEC/D3細胞から調製したKO細胞が、 H^+ /OC交換輸送体の取り込み輸送の分離評価のための有益なツールになりうると考えられた。

P1-42

網膜へのガバペンチン移行における内側血液網膜関門中性アミノ酸輸送担体LAT1の役割

○赤沼 伸乙¹、山腰 敦子¹、須河内 剛志¹、久保 義行¹、Anika M.S. Hartz^{2,3}、
Björn Bauer⁴、細谷 健一¹

(¹富山大学 大学院医学薬学研究部(薬学)、²Sander-Brown Center on Aging, University of Kentucky, USA、
³College of Medicine, University of Kentucky, USA、⁴College of Pharmacy, University of Kentucky, USA)

Role of L-type amino acid transporter 1 at the inner blood-retinal barrier in gabapentin transport from the circulating blood to the retina

○Shin-ichi Akanuma¹, Atsuko Yamakoshi¹, Takeshi Sugouchi¹, Yoshiyuki Kubo¹,
Anika M.S. Hartz^{2,3}, Björn Bauer⁴, Ken-ichi Hosoya¹

(¹Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama、²Sander-Brown Center on Aging, University of Kentucky, USA、³College of Medicine, University of Kentucky, USA、⁴College of Pharmacy, University of Kentucky, USA)

【目的】抗てんかん薬ガバペンチン (GBP) の網膜神経節細胞における神経毒性に対する保護効果が見出されている。緑内障などの網膜疾患では網膜神経節細胞死が見られるため、網膜組織へのGBP移行特性解明は網膜疾患へのGBP適用に繋がると期待される。循環血液-網膜間の薬物移行は血液網膜関門 (BRB) が制御し、形態学的に網膜神経節細胞と近接するのは網膜毛細血管内皮細胞を实体とする内側血液網膜関門 (inner BRB) である。本研究は、inner BRBを介した網膜へのGBP移行に寄与する分子実体解明を目的とした。【方法】*In vivo*ラットBRBを介した網膜への³H GBP移行はretinal uptake index法にて評価した。条件的不活化ラット網膜毛細血管内皮細胞株 (TR-iBRB2細胞) における³H GBP輸送を解析した。【結果・考察】循環血液から網膜への³H GBP移行は非標識10 mM GBP共存下にて58%有意に低下し、網膜へのBRBを介したGBP分布への担体介在型輸送の関与が示唆された。GBPは中性アミノ酸輸送担体LAT1及び有機カチオン/カルニチン輸送担体OCTN1の基質であることが報告されている。本*in vivo* GBP移行はLAT基質BCHにて阻害されたが、OCTN基質TEAによって阻害されなかった。TR-iBRB2細胞における³H GBP輸送は濃度依存性 ($K_m = 735 \mu M$) 及び細胞外 Na^+ , Cl^- 非依存性を示した。本TR-iBRB2細胞³H GBP輸送はLAT1基質・阻害剤共存にて強力な阻害された。さらに、LAT1に対し特異的なsiRNA処理によって、LAT1タンパク質発現量及び³H GBP取り込みはそれぞれ60%及び36%減少した。以上から、inner BRBにおけるGBP輸送の60%にLAT1が寄与することが示され、網膜へのGBP分布へのinner BRBに発現するLAT1の重要性が示唆された。

P1-43

難吸収性低分子薬物の膜透過性改善における細胞膜透過ペプチド併用戦略の有用性評価

○金岡 将平、小出 夢子、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)

Usefulness of the Cell-Penetrating Peptides as the Intestinal Permeation Enhancers for Poorly Absorbable Drugs

○Shohei Kaneoka, Yumeko Koide, Noriyasu Kamei, Mariko Takeda-Morishita

(Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

Biopharmaceutics Classification System (BCS) のクラス3あるいは4に分類される薬物の経口吸収性を高めるためには、消化管粘膜透過性を向上させる吸収促進技術を確認することが必要である。当研究室ではこれまでに、細胞膜透過ペプチド (Cell-penetrating peptides: CPPs) の併用により、ペプチドやタンパク質等の高分子量薬物の消化管吸収を飛躍的に改善できることを見出してきた。本研究では、難吸収性低分子薬物の消化管粘膜透過性改善におけるCPPs併用戦略の有用性を検証した。

メトトレキサート (MTX)、メトホルミン (MFM)、リセドロネート (RDN)、ザナミビル (ZNV) およびビンクリスチン (VCR) の5種の低分子薬物を選択し、両親媒性CPPであるpenetratin (L-体およびD-体) 存在下および非存在下における各薬物のCaco-2細胞単層膜透過性を評価した。その結果、上記薬物の透過性はいずれも、L-penetratinによる影響を受けなかった。一方、D-penetratin存在下においてMFM、RDNおよびZNVの透過性は向上しなかったのに対し、MTXおよびVCRの透過性が增大することが確認された。D-penetratin併用時の各薬物の透過係数 (Papp) 上昇効率は、薬物の分子量および薬物単独適用時のPappと関連していることが示唆された。本研究の結果より、分子量が比較的大きく (約800以上)、膜透過性が低い薬物であるほど、CPPs併用による消化管粘膜吸収改善効果が增大する可能性が示唆された。

P1-44

レプチンおよび細胞膜透過ペプチドの繰り返し経鼻投与による肥満抑制効果の検証

○加藤 雅大¹、有銘 兼史¹、野々村 杏奈¹、荻野 秀侑¹、平野 聖怜奈¹、藤原 由衣¹、湯浅 瑛代¹、El-Sayed Khafagy²、亀井 敬泰¹、武田 真莉子¹

(¹神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室、²Suez Canal University)

Therapeutic Potential for Obesity Through Intranasal Coadministration of Leptin with Cell-Penetrating Peptides

○Masahiro Kato¹, Kenji Arime¹, Anna Nonomura¹, Hideyuki Ogino¹, Serena Hirano¹, Yui Fujiwara¹, Teruyo Yuasa¹, El-Sayed Khafagy², Noriyasu Kamei¹, Mariko Takeda-Morishita¹

(¹Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, ²Suez Canal University)

昨今のわが国では、食生活の欧米化や運動不足により肥満者が増加している。肥満は様々な健康障害をもたらす、また、糖尿病や循環器疾患等の発症原因になりうることも報告されている。当研究室では、摂食調節タンパク質であるレプチンを細胞膜透過ペプチド (Cell-penetrating peptides: CPPs) の一種であるpenetratinと併用することにより、経鼻投与後の全身や脳へレプチンの移行性を向上できることを明らかにした。そこで本研究では、penetratin併用経鼻投与を介して効率的に全身や脳に送達されたレプチンが肥満抑制効果を発揮するかを検証するため、レプチンおよびL-penetratin混合溶液をSprague-Dawley雄性ラットに28日間繰り返し経鼻投与し、摂食量や体重変化への影響を評価した。

28日間の投与期間中、7日おきにレプチン経鼻投与15分後の血漿中レプチン濃度を測定した結果、L-penetratin併用によるレプチン吸収促進作用は、14日目以降に増強することが確認された。また、投与最終日 (28日目) の投与15分後に脳を摘出し、ホモジネート上清中のレプチン濃度を測定した結果、嗅球および視床下部においてレプチン濃度が上昇する傾向が認められた。14日目以降のL-penetratinの吸収促進効果と一致して、摂食量が制限され、また体重増加が抑制されることが明らかになった。本研究の結果より、CPPsを併用したレプチン経鼻投与法は、全身や脳へのレプチンの移行性を高め、肥満治療に有効な方法になりうることを示唆された。

P1-45

エチレフリンバツカル錠の調製と口腔粘膜適用時の吸収挙動

○大西 啓、松岡 瑤子、池内 由里、服部 喜之

(星薬科大学 医療薬剤学教室)

Preparation of etilefrine buccal tablet and drug absorption behavior after its application to oral mucosa

○Hiraku Onishi, Yoko Matsuoka, Yuri Ikeuchi, Yoshiyuki Hattori

(Hoshi University Department of Drug Delivery Research)

【目的】高血圧症は患者数も多く、心血管系疾患の大きなリスクファクターとして知られているが、低血圧症も患者数は多く、重要な課題となっている。エチレフリンは、低血圧治療の重要な薬物であるが、現在使用されている経口剤や注射剤には、いくつか改善すべき点が知られている。初回通過効果、一過性の高血中濃度、注射部位の疼痛がそれである。口腔粘膜投与は、急速な吸収を抑え、持続的吸収を起し、直接血中に移行することから、それらの欠点が改善できる可能性がある。これまでに、エチレフリン滴剤を口腔粘膜適用することで、良好な吸収パターンを得ている。今回は、さらに実用性を考えてバツカル錠の調製を行い、その有用性について検討した。

【方法】錠剤は、エチレフリン、アルギン酸、マンニトール、ステアリン酸マグネシウムを用いて、直打法で調製した。さらに、崩壊性、溶解性、口腔粘膜適用時の吸収挙動について調べた。崩壊性、溶解性は、日局第二液を用いて、バドル法で検討した。in vivo実験は、ラットを用いて口腔粘膜適用を行い、経時的に採血し、血漿中薬物濃度を追跡した。

【結果・考察】硬度は高くはなかったが、通常の扱いには問題はなかった。アルギン酸を少なくすることで、溶解が早く高い放出速度(50%放出=約3分)を示す錠剤を得た。この錠剤を2 mg/kgで口腔粘膜適用したところ、早い吸収、比較的高い、かつ持続的血中濃度プロファイルが得られた。in vivoでも錠剤は比較的早く崩壊したが、適用部位に幾分残存する様子が見られた。今後は、これらの結果をもとに、処方精密化、最適化が必要である。

P1-46

ヒト血清アルブミン分子上サイト II におけるアリピプラゾールの結合様式解明

○小田切 優樹^{1,2}、櫻間 啓基¹、金森 陽子¹、長 美友¹、井本 修平^{1,2}、田口 和明¹、
瀬尾 量^{1,2}、山崎 啓之^{1,2}

(¹崇城大学薬学部、²崇城大学DDS研究所)

Binding mode of aripiprazole to site II on human serum albumin

○Masaki Otagiri^{1,2}、Keiki Sakurama¹、Yoko Kanamori¹、Miyu Osa¹、Shuhei Imoto^{1,2}、
Kazuaki Taguchi¹、Hakaru Seo^{1,2}、Keishi Yamasaki^{1,2}

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ²DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】アリピプラゾール (APZ) は、キノリノン骨格を有する新規抗精神病薬であり、臨床において広く使用されている。我々はこれまでに、APZがヒト血清アルブミン (HSA) 分子上のサイトIIに強く結合することを明らかにしてきた。そこで本研究では、APZのサイトIIでの結合様式を詳細に解析することを目的とした。

【方法】APZ-HSA混合系で観測される誘起CDスペクトルを、動物種アルブミン(ウシ、ウサギ、ラット)-APZ混合系、HSAの部位特異的変異体 (Y411A、W214A)-APZ混合系のCDスペクトルと比較した。さらに、ジアゼパム-HSA混合系、APZの脱クロル体-HSA混合系のCDスペクトルとも比較した。

【結果および考察】APZはHSAと結合することで265 nm付近に正の、300 nm付近に負のコットン効果を誘起した。この誘起CDスペクトルは、ウシ、ウサギ、ラットアルブミン-APZ混合系では確認されず、この結果はサイトII薬物であるジアゼパムの結果と類似していた。このことから、APZはサイトII領域においてジアゼパムと類似の様式で結合していると考えられた。事実、サイトIIへのジアゼパムの結合に関与していることが知られる⁴¹¹TyrをAlaに置換した変異体 (Y411A) を用いた検討では、HSAを用いた場合と比較しAPZのCD強度の低下が確認された。次に、APZがジアゼパム同様、構造中にクロルフェニル部分を有することに着目し、APZの脱クロル体を用いて検討した結果、APZ-HSA混合系とは異なる誘起CDスペクトルが示された。以上より、APZはサイトIIにおいて⁴¹¹Tyrに近接する領域にジアゼパムと同様の様式で結合し、また、その結合には構造中の塩素原子が重要な役割を果たしていることが示唆された。

P1-47

HMG-CoA還元酵素阻害薬のラット胎盤透過性における同効薬間の差

○西村 友宏、米村 夏紀、野口 幸希、登美 齊俊

(慶應義塾大学 薬学部)

Transplacental Transfer of HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) in Rats

○Tomohiro Nishimura, Natsuki Yonemura, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi

(Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University)

【目的】HMG-CoA還元酵素阻害薬 (statin) は胎児発育不全の危険性により妊婦への投与が禁忌であるが、pravastatinは胎児毒性が低く、妊娠高血圧腎症に有効である可能性が示された。同効薬に分類される薬剤群は一律に禁忌指定されるのが一般的であるが、薬剤個別に胎児毒性発現の可能性を検証することが妊婦への投与可能薬剤の必要に応じた拡充に重要である。本研究は、statin間での胎児毒性と胎盤透過性の差に影響を与える因子の解明を目的とした。

【方法】妊娠18.5日目のSDラットにstatinを持続静注した後、母体血と胎児血を採取し、胎児および母体血漿中濃度を測定した。母体血漿に対する胎児血漿中濃度比 (胎児/母体濃度比) と、ヒト胎児毒性の頻度、脂溶性 (logD)、タンパク結合率、排出トランスポーターへの親和性の各文献値との関係を検討した。

【結果と考察】各statinの胎児/母体濃度比は、rosuvastatinが ≈ 0.033 、atorvastatinが ≈ 0.061 、pravastatinが ≈ 0.11 、simvastatin acidが ≈ 0.20 、lovastatinが ≈ 0.20 、simvastatinが ≈ 0.59 であった。胎児毒性の発症頻度の比較的高いsimvastatinに比べ、pravastatinの胎児/母体濃度比は小さいことが示された。胎児/母体濃度比はlogD値が高い薬剤ほど胎盤透過性が高いことが示された。一方、タンパク結合率や、排出トランスポーターであるbreast cancer resistance protein (BCRP) 介在輸送に対する K_i 値と胎児/母体濃度比との間に相関は示されなかった。

【結論】Statinの胎児/母体濃度比とlogD値の間には相関が示され、親水性statinの胎児移行性は低いことが示唆された。一方、タンパク結合率やBCRPへの親和性がstatin全体の胎盤透過性を規定する可能性は低いと考えられた。

P1-48

ラット小腸single-pass灌流実験によるエステルプロドラッグの小腸初回代謝・吸収予測に関する検討

○田畑 翔太、米満 崇広、今井 輝子

(熊本大学大学院薬学教育部)

Development of predicting system for intestinal first pass metabolism of ester prodrug based on rat small intestinal single-pass perfusion experiment

○Shota Tabata, Takahiro Yonemitsu, Teruko Imai

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University)

【目的】吸収率の改善を目的としたプロドラッグは、全身循環での親薬物の高い血中濃度が求められ、成功例の多くは肝臓で初回代謝されるものである。一方、小腸での代謝は親薬物の管腔側への移行を招くため吸収率が低下する。そのため、プロドラッグ開発早期に小腸初回代謝を予測するシステムの開発が望まれている。そこで我々は、小腸初回代謝および吸収率を*in vitro*加水分解固有クリアランス (CL_{int}) から予測する方法を考案している。ラット小腸*in situ*灌流実験における初回代謝と CL_{int} との相関を見出し、初回代謝を予測するものである。本研究では、ベナゼプリル (BZP) およびセフジトレンピボキシルのデータを追加して相関性の向上を図った。

【結果・考察】小腸粘膜ホモジネート上清9000g (S9)におけるBZP、セフジトレンピボキシルの CL_{int} は、13.4および6094 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ proteinであった。ラット空腸(10cm)および血管を同時に*in situ*灌流した結果、BZPの膜透過率は100%、吸収クリアランス、代謝クリアランスは0.53および3.51 $\mu\text{L}/\text{min}$ であり、初回代謝率は87%と算出された。細胞内で生成した親薬物は、血管腔に比べ腸管腔へ3.7倍移行し、総吸収率は31.3%に留まった。BZPのデータを追加した*in situ-in vitro*相関から、小腸吸収で初回代謝されない優れたプロドラッグは CL_{int} が2 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ S9 protein以下であり、 CL_{int} が15 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ S9 protein以上ではほぼ完全に代謝され、吸収率は低下すると予測された。さらに、セフジトレンピボキシルの*in situ*灌流データを追加することにより、小腸で初回代謝されるプロドラッグの吸収率の最低値(約25%)を確定する予定である。

P1-49

脂質ナノパーティクルを用いたコエンザイムQ10消化管吸収改善(2)

○笹井 涼香、天野 莉菜、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人

(同志社女子大学 薬学部)

Formulation and evaluation of coenzyme Q10 loaded solid lipid nanoparticles

○Ryoka Sasai, Rina Amano, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

(Doshisha Women's College of Liberal Arts)

【背景・目的】今回我々は、消化管吸収改善に利用されている脂質微粒子担体に着目し、ミセルをナノサイズで実現し、内部に薬物を閉じ込めることで薬物送達に利用する脂質ナノパーティクル (SLN) 製剤の調製を試みた。固体脂質は [テトラデカン酸ヘキサデシル、ホホバワックス] を用いて、その製剤の特性を比較した。また、吸収率が極めて低いQ10を用い、溶出試験とラットへの経口投与を行い体内動態についても検討した。

【研究方法】蒸留水にTween60を全量の2 (w/v) %加え、脂質混合割合が5 (w/v) %、Q10の最終濃度を15 mg/mLとなるようにSLNを調製した。In vitro溶出試験では、Tween80を (w/v) %添加した蒸留水を試験液に用い、経時的に試験液を採取して、その試験液を試料とした。In vivo経口投与実験では、Wistar ST雄性ラット (9週齢) にQ10含有SLN (Q10濃度15 mg/mL) を2 mL/kgの用量で経口投与し、経時的に頸静脈から採血し、その血漿を試料とした。なお、Q10濃度の定量は、全てECD-HPLC法により行った。

【結果・考察】溶出試験においては、ホホバワックスを使用した製剤の方がテトラデカン酸ヘキサデシルを使用した製剤と比較して高い溶出率を示した。一方、ラット経口投与実験ではAUC値に大きな差は見られなかったものの、経口投与後8時間までの血漿中Q10濃度推移においては、製剤調製に用いた脂質の違いによって異なる挙動が認められた。SLNでは、固体脂質と薬物の親和性や相互作用により薬物の放出が制御されることから、調製に用いる固体脂質の種類によってQ10の溶出挙動や消化管吸収率に差異がみられたと考えられた。しかし、その差異のメカニズムについては今後の検討が必要である。

P1-50

新規in vitro Dissolution/Permeation Systemを用いた経口吸収性の評価： 食事及び製剤の影響

○黒田 千景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)

Evaluation of oral drug absorption using New Dissolution/Permeation system: effects of food and formulation

○Chihiro Kuroda¹, Takato Masada¹, Keiko Minami¹, Haruki Higashino¹, Makoto Kataoka¹,
Kohichi Kakimi², Yoshimine Fujii², Masayuki Takahashi², Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Daiichi Sankyo RD Novare Co., LTD)

【目的】In vitro Dissolution/Permeation system (D/P system) は、実際の経口剤開発過程におけるヒト吸収性予測に繁用されているものの、①Caco-2単層膜の調製に時間・施設が必要、②in vivoに比べて膜透過クリアランスが小さい、③製剤の適用が困難、等の問題点が指摘されている。我々は、receiver側をoctanolとし、donor側との間に親水性filterを装着した新規システム (D/P system -2) を構築し、薬剤学会第32年会において報告した。今回、その最適化を目指し、種々薬物の吸収に及ぼす食事および製剤の影響の評価を試みた。【方法】新規システムでは、有効膜面積を従来の約7倍 (12.56cm²)、donor側溶液量を3.75倍 (30mL) とした。Chamber中央に親水性デュラポfilter (孔径0.1 μm) を装着した後、donor側を絶食時及び摂食時のヒト小腸内模擬溶液 (FaSSIF、FeSSIF)、receiver側をoctanolで満たした状態で実験を行った。Donor側に種々モデル薬物を添加し、薬物の溶解率およびreceiver側への移行率を測定した。【結果・考察】D/P system-2においても、従来のsystemと同様、FaSSIF条件下での2時間までの各薬物の移行率は、ヒトにおける絶食時の吸収率 (Fa) と一定の相関を示した。Donor側溶液をFeSSIFとした場合、難溶解性薬物の溶解率は上昇したものの、多くの薬物でreceiver側への移行率がFaSSIFに比べて低下した。これは、より多くの薬物が混合ミセル中に取り込まれ、freeの薬物濃度が低下したためと考えられた。FaSSIF、FeSSIF条件下、各薬物の2時間までのreceiver側への移行率から算出したヒトにおける吸収率は文献値とよく一致し、本システムの有用性が確認された。

P1-51

超短時間作用を達成した抗不整脈ソフトドラッグ、Esmololの肝臓加水分解酵素に関する研究

○磯崎 瑞生、大浦 華代子、今井 輝子

(熊本大学大学院 薬学教育部)

Study of hepatic hydrolase involved in the metabolism of Esmolol, ultra-short-acting antiarrhythmic soft drug.

○Mizuki Isozaki, Kayoko Ohura, Teruko Imai

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University)

EsmololはMetoprololの不活性代謝物の構造修飾により開発されたソフトドラッグであり、麻酔下に応用できる超短時間作用型の抗不整脈薬である。静脈内投与後のEsmololの短い血中半減期(3.6分)は、赤血球中のエステラーゼによる代謝と報告されている。そのため、血液以外の臓器でのEsmololの代謝は検討されていないが、より安全に使用するには臓器、特に肝臓での代謝の検討が必要である。そこで、本研究ではラット肝臓におけるEsmololの代謝を検討した。また、エステラーゼ阻害剤により加水分解酵素の特性を検討した。Esmololはラット肝ホモジネート9,000g上清で加水分解され、高活性群(n=5, 47-61nmol/min/mg protein)と低活性群(n=8, 4-14nmol/min/mg protein)に分かれた。Cytosol分画とMicrosome(Ms)分画での活性の比較により、高活性群の活性に寄与するのはMs酵素と考えられた。一方、ポジティブコントロールの*p*-Nitrophenyl acetateの加水分解はMs分画で個体差は認められず、Esmololに特異的な酵素が活性の相違の原因と考えられた。阻害実験では、カルボキシルエステラーゼ阻害剤のBNPPは両群で同様の濃度依存的な阻害を示した。一方、有機リン化合物のParaoxon及びDFPは、低活性群では1μMでそれぞれ約35%、55%を阻害し、100μMにおいても15-20%の残存活性を示した。一方、高活性群では両化合物とも1μMでほぼ100%の阻害を示したことから、Esmololの代謝にはParaoxonとDFPに耐性の酵素が寄与し、両群の活性の相違はParaoxonとDFPで阻害される酵素の発現量の相違に依存するものと推察された。今後、加水分解酵素について詳細な検討を行い、ヒト肝臓でも同様の現象が観察されるかを検討する予定である。

P1-52

果物由来ナノ粒子が及ぼす小腸輸送体への影響

○藤田 大地、荒井 俊樹、白崎 佑磨、岩本 結、小森 久和、中西 猛夫、玉井 郁巳

(金沢大学 医薬保健研究域 薬学系)

Effect of Fruit-derived Nanoparticle on Intestinal Transporters

○Daichi Fujita, Toshiki Arai, Yuma Shirasaki, Yui Iwamoto, Hisakazu Komori, Takeo Nakanishi, Ikumi Tamai

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University)

【背景・目的】我々は、これまで小腸に存在する輸送体に対する果汁の影響を報告してきた。近年、果物に含まれるナノ粒子(NP)が生体に影響することが報告されている(1)。NPはタンパク質や核酸等の高分子化合物を内包し、小腸組織で作用を示すことが示唆されている。本研究では、リンゴ中のNPによる小腸輸送体への影響を検討した。

【方法】NP画分は超遠心法によって調製した。NPが輸送体に与える影響をCaco-2細胞におけるmRNA発現量及び輸送活性の変動により評価した。また、mRNAへの作用部位の探索のため、ASBT-3'UTRを組み込んだプラスミドを用いて、luciferase reporter assayを行った。NPの脂質膜及びNP中の核酸を蛍光標識した後、Caco-2細胞に曝露し、顕微鏡を用いて細胞内への移行を評価した。

【結果・考察】NPの脂質膜及びNP中の核酸を蛍光標識したNP画分をCaco-2細胞に曝露したところ、細胞内で蛍光が観察され、NP及び核酸の取り込みが示唆された。NP画分の曝露によりASBTなど輸送体遺伝子のmRNA発現量は低下した。また、同様に輸送活性の低下がみられるとともに、超音波・熱処理によるリンゴNP破碎後のNP画分はそのような作用を示さなかった。また、luciferase reporter assayにおいて、NPにより化学発光が減少した。以上より、果物由来NPがASBT等の消化管輸送体の発現を負に制御することが示唆された。(1) Mu J., et al., Mol Nutr Food Res., (2014)

P1-53

脂溶性薬物の腸管吸収における薬物-粘液間相互作用の評価

○田野 文音、岸本 久直、宮崎 歌織、大森 萌子、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)

Evaluation of drug-mucus interaction in intestinal absorption of lipophilic drug

○Ayane Tano, Hisanao Kishimoto, Kaori Miyazaki, Moeko Omori, Yoshiyuki Shirasaka,
Katsuhisa Inoue

(Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

【背景・目的】薬物の腸管粘膜透過機構には、粘液層の拡散過程及び細胞膜透過過程の2つの律速段階が存在し、なかでも粘液層は高脂溶性薬物の吸収障壁として機能することが報告されている。これまで粘液層の拡散過程を規定する因子として薬物の脂溶性が考慮されてきたが、粘液層はmucinを主成分とした複雑な網目状の高次構造を形成していることから、薬物の分子サイズや電荷などの様々な物理化学的要因が複雑に関係する可能性が推察される。そこで本研究では、薬物と粘液間の直接的な相互作用を評価し、薬物の腸管吸収における粘液層の影響との関連性を検討した。

【方法】薬物-粘液間相互作用の評価は、各種被験薬物とブタ胃由来mucinを混合した溶液の蛍光スペクトルを解析し、mucin由来の蛍光強度の変化からStern-Volmer式を用いて消光速度定数(K_{sv})を算出することで相互作用を定性的に評価した。また、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。

【結果・考察】Mucin由来の蛍光強度は、griseofulvin、antipyrine、rifampicinなどの薬物において濃度依存的に低下し、mucinとの相互作用とDTT投与による脂溶性薬物の膜透過性の変化には一定の相関性が認められることが明らかとなった。以上より、薬物-粘液間の直接的な相互作用を評価することで、腸管吸収において粘液層の拡散過程が律速となる薬物を予測できる可能性が示唆された。

P1-54

逆相HPLC-UV法を用いたdeoxycytidine kinase及びcytidine deaminaseにより生成するゲムシタビン代謝物の同時定量法の検討(2)

○樋口 翔大、細川 美香、河野 祥吾、田中 章太、上田 久美子、大河原 賢一、
岩川 精吾
(神戸薬科大学 薬剤学研究室)

Simultaneous determination of gemcitabine metabolites produced by deoxycytidine kinase and cytidine deaminase using a reversed-phase HPLC-UV method (2)

○Shota Higuchi, Mika Hosokawa, Shogo Kawano, Shota Tanaka, Kumiko Ueda, Ken-ichi Ogawara,
Seigo Iwakawa

(Laboratory of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】ゲムシタビン (dFdC) などの核酸類似体の抗がん剤は細胞内に取り込まれ、deoxycytidine kinase (dCK) によりリン酸化され、cytidine deaminase (CDA) により不活化される。イオンペア試薬を用いた逆相HPLCによるリン酸化体の測定法は報告されている。今回は4級アミンを付加し高極性物質の保持性を高めた逆相カラムを用い、dFdCを基質とし、dCKによる代謝物 dFdC monophosphate (dFdCMP) 及びCDAの代謝物 (dFdU) の定量方法の確立及びその定量方法を用いたdCK及びCDA活性の測定を試みた。

【方法】検量線サンプルは、反応液に細胞質タンパク (20 μ g)、dFdCMP及びdFdUを加え、ギ酸で酸性にし、内標準物質 (2'-deoxy-5-fluorocytidine, FDC) 含有アセトニトリルにより除タンパクを行った。窒素ガスで乾固後、移動相100 μ Lで再溶解し、15 μ Lを測定に用いた。HPLC機器はShimadzu LC-20A system、カラムはReDual AX-C18 (Shimadzu GLC) を用い、移動相は10 mM リン酸緩衝液 (pH7.0) :メタノール=90:10を使用し、カラム温度35 $^{\circ}$ C、流速1.0 mL/min、波長270 nmで測定した。

【結果・考察】カラム温度30 $^{\circ}$ CではdFdCMPと夾雑物由来のピークの分離ができなかったが、35 $^{\circ}$ Cでは分離できた。FDC、dFdU、dFdCMPそれぞれの保持時間は、3.2 min、6.4 min、11.5 minであった。検量線はdFdCMP (0.45 - 7.3 μ M) 及びdFdU (2.3 - 36.4 μ M) でそれぞれ $r^2 > 0.996$ 及び $r^2 > 0.993$ となりいずれも直線形を示した。また変動係数はいずれも20%以下であった。方法記載の条件で今後、dFdCとdCKをインキュベーションし、生成した代謝物を測定予定である。

P1-55

抗がん剤誘発細胞障害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

○數原 由理恵、山崎 智加、竹林 裕美子、宮崎 誠、永井 純也
(大阪薬科大学 薬学部)

Effects of anthocyanin and anthocyanidin on anti-cancer drugs-induced cytotoxicity in HK-2 cells

○Yurie Suhara, Satoka Yamasaki, Yumiko Takebayashi, Makoto Miyazaki, Junya Nagai
(Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】植物色素であるアントシアニンは抗酸化作用を有しており、生活習慣病などに伴う種々の生体内機能障害に対する効果が注目されている。一方で、アントシアニンとそのアグリコンであるアントシアニジンはある種の薬物トランスポーターに対する作用に相違点が見られる。本研究では、抗がん剤による細胞障害に対するアントシアニン [cyanidin-3-rutinoside (Cya-R), cyanidin-3-glucoside (Cya-G)] やアントシアニジン [cyanidin (Cya)] の影響について比較解析を行ったので報告する。

【方法】実験にはヒト腎近位尿細管上皮由来細胞HK-2を用い、常法に従い培養した。細胞障害の誘発には、ドキソルビシンやメトトレキサートを用いて細胞に48時間処理することで行い、各種試験物質を共存させた。細胞のviability評価は、WST-1アッセイによって行った。

【結果】ドキソルビシンによる処理濃度依存的なHK-2細胞のviabilityの低下は、Cya-R、Cya-GおよびCyaのいずれの共存においても軽減することが観察され、その抑制効果はCya-G、Cya-RおよびCyaの順で強かった。一方、メトトレキサートによる細胞障害に対しては、Cya-RおよびCya-G共存による影響は観察されず、Cya共存ではむしろ細胞障害が増強することが認められた。

【考察】細胞障害に対するアントシアニンとアントシアニジンの影響は、配糖体の有無および細胞障害を起こす抗がん剤の種類によって変化することが示された。こうした影響の差異の要因が、抗がん剤の細胞内蓄積量の変動による可能性を含め、その機構について明らかにする必要があると考えている。

P1-56

有機アニオン系薬物トランスポーターOAT4を介したアンジオテンシンII受容体拮抗薬の輸送

○野口 幸希、熱田 萩弓、木村 りか、飛田 萌子、福本 文香、西村 友宏、登美 斉俊
(慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座)

Organic anion transporter 4-mediated transport of angiotensin II receptor blockers

○Saki Noguchi, Hayumi Atsuta, Rika Kimura, Moeko Tobita, Ayaka Fukumoto, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi
(Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University)

【目的】Organic anion transporter (OAT) 4は腎近位尿細管の管腔側膜および胎盤関門の胎児側膜に発現する。OAT4は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) であるolmesartanを、取り込み方向だけでなく、内向きCl⁻勾配依存的に細胞外への排出方向にも輸送する。ARBの体内動態に及ぼすOAT4の影響を考える上で、他のARBについても基質認識性を明らかにすることは重要である。本研究の目的は、本邦で承認されているolmesartan以外のARBについて、OAT4による基質認識性と輸送特性を解析することとした。

【方法】Tetracycline誘導性OAT4発現細胞におけるARBの輸送をLC-MS/MSを用いて測定・解析した。

【結果・考察】Valsartan, losartan, azilsartan, およびcandesartanのOAT4を介した有意な取り込みが検出された。これらの取り込みは、細胞外Cl⁻非存在下では60秒まで時間依存的に上昇し、 K_m 値はそれぞれ、約1.7、9.3、9.9、および26 μ Mであった。ValsartanおよびazilsartanのOAT4を介した初期取り込み速度は、いずれも細胞外Cl⁻非存在下で細胞外Cl⁻存在下より約3倍高かった。さらに、細胞外Cl⁻存在下でのvalsartanおよびazilsartanの取り込みは、60秒以内に定常状態に達した。一旦細胞内に取り込まれたvalsartanおよびazilsartanが、OAT4を介したCl⁻との交換輸送によって細胞外に排出されることで、Cl⁻非存在下よりも早くに定常状態に達した可能性がある。

【結論】Valsartan, losartan, azilsartan, およびcandesartanは、OAT4に基質認識されることが示された。これら4種のARBは少なくとも一部が尿中排泄されることから、近位尿細管でOAT4を介して輸送される可能性がある。

P1-57

*in silico*薬物動態モデリング及び*in vitro*溶出試験法を組み合わせた難溶性化合物の吸収性予測手法の開発

○加藤 隆史、安藤 秀一

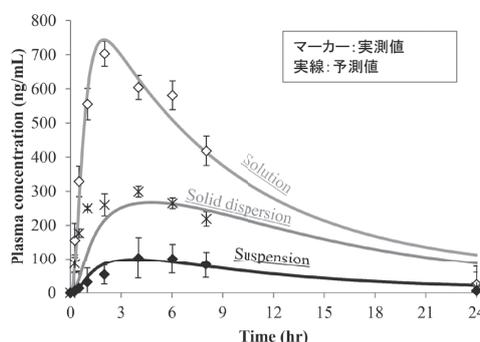
(第一三共株式会社)

Prediction of pharmacokinetic behavior by *in silico* modeling and *in vitro* dissolution method approaches for BCS class II compounds

○Takafumi Kato, Shuichi Ando

(Daiichi Sankyo Co. Ltd.)

【目的】難溶性化合物の吸収性予測精度を向上させるために、*in silico* 薬物動態 (PK) モデリング及び*in vitro*溶出試験法を組み合わせたPK予測評価手法を開発した。【方法】難溶性化合物CS-758をモデル化合物として、溶液、原薬懸濁液、及び固体分散体懸濁液をラットに経口投与した後の時間-血漿中濃度プロファイル測定した。*in vitro*溶出試験法としてパドル法を適用し、溶出プロファイルを評価した。さらに、GastroPlus™を適用して吸収性 (時間-血漿中濃度プロファイル及びPKパラメータ) の*in silico* PK予測を行った。【結果・考察】CS-758溶液の経口投与後の時間-血漿中濃度プロファイルに基づき、PKモデルを構築した。得られたPKモデルは良好な予測精度を有することを確認した。次に、CS-758懸濁液の経口投与後の吸収性を反映できる、溶出試験条件を探索した。溶出プロファイルPKモデルにあてはめ吸収性を予測した結果、試験液としてSLS 0.15% w/vを含む溶出試験第2液 (pH6.8) を用いた条件で良好な予測精度を示した。本溶出試験条件を用いて得られたCS-758固体分散体の溶出プロファイル、PKモデルにあてはめ吸収性を予測した結果、実測値を反映した良好な予測精度を有することが確かめられた。【結論】*in silico* PKモデリング及び*in vitro*溶出試験法を組み合わせた吸収性予測手法は、難溶性化合物の吸収性を精度良く予測できる、有用なアプローチであることが考えられた。



Simulated and observed Cp-time profiles

P1-58

ドセタキセル静注用製剤の先発医薬品および後発医薬品のラットにおける体内動態の比較

○石原 雅世、高島 悠太郎、赤下 学、嶋田 努、崔 吉道

(金沢大学附属病院 薬剤部)

Comparison of docetaxel pharmacokinetics between branded-name and generic drugs in rats

○Masayo Ishihara, Yutaro Takashima, Gaku Akashita, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai

(Department of Hospital Pharmacy, University Hospital, Kanazawa University)

【背景・目的】ドセタキセル (DTX) は難溶性の薬物であるため、製剤には溶解剤のpolysorbate 80 (PS80) やエタノールなどが用いられる。DTX静注用製剤には複数の後発医薬品が存在するが、含有する溶解剤の種類や量が先発医薬品と異なるものがある。しかし、注射剤の後発医薬品の承認時には生物学的同等性試験が行われないため、有効性や安全性についての同等性が必ずしも十分に検証されているわけではないと考えられる。現在までDTX製剤間での有害事象発現率を比較した報告は散見されているが、体内動態を比較した報告はない。そこで、本研究ではDTX製剤の先発医薬品および後発医薬品のラットにおける体内動態の比較を行った。【方法】8週齢雄性Wistarラットの頸静脈にDTX静注用製剤の先発医薬品と2種類の後発医薬品をそれぞれ10 mg/kg投与し、投与後6時間まで経時的に採血した。また、最終採血終了後、肝臓および腎臓を採取した。血漿および組織中DTX濃度はHPLCにより測定した。薬物動態解析はNapp (v2.01) を用いて行った。【結果】PS80含量の最も少ない製剤群において、投与後5、10、15分の血漿中DTX濃度が他の2群に比べて有意に低下した。また、AUC_{0-∞}が有意に低下し、クリアランスおよび分布容積は有意に上昇した。一方、肝臓および腎臓へのDTXの移行性 (血漿中濃度に対する組織中濃度比) は3群間で有意差がなかった。【考察】DTX静注用製剤の先発医薬品と後発医薬品との間で体内動態に差がみられることが明らかになった。今回用いた3種類の製剤間で溶解剤の種類や量が異なることから、溶解剤がDTXの体内動態に影響を与えている可能性があるが、詳細については今後の検討が必要である。

P1-59

ProguanilおよびCycloguanilの動態制御に関する輸送担体の解析

○友田 有加菜¹、水野 忠快¹、舟越 亮寛^{2,3}、伊藤 清美³、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、²医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部、³武蔵野大学大学院薬科学研究科薬物動態学研究室)

Elucidation of the transporters involved in the disposition of proguanil and cycloguanil

○Yukana Tomoda¹, Tadahaya Mizuno¹, Ryoukan Funakoshi^{2,3}, Kiyomi Ito³, Hiroyuki Kusuhara¹

(¹Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ²Department of Pharmaceutical, Kameda Medical Center, ³Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University)

【目的】Atovaquone / Proguanil (PG) の合剤はマラリアの治療薬として頻用される。PGは生体内で薬理活性を有する代謝物Cycloguanil (CG) へ変換される。PGからCGへの代謝にはCYP2C19を介して行われるため、CYP2C19プローブとしても利用される。両薬剤は尿中に排泄され、その腎クリアランスは糸球体ろ過速度を超えるため、輸送担体による尿細管分泌の関与が示唆される。両薬剤はいずれもカチオン性化合物であることから、その体内動態には有機カチオン輸送系の関与が考えられる。本研究では両薬剤の体内動態制御における各輸送担体の重要性を明らかにすることを目的とした。

【結果・考察】PGに対する K_m 値は、OCT1; 9.3/4.9 μM (ヒト/マウス以下同順), OCT2; 7.6/5.0 μM , MATE1; 4.2/5.0 μM であり、ヒト、マウス間で近い値を示した。CGに対しては、OCT1; 7.9/2.8 μM , OCT2; 11/12 μM であった。最近ヒトOCT1, 2に対する輸送活性が報告され、その結果と概ね一致している。一方、ヒトMATE1では0.70 μM と一義的に決定されたが、マウスMATE1によるCGの取り込みは2相性を示し、0.080 μM または15 μM と2つの K_m 値が得られ、種差の存在が示唆された。またCGのヒトMATE1における K_m 値はヒト臨床における血中非結合型濃度0.1 μM と近く、CGが細胞内で濃縮される場合、腎臓中のMATE1を阻害し得ると考察される。

【結語】両薬剤は既知有機カチオン輸送系の基質となり、MATE1を介して腎尿細管分泌における相互作用を生じる可能性がある。CYP2C19を標的とした薬物相互作用試験において、輸送担体阻害も含まれる可能性があることから、各薬物の輸送担体の関与についてマウス*in vivo*およびヒト由来組織を用いて検証する予定である。

P1-60

妊娠マウスにおけるcannabidiolの薬物動態学的解析

○鳩貝 壤、北岡 諭、落合 和

(星薬科大学 薬動学教室)

Pharmacokinetic analysis of cannabidiol in pregnant mice

○Jo Hatogai, Satoshi kitaoka, wataru ochiai

(Department of Clinical Pharmacokinetics, Hoshi University)

【目的】大麻に含まれるcannabinoidにcannabidiolがある。Cannabidiolは、抗腫瘍作用や鎮痛作用など、種々の薬理作用を示すことが報告されている。また、cannabidiolは、大麻を使用した際に見られる多幸感、陶酔、幻覚等の精神作用を示さない薬物である。我々は、これまで報告されているcannabidiolの作用から乳がんの治療に適しているのではないかと考えた。さらに、我々は、妊娠中の乳がん治療を想定し、cannabidiolの安全性について評価を試みた。本研究では、妊婦にcannabidiolを投与した際の胎児中の薬物動態を母体から胎児への移行性とその蓄積性に着目し、解析した。

【方法】妊娠14日目のマウスに、経時的に尾静脈内へcannabidiolを投与した。薬物を投与後、経時的に帝王切開で胎児を取り出し、各臓器をそれぞれ摘出した。各サンプルは、固相抽出で前処理し、cannabidiolをLC-MSで定量分析した。

【結果・考察】妊娠中期にcannabidiolを投与すると、速やかに母体から胎児へ移行することがわかった。しかしながら、胎児に移行したcannabidiolは、胎児の体内に蓄積することなく、速やかに胎児の体内から消失していた。胎児中のcannabidiolはいずれの臓器からも、時間の経過と共に速やかに消失していた。Cannabidiolは、母体から胎児へ移行するが、胎児の体内に蓄積しなかった。つまり、cannabidiolは胎児の発生に対して影響が少ない薬物であると言える。したがって、cannabidiolは、乳がんの治療効果と胎児の発生への影響を考慮することが求められる妊娠中の薬物療法の新たな選択肢となり得ると評価できる。

P1-61

ヒト組織におけるグルクロン酸抱合反応を考慮したエンタカポンの生理学的薬物速度論解析

○爲本 雄太、上島 智、宮川 幸典、目方 茉柚、桂 敏也
(立命館大学 薬学部)

Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict entacapone glucuronidation from *in vitro* data

○Yuta Tamemoto, Satoshi Ueshima, Kosuke Miyagawa, Mayu Mekata, Toshiya Katsura
(Clinical Pharmaceutics and Therapeutics Lab, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University)

【目的】パーキンソン病治療薬エンタカポンの体内動態や薬効には個体差が認められ、十分な治療効果が得られない症例が報告されている。しかし、エンタカポンの体内動態における個体間変動要因については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、ヒト組織由来のミクロソームを用いて、エンタカポンのグルクロン酸抱合反応を評価した。さらに、得られた結果に基づいてエンタカポンの生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを構築し、ヒトにおけるエンタカポンの体内動態を予測した。

【方法】*In vitro* 代謝実験：ヒト肝臓、小腸、腎臓由来ミクロソーム (HLM、HIM、HKM) を用いて、各組織におけるエンタカポンのグルクロン酸抱合反応の特性を比較検討した。

PBPKモデル解析：Simcyp[®] Simulatorに、過去の臨床研究結果、*in vitro*代謝実験結果、生理学的パラメータを適用することで、ヒトに経口投与した時のエンタカポンのPBPKモデルを構築した。

【結果・考察】HLMにおけるエンタカポンの固有クリアランスはHKMと比較して高く、エンタカポンのグルクロン酸抱合反応の寄与率は肝臓において約84%と高いことが明らかになった。一方、HIMにおいてエンタカポングルクロニドは生成されなかった。しかし、*in vitro*代謝実験結果を用いてPBPK解析した結果、ヒトにおけるエンタカポンの血中濃度の予測値は過去の臨床研究結果よりも高くなる傾向が認められた。従って、肝臓におけるグルクロン酸抱合反応がエンタカポンの体内動態の主な個体間変動要因になるが、代謝以外の過程にも個体間変動要因が存在する可能性が示唆された。

P1-62

葉酸修飾正電荷リポソームによるがん細胞へのsiRNA導入における正電荷脂質の影響

○清水 紗都乃、梅木 優子、御園 宥江、設楽 亮介、大西 啓、服部 喜之
(星薬科大学 医療薬剤学教室)

Evaluation of cationic lipid of folate-linked cationic liposome on siRNA delivery into the tumor cells

○Satono Shimizu, Yuko Umeki, Hiroe Misono, Ryosuke Shidara, Hiraku Onishi, Yoshiyuki Hattori
(Department of Drug Delivery Research, Hoshi University)

【目的】葉酸受容体は各種上皮がんで過剰発現していることから、がんリガンドとして葉酸をリポソーム表面に修飾すると、がん細胞選択的にリポソームを取り込ませることができる。本研究では、様々な正電荷脂質を用いて短鎖2本鎖RNA (siRNA) 送達用の葉酸修飾正電荷リポソームを調製し、正電荷脂質の違いが及ぼす葉酸受容体を介した遺伝子発現抑制効果の影響について検討を行った。**【方法】**正電荷リポソームは、6種類の正電荷コレステロール誘導体または二本あるいは三本鎖アルキル鎖を有する8種類の正電荷脂質それぞれにDOPEと1 mol% PEG₂₀₀₀-DSPEを、葉酸修飾PEG修飾リポソームにおいては1 mol% 葉酸PEG₂₀₀₀-DSPEを加えて調製した。調製した正電荷リポソームを用いてルシフェラーゼsiRNAをKB細胞のルシフェラーゼ安定株に導入し、遺伝子発現抑制効果を調べた。**【結果】**二本あるいは三本鎖アルキル鎖を有する正電荷脂質を用いて調製した8種類の正電荷リポソームは、葉酸修飾の有無に関わらず同程度の遺伝子発現抑制効果を示した。一方、正電荷コレステロール誘導体を用いて調製した6種類の正電荷リポソームは、葉酸修飾により遺伝子発現抑制効果が高くなる傾向が見られた。**【考察】**葉酸修飾正電荷リポソームを用いた葉酸受容体ターゲティングにおいては、正電荷リポソームの調製に用いる正電荷脂質が葉酸受容体を介した細胞内取り込みに影響を及ぼす可能性が示唆された。

P1-63

CpG-free骨格に挿入したCpG配列含有プロモーターからのCpG配列含有遺伝子の持続的発現

鈴木 哲矢、合田 卓也、○紙谷 浩之

(広島大学 大学院医歯薬保健学研究科)

Durable expression of CpG-containing transgenes driven by CpG-containing promoters in plasmid DNAs with CpG-free backbone

Tetsuya Suzuki, Takuya Goda, ○Hiroyuki Kamiya

(Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University)

【目的】非ウイルスベクターによる遺伝子治療において、外来遺伝子の持続的発現は重要な課題である。これまでに、CpG配列を欠いたCpG-freeプラスミドやプラスミド骨格を除去したminicircleなどが開発されている。以前に我々は、CpG-freeプラスミド骨格にCpG配列を含む遺伝子を導入しても発現が持続することを報告している。また、高倉グループは、CpG-freeプラスミド骨格にCpG配列を含むROSAプロモーターを用いても発現が持続することを報告している。そこで、本研究では、CpG-free骨格を有するプラスミドに種々のプロモーターを挿入し、外来遺伝子発現の持続性を比較することにした。

【方法】プロモーターとして、EF1 α プロモーター (CpG-free、 \pm CMVエンハンサー)、アルブミンプロモーター (\pm CMVエンハンサー)、CMVプロモーターを用い、レポーター遺伝子としては、分泌型アルカリ性ホスファターゼと分泌型ルシフェラーゼをコードする遺伝子 (いずれもCpG配列を含む) を用いた。ハイドロダイナミクス法を用いてマウス肝臓に導入し、28日後まで経時的に発現を測定した。

【結果】プロモーターの種類によって発現強度は異なるが、全てのプロモーターからの発現が持続した。

【結論】CpG-free骨格を有するプラスミドをハイドロダイナミクス法によりマウス肝臓に導入する場合、プロモーターや遺伝子中のCpG配列の有無は持続性には大きく影響しないことが示唆された。従って、最適な調節エレメントの導入により、目的遺伝子を適切かつ持続的に発現させることが可能である。

P1-64

カフェイン内封リポソームの抗がん剤効果増強作用と副作用軽減に関する検討

○下村 浩太郎、杉山 育美、佐塚 泰之

(岩手医科大学 薬学部)

Estimation of antitumor effect and adverse reaction of doxorubicin by caffeine loaded liposome

○Kotaro Shimomura, Ikumi Sugiyama, Yasuyuki Sadzuka

(School of Pharmacy, Iwate Medical University)

【目的】DNA修復阻害作用を有するカフェインは抗がん剤との併用により、本作用および抗がん剤の腫瘍細胞からの流出抑制に基づき、抗腫瘍効果の増大をもたらすことが報告されている。このカフェイン併用療法は骨肉腫に対する効果が臨床にて実証されてきた。一方、抗がん剤の効果を増強させるためには高用量のカフェインが必要となることより、カフェインによる重度の副作用が発現し、不眠や動悸、頻脈が認められる。本研究では、カフェインをリポソーム化 (CL) し腫瘍標的性を保持させることにより、低用量での抗腫瘍効果の増大とカフェインの副作用軽減を目的にCLと抗がん剤ドキソルビシン水溶液 (DOX sol.) との併用療法の可能性を検討した。【方法】M5076卵巣肉腫細胞をBDF₁マウスの背部皮下に移植した。移植12、15、18日後にCLは尾静脈より、DOX sol.は腹腔内より投与した。投与期間中は腫瘍体積を測定し、移植19日後に腫瘍および各臓器を摘出した。【結果および考察】CL+DOX sol.投与群の腫瘍中DOX濃度はDOX sol.投与群と同程度であったにもかかわらず、CL+DOX sol.投与群の腫瘍重量はDOX sol.投与群の約70%であった。しかしながら、腫瘍重量はカフェイン水溶液併用群と同レベルであった。これは、カフェインのDNA修復阻害作用によりDOXの抗腫瘍効果が増強された一方、本検討で投与したカフェイン濃度が副作用発現域より低用量であったためリポソーム化によるメリットが得られなかったものと考えられた。以上の結果より、カフェイン水溶液の副作用域ではリポソーム化により治療効果の増大と副作用の軽減をもたらす可能性が期待された。

P1-65

c-Myc-siRNA三重複合体によるメラノーマ増殖抑制に関する基礎的検討

○三枝 由香莉¹、兒玉 幸修^{1,2}、北原 隆志¹、佐々木 均¹

(¹長崎大学病院 薬剤部、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

Suppressive effect of c-myc-siRNA ternary complex on melanoma

○Yukari Mieda¹, Yukinobu Kodama^{1,2}, Takashi Kitahara¹, Hitoshi Sasaki¹

(¹Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital, ²Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University)

【目的】メラノーマは早期に転移を生じ、術後も高率に再発する極めて悪性度が高い腫瘍である。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、治療成績は向上しているものの、未だ満足できる状況ではない。メラノーマなどの難治性がんに対してsiRNAなどの核酸医薬が期待されているが、臨床応用にはDDSが必要である。当研究室ではメラノーマ細胞に安全かつ高効率に取り込まれる生体分解型の三重複合体の開発に成功した。本研究ではメラノーマの代謝や増殖に関与する転写調節因子であるc-mycを抑制するsiRNA (c-myc-siRNA)を用いてメラノーマに対する三重複合体の有効性について検討した。

【方法】c-Myc-siRNA、dendrigrift poly-L-lysine (DGL)、 γ -polyglutamic acid (γ -PGA)を最適な混合比で組み合わせ、c-myc-siRNA-DGL- γ -PGA複合体 (c-myc-siRNA複合体)を調製した。ルシフェラーゼ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、細胞増殖抑制効果を評価した。B16-F10-Lucを腹腔内投与して担癌マウスを作製し、c-myc-siRNA複合体の腹腔内投与後の増殖抑制効果を評価した。

【結果・考察】c-myc-siRNA複合体はcontrolと比較しメラノーマ細胞の増殖を有意に抑制した。c-myc-siRNA複合体により腹腔内の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、メラノーマ細胞はほとんど確認されなかった。c-myc-siRNA複合体はメラノーマに対して有効である可能性が示された。

P1-66

組織透明化法Seebestによるドキソルビシンの組織中空間分布評価

○西田 孝洋、木下 瑛莉子、下川 正二郎、宮元 敬天、麓 伸太郎

(長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科)

Evaluation of spatial doxorubicin distribution using tissue clearing method Seebest

○Koyo Nishida, Eriko Kinoshita, Shojiro Shimokawa, Hirota Miyamoto, Shintaro Fumoto

(Nagasaki University,
Graduate School of Biomedical Sciences)

【目的】臨床的に広く用いられているドキソルビシンの重篤な副作用として心毒性があげられ、酸化ストレスが関与していると報告されている。ドキソルビシンおよび酸化ストレスの組織中空間分布を可視化できれば、ドキソルビシンによる心毒性の機構を直接的に理解することに繋がる。そこで本研究ではドキソルビシンおよび酸化ストレスの組織中空間分布可視化法の確立を行った。ドキソルビシンのような薬物の組織中空間分布を可視化するためには、細胞膜を保持しつつ組織を透明化する必要がある。我々は既に、界面活性剤を含有せず、細胞膜を保持しながら十分な組織透明化効率をほこるSeebestの開発に成功している。本研究では、Seebestによりドキソルビシンおよび酸化ストレスの組織中空間分布可視化を行った。

【方法】ドキソルビシンを静脈内投与後、脂溶性カルボシアニン色素DiDの経心臓灌流により細胞膜を染色した。その後、心臓、肝臓、腎臓をpH6に調製したSeebestに浸漬し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。酸化ストレス検出にはCellROX Deep Redを用いた。

【結果・考察】組織透明化中のドキソルビシンの組織からの漏出は、pH7以上に比べpH6以下で抑えられた。DiDにより細胞膜を可視化することで、ドキソルビシンの心臓、肝臓、腎臓における空間分布と組織構造の関連を解析可能であった。一方、肝虚血再灌流モデルにおける肝臓での酸化ストレス発生部位の可視化に成功し、酸化ストレス発生部位の組織内部位差が観察できた。今後、ドキソルビシンおよび酸化ストレスの相対的位置関係を解析したい。

P1-67

二重ノズルを用いたエレクトロスピンニング法による新規製剤の開発

○天野 莉菜、染田 愛美、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人
(同志社女子大学 薬学部)

Development of new formulation by electrospinning using a double nozzle

○Rina Amano, Megumi Someda, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata
(Doshisha Women's College of Liberal Arts
Pharmaceutical sciences)

【目的・背景】エレクトロスピンニング (ES) 法はキャピラリー先端に高電圧を印加し高分子ポリマー溶液を吐出させ、溶媒を蒸散させることによりナノファイバー (NF) を形成する技術である。今回、キャピラリーに二重ノズルを用い、異なる物性を持つ2種類の高分子溶液から、2相領域を持つ薬物含有NFの作製を検討をした。

【方法】合成高分子であるオイドラギット[®]S100 (MAC) を使用し、含有させる薬物にはウラニン (UN) を用いた。二重ノズルの内側と外側のMACの粘性を変化させ、内側にUNを含有させた。NFの形態は共焦点レーザー顕微鏡で確認し、NFからの異なるpH下での溶出挙動を調べた。

【結果・考察】外側ノズルに内側よりも高粘度のMAC溶液を通すことで二相からなる一本のNFとして作製することを共焦点レーザー顕微鏡により確認できた。どちらの相にも薬物を含有させることができた。さらに高分子溶液の濃度やES法の条件を選択することによって、二相構造の構造を変化させ、放出制御できることを*in vitro*溶出試験法により確認できた。これは異なる粘度の高分子溶液がノズルから吐出した時、混合する間もなく瞬時に蒸散され、繊維化するものと考えられた。また、外側ノズルの溶媒吐出速度を変えることにより内側に薬物が包埋される別の二重構造を形成できることが確認できた。現段階では包埋型NFの収率が悪く、今後さらなる検討を要するが、二重ノズルを用いたES法は、異なる物性的高分子溶液を一つの繊維とすることを可能にし、新規放出制御型製剤の設計に有用であると考えられた。

P1-68

難溶解性薬物のキャビテーション法によるナノ粒子化に関する基礎的検討

○藤澤 美穂、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人
(同志社女子大学 薬学部 生物薬剤学研究室)

Basic studies on nano-particulate of poorly soluble drugs by a cavitation method

○Miho Fujisawa, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

(Department of Biopharmaceutics Faculty of Pharmaceutical Sciences Doshisha Women's College of Liberal Arts)

【背景・目的】難溶解性薬物のナノ粒子化は、薬物動態学的研究や医薬品開発において基礎的かつ重要な課題である。従来、界面活性剤を使用する方法が主流であるが、本研究では高圧キャビテーション法により難溶解性薬物をナノ領域の粒子サイズまで破碎することで、静脈内投与可能な製剤を調製することを目的とした。

【研究方法】難溶解性薬物には、サリドマイド、クルクミンおよびコエンザイムQ10を用いた。難溶解性薬物のナノ粒子化は、NanomizerTL-1500 (Tokai社) を用いて行った。分散安定剤にはL-アルギニンを用いた。難溶解性薬物のエタノール懸濁液に分散安定剤の水溶液を等容量加え、難溶解性薬物の最終濃度が5 mg/mLとなるよう調製した。懸濁液をNanomizerにより200MPa以下の高圧で吐出した。一定回数の吐出後ゼータサイザーナノ ZSPにより粒子径を計測した。また、調製後の粒子の凝集の有無を肉眼により観察した。

【結果・考察】吐出回数が増加とともに、対象の難溶解性薬物の懸濁液の透明度は上昇した。サリドマイドでは、吐出回数600回でほぼ透明になり、平均粒子径96.5 nmであった。しかし、1000回では平均粒子径224.5 nmであり、キャビテーションには至適回数が存在した。粒子の凝集については、L-アルギニンを添加しない場合、キャビテーション終了直後は透明であったが、24時間後には凝集沈殿を認めた。一方、添加した場合約72時間にわたり凝集沈殿は認められなかった。また、調製後エタノールを溜去することにより有機溶媒をほぼ含まない難溶解性薬物のナノ粒子分散液を調製することができた。以上より、本キャビテーション法は、難溶解性薬物のナノ粒子化に有効であることが示唆された。

P1-69

微粒子製剤の粒子径測定方法の標準化に向けた標準製剤の多施設合同測定

○麓 伸太郎、西川 元也、秋田 英万、浅井 知浩、井上 貴雄、上田 恵津子、
奥 直人、櫻井 文教、高島 由季、永原 俊治、根岸 洋一

(日本薬剤学会 核酸・遺伝子医薬フォーカスグループ)

Particle Size Measurement of Standard Nanoparticles at Multiple Organizations for Standardization of Measurement Method

○Shintaro Fumoto, Makiya Nishikawa, Hidetaka Akita, Tomohiro Asai, Takao Inoue, Etsuko Ueda, Naoto Oku, Fuminori Sakurai, Yuki Takashima, Shunji Nagahara, Yoichi Negishi

(Nucleic Acids and Gene Medicine Focus Group, The Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan)

【目的】リポソームなど微粒子製剤の開発が進んでおり、一部は既に上市されている。微粒子製剤の開発、GMP基準での製造、レギュレーションなどの観点から、微粒子製剤の品質、有効性、安全性を担保するために微粒子製剤の物性測定は不可欠であり、物性測定方法の標準化が求められる。物性の中でも粒子径は微粒子製剤の体内挙動に大きく寄与する。本研究では粒子径測定方法の標準化に向けて、同一ロットの標準製剤を多施設で測定し、施設間の測定値の差を解析した。

【方法】標準製剤として粒子径100 nmおよび200 nmのポリスチレンビーズを選択した。粒子径の測定は動的光散乱法により行い、Z average、多分散指数、体積平均、個数平均の各値を得た。

【結果・考察】5施設にて同一ロットのポリスチレンビーズを、同一メーカーの粒子径測定装置により測定した結果、どちらの標準製剤に関しても概ね予想した値 (Z average 97.8, 231 nm、体積平均90.8, 243 nm、個数平均85.3, 219 nm) が得られた。多分散指数はそれぞれ0.03前後であり、単分散と判断した。しかしながら、一元配置分散分析にて解析したところ、Z average、体積平均、個数平均のすべてにおいて p 値が0.01未満となり、施設間の測定値に有意差があるという結果になった。施設間の測定値の最大値と最小値の差は、100 nm、200 nm製剤でそれぞれZ average 9.2, 15 nm、体積平均4.3, 17 nm、個数平均34, 29 nmであり、特に個数平均において大きな差が見られた。このような差が生じた要因として、室内温度、振動、セルの繰り返し使用、希釈後から測定までの時間などが推察された。

P1-70

歯周炎治療を目的としたメトロニダゾール徐放性歯周ポケット製剤の開発

○林 優志、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)

Development of metronidazole sustained release film for periodontal pocket drug delivery system.

○Yuji Rin, Takayuki Terukina, Yusuke Hattori, Makoto Otuka

(Musashino University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences)

【目的】歯周病のうち、特に歯周炎は歯周病原細菌に対する炎症性反応の結果として、歯槽骨吸収から歯周組織の破壊が起こり進行する疾患とされる。近年では、抗菌療法を行うことにより、炎症を抑制した結果、組織破壊の進行も抑制することが可能とされている。そこで本研究では、徐放性基剤であるポリ乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) を薬物キャリアとし、抗菌薬であるメトロニダゾール (MTZ) を封入したPLGAマイクロスフェア (MPMs) を調製後、非イオン性ポリマーであるSoluplus[®] (SP) 中に含有したMTZ徐放性歯周ポケットフィルム製剤 (MPMs/SP) を開発した。また、このMPMs/SPフィルムの歯周炎治療への有用性の検討を、物性評価及び*in vitro*評価により行った。【方法】まず、MPMsはO/W水中乾燥法により調製した。走査型電子顕微鏡で粒子形状を観察した。また、X線回折法によりMPMsの物性評価を行った。その後、SP中に直接MTZを、または、MPMsを添加した2種類のSP水溶液を調製し、溶液流延法により、MTZ/SP及びMPMs/SPフィルムを調製した。さらに、歯周ポケットサイズに合わせ、3×5mmでフィルム面積を均一状にし、これらのフィルムの重量と厚みを測定後、疑似唾液中でのフィルムの膨潤率と*in vitro*におけるMTZ放出挙動を調べた。最後に、これらのフィルム製剤の抗菌活性について、ディスク法を用いて評価した。【結果・考察】MTZ溶出試験の結果より、MPMs/SPフィルムはMTZ/SPフィルムと比較すると徐放性を示した。また、長期にわたり抗菌活性を有することも示唆されたことから、MPMs/SPフィルムは、薬物徐放性を有する歯周炎治療用歯周ポケット内フィルム製剤としての応用が期待される結果となった。

P1-71

小腸透過環状DNPペプチドによるインスリンの小腸吸収促進効果

○鳥居 佑太¹、伊藤 慎悟^{1,2}、山口 駿介¹、増田 豪^{1,2}、大槻 純男^{1,2}

(¹熊本大学 大学院薬学教育部 微生物薬学分野、²熊本大学 大学院生命科学研究部)

Promoting effect of small intestinal permeability cyclic DNP peptide on intestinal absorption of insulin

○Yuta Torii¹, Shingo Itou^{1,2}, Shunsuke Yamaguchi¹, Takeshi Masuda^{1,2}, Sumio Ohtsuki^{1,2}

(¹Laboratory of Pharmaceutical Microbiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Faculty of Life Sciences, Kumamoto University)

インスリンの経口製剤開発において小腸吸収を改善させることが課題である。当研究室において同定した環状DNPペプチドは、巨大分子であるphageの小腸透過を促進させる。そこで本研究はDNPを吸収促進剤として利用し、DNPの共投与によるインスリンの小腸吸収促進効果を評価することを目的とした。In situ closed loop法を用いてDNPとインスリンを小腸に共投与後、血糖値を測定した結果、環状L体およびD体DNPの共投与は血糖値を低下させた。また、消化酵素耐性が期待される環状D体DNPの共投与は環状L体DNPよりも強い血糖降下が見られた。インスリンとの共投与後10分における門脈血中インスリン濃度は、環状L体DNP共投与時と比較し環状D体DNP共投与では1.7倍高かった。一方、直鎖状L体およびD体DNP、retro-inverso環状DNPとインスリンの共投与では血糖値の低下は見られなかった。次に、経口投与での環状L体およびD体DNPの共投与によるインスリン小腸吸収促進効果を検討した。環状L体およびD体DNPとインスリンの経口共投与はインスリン単独投与と比較して血糖値を低下させた。また、経口投与においても環状D体DNPとの共投与は環状L体DNPよりも早い血糖降下が見られた。以上の結果から、DNPの共投与はインスリンの小腸吸収を促進させ、環状L体よりも環状D体DNPの共投与の方がインスリンの小腸吸収促進効果が高いことが示唆された。本研究成果によりDNPペプチドを吸収促進剤として利用することでインスリンを含めた難吸収性薬物の新規経口製剤に応用できることが期待できる。

P1-72

経皮吸収の評価による界面活性剤の皮膚バリア機能に及ぼす影響 —界面活性剤単独系と複合系—

○岡坂 真奈^{1,2}、久保田 耕司³、叶 亜紗美²、高田 定樹¹

(¹大阪樟蔭女子大学 学芸学部、²花安堂生物科技集团有限公司、³いわき明星大学 薬学部)

Effect of surfactant on the skin barrier function through evaluation of skin permeability. – Single surfactant and combination –

○Mana Okasaka^{1,2}, Koji Kubota³, Asami Kano², Sadaki Takata¹

(¹Osaka Shoin Women's University, ²Hua An Tang Biotech Group Co.,Ltd., ³Iwaki Meisei University)

界面活性剤は優れた洗浄作用や乳化作用を持ち、化粧品や医薬品処方に用いられる。これまでアニオン界面活性剤、両性界面活性剤の皮膚バリア機能に及ぼす影響をフランチ型拡散セルシステムによるメチルパラベンの皮膚透過量から透過比率を算出し評価した。本研究では、ノニオン界面活性剤とカチオン界面活性剤の検討を追加した。ノニオン界面活性剤の透過比率は全般に低く、皮膚バリア機能への影響は認められなかった。また、親水親油バランスを示すHLB値による影響も認められなかった。カチオン界面活性剤では塩化ジステアリルジメチルアンモニウムの透過比率は低く皮膚バリア機能への影響は少なかった。塩化アルキルトリメチルアンモニウムでの透過比率は高く、皮膚バリア機能への影響は大きかった。また、界面活性剤の組み合わせに関しても検討を行った。ラウリン酸ナトリウムと両性界面活性剤の複合系では界面活性剤単独系よりも皮膚バリア機能への影響を大きく低減することを先行研究で報告している。本報では（ラウリン酸ナトリウム／ノニオン界面活性剤orカチオン界面活性剤）複合系でも、皮膚バリア機能への影響を大きく低減することを見出した。一方、（ラウレス硫酸ナトリウム／両性界面活性剤）、（アミノ酸系界面活性剤／両性界面活性剤orノニオン界面活性剤orカチオン界面活性剤）複合系では皮膚バリア機能への影響は低減しなかった。以上の結果から、ラウリン酸ナトリウム複合系とラウレス硫酸ナトリウムあるいはアミノ酸系界面活性剤複合系の皮膚バリア機能に及ぼす影響の抑制メカニズムが異なることが示された。

P1-73

微弱低pH応答性リポソームの腫瘍内透過におけるiRGD修飾の影響

○板垣 渚¹、松井 諒¹、板倉 祥子²、濱 進¹

(¹京都薬科大学、²東京理科大学生命医科学研究所)

Effects of iRGD modification on the tumor penetration of slightly acidic pH-sensitive liposomes

○Nagisa Itagaki¹, Ryo Matsui¹, Shoko Itakura², Susumu Hama¹

(¹Kyoto Pharmaceutical University, ²Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science)

【目的】腫瘍深部に存在する悪性度の高いがん細胞へ薬物を送達するためには、高い腫瘍内透過性を有するDDSの開発が必要である。我々はこれまでに、腫瘍内低pHに応答して電荷が反転するペプチドSAPSPを修飾したリポソーム(SAPSP-lipo)が、アクチン脱重合を促進することで腫瘍深部へ送達されることを報告している。このSAPSP-lipoの腫瘍内透過性を更に向上させるために、SAPSPとは異なるメカニズムを介して腫瘍内透過を促進するinternalizing RGD (iRGD) に着目した。本研究では、SAPSPにiRGDを連結させた新規ペプチドSAPSP-iRGDを修飾したリポソーム(SAPSP-iRGD-lipo)を構築し、その腫瘍内透過性を検討した。

【方法】SAPSP-iRGD-lipoは単純水和法により調製し、フローサイトメトリーおよび共焦点レーザー顕微鏡(CLSM)観察により細胞内取り込みを評価した。また、スフェロイドおよび担癌マウスの腫瘍内におけるリポソームの透過性をCLSM観察によって評価した。さらに、anti-kinesin family member 11 (KIF11) siRNA封入SAPSP-iRGD-lipoのアポトーシス誘導効果をDAPI染色により評価した。

【結果・考察】SAPSP-iRGD-lipoは、SAPSP-lipoに比べて、スフェロイドおよび腫瘍内透過性の亢進が認められた。また、SAPSP-iRGD-lipoはSAPSP-lipoと同様に、腫瘍低pHに応答して細胞内取り込みが促進された。さらに、anti-KIF11 siRNA封入SAPSP-iRGD-lipoは、腫瘍低pH下の細胞特異的にアポトーシスを誘導したことから、SAPSP-iRGD-lipoは細胞質まで送達されることが示唆された。以上の結果より、SAPSP-iRGD-lipoは高い腫瘍内透過性を有し、腫瘍深部の低pH下のがん細胞内へ薬物送達可能な新規DDSとして期待される。

P1-74

数値流体力学を用いた吸入パターンの違いによる気管支内粒子挙動の解析

○井上 奈々、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)

Computational fluid dynamics analysis of particle behavior by the difference in inhaled patterns in the airway

○Nana Inoue, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

(Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology)

吸入粉末剤の肺送達性は粒子特性による影響だけでなく、患者の吸入速度や吸入操作自体に大きく依存し、年齢や性別・健康状態によっても大きく異なることが知られている。本研究では、流量、流速、吸入速度を変化させた吸入パターンの違いが気管支内部での流体挙動および粒子沈着におよぼす影響について数値流体力学を用いた数値シミュレーション解析を行った。始めに、吸入速度を一定にし、流量とし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に変化させ解析を行った。その後、吸入速度を経時的に変化させ、同様に解析を行い、各吸入パターン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、一定速度、パターンのある速度のいずれにおいても空気流量は右葉の方が左葉に比べ大きかった。また、一定速度での吸入時に比べ、経時的に吸入量を変化させると、気管支分枝部において沈着率が大きくなった。これは、パターンのある吸入では吸入終了時に、気管支分枝部において乱流が発生しており、粒子の沈着が増大したためと考えられた。以上より、吸入パターンは肺内の流体挙動や粒子沈着に影響を及ぼすことが示唆された。

P1-75

ヒト脳毛細血管内皮細胞 (hCMEC/D3) におけるヒスタミン受容体の発現と機能解析

○平田 圭一、中谷 絵理子、樋口 慧、黄倉 崇、出口 芳春

(帝京大学 薬学部)

Expression and functional analysis of histamine receptors in hCMEC/D3 human brain microvascular endothelial cells.

○Keiichi Hirata, Eriko Nakatani, Kei Higuchi, Takashi Okura, Yoshiharu Deguchi

(Faculty of Pharma Sciences, Teikyo University)

【目的】中枢性炎症疾患の発症に血液脳関門の破綻が関与し、血管透過性を亢進する炎症メディエータのヒスタミンが破綻のトリガーとなる可能性がある。しかしヒト血液脳関門におけるヒスタミン受容体の発現と機能は明らかとなっていない。本研究では、ヒト血液脳関門モデル細胞として脳毛細血管内皮細胞 (hCMEC/D3) を用い、ヒスタミン受容体の発現およびヒスタミン刺激による細胞内応答について調べた。【方法】ヒスタミン受容体の発現は定量的RT-PCR法および免疫学的測定法により調べた。ヒスタミンの細胞内応答として細胞内カルシウム濃度変化を、蛍光カルシウム指示薬を用いて共焦点レーザー顕微鏡により測定した。【結果・考察】hCMEC/D3細胞にはヒスタミン H_1 ~ H_4 受容体サブタイプのうち、 H_1 受容体mRNAが優位に発現し、免疫染色法およびウェスタンブロッティング法により H_1 受容体の発現が確認された。ヒスタミン刺激により細胞内カルシウム濃度の上昇が確認され、この上昇は H_1 受容体遮断薬のセチリジンによりほぼ完全に抑制された。またsiRNA処理により、ヒスタミン H_1 受容体の発現が減少し、ヒスタミン誘発細胞内カルシウム濃度上昇が抑制された。これらの結果から、ヒト血液脳関門においてヒスタミン H_1 受容体が優位に発現し、ヒスタミンは H_1 受容体を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させることが示唆された。

P1-76

ヒト肝癌由来細胞株におけるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼの発現に対するメトロニダゾールの影響

○増尾 寛子、荻野 晃大、山岸 喜彰、工藤 敏之、伊藤 清美

(武蔵野大学 薬学部)

Effect of metronidazole on the expression of dihydropyrimidine dehydrogenase in cell lines derived from human liver cancer

○Hiroko Masuo, Akihiro Ogino, Yoshiaki Yamagishi, Toshiyuki Kudo, Kiyomi Ito

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】メトロニダゾール (MTZ) は、近年、がん性皮膚潰瘍臭改善薬としてゲル剤が承認発売されたことで、抗悪性腫瘍薬との併用増加が予期される。臨床において、MTZ併用により5-フルオロウラシル (5-FU) の消失半減期が延長したとの報告があるが、その機序は不明である。これまでに我々は、ヒト肝サイトゾルを用いた代謝阻害実験を行い、MTZが5-FUの代謝を阻害しないことを明らかにした。本研究では、当該相互作用機序の解明を目的に、5-FUの主代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) の発現に対するMTZの影響を、ヒト肝癌由来細胞であるHepG2細胞を用いて検討した。

【方法】HepG2細胞を96-well plate (1×10^5 cells/well) と12-well plate (1×10^6 cells/well) に播種し、48時間後から、MTZ (4-2,000 μ M) 添加培地、5-FU (100 μ M) 添加培地 (DPD発現誘導のpositive control) もしくは薬物非添加培地を用いて72時間培養した。その後、96-well plateに播種した細胞においてWST assayにより細胞生存率を算出した。また、12-well plateに播種した細胞中のDPD mRNA発現量をreal-time RT-PCRにより定量した。

【結果・考察】MTZ添加群ではいずれの濃度においても細胞生存率は70%以上だった。薬物非添加群と比較して5-FU添加群ではDPD mRNAの発現が有意に上昇したのに対し、MTZ添加群ではいずれの濃度においても有意な上昇は認められなかった。臨床濃度付近のMTZによりDPD mRNA発現に影響が認められなかったため、MTZ併用による血中5-FU濃度上昇は、DPD発現の直接的抑制に基づくものではない可能性が考えられる。今後、両薬物の併用によるDPD発現への影響について検討する予定である。

P1-77

ピペリジン骨格含有薬物の溶解性に及ぼすカカオポリフェノールの影響

○福井 希、中島 康太郎、岩永 一範、中村 任

(大阪薬科大学 臨床薬学教育研究センター)

Effect of Polyphenols in Cacao on the Solubility of Piperidine Drugs

○Nozomu Fukui, Kotaro Nakashima, Kazunori Iwanaga, Tsutomu Nakamura

(Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】茶葉飲料等による医薬品の服用を想定した検討より、ピペリジン骨格を有する薬物の一部は茶葉飲料との混合により顕著に溶解性が低下すること、その原因としてポリフェノールの一種であるカテキンとの相互作用が関与していることをこれまでに明らかにした。一方、小児への医薬品投与に際して苦味マスキングを目的に使用されるチョコレート味の飲料やゼリー等の服用mediaには、カカオ由来のポリフェノール類が豊富に含まれており、薬物との相互作用が懸念される。そこで本研究では、ココア中成分が薬物の溶解性に及ぼす影響について検討を行った。

【方法】服用mediaとして、市販のココアパウダーをpH7.0リン酸緩衝液(PBS)に種々の濃度で懸濁させたココア懸濁液およびPBSで10倍希釈したチョコレート味の服薬補助ゼリー(ゼリー)を使用した。ロペラミド塩酸塩(LOP)「ロペミン小児用細粒0.05%」(ヤンセンファーマ株式会社)をLOP濃度が10 µg/mLになるよう各服用mediaに添加し、攪拌・静置した。遠心分離した上清中のLOP濃度を測定し、溶解したLOP濃度を算出した。コントロールとして、リン酸緩衝液(pH7.0)にLOPを添加したものをを使用した。

【結果・考察】コントロールと比較して、ココア懸濁液中におけるLOPの溶解性はココア濃度に依存して低下した。一方、LOPをゼリーに添加した際、コントロールと比較して40%程度に低下した。さらに、総ポリフェノール濃度が同濃度になるよう調製したココア懸濁液及びゼリー間ではLOP溶解性がほぼ一致したことから、LOP溶解性低下の原因としてポリフェノールとの相互作用の関与が示された。

P1-78

フェニルボロン酸修飾インスリンのアミロイド形成抑制要因の調査

○川村 知裕、大野 由依、三木 涼太郎、江川 祐哉、関 俊暢

(城西大学 薬学部)

Investigation of factors inhibiting amyloid formation for phenylboronic acid-modified insulin

○Tomohiro Kawamura, Yui Ohno, Ryotaro Miki, Yuya Egawa, Toshinobu Seki

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University)

【目的】インスリン(Ins)の皮下投与を同一部位に繰り返すことで皮下にInsが蓄積し、アミロイドと呼ばれるタンパク質の凝集体が形成される。我々は、皮下での滞留においてアミロイドを形成しないInsの開発のため、糖などのポリオール類に結合するフェニルボロン酸をInsに修飾したフェニルボロン酸修飾インスリン(PhBA-Ins)を合成した。これまでにPhBA-Insが皮下細胞表面糖鎖と相互作用する(第61回日本薬学会関東支部会)こと、*in vitro*において、アミロイドの形成が抑制される(第138回日本薬学会)ことなどを報告しており、Insへの化学修飾によるアミロイド形成抑制が示唆された。

本発表では、*in vitro*におけるPhBA-Insのアミロイド形成抑制の要因を明らかにするために、Insにフェノール(PhOH)およびベンゼン(Ph)を修飾したPhOH-InsおよびPh-Insを合成し、そのアミロイド形成について調査した。

【方法】Ins、PhBA-Ins、PhOH-Ins、Ph-InsをDMSO(4%)含有リン酸緩衝液(pH 7.4)に溶解し、37℃、850 rpmの条件で24時間攪拌した。アミロイドの形成はチオフラビンTによる蛍光測定、粒子径測定と濁度測定により評価した。

【結果】Insでは、9時間から蛍光強度、粒子径および濁度が増加し、アミロイドの形成が見られた。PhBA-Ins、Ph-Ins、PhOH-Insでは、蛍光強度、粒子径、濁度にほとんど変化がなく、24時間以内ではアミロイドの形成は見られなかった。PhBA-Insだけでなく、PhOH-Ins、Ph-Insにおいてもアミロイドの形成が抑制されたことから、PhBA-Insのアミロイド形成抑制にはベンゼン環の修飾が有効であると示唆された。

P1-79

ゼリーキット剤 (GT剤) の安定性評価と応用剤型の開発 (薬剤追加型、小児用、OTC、サプリ)

○兼次 眞貴子¹、盛本 修司²、野崎 雅夫²、川崎 浩延²

(¹株式会社エスメド医薬、²株式会社モリモト医薬)

Stability evaluation and development of application form of supportive drug package (GT Dose) (Drug addition type, for children, OTC, supplement)

○Makiko Kanetugi¹, Shuuji Morimoto², Masao Nozaki², Hironobu Kawasaki²

(¹Esmed Pharma, ²Morimoto Pharma)

薬剤が飲みにくい場合に、錠剤を粉末状にして出すことがあるが、錠剤はもっとも安定した状態であるため、変質や苦味の露出など様々な問題が生じる。最も嚥下しやすい形態はゼリーであるがゼリー剤は水分の中で安定でない薬剤が多く開発が難しい、さらに薬物の苦味が出やすいこと、ゼリー中での成分分離や沈殿離水など薬物等の均一性保持は簡単ではなく、製造効率も悪く高価になってしまう。そこで弊社では全く違う新しいゼリーキット剤を開発した。(GT剤: Gel Together) これは、薬剤部とゼリー部を分離した構造で薬剤部に医薬品(錠剤)を封入しておく、そして服薬時にゼリー部をワンプッシュして錠剤とゼリーを混ぜ合わせて服用する内服用Wバッグ型剤形である。内包されたゼリーに関してはこれまでの当年会で発表してきたが、離水が無く、嚥下困難者に適した物性を有している。今回は、3年の長期安定性結果を報告する。この、長期保存性が確認できた事により医薬品としての流通にも適応が可能となった。さらに、手持ちの医薬品を追加できる「薬剤追加型」や封入する物を変えることにより、「小児用」「OTC薬」「サプリメント」など様々なバリエーションが可能となる。

薬剤追加型



小児用



GT剤バリエーション

P1-80

Celecoxib固体分散体の吸入粉末製剤化による薬物動態制御

○當波 諒、鈴木 寛貴、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)

Dry powder inhaler of celecoxib-loaded solid dispersion for inflammatory respiratory diseases

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

(University of Shizuoka)

【目的】Celecoxib (CEL) は cyclooxygenase-2 選択的阻害による抗炎症作用を有しており、吸入粉末剤への応用は炎症性呼吸器疾患に対する有用性、全身曝露の軽減による全身性副作用リスクの低減が期待できるが、難水溶性の CEL は肺局所で十分な薬効を示さない可能性がある。本研究では CEL の溶解性を改善した固体分散体 (CEL/SD) の粉末吸入製剤 (RP) を新規に開発し、その物性および生物薬剤学的特性を精査した。

【方法】CEL/SD-RP の各種物性、気道炎症モデルラットにおける抗炎症作用を評価した。ラットに CEL/SD-RP 気道内投与後および CEL 原末経口投与後の薬物全身曝露量、心血管系リスクの指標として血液凝固能を精査した。

【結果・考察】CEL/SD は肺模倣液中で CEL の溶出挙動を大幅に改善した。CEL/SD-RP は CEL/SD のマイクロ粒子が担体表面に付着した形態を有し、cascade impactor 解析にて優れた in vitro 吸入特性を示した。気道炎症ラットに対し CEL/SD-RP を経気道的に投与することで、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の向上を認めた。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。

● 一般演題(ポスター) ●

6月1日(金)

示説時間

奇数番号 9:15~10:15

偶数番号 10:15~11:15

ポスター会場
(6階 展示ギャラリー)

P3-01

携帯型ラマン分光装置による粒子径モニタリングへの応用

○山口 真吾、保坂 昌一、井上 秀典、柿田 孝雄、豊田 弘、徳永 雄二、徳山 慎一
(沢井製薬株式会社)

Application to Particle size monitoring by Handheld Raman Spectrometer

○Shingo Yamaguchi, Shouichi Hosaka, Hidenori Inoue, Takao Kakita, Hiromu Toyoda,
Yuuji Tokunaga, Shinichi Tokuyama
(Sawai Pharmaceutical Co.,Ltd.)

【目的】口腔内崩壊錠の開発における苦味マスキング処理された粒子など機能性微粒子の調製において、粒子径のモニタリング方法の確立が望まれている。近年、Process Analytical Technology (PAT) ツールとして近赤外線分光法、ラマン分光法などの分析技術が医薬品製造に活用されており、特に携帯型ラマン分光装置は取扱いが容易なことから原料の受入試験に利用されている。一般的に、ラマン分光法は異なる結晶形の識別は可能であるが、粒子径の識別は困難であるといわれている。本研究では、微粒子の調製において携帯型ラマン分光装置を使用した、粒子径モニタリングへの応用の可能性について検証した。

【方法】モデル化合物として乳糖一水和物を選択し、少量のタルクを添加後、流動層造粒機を用い、3種の異なる製造条件で5%ヒプロメロース水溶液を噴霧した。経時的にサンプリングを行い、携帯型ラマン分光装置にてラマン強度を測定するとともにレーザー回折型粒度分布測定装置にて粒子径を測定した。

【結果及び考察】粒子径が150 μm 以内の範囲では、いずれの製造条件においても、ラマン強度は粒子径の増加とともに直線的に減少した。今回提示した方法は、ラマン強度を“*At Line*”で粒子径の変化をモニタリングできる有用な方法であるといえる。

P3-02

高圧蒸気滅菌可能な乳剤点眼液の開発

森 泰裕
(千寿製薬株式会社)

Development of autoclavable ophthalmic emulsion

Yasuhiro Mori
(Senju Pharmaceutical Co., LTD.)

【目的】点眼剤開発における乳剤化は難水溶性薬物の可溶化、水溶液中で不安定な薬物の安定化、眼内移行性の向上など、多目的に使用される製剤技術である。しかし、乳化剤として一般的に使用される非イオン性界面活性剤を含む乳剤の場合、曇点を超える高温条件下では相分離を起こすことから、高圧蒸気滅菌を行うことが困難である。そのため、濾過滅菌が困難な乳剤点眼液は滅菌方法が課題となっている。そこで、本研究では高圧蒸気滅菌可能な乳剤を開発することを目的とした。

【方法】各種乳化剤及び油性成分を用いて乳剤を調製し、湿式微粒子化装置(スターバーストミニ、スギノマシン社)を用いて微粒子化した。調製した乳剤の高圧蒸気滅菌(121 $^{\circ}\text{C}$ 15分)前後の性状及び平均粒子径を測定し、高圧蒸気滅菌に対する安定性を評価した。

【結果】乳化剤としてポリビニルアルコール、油性成分としてヒマシ油を用いた場合、高圧蒸気滅菌に耐える乳剤が得られた。さらに、添加量の検討を進めることで高圧蒸気滅菌に対して非常に安定な処方を得られた。

P3-03

低波数ラマン分光法による2次元構造が類似した結晶多形の識別と定量

○大西 優¹、岩田 健太郎²、井上 元基¹、辛島 正俊²、深水 啓朗¹、池田 幸弘²

(¹明治薬科大学、²武田薬品工業株式会社)

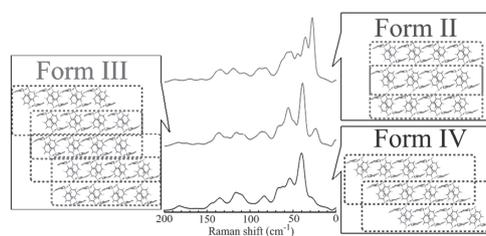
Discrimination and Quantification of Polymorphs with 2D Similarity Using Low-frequency Raman Spectroscopy

○Yu Onishi¹, Kentaro Iwata², Motoki Inoue¹, Masatoshi Karashima², Toshiro Fukami¹, Yukihiro Ikeda²

(¹Meiji Pharmaceutical University, ²Takeda Pharmaceutical Company Limited)

原薬の結晶形の違いが製剤の機能や品質に大きく影響する場合、結晶多形の識別や定量分析の開発は医薬品開発において重要である。製剤中の結晶形分析によく利用されているラマン分光法は、近年、従来利用してきた中赤外領域に加えて、200 cm⁻¹以下の低波数領域のスペクトルも高い効率で安価に取得できるようになってきた。それに伴い、低波数ラマンスペクトルを利用した結晶形の分析も報告され始めている。しかし、低波数領域が中赤外領域と比較してどのような結晶多形の識別に効果的であるかは解明されていない。

本研究では、中赤外領域では識別が困難な2次元構造が類似しているSulfathiazoleの結晶多形の識別および定量を低波数ラマン分光法で行った。さらに、水素/重水素交換実験を行い、100 cm⁻¹以下のそれぞれの結晶多形に特徴的なスペクトルパターンが、水素結合よりもむしろその他の分子間相互作用の違いが強く反映されていることが示された。本研究から、低波数ラマンスペクトルにおける水素結合の寄与が実験的に初めて示されたとともに、低波数ラマン分光法が2次元構造の類似した結晶多形の識別および定量に効果的な分析法であることも示唆された。



Sulfathiazole結晶多形の低波数ラマンスペクトル

P3-04

カプセル組成の変更に伴う吸入粉末剤の薬物放出性制御に関する研究

○大竹 裕子、石井 美有、福岡 侑也、長井 紀章

(近畿大学 薬学部)

Effect of capsule properties on drug release in capsule-filled dry powder inhaler

○Hiroko Otake, Miyu Ishii, Yuya Hukuoka, Noriaki Nagai

(Faculty of Pharmacy)

【目的】吸入後のカプセル内における薬物沈着は、吸入粉末剤による治療効果を低下させる一因であり、カプセルからの薬物放出性改善は薬効の向上ならびに製剤コスト削減に有用であると考えられる。本研究では、組成の異なる薬物充填用カプセルに対し、薬物放出性ならびに吸入沈着挙動について比較検討を行った。

【方法】評価用試料として、臨床に多用されるスピリーバ[®]吸入用カプセル 18 μg中の薬剤を使用した。また、薬物充填用カプセルとして、3種の異なる基材からなるQuali-G (ゼラチンカプセル)、Quali-G-PEG (ゼラチンカプセルにPEGを配合したカプセル)、Quali-V-I (HPMCカプセル)を用いた (クオリカプス株式会社製)。吸入特性評価装置であるツインステージリキッドインピンジャーを用いて評価し、Capsule、Device、Throat、Stage1、Stage2部分における沈着挙動の変化について検討した。

【結果・考察】吸引ポンプにより一定速度 (30 L/min) で吸引したところ、Quali-Gの薬物放出性は60%、肺送達性は15%を示し、CapsuleおよびThroat部分における沈着が多いことが明らかとなった。一方、Quali-G-PEGの薬物放出性は70%、FPFは25%を示し、Quali-Gと比較してStage2部分における沈着が増大することが明らかとなった。Quali-V-IについてもQG-PEGと同様の結果を示した。以上より、カプセル組成の違いにより薬物沈着挙動が異なることが明らかとなった。本知見は、カプセル内薬物充填量の削減および薬物沈着の制御を目的とした製剤開発が可能であると考えられ、カプセル充填型吸入粉末剤の開発において極めて有用な情報を提供するものと考えられる。

P3-05

小角X線散乱法による葉酸ナノ製剤の再分散性と構造評価

○仙波 久実^{1,2}、有馬 寛³、内山 博雅¹、門田 和紀¹、杉山 和正³、戸塚 裕一¹
(¹大阪薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室、²スペラファーマー株式会社、³東北大学 金属材料研究所)

Evaluation of water dispersibility and crystal structure in folic acid nanoformulation by small angle X-ray scattering

○Kumi Semba^{1,2}, Hiroshi Arima³, Hiromasa Uchiyama¹, Kazunori Kadota¹, Kazumasa Sugiyama³, Yuichi Tozuka¹

(¹Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, ²Spera Pharma Incorporation, ³Institute for Materials Research, Tohoku University)

葉酸 (Folic Acid: FA) の湿式粉碎中における糖転移ナリンジン (Naringin-G) の粉碎助剤としての有用性について評価した。湿式粉碎後、凍結乾燥して得られた葉酸製剤について、粉末X線回折法 (PXRD) および小角X線散乱法 (SAXS) を用いて、結晶性の評価を行い、湿式粉碎の分散剤として汎用されているPolyvinylpyrrolidone (PVP) を用いて粉碎した葉酸製剤と比較した。葉酸に対して粉碎助剤濃度を変化させて湿式粉碎し、粉碎後の懸濁液を凍結乾燥処理により製剤化した。葉酸粒子径の経時変化及び凍結乾燥製剤の再分散粒子径は動的光散乱法を用いて測定した。SAXS及びPXRDを使用して凍結乾燥製剤の結晶性について評価し、溶出性を確認した。

凍結乾燥した葉酸製剤についてPXRDを用いて構造評価したところPVPおよびNaringin-Gいずれを使用した製剤も粉碎時間に応じてBragg peak強度の減少が観察された。これは粉碎により葉酸製剤のナノ結晶化や歪の蓄積および非晶質化が進行していることを示している。FA/PVP (1:10) 凍結乾燥製剤を再分散させた溶液においては、FA粒子の凝集が認められ、PVPの分散剤としての効果は認められなかった。一方、FA/Naringin-G (1:10) 凍結乾燥製剤を再分散させた溶液においては、FA粒子は凝集することなく100nm以下の粒子径を維持した。SAXSによる評価の結果、FA/PVP (1:10) 凍結乾燥製剤では散乱強度プロファイルにより、PVPの凝集が示唆される。一方、FA/Naringin-G (1:10) 凍結乾燥製剤ではPVPで認められたような凝集傾向は認められなかった。このような高分散性の葉酸ナノ粒子の作製により、酸性溶液中でNaringin-Gを添加した製剤は瞬時に分散し、原末に比べ約5倍の溶出性を示した。

P3-06

高吸収・高組織移行化を指向した新規ノビレチン含有固体分散体の開発

○岩下 真純¹、橋爪 浩二郎¹、梅原 正裕¹、石上 喬晃¹、大西 慎太郎¹、山本 征輝¹、東 顕二郎²、森部 久仁一²
(¹花王株式会社、²千葉大院・薬)

Development of novel nobiletin solid dispersion for high oral absorption and tissue distribution

○Masazumi Iwashita¹, Koujiro Hashizume¹, Masahiro Umehara¹, Takaaki Ishigami¹, Shintaro Onishi¹, Masaki Yamamoto¹, Kenjiro Higashi², Kunikazu Moribe²
(¹Kao Corporation, ²Graduate School and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

【目的】難水溶性生理活性物質の溶解性向上手段の一つである非晶質固体分散体 (ASD) は、その溶解度を一過的だが大幅に向上することが可能である。従って、ASDの使用により吸収改善が期待でき、生理機能増強や薬効のばらつき低減など、様々なメリットにつながる。今回、シークワーサーやウンシュウミカンの果皮含有成分であり、多様な生理活性を示すノビレチン (Nob) と、種々の添加剤を用い、加熱溶融混練法 (HME) によりASDを調製した (以下Nob-HME)。これらの性能評価から、Nob高吸収製剤の探索を行った。

【実験】Nob-HMEは、Nobと各種添加剤を質量比1:3で混合後、2軸エクストルーダー (MiniCTW, HAAKE社) を用いて混練した (処理温度: 添加剤の T_g +約30を用い回転数: 80 rpm, 処理時間: 10分)。その後抽出、空冷して得られた処理品を乳鉢で粉碎、目開き500 mmの篩にかけることで粉末のNob-HMEを調製した。一次性能評価として、粉体物性評価、溶出評価を実施した。本評価で高性能を示したNob-HMEを用いて、マウス経口投与における血中移行性・組織移行性を評価した。

【結果・考察】調製したNob-HMEの中でも、添加剤としてメチルヘスペリジン (MeHes) を用いたNob-HME (Nob-MeHes HME) が、完全に非晶質化し、かつ顕著に高いNob溶解性を示した。さらに、マウス経口投与での血中移行性・組織移行性についても、Nob原体・Nob-MeHes物理混合品と比較して、大幅に移行量が増加した。また、室温・40℃・80%RH保存サンプルの溶出試験より、Nob-MeHes HMEの保存安定性が良好であることも判明した。本結果からNob-MeHes HMEはNob高吸収製剤として期待できる。

P3-07

レシチン逆紐状ミセルを用いたデキストランの皮膚移行性に関する研究

○小嶋 亜優香、橋崎 要、田口 博之、藤井 まき子

(日本大学 薬学部)

Study on the penetration of dextran into the skin using lecithin reverse wormlike micelle as vehicle

○Ayuka Kojima, Kaname Hashizaki, Hiroyuki Taguchi, Makiko Fujii

(School of Pharmacy, Nihon University)

[目的] レシチンはオイル中で少量の極性物質(水など)が共存すると、逆紐状ミセルからなる3次元網目構造を形成し、オイルを増粘またはゲル状化(レシチン逆紐状ミセル, LRW)する。本報告では、モデル水溶性高分子としてデキストラン(分子量6000, DEX-6)を含有したLRWについて、レオロジー特性およびデキストランの皮膚移行性を検討した。

[方法] LRWは、レシチンおよび水を流動パラフィン(LP)またはミリスチン酸イソプロピル(IPM)に溶解して調製した。デキストラン含有LRWは、あらかじめ調製したLRWにDEX-6を1%添加して調製した。LRWのレオロジー特性は、定常流粘度測定および動的粘弾性測定により検討した。皮膚移行性は、FITC標識デキストラン(分子量4000, FD-4)を含有したLRWをユカタンミニプタ皮膚に適用し、凍結切片を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。

[結果・考察] レシチン濃度を30 wt%に固定し、相図を作成した。その結果、LPを用いた場合は水含量が0.2 ~ 1.8 wt%、IPMを用いた場合は水含量が0.4 ~ 3.6 wt%の範囲で粘弾性を有するLRWが形成された。また、FD-4の皮膚移行性を調べたところ、IPMを用いたLRWは、LPを用いた場合に比べて、FD-4の皮膚移行性を向上させることが明らかとなった。このことから、LRWに含まれるレシチンおよびIPMが、デキストランの皮膚移行に影響を与えていることが示唆された。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

P3-08

乳化剤を使用しない乳化技術の開発：連続乳化

○高橋 望¹、酒井 俊郎²

(¹信州大院総合理工、²信州大工)

Development of emulsifier-free emulsification method

○Nozomi Takahashi¹, Toshio Sakai²

(¹Graduate School of Science and Technology, Shinshu Univ, ²Faculty of Engineering, Shinshu Univ)

乳化製品の基本組成は油と水であり、一般に、界面活性剤などの両親媒性物質を使用して油と水は混合され乳化製品は製造される。一方で、近年、乳化製品のニーズの多様化により乳化剤を使用しない乳化製品が求められるようになってきた。そこで、我々は、乳化剤を使用しない(乳化剤フリー、Emulsifier-Free: EF-)乳化技術の開発に取り組んできた。その結果、我々が開発した高出力バス型超音波照射機(US-eM, 28 kHz, 300W)が短時間で油滴を微細化でき、分散安定性の高いEF-O/Wエマルジョンを調製できることを明らかとした。本研究では、US-eMを用いたEF-O/Wエマルジョンの量産化技術の開発に取り組んだ。特に、流通セルをUS-eMに装着し、連続的に乳化するシステムの開発を試みた。

まず、ローター式ホモジナイザーを用いて予備乳化したEF-ドデカン/Wエマルジョン(油濃度: 0.4 vol%, 総液量: 250 mL、ドデカン滴のメジアン径: 約10 mm)をUS-eMに装着した流通セル内へポンプで1回送液すると、ドデカン滴のメジアン径は約3 mmとなった。その後、US-eMに装着した流通セル内へ5回送液すると、ドデカン滴のメジアン径は約0.3 mmとなった。バッチ式での超音波処理においては、10分間の処理によりドデカン滴のメジアン径は約0.3 mmとなった。また、流通式で調製されたEF-O/Wエマルジョンの分散安定性はバッチ式で調製されたEF-O/Wエマルジョンと同等であることが明らかとなった。以上のことから、US-eMに流通セルを装着することにより、バッチ式での乳化処理と同等のEF-O/Wエマルジョンが連続的に調製可能であることが明らかとなった。

P3-09

3Dプリンターで印刷可能な速溶性製剤

○池田 宙瞳¹、服部 翔太²、小林 正範¹、近藤 啓¹、箱守 正志¹

(¹アステラス製薬株式会社 製剤研究所、²アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所)

Rapid release oral dosage forms printed by 3D printing technology

○Sorato Ikeda¹, Shota Hattori², Masanori Kobayashi¹, Hiromu Kondo¹, Tadashi Hakomori¹

(¹Pharmaceutical Research and Technology Labs. Astellas Pharma Inc., ²Analysis & Pharmacokinetics Research Labs. Astellas Pharma Inc.)

3Dプリンター製の経口固形剤が医薬品としてFDAに認可されるなど、近年、3Dプリンターは医薬品の新しい製造装置としても注目されている。従来の製法と比較し、3Dプリンターを用いることで、製剤の形状・含量を容易に変更することができ、臨床現場での簡便な製剤調製も可能になると考えられるため、3Dプリンターは非常に有用なツールとなることが期待される。特に、経口固形剤の製造を想定した場合、熱溶解積層法(FDM)や粉末固着方式が比較的簡便な手法として選択できる。しかしながら、後者は造形物の強度が比較的弱く、割れ欠け等のリスクがあり、前者は強度の高い造形物の作成が可能な反面、固形物が崩壊しないため、有効成分の溶出速度が遅延するという課題がある。そこで、我々はFDM方式を採用して、良好な印刷性を兼ね備えながらも、速やかに有効成分が溶出する固形物の調製を試みた。まず、FDM方式の3Dプリンターに材料を供給するために、薬物を含有したフィラメントを調製した。具体的には、ポリビニルアルコールを主基剤とし、薬物、さらには溶出性改善を目的として糖アルコールを加えた処方にて、2軸エクストルーダーを用い、薬物含有フィラメントを調製した。調製したフィラメントを用い、種々の形状の経口固形剤を印刷し、薬物の溶出性を評価した。検討の結果、良好な印刷性を示しつつ、速やかに薬物を溶出する(溶出試験開始後15分で80%以上)処方・形状を見出した。更に、印刷した固形物が、通常の製法で調製された経口剤と同等のイヌ経口吸収性を示すことを確認した。以上の結果から、3Dプリンターは新しい医薬品製造の1つの手法となりうると期待される。

P3-10

外用剤原料におけるラマン分光計を用いた確認試験の設定方法及び運用手順

○柄多 美紀、長江 悠子、梅原 雅俊

(マルホ株式会社)

Setting test condition and operational procedure on identification test using Raman spectrometer for pharmaceutical raw materials of topical drug products

○Miki Karata, Yuko Nagae, Masatoshi Umehara

(Maruho Co., Ltd.)

【背景】日本がPIC/Sに正式加盟した2014年7月1日以降、原料受入時の全容器に対する確認試験に対応するため、幅広い対象化合物を迅速かつ簡便に分析できるラマン分光計が各社で導入されつつある。本研究では、外用剤に汎用される原料を対象とし、ラマン分光計を用いた確認試験の設定方法及び運用手順を検討した。【方法】原料の受入試験時を想定し、各種の測定条件がラマンスペクトルへ与える影響について検討した。測定機器はハンドヘルド型ラマン分光計(Progeny / (株)リガク)を用いた。【結果】包装容器由来の妨害ピークを除去するため、焦点距離(0~5 mm)を検討した結果、透明ガラス瓶や褐色ガラス瓶では焦点距離5 mmが最適であることを確認した。また、測定時に500 cm⁻¹、2000 cm⁻¹付近に輝線状の照明由来のピークが認められ、必要に応じて、測定部を遮光する必要があると判断した。一方、外用剤で汎用される半固形原料は、包装容器の外側から測定できない金属等の容器が使用される場合が多いが、この場合は4 mLガラスバイアルに検体を採取し、バイアルホルダーを用いて焦点距離3 mmとする測定条件を設定した。以上により、多種多様な原料を安定して測定可能な測定条件を決定することができた。さらに、原料の受入試験における適否判定の手順として、1) 機器による自動判定、2) 予め取得したスペクトルパターンとの比較による2段階の判定手順を設定した。【結論】本検討により、原料受入時の全容器に対する確認試験の設定方法及び運用手順を標準化でき、PIC/S GMPに準拠した外用剤原料の受入試験に対応できる体制を整備した。

P3-11

粘度測定法による外用剤の網羅的レオロジー特性評価：チキソトロピー及び流動曲線

○吉宗 良祐、堀沢 栄次郎、朴 剛、梅原 雅俊
(マルホ株式会社)

Rheological study of topical drugs by viscometry :Tixotropy and Rheogram

○Ryosuke Yoshimune, Eijiro Horisawa, Tsuyoshi Paku, Masatoshi Umehara
(Maruho Co., Ltd.)

【目的】外用剤は薬効に加え、使用性をも考慮して処方設計され、その品質管理には粘度測定が頻用されるが、この管理基準は、外用剤の種類に応じたレオロジー特性を把握して設定することが重要である。この重要性を明らかにするため、市販製剤に対し網羅的にチキソトロピー及び流動曲線評価を実施した。【方法】粘度標準液に加え、市販のローション剤、ゲル剤、クリーム剤及び軟膏剤の計44種を評価した。装置には広範囲のせん断速度制御が可能なレオメーター MCR302を、治具には試料に均一のせん断速度を与えるコーンプレートを用いた。チキソトロピーは100/sで3分間測定した際の粘度残存率で評価した。流動曲線はたれ、塗布を考慮し、せん断速度0.01/s～10000/sで評価した。また、粘度標準液及びローション剤をガラス板に滴下し、たれ性を評価した。【結果・考察】軟膏剤及びクリーム剤にはチキソトロピーが認められ、その程度は[軟膏剤>クリーム剤]であった。一方、ゲル剤及びローション剤にチキソトロピーは認められなかった。この差異は、基剤中の固形油脂成分の有無に由来するものと考察した。流動曲線では、いずれの製剤もせん断速度の対数的増加に対して粘度の対数的な低下を示した。ゲル剤とクリーム剤は近い挙動を示し、軟膏剤は塗布に関わるせん断速度100/s以上の速度域でゲル剤よりも高い粘度を示した。ローション剤は、ゲル剤よりも一桁以上低い粘度を示した。また、製剤のたれ性にはせん断速度1/s以下の粘度の寄与が示唆された。本結果より、粘度測定にはチキソトロピーの把握と、使用性を考慮したせん断速度の設定が重要と考えられた。

P3-12

生産性と防湿性に優れたPVAコポリマーコーティング処方の開発

○高乗 亜香音¹、林 優佑¹、吉野 廣祐²
(¹日新化成株式会社、²神戸学院大学 薬学部)

Development of coating formulation of PVA copolymer with productivity and moisture barrier

○Akane Kojo¹, Yusuke Hayashi¹, Hiroyuki Yoshino²
(¹Nisshin Kasei Co.,Ltd., ²Kobegakuin University)

【目的】PVA コポリマー (化学名：ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体) は高いガスバリア性フィルムを形成することから、薬物の安定化、臭いのマスクング、ウィスカーの抑制などの効果が期待できるコーティング剤として注目されている。通常コーティング液には生産性向上のため凝集防止剤が配合されるが、過量の使用はガスバリア機能に影響を及ぼすことが懸念される。そこで、今回はPVAコポリマーコーティングフィルムの防湿機能に着目し、優れた生産性と防湿性が両立し得るコーティング液組成を検討した。

【方法】錠剤型シリカゲル乾燥剤(径8mm)に種々処方のコーティング液をパンコーティング(パウレックコーター)により5w/w%のコーティングを施した。得られた試験錠は調湿後40℃ 75%RH下保存し、経時的に重量増加を測定することによりコーティング膜の防湿機能を評価した。

【結果・考察】PVAコポリマーコーティング液中、タルクの配合量が30%以上ではトラブルなく速やかなコーティングが可能であった。また、同処方系で他の水溶性基剤と比較したところ、PVAコポリマーが格段に優れた防湿性を示すことが確認された。次にPVAコポリマーコーティングの水分透過性に及ぼすタルクの添加量を調べたところ、増加に伴い防湿性は向上し、配合比30～50%付近で防湿機能を最も発揮することがわかった。生産性への適性を考慮するとタルクの最適配合量は50%近辺と考えられた。また、汎用されるタルクと酸化チタンを併用の場合についても併せて検討し、これらの結果を膜の構造や密度から考察した。

P3-13

大気中光電子収量分光法による気液界面に吸着したメチレンブルーの観察

○山下 大輔、石崎 温史

(理研計器株式会社)

Characterization of Methylene Blue adsorbed at the Air/Water Interface by Photoemission Yield Spectroscopy in Air

○Daisuke Yamashita, Atsushi Ishizaki

(Riken Keiki Co., Ltd.)

大気中光電子収量分光法 (PYSA) は、試料にエネルギーを変えながら紫外線を照射し、放出される光電子数を計測することで電子状態を調べる手法があるが、大気中で電子計数可能な装置 [1] を用いることで、通常は真空中で行う測定を大気中で実現した [2]。これまでに、有機デバイスを中心に工業用材料の特性の理解に役立てられてきたが、我々は、真空を要する手法と比べて試料の制約が少ないPYSAのさらなる有効活用を追究してきた。例えば、水中のカテキンを測定し、光電子放出挙動がカテキン類の効果・作用と関連している傾向を示した例がある [3]。一方、Monjushiroら [4] は、水面に並んだ両親媒性物質の分子膜の評価に適用し、分散した状態と凝集または結晶化した状態での光電子放出挙動の違いを報告している。このようなPYSAの特長を、より多くの薬剤の性質を理解することに活用する道を開く一歩として、我々は気液界面に吸着したメチレンブルーの観察に適用した。様々な濃度の水溶液を測定したときに見られる光電子放出挙動の著しい変化について、平均分子間距離や構造の違いを考察した。【文献】[1] H. Kirihata, M. Uda, Rev. Sci. Instr. 52 (1981) 68, [2] M. Uda, Jpn. J. Appl. Phys. 24 (1985) 284, [3] D. Yamashita, A. Ishizaki, Anal. Sci. 32 (2016) 577, [4] H. Monjushiro, K. Harada, M. Haga, Langmuir 19 (2003) 9226

P3-14

Pluronicの金属イオン還元能を利用したセラノスティクス材料の開発

○金井 智亮¹、酒井 俊郎²

(¹信州大院総合理工、²信州大工)

Development of theranostic materials using Pluronic in solutions

○Chiaki Kanai¹, Toshio Sakai²

(¹Graduate school of Science and Technology Shinshu University, ²Faculty of Engineering Shinshu University)

金ナノロッドや金ナノ粒子がカプセル状に集積した金中空微粒子は近赤外領域に吸収帯を有していることから、温熱療法への活用が期待されている。また、金中空微粒子は内部に気体を保持することができるため音響効果による診断(超音波造影剤)や薬物送達システム(DDS)などへの活用も期待されている。そこで、本研究では、超音波により水中に生成する微小気泡(マイクロバブル)上にポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシド(PEO-PPO)ブロックコポリマー(Pluronic)の金属イオン還元能を利用して金ナノ粒子を集積し、金中空微粒子(ゴールドソームと命名)を作製することを試みた。

まず、PEO-PPOブロックコポリマー(Pluronic F108, HO [CH₂CH₂O]₁₃₂ [CH₂CH(CH₃)O]₅₀ [CH₂CH₂O]₁₃₂H; BASF)水溶液(5 mM)に超音波ホモジナイザー(20 kHz)を用いて超音波を10分間照射してマイクロバブル分散液を調製し、調製されたマイクロバブル分散液に塩化金酸(HAuCl₄)水溶液を添加することによりゴールドソームの作製を試みた。しかし、ゴールドソームの形成は確認されなかった。これは、マイクロバブル表面上へのPluronic F108の吸着速度が遅いためである考えられる。そこで、マイクロバブル表面への吸着速度の速いフッ素系界面活性剤をPluronic F108水溶液に混合してゴールドソームの作製を試みた。その結果、アニオン性フッ素系界面活性剤-Pluronic F108混合水溶液中で調製されたマイクロバブル分散液にHAuCl₄水溶液を添加すると、近赤外領域(最大吸収波長900 nm)に吸収帯を有するゴールドソームが形成することが明らかとなった。

P3-15

漢方薬から発見された新規ナノ粒子の特性

○小泉 桂一^{1,2}、飯塚 紘史¹、犬嶌 明子^{1,2}、須崎 美貴子¹、水野 祐介^{1,4}、竹下 佳輝¹、
大塚 義起¹、柴原 直利¹、鈴木 亮^{2,3}、丸山 一雄³、津田 智博⁴、小倉 千晶⁴、
森 和也⁴、深田 一剛⁴

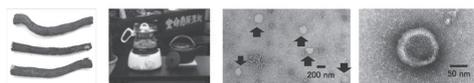
(¹富山大学 和漢医薬学総合研究所、²合同会社レビアスファーマ、³帝京大学 薬学部 薬物送達学研究室、
⁴ロート製薬株式会社)

Characteristics of novel nanoparticles found in traditional Japanese medicine Kampo

○Keiichi Koizumi^{1,2}, Hirofumi Iitsuka¹, Akiko Inujima^{1,2}, Mikiko Suzaki¹, Yusuke Mizuno^{1,4},
Yoshiki Takeshita¹, Yoshiki Otsuka¹, Naotoshi Shibahara¹, Ryo Suzuki^{2,3}, Kazuo Maruyama³,
Tomohiro Tsuda⁴, Chiaki Ogura⁴, Kazuya Mori⁴, Kazutake Fukada⁴

(¹Division of Kampo Diagnostics, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, ²Revius Pharma LLC.,
³Laboratory of Drug and Gene Delivery Research in Teikyo University, ⁴ROHTO Pharmaceutical Co.,Ltd.)

ナノテクノロジーの進歩に伴い、リポソーム、ナノ金属、およびカーボンナノチューブなどのナノスケールの新規機能性素材が次々に開発され、現在、医療のみならず多岐の領域に応用されている。これらの産業領域をさらに発展させるために、新たなナノ素材開発が必要である。一方で、漢方薬は、各種生薬を煎じる(熱水抽出)ことで作製される。この中に、各種化合物成分(例えば、甘草のグリチルリチンなど)が含有されていることは広く知られており、これら化合物を基に様々な医薬品が開発されてきた。しかしながら、この生薬煎じ液の中には、「どんな構造物」が含有されているかは未だ誰も知らない。そこで、各種生薬の煎じ液を高解像度の電子顕微鏡で観察した。その結果、非常に興味深いことに、生薬煎じ液中に直径 約200 nmのナノ粒子を発見し、超遠心法を組み合わせることで精製が可能となった。本発表では、このナノ粒子の機能性素材としての特性を報告する。特願2016-193235号、特願2018-022501号



生薬(甘草)の煎じ液に含まれるナノ粒子

P3-16

非ラメラ液晶脂質を用いた装着型製剤の開発

○岡田 明恵¹、藤堂 浩明¹、土黒 一郎²、杉林 堅次¹

(¹城西大学 薬学研究科、²株式会社ファルネックス)

Development of installable drug formulations with non-lamella liquid crystal

○A. Okada¹, H. Todo¹, I. Hijikuro², K. Sugibayashi¹

(¹Fac. Pharm. Pharmaceut. Sci., ²Farnex In.)

【目的】世界の新薬市場ではバイオ医薬品が主流となってきたが、AIやIoTなどの進展に伴う第4次産業革命と相まって新たな医薬品開発法についても考える時期に来ている。製剤学的視点で考えれば、注射による投与が中心となっているバイオ医薬品でも、自己投与可能な製剤、投与回数を少なくする徐放性製剤、さらにIoTを利用した薬物投与などが待たれる。このような背景下、当研究室では、DDSにMEMS (Micro Electro Mechanical Systems) やIoT技術を組み合わせたDDSを用いることで、自己投与ができ外部制御で投与が可能な装着型製剤、iDDS (Installable DDS) の開発を着想している。本研究では、iDDSに応用が可能な新規DDS素材、非ラメラ液晶 (NLLC) 形成脂質に注目し、microinfusionできる製剤と徐放性depot製剤に関する pilot studyを行った。【方法】モデル薬物：水溶性モデル中分子としてFITC-dextran 4000 (FD-4) を用いた。試験製剤：NLLC形成脂質、リン脂質、添加剤を混合し試験製剤を調製した。製剤構造決定：偏光顕微鏡および小角X線回折装置を用い偏光画像の観察および液晶状態・構造決定を行った。In vitro放出試験：試験製剤からのFD-4放出性を48時間評価した。In vivo血漿中薬物濃度試験：頸静脈カニューレを施したWistar ratの背部皮下に製剤を投与し、48時間血漿中薬物濃度推移を評価した。【結果および考察】試験製剤は逆ヘキサゴナル構造やキュービック構造を形成し、製剤からの薬物放出性は、配合を調整することで制御可能であった。また、microinfusion製剤、depot製剤いずれにも応用可能であることが示され、iDDS素材として有用であると考えられた。

P3-17

低密度口腔内崩壊フィルム製剤の調製法と評価に関する研究

○藤田 明子、竹内 淑子、田原 耕平、竹内 洋文

(岐阜薬科大学 製剤学研究室)

Design and evaluation of low-density orally disintegrating films

○Akiko Fujita, Yoshiko Takeuchi, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

(Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University)

【目的】口腔内崩壊フィルム製剤(ODF)において、口腔内における速崩壊性は最も重要な特性のひとつである。しかし、錠剤に使用される崩壊剤を処方しても、ODFの場合は必ずしも有効でないことが判っている。そこで、調製時にフィルム基剤溶液中に気泡を含有させることで疎な構造として低密度化したODFが調製できれば、崩壊特性の改善が期待できると考えた。本研究では、気泡含有ODFの調製を試み、気泡の有無がフィルム特性に及ぼす影響を評価した。【方法】ODF基剤：hypromellose (HPMC TC-5R)、界面活性剤：sodium lauryl sulfate (SLS)、モデル薬物：acetaminophen (AAP)を用いた。基剤溶液調製後、ホモジナイザー攪拌法・コンプレッサー気泡注入法により基剤溶液中に気泡を含有させた。その後、基剤溶液をベーカーアプリケーターを用いて自動塗工装置により展延し、40℃の通風乾燥機で2時間乾燥することで気泡含有ODFを調製した。ODFの特性として崩壊時間・引張強度・耐屈折回数の測定を行った。【結果】ODF中に気泡を含有させることで、同一質量の気泡を含有しないODFと比較すると、予想された通り見かけ厚さは増加した。通常ODFは、フィルム厚さの増加に伴い崩壊時間が著しく遅延したが、気泡含有ODFにおいては厚さが増加しても相対的に速やかな崩壊特性を示した。また、SLSを添加すると気泡含有ODFの崩壊時間はさらに短縮する傾向を示した。AAPを添加した場合も、気泡含有ODFでは速やかな崩壊特性を維持した。以上より、気泡含有による崩壊特性改善の可能性を見出した。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

P3-18

皮膚に適用する製剤の貼付によるMRI検査時の温度上昇に関する検討

○杉山 育美、佐塚 泰之

(岩手医科大学 薬学部)

Studies on the thermal elevation of attached patches on skin by the MRI examination

○Ikumi Sugiyama, Yasuyuki Sadzuka

(School of Pharmacy, Iwate Medical University)

【目的】磁気共鳴画像診断装置(Magnetic Resonance Imaging: MRI)検査は病気の早期発見や診断に有効とされ近年汎用されている。本検査は強力な磁石でできた筒の中で磁気の利用して体内の臓器や血管を撮影するため、全身性経皮吸収型製剤を貼付したまま検査を行った場合、支持体を構成するアルミニウムが原因となり火傷を惹起する例が報告されている。そのため全身性経皮吸収型製剤のみならず局所適用のパップ剤においても剥がして検査が行われている。しかしながらパップ剤の貼付により火傷を発症するというエビデンスは存在しない。本研究では、MRI検査時にパップ剤を貼付した場合の温度変化を測定した。【方法】ギ酸1%および寒天3.4%を含むファントムを作成し、その表面に試験製剤を貼付した。試験製剤は薬店で購入したパップ剤を用い、添加物の金属含有架橋剤が異なるものを選択した。光ファイバー温度計のセンサーを設置し、20分間磁気をかけ曝露中の温度変化を測定した。試験は超高磁場7テスラMRIを使用した。【結果および考察】アルミ蒸着したフィルムをpositive control、アルミ蒸着がないフィルムをnegative controlとして用いた結果、0.6℃の差が認められた。試験製剤の中でpositive controlと同程度の温度変化を示すパップ剤は認められず、試験製剤間にわずかな差はあるもののいずれの製剤もnegative controlと同程度の温度変化を示した。すなわち、パップ剤に含まれる水分や金属元素を含む架橋剤は温度上昇をもたらさないことが示唆された。以上の結果より、MRI検査時にパップ剤を貼付した場合でも、全身性経皮吸収型製剤の貼付時とは異なり温度上昇は起こらないことが示された。

P3-19

乾式コーティング装置シューネルコータによる微粒子のドライコーティングの検討

○保崎 有香¹、荒井 貴之¹、小柳 敦¹、原田 努²、松田 佳奈子²、寺岡 誠³、
渡部 裕紀³

(¹株式会社 大川原製作所、²昭和大学 薬学部、³株式会社 樋口商会)

Dry coating of particles by Schunel coater

○Yuka Hozaki¹, Takayuki Arai¹, Atsushi Koyanagi¹, Tsutomu Harada², Kanako Matsuda²,
Makoto Teraoka³, Yuki Watanabe³

(¹Pharmaceutical Equipment Dept., OKAWARA MFG. CO., LTD., ²School of Pharmacy, Showa University,
³Higuchi Inc.)

乾式コーティングは従来の水系コーティング手法に比べ、溶媒によって劣化する材料にも適応可能かつ処理時間の短縮につながる技術で、ポリマーコーティングを2段階に分け、キュアリング工程を所定の温度で一定時間維持することにより、乾式で効率よくフィルムコーティング多層粒子を得ることができる。

本報告では樋口商会特許(第6067154号)に基づく、昭和大学によるMixer Torque Rheometer (MTR: 樋口商会)を用いて行った試験結果をふまえ、乾式コーティング装置シューネルコータでスケールアップ検討を行った製品の評価結果を示す。シューネルコータは、図のように逆円錐型の加熱ジャケット付容器に螺旋状のリボンが内蔵された装置で、材料はリボンの回転により内壁面を上昇し中心部より下降する循環流動パターンを繰り返すことで効率良く加温混合を行うことができる。

昭和大学の検討では、アセトアミノフェンを流動層造粒した微粒子にオイドラギットEPOをレアリング後、キュアリング工程により膜を緻密に形成させた。得られたコーティング品について、溶出率を測定した結果、原薬造粒品と比較してD30secは数%まで抑制できることを示した。

次に、同じく流動造粒品を核粒子として、10Lのシューネルコータを用いて同一条件にてコーティングを行った。その結果、MTRと同様に有意に抑制され、製造装置が異なってもスケールアップが可能であることが示唆された。



乾式コーティング装置シューネルコータ

P3-20

新規マンニトール造粒品の流動性及び成形性の評価に関する検討

○米倉 千紘、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 flowability and tableability of new mannitol granules

○Chihiro Yonekura, Yoshiko Takeuchi, Risako Onodera, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

(Department of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University)

【目的】マンニトールは溶解性、吸湿安定性が高いことから口腔内崩壊錠の基剤として汎用されている。結晶マンニトールは製造が容易であるが、流動性に乏しく打錠障害を起こしやすいという欠点がある。本研究では、これら欠点を改善するため新規に調製したマンニトール造粒品と市販品の結晶マンニトール・マンニトール造粒品との違いを明らかにすることを目的とした。【方法】評価には、粒子径、形状の異なる(A)新規マンニトール造粒品(D₅₀: 30 μm)、比較対象として、(B)結晶マンニトール粉碎品(D₅₀: 19 μm)および(C)マンニトール造粒品(D₅₀: 40 μm)を用いた。粒子径はレーザー回折法、粒子形状は顕微鏡法により評価した。また、万能引張圧縮試験機(オートグラフ、島津製作所)を用いて圧縮成形性を、単発打錠機(Tab All、岡田精工)により錠剤を調製し錠剤特性を評価した。また流動性についても、安息角、圧縮度など数項目について評価した。【結果】流動性評価において、マンニトール造粒品(A)ならびに(C)は、結晶粉碎品(B)に比べて良好な流動性を示した。3種のマンニトールを比較すると、造粒品(C)の錠剤が最も高い硬度を有し、良好な成形性を示した。一方、崩壊時間は新規マンニトール造粒品(A)の錠剤が最も速やかであった。【考察】結晶マンニトール粉碎品と比較して造粒品では粒子径が大きくなり、流動性の改善につながったと考えられる。また、造粒品(C)は表面が四角柱状の結晶で覆われた中空の粒子であり、このことが成形性の向上に起因していると推察できる。一方、新規マンニトール造粒品(A)は大小様々な結晶から成る粒子構造であるため、これが崩壊時間短縮に寄与したと考えられる。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

P3-21

カルボン酸類を用いたカルベジロールCoamorphousの物性評価

○古石 誉之、畠 菜々望、郡司 美穂子、福澤 薫、米持 悦生

(星薬科大学 薬学部 薬品物理化学教室)

Physicochemical properties of coamorphous carvedilol with carboxylic acids

○Takayuki Furuishi, Nanami Hata, Mihoko Gunji, Kaori Fukuzawa, Etsuo Yonemochi

(Department of Physical Chemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University)

【目的】薬物分子とカウンター分子の相互作用により形成される非晶質分子複合体, Coamorphousが, 主に薬物の溶解性改善を中心として注目されている. 本研究では, 難溶性の高血圧治療剤であるカルベジロール(CVD)の溶解性改善を目的に, マレイン酸(MAL)を用いてCoamorphousの作製を試み, 固体物性について評価を行った.

【方法】試料はCVDとMALをモル比2:1の比率で混合し, エバポレーション法により作製した.

【結果・考察】赤外吸収スペクトル測定の結果より, 試料ではCVDの2級アミン由来のピークとMALのカルボキシ基由来のピークが消失し, 相互作用していることが認められた. また熱分析測定より, CVDとMALの融解に伴う吸熱ピークは消失し, 他の明瞭な融解ピークが認められなかった. また, 43°Cにガラス転移点が出現したことから, 本試料は室温では非晶質状態であることが示唆された. 40°C密栓条件下で保存した試料について粉末X線回折測定を行ったところ, 非晶質CVDでは保存約一ヶ月後にCVDの結晶に由来する回折ピークが認められたのに対し, 本試料は約三ヶ月後まで結晶化は確認されなかった. さらに, 試料をpH 6.8のリン酸緩衝液中, 37°Cで24時間振とうしたところ, CVDの溶解度は単味に対して約3倍(3.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)向上した. 以上より, MALを用いた薬物のコアモルファス化は非晶質としての安定性を保ちつつも, CVDの溶解性を改善したことが示された. 本発表ではカルボン酸を有する, 他の医薬品添加剤をカウンター分子として用いた例についても報告する.

P3-22

FE-EPMAによる製剤中原薬の粒径解析

飯田 健文

(株式会社トクヤマ)

The particle size analysis of the active pharmaceutical ingredient in the tablets with FE-EPMA

Takefumi Iida

(Tokuyama Corporation)

【目的】難溶性原薬の溶出性改善のため, 原薬を数 μm 程度まで小粒径化し, 比表面積を増大させる手法が広く実施されている. しかし, 小粒径原薬は製剤中で凝集し易く, 凝集が激しい場合には比表面積増大の効果が薄いため, 溶出性改善の効果が低いという課題がある. そのため, 凝集し難い製剤化技術が必要であり, 製剤中原薬の粒径及び凝集状態の解析手法が求められる. 顕微ラマンによるマッピングを用いた粒径解析方法が報告されているが, 空間分解能は1 μm 程度であり, 小粒径原薬の分析には不十分であった. そこで, 空間分解能が百nm程度と高いフィールドエミッション電子プローブマイクロアナライザ(FE-EPMA)による粒径解析方法の確立を目的に, 検討を行った.

【手法】1 ウルトラマイクロトムを用いた製剤の断面加工

2 FE-EPMAを用いた, 製剤断面の二次電子像及び元素マッピング像の取得

3 画像解析ソフトを用いたマッピング像からの粒径算出

【結果と考察】粒径解析条件検討のため, 凝集し難い原薬(粒径数十 μm)を含有する製剤を加工し, FE-EPMAで分析を行ったところ, 二次電子像から製剤成分の粒子形状が確認出来, マッピング像から製剤内の原薬粒子が特定可能であった. 原薬の形状が二次電子像と同程度になる閾値を適用し, マッピング像を二値化して原薬粒子のみを抽出すると, 製剤中原薬の粒度分布は原薬単体に近く, 正確な粒径解析が可能であった. そこで, 小粒径原薬を含有すると推測される製剤を, 同様に解析したところ, 一次粒径数 μm の原薬が数十 μm の凝集塊を形成していた. 以上の結果から, 製剤中原薬の正確な粒径や凝集状態の解析が可能となった.

P3-23

Coamorphousにより形成される過飽和状態がMeloxicamの膜透過性に及ぼす影響

○岡田 瑠佳、鈴木 直人、金沢 貴憲、鈴木 豊史

(日本大学 薬学部)

Effect of supersaturation by coamorphization on membrane permeation of Meloxicam by using Caco-2 cell monolayers

○Ruka Okada, Naoto Suzuki, Takanori Kanazawa, Toyofumi Suzuki

(School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】難水溶性薬物の溶解性を改善する手法として、薬物の非晶質化が挙げられる。しかしながら、非晶質化した薬物は物理的安定性に乏しいことから、保存中の結晶化が懸念される。これまでに我々は、Meloxicam (MLX) と Meglumine (MGL) からなるCoamorphous (CA) が、加湿条件において非晶質MLXの結晶化を抑制することを報告してきた。本研究では、このCAにおけるMLXの膜透過性を明らかにするため、CAについてMLXの溶解性およびヒト結腸癌由来細胞(Caco-2)を用いた膜透過性を検討した。

【方法】MLXとMGLをモル比1:1で混合し物理的混合物(PM)とした。PMを振動型ロッドミルにより粉碎しCAを調製した。得られたCAの溶解状態を評価するため、溶解度試験を実施した。さらに、Caco-2細胞単層膜を用いて、CAにより形成されるMLX過飽和状態での膜透過性を評価した。

【結果と考察】非晶質化したMLXやPMと比較して、CAにおけるMLXの溶解度は試験開始後2時間まで2倍以上高い値を示した。PM分散溶液ではMGLに起因するpHの増加が認められたのに対して、CA分散溶液におけるpHの変化は認められなかった。このことから、CAではMLXとMGLが溶液中において分子間相互作用したことにより、MLXの過飽和状態を形成したことが示唆された。また、膜透過性試験の結果、非晶質MLXやPMの透過率はいずれも30%未満であったのに対し、CAは約2倍以上の値を示した。MLXの過飽和形成に伴いMLXの透過率が増加したことから、この結果は頂端膜側と基底膜側との間で生じるMLXの濃度勾配に起因するものと考えられる。以上のことから、MLXの消化管粘膜透過性はCAによるMLXの過飽和状態を形成することで改善する可能性が示唆された。

P3-24

難溶解性薬物の経口投与後の血中曝露の改善：自己乳化型製剤の有用性の検証

○江上 優香¹、東野 晴輝¹、南 景子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)

Increase in the systemic exposure of poorly water-soluble drugs after oral administration: usefulness of self microemulsifying formulation

○Yuka Egami¹, Haruki Higashino¹, Keiko Minami¹, Makoto Kataoka¹, Tetsuo Kobayashi²,
Hiroaki Shimoaka², Shinji Yamashita¹

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²CBC Co., Ltd)

【背景・目的】難溶解性の化合物を経口剤として開発する場合、高投与量で吸収が溶解度律速となり、毒性・安全性試験等において十分な血中曝露が得られず、試験の実施が困難となるケースが報告されている。本研究では、難溶解性薬物の血中曝露の改善を目的とした製剤技術としての自己乳化型製剤の有用性を検証するため、ラット *in vivo* 吸収率 (Fa) を指標として可溶化剤 (PEG400) や固体分散体との比較検討を行った。【方法】難水溶性モデル薬物として Fenofibrate (FEN) を用いた。FEN原薬を懸濁液としてラットに経口投与し、Faと投与量の関係から吸収飽和を生じる投与量 (MAD) を算出し、この量のFENを含む各製剤を調製しラットに経口投与した。製剤としてFENを完全に溶解させたPEG400溶液、凍結乾燥法によって調製した固体分散体 (重量比FEN : HPMC = 1 : 2)、中鎖または長鎖脂肪酸およびLabrasol[®]を用いた3種類の自己乳化型製剤を用いた。【結果・考察】ラットにおけるFENのMADは約50 mg/kgであり、本用量の原薬を懸濁液として投与した時のFENのFaは約40%であった。同じ用量のFENを含むPEG400溶液および固体分散体投与後のFaは、両製剤とも50%程度まで上昇したものの、それ以上の血中曝露の改善には至らなかった。これは、PEG400溶液では消化管内での希釈によって析出が生じたため、また固体分散体では、投与後の消化管内でのFENの過飽和溶解の程度が小さかったためと考えられた。一方、自己乳化型製剤の場合、いずれの製剤ともにFENのFaは約90%まで上昇し、今回の検討に用いた製剤では最も強い吸収改善効果を有することが示された。発表では、他の薬物での検討結果も併せて報告する。

P3-25

SGRによる難溶性薬物の溶解性改善と高含有化を目指した固体分散体顆粒の調製

○堀江 有薫¹、田仲 涼真²、小川 達也³、鎌田 人志³、長門 琢也³、服部 祐介^{1,2,4}、
芦澤 一英⁴、大塚 誠^{1,2,4}

(¹武蔵野大学 製剤学研究室、²武蔵野大学院薬、³パウレック、⁴武蔵野大学薬学研)

Preparation of solid dispersion granules for improvement of solubility with high content of hardly soluble drug by SGR

○Yukun Horie¹, Ryoma Tanaka², Tatsuya Ogawa³, Hitoshi Kamada³, Takuya Nagato³,
Yusuke Hattori^{1,2,4}, Kazuhide Ashizawa⁴, Makoto Otsuka^{1,2,4}

(¹Faculty of Pharmacy, Musashio University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Musashio University, ³POWREX CORPORATION, ⁴SSCI Institute, Musashio University)

[目的]難溶性・難吸収性薬物の物性改善・制御は、製剤設計の効率化を図るためにも重要である。特に、高分子中に非晶質薬物を分散させ、分子複合体(固体分散体, SD)を形成する技術の有効性が知られている。ここでBCSクラスIVに分類される難溶性薬物のRebamipide (RBM)はその経口吸収性の増大のため、溶解性改善と高含有化を兼ねた製剤設計が必要とされる。連続式直接顆粒化装置(SGR)は、噴霧乾燥によるシード粒子形成およびレイヤリング造粒を連続的に行うシステムであり、溶解液・懸濁液に問わずに利用できる方法である。そこで本研究では、SGRによりRBM-SD顆粒を調製し、種々の製剤物性を測定・評価を行った。

[方法]精製水にRBM(大原薬品工業)、水酸化ナトリウム(和光純薬)をモル比として1:1の割合、さらにSD用担体としてコポリビドン(Kollidon® VA64, BASF)を加え、80℃に加温・攪拌することで固形分濃度が10w/v%の溶解液を得た。固形分中のKollidonの濃度を0, 5, 10, 20, 30wt%として調製された各溶解液をSGRにより処理し、顆粒を得た。その後、走査型電子顕微鏡(JEOL), X線回折(Rigaku), 熱分析(Rigaku), 赤外分光法(JSACO)により顆粒形態や結晶構造、分子状態を評価し、さらに打錠後の溶出性を評価した。

[結果・結論]処方中のKollidon濃度に比例して顆粒が成長しやすく、重質で表面のなめらかな顆粒が得られた。顆粒中のRBMは、Na塩と非晶質SDの形成が推察され、かつ、高分子による過飽和維持による溶解性改善が確認された。さらに核粒子不使用の本法は、新たな薬物高含有顆粒造粒技術としての服用製剤小型化への有効性が確認された。これら高機能化製剤は、服薬のアドヒアランス改善が期待される。

P3-26

In-situラマン/UVスペクトルの同時測定による溶出試験法の確立

○石原 聡恵、服部 祐介、大塚 誠

(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)

Establishment of dissolution test method by in-situ simultaneous measurement with Raman and Ultraviolet spectroscopy

○Sae Ishihara, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】薬物分子の結晶多形は水への溶解性を変動させる因子であることが知られている。また、溶出過程において多形転移を起こす可能性もある。この結晶多形転移の影響を把握するためには、溶出試験中での錠剤表面の分子状態を把握する必要がある。現在公知されている溶出試験法は錠剤表面を分光学的に測定することは困難である。また、結晶多形転移する薬物の溶出試験においては、サンプリングと測定にタイムラグがないことが望ましい。よって本研究では、溶出試験を行いながら錠剤表面をラマン分光法(Raman)で持続的に測定する方法を考案することを目的とした。

【方法】モデル薬物に一水和物への擬似結晶多形転移が知られているテオフィリンを用い、これに2種類のHPC、HPC-LとHPC-Mを5%(重量比)添加した錠剤をそれぞれ作製した。作製された錠剤を錠剤ホルダーで固定し、面積が一定に保たれた錠剤表面に精製水を流した。溶出試験のディテクターは紫外分光法(UV)を用いた。Ramanスペクトルは主成分分析(PCA)により擬似結晶多形転移の速度論を解析し、UVスペクトルから定量した溶出曲線から溶出の速度論解析を行った。

【結果・考察】いずれのサンプルにおいてもPCAのloadingより525-630 cm^{-1} 及び1647-1742 cm^{-1} の領域でピークシフトが観測された。これはテオフィリン分子間の水素結合に関与する領域であり、先行報告とも一致した。PCA Scoreからは擬似結晶転移が開始される時間が得られ、HPC-L、HPC-Mの順に転移が速かった。これはHPCの粘度に依存していると考えられる。溶出の速度式より得られた転移速度定数も上記の結果に矛盾せず、本試験法が溶出試験の新たな手法として有用であることを示している。

P3-27

サクラン/キトサンナノファイバー複合体を用いた薬物徐放錠の作製と評価

○安楽 誠¹、後藤 美和^{1,2}、庵原 大輔¹、伊福 伸介³、東 大志⁴、本山 敬一⁴、
有馬 英俊⁴、金子 慎一郎⁵、寺尾 啓二⁶、横溝 和美¹、小田切 優樹¹、平山 文俊¹

(¹崇城大薬、²熊本泌尿器科病院、³鳥取大工、⁴熊本大薬、⁵グリーンサイエンスマテリアル、⁶シクロケムバイオ)

Preparation and evaluation of drug sustained-release tablet using sacran/chitosan nanofiber complex

○M. Anraku¹, M. Goto^{1,2}, D. Iohara¹, S. Ifuku³, T. Higashi⁴, K. Motoyama⁴, H. Arima⁴, S. Kaneko⁵,
K. Terao⁶, K. Yokomizo¹, M. Otagiri¹, F. Hirayama¹

(¹Sojo University, ²Kumamoto Urological Hospital, ³Tottori University, ⁴Kumamoto University,
⁵Green Science Material, Inc., ⁶CycloChem Bio Co. Ltd.)

【目的】本研究では、抗炎症作用を有するカチオン性高分子であるキトサンナノファイバー懸濁液 (CS-NF) と高い吸水性と抗炎症作用を有するアニオン性高分子であるサクラン (Sac) を組み合わせてCS-NF / Sac貼付剤を調製し、その機能性について評価した。またジヒドロクルクミン (THC) を封入したTHC含有CS-NF / Sac貼付剤を調製し、THCの放出性について検討した。

【方法】CS-NF懸濁液は、キトサンをグラインダー処理し繊維の微細化を行うことにより調製した。THC含有CS-NF / Sac貼付剤は、THC含有CS-NFにSac溶液を種々の割合で混合し凍結乾燥後、圧縮成形 (約1 ~ 2mm) して調製した。物理化学特性は、SEM, DSC, X線回折等により評価した。抗酸化及び抗菌作用はそれぞれDPPHラジカル消去能及び各菌に対する阻止円率により評価した。貼付剤からのTHC放出は溶出試験により評価した。

【結果】THC含有CS-NF / Sac貼付剤の水和ゲルは、CS-NF / Sac組成比 = 1:4の時、最も安定な形状を示し、高い水分保持能力を有した。また、この組成比におけるTHCの溶出は、他の組成比に比べて顕著な徐放化が観察された。さらに、THCの放出に相関した抗酸化作用も観察された。現在、THC含有CS-NF / Sac貼付剤の褥瘡モデルへの応用を検討中であり、その結果についても併せて報告する。

P3-28

ヒト口腔内におけるアムロジピン口腔内崩壊錠からの薬物溶出

○榎葉 祐貴¹、田中 紫茉莉¹、片山 剛^{1,2}、蛭川 直哉¹、神谷 千明³、袴田 晃央³、
小田切 圭一^{3,4}、乾 直輝³、内田 信也¹、渡邊 裕司³、並木 徳之¹

(¹静岡県立大学 薬学部、²東和薬品株式会社、³浜松医科大学医学部臨床薬理学講座、
⁴浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター)

In vivo dissolution of amlodipine orally disintegrating tablets in the oral cavity of healthy volunteers

○Yuki Shiba¹, Shimako Tanaka¹, Tsuyoshi Katayama^{1,2}, Naoya Hirukawa¹, Chiaki Kamiya³,
Akio Hakamata³, Keiichi Odagiri^{3,4}, Naoki Inui³, Shinya Uchida¹, Hiroshi Watanabe³,
Noriyuki Namiki¹

(¹Department of Pharmacy Practice and Science, School of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka,
²Towa Pharmaceutical Co., Ltd., ³Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University
School of Medicine, ⁴Center for Clinical Research, Hamamatsu University School of Medicine)

【目的】口腔内崩壊錠 (OD錠) の服用性評価に用いられる電子味覚システムの測定サンプルは、ヒト口腔内における薬物溶出を模倣した条件で調製されることが望ましいと考えられる。しかしヒト口腔内におけるOD錠からの薬物溶出挙動を明らかにした報告はほとんどない。そこで本研究では、健康成人を対象として物理的マスクング量の異なるアムロジピン (Aml) OD錠からの口腔内薬物溶出挙動を明らかにし、またin vitro薬物溶出試験の結果と比較することを目的とした。

【方法】物理的マスクング量の異なる (重量増加として0、4、6、10%) Aml粒子 (5 mg) を含む4種類のOD錠 (C0、C4、C6、C10) を打錠した。健康成人 (10名、平均年齢22.7歳) を対象とし、被験OD錠を口腔内で崩壊させた。服用後15、30及び60秒において口腔内の唾液及び錠剤残渣を全て吐き出し、唾液中Aml溶出率を測定した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得た。またin vitro溶出試験法 (攪拌法、パドル法、トリコープテスト法、注射筒正倒立法、振盪法) によりAml溶出率を求めた。

【結果・考察】OD錠服用後、口腔内Aml溶出率はいずれのOD錠においても経時的に増加し、30秒におけるAml溶出率はC0で30.5%、C4で25.6%、C6で15.2%、C10で9.1%であった。またパドル法を除く4種類のin vitro溶出試験法においても同様の傾向が認められ、物理的マスクング量の増加に伴い溶出率は低下した。さらに30秒後のヒト口腔内とin vitro溶出試験における溶出率を比較すると、トリコープテスト法において差が最小であった。以上、ヒト口腔内におけるOD錠からのAml溶出率は、物理的マスクング量及び服用後経過時間に依存することが明らかとなった。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

P3-29

微粒子粉末化非ラメラ液晶を用いた難溶性薬物の消化管吸収性改善

○藤堂 浩明¹、羽田 共輝¹、中島 大輝¹、土黒 一郎²、杉林 堅次¹

(¹城西大学 薬学部、²株式会社ファルネックス)

Improvement of gastrointestinal absorption of poorly soluble drugs using powdered non-lamella liquid crystal

○Hiroaki Todo¹, Tomoki Hada¹, Daiki Nakajima¹, Ichiro Hijikuro², Kenji Sugibayashi¹

(¹Josai University, ²Farnex Inc.)

【目的】優れた薬物含有性および高い生体接着性を有する非ラメラ液晶(NLLC)は、経口および経粘膜投与製剤の素材として注目されている。これまでに我々は、C17グリセリンエステル(MGE)、グリセリルモノオレオート(GMO)、またはフィタントリオール(PHY)からなるNLLC分散体の経口投与により、難溶性物質の消化管粘膜透過性を著しく改善できることを報告している¹⁾。本研究では、粉末化NLLC分散体を凍結噴霧乾燥法(SFD)により調製し、製剤の粉体物性と経口投与した後の薬物吸収性を評価した。【方法】ニフェジピン(NI)およびピロキシカム(PX)をモデル難溶性薬物として選択し、これらをMGEもしくはGMOからなるNLLC内に内包させた。トレハロースもしくはマンニトールを賦形剤とし、SFDにてNLLC分散体を微粒子粉末化した。小角X線回折装置を用いNLLC分散体の結晶構造を、また、NLLC分散体のゼータ電位および粒子径を調べた。さらに、ラットにNIまたはPX含有製剤を経口投与し、薬物の血中濃度推移を調べた。【結果および考察】SFDによりNLLC分散体の粉末化に成功した。また、粉末化製剤を水に分散させて得られる脂質分散体は、NLLC構造を有しており、その構造、粒子径およびゼータ電位は、粉末化前のNLLC分散体と一致した。また、得られた粉末化NLLC分散体を経口投与したところ、内封薬物の著しい吸収性改善が確認できた。以上の結果から、微粒子粉末化NLLC分散体は、難溶性薬物の吸収性改善方法として有用であると考えられた。今後、微粒子粉末化NLLC分散体を用いた経口製剤の開発推進を行うため、錠剤化の検討も進行中である。1) W.R. Wesam, *et al.*, *J. Oleo Sci.* 66, 939-950 (2017).

P3-30

蛍光測定に基づくアミン系医薬品原薬のハイスループットな塩および共結晶スクリーニング

○大西 沙朋、木村 和恵、森山 圭

(就実大学 薬学部)

High-throughput salt and cocrystal screening of amine drug substances using fluorescence-based evaluation method

○Saho Onishi, Kazue Kimura, Kei Moriyama

(School of Pharmacy, Shujitsu University)

我々の研究室では、気相アルキン化反応とアジドによる蛍光分子生成反応 (click反応) を応用し、アミン系の医薬品原薬 (API) についてフリー体の場合は蛍光を示すが、塩の場合は蛍光を示さないという結晶形態の評価法を開発した。この手法を用いて、本研究ではハロペリドールと42種類のカウンター分子との間での塩スクリーニングを、96ウェルプレート上での気相アルキン化反応およびclick反応後の蛍光強度の測定結果を指標として実施した。水およびエタノールを懸濁媒体として調製した84サンプルのうち、47サンプルを用いて結晶形態評価を行った。そのうち、水を懸濁媒体とした11サンプル、エタノールを懸濁媒体とした14サンプルにおいて、蛍光強度はフリー体と比較して大幅に低下したため、これらのサンプルではハロペリドールが塩を形成していると判断できた。また、本手法を用いた共結晶スクリーニングについても検討した。ラマンスペクトルでは、API特有のピークのピーク位置がフリー体のものからシフトすると、APIが塩あるいは共結晶を形成している可能性が考えられる。フリー体からラマンスペクトルの変化が見られるサンプルに対して本手法を適用することにより、蛍光を示すものは塩形成 (APIとカウンター分子間でのプロトン移動) が起きていないと判断されるため、共結晶を形成している可能性が考えられる。ハロペリドールと同じ3級アミンであるドネベジルについても、同様の手法により塩および共結晶スクリーニングの検討を行った。本法による結晶形態評価は既存の方法と比較し、短時間で多数の検体の評価が可能となるため、製剤開発段階での最適な結晶形態の選定に貢献できるものと考えられる。

P3-31

生薬エキス末の調製条件がエキス末および錠剤物性に与える影響

○塩見 隆史¹、宇野 明¹、小川 佳之²、田中 美葵²、竹内 淑子²、竹内 洋文²

(¹小林製薬株式会社 中央研究所、²岐阜薬科大学)

The influence of preparation condition of crude drug extract powder on extract powder and tablet physical properties

○Takashi Shiomi¹, Akira Uno¹, Yoshiyuki Ogawa², Miki Tanaka², Yoshiko Takeuchi², Hirofumi Takeuchi²

(¹KOBAYASHI Pharmaceutical Co., Ltd. Central R&D Laboratory, ²Gifu Pharmaceutical University)

【目的】一般に生薬エキス末は、生薬原料を切削および粉碎したものを熱水やエタノール等で抽出し、これを濃縮、殺菌後、噴霧乾燥を行うことで得られる。得られたエキス末は、賦形剤と混合し、造粒、打錠等の操作により服用しやすい錠剤とされる。生薬エキス末は、薬事的な品質を担保するために、調製工程において様々なパラメータの制御が行われている。しかしながら、錠剤物性を考慮した調製条件については十分検討されていない。そこで本研究では、生薬エキス末の調製条件がエキス末および錠剤物性に与える影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】生薬の抽出濃縮液を殺菌後、その液温を変化させて噴霧乾燥し生薬エキス末を作製した。得られた生薬エキス末について、粒度分布、走査型電子顕微鏡観察、吸湿特性等を評価した。また、錠剤については、まずエキス末のみを打錠し、その際の降伏圧および弾性回復率を評価した。さらに賦形剤を添加した錠剤を作製し、引張強度、崩壊性等の錠剤物性を評価した。

【結果および考察】噴霧乾燥前の液温を20℃に制御して作製したエキス末(EX-20)は、90℃に制御して作製したエキス末(EX-90)に比べて、やや吸湿しやすい傾向が認められた。また、エキス末のみでの打錠時の降伏圧、弾性回復率を測定した結果、EX-20は塑性変形しにくいエキス末であることが推察された。さらに、賦形剤を添加した錠剤の崩壊時間は、EX-90に比べてEX-20は短かった。以上より、生薬エキス末の調製条件が錠剤物性に影響を及ぼすことが示され、錠剤物性を考慮した調製条件による最適化の可能性が期待できる。

P3-32

近赤外分光法を用いた簡易偽造医薬品判別法 —異なる造粒・圧縮法により調製された偽造医薬品への適用—

○長沼 実季¹、服部 祐介¹、大塚 邦子²、坂本 知昭³、大塚 誠¹

(¹武蔵野大学、²横浜薬科大学、³国立医薬品食品衛生研究所)

Rapid and easy counterfeit medicines discrimination method using near infrared spectroscopy - Application to counterfeit medicines prepared by different granulation/compression methods -

○Miki Naganuma¹, Yusuke hattori¹, Kuniko Otsuka², Kuniaki Sakamoto³, Makoto Otsuka¹

(¹Musashino University, ²Yokohama University of Pharmacy, ³National Institute of Health Sciences)

【目的】偽造医薬品の流通は近年増加し医薬業界で問題となっていることから、臨床現場で応用可能な迅速かつ非破壊な医薬品の判別が必要となる。偽造医薬品の種類としては、有効成分や添加剤の種類が異なるものや、その含量違いなど様々な形態が考えられる。これまでに真正品と偽造品の有効成分や添加剤の種類や含量が異なる製剤処方試料の真贋を迅速かつ簡便に見分けることができることを報告してきた。一方で製剤処方の化学的成分がほぼ同一の高度な偽造医薬品と真正品との識別は容易ではない。そこで本研究では、化学的に同一の処方4種の造粒・圧縮法により製造した錠剤について、近赤外スペクトル(NIR)で区別することが可能かどうかを検証することを目的とした。

【実験方法】添加剤処方を統一し、高速攪拌造粒、流動層造粒および押出造粒法で造粒した顆粒を用いた湿式顆粒打錠法および、直接打錠法により製した錠剤について検討を行った。すべての処方主薬のロラタジンが0.3%、無水乳糖67.2%、トウモロコシデンプン19.6%、結晶セルロース9.5%、HPC-L2.4%、ステアリン酸マグネシウム1.0%とした。1錠あたり200mg、硬度約50Nの条件で打錠された錠剤をNIRによって測定した。

【結果・考察・結論】得られたNIRスペクトル及び主成分分析(PCA)より、造粒法の違いによる判別は可能であった。第1主成分スコア(PC1)は、4種それぞれに差が認められた。第2主成分スコア(PC2)は造粒を行ったものと直打で差が生じていた。PC2のLoadingにおいて5000cm⁻¹付近にピークがあることから、錠剤中の水分量が関係していると考えられる。医薬品を造粒方法の違いによって区別することは、可能であると示唆される。

P3-33

吸入剤への応用を目指した粒子径および放出制御可能な中空性PLGA/ゼラチン複合体マイクロスフェアの開発

○斎田 雄基¹、田仲 涼真¹、照喜名 孝之¹、服部 祐介¹、芦澤 一英²、大塚 誠¹

(¹武蔵野大学薬科学研究科、²武蔵野大学薬学研究所)

Development of hollow and size-controlled PLGA/gelatin composite microspheres as controlled release for dry powder inhalation

○Yuki Saida¹, Ryoma Tanaka¹, Takayuki Terukina¹, Yusuke hattori¹, Kazuhide Ashizawa², Makoto Otsuka¹

(¹Graduate School of Pharmaceutical Science, Musashino University, ²Pharmaceutical Reserch Institute, Musashino University)

【目的】吸入剤は、 $\beta 2$ アゴニストやステロイド、インスリンなど、肺や気管支への局所作用や全身作用を目的としている製剤である。吸入器に充填された微粒子を患部へ効率的に送達させるための粒子設計が望まれる。そこで本研究では、炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) と有機酸との作用を利用し、浮遊性微粒子の設計を行った。さらにゼラチンの粘性による細孔形成の抑制、薬物保持作用を利用し、呼気気流浮遊性の高い中空性PLGA/ゼラチン複合体マイクロスフェア (GHPMs) を設計・調製し、その空気動力学特性と薬物の放出挙動を評価した。

【方法】まずゼラチン相濃度をそれぞれ1.5%, 3%, 5%とし、各GHPMs (G1.5, G3, G5) を調製した。各サンプルを走査型電子顕微鏡により粒子形態と幾何学径、Aerodynamic particle sizer により空気動力学径を測定後、ガス吸着法により比表面積を求めた。最後に溶出試験を行い、薬物の放出挙動を評価した。

【結果・考察】G1.5, G3, G5の幾何学径はそれぞれ27.8, 30.6, 31.5 μm 、また空気動力学径はそれぞれ5.3, 6.5, 7.83 μm であった。G1と比べてG3, G5は多孔性を示さず、空気動力学径は1.2~1.5倍であるのに対し、比表面積は5~10倍の結果を示したことから、G3, G5の粒子内が呼気浮遊性の高い中空粒子となっている可能性が示唆された。また溶出試験の結果から、G3, G5はG1よりも薬物を徐放的に放出することが確認された。以上の結果から、ゼラチンによる NaHCO_3 の孔形成効果の抑制により、中空粒子が得られ、粒子径や薬物放出を制御できる可能性が示され、我々が開発したGHPMsは標的の呼吸器部位に合わせた粒子設計、さらに放出制御可能なキャリアとして経肺治療に応用可能であることが示唆された。

P3-34

口腔内崩壊錠の吸湿時硬度低下現象に関する錠剤物性および内部空隙観察からのアプローチ

岡林 智仁、○石川 左枝

(株式会社ダイセル)

Cause analysis of the deterioration of tablet hardness of ODT under a high humidity

Tomohito Okabayashi, ○Sae Ishikawa

(DAICEL CORPORATION)

【背景・目的】口腔内崩壊錠 (OD錠: Orally Disintegrating Tablets) は水無しで服用でき、唾液の僅かな水分でも30秒以内に口腔内で崩壊することを特長とする剤形であり、服薬の安全性 (誤嚥を防止する)、利便性 (時と場所を選ばない)、確実性 (患者様が服薬を拒みにくい) 等のメリットがあることから、易服用型剤形の中では最も普及が進んでいる。OD錠の課題として、一包化を想定した無包装状態での高い保存安定性がある。高湿度環境下での崩壊遅延や硬度低下はOD錠としてのメリットを大きく損なうためその改善が求められている。今回我々は特に硬度低下に着目し、OD錠の吸湿前後の物性の変化とX線CTにより観察した錠剤内部の空隙状態から、硬度低下メカニズムの解析を試みた。

【実験方法】OD錠は市販されている各種OD錠用プレミックス型の添加剤を用いて作製した。直径 ϕ 6mm、重量35mg、真平錠 (厚み: 1mm未満) のOD錠を作製し、25°C /75%RHの環境下で静置し前後の変化を観察した。物性は万能試験機テンシロンを用いて圧縮試験を行い応力-歪曲線を取得した。錠剤内部の空隙は、大型放射光施設SPring-8の放射光X線によってX線CT画像を取得し、画像処理ソフトImageJを用いて錠剤の空隙率や空隙数を解析した。

【結果・考察】OD錠の吸湿後の空隙率や空隙数の変化が、錠剤の応力-歪曲線の弾性率や破断点に影響を及ぼすことを見出した。以上より、錠剤の空隙率や空隙数の変化により、錠剤自体の強度が低減し、高湿度環境下での錠剤の硬度低下を引き起こすことが示唆された。

P3-35

近赤外分光法を用いたシームレスカプセル製剤特性の定量的予測

○泉 有理¹、竹島 里奈¹、早川 栄治²、下川 義之²、服部 祐介¹、芦澤 一英³、大塚 誠¹

(¹武蔵野大学 薬学部、²富士カプセル、³SSCI研究所)

Prediction of pharmaceutical properties of seamless capsule using near-infrared spectroscopy

○Yuri Izumi¹, Rina Takeshima¹, Eiji Hayakawa², Yoshiyuki Shimokawa², Yusuke Hattori¹, Kazuhide Ashizawa³, Makoto Otsuka¹

(¹Musashino University, ²Fuji Capsule Co.,LTD, ³SSCI Laboratory)

[目的] ソフトカプセルの製造法には、多重ノズルから液状の皮膜物質と内容物を同時に吐出させることにより、皮膜液が継ぎ目なく内溶液を包み込む手法（シームレス法、SL法）がある。被膜液組成成分の構成比により、最終製品のサイズや硬度、崩壊性などの性質は大きく変化する。医薬品の製造工程において、非破壊・非接触分析によるProcess Analytical Technologyを適用することで品質を管理することが望ましい。本研究では、ゼラチン（GE）皮膜の品質管理に注目し、近赤外分光法（NIRS）を用いて皮膜の物性測定と組成成分の定量的予測を行った。そしてSLカプセルの重要品質特性について、製剤学的な観点から調査した。

[方法] 皮膜の組成は、GE、濃グリセリン（GL）、精製水から成り、そのうちGL濃度を変化させた被膜液を調製した。内容液はトコフェロール酢酸エステルと中鎖脂肪酸トリグリセリドを質量比1：1で混合し調製した。これらを用いてSL法によりカプセルを成形し、乾燥を行った。得られたカプセルは透過反射法によりNIRSを測定し、部分最小二乗回帰法（PLSR）によりGL濃度の回帰モデルを作成した。

[結果] NIRには6100cm⁻¹付近と8200cm⁻¹付近に特徴的なピーク変化が見られた。これらのピークは、GL濃度の増加に伴い増加した。またPLSRの結果から、吸収スペクトルとGL濃度との間に相関がみられ、検量モデルを作成することができた。

[結論] 本研究により、NIRSを測定し多変量解析をすることにより、SLカプセル皮膜中GL濃度などの製剤特性を非破壊で定量的予測が可能であることが示唆された。

P3-36

赤外線サーモグラフィーによる直接打錠工程のリアルタイムモニタリングⅡ —錠剤の温度上昇抑制を目的とした予圧縮工程の最適化検討—

鈴木 匠

(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)

Real-time monitoring using IR thermography during direct compression – Optimization of precompression process for control of tablet temperature –

Takumi Suzuki

(Faculty of Pharmacy Musashino University)

[背景・目的] 医薬品製造において、実験計画法やデザインスペースに基づいたQuality by Design (QbD) の概念が重要視されている。打錠工程では、製剤原料の物質特性や打錠の工程パラメータなどから錠剤の質量や硬度、崩壊特性などの品質特性を予測し、管理することができる。ここで重要な物質特性として、流動性、かさ密度、混合組成、水分量などが、重要な工程パラメータとして、杵の変位、杵形状、打錠速度などが挙げられる。現代の打錠工程は大量生産を目的として超高速化する傾向にある。また高速打錠工程は臼杵の温度上昇を伴うことが多く、打錠障害の要因となることから打錠温度の制御が必要である。本研究では打錠時の温度を測定し、温度上昇に寄与するパラメータの関係を明らかにすることを目的とし、温度制御機構としての予圧の役割について検討を行った。

[実験方法] 打錠機（堅型CRUX-3L（株）菊水製作所）を用いて薬物1%含有標準粉末を打錠した。打錠条件としてR型杵（R 12mm）を使用し、予圧縮力0 - 4 kN、予圧保持時間0.05 - 0.95 秒、本圧縮力7 kN、打錠速度20 - 40 mm/s、錠剤質量200 mg、直径8 mmと設定した。打錠工程の温度イメージング解析はサーモグラフィー（FLIR E-40）を用いてリアルタイムに得られたデータにより行った。

[結果・考察] 予圧縮力を大きくした場合と予圧保持時間を長くした場合で、どちらも温度上昇が1～2℃低下した。これらは予圧縮力により粉体層の空気が杵・臼間で脱気されたことや、予圧保持時間の増加によって粉体層の応力緩和が起こったためであると考えられる。

P3-37

ヒトiPS細胞由来脳毛細血管内皮細胞におけるトランスポーターの機能的発現

○手賀 悠真¹、黒澤 俊樹¹、樋口 慧¹、山口 朋子²、川端 健二²、出口 芳春¹
(¹帝京大学 薬学部、²国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 幹細胞制御プロジェクト)

Functional characterization of carrier-mediated transport in brain microvascular endothelial cells derived from human iPS cells

○Yuma Tega¹, Toshiki Kurosawa¹, Kei Higuchi¹, Tomoko Yamaguchi², Kenji Kawabata²,
Yoshiharu Deguchi¹

(¹Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University, ²Laboratory of Stem Cell Regulation, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

【目的】血液脳関門は、脳毛細血管内皮細胞が密着結合 (TJ) により強固に連結することで脳-血液間の物質輸送を制御している。中枢疾患治療薬の創生および創剤にとって、ヒト脳への移行性予測は重要であるが、既存の動物および細胞評価系では種差やTJ形成能の問題が指摘されている。近年、ヒトiPS細胞から分化させた脳毛細血管内皮細胞 (hiPS-BMEC) が強力なTJ形成能を有することが報告され、注目されている。しかし、その機能については十分に解析されていない。そこで本研究は、hiPS-BMECにおける薬物輸送関連タンパク質の遺伝子発現とその輸送機能を明らかにすることを目的とした。

【方法】Lippmannらの報告に従い、ヒトiPS細胞 (IMR90-4) をhiPS-BMECへ分化させた。hiPS-BMECにおける薬物輸送関連タンパク質の遺伝子発現量をqPCR法にて測定し、その機能を取り込みおよび透過実験にて評価した。

【結果・考察】hiPS-BMECの単層膜は高いTEER値 (>2000 Ω・cm²) を示し、細胞間隙透過マーカーであるlucifer yellowの透過は僅かであった (<1.0 × 10⁻⁷ cm/sec)。qPCR解析の結果、OATP1A2およびP-gpの発現はヒト単離脳毛細血管と比較し低かったものの、MCT1やCAT1などのinfluxトランスポーター、BCRPといったeffluxトランスポーターのmRNA発現が示された。透過実験において、MCT1の基質であるlactate、CAT1の基質であるarginine、BCRPの基質であるprazosinで方向性輸送が示された。また各輸送体の基質薬物の取り込みは、温度依存性を示し、阻害剤存在下で低下した。以上の結果から、iPS-BMECは強固なTJを形成し、influxおよびefflux両トランスポーターの輸送機能を有することが示唆された。

P3-38

内側血液網膜関門におけるカチオン性薬物輸送に及ぼす酸性小胞内蓄積の影響

粉川 紗希、○久保 義行、赤沼 伸乙、細谷 健一
(富山大学 大学院医学薬学研究部(薬学) 薬剤学研究室)

Effect of cation trapping by cellular acidic compartments on transport of cationic drugs at the inner BRB

Saki Konakawa, ○Yoshiyuki Kubo, Shin-ichi Akanuma, Ken-ichi Hosoya

(Department of Pharmaceutics, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)

【目的】近年、網膜疾患治療において有用性が考えられるカチオン性神経保護作用薬が、血液網膜関門 (blood-retinal barrier; BRB) に存在する新規薬物輸送担体の輸送基質となることが示唆され、BRBを介した網膜へのカチオン性薬物送達提唱されている。しかし、カチオン性薬物の一部には、細胞内移行後に酸性小胞内 (lysosomeなど) に蓄積するものが知られ、これがBRBを介した薬物送達に影響を及ぼす可能性が考えられた。本研究では、テスト化合物としてquinacrineを用いて内側血液網膜関門 (inner BRB) におけるカチオン性薬物の酸性小胞内蓄積機構を検証した。

【方法】ラットinner BRBモデル細胞 (TR-iBRB2細胞) におけるquinacrineの取り込み輸送と分布は共焦点蛍光レーザー顕微鏡を用いて解析した。薬物がquinacrineの酸性小胞内蓄積に及ぼす影響はlysosome濃縮画分を用いて解析した。

【結果および考察】TR-iBRB2細胞におけるquinacrine取り込みはlysosome内pHを上昇させるNH₄Cl処理で有意に低下した。また、quinacrineは点状の細胞内分布を示し、これはV-ATPase阻害剤 (bafilomycin A1) 処理によって減弱した。V-ATPaseは酸性小胞内pHの維持に寄与する分子であることから、inner BRBにおいて酸性小胞内蓄積機構の存在が示唆された。TR-iBRB2細胞へのquinacrine取り込み輸送はカチオン性薬物であるverapamilやnicotineなどによって有意に低下した。また、lysosome濃縮画分へのquinacrine取り込みはverapamilによって有意に低下した。以上から、担体介在輸送によってinner BRBへ取り込まれたカチオン性薬物の一部は、lysosomeなどの酸性小胞に分布することが示唆された。

P3-39

血液脳関門nicotineインフラックス輸送系への中枢神経系疾患治療薬認識性

○細谷 健一、山崎 雄平、手賀 悠真、赤沼 伸乙、久保 義行

(富山大学 大学院医学薬学研究部(薬学))

Recognition of central nervous system-acting drugs to influx transport system(s) for nicotine at the blood-brain barrier

○Ken-ichi Hosoya, Yuhei Yamazaki, Yuma Tega, Shin-ichi Akanuma, Yoshiyuki Kubo

(Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Japan)

【目的】喫煙は中枢神経系疾患治療薬の体内動態を変化させ、その薬理効果・副作用発現に影響することが知られている。我々は、タバコ含有物質のnicotineについて、循環血液から脳への血液脳関門を介した移行に分子実体未同定のカチオン性薬物輸送機構が関与することを見出している。この血液脳関門nicotineインフラックス輸送系は各種中枢神経系疾患治療薬を認識し、循環血液からの脳移行に関与する可能性がある。本研究は、血液脳関門nicotine輸送系に対する中枢神経系疾患治療薬の認識性解明を目的とした。

【方法】条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株(TR-BBB13細胞)における $[^3\text{H}]$ nicotine取り込みの各種中枢神経系疾患治療薬共存による変化を解析した。

【結果・考察】TR-BBB13細胞における $[^3\text{H}]$ nicotine取り込みは三環系抗うつ薬amitriptyline、imipramine及びdesipramineにて90%以上阻害された。一方、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるmilnacipran共存では、 $[^3\text{H}]$ nicotine取り込みは変化しなかった。その他に強力に阻害された薬物として、神経変性疾患治療薬であるdonepezilやmemantine、pramipexoleは $[^3\text{H}]$ nicotine取り込みを85%以上阻害した。しかし、偏頭痛治療薬sumatriptanは $[^3\text{H}]$ nicotine取り込みを阻害したものの、その阻害強度は約50%であった。強力に阻害した薬物の濃度依存的阻害効果を検証した結果、amitriptyline、imipramine及びdonepezilのTR-BBB13細胞における $[^3\text{H}]$ nicotine輸送に対する IC_{50} は $10 \mu\text{M}$ 以下であった。以上から、一部の三環系抗うつ薬や神経変性疾患治療薬は高親和的に血液脳関門nicotineインフラックス輸送系に認識されることが示唆された。

P3-40

膜透過促進機能を搭載したpH応答性ハイドロゲルによるインスリン経口送達システムの開発

○東山 和広¹、山本 万由¹、亀井 敬泰¹、Nicholas A. Peppas²、武田 真莉子¹

(¹神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室、²The University of Texas at Austin)

Combination Strategy of Cell-Penetrating Peptides and Complexation Hydrogels to Enhance the Oral Absorption of Insulin

○Kazuhiro Higashiyama¹, Mayu Yamamoto¹, Noriyasu Kamei¹, Nicholas A. Peppas², Mariko Takeda-Morishita¹

(¹Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University,

²The University of Texas at Austin)

インスリンをはじめとするバイオ薬物は、胃や小腸管腔内あるいは粘膜上で速やかに消化分解され、かつ、粘膜透過性が極めて低いため、単独で経口投与しただけでは血液中に吸収されない。これまでに当研究室では、pH応答性のpoly (methacrylic acid-g-ethylene glycol) [P (MAA-g-EG)] ハイドロゲルを経口キャリアとして用いることにより、胃内保護効果および小腸内安定化作用を介してインスリンの経口吸収性を向上できることを明らかにした。また、細胞膜透過ペプチド (Cell-penetrating peptides: CPPs) の併用により、インスリンの粘膜透過性が改善することにより、その吸収性を高められることを見出した。

本研究では新たに、P (MAA-g-EG) による消化分解保護効果とCPPsによる膜透過性改善効果を組合せることにより、インスリンの経口吸収促進効果のさらなる向上を試みた。まず、P (MAA-g-EG) ハイドロゲルに、インスリンおよびCPPの一種であるpenetratinを別々に封入した結果、インスリンは60%の高い封入率を示したのに対し、penetratinはハイドロゲル中に保持されなかった。一方、インスリンおよびpenetratinの両者を同時にP (MAA-g-EG) に封入することを試みた結果、インスリンの高い封入効率は保持され、penetratinの封入効率は単独時と比較して向上することが明らかになった。本発表ではさらに、インスリン/penetratin同時封入P (MAA-g-EG) ハイドロゲルの腸管内投与後のインスリン吸収改善効果を検証した結果についても報告する。

P3-41

Caco-2細胞における担体介在性nicotinamide取込の解析

○難波 莉子、三村 佳久、保嶋 智也、山城 貴弘、湯浅 博昭
(名古屋市立大学大学院 薬学研究科)

Carrier-mediated uptake of nicotinamide in Caco-2 cells

○Riko Namba, Yoshihisa Mimura, Tomoya Yasujima, Takahiro Yamashiro, Hiroaki Yuasa
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

【目的】nicotinamideは、ビタミンB3に属する水溶性の塩基性物質であり、ビタミンB3欠乏症の予防・治療のための経口医薬品としても用いられている。その腸管吸収については、効率的な利用のために担体介在性取込機構が関与している可能性が考えられるが、情報は乏しく、明確とはなっていない。そこで本研究では、ヒト小腸上皮細胞モデルとして汎用されるCaco-2細胞を用い、nicotinamide取込への担体介在性機構の関与の可能性を探った。

【方法】24 well plateに播種したCaco-2細胞を3日間培養した後、 $[^3\text{H}]$ nicotinamideの細胞内取込を評価した(通常の実験では、pH 7.4, 37°C, 3 min)。

【結果・結論】Caco-2細胞におけるnicotinamideの取込は、顕著な温度依存性及び飽和性を示し、担体輸送の関与が示唆された。速度論解析の結果、Michaelis定数は172 nM、最大輸送速度は5.50 pmol/min/mg proteinと算出された。またnicotinamide (2 nM) の取込は、 Na^+ 依存性及びpH依存性を示さなかった一方で、 Cl^- の除去により50%程度低下し、 Cl^- の関与が示唆された。さらに、各種物質 (100 μM) の阻害活性を検討した結果、nicotinamideの誘導体であるNADが強い阻害効果を示したが、ビタミンB3に属する酸性物質であるnicotinateは阻害効果を示さなかった。また、種々の塩基性及び酸性薬物等からも阻害効果を示すものは見出されなかった。以上より、Caco-2細胞においてnicotinamide及び類似物質に特異的な担体輸送系の存在が示唆された。この担体輸送系が腸管でも働いている可能性が考えられる。今後、nicotinamideの効果的な摂取及び医療使用の最適化を図るために、分子実体の同定を含めた輸送機構の解明が望まれる。

P3-42

分化型THP-1細胞におけるプトレシン担体輸送系:ポリアミン類の阻害活性の比較解析

○篠田 裕太郎、保嶋 智也、山城 貴弘、湯浅 博昭
(名古屋市立大学大学院 薬学研究科)

Carrier-Mediated Putrescine Transport System in Differentiated THP-1 Cells: Comparative Analysis of Inhibitory Activities of Polyamine

○Yutaro Shinoda, Tomoya Yasujima, Takahiro Yamashiro, Hiroaki Yuasa
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

【目的】ポリアミン類(プトレシン等)は細胞の増殖や分化等に関わる重要な生理活性物質である。その細胞内濃度の維持には、トランスポーターを介した取込が関与しているとみられるが、輸送機構の詳細は不明である。そこで、我々は、高い担体介在性プトレシン輸送活性が見出されている分化型THP-1細胞(ヒトマクロファージ様細胞)を利用し、プトレシン輸送機構の解析を進めているが、今回は、その認識特性を探る目的で、各種ポリアミン類の阻害活性の比較解析を試みた。**【方法】**50 nMのフォルボールエステル(PMA)存在下で48時間培養することにより分化誘導したTHP-1細胞を用い、 $[^3\text{H}]$ プトレシンの初期取り込みを評価した(pH 7.4, 37°C, 5分)。**【結果・考察】**分化型THP-1細胞におけるプトレシンの取込には、顕著な担体輸送(飽和性輸送)がみとめられ、そのミカエリス定数は3.47 μM であった。ポリアミン類として取り上げたスペルミジン、スペルミン、アグマチン、カダベリンのプトレシン(1 nM)取込に対する IC_{50} は、それぞれ、0.266 μM , 0.652 μM , 12.0 μM , 8.00 μM であった。鎖長の長いスペルミン(炭素数10)及びスペルミジン(炭素数7)は、プトレシン(炭素数4)の K_m の20%程度以下の低い IC_{50} を示したことから、プトレシンよりも高い親和性を有すると考えられる。一方、プトレシンに近い鎖長を持つアグマチン及びカダベリン(炭素数5)は、プトレシンと同程度ないし低い親和性を有するとみられる。以上のように、ポリアミン類の鎖長が認識性に関わっている可能性が示唆された。今後、プトレシン担体輸送系のより詳細な機能特性の把握及び分子実体の同定を含めた機構解明が望まれる。

P3-43

消化管のバリアー機能に及ぼす中鎖脂肪酸トリグリセリドの影響

○坂ノ上 加奈、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)

Effect of medium-chain triglycerides on intestinal barrier function

○Kana Sakanoue, Makoto Kataoka, Keiko Minami, Haruki Higashino, Shinji Yamashita

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University)

【目的】我々は日本薬剤学会第32年会において、食用油脂である中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) が消化管内で消化されて遊離した中鎖脂肪酸が、FITC-dextran (FD-4) の吸収を増加させる作用を示すことを報告した。本研究では、分子量や物性の異なる種々化合物の吸収に対する影響、およびその継続時間に関する検討を行った。【方法】水溶性高分子化合物のモデルとして、FD-4に加えてFD-10、FD-20およびFD-40を、また低分子化合物のモデルとして、atenolol (ATE)、metoprolol tartrate (MET) およびpropranolol (PRO) を用いた。界面活性剤を用いてMCTをFaSSIF中に溶解(25 mg/mL)させた溶液に各化合物を添加し、麻酔下でラットの小腸上部に0.5 mL投与し、各化合物の血漿中濃度を経時的に測定した。さらに投与溶液にリパーゼ阻害剤を添加した検討、およびMCT (FD-4非含有溶液)投与30分後にFD-4を投与した検討も行った。【結果・考察】MCTによる水溶性高分子の消化管吸収性増加の程度は、分子量の増大とともに減少しFD-20 (分子量: 20,000) ではほぼ消失した。また、リパーゼ阻害剤を共存させた場合にはFD-4の吸収性に及ぼすMCTの影響は著しく低下し、本作用が消化管内で遊離した中鎖脂肪酸によることが確認された。さらに、MCT投与30分後にFD-4を投与した場合の吸収増加はMCT投与直後に比べて優位に低く、その影響は一過性であることが示された。低分子薬物の場合、水溶性が高いATEの吸収はMCTによる増加傾向が認められたものの有意な差はなく、また脂溶性の高いMETとPROの吸収に対するMCTの影響は観察されなかった。以上の結果より、MCT摂取によって特に水溶性高分子化合物の吸収が著しく上昇することが明となった。

P3-44

ラット経鼻投与時の脳内局所分布に関する薬物動態モデリング

○濱田 輝基¹、山本 俊輔²、岩崎 慎治²、佐野 典康¹、遠山 季美夫²、小杉 洋平²、猪狩 朋子²、天野 信之¹

(¹Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 薬物動態分析、²武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所)

Pharmacokinetic modeling for local distribution in rat brain after intranasal administration

○Teruki Hamada¹, Shunsuke Yamamoto², Shinji Iwasaki², Noriyasu Sano¹, Kimio Tohyama², Yohei Kosugi², Tomoko Igari², Nobuyuki Amano¹

(¹Drug Disposition & Analysis, Axcelead Drug Discovery Partners, Inc., ²Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Research, Takeda Pharmaceutical Company Limited)

【目的】化合物を経鼻投与時の脳内局所分布を定量的に評価することを目的とし、ラットにranitidineを経鼻および静脈内投与時の血漿、大脳皮質、嗅球、小脳および脳脊髄液 (CSF) 中濃度をモデル化した。

【方法】ラットに非絶食条件下でranitidineを3 mg/kgで経鼻および静脈内投与し、血漿、大脳皮質、嗅球、小脳およびCSF中濃度を投与6時間目まで定量した。モデリングにはNONMEMを使用した。モデルでは血漿と脳各部位を往來速度定数で結び、脳各部位同士を拡散クリアランスで化合物間移動を可能とした。

【結果・考察】経鼻投与後のranitidine濃度は嗅球が最も高く、それ以外の脳各部位は血漿と同等かそれ以下であった。静脈内投与後のranitidineの脳各部位は血漿に比例して推移し、血漿より低濃度であった。これらの実測値を新規モデルに当てはめ、良好なパラメータ収束値を得た。これらのモデルパラメータ値から算出した全身クリアランス等の薬物動態パラメータは、実測濃度からnon-compartmental analysisで得られた値と一致した。本モデルを用いた解析から、ranitidineを経鼻投与時の嗅球における篩板経由の直接暴露量は、嚥下で消化管吸収後の循環血からの暴露量に比べて極めて大きく、鼻腔から脳への直接移行が脳への化合物暴露の主経路と推定された。

【結論】Ranitidineをモデル化合物とし、経鼻投与時の脳内局所分布を定量的に評価可能な新規モデルを構築できた。本モデルは、化合物を経鼻投与時の脳内局所分布を調べるための有用なツールになると考えられた。

P3-45

脂質ナノパーティクルを用いたコエンザイムQ10の消化管吸収改善(3)

○渡辺 友貴、天野 莉菜、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人

(同志社女子大学 薬学部)

Formulation and evaluation of coenzyme Q10 loaded solid lipid nanoparticles

○Yuki Watanabe, Rina Amano, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito shibata

(Doshisha Women's College of Liberal Arts)

【背景・目的】コエンザイムQ10 (Q10)は非常に脂溶性が高く、経口摂取後の消化管からの吸収率が極めて低い。そこで今回、Q10の消化管吸収改善を目的として、脂質ナノパーティクル (SLN) にQ10を封入した製剤の調製を試みた。SLNには2種類の固体脂質 [エステル、ベヘニルアルコール] を用いて、その製剤特性を比較した。また、ラットへの経口投与を行いQ10の体内動態についても検討を加えた。

【研究方法】蒸留水にTween80を全量の2 (w/v) %加え、脂質混合割合が1, 3, 5, 10 (w/v) %の製剤を作製した。Q10含有SLN (Q10濃度;15 mg/mL)では製剤中の脂質混合割合を5 (w/v) %とし、調製したSLN製剤は全てゼータサイザーにより粒子径およびゼータ電位を測定した。*In vitro*溶出試験は、各Q10含有SLN5 mLを透析用セルロースチューブに入れ、試験液に浸水させる方法で行った。試験液にはTween80を1 (w/v) %添加した蒸留水を用いた。*In vivo*動物実験では、Wistar ST雄性ラット (9週齢) にQ10含有SLNを2 mL/kgの用量で経口投与し、経時的に頸静脈から採血した。なお、Q10濃度の定量は全てECD-HPLC法により行った。

【結果・考察】製剤中の脂質含有率が上昇すると、粒子径およびゼータ電位はともに上昇する傾向が見られた。粒子径においてはエステルの方が有意に小さい値を示した。溶出試験では、脂質による溶出傾向の差は見られなかった。ラット経口投与実験においてもAUC値に大きな差はないものの、経口投与後8時間までの血漿中Q10濃度推移が異なることから、製剤を構成する脂質の違いが吸収挙動に変化をもたらした可能性も考えられた。しかし、そのメカニズムについては明らかではなく今後さらなる検討が必要である。

P3-46

小腸特異的に発現するサルカルボキシエステラーゼ2の同定と基質認識特性の解析

○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 薬学教育部 薬物送達学分野、²千葉科学大学、³新日本科学)

Characterization of carboxylesterase 2 specifically expressed in monkey small intestine

○Maori Tanaka¹, Yoshiyuki Igawa¹, Ohura Kayoko¹, Masakiyo Hosokawa², Yasuhiro uno³, Teruko Imai¹

(¹Graduate School of Pharm.Sci.Kumamoto Univ., ²Chiba Institute Sci., ³ShinNippon Biomedical Lab.)

【目的】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、小腸酵素の発現については不明な点が多い。エステルプロドラッグの代謝に関与する、カルボキシエステラーゼ (CES) も同様である。サルにはヒトCES2 (hCE2) に類似するmfCES2Aが肝臓、小腸に発現するが、小腸には未知のCES2分子が存在することを電気泳動で確認してきた。本研究では、小腸特異的な未知のCES2酵素を同定し、その酵素発現系を構築して、基質特異性の一端を明らかにした。

【結果と考察】小腸マイクロソームのNative-PAGEでは、mfCES2Aに加えて、速い移動度に強いバンドが観察される。今回、このバンドが存在しないサル個体を見出したことから、同じバンド位置のゲルを切り出して、相当する蛋白質を質量分析により解析した。その結果、mfCES2Cとアミノ酸レベルで98%と非常に高い相同性を示し、mfCES2AおよびhCE2とは約91%、約90%の相同性を示す酵素と判明した。mfCES2CをHEK293細胞に発現させ、Western-blottingを行った結果、mfCES2A、hCE2よりも低分子量域にバンドが見られた。mfCES2Cは559アミノ酸残基から構成され、mfCES2AやhCE2よりアミノ酸2残基少ないだけであるが、Native-PAGEではサル小腸特異的なCES2バンドと同じ移動度を示し、分子量の相違から予想される以上に速い移動度を示した。また、mfCES2Cのp-nitrophenol誘導体に対する加水分解認識性は、mfCES2Aと同様であったが、現在種々の基質を用いてmfCES2Aとの相違を検討している。

P3-47

脂質ナノパーティクルを用いたコエンザイムQ10の消化管吸収改善 1

○松本 悠希、天野 莉菜、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人
(同志社女子大学 薬学部)

Gastrointestinal absorption improvement of coenzyme Q10 delivery system using lipid nanoparticles 1

○Yuuki Matsumoto, Rina Amano, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata
(Doshisha Women's College of Liberal Arts)

【目的】薬物の消化管吸収は消化粘液に拡散されやすい水溶性と消化管細胞を通過できる脂溶性を兼ね備えていることが重要であり、この特徴を満たす製剤として固体脂質ナノ粒子(SLN)に着目し極めて高い脂溶性のため消化管吸収率が非常に低いコエンザイムQ10 (Q10)のSLN製剤調製を試み、その製剤評価を行った。

【研究方法】

1. SLN調製：蒸留水にTween80 (T80) を全量の2 (w/v) %加え、2種類の脂質, Ethylene Glycol Monostearate (EGMS) およびステアリルアルコール (SA) を用い、脂質混合割合を1, 3, 5, 10 (w/v) %の製剤を溶解攪拌冷却法で調製した。Q10含有SLN (Q10濃度;15 mg/mL) は製剤中の脂質混合割合を5 (w/v) %とし、粒子径およびゼータ電位を測定した。
 2. In vitro試験：溶出試験は、各Q10含有SLNを透析用セルロースチューブに入れ試験液に浸水させる方法で行った。試験液にはT80を1 (w/v) %添加した蒸留水を用いた。試験開始後、経時的に試験液を採取して試料とした。
 3. In vivo動物実験：Wistar ST雄性ラット(9週齢)にQ10含有SLN (Q10濃度;15 mg/mL) を2 mL/kgの用量で経口投与し、経時的に頸静脈から採血しその血漿を試料とした。なお、Q10濃度の定量は全てECD-HPLC法により行った。
- 【結果・考察】粒子径はSAを用いた製剤の方がEGMSのそれより有意に大きくなった。In vitro溶出試験では異なる脂質を用いたSLN製剤間で溶出挙動に差が見られたが、in vivo動物実験では経口投与後の血漿中Q10濃度推移には大きな差は見られなかった。Q10は液体脂質に溶解させるよりもSLNに封入させることで消化管吸収が改善されることは明らかであるため、SLNに用いる脂質の差異が製剤の性質にどのように影響するのかについて検討した結果も報告する。

P3-48

覚醒下ラット経鼻投与法の構築

○佐野 典康¹、山本 俊輔²、小杉 洋平²、猪狩 朋子²、古田 敦^{2,3}、辛島 正俊⁴、
木本 香哉⁴、藤岡 泰²、天野 信之¹

¹Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 研究本部 薬物動態分析、

²武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬物動態研究所、

³現所属：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 バイオロジクスニューモダリティ・デベロップメント、

⁴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 アナリティカルデベロップメント)

Establishment of intranasal administration method to conscious rats

○Noriyasu Sano¹, Syunsuke Yamamoto², Yohei Kosugi², Tomoko Igari², Atsutoshi Furuta^{2,3},
Masatoshi Karashima⁴, Kouya Kimoto⁴, Yasushi Fujioka², Nobuyuki Amano¹

¹Drug Disposition & Analysis, Axcelead Drug Discovery Partners, Inc., ²Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Research, Takeda Pharmaceutical Company Limited, ³Current address: Biologics & New Modality Development, Takeda Pharmaceutical Company Limited, ⁴Analytical Development, Pharmaceutical Science, Takeda Pharmaceutical Company Limited)

【目的】経鼻投与は、薬物が鼻腔から吸収され全身循環に乗るため、腸や肝臓の初回通過効果を受けないだけでなく、鼻腔から脳へ薬物の直接移行が可能な投与ルートと考えられている。従来、創薬研究における経鼻投与は、実際の臨床使用時とは異なる手術もしくは麻酔下で行われていることがほとんどである。しかし手術や麻酔は反復投与による評価に障害となると同時に、薬物動態、バイオマーカーおよび有効性に影響することが懸念される。そこで、本研究では、覚醒下のラットを用いた経鼻投与法の確立を目的に検討を行った。【方法】覚醒下ラットの鼻腔内への薬液の投与は、独自開発の投与デバイスを鼻腔内に挿入することで可能とした。薬物動態評価化合物として、biopharmaceutics drug disposition classification systemによる分類が異なる5化合物 (omeprazole, midazolam, paclitaxel, erythromycin, roxithromycin) を選択し、覚醒下経鼻投与後の血漿中area under the plasma concentration-time curve (AUC) を麻酔下経鼻投与および経口投与後のAUCと比較することにより、覚醒下経鼻投与法の有用性を評価した。【結果・考察】いずれの化合物でも経鼻投与後のAUCは、経口投与後と比較して大幅な上昇が認められた。覚醒下経鼻投与後のAUCは、麻酔下経鼻投与後と比較して同等もしくはわずかに低値であり、評価化合物中に麻酔の影響を大きく受ける化合物はなかった。【結論】本研究により覚醒下ラット経鼻投与法を確立した。覚醒下投与は、麻酔や手術を必要としないことから、これらの影響を危惧することなく、薬物動態や薬効を評価することを可能とし、とりわけ反復投与に有用である。

P3-49

Fine droplet drying工法による高機能性固体分散体制剤の開発 (5) -Quercetinの経口吸収性向上を指向した非晶質固体分散体-

○平野 樹¹、勝俣 瑞木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 quercetin prepared with fine droplet drying process for improving oral absorption

○Tatsuki Hirano¹, Mizuki Katsumata¹, Tatsuru Moritani², Tadahiko Morinaga², Yoshiki Seto¹,
Hideyuki Sato¹, Satomi Onoue¹

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

【目的】機能性食品素材 quercetin (QUE) は抗炎症・抗酸化作用を有するが、水へ溶解性が乏しく経口吸収性が極めて低い。本研究では QUE の溶解性改善による経口吸収性向上を指向し、印刷工学技術を応用した fine droplet drying (FDD) 工法を用いて QUE の非晶質固体分散体 (QUE/ASD) の開発を試みた。

【方法】QUE 原末 : hydroxypropyl cellulose-SSL = 1 : 1 を ethyl acetate に溶解後、FDD 工法を用いて QUE/ASD を調製した。得られた製剤を外観、粒子径、結晶性、溶出性および保存安定性 (40°C および 40°C/75% RH, 4 weeks) の項目について評価した。QUE/ASD (200 mg-QUE/kg) をラットに経口投与後、血漿中 QUE 濃度推移を精査した。

【結果・考察】QUE/ASD は平均粒子径 3.4 μm ならびに SPAN factor 0.5 を示す非常に均一な球形粒子であり、製剤中の QUE は非晶質状態で存在していた。QUE/ASD は QUE 原末と比較して有意に速い QUE の溶出を示し、溶出試験開始 120 min 後の QUE 溶出量は QUE 原末の 9.4 倍高値となった。40°C で保存した検体においては外観、結晶性、溶出量に有意な変化は見られなかったのに対し、40°C/75% RH では粒子の凝集、結晶化および溶出量の顕著な低下を認めた。これらは吸湿によるポリマーのガラス転移点低下に起因した結晶核生成速度の増加および結晶成長の促進によるものと考えられ、防湿包装の必要性を示唆した。QUE/ASD 投与群は QUE 原末投与群と比べ速やかな血漿中 QUE 濃度上昇を示し、このとき QUE 全身暴露量を約 22 倍向上させた。以上より、FDD 工法を用いた ASD 製剤開発は難水溶性機能性食品素材の経口吸収性向上への発展的応用に有用と考える。

P3-50

ラマン分光法を利用した粉末状薬物の経鼻吸収性推定法の構築 II ～培養細胞上での溶解パターン評価～

○古林 呂之¹、清原 万美子¹、井上 大輔¹、森山 圭²、田中 晶子³、勝見 英正³、
山本 昌³、湯谷 玲子⁴、坂根 稔康⁴

(¹就実大学 薬学部 薬物動態学研究室、²就実大学 薬学部 医薬品構造解析学研究室、
³京都薬科大学 薬剤学分野、⁴神戸薬科大学 製剤学研究室)

Measurement of dissolution profiles of powdery drugs by Raman spectroscopy and its application to prediction of nasal drug absorption II ~ Imaging the dissolution pattern of drug crystalline on cultured cell monolayer ~

○Tomoyuki Furubayashi¹, Mamiko Kiyohara¹, Daisuke Inoue¹, Kei Moriyama², Akiko Tanaka³,
Hidemasa Katsumi³, Akira Yamamoto³, Reiko Yutani⁴, Toshiyasu Sakane⁴

(¹Shujitsu University, School of Pharmacy, Drug Delivery and Pharmacokinetics, ²Shujitsu University, School of Pharmacy,
Analytical Chemistry and Formulation Development, ³Kyoto Pharmaceutical University, ⁴Kobe Pharmaceutical University)

【目的】鼻腔内投与製剤の剤形として、高用量の投与が可能で製剤添加物により粘膜付着性や溶解補助効果を付与できる粉末状製剤の利用が検討される。しかし、鼻粘膜表面の水分量は少なく、薬物の鼻粘膜透過では投与後の鼻粘膜上の粉末製剤の広がりや各成分の分布状態、さらに有効成分の溶解が重要となる。我々は、これらを簡便に評価する手法としてラマン分光法を用いたイメージング解析手法の構築を進めている。今回、培養細胞表面における粉末状製剤からの主薬の経時的な溶解パターンを評価する手法を検討したので報告する。【方法】実験にはヒト気道上皮由来培養細胞株 (Calu-3) を用いた。定法に従い培養した Calu-3 細胞の懸濁液を多孔質ポリカーボネートフィルター上に播種し、3日目から air-interfaced culture 法により、10 ~ 14日間培養して Calu-3 細胞層を作製した。透過実験用緩衝液で20分間 pre-incubate した後、apical 側の緩衝液を除去し、30分間 CO₂ インキュベータ内に静置したものを実験に使用した。Calu-3 細胞層上にモデル薬物の結晶粒子を噴霧し、顕微ラマン分光光度計 (inVia Raman Microscope, RENISHAW) により溶解に伴う粒子形状の経時変化を5分毎に測定した。【結果・考察】Levofloxacin は時間に比例した減少を示し、約15分で面積の50%、約30分で完全に粘膜上から消失することが観察された。また、Antipyrine などの溶解性の高い結晶は実験開始5分程度でほとんど観察されなくなった。ラマン分光法によりモデル薬物の溶解性に応じた細胞粘膜上での経時的な面積変化が観察された。さらに、これらの結果と過去に行った粉末状薬物からの細胞層透過パターンとの間に良好な関係性が示された。

P3-51

ヒトCYP2D6によるdopamine生成活性に対する各種ステロイドホルモン及びCYP2D6阻害剤の阻害活性におけるCYP2D6遺伝子多型の影響

○丹羽 俊朗、雫 真里菜、山野 花織、柳井 檀

(就実大学 薬学部)

Effect of genetic polymorphism on the inhibition of human CYP2D6-mediated dopamine formation from *p*-tyramine by steroid hormones and CYP2D6 inhibitors

○Toshiro Niwa, Marina Shizuku, Kaori Yamano, Mayumi Yanai

(School of Pharmacy, Shujitsu University)

【目的】ヒト及びラットの肝臓及び脳に存在するCYP2Dサブファミリーによりtyramineからdopamineが生成する。一方、ヒトCYP2D6には多数の遺伝子多型が存在し、変異体によって薬物代謝酵素活性が異なる。今回、CYP2D6による*p*-tyramineからdopamine生成活性に対する各種ステロイドホルモン及び代表的なCYP2D阻害剤などの阻害活性を測定し、CYP2D6遺伝子多型による影響を検討した。

【方法】CYP2D6.1(野生型)、CYP2D6.2(R296C; S486T)及びCYP2D6.10 (P34S; S486T)はBactosomes (Cypex社)を用い、NADPH存在下*p*-tyramineから生成したdopamine濃度をHPLC-蛍光法で測定した。50%阻害濃度を算出する際の*p*-tyramineはそれぞれのCYP2D6変異体でのMichaelis定数(K_m)以下の濃度とし、cortisol、cortisone、corticosterone、dehydroepiandrosterone、pregnenolone、progesterone、quinidine、quinine、imipramine、desipramine及びfluvoxamineの影響を検討した。

【結果及び考察】CYP2D6.1及びCYP2D6.2の K_m 値は同程度であったが、CYP2D6.10の K_m 値はCYP2D6.1の約5倍であった。Progesterone、quinidine、quinine、imipramine及びdesipramineのCYP2D6.10に対する K_i 値はCYP2D6.1及びCYP2D6.2より高かったが、progesterone以外のステロイドホルモンは、CYP2D6.1、CYP2D6.2及びCYP2D6.10のいずれの活性に対しても顕著な阻害活性を示さなかった。FluvoxamineはCYP2D6活性の最大速度(V_{max})を増加させた。以上より、CYP2D6によるdopamine生成に対するステロイドホルモン及び代表的CYP2D6阻害剤の阻害活性は、CYP2D6の遺伝子多型により影響を受けることが示唆された。

P3-52

培養腎近位尿細管上皮細胞株HK-2におけるカルニチン取り込みに及ぼすチアゾリジン系抗糖尿病薬の影響

○久保 朱里、柴田 葵、村田 匡、竹林 裕美子、宮崎 誠、永井 純也

(大阪薬科大学 薬学部)

Effects of antidiabetic thiazolidinediones on carnitine uptake in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2

○Akari Kubo, Aoi Shibata, Tadashi Murata, Yumiko Takebayashi, Makoto Miyazaki, Junya Nagai

(Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

【目的】糖尿病などの生活習慣病による糸球体バリア機能低下により、尿細管管腔中にアルブミンが漏出し、そのアルブミンが近位尿細管上皮細胞に障害を与え、腎機能を悪化させることが示唆されている。私たちはこれまでに、腎近位尿細管上皮細胞へのアルブミン曝露が低酸素誘導因子HIF-1を活性化すること、そのHIF-1活性化にはアルブミンに結合している脂肪酸が重要であることを示した。また、脂肪酸をリガンドとするPPAR γ mRNAの発現誘導を、脂肪酸が結合したアルブミンで処理した場合にのみ認めている。本研究では、低酸素条件下において機能低下が観察されているカルニチン輸送を中心に、PPAR γ アゴニストであるチアゾリジン系抗糖尿病薬の影響について検討を行った。

【方法】実験にはヒト腎近位尿細管上皮由来細胞株HK-2を用い、常法に従い培養した。カルニチン取り込み実験は、L- [³H] carnitineを含む溶液を一定時間インキュベーションし、細胞を可溶化後、放射活性を測定することにより行った。

【結果】チアゾリジン系抗糖尿病薬ピオグリタゾンで処理することによってHIF-1 α 発現はmRNAおよびタンパク質レベルで上昇した。さらに、カルニチン取り込みはピオグリタゾン処理濃度依存的に低下した。また、ロシグリタゾンやトログリタゾン処理でも同様にカルニチン取り込みの障害が観察された。

【考察】PPAR γ の活性化によって、HIF-1の発現誘導が起り、それに伴ってカルニチン取り込みが低下することが示唆された。PPAR γ アゴニストによってカルニチン取り込みが低下する機構についても解析を進めている。

P3-53

経腸栄養剤長期投与による腸内フローラ変動と薬物動態変動因子への影響

○山本 悠莉、小澤 和明、赤下 学、嶋田 努、崔 吉道

(金沢大学附属病院 薬剤部)

The effect of long-term enteral nutrition on dysbiosis of gut microbiota and factors affecting pharmacokinetics

○Yuri Yamamoto, Kazuaki Ozawa, Gaku Akasita, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai

(Department of Hospital Pharmacy, University Hospital, Kanazawa University)

【背景】以前当研究室は、経腸栄養剤長期投与によりジゴキシンの薬物動態が変動することを報告している。一方腸内細菌は薬物代謝酵素やトランスポーターの発現に影響を及ぼすことが報告されていることから、経腸栄養剤長期投与による薬物動態の変動に腸内細菌が関与しているという仮説を立て検証を行った。

【方法】5週齢 雄性Sprague-Dawley系ラットにTermeal®を吸水瓶で4週間自由摂取させた。Control群にはCalorie Mate®を用いた。腸内フローラの変動は採取した糞便を用い、Real-Time PCR法で検証した。肝臓及び小腸におけるCYP mRNA発現量はReal-Time PCR法で、タンパク発現量はWestern blotting法で測定した。

【結果】4週間飼育後、Termeal®群において糞便中Bifidobacterium属のCopy数がControl群の100分の1以下と有意に減少した。全菌数及びLactobacillus属、Bacteroides属、Clostridium属、E.coliでは有意な変動は認められなかった。

肝臓ではTermeal®群でCyp2b1 mRNAの有意な減少が認められた。一方小腸ではTermeal®群において小腸全部でCyp1a1 mRNAの大幅な増加及び十二指腸におけるCYP1A1タンパク発現量の増加傾向が認められた。また回腸ではCyp3a9 mRNAの有意な減少が認められた。

【考察】Termeal®の長期投与は腸内フローラのBifidobacterium属を有意に減少させること、また腸内細菌との関連性は不明であるが肝臓におけるCyp2b1 mRNA及び小腸におけるCyp1a1, 3a9 mRNAとCYP1A1タンパク発現量に影響を及ぼすことが明らかとなった。

以上より経腸栄養剤長期投与は薬物動態変動因子に影響を与える可能性が示唆されたが、腸内フローラ変動との関連性についてはさらなる検討が必要である。

P3-54

ヒト大腸がん細胞株HCT116細胞におけるデシタビンの細胞内取り込みの速度論的解析

○上田 久美子、中村 瞳子、田中 章太、細川 美香、大河原 賢一、岩川 精吾

(神戸薬科大学 薬剤学研究室)

Kinetic analysis of intracellular uptake of decitabine in human colon cancer HCT116 cells

○Kumiko Ueda, Touko Nakamura, Shota Tanaka, Mika Hosokawa, Ken-ichi Ogawara, Seigo Iwakawa

(Laboratory of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】DNAメチル化阻害薬デシタビン(DAC)は、核酸輸送体Equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1)でがん細胞内に取り込まれたのち、デオキシシチジンキナーゼ(dCK)でリン酸化を受ける。演者らは、ヒト大腸がんHCT116細胞への ^3H -DACの取り込みが、膜透過クリアランス(PS)とその後の代謝クリアランス(CL_{met})を用いた速度論モデルで解析できる可能性をシミュレーションで示した(DMPK, 32, 301-310, 2017)。本発表では、 ^3H -DAC細胞内取り込みデータを、PSと CL_{met} を用いた速度論モデルを用いて数値解析した結果を報告する。

【方法】 ^3H -DAC細胞内取り込みデータおよび速度論モデルは、既報のものを用いた。PSに影響を及ぼす因子としてENT1 siRNA処置、NBMPR共存ならびにENT1 siRNA処置+NBMPR共存を設定した。また、 CL_{met} に影響を及ぼす因子としてdCK siRNA処置を設定した。数値解析にはPhoenix NLME Ver. 8.0 (Certara USA, Inc.)を用い、アルゴリズムとしてFOCE ELSを選択した。

【結果・考察】 ^3H -DAC細胞内取り込みデータを一括解析し、PS、 CL_{met} を求めた。ENT1 siRNA処置細胞、NBMPR共存ならびにENT1 siRNA処置+NBMPR共存により、PSが顕著に低下した。さらに、dCK siRNA処置細胞では、 CL_{met} が顕著に低下した。以上より、用いた速度論モデルで ^3H -DAC細胞内取り込みを解析できることが明らかとなった。

P3-55

妊娠マウスにおけるmidazolamの薬物動態学的解析

○北岡 諭、鳩貝 壤、落合 和

(星薬科大学 薬動学教室)

Pharmacokinetic analysis of midazolam in pregnant mice

○Satoshi Kitaoka, Jo Hatogai, Wataru Ochiai

(Department of Clinical Pharmacokinetics, Hoshi University)

【目的】Benzodiazepine系の薬物midazolamは、痙攣発作の治療や手術時の麻酔の導入・維持を目的に、second trimester (妊娠3ヶ月)以降の妊婦に対して使用されているが、胎児に移行したmidazolamの薬物動態は、全く明らかになっておらず、現在のところ胎児に対する安全性の予測は困難な状況にある。そこで本研究では、midazolamを妊娠中に使用した際の胎児における薬物動態を詳細に解析することにより、midazolamの胎児への影響を明らかにすることを試みた。

【方法】妊娠14.5日のマウスに、midazolam (2.0 mg/kg) を尾静脈より処置した。投与後、10-300分目にマウスを解剖し、母体の脳及び血漿並びに胎児全体あるいは胎児の脳におけるmidazolam及びその代謝物1'-hydroxymidazolamの移行量をLC-MSで定量分析した。

【結果・考察】胎児の脳におけるmidazolamあるいは1'-hydroxymidazolamのAUC_{inf}は、母体の脳におけるAUC_{inf}と比較すると、それぞれ44.7%と44.5%であり、両薬物ともに母体の脳の約1/2の量が胎児の脳に移行していることが明らかになった。さらに、midazolam及び1'-hydroxymidazolamの母体における血中から脳への移行性と、胎児における全身から脳への移行性を比較したところ、母体では血中に比べ脳のそれぞれの濃度が1.86倍及び1.02倍高かった。胎児においてもそれぞれ1.79倍と0.75倍となり、midazolamと1'-hydroxymidazolamの末梢から脳への移行性は、母体と胎児で差がないことが示唆された。

今後、さらに詳細な解析を行うことによって、妊娠中のmidazolamの投与設計に対して明確な科学的根拠を与えることができるものと期待される。

P3-56

Midazolamの薬物動態に及ぼす黒ショウガ活性成分5,7-dimethoxyflavoneの影響

○落合 和、鳩貝 壤、北岡 諭

(星薬科大学 薬動学教室)

Effect of the active ingredient of black ginger, 5,7-dimethoxyflavone, on the pharmacokinetics of midazolam

○Wataru Ochiai, Jo Hatogai, Satoshi Kitaoka

(Department of Clinical Pharmacokinetics, Hoshi University)

【目的】*Kaempferia parviflora* Wall. Ex Bakerはタイやラオスに自生しているショウガ科バンウコン属の植物で、Black GingerあるいはKrachai Damと呼ばれている。この黒ショウガの根茎は、タイやラオスにおいて、お茶やリキュールとして1000年以上も前から飲まれており、滋養強壮、体力回復、血糖値の低減、循環器・消化器系の改善などを目的に、民間薬としても広く使用されている伝統生薬である。*Kaempferia parviflora*の主要な成分の一つである5,7-dimethoxyflavone (5,7-DMF)は抗肥満作用、抗炎症作用、抗悪性腫瘍作用を有している。その一方で、in vitroの試験において、5,7-DMFは薬物代謝酵素cytochrome P450 (CYP) 3Aファミリーを直接的に阻害することが報告されている。本研究では、日常的にDMFを摂取した場合の安全性について薬物動態学観点から評価した。

【方法】10日間に渡って5,7-DMF DMFを摂取させたマウスにCYP3Aの基質であるmidazolamを経口投与し、その薬物動態がどのように変化するかについて検討した。

【結果・考察】5,7-DMF投与した群では、コントロール群に比べて、AUC₀₋₃₀₀が約130%増加し、生物学的半減期が約100分も延長した。この原因を解明したところ、我々は、5,7-DMFを投与すると、コントロール群に比べて、肝臓のCYP3A11およびCYP3A25の発現量が著しく減少していることを見出した。これらの結果は、5,7-DMFを摂取し続けると、肝臓のCYP3Aの発現量が減少し、CYP3Aの基質薬物の血中濃度が高くなることを示唆している。

P3-57

疼痛治療用の新規貼付剤開発を目的とした経皮吸収性に優れた新規有効成分の創出

○鈴木 啓介¹、金井 靖¹、平松 健一¹、中山 大輔¹、小林 英毅¹、木村 貴子²

(¹第一三共株式会社 疼痛・神経ラボラトリー、²第一三共RDノバール株式会社)

Design and synthesis of novel active ingredients excellent in transdermal absorbability for the purpose of developing new patches for pain treatment

○Keisuke Suzuki¹, Yasushi Kanai¹, Kenichi Hiramatsu¹, Daisuke Nakayama¹, Hideki Kobayashi¹, Takako Kimura²

(¹DAIICHI SANKYO CO.LTD. Pain & Neuroscience Laboratories, ²DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO.LTD.)

経皮吸収型製剤は皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達させることを目的とした製剤である。特徴として、非侵襲的であること、持続性があること、初回通過効果を受けないこと、投薬状況を目視確認できること、投薬の中断が容易なことなどが挙げられる。経皮吸収型製剤には、角層のバリア機能に変化を加える吸収促進技術を必要とする方法と経皮吸収性を有する化合物を経皮吸収させる貼付剤とする方法が主にある。これまで様々な経皮吸収促進技術を用いる方法で経皮吸収できる既存薬での検討が長く広くなされてきたため、今後はこのような方法で新たな化合物を見出すのは難しいといわれている。一方、分子量や脂溶性など経皮吸収性に必要な物性等に着目した上で、新規に合成展開することによる経皮吸収性を付与した化合物の設計が新たな貼付剤として期待されている。本研究において、疼痛治療の新規貼付剤の開発を目的に、貼付剤に適した化合物を新規に設計ならびに合成展開し、検討を行った結果、強い鎮痛作用を示し、薬物動態や溶解性が良好で、皮膚透過性を有した皮膚刺激性を伴わない新規化合物を見出した。これらの新規化合物は、ヘアレスマウス皮膚透過試験で優れた皮膚透過性を確認した。また、マウスのTail Flick試験における鎮痛スコアの評価を行うことにより強い鎮痛作用を確認した。これらの結果より、本研究により見出された新規有効成分は経口剤、注射剤などとして使用されている鎮痛薬と薬効が同程度であり、貼付剤に適した優れたプロファイルを示し、痛み治療あるいは予防の選択の幅を広める薬剤となることが期待される。

P3-58

イオグリコーゲンを用いたアムホテリシンB内包ナノ粒子の調製

○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 amphotericin B using Bioglycogen

○Yoshiharu Kaneo, Takuya Myoutai, Tetsuro Tanaka, Kyoko Taguchi

(Laboratory of Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University)

【目的】バイオグリコーゲン (BioG) は酵素合成グリコーゲンで、球状構造をもつ分子量3,000 kDaの高分岐多糖である。BioGは巨大分子であるにも関わらず、極めて水溶性が高く、 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、BioG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の抗真菌薬amphotericin B (AmB) の内包可溶化を行った。【実験】de Belderの方法に基づきBioGのFITC蛍光標識体(FBioG)を合成した。生分解性は、 α -アミラーゼの添加による還元末端量をDNS法により測定した。ラットにFBioGを静注し、血中濃度や臓器分布、尿糞中排泄を蛍光法により測定した。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BioGを合成した。これらの疎水化BioGの自己凝集により形成されるナノ粒子を用いて、AmBの内包可溶化を検討した。【結果】 α -アミラーゼによる酵素分解実験では、BioGは高分岐のため一定の分子量以下には分解されにくかった。FBioGをラットに静注すると、初期の分解が遅く、高い血中濃度を維持した($t_{1/2a} = 3.6$ min, $t_{1/2b} = 144$ min)。また投与60 min後、肝臓や腎臓への分布は、投与量の26.4% (肝臓)と13.3% (腎臓)の値を示した。疎水化BioGはいずれも自己会合型のナノ粒子を形成し、AmBを15~20 w/w%内包した。薬物の内包により、粒子径は約20~30 nmとなった。生分解性を有する疎水化BioG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。

P3-59

アダマンタン修飾HSAとのホスト-ゲスト相互作用を利用した葉酸修飾メチル-β-シクロデキストリンの抗腫瘍効果の増強

○本山 敬一¹、山下 有希¹、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)

Enhancement of Antitumor Activity of Folate-appended Methyl-β-cyclodextrin through Supramolecular Complexation with Adamantane-modified Human Serum Albumin

○Keiichi Motoyama¹, Yuki Yamashita¹, Taishi Higashi¹, Hidetoshi Arima^{1,2}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Program for Leading Graduate Schools "HIGO Program", Kumamoto University)

これまで我々は、がん標的リガンドである葉酸 (FA) を修飾したメチル-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抗腫瘍効果を示すことを報告した。一方、FA-M-β-CyD は KB 細胞を異種移植した担がんヌードマウスに静脈内単回投与後の血中半減期が 2.5 分と短く、速やかに血中から消失することが明らかとなった。したがって、FA-M-β-CyD の血中滞留性を向上させることにより、さらなる薬効の向上が期待される。そこで本研究では、ヒト血清アルブミン (HSA) に、β-CyD と強固な包接複合体を形成可能なアダマンタン (Ad) を修飾した Ad-HSA 複合体を新規に調製し、Ad-HSA/FA-M-β-CyD 複合体による FA-M-β-CyD の血中滞留性および抗腫瘍効果の増強を試みた。*In vitro* において、Ad-HSA/FA-M-β-CyD 複合体は FR-α を介して KB 細胞内へ取り込まれることが示された。KB 細胞を異種移植した担がんヌードマウスに Ad-HSA/FA-M-β-CyD 複合体を静脈内に単回投与したところ、FA-M-β-CyD 単独と比較して腫瘍成長が抑制された。さらに、静脈内投与後の Ad-HSA/FA-M-β-CyD 複合体の血中半減期は 80.2 分となり、FA-M-β-CyD 単独と比較して約 32 倍高値を示した。これらの結果より、Ad-HSA/FA-M-β-CyD 複合体は、静脈内投与後の FA-M-β-CyD の血中滞留性と抗腫瘍効果を増強可能であることが示唆された。

P3-60

モリン含有高粘性ナノエマルジョンの調製と評価

○村田 慎吾¹、池内 由里¹、村田 亘¹、松原 弘明¹、松原 巧¹、小林 文香²、石原 千津子²、大西 啓¹

(¹星薬科大学、²日本合成化学工業)

Preparation and evaluation of high viscosity nanoemulsion containing morin

○Shingo Murata¹, Yuri Ikeuchi¹, Wataru Murata¹, Hiroaki Matsubara¹, Takumi Matsubara¹, Ayaka Kobayashi², Chizuko Ishihara², Hiraku Onishi¹

(¹Hoshi University, ²The Nippon Synthetic Chemical Industry)

【目的】抗酸化物質であるモリン (MO) は、難水溶性、P糖蛋白の基質となる、腸管透過性が低いなどの理由から消化管吸収性が低い。そこで、MOの溶解性の改善および消化管での滞留性の向上により消化管吸収性を高めることを目的に、MO含有高粘性ナノエマルジョンを調製し、その製剤特性および薬物吸収性について評価した。【方法】分散相として中鎖脂肪酸トリグリセリドを用い、O/W型エマルジョンを調製した。乳化剤としてTween60およびポリビニルアルコールを用いた。さらに、増粘剤としてカルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはポリグルタミン酸カリウムを添加した。製剤特性として、エマルジョンの粘度、ムチン膜への薬物滞留性、製剤からの薬物放出性について評価した。さらに、マウスにエマルジョンを経口投与した後の血漿中薬物濃度を測定した。【結果・考察】エマルジョンの粘度は、増粘剤を添加することで増加した。また、高粘性エマルジョンにおいて、ムチン膜への薬物滞留性が増加した。製剤からの薬物放出性については、高粘性エマルジョンにおいて徐放化がみられた。マウスに高粘性エマルジョンを経口投与した結果、増粘剤を添加していないエマルジョンと比較して、薬物吸収性が向上した。以上より、高粘性ナノエマルジョンは、MOの消化管吸収性を高める製剤として有用となる可能性が示された。

P3-61

エレクトロスピンニング法によるオイドラギッド[®]S100およびRSPOハイブリッドナノファイバーの調製と放出制御型製剤への応用

○西上 実彩子、寺本 みず紀、天野 莉菜、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人
(同志社女子大学 薬学部)

Design and evaluation of release controlled capsule using Eudragit[®]S100 and Eudragit[®]RSPO hybrid nanofiber with electrospinning method

○Misako Nishiue, Mizuki Teramoto, Rina Amano, Mami Hamori, Asako Nishiumura,
Nobuhito Shibata

(Doshisha Women's college of Liberal Arts Faculty of Pharmaceutical Sciences)

エレクトロスピンニング(ES)法は、キャピラリー先端に高電圧を印加しながら高分子溶液を吐出させ溶媒を蒸発させることによりナノファイバー(NF)を形成する技術である。負電荷を持つオイドラギッド[®]S100(メタクリル酸コポリマーS:MAC)と正電荷を持つオイドラギッド[®]RSPO(アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS:RS)の混合高分子溶液からハイブリッドNF(hNF)を調製し、放出制御型カプセル剤の設計と評価を行った。MACあるいはRSをメタノールに溶解し、12.5%(w/v)の高分子溶液を調製。それらの高分子溶液を容積比率2:1で混合し、モデル薬物としてアセトアミノフェン(AAP)を加え、ES法によりAAP含有hNFを得た。被験カプセル製剤として、AAP含有hNFを直接ゼラチン5号カプセルに充填したもの(hNFC)、遊星ボールミルで粉碎したもの(PC)を調製。コントロール製剤(CC)には単純混合物を用いた。全てのカプセル製剤では、AAPの含有量を6.3mg/capsuleとした。3種類の被験カプセル製剤につき、*in vitro*溶出試験およびラット*in vivo*十二指腸投与試験を行い、AAPの溶出挙動と体内動態を比較検討した。pH6.8の環境下での*in vitro*溶出試験の結果、PCおよびCCカプセルの場合と比べ、hNFカプセルはAAP溶出挙動に徐放性を認めた。ラット*in vivo*十二指腸投与後180分までの検討では最高血漿中AAP濃度(C_{max})がPC>CC>hNFとなったが、PCカプセルでのAAPの消失相半減期は、CCカプセルのそれと比較して差異は認められなかった。一方、hNFカプセルでは、 C_{max} は抑制されたものの、消失相半減期は長く、生体内での徐放効果を確認。以上よりhNFは薬物の溶出挙動を制御する薬物放出の支持体となることが示唆された。

P3-62

大腸がん腹膜播種に対するMDM2-siRNA複合体の有効性評価

○丸田 由佳理、兒玉 幸修、北原 隆志、佐々木 均
(長崎大学病院 薬剤部)

Efficacy of MDM2-siRNA complex on peritoneal dissemination of colon cancer

○Yukari Maruta, Yukinobu Kodama, Takashi Kitahara, Hitoshi Sasaki
(Department of Hospital Pharmacy
Nagasaki University Hospital)

【背景・目的】大腸がんは進行すると他臓器転移やリンパ節転移、さらに隣接する腹膜へ転移し、腹膜播種を引き起こす。腹膜播種は化学療法や放射線治療の効果が低く、未だに有効な治療法は開発されていない。腹膜播種などの難治性がんに対してsiRNAなどの核酸医薬が期待されているが、臨床応用にはDDSが必要である。当研究室ではsiRNAの安定性および細胞取り込みを向上できる生体分解型のアニオン性遺伝子ベクターの開発に成功した。本研究では、がん抑制遺伝子p53の主要な制御因子であるMDM2に対するsiRNAを用いて複合体を調製し、大腸がん腹膜播種に対する増殖抑制効果について検討した。

【方法】siRNA、dendrigrift poly-L-lysine (DGL)、 γ -polyglutamic acid (γ -PGA)を自己組織化させ、siRNA複合体を調製した。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細胞を用いて複合体の取り込みおよび細胞内分解を蛍光顕微鏡で観察した。また、Colon26/Luc細胞を腹腔内注入して大腸がん腹膜播種モデルマウスを作製し、MDM2-siRNA複合体の腹腔内投与による腹膜播種抑制効果を評価した。

【結果・考察】siRNA複合体はナノサイズの安定な微粒子を形成した。siRNA複合体はColon26/Luc細胞に取り込まれ、細胞内で分解することが観察された。MDM2-siRNA複合体はcontrolと比較して有意に腹膜播種の増殖を抑制した。MDM2-siRNA複合体は大腸がんの腹膜播種に対する有効な治療薬になることが示唆された。

P3-63

遊星ボールミルを用いた高分子ナノファイバーの微粉末化に関する基礎検討

○下園 李英、天野 莉菜、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人

(同志社女子大 薬学部)

Study on basic production method of particulate nano-fiber using a planetary ball mill

○Rie Shimozone, Rina Amano, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

(Doshisha Women's College of Liberal Arts Pharmaceutical Sciences)

【背景・目的】これまでにエレクトロスピンニング (ES) 法により作製された高分子ナノファイバーは、薬物の放出支持体として散剤、錠剤、カプセル剤、経皮吸収剤など様々な製剤設計に有用であることを明らかにした。今回、NFを利用することによるbottom down型の微細粒子を調製することを目的とし、遊星ボールミルを用いたNFの粉碎条件について検討した。

【研究方法】合成高分子、メタクリル酸コポリマー S (オイドラギット[®]S100, MAC) を12.5 (w/v) %の濃度でアセトンに溶解し、ES法により印加電圧25 kVでモデル薬物含有あるいは非含有NFを作製した。NFの微粉末化には、遊星ボールミルにより、ジルコニア容器およびジルコニアボール (直径1 mm) を用いて行った。微粉末化後の粉体の粒子径は、ゼータサイザーナノZSPを用い平均粒子径を計測した。また、モデル薬物にはアセトアミノフェン (AAP) を使用し、AAP含有NFから調製した粉碎微粒子につき各種pH環境下における*in vitro*溶出試験を実施した。

【結果・考察】遊星ボールミルの粉碎時間と粉体の粒子径の関係は、3時間以上では大きな変化は認められなかった。一方、ジルコニアボール量と粉体粒子径の関係は、10 g>30 g \geq 60gの序列で小さくなったが、30g以上になると粒子径はむしろ増大する傾向を示した。これより、粒子径を小さくするにはボールの至適量が存在すると考えられた。また、*in vitro*におけるAAPの溶出挙動は、粒子径が小さくなるほどAAP溶出速度が速くなったが、NFを形成するポリマーの特性によるpH依存性が観察された。よって、MACによるNFを製剤設計に応用する場合、粉碎条件を検討することで、薬物に適した小腸送達性を付与しうることが示唆された。

P3-64

高分子ナノファイバーを用いた新規マルチプルユニット型放出制御製剤の設計と評価

○寺本 みず紀、西上 実彩子、天野 莉菜、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人

(同志社女子大学 薬学部)

Design and evaluation of a new multiple-unit type formulation for controlled-release drug delivery systems using polymer nanofibers

○Mizuki Teramoto, Misako Nishiue, Rina Amano, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

(Doshisha Women's of Liberal Arts Faculty of Pharmaceutical Science)

【背景・目的】放出制御型製剤について、ヒトの消化管内の生理的環境や到達時間を考慮すると、マルチプルユニット型製剤の方が、目的にかなう製剤を作製できる。これまでにエレクトロスピンニング法を用いて薬物含有高分子ナノファイバー (NF) を作製し散剤、錠剤、カプセル剤、経皮吸収剤に応用してきた。今回、NFを形成するポリマーにメタクリル酸コポリマー S (オイドラギット[®]S100;MAC) とキトサン (CS) を使用し、3つの異なる放出相を持つマルチプルユニット型放出制御製剤を設計し薬剤学的評価を行った。

【実験方法】モデル薬物にはウラニン (UN) を使用した。MACおよびCSをアセトンあるいは0.1%酢酸に溶解し、12.5 (w/v) %および1 (w/v) %の濃度に調製した。遅放出性を有するUN含有NFはMACのみで調製した。中層には、MACおよびCSの高分子溶液を容量比5:1で混合した後Span 20を4 (w/v) %で添加し、超音波処理にて乳化させた高分子エマルジョンからNFを調製し使用した。UN含有NFより、中核となる遅放出相の錠剤 (直径5mm) 調製した後、その外側をMACおよびCSで調製したNFで包み込み、さらにその外側に即放出相であるUNを吸着させて直径7mmの錠剤に打錠した。これにおいて、*in vitro*溶出試験およびラット*in vivo*十二指腸投与に試験を実施した。

【結果・考察】pH6.8環境下における*in vitro*溶出試験では、UNの溶出は、単純混合物製剤と比較して初期の溶出速度が抑えられ、かつ持続性のある溶出挙動を確認でき、本錠剤においてはUNの溶出速度を一定にすることが出来た。以上より、高分子NFを用いたマルチプルユニット製剤は、即効性と血中薬物濃度の持続化を目指した放出制御型製剤の開発に有用であることが示唆された。

P3-65

葉酸クラスター型シクロデキストリンによる新規大腸がん治療戦略の構築

○山下 佳士^{1,2}、弘津 辰徳^{2,3}、服部 憲治郎^{2,3}、本山 敬一^{1,2,3}、東 大志^{1,2,3}、有馬 英俊^{1,2,3,4}
(¹熊大院薬、²日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤推進研究事業、³株式会社 CyDing、⁴熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Folate-appended β -Cyclodextrin as a Tumor-selective Drug Carrier for Colon Cancer Treatment

○Yoshihito Yamashita^{1,2}, Tatsunori Hirotsu^{2,3}, Kenjiro Hattori^{2,3}, Keiichi Motoyama^{1,2,3},
Taishi Higashi^{1,2,3}, Hidetoshi Arima^{1,2,3,4}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), ³CyDing Corporation, ⁴Program for Leading Graduate Schools "HIGO Program", Kumamoto University)

大腸がんは、男女ともに罹患率の高いがんであり、とりわけ女性においては、死亡者数が最も多いがんである。一方、イリノテカン塩酸塩 (IRT) は、トポイソメラーゼ I 阻害薬であり、大腸がんなどの様々ながん種に対して治療効果を示すため、臨床で汎用されている。しかし、下痢を中心とした消化器症状や、好中球数減少などの副作用が存在する。そこで、副作用軽減や、薬効の増強を企図して、がん細胞特異的に IRT をデリバリーする技術の開発が求められている。一方我々は、がん細胞特異的抗がん剤キャリアとして、コア分子の β -シクロデキストリン (β -CyD) に、カブロン酸を介して、がん標的リガンドである葉酸 (FA) を 7 個導入した FA7- β -CyD を新規に調製し、国内外で特許を取得している。また我々はこれまで、FA7- β -CyD が抗がん剤ドキソルビシン (DOX) と包接複合体を形成すると、マウス大腸がん由来 Colon-26 細胞 (葉酸受容体-a (+)) を移植した担がんマウスにおいて、DOX のがん組織への集積量および、抗腫瘍活性が増大し、副作用も軽減されることを明らかにしている。そこで本研究では、IRT に対する FA7- β -CyD の大腸がん細胞特異的キャリアとしての可能性を評価した。ヒト結腸腺がん由来 HCT116 細胞 (葉酸受容体-a (+)) における殺細胞効果を検討した結果、FA7- β -CyD/IRT 複合体は、IRT 単独と比べて有意に高い殺細胞効果を示した。現在、HCT116 細胞を移植した担がんマウスを用いて、*in vivo* における FA7- β -CyD/IRT 複合体の抗腫瘍効果や安全性を検討中である。

P3-66

新規生体材料の開発を指向したシクロデキストリンポリカテナンの創製

○森田 健太郎¹、東 大志^{1,2}、Xia Song²、Jingling Zhu²、Jun Li²、田村 篤志³、
由井 伸彦³、本山 敬一¹、有馬 英俊^{1,4}

(¹熊大院薬、²National University of Singapore、³東京医科歯科大生体材研、⁴熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Synthesis of Cyclodextrin Polycatenanes as Novel Biomaterials

○Kentaro Morita¹, Taishi H^{1,2}, Xia Song², Jingling Zhu², Jun Li², Atsushi Tamura³, Nobuhiko Y³,
Keiichi M¹, Hideshi Arima^{1,4}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Faculty of Engineering, National University of Singapore, ³Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, ⁴Program for Leading Graduate Schools "HIGO Program", Kumamoto University)

近年、分子マシンや生体素材の基盤分子として、ポリロタキサンやポリカテナンが注目されている。特に、環状オリゴ糖であるシクロデキストリン (CyD) は、汎用性や生体適合性に優れるため、CyDポリロタキサンの生体素材への応用研究が精力的に行われている。しかし、CyDポリカテナンの合成・単離に成功した報告例は皆無である。ここで、CyDポリカテナンを簡便に合成・単離することができれば、エンドキャップフリーの新たな生体材料としての有効利用が期待できる。そこで本研究では、 β -および γ -CyDを用いて、ポリカテナンのone-pot合成ならびに単離を行った。

軸分子としてポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコール共重合体 (PEG-PPG-PEG) を、環状分子としてPPG鎖と選択的にポリ擬ロタキサンを形成する β -あるいは γ -CyDを選択した。まず、PEG-PPG-PEGの両末端をチオール化し、 β -あるいは γ -CyDとポリ擬ロタキサンを形成させた。次に、その懸濁液に H_2O_2 を添加し、ジスルフィド結合を形成させ、ポリ擬ロタキサンを環化させた。

得られたポリカテナンのゲル浸透クロマトグラフィーを測定した結果、1本、2本あるいは複数本のポリ擬ロタキサンが環化したポリカテナンの調製が示唆された。また、¹H-NMRの結果より、約14個の β -CyDあるいは約27個の γ -CyDが1本のPEG-PPG-PEGを包接していることが示唆された。以上の結果より、 β -あるいは γ -CyDを含有するポリカテナンのone-pot合成および単離に成功した。今後、本ポリカテナンを用いて、生体材料への有効利用に関する検討を行う予定である。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

P3-67

徐放性製剤開発を目的としたアミノ酸によるハイドロキシアパタイトの結晶成長制御の研究

○大塚 裕太¹、後藤 了¹、伊藤 丹²、竹内 政樹³、田中 秀治³

(¹東京理科大学 生命創薬科学科、²徳島大学 大学院薬科学教育部、³徳島大学 大学院医歯薬学研究部)

Effect of amino acid on calcium phosphate phase transformation; attenuated total reflectance-infrared spectroscopy and chemometrics analysis.

○Yuta Otsuka¹, Satoru Goto¹, Akira Ito², Masaki Takeuchi³, Hideji Tanaka³

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

生体組織に類似した、バイオマテリアルを人工的に作製する研究が注目されている。代表的な生体吸収性セラミックスとして第二リン酸カルシウム二水和物(DCPD)とリン酸四カルシウム(TECP)の練合を用いた自己硬化型アパタイトセメント(Self-setting apatite cement:SSAC)が挙げられる。SSACに薬剤を含めることにより、超徐放性ドラッグデリバリーシステム用の基剤として研究されている。SSACに包括された薬物の放出速度はアパタイトの結晶化度に依存することが知られている。そこで本研究では、種々のアミノ酸を用いてアパタイトの結晶成長の制御を全反射減衰赤外分光(ATR-IR)法と多変量解析を用いて評価した。SSACにおける練合液に各種アミノ酸(アラニン、アスパラギン、セリン、Ph-セリン)を用いてそれぞれ練合し、ATR-IR法により2000-1000 cm⁻¹におけるスペクトルを3分ごとに1時間測定した。リン酸基の赤外固有振動が変化し、最安定状態であるハイドロキシアパタイトに相転移していることが示唆された。ATR-IRスペクトルの変化をMCR-ALSにてハイドロキシアパタイトを定量的に示した。算出された定量値から、結晶成長メカニズムを動力的に解析した。リン酸バッファー、アラニンおよびアスパラギン水溶液を練合液とした反応系は1時間後にハイドロキシアパタイトに相転移した。それぞれの反応速度に有意差はなかった。Ph-セリン水溶液を練合液として用いた系においては、結晶成長が阻害されていることが示された。ATR-IRスペクトルとMCR-ALS法を用いて相転移反応を動力的に評価できることが示された。

P3-68

Development of a dental pocket drug delivery system based on temperature responsive polymer by the hot melt extrusion method.

○Weeraya Tharanon¹、照喜名 孝之²、服部 祐介²、Jomjai Peerapattana¹、大塚 誠²

(¹コンケン大学 薬学部、²武蔵野大学 薬学部)

Development of a dental pocket drug delivery system based on temperature responsive polymer by the hot melt extrusion method.

○Weeraya Tharanon¹, Takayuki Terukina², Yusuke Hattori², Jomjai Peerapattana¹, Makoto Otsuka²

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, ²Faculty of Pharmacy, Musashino University)

The aim of this study is to develop a local drug delivery dosage form of salicylic acid (SA) and metronidazole (MTZ) as an intrapocket dental filament for periodontitis treatment. In this study, we focused on a local non-surgical antimicrobial therapy by using a new dental pocket drug delivery system (DPDDS). Various formulations of filament were prepared by physical mixing of 10 wt% of hydrophilic drug (SA) or hydrophobic drug (MTZ) with several kinds of polymers including Soluplus[®] (SP). Then, the filaments were fabricated by the hot melt extrusion method, and we obtained a micro-rod type device. The best formulations for the DPDDS were based on combination of the drugs with SP which was temperature responsive polymer. The result of drug dissolution test in simulated saliva fluid of the SA/SP complex filament suggested that SA released within 8 hours completely. The *in vitro* release profile of SA followed a first order kinetic model. On the other hand, drug release profile from MTZ/SP complex filament showed MTZ released within 8 hours, it followed Korsmeyer-Peppas kinetics model. Further, the effect of geometrical factor on drug release from the filament was studied by comparing of dissolution rates of the different shaped filaments in the same weight. These results suggested that filaments of SA and MTZ could be applied for periodontitis treatment using this DPDDS.

P3-69

デシタビンとWnt経路阻害薬の大腸がん細胞殺細胞作用における併用効果

○河内 いずみ、細川 美香、田中 章太、上田 久美子、大河原 賢一、岩川 精吾
(神戸薬科大学 薬剤学研究室)

The combined effects of decitabine and Wnt signaling pathway inhibitors on cytotoxicity in colon cancer cells

○Izumi Kawauchi, Mika Hosokawa, Shota Tanaka, Kumiko Ueda, Ken-ichi Ogawara,
Seigo Iwakawa

(Laboratory of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University)

【目的】エピジェネティック修飾薬のデシタビン (DAC) はDNAメチル化を阻害し、新たながん治療薬として期待されている。DAC低感受性のヒト大腸がんHT29細胞ではDAC高感受性の大腸がんHCT116細胞と比べてマイクロアレイ解析によりWnt関連経路の遺伝子の発現が上昇している可能性が示された。そこでHT29細胞においてDACとWnt経路阻害薬を併用することで、Wnt経路の活性化を抑制しがん細胞の増殖を抑制できるかどうかについて検討した。

【方法】ヒト大腸がんHT29細胞を用いて、Wnt経路阻害作用を有する薬物 (CP21R7、sulindac、celecoxib、LF3) をDACと併用しWST-8 assay により殺細胞効果を評価した。併用効果は、combination index (CI) 値を算出し、isobologramにより解析した。

【結果・考察】CP21R7、sulindac、celecoxibとDACの併用によってDAC単独時に比べ殺細胞効果が有意に増大した。Isobologram解析を行いCI値を算出したところ、sulindac、celecoxibとDACの併用ではCI値が1より大きく、相乗効果は見られなかったが、CP21R7はCI値が1よりも小さく相乗効果が見られた。それぞれのWnt経路阻害薬によってDACとの併用効果に相違が認められた。

P3-70

緑内障点眼剤の生物学的同等性試験

鱈淵 健史、○中田 雄一郎
(大阪大谷大学 薬学部)

Bioequivalence Test of Glaucoma Eye Drops

Kenji Wanibuchi, ○Yuichiro Nakada
(Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University)

【目的】点眼剤の生物学的同等性については平成28年3月に発出された「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」の中で、原則、ヒトを対象とした適切な被験者集団における薬理効果又は臨床効果を指標とした試験を実施すること、また添加剤の種類及び含量(濃度)が同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には、生物学的同等性試験は原則として不要であることが明示されている。しかし、現在市販されている後発緑内障点眼剤の多くはそれ以前に承認されたものであるため、どのような形で生物学的同等性試験が実施されたかを検証した。【方法】平成28年10月までに上市された緑内障点眼剤計81品目(後発品は67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、審査報告書等から生物学的同等性に関する情報、主薬や製剤の特性、処方内容等を入手し解析を行った。【結果と考察】生物学的同等性試験の評価には薬理的な指標が用いられ、上市時期によって試験動物種、評価方法が明確に異なり、当局の発出する同等性ガイドラインに沿った形で実施されていることがわかった。しかし、他の後発品と異なる動物種で例外的に承認されている製品もあった。さらに試験製剤と標準製剤である先発品間では同等性は成立しているものの、先発品間では例えば最高眼圧変化量の平均や標準偏差にバラつきが認められた。また生物学的同等性試験が免除された後発品はなかった。

P3-71

各種病態時におけるダプトマイシンのタンパク結合変化の*in vitro*での予測

○山崎 啓之^{1,2}、櫻間 啓基¹、田口 和明¹、瀬尾 量^{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)

In vitro evaluation of protein binding of daptomycin in diseased states

○Keishi Yamasaki^{1,2}, Keiki Sakurama¹, Kazuaki Taguchi¹, Hakaru Seo^{1,2}, Masaki Otagiri^{1,2}

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ²DDS Research Institute, Sojo University)

【目的】ダプトマイシン(DAP)は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に適応症を持つ環状ポリペプチド系抗菌剤である。本薬物は、分子量が大きいにもかかわらず、血漿タンパク結合率が高いことが知られている。一方、DAPのタンパク結合特性や各種病態下でのタンパク結合変化についての検討はほとんどない。そこで本研究では、DAPのタンパク結合特性を評価するとともに、各種病態時におけるタンパク結合変化を*in vitro*試験から推定した。

【方法】DAPのタンパク結合は限外ろ過法を用いて*in vitro*で評価した。結合タンパク種の同定は、血漿、アルブミン(HSA)および α_1 -酸性糖タンパク質(AAG)へのDAPの結合率を比較することで行った。さらに、同定タンパク質への結合特性として、結合パラメータの算出と結合サイトの推定を行った。また、腎疾患時に増大する脂肪酸、尿毒症物質、肝疾患時に増大するビリルビンの影響についても評価した。

【結果および考察】DAPのヒト血漿中でのタンパク結合率は約96%を示し、HSAへの結合率と同等であった。一方、AAGへの結合率は約30%と低かったことから、DAPはヒト血漿中で主にHSAに結合していると考えられた。次に、DAPのHSAへの結合パラメータを算出した結果、結合サイト数が1となったことから、結合サイトの同定を行い、DAPがHSA上のサイトIIに結合することが明らかとなった。この結果から予測された通り、サイトII結合に影響を及ぼすことが知られている脂肪酸やインドキシル硫酸は、DAPのHSAへの結合を低下させた。また、高濃度のビリルビンもDAPのHSAへの結合を阻害した。このように、腎、肝疾患時にDAPの血漿タンパク結合が低下する可能性が示唆された。

P3-72

クリーム剤からのプレドニゾロンの皮膚移行に及ぼす塗布方法の影響の検討

○設楽 史央里、佐藤 真由子、坂田 修、田口 博之、橋崎 要、藤井 まき子

(日本大学 薬学部)

Factors affecting skin permeation of prednisolone from cream in practical dose application

○Shiori Shitara, Mayuko Sato, Osamu Sakata, Hiroyuki Taguchi, Hashizaki Kaname, Makiko Fujii
(School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】皮膚適用製剤の使用量の目安としてIFTUが推奨されているが、使用量と有効性の関係に関しては確固たる証拠がないのが現状である。実際の外用剤の適用時には、その量が皮膚への付着性や製剤の変化に影響を与えると考えられる。本研究では、より実使用に近い形でO/Wクリームを用いた際の薬物の皮膚移行に及ぼす塗布方法、湿度の影響を検討した。

【方法】モデル製剤としてプレドニゾロンクリーム0.5%「テイコク」(PDクリーム)を用いた。Yucatan Micropig皮膚に一定量の製剤(1または2 mg/cm²)をマイクロスパーテルを用いて均等に塗り広げる、または指モデルを用いて一定の塗布圧をかけ塗擦した。シャーレに生理食塩水で湿らせたキムタオルを入れ、その上に皮膚を置き、蓋をして32°Cの恒温槽に入れ、4 h後のPD皮膚移行量(角層、表皮、真皮)をHPLCで測定した。なお蓋をしない開放系でも同様に測定を行った。

【結果・考察】PD皮膚移行量はスパーテルでの塗布1 mg/cm²に比べ2 mg/cm²において角層、表皮、真皮共に約2倍と有意に高かった。以降2 mg/cm²のスパーテル塗布を標準とした。指モデルを用い0.8 Nで1分間100往復の塗擦を行ったところ、PD皮膚移行量が高い傾向があった。また、PDクリーム偏光顕微鏡で観察すると、スパーテル塗布で見られていた偏光が塗擦により減少していた。閉塞系に比べ、開放系ではPD皮膚移行量が増加し、特に真皮への移行量は約5倍と有意に増大した。これらの結果より、塗擦による皮膚への付着性の向上や製剤の状態変化、および湿度がO/WクリームからのPDの皮膚移行に影響を及ぼすことが示唆された。

P3-73

ワルファリンの血清タンパク結合に及ぼすメトロニダゾールの影響

○小林 薫子、伊藤 栞、合田 ひとみ、山岸 喜彰、工藤 敏之、伊藤 清美
(武蔵野大学 薬学部)

Effect of metronidazole on serum protein binding of warfarin.

○Yukiko Kobayashi, Shiori Ito, Hitomi Goda, Yoshiaki Yamagishi, Toshiyuki Kudo, Kiyomi Ito
(Faculty of Pharmacy, Musashino University)

【目的】メトロニダゾール (MTZ) とワルファリン (WAR) の併用によりWARの抗凝固作用が増強され、出血などの副作用が出現することが報告されている。しかし、MTZとWARの相互作用メカニズムは解明されていない。ラットでの*in vivo*実験において、MTZの併用によりWARの血中非結合形分率が上昇したことが報告されていることから、本研究ではMTZがWARのアルブミンへの結合に及ぼす影響について*in vitro*実験により検討した。

【方法】PBSで溶解したウシ血清アルブミン (BSA) あるいはヒト血清アルブミン (HSA) (終濃度4%) に、WAR (5 μ M) および種々の濃度のMTZ (0, 10, 100, 1,000 μ M) あるいはポジティブコントロールとしてフェニルブタゾン (PBZ, 660 μ M) を添加し、平衡透析装置の一方のセルに添加した。もう一方のセルにはPBSを添加し、37°Cで24時間インキュベーションした後、LC-MS/MSを用いてWAR濃度を定量した。緩衝液側とタンパク溶液側のWAR濃度比よりWAR非結合形分率を算出した。

【結果・考察】BSA溶液およびHSA溶液におけるWAR単独添加時の非結合形分率はそれぞれ0.993%および1.17%であり、PBZ共存下ではそれぞれ1.91%および4.43%に上昇した。一方、MTZ共存下におけるWAR非結合形分率 (BSA溶液: 1.01-1.02%、HSA溶液: 1.10-1.13%) は、それぞれ WAR単独添加時とほぼ同等であり、臨床濃度のMTZはWARの血清タンパク結合に影響を及ぼさないことが示唆された。今後、MTZ投与ラットの血清を用いて、WARの血清タンパク結合に対するMTZ代謝物等の影響について検討する予定である。

P3-74

遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬としてのグルクロニルグルコシル- β -シクロデキストリン/デンドリマー結合体/shRNA複合体の可能性評価

○井上 雅理¹、東 大志¹、本山 敬一¹、城野 博史²、安東 由喜雄³、有馬 英俊^{1,4}
(¹熊本大院薬、²熊本大病院薬剤部、³熊本大院医、⁴熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

Evaluation of the potential of shRNA Complex with Cyclodextrin/Dendrimer Conjugate as a drug for Treating Transthyretin Amyloidosis

○Masamichi Inoue¹, Taishi Higashi¹, Keiichi Motoyama¹, Hirofumi Jono², Yukio Ando³, Hidetoshi Arima^{1,4}

(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Kumamoto University Hospital, ³Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ⁴Program for Leading Graduate Schools HIGO Program, Kumamoto University)

遺伝性トランスサイレチン型 (TTR) アミロイドーシスは、TTR 由来のアミロイド線維が種々の臓器に沈着し、様々な臓器障害を引き起こす難治性の疾患である。

これまで我々は、グルクロニルグルコシル- β -シクロデキストリン (GUG- β -CyD) とデンドリマーとの結合体 (GUG- β -CDE) が、疎水性相互作用および静電的相互作用を介してタンパク質の凝集を抑制すること、また、優れた遺伝子導入能を有することを明らかにした。そこで本研究では、GUG- β -CDE/TTR shRNA (shTTR) 複合体による TTR アミロイド線維形成抑制および溶解促進ならびに TTR 産生抑制の三重効果を期待し、これらに及ぼす GUG- β -CDE/shTTR 複合体の影響を *in vitro* にて検討した。また、TTR V30M トランスジェニック (Tg) ラットを用いて、*in vivo* における GUG- β -CDE/shTTR 複合体の TTR アミロイド線維沈着阻害効果および TTR 産生抑制効果を評価した。

その結果、*in vitro* において、GUG- β -CDE/shTTR 複合体は、TTR V30M のアミロイド線維形成を有意に抑制すること、また、既に形成した TTR V30M アミロイド線維を有意に溶解することが示唆された。さらに、ヒト肝がん由来 HepG2 細胞において、GUG- β -CDE /shTTR 複合体は、TTR 産生を有意に抑制することが示唆された。加えて、GUG- β -CDE/shTTR 複合体を TTR V30M Tg ラットに3カ月間、1週間に2回尾静脈内投与すると、結腸における TTR V30M アミロイド線維沈着を有意に阻害すること、その上、肝臓における TTR 産生を抑制することが示唆された。以上の結果より、GUG- β -CDE/shTTR 複合体は、複数の作用機序を有する新規 TTR アミロイドーシス多標的治療薬としての可能性が示唆された。

P3-75

院内製剤としてトラゾドン坐剤の評価

○伊野 朱音¹、福島 昭二¹、八瀬 恵理子²、山下 大輔²、山川 宣³、壺阪 直子²、
續木 康夫²、岸本 修一¹、関本 裕美²

(¹神戸学院大学 薬学部、²国立病院機構神戸医療センター薬剤部、³同 緩和ケア内科)

Evaluation of Trazodone Rectal Suppositories as in-hospital Formulation

○Akane Ino¹, Shoji Fukushima¹, Eriko Yase², Daisuke Yamashita², Sen Yamakawa³,
Naoko Tsubosaka², Yasuo Tsudzuki², Shuichi Kishimoto¹, Hiromi Sekimoto²

(¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, ²Division of Pharmacy, National Hospital Organization Kobe Medical Center,, ³Division of Palliative Care Medicine)

【目的】トラゾドンは、第二世代の非三環系抗うつ薬であり、抗うつ作用に加え催眠・鎮静作用も有している。そのため、高齢者や、せん妄のリスクを有する患者の不眠治療に使用されているが、これらの患者では嚥下困難な患者も多く、その場合、経口剤しかないトラゾドンは使用できない。そこで、このような場合でもトラゾドンの使用を可能とするため、院内製剤としてのトラゾドン坐剤を調製し、冷所保存での安定性、血中動態について検討した。【方法】トラゾドン錠剤を粉碎して坐剤原料とし、油脂性基剤としてウイテプゾール、水溶性基剤としてマクロゴールを用い、熔融法にて坐剤を調製した。調製した坐剤について、含量均一性、冷所保存での安定性などを評価した。また、健康成人を対象に、錠剤および2種の坐剤を投与し、経時的血中濃度をLC-MS/MSで測定した。LC-MS/MSでの測定法のバリデーションも行った。【結果・考察】均一性は、変動係数10%以内であった。また冷所保存では、調製後3ヶ月間は含有量に変化がなかった。LC-MS/MSでの血中濃度測定法の日内変動、日間変動はいずれも10%以内であった。錠剤と水溶性坐剤の血中動態は、Tmax、Cmax、AUCなどで同様の値となり、血中動態に違いがなかった。これに対し油脂性坐剤では、Cmaxが低く、持続製剤的な血中動態を示した。従って、錠剤と同様の効果を得るには水溶性坐剤が適しており、投与初期の血中濃度の上昇を抑えるためには、油脂性坐剤が適している。

P3-76

高出力テラヘルツ波分光方式による結晶性原薬の多形および結晶性の評価

○愛甲 健二、志村 啓、茂原 瑞希、小野 統矢

(株式会社 日立ハイテクノロジーズ)

Application of high-power terahertz spectroscopy to quantitative analysis of pharmaceutical polymorphs

○Kenji Aiko, Kei Shimura, Mizuki Mohara, Touya Ono

(Hitachi High-Technologies Corporation)

【目的】医薬品の製造工程における品質検査へのテラヘルツ分光技術の適用可能性検討の一環で、高出力テラヘルツ光源を用いた分光技術による結晶多形の識別および含有量検査の可能性を明らかにする。

【方法】テラヘルツ波の発生に高出力で出力安定性の優れたinjection seeded-Terahertz Parametric Generator (is-TPG) 方式を用いた波長挿引型の分光分析装置を開発した。この装置を用い、複数の結晶系の混合物などの錠剤サンプルの吸収スペクトルを透過で測定した。さらに、結晶多形の混合比を変えた錠剤サンプルを作成して、その定量測定性能を評価した。

【結果】フェノプロフェンカルシウムの二水和物とサーモトロピック液晶、およびエナラプリルマレイン酸塩のFormIとFormIIの吸収スペクトルで、既知の周波数の吸収スペクトルのピークを確認することができ、is-TPGを用いたテラヘルツ分光の結晶多形の検査への適用可能性を確認できた。また、定量測定性能の評価では、それぞれの成分の含有量に対する吸収ピークの相関を評価し $R^2 > 0.97$ が得られることを確認した。

P3-77

溶出試験における脱気工程の検証と高速脱気への応用

武田 日出夫

(日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社)

Verification of degassing process in dissolution test and application to high speed degassing

Hideo Takeda

(Nihon Validation Technologies Corporation)

【背景】溶出試験法における試験液の脱気法として、日本薬局方に脱気法の例として示されている減圧濾過法の他、加温脱気法、市販されている脱気装置を使用した方法など様々な方法が広く使用されている。試験液の脱気には、加温脱気の場合には一般的に2時間以上、減圧による脱気であっても、全工程に10～30分間を要することが一般的である。そのため、試験液の脱気工程を短縮することによる試験者へ与えるメリットは大きい。【実験】一般に行われている脱気法にて脱気した試験液中の溶存酸素量を測定したところ、加温脱気の場合には5～6ppm、減圧操作を含む脱気の場合には1～5ppmと幅広い値を示した。また、脱気分注後の溶出試験器ベッセル内での溶存酸素量変化の測定も行った。溶出試験器の適格性評価として知られるUSPブレドニゾン錠を用いた検証では、試験開始時の溶存酸素量が6ppmを境とし、ブレドニゾン溶出率が大きく変化した。そこで、脱気分注後の試験液の溶存酸素量が5ppm以下となる脱気レベルを目指し、脱気工程を「加温」「減圧濾過」「減圧下での攪拌」の段階に分け、様々な条件下で脱気操作を行い、効率的に短時間で脱気操作を行う方法を検討した。【結果・考察】試験液取り込み時の圧力が低く、試験液取り込み速度が速いほど溶存酸素量は低くなる結果が得られた。また、減圧濾過におけるフィルタの孔径、フィルタの有無の影響は小さかった。高排気量ポンプを用いることにより、6Lの試験液中の溶存酸素量を90秒間の脱気操作（試験液の取り込み開始から脱気終了まで）により9ppmから4ppmへ減少させることができた。溶出試験法における脱気工程の短縮への応用が期待できる。

P3-78

超高速液体クロマトグラフィー-紫外分光検出器を用いたピロール・イミダゾールポリアミド定量法の効率化

○柳下 昂太、糸賀 智貴、宮本 葵、青山 隆彦、松本 宣明

(日本大学 薬学部)

Efficiency for quantification method of Pyrrole-Imidazole Polyamide using Ultra-High Performance Liquid Chromatography coupled with Ultraviolet detector method

○Kota Yagishita, Tomoki Itoga, Aoi Miyamoto, Takahiko Aoyama, Yoshiaki Matsumoto

(School of Pharmacy, Nihon University)

【目的】近年、特異性が高く、副作用の発現が少ない高分子医薬品を用いた治療法が注目を集めている。高分子量のピロール・イミダゾールポリアミド(PIP)はDNAに特異的に作用し、薬効を示す可能性のある高分子化合物である。PIPの測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により開発・検証されている。HPLCによるPIPの測定では1つのサンプルを測定するために約45分の時間を要する。基礎研究をより効率良く進めるためには、測定時間をさらに短縮する必要がある。本研究では超高速液体クロマトグラフィー-紫外分光検出器を用いることでPIPの効率的な定量法の確立を試みた。

【方法】HPLC条件は流速0.3 mL/min、移動相(A)が0.1%酢酸、移動相(B)がアセトニトリルを用いてGradient溶出を行った。分離カラムにはACQUITY UPLC HSS[®] T3 (1.8 μm, 2.1 × 50 mm)を用い、カラム温度は40℃に設定した。また、検出波長は310 nmに設定した。検量線は内標準法によって作成し、内標準物質(IS)はフェナセチンとした。PIPは0.5, 10, 15, 20, 25 μg/mLの5濃度を調製し、1 mMのISと1:1で混合することで検量線サンプルとした(n=3)。サンプル注入量は10 μLとして分析を行った。

【結果】Gradient条件を検討した結果、Linear gradientとStepwise溶出を組み合わせ、10分以内でPIP及びISを分離することが可能であった。この条件で検量線を作成した場合、PIPの定量下限である2.5 μg/mLの濃度で変動係数と相対誤差が5%以内となり、2.5～12.5 μg/mLの範囲で良好な直線性(R²=0.9997)が得られた。本測定法によりPIPの測定時間を10分以内に短縮し、多くの試料を効率良く測定することが可能であると考えられる。

P3-79

Eudragit[®]Eを用いた水洗可能なネイルラッカー製剤の調製と使用感評価

○堀谷 紘史¹、木村 聡一郎¹、栗原 卓季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)

Preparation of washable Eudragit[®]E nail lacquers for transungual delivery and the usability evaluation.

○Hirofumi Horitani¹, Soichiro Kimura¹, Takuki Kuwabara¹, Yasunori Morimoto², Hideo Ueda¹

(¹Fac. of Pharm. Sci., Josai Univ., ²Res. Inst. TTS Tech.)

【目的】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基剤であり、被膜を除去するためには物理的な処理を必要とするため、使用者にとって大きな負担となる。我々は、親水性高分子であるEudragit[®]E(Eud)を用い、水洗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、以前の検討で調製したEud試験製剤に改良を加えて容易に除去できる製剤を調製することを目的として、基剤の吸水性を向上させるポリビニルピロリドン(PVP)を含有した試験製剤を調製し、製剤学的特徴の評価およびヒト官能試験による使用感の調査を行った。

【方法】30% Eud基剤溶液にPVPを1～10%で添加して試験製剤を調製し、被膜の形成および除去のし易さについて評価した。また、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。

【結果・考察】Eud試験製剤にPVPを添加した結果、40℃の石鹼水を用いたin vitro実験での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短縮した。また、PVPの配合割合と製剤の膨潤率との間に高い相関が認められたことから、膨潤率の増加によって除去性が向上したことが明らかとなった。ヒト官能試験において、水洗除去可能な化粧用マニキュア製品と比較して、PVPを7.5%含有する試験製剤は、作業に負担を感じることなく爪から取り除くことができると評価された。以上のことから、Eud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り、使いやすい爪白癬治療用基剤として利用できる可能性があると考えられた。

P3-80

医薬品原薬塩酸塩結晶のX線吸収端近傍構造スペクトル測定

○司馬 理佳、伊藤 雅隆、野口 修治

(東邦大学 薬学部)

X-ray Absorption Near Edge Structure Spectroscopy of Active Pharmaceutical Ingredient Hydrochloride Salts

○Rika Shiba, Masataka Ito, Shuji Noguchi

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University)

【目的】X線吸収端近傍構造(XANES)スペクトルの測定では、特定の元素の化学状態や構造に関する情報を得ることができる。本研究では、医薬品結晶に含まれることも多いClイオンに着目し、Cl-K吸収端XANESスペクトル測定による医薬品原薬塩酸塩結晶の性状解析を行った。

【方法】医薬品原薬塩酸塩の粉末結晶試料12種については粉末乾燥状態として、また乾燥により安定型B型結晶への相転移が生じるクラリスロマイシン(CAM)準安定A型結晶は湿潤状態のものをポリエチレン袋に封入して測定に用いた。XANES測定はあいちシンクロトロン光センターBL6N1において、He置換雰囲気下の室温で実施した。XANESスペクトルの解析にはAthenaを利用した。

【結果】各塩酸塩結晶の吸収端を示すエネルギーはほぼ2824 eVであったが、XANESスペクトルは試料ごとに特有の形状を示しており、結晶内におけるClイオンと医薬品原薬との相互作用様式の違いを反映していると考えられた。CAM塩酸塩A型結晶のXANESスペクトルは2824-2829 eVの付近になだらかなピークをもつ形状であり、B型結晶よりも塩酸水溶液のスペクトルに類似している傾向が見られた。このことは、A型結晶中のClイオンは塩酸水溶液中の状態に近いものの割合が高いことを示唆している。A型結晶は結晶内で溶媒が占める体積の割合が約35%と非常に高いと報告されており、A型結晶中ではCl-イオンはCAMのイオン化した三級アミノ基と強固にイオン結合を形成しているだけでなく、結晶中の溶媒領域に拡散した状態で存在するものの割合も高い可能性が考えられた。以上より、XANESスペクトル測定法は医薬品原薬結晶の結晶多形評価及び性状解析法としての有用性が示唆された。

謝 辞

公益社団法人日本薬学会 第33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

静岡県立大学 公益財団法人永井記念薬学国際交流財団	静岡市	公益財団法人するが企画観光局
------------------------------	-----	----------------

賛助

Meiji Seika ファルマ株式会社 興和株式会社 富士研究所 大日本住友製薬株式会社 帝國製薬株式会社 持田製薬株式会社	旭化成ファーマ株式会社 参天製薬株式会社 大鵬薬品工業株式会社 鳥居薬品株式会社	協和発酵キリン株式会社 千寿製薬株式会社 田辺三菱製薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
---	---	--

ランチョンセミナー 共催

大塚製薬株式会社 株式会社島津製作所 東和薬品株式会社 ネッパジーン株式会社 フロイント産業株式会社	株式会社菊水製作所 第一三共株式会社 ナノフォトン株式会社 株式会社パウレック 株式会社龍角散	株式会社クレハ 田辺三菱製薬株式会社 日光ケミカルズ株式会社 株式会社フクダ レニショー株式会社
--	---	--

展示会出展

ASTI 株式会社 アイメックス株式会社 エボニック ジャパン株式会社 カプスゲル・ジャパン株式会社 クローダジャパン株式会社 株式会社島津製作所 株式会社シンキー スリーエムジャパン株式会社 東芝ナノアナリシス株式会社 日光ケミカルズ株式会社 日本分光株式会社 株式会社パウレック ファーマコセル株式会社 富士カプセル株式会社 メトロームジャパン株式会社 株式会社龍角散	Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 株式会社アルバック 岡田精工株式会社 株式会社菊水製作所 株式会社ケー・イー・シー ジャパンマシナリー株式会社 株式会社新日本科学 株式会社ダイセル 凸版印刷株式会社 株式会社日本サイエンスコア ネッパジーン株式会社 株式会社ビートセンシング 株式会社フクダ 株式会社堀場製作所 メルク株式会社 株式会社ローマン工業	株式会社アイビック・リサーチ 株式会社イシダ 片山化学工業株式会社 株式会社クオリティデザイン 株式会社じほう 信越化学工業株式会社 株式会社新薬リサーチセンター 株式会社大日本精機 ナノフォトン株式会社 日本曹達株式会社 株式会社ネモト・サイエンス 株式会社樋口商会 富士化学工業株式会社 マイクロトラック・ベル株式会社 立命館大学創削研究コンソーシアム
---	---	--

プログラム集広告掲載

アステラス製薬株式会社 沢井製薬株式会社 スペラファーマ株式会社 株式会社ネモト・サイエンス	株式会社菊水製作所 株式会社じほう 東和薬品株式会社 日立オートモティブシステムズメジャメント株式会社	京都薬品工業株式会社 一般財団法人 新製剤技術とエンジニアリング振興基金 日油株式会社
---	--	---

(50音順、2018年5月10日現在)

公益社団法人 日本薬剤学会第 33 年会
講演要旨集

2018 年 5 月 10 日 発行

編 集 公益社団法人日本薬剤学会第 33 年会組織委員会
発 行 公益社団法人日本薬剤学会第 33 年会組織委員会
年会長 並木 徳之

事務局 〒 422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1
静岡県立大学薬学部実践薬学分野

Tel/Fax : 054-264-5234

制 作 株式会社近畿日本ツーリスト北海道