

公益社団法人
日本薬剤学会第35年会

薬剤学 令和維新

年会長 今井 輝子 (熊本大学 薬学部)

会 期：2020年5月14日(木)～5月16日(土)

会 場：熊本城ホール(熊本市)

<https://www.mons-sapporo.co.jp/apstj35/>

日本薬学会第 35 年会 組織委員会

【会長】

竹内 洋文 (岐阜薬科大学)

【副会長】

森部久仁一 (千葉大学)

【年会長】

今井 輝子 (熊本大学)

【組織委員】

総務・財務・渉外担当：

大槻 純男 (熊本大学)

西 弘二 (崇城大学)

大浦華代子 (熊本大学)

堀内 保秀 (東レ株式会社)

特別・招待・受賞講演・式典担当：

小暮健太郎 (徳島大学)

庵原 大輔 (崇城大学)

東 大志 (熊本大学)

並木 徳之 (静岡県立大学)

学術・特別企画・包装・薬学教育シンポ担当：

石田 竜弘 (徳島大学)

渡邊 博志 (熊本大学)

佐々木 均 (長崎大学)

馬場 一彦 (大鵬薬品工業)

ラウンドテーブル担当：

山下 富義 (京都大学)

川上 茂 (長崎大学)

道中 康也 (久光製薬)

中田雄一郎 (大阪大谷大学)

本山 敬一 (熊本大学)

プログラム担当：

丸山 徹 (熊本大学)

齋藤 秀之 (熊本大学)

大戸 茂弘 (九州大学)

馬場 一彦 (大鵬薬品工業)

授賞関連担当：

異島 優 (徳島大学)

麓 伸太郎 (長崎大学)

西田 孝洋 (長崎大学)

大浦華代子 (熊本大学)

伊藤 慎吾 (熊本大学)

小柳 悟 (九州大学)

小野寺理沙子 (熊本大学)

教員会議担当：

山崎 啓之 (崇城大学)

安楽 誠 (崇城大学)

運営担当：

大浦華代子 (熊本大学)

東 大志 (熊本大学)

本山 敬一 (熊本大学)

小野寺理沙子 (熊本大学)

渡邊 博志 (熊本大学)

アドバイザー：

竹内 洋文 (岐阜薬科大学)

小田切優樹 (崇城大学)

森部久仁一 (千葉大学)

平山 文俊 (崇城大学)

(順不同、敬称略)

日本薬剤学会第 35 年会の開催にあたって

この度、公益社団法人日本薬剤学会第 35 年会を 2020 年 5 月 14 日(木)～5 月 16 日(土)の 3 日間、熊本城ホールにおいて開催することとなりました。全世界が新型コロナウイルス感染拡大の脅威にさらされ、開催が危ぶまれていますが、多くの皆様のご支援・ご協力に感謝申し上げます。

本年会のテーマは令和時代の新しい薬剤学の幕開けを意図して、テーマを「薬剤学 令和維新」といたしました。人類を支えてきた「くすり」は平成の時代に大きく進化し、低分子物質から核酸、タンパク質、細胞が利用されるようになり、医療ニーズに即した形にするために、薬剤学研究も大きく進展しました。令和時代には AI が導入され、医療の在り方が変化するとともに、健康寿命や小児医療の充実のために、医薬品の更なる改良に薬剤学は発展し続けるでしょう。本年会では、令和新時代の医療や健康を支えるために、薬剤学ができることを改めて考え、討論する場にしていただきたく、プログラムを企画いたしました。

本年会ではシンポジウムと特別講演・招待講演の関連性を重視しました。先制医療技術や先進医療に関するシンポジウムは、江崎禎英先生の高齢社会の医療・介護に関する特別講演と、中分子・高分子創薬やバイオ医薬品の医療現場での課題に関するシンポジウムは藤井郁雄先生の招待講演と関連し、MCS を活用した製剤化に関するシンポジウムには海外から 2 人の講演者を招きました。また、ウイルスの簡便な検出方法の開発に関する隅田泰生先生の招待講演は、コロナウイルスへの応用を期待させるものになると思います。さらに、ラウンドテーブルセッションは本年会より、年会組織委員会に選考委員会を設置し、応募の中から公正に 6 セッションを選考しました。製薬企業や大学の薬剤学研究者が取り組んでいるテーマについて、活発に意見交換されることを期待します。恒例の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 SNPEE2020 も開催いたします。一般演題につきましても、薬剤学を網羅する各分野より、318 演題の応募をいただき、セッションごとにプログラム化いたしました。また、製薬企業、機器・原薬メーカー等の協力を得て、14 件のランチョンセミナーを開催し、展示コーナーでは 48 社からご出展いただきます。24 件の広告掲載もいただきました。また、本年会では展示会場でスタンプラリーも計画しております。

最後に、本年会開催に際しまして、多大なる協賛、ご支援を賜りました（公財）永井記念薬学国際交流財団、（公財）中富健康科学振興財団をはじめ、多くの製薬企業、機器メーカーならびに熊本国際観光コンベンション協会、熊本大学薬学部同窓会研究助成会に感謝の意を表します。

公益社団法人 日本薬剤学会第 35 年会
年会長 今井 輝子
(熊本大学 客員教授)

目次

日本薬剤学会第35年会 組織委員会	(2)
年会長挨拶	(3)
目次	(4)
日本薬剤学会第35年会 開催概要	(5)
会場へのアクセス	(6)
会場案内	(7)
日本薬剤学会第35年会のお知らせとお願い	(10)
座長へのお知らせ	(12)
最優秀発表者賞・審査員の先生方へのお知らせ	(12)
演者へのお知らせ	(13)
歴代会長・年会長	(15)
日程表 5月14日(木)	(16)
日程表 5月15日(金)	(18)
日程表 5月16日(土)	(20)
プログラム	(22)
年会長講演	2
特別講演	3
招待講演 1～2	4
基調講演	6
受賞講演	7
特別企画シンポジウム	16
年会企画シンポジウム 1～2	22
学術シンポジウム 1～5	34
ラウンドテーブルセッション 1～6	62
薬学教育シンポジウム	86
医薬品包装シンポジウム	94
学生主催シンポジウム (SNPEE2020)	98
ランチオンセミナー	104
一般演題(口演) 5月14日(木)	120
一般演題(口演) 5月15日(金)	156
一般演題(口演) 5月16日(土)	188
一般演題(ポスター) 5月14日(木)	206
一般演題(ポスター) 5月16日(土)	248

日本薬学会第 35 年会 開催概要

年会長：今井 輝子 (熊本大学 薬学部)

会 期：2020 年 5 月 14 日(木)～5 月 16 日(土)

会 場：熊本城ホール

〒 860-0805 熊本県熊本市中央区桜町 3 Tel：096-312-3737

参加受付	2F	エントランスロビー
クローク	2F	エントランスロビー
第 1 会場	4F	メインホール
第 2 会場	3F	大会議室 A1
第 3 会場	3F	大会議室 A2
第 4 会場	3F	大会議室 A3
第 5 会場	3F	大会議室 A4
第 6 会場	3F	中会議室 B1/B2/B3
ポスター会場	2F	シビックホール
企業展示	2F	エントランスロビー
年会本部	2F	控室 205

ミキサー

日時：2020 年 5 月 14 日 (木) 18：30～20：00

会場：桜の馬場 城彩苑内「ぎんなん」

(〒 860-0008 熊本市中央区二の丸 1-1-2)

懇親会

日時：2020 年 5 月 15 日 (金) 19：30～21：30

会場：ホテル日航熊本 5F 阿蘇

(〒 860-8536 熊本市中央区上通町 2-1)

関連諸会議

日本薬学会理事会

日時：5 月 13 日 (水) 14：00～17：30

会場：会議室 1 (3F 中会議室 D1)

日本薬学会総会

日時：5 月 14 日 (木) 11：30～12：15

会場：第 1 会場 4F メインホール

日本薬学会賞各賞授賞式

日時：5 月 15 日 (金) 14：05～14：45

会場：第 1 会場 4F メインホール

薬剤学関連教員会議

日時：5 月 16 日 (土) 12：00～13：00

会場：第 5 会場 3F 大会議室 A4

会場へのアクセス

■熊本までの交通機関

● 主要空港 → 阿蘇くまもと空港

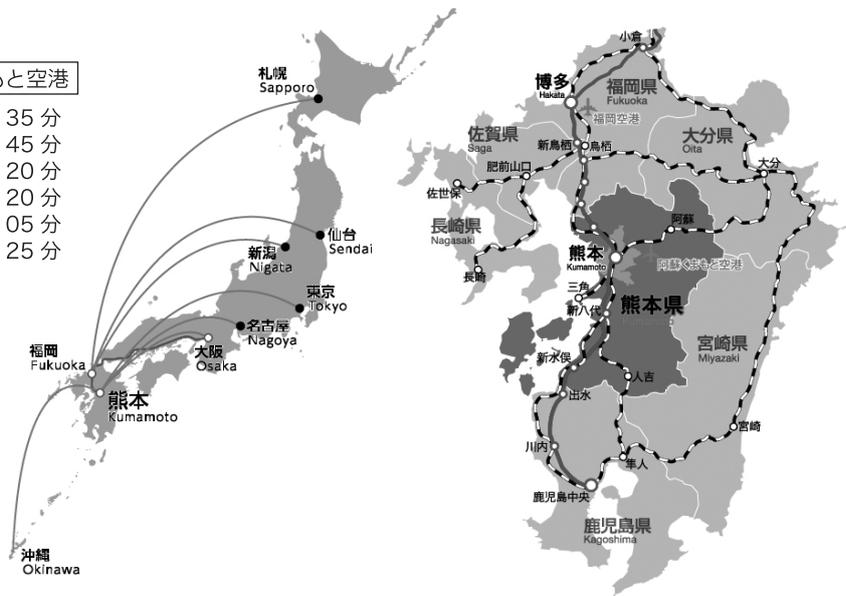
飛行機

- 羽田(東京) → 約1時間35分
- 成田国際(千葉) → 約1時間45分
- 小牧(名古屋) → 約1時間20分
- 中部国際(名古屋) → 約1時間20分
- 伊丹(大阪) → 約1時間05分
- 那覇(沖縄) → 約1時間25分

● JR主要駅 → JR九州熊本駅

新幹線

- 東京 → 5時間45分
- 名古屋 → 3時間50分
- 新大阪 → 2時間58分
- 新神戸 → 2時間45分
- 岡山 → 2時間14分
- 広島 → 1時間37分
- 博多 → 33分
- 鹿児島 → 43分



■会場までの交通機関

年会会場

熊本城ホール
〒860-0805 熊本県熊本市中央区桜町3番40号

- 熊本駅よりお起こしいたゞく場合
 - 熊本市電 / 約12分「辛島町」下車
 - 車 / 約10分
- 阿蘇くまもと空港よりお起こしいたゞく場合
 - リムジンバス / 約46分「熊本桜町バスターミナル」下車
- 熊本ICよりお起こしいたゞく場合
 - 車 / 約35分

5月14日(木)ミキサー会場

城彩苑 ぎんなん
〒860-0008 熊本市中央区二の丸1番1-2号

5月15日(金)懇親会会場

ホテル日航熊本
〒860-8536 熊本市区上通町2-1

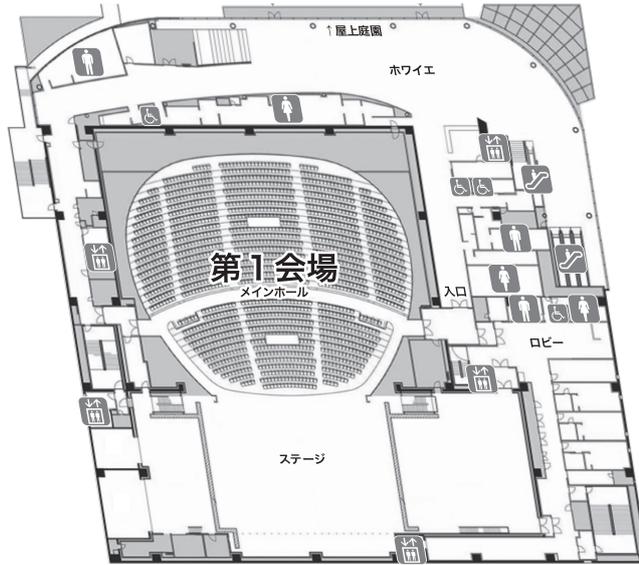
■会場周辺地図



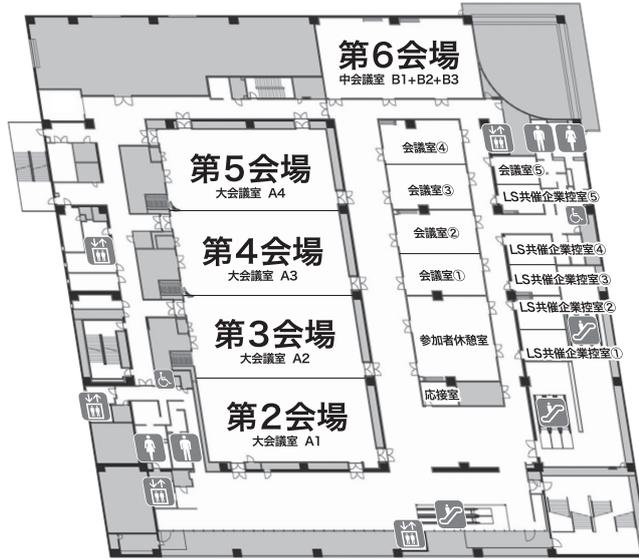
会場案内

熊本城ホール

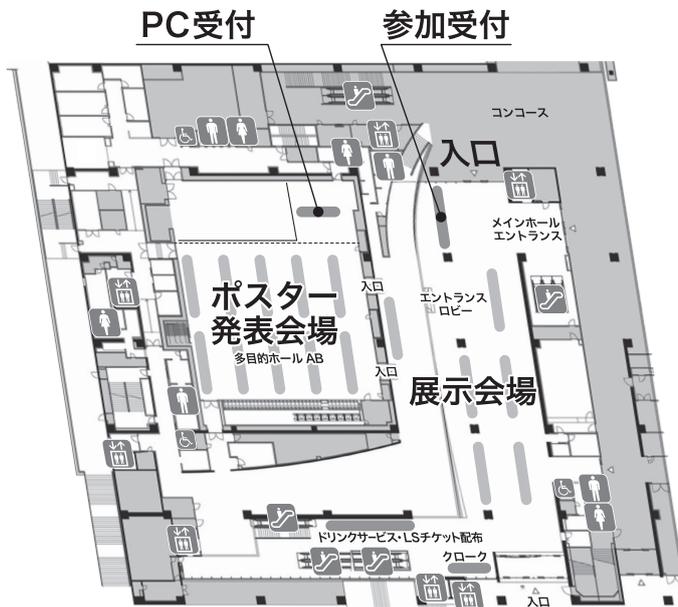
4F



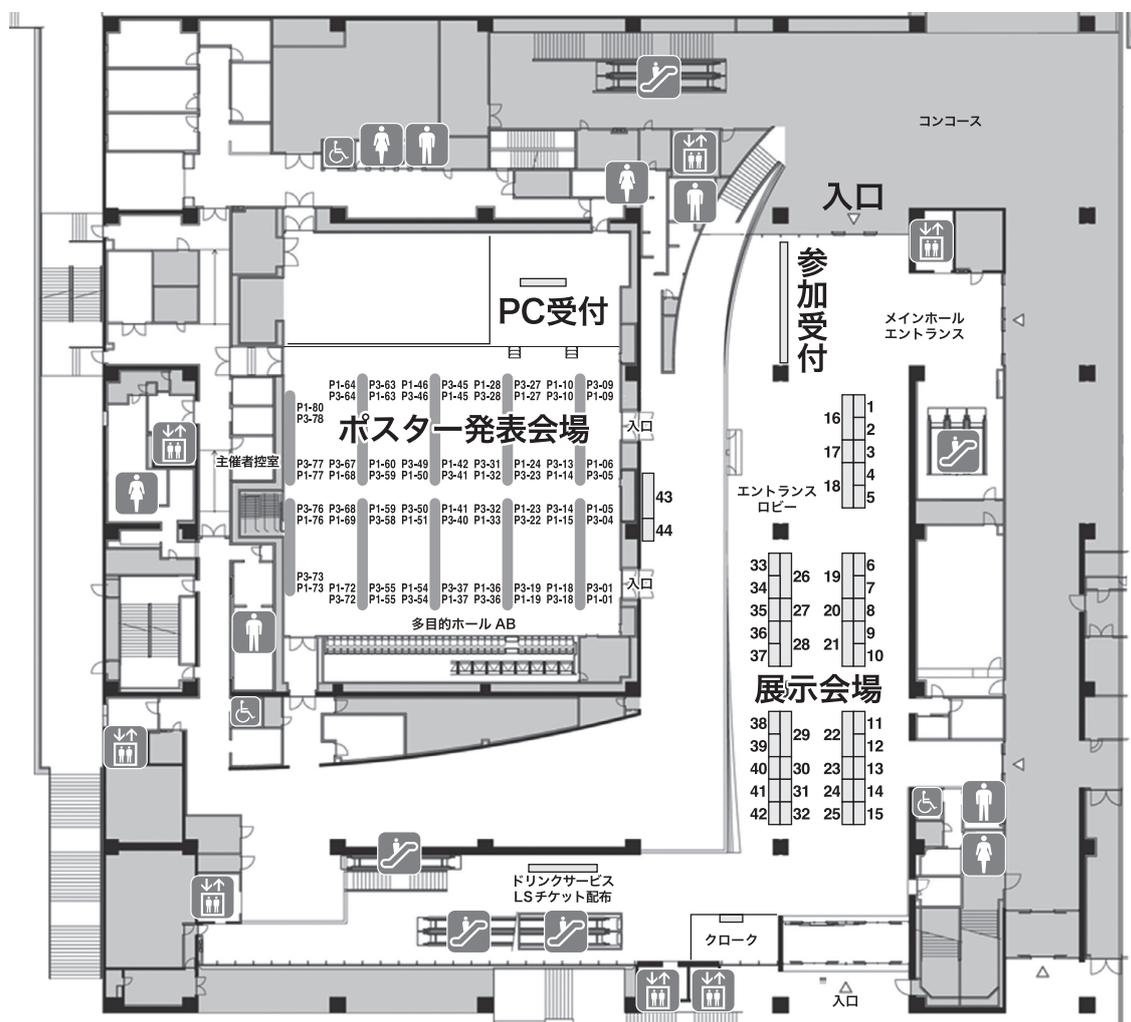
3F



2F



男性トイレ
 女性トイレ
 多目的トイレ
 エレベーター
 エスカレーター



展示出展社

小間番号	企業名
1	株パウレック
2	株堀場製作所
3	ブルカー・ジャパン(株)
4	株ユーロテクノ
5	株シンキー
6	株フクダ
7	カプスゲル・ジャパン(株)
8	積水メディカル(株)
9	ジャパンハイテック(株)
10	信越化学工業(株)
11	株日本サイエンスコア
12	シグマ紙業(株)
13	メトロームジャパン(株)
14	株アイビック・リサーチ
15	片山化学工業(株)

小間番号	企業名
16	サトーヘルスケア(株)・株マイクロ・テクニカ クオリカプス(株)大成化工(株)・藤森工業(株)
17	メルク(株)
18	日本分光(株)
19	日光ケミカルズ(株)
20	東京理化学器械(株)
21	ジャパンマシナリー(株)
22	三洋貿易(株)
23	(株)三和化学研究所
24	Axcelead Drug Discovery Partners 株
25	(株)ダイセル
26	クロダジャパン(株)
27	ポリプラスチックス(株)
28	日本アイリッヒ(株)
29	KMバイオロジクス(株)
30	アサヒクオリティードイノベーションズ(株)

小間番号	企業名
31	ユーロフィン分析科学研究所(株)
32	ネッパジーン(株)
33	(株)ケー・イー・シー
34	キコーテック(株)
35	(株)畑鐵工所
36	東芝ナノアナリシス(株)
37	(株)ネモト・サイエンス
38	凸版印刷(株)
39	株ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
40	SAS Institute Japan (株)
41	医化学創薬(株)
42	ロケットジャパン(株)
43	Blacktrace Japan (株)
44	スペクトリス(株) マルバーン・パナリティカル事業部

A series of horizontal dashed lines for writing.

■ 参加者へのお知らせ

1. 参加受付

場所：熊本城ホール 2F エントランスロビー

5月14日(木) 8:15～17:30

5月15日(金) 8:15～17:30

5月16日(土) 8:15～14:30

上記の受付開始時間より早く来られても入場できませんのでご注意ください。

2. 参加費関係

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

◆当日参加登録

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

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

注 1) 懇親会の事前申込者が多数の場合には、当日申込はできません。

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

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

◆事前登録済の方

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

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

3. 懇親会について

5月15日(金) 19:30 よりホテル日航熊本(〒860-8536 熊本市中心区上通町 2-1) 5F 阿蘇において懇親会を開催いたします。

4. ミキサーについて

5月14日(木) 18:30 より桜の馬場 城彩苑内「ぎんなん」(〒860-0008 熊本市中心区二の丸 1-1-2)においてミキサーを開催いたします。参加費は2,000 円です。

5. ランチョンセミナーについて

5月14日(木) 12:30～13:30 5セミナー

5月15日(金) 12:30～13:30 5セミナー

5月16日(土) 12:00～13:00 4セミナー

- 1) チケットは、セミナー開催当日の朝、受付開始時間より熊本城ホール 2F エントランスロビーの「ランチョンセミナーチケット引換所」にて先着順で引換いたします。
- 2) ランチョンセミナーチケット引換券は年会の事前登録済の方へは、参加証に同封し事前発送しています。当日の参加登録の方は手続き時にお渡しいたします。先に参加登録をお済ませください。

6. 日本薬剤師研修センター認定の受講シールの交付について

受講シールが必要な方は、熊本城ホール 2F エントランスロビーの「日本薬剤師研修センター受講シール配布」にて申請してください。

- 1) 参加証(ネームカード)をご提示ください。お渡し済みの印を捺印します。
- 2) 受講単位：3日間参加・9単位、2日間参加・6単位、1日参加・3単位となります。
- 3) 氏名、薬剤師免許番号を受講者名簿に記入いただく必要があります。

7. 会場運営等についてのお願い

- 1) 会場にお入りの際には、参加証がよく見えるように着用してください。参加証のない場合には、ご入場をお断りする場合がございますので、予めご了承ください。
- 2) 会場等での盗難について、年会事務局では責任を負いかねますので、各自の責任で十分にご注意ください。
- 3) 会場内での呼び出しは行いません。総合案内横の伝言板をご利用ください。
会期中の年会事務局への緊急連絡は090-2077-0064へお願いします。
- 4) 講演会場およびポスター会場での写真撮影・ビデオ録画・録音等をご遠慮ください。
- 5) 講演会場およびポスター会場では、携帯電話の電源をお切りになるかマナーモードにしてください。
- 6) 館内は全て禁煙です。指定場所で喫煙ください。

8. その他

◆クローク

熊本城ホール 2F エントランスロビーにクロークを設置いたします。貴重品はお預かりできませんので、予めご了承ください。

◆ドリンクサービス

熊本城ホール 2F エントランスロビーにドリンクコーナーを設けますので、ご利用ください。在庫がなくなった時点で、終了とさせていただきます。

◆新型コロナウイルス(COVID-19)対策に関して

会場内では必ずマスクを着用いただき、会場入口に設置している消毒液を使用してから各会場へ入場いただくようご協力願います。

発熱・咳・全身痛等の症状がある場合は、ご来場前に必ず医療機関にご連絡の上、指定された医療機関を受診されますようお願いいたします。

当日、体調にご不安のある方は、ご来場をお控えいただくようお願いいたします。

座長へのお知らせ

- 1)当日は、熊本城ホール 2F エントランスロビーの「座長・オーガナイザー受付」にて、受付をお願いいたします。
- 2)ご担当セッションの開始 15 分前までに次座長席にご着席ください。
- 3)それぞれ決められた時間進行を厳守ください。

一般演題の時間

- 一般演題(口演 A) 口演 12 分 + 質疑 3 分 計 15 分
一般演題(口演 B) 口演 6 分 + 質疑 2 分 計 8 分

最優秀発表者賞・審査員の先生方へのお知らせ

- 1)前もって送付する選考手順に従ってご審査ください。
- 2)審査にあたっては、特に発表者のプレゼンテーション能力及びディスカッション能力についてご審査ください。
- 3)審査用紙に必要事項をご記入の上、5月15日(金)12:30までに熊本城ホール 2F エントランスロビー受付に設置の投票箱にご提出ください。

演者へのお知らせ

■ 口頭発表者の皆様へ

◆発表方法について

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

会場をご利用いただけるパソコンは

- ・ OS : Windows10
- ・ アプリケーション…PowerPoint2010 以降
- ・ 動画ファイル…Windows Media Player で再生可能なデータ
- ・ フォント : PowerPoint 標準フォントのみをご使用ください。

(「MS・MSP 明朝」、「MS・MSP ゴシック」、「Times New Roman」、「Century」など)

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

注) Macintosh 版 PowerPoint での作成は、画像に支障をきたす可能性がありますので、ご遠慮ください。

注) Keynote は、使用できません。

注) iPad などのタブレット型 PC を使用しての発表はできません。

◆発表データ受付について

*「PC 受付」にて、発表データをまとめます。

- 1)当日は、熊本城ホール 2F シビックホール内「PC 受付」にて、データの確認ならびに提出をお願いいたします。

発表データは、USB メモリーまたは CD-R (RW は不可)に保存して、受付設置のパソコンにて正常に再生されることを確認いただき、提出ください。

- 2)発表データは、当日セッション開始時刻 60 分前までに「PC 受付」に提出ください。

(バックアップは必ずご持参ください)

- 3)プレゼンテーションの他にデータ (静止画・動画・グラフ等)をリンクさせている場合は、使用データもフォルダーと一緒に保存していただき事前に動作確認をお願いします。

- 4)音声データを用いた発表はできません。

- 5)データ提出の際のメディアには、当日講演に使用されるデータ以外は保存しないようにしてください。ファイル名は以下のようにしてください。

(例：講演番号 1-6-26 熊大花子さんの場合 → 1-6-26 熊大花子 .ppt(pptx))

◆持参のパソコン (Macintosh)を使用する場合

- 1)ご自身のパソコン (発表されるデータが問題なく再生できるパソコン)を当日セッション開始時刻 30 分前までに「PC 受付」までお持ちください。確認用の液晶モニターを用意しておりますので、本体の出力 (動作)確認を行ってください。
- 2)外部出力端子はミニ D-sub15 ピンです。この形状以外の変換ケーブルが必要な機種を使用の方は変換ケーブルをご持参ください。
- 3)スクリーンセーバー、ウイルスチェック、省電力設定を予め解除してください。

演者へのお知らせ

- 4) 音声データを用いた発表はできません。
- 5) 試写終了後、ご自身でパソコンおよび電源アダプターを発表会場のオペレーター席までお持ちください。
- 6) お持ち込みいただいたパソコンの誤作動によるトラブルについては、年会事務局では責任を負いかねます。バックアップデータを必ずご持参ください。

■ ポスター発表者の皆様へ

◆ 貼付・撤去について

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

発表日は1日目と3日目に分かれていますが、ポスターの途中貼り換えはありません。特別な事情のない限りは以下のスケジュールで貼付、撤去をおこなってください。

貼付：5月14日(木) 9:00～10:00 撤去：5月16日(土) 14:30～15:30

掲示用のピン、発表者用リボンは年会事務局で用意いたします。

撤去時間を過ぎてても残っているポスターは、年会事務局にて処分いたします。

◆ 示説について

ポスター発表は、以下に指定した60分間で示説をお願いします。

	奇数番号	偶数番号
5月14日(木) 発表の方	16:00～17:00	17:00～18:00
5月16日(土) 発表の方	9:15～10:15	10:15～11:15

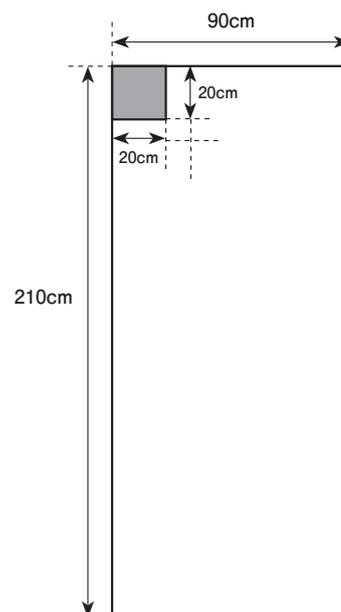
発表者は示説の時間帯、リボンを着用ください。

◆ 発表区画

ポスター掲示スペース：ヨコ90cm×タテ210cm

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

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



■ 発表題目、発表者変更について

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

歴代会長・年会長

歴代会長

	在任期間		氏名	所属機関 (当時)
初代	1985.10.1	～ 1987.6.30	永井 恒司	星薬科大学
2代	1987.7.1	～ 1988.6.30	松本 光雄	昭和薬科大学
3代	1988.7.1	～ 1989.6.30	小西 良士	帝國製薬株式会社
4代	1989.7.1	～ 1990.6.30	瀬崎 仁	京都大学
5代	1990.7.1	～ 1991.6.30	杉原 正泰	東京女子医科大学病院
6代	1991.7.1	～ 1992.6.30	仲井 由宣	千葉大学
7代	1992.7.1	～ 1993.6.30	安茂 寿夫	日本たばこ産業株式会社
8代	1993.7.1	～ 1994.6.30	矢田 登	広島大学
9代	1994.7.1	～ 1995.6.30	北澤 式文	慶應義塾大学病院
10代	1995.7.1	～ 1997.1.31	村西 昌三	京都薬科大学
11代	1997.2.1	～ 1998.1.31	戸口 始	武田薬品工業株式会社
12代	1998.2.1	～ 1999.1.31	岩鶴 素治	帝京大学
13代	1999.2.1	～ 2000.1.31	中島新一郎	山梨医科大学附属病院
14代	2000.2.1	～ 2002.1.31	木村聰城郎	岡山大学
15代	2002.2.1	～ 2004.1.31	杉山 雄一	東京大学
16代	2004.2.1	～ 2006.5.20	園部 尚	静岡県立大学
17代	2006.5.21	～ 2008.5.19	橋田 充	京都大学
18代	2008.5.20	～ 2010.5.31	岡田 弘晃	東京薬科大学
19代	2010.6.1	～ 2012.5.31	杉林 堅次	城西大学
20代	2012.6.1	～ 2014.5.31	原島 秀吉	北海道大学
21代	2014.6.1	～ 2016.5.31	山下 伸二	摂南大学
22代	2016.6.1	～ 2018.5.31	今井 輝子	熊本大学
23代	2018.6.1	～	竹内 洋文	岐阜薬科大学

歴代年会長

年会	開催日	所属区分	年会長 (年会組織委員長)	所属機関 (当時)	開催場所
設立総会	1985.10.1	大学	永井 恒司	星薬科大学	東京
第2年会	1986.9.25-26	大学	松本 光雄	昭和薬科大学	東京
第3年会	1987.9.28-30	企業	小西 良士	帝國製薬株式会社	東京
第4年会	1988.9.28-30	大学	瀬崎 仁	京都大学	福岡
第5年会	1989.9.26-28	病院	杉原 正泰	東京女子医科大学	東京
第6年会	1990.9.25-27	大学	仲井 由宣	千葉大学	千葉
第7年会	1991.9.25-27	企業	安茂 寿夫	日本たばこ産業株式会社	東京
第8年会	1992.9.24-26	大学	矢田 登	広島大学	広島
第9年会	1993.9.11-12	病院	北澤 式文	慶應義塾大学病院	東京
第10年会	1994.9.27-29	大学	村西 昌三	京都薬科大学	京都
第11年会	1995.9.11-13	企業	戸口 始	武田薬品工業株式会社	神戸
第12年会	1997.4.3-5	大学	岩鶴 素治	帝京大学	大宮
第13年会	1998.3.25-27	病院	中島新一郎	山梨医科大学附属病院	甲府
第14年会	1999.3.26-28	大学	木村聰城郎	岡山大学	岡山
第15年会 ^{*1}	2000.4.15-16	大学	杉山 雄一	東京大学	サンフランシスコ
第16年会	2001.3.22-24	企業	西村 憲治	三共株式会社	東京
第17年会	2002.3.29-31	大学	園部 尚	静岡県立大学	静岡
第18年会	2003.4.4-6	病院	乾 賢一	京都大学医学部附属病院	京都
第19年会 ^{*2}	2004.3.29-30	大学	橋田 充	京都大学	京都
第20年会	2005.3.25-27	企業	中上 博秋	第一製薬株式会社	東京
第21年会	2006.3.16-18	大学	辻 彰	金沢大学	金沢
第22年会	2007.5.21-23	病院	谷川原祐介	慶應義塾大学病院	さいたま
第23年会	2008.5.20-22	大学	原島 秀吉	北海道大学	札幌
第24年会	2009.5.21-23	企業	伊吹リン太	アステラス製薬株式会社	静岡
第25年会	2010.5.12-14	大学	際田 弘志	徳島大学	徳島
第26年会	2011.5.29-31	病院	安原 真人	東京医科歯科大学医学部附属病院	東京
第27年会	2012.5.24-26	大学	山下 伸二	摂南大学	神戸
第28年会	2013.5.23-25	企業	稲木 敏男	興和株式会社	名古屋
第29年会	2014.5.20-22	大学	杉林 堅次	城西大学	さいたま
第30年会	2015.5.21-23	病院	佐々木 均	長崎大学病院	長崎
第31年会	2016.5.19-21	大学	竹内 洋文	岐阜薬科大学	岐阜
第32年会	2017.5.11-13	企業	肥後 成人	久光製薬株式会社	さいたま
第33年会	2018.5.30-6.1	大学	並木 徳之	静岡県立大学	静岡
第34年会	2019.5.16-5.18	大学	細谷 健一	富山大学	富山

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

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

日程表 5月14日(木)

	第1会場 [4F メインホール]	第2会場 [3F 大会議室 A1]	第3会場 [3F 大会議室 A2]
9:00			
9:15-9:30	年会長講演 ●	座長：細谷 健一 講演：今井 輝子	
9:30-11:30	9:30-11:30 学術シンポジウム1 先制医療に貢献するセンシング技術 オーガナイザー：(柳井 薫雄・堀内 保秀) 山川 俊貴 杉原 宏和 荻野 淳 加藤健太郎	9:30-11:30 学術シンポジウム2 日本発DDS製剤維新 オーガナイザー：(石田 竜弘・菊池 寛) 高田 清人 兵頭 健治 矢部 義之 松田 貴邦	9:30-11:30 ラウンドテーブルセッション1 基礎と臨床をつなぐ経口剤開発の 最前線 オーガナイザー：(尾上 誠良・上林 敦) 真野 高司 安藤 秀一 上林 敦
11:30-12:15	11:30-12:15 代議員総会		
12:00			
13:00	別会場にて 「新理事会」 開催	12:30-13:30 ランチョンセミナー1-2 共催：第一三共(株)	12:30-13:30 ランチョンセミナー1-3 共催：アジレント・テクノロジー(株)
14:00	13:45-14:45 招待講演 1 糖鎖に基づくバイオナノテクノロジー 座長：奥 直人 講演：隅田 泰生		
15:00	14:55-15:55 招待講演 2 中分子創薬のすすめ：分子標的HLHペプチド を基盤とした新しい創薬モダリティの開発 座長：高倉 喜信 講演：藤井 郁雄		
16:00	16:00-18:00 学術シンポジウム 3 中分子・高分子医薬品創薬における 「薬剤学」への期待 オーガナイザー：(立川 正憲・伊藤 慎悟) 伊東 祐二 斯波真理子 木戸 康人	16:00-18:00 学術シンポジウム 4 点眼治療戦略 オーガナイザー：(中田 雄一郎・高島 由季) 森島 健司 細谷 健一 長井 紀章 佐々木 均	16:00-18:00 ラウンドテーブルセッション2 経口剤の生物学的同等性に及ぼす 食事の影響・BE試験ガイドラインの 改正にあたって オーガナイザー：(松井 一樹・山下 伸二) 栗林 亮佑 山下 伸二 松井 一樹
17:00			
18:00			
18:30-20:00	18:30-20:00 若手研究者向けミキサー(城彩苑 ぎんなん)		
19:00			

日程表 5月14日(木)

	第4会場 [3F 大会議室 A3]	第5会場 [3F 大会議室 A4]	第6会場 [3F 中会議室 B1・B2・B3]	ポスター発表会場 [2F シビックホール]
9:00				9:00-10:00 ポスター貼付
9:30-10:30	物理薬剤・製剤1 1-4-01~1-4-04 座長：川上 亘作	DDS1 1-5-01~1-5-04 座長：宇都口 直樹	吸収・分布1 1-6-01~1-6-04 座長：勝見 英正	10:00-16:00 ポスター自由閲覧
10:00				
10:30-11:30	物理薬剤・製剤2 1-4-05~1-4-08 座長：山本 浩充	DDS2 1-5-05~1-5-08 座長：大河原 賢一	吸収・分布2 1-6-05~1-6-08 座長：高島 由季	
11:00				
12:00				
12:30-13:30	ランチョンセミナー1-4 共催：ブルカージャパン(株)	ランチョンセミナー1-5 共催：サトーヘルスケア(株)・株式会社マイクロ・テクニカ クオリカプス(株)・大成化工(株)・藤森工業(株)	ランチョンセミナー1-6 共催：(株)新日本科学	
13:00				
13:45-14:45	物理薬剤・製剤3 1-4-09~1-4-12 座長：丹羽 敏幸	DDS3 1-5-09~1-5-12 座長：亀井 敬泰	代謝・排泄1/PK・PD1 1-6-09~1-6-12 座長：登美 斉俊	
14:00				
14:45-15:45	物理薬剤・製剤4 1-4-13~1-4-16 座長：米持 悦生	DDS4 1-5-13~1-5-16 座長：樋口 ゆり子	医療薬学1 1-6-13~1-6-16 座長：丸山 徹	
15:00				
16:00-17:00	物理薬剤・製剤5 1-4-17~1-4-20 座長：野口 修治	DDS5 1-5-17~1-5-20 座長：秋田 英万	医療薬学2 1-6-17~1-6-20 座長：加藤 将夫	16:00-17:00 ポスター示説 P1 奇数番号
16:00				
17:00-18:00	物理薬剤・製剤6 1-4-21~1-4-24 座長：尾上 誠良		医療薬学3 1-6-21~1-6-24 座長：永井 純也	17:00-18:00 ポスター示説 P1 偶数番号
17:00				
18:00				
18:30-20:00	18:30-20:00 若手研究者向けミキサー(城彩苑 ぎんなん)			
19:00				

日程表 5月15日(金)

	第1会場 [4F メインホール]	第2会場 [3F 大会議室 A1]	第3会場 [3F 大会議室 A2]
9:00		座長：山下 伸二 講演：Michael Leane	
9:15~9:55	基調講演 Adoption of the Manufacturing Classification System concept in the pharmaceutical industry	9:15~11:15 ラウンドテーブルセッション3 個別化医療の実現に向けた 核酸・遺伝子創薬への挑戦 オーガナイザー：(根岸 洋一・秋田 英万)	9:15-11:15 学生主催シンポジウム SNPEE2020 Diversity ~薬剤学の色々な 『か・た・ち』を学ぼう~ 実行委員長：(福田 光良)
10:00	10:00-12:00 年会企画シンポジウム1 Manufacturing Classification System (MCS) を活用した 効率的製剤開発 オーガナイザー：(深水 啓朗・本山 敬一)	秋田 英万 堀 真一郎 根岸 洋一	実行委員長：(福田 光良) 藏野 匠 浅井 藍人 新居 輝樹 高山 幸也 安河内 冨
11:00	Abina Crean 伊吹リン太 鈴木 博文 岩尾 康範		
12:00			
13:00		12:30-13:30 ランチョンセミナー2-2 共催：大鵬薬品工業(株)	12:30-13:30 ランチョンセミナー2-3 共催：(株)堀場製作所
14:00	13:50-14:05 新会長講演	会長引継ぎセレモニー	
	14:05-14:45 授賞式		
15:00	14:45-15:15 日本薬剤学会賞受賞講演	座長：寺崎 哲也 講演：細谷 健一	
16:00	15:15-16:15 特別講演 人生100年時代の医療・介護 -高齢化の進展と疾患の性質変化を踏まえて- 座長：今井 輝子 講演：江崎 禎英		
17:00	16:30-18:30 年会企画シンポジウム 2 健康長寿社会の実現に貢献する 先進医薬研究 オーガナイザー：(小柳 悟・渡邊 博志)	16:30-18:30 特別企画シンポジウム 日本薬剤学会・日本医療薬学会合同シンポジウム： 医療現場におけるバイオ高分子医薬品 への期待と課題、これに応える製剤技術 オーガナイザー：(山下 富義・崔 吉道)	16:30-18:30 ラウンドテーブルセッション4 エクソソームを利用した DDS開発の現状、課題と 将来展望について考える オーガナイザー：(勝見 英正・石原 比呂之)
18:00	三浦 恭子 芝 大 堀口 道子 大戸 茂弘	米澤 淳 須藤 浩孝 成田さわな 野内 俊伸	高倉 喜信 井上 貴雄
19:00			
19:30-21:30	懇親会(ホテル日航熊本)		

日程表 5月15日(金)

	第4会場 [3F 大会議室 A3]	第5会場 [3F 大会議室 A4]	第6会場 [3F 中会議室 B1・B2・B3]	ポスター発表会場 [2F シビックホール]
9:00				9:00-18:30 ポスター自由閲覧
9:15-10:15	物理薬剤・製剤7 2-4-01~2-4-04 座長：内田 享弘	DDS6 2-5-01~2-5-04 座長：鈴木 亮	9:15-10:11 吸収・分布3/代謝・排泄2/医療薬学4 2-6-01~2-6-07 座長：井上 勝央	
10:00				
10:15-11:15	物理薬剤・製剤8 2-4-05~2-4-08 座長：東 顕二郎	DDS7 2-5-05~2-5-08 座長：小暮 健太郎	10:15-11:15 代謝・排泄3/PK・PD2/医療薬学5 2-6-08~2-6-11 座長：宮内 正二	
11:00				
11:15-12:15	物理薬剤・製剤9 2-4-09~2-4-12 座長：戸塚 裕一	DDS8 2-5-09~2-5-12 座長：紙谷 浩之	11:15-12:15 吸収・分布4 2-6-12~2-6-15 座長：前田 和哉	
12:00				
12:30-13:30	ランチョンセミナー2-4 共催：富士カプセル(株)	ランチョンセミナー2-5 共催：フロイント産業(株)	ランチョンセミナー2-6 共催：カプスゲル・ジャパン(株)	
13:00				
14:00				
15:00				
16:00				
16:30-17:30	物理薬剤・製剤10 2-4-13~2-4-16 座長：田原 耕平	DDS9 2-5-13~2-5-16 座長：道中 康也	16:30-17:30 吸収・分布5 2-6-16~2-6-19 座長：藤田 卓也	
17:00				
17:30-18:30	物理薬剤・製剤11 2-4-17~2-4-20 座長：近藤 啓	DDS10 2-5-17~2-5-20 座長：金沢 貴憲		
18:00				
19:00				
19:30-21:30	懇親会(ホテル日航熊本)			

日程表 5月16日(土)

	第1会場 [4F メインホール]	第2会場 [3F 大会議室 A1]	第3会場 [3F 大会議室 A2]
9:00			
9:15-9:35	日本薬学会奨励賞受賞講演 座長：武田真莉子 講演：亀井 敬泰	9:15-11:35 薬学教育シンポジウム 新制度薬学教育課程とそこから輩 出された薬剤師に望むこと～世の 中の声は如何に～ オーガナイザー：(丁野 純男・檜垣 和孝)	9:15-11:15 ラウンドテーブルセッション5 バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術 の最前線 オーガナイザー：(伴野 拓巳・星 裕太郎)
9:35-9:55	日本薬学会奨励賞受賞講演 座長：原島 秀吉 講演：畠山 浩人		福岡 秀規 近藤 昌夫 佐久間信至
10:00	9:55-10:15 日本薬学会奨励賞受賞講演 座長：今井 輝子 講演：東 大志		
10:15-10:35	旭化成創剤開発技術賞受賞講演 座長：尾上 誠良 講演：上林 敦		
10:35-10:55	旭化成創剤研究奨励賞受賞講演 座長：米持 悦生 講演：古石 誉之	土岐 浩介 篠原久仁子 狭間 研至 鈴木 信行 小倉 岳治 関 智宏	
11:00	10:55-11:25 永井記念国際女性科学者賞受賞講演 座長：伊藤 清美 講演：武田真莉子		
	11:25-11:55 タケル・アヤ・ヒグチ記念栄誉講演受賞講演 座長：尾関 哲也 講演：Arto Urtti		
12:00		12:00-13:00 ランチョンセミナー3-2 共催：日光ケミカルズ(株)	12:00-13:00 ランチョンセミナー 3-3 共催：アシュランド・ジャパン(株)
13:00			
14:00	13:15-15:15 学術シンポジウム5 新技術による薬剤学維新2020 オーガナイザー：(川上 茂・東 大志) 亀井謙一郎 小出 裕之 山吉 麻子 鈴木 淳史 東 大志	13:15-15:45 医薬品包装シンポジウム 医薬品包装の新たな潮流と将来展望 ～薬機法改正,環境保護,デジタル技術～ オーガナイザー：(安東 幸弘) 土屋 文人 小濱 博信 志村 健二	13:15-15:15 ラウンドテーブルセッション6 薬物相互作用マネジメントのため のトランスレーショナル及びリパー ランスレーショナル・リサーチ オーガナイザー：(内田 信也・米澤 淳) 座長：(内田 信也・前田 和哉) 工藤 敏之 齋藤 素子 木村 丈司
15:00			
16:00			
17:00			
18:00			
19:00			

日程表 5月16日(土)

	第4会場 [3F 大会議室 A3]	第5会場 [3F 大会議室 A4]	第6会場 [3F 中会議室 B1・B2・B3]	ポスター発表会場 [2F シビックホール]
9:00				
				9:15-10:15 ポスター示説 P3 奇数番号
10:00	9:45-10:25 物理薬剤・製剤12 3-4-01~3-4-05 座長：大貫 義則	9:45-10:25 DDS11 3-5-01~3-5-05 座長：根岸 洋一	9:45-10:39 吸収・分布6/医療薬学6 3-6-01~3-6-05 座長：山崎 啓之	
				10:15-11:15 ポスター示説 P3 偶数番号
11:00				
				11:15-14:30 ポスター自由閲覧
12:00	12:00-13:00 ランチョンセミナー3-4 共催：(株)フクダ	12:00-13:00 薬剤学関連教員会議	12:00-13:00 ランチョンセミナー 3-6 共催：日本アイリッヒ(株)	
13:00				
	13:15-13:47 物理薬剤・製剤13 3-4-06~3-4-09 座長：岩尾 康範	13:15-14:03 DDS12 3-5-06~3-5-11 座長：異島 優	13:15-14:15 吸収・分布7 3-6-06~3-6-09 座長：西田 孝洋	
14:00	13:50-14:50 物理薬剤・製剤14 3-4-10~3-4-13 座長：森部 久仁一			
15:00				14:30-15:30 ポスター撤去
16:00				
17:00				
18:00				
19:00				

年会長講演

5月14日(木) 9:15~9:30 第1会場

座長：細谷 健一(富山大学)

薬剤学 令和維新

今井 輝子

(熊本大学 薬学部)

特別講演

5月15日(金) 15:15~16:15 第1会場

座長：今井 輝子(熊本大学)

人生100年時代の医療・介護
—高齢化の進展と疾患の性質変化を踏まえて—

江崎 禎英

(経済産業省 商務・サービスグループ(兼)内閣官房健康・医療戦略室)

招待講演1

5月14日(木) 13:45~14:45 第1会場

座長：奥 直人(帝京大学)

糖鎖に基づくバイオナノテクノロジー

隅田 泰生^{1,2}

(¹鹿児島大学、²株式会社スティックスバイオテック)

招待講演2

5月14日(木) 14:55~15:55 第1会場

座長：高倉 喜信(京都大学)

中分子創薬のすすめ：
分子標的HLHペプチドを基盤とした新しい創薬モダリティの開発

藤井 郁雄

(大阪府立大学大学院 理学系研究科)

基調講演

5月15日(金) 9:15~9:55 第1会場

座長：山下 伸二(摂南大学)

Adoption of the Manufacturing Classification System concept in the
pharmaceutical industry

Michael Leane

(Bristol-Myers Squibb)

日本薬剤学会賞受賞講演

5月15日(金) 14:45~15:15 第1会場

座長：寺崎 哲也(東北大学)

血液網膜関門機能と薬物網膜移行に関する生物薬剤学的研究

細谷 健一

(富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬剤学研究室)

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

5月16日(土) 9:15~9:35 第1会場

座長：武田 真莉子(神戸学院大学)

精神神経疾患治療に寄与するバイオ医薬の脳内送達法の開発

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)

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

5月16日(土) 9:35~9:55 第1会場

座長：原島 秀吉(北海道大学)

薬剤学を基盤としたDDS・抗体医薬のがん治療に関する研究

畠山 浩人

(千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室)

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

5月16日(土) 9:55~10:15 第1会場

座長：今井 輝子(熊本大学)

シクロデキストリンを用いた超分子アクセサリーの設計と製剤素材への有効利用

東 大志^{1,2}

(¹熊本大学大学院 先端機構、²熊本大学大学院 生命科学部)

タケル・アヤ・ヒグチ記念荣誉講演受賞講演

5月16日(土) 11:25~11:55 第1会場

座長：尾関 哲也(名古屋市立大学)

Melanin Binding as Potential Approach for Targeted Ocular Drug Delivery

Arto Urtti^{1,2,3}

(¹School of Pharmacy, University of Eastern Finland, ²Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, ³Institute of Chemistry, St. Petersburg State University)

日本薬剤学会永井記念国際女性科学者賞受賞講演

5月16日(土) 10:55～11:25 第1会場

座長：伊藤 清美(武蔵野大学)

医療に貢献する優れたバイオ医薬送達システム創製を目指して

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)

日本薬剤学会旭化成創剤開発技術賞受賞講演

5月16日(土) 10:15～10:35 第1会場

座長：尾上 誠良(静岡県立大学)

高機能製剤開発の基盤となる経口吸収予測研究

上林 敦

(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

日本薬剤学会旭化成創剤研究奨励賞受賞講演

5月16日(土) 10:35～10:55 第1会場

座長：米持 悦生(星薬科大学)

分子複合体化による医薬品物性向上ならびに経皮吸収製剤への応用

古石 誉之

(星薬科大学 薬学部 薬品物理化学研究室)

特別企画シンポジウム 日本薬学会・日本医療薬学会合同シンポジウム
「医療現場におけるバイオ高分子医薬品への期待と課題、これに応える製剤技術」

後援：一般社団法人日本医療薬学会

5月15日(金) 16:30～18:30 第2会場

オーガナイザー：山下 富義(京都大学)
崔 吉道(金沢大学)

抗体医薬品のTDMを活用した個別化医療の実現

米澤 淳^{1,2}

(¹京都大学大学院 薬学研究科、²京都大学医学部附属病院 薬剤部)

バイオ医薬品開発上の課題 – 残液量低減と使用性向上など –

須藤 浩孝

(アステラス製薬(株) 製薬技術本部 製剤研究所 プロセス設計研究室)

バイオ医薬品の治験実施における現状

○成田 さわな¹、上田 泰子¹、伊藤 祐子¹、川瀬 美紀¹、城野 博史^{1,3}、
松岡 雅雄^{2,3}、齋藤 秀之¹

(¹熊本大学病院 薬剤部、²熊本大学病院 血液内科、³熊本大学病院 臨床試験支援センター)

バイオ医薬品の物流と品質保証

野内 俊伸

(KMバイオリジクス株式会社)

年会企画シンポジウム 1「Manufacturing Classification System (MCS) を活用した効率的製剤開発」

5月15日(金) 10:00~12:00 第1会場

オーガナイザー：深水 啓朗 (明治薬科大学)
 本山 敬一 (熊本大学)

Manufacturing Classification System: Applications to pharmaceutical development

○Abina Crean¹、Michael Leane²

(¹Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Ltd, Moreton, UK、²SSPC Pharmaceutical Research Centre, School of Pharmacy, University College Cork, Ireland)

本邦における Manufacturing Classification System (MCS) 活用のポイント

伊吹 リン太
(立命館大学 総合科学技術研究機構)

MCSに対する製薬協の取り組み

鈴木 博文
(バイエル薬品株式会社 研究開発本部 薬事部)

Manufacturing Classification System (MCS) に対する今後の期待

岩尾 康範
(武田薬品工業株式会社)

年会企画シンポジウム 2「健康長寿社会の実現に貢献する先進医薬研究」

5月15日(金) 16:30~18:30 第1会場

オーガナイザー：小柳 悟 (九州大学)
 渡邊 博志 (熊本大学)

最長寿齧歯類ハダカデバネズミがもつ抗老化・発がん抑制機構の探求

三浦 恭子
(熊本大学大学院 先端機構/大学院 生命科学研究部)

「日本実験棟「きぼう」/国際宇宙ステーション (ISS)」マウスミッション

芝 大
(宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門 きぼう利用センター)

健康長寿社会の実現に向けた癌の遺伝子治療戦略

堀口 道子
(山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 薬学科 薬剤学・製剤学分野 堀口研究室)

生体リズムを基盤にした時間創薬・育薬・健康科学

大戸 茂弘
(九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学)

学術シンポジウム 1「先制医療に貢献するセンシング技術」

5月14日(木) 9:30~11:30 第1会場

オーガナイザー：柳井 薫雄(武田薬品工業(株))
堀内 保秀(東レ(株))

ウェアラブル機器と機械学習技術によるてんかん発作の予知

○山川 俊貴¹、藤原 幸一²、宮島 美穂³

(¹熊本大学大学院 先端科学研究部、²名古屋大学大学院 工学研究科、
³東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科)

着衣型ウェアラブルデバイス “hitoe[®]”

杉原 宏和

(東レ株式会社 ライフイノベーション事業戦略推進室)

生体センシング技術とITで広がる先制医療の可能性

荻野 淳

(アステラス製薬株式会社 Rx+事業創成部)

センシング技術とITを用いた医療機器の審査は何が特殊か？

加藤 健太郎

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

学術シンポジウム 2「日本発DDS製剤維新」

5月14日(木) 9:30~11:30 第2会場

オーガナイザー：石田 竜弘(徳島大学)
菊池 寛((株)LTTバイオフーマ)

富士フィルムのリポソーム製剤における臨床開発への取り組み

高田 清人

(富士フィルム株式会社 医薬品事業部)

エーザイにおけるリポソーム製剤とLNP製剤の開発

兵頭 健治

(エーザイ株式会社)

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) の非臨床薬物動態

矢部 義之

(第一三共株式会社 薬物動態研究所)

アリピプラゾール持続性注射剤の製品化

松田 貴邦

(大塚製薬株式会社 製剤研究所)

学術シンポジウム 3「中分子・高分子医薬品創薬における「薬剤学」への期待」

5月14日(木) 16:00~18:00 第1会場

オーガナイザー：立川 正憲(徳島大学)
伊藤 慎悟(熊本大学)

IgG-Fc特異的親和性ペプチドを用いた抗体の部位特異的修飾法の開発と医薬品・診断薬への応用

伊東 祐二
(鹿児島大学大学院 理工学研究科)

原発性高カイクロミクロン血症を対象とした、核酸医薬の開発

○斯波 真理子¹、和田 郁人¹、山本 剛史²
(¹国立循環器病研究センター研究所、²長崎大学大学院)

環状ペプチド創薬で直面する薬物トランスポーターの重要性

木戸 康人
(塩野義製薬(株))

学術シンポジウム 4「点眼治療戦略」

5月14日(木) 16:00~18:00 第2会場

オーガナイザー：中田 雄一郎(大阪大谷大学)
高島 由季(東京薬科大学)

眼科に関する治療・薬剤開発の最近の動向

森島 健司
(参天製薬株式会社)

眼科製剤を考えるための薬物動態：眼内薬物動態に関わるトランスポーター

○細谷 健一、赤沼 伸乙、久保 義行
(富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬剤学研究室)

点眼薬開発を支える基礎研究：安全性及び有用性の改善とその評価ツール

長井 紀章
(近畿大学 薬学部)

医療現場における眼科製剤の課題

佐々木 均
(長崎大学病院 薬剤部)

学術シンポジウム 5「新技術による薬剤学維新2020」

5月16日(土) 13:15~15:15 第1会場

オーガナイザー：川上 茂(長崎大学)
東 大志(熊本大学)

マイクロ・ナノ工学による生体システム再構築への挑戦

亀井 謙一郎

(京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点)

標的分子を吸着してその機能を中和する合成高分子ナノ粒子「プラスチック抗体」開発

○小出 裕之¹、星野 友²、三浦 佳子²、シェア ケネス³、奥 直人¹、
浅井 知浩¹

(¹静岡県立大学 薬学部 医薬生命化学教室、²九州大学 工学研究院 化学部門、
³カリフォルニア大学アーバイン校 化学科)

エクソソームをハイジャックする抗体結合型核酸医薬

山吉 麻子^{1,2}

(¹長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科(薬学系)、²JST・さきがけ)

ダイレクトリプログラミングによる機能性肝細胞の作出

鈴木 淳史

(九州大学 生体防御医学研究所 器官発生再生学分野)

超分子の動的特性を活用した製剤素材の開発と製剤維新への挑戦

○東 大志^{1,2}、古後 徹也²、歌津 康生²、小野寺 理沙子²、本山 敬一²

(¹熊本大学大学院 先端機構、²熊本大学大学院 生命科学研究部)

ラウンドテーブルセッション 1「基礎と臨床をつなぐ経口剤開発の最前線」

5月14日(木) 9:30~11:30 第3会場

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

経口吸収のモデリング、シミュレーション、そして予測

真野 高司

(小野薬品工業株式会社 CMC・生産本部 CMC企画部 製品開発室)

臨床研究への製剤設計戦略

安藤 秀一^{1,2}

(¹第一三共(株) 製剤技術研究所、²現・第一三共バイオテック(株) 技術部)

創薬と臨床開発・製剤開発をリンクする生物薬剤学研究

上林 敦

(アステラス製薬株式会社 製剤研究所)

ラウンドテーブルセッション 2「経口剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響：BE試験ガイドラインの改正にあたって」

5月14日(木) 16:00~18:00 第3会場

オーガナイザー：松井 一樹 (沢井製薬 (株))
山下 伸二 (摂南大学)

経口固形製剤の生物学的同等性試験における絶食及び食後条件に関するガイドライン改正

栗林 亮佑

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部)

経口固形製剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響：製剤間差の検出力に関する考察

○山下 伸二、高木 敏英

(摂南大学 薬学部 薬剤学研究室)

即放性製剤の食後BE試験で考慮すべき事項 (後発医薬品開発の観点から)

○松井 一樹、山根 美樹

(沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ)

ラウンドテーブルセッション 3「個別化医療の実現に向けた核酸・遺伝子創薬への挑戦」

5月15日(金) 9:15～11:15 第2会場

オーガナイザー：根岸 洋一(東京薬科大学)
秋田 英万(千葉大学)

環境応答性脂質様材料を基盤としたmRNA導入技術の開発

○秋田 英万、田中 浩揮
(千葉大学大学院 薬学研究院)

化学修飾核酸を用いた遺伝子発現制御アプローチ

堀 真一郎
(塩野義製薬株式会社 創薬化学研究所 中分子創薬部門)

希少疾患を対象とした個別化(プレジジョン)核酸・遺伝子医療の現状と課題

根岸 洋一
(東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室)

ラウンドテーブルセッション 4「エクソソームを利用したDDS開発の現状、課題と将来展望について考える」

5月15日(金) 16:30～18:30 第3会場

オーガナイザー：勝見 英正(京都薬科大学)
石原 比呂之(エーザイ(株))

DDS応用を目指したエクソソームの標識技術開発と体内動態解析

高倉 喜信
(京都大学大学院 薬学研究科)

核酸医薬品の開発動向とDDS

井上 貴雄
(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部)

ラウンドテーブルセッション 5「バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の最前線」

5月16日(土) 9:15～11:15 第3会場

オーガナイザー：伴野 拓巳(摂南大学)
星 裕太郎(小野薬品工業(株))

経粘膜吸収促進技術が臨床にもたらすインパクト ～糖尿病・内分泌内科医の立場から～

福岡 秀規
(神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科)

吸収促進技術のイノベーション・レギュレーション・コミュニケーション

近藤 昌夫
(大阪大学大学院 薬学研究科 附属創薬センター 医薬品・医療機器規制科学)

膜透過ペプチド固定化ヒアルロン酸を用いたバイオ医薬の経粘膜吸収促進

○佐久間 信至、伴野 拓巳
(摂南大学 薬学部)

5月16日(土) 13:15~15:15 第3会場

オーガナイザー：内田 信也(静岡県立大学)

米澤 淳(京都大学)

座長：内田 信也(静岡県立大学)

前田 和哉(東京大学)

薬物相互作用マネジメントのための生理学的薬物速度論モデル解析の活用

○工藤 敏之、伊藤 清美

(武蔵野大学 薬学部 薬物動態学研究室)

医薬品の適正使用のための薬物相互作用マネジメント

-新記載要領改定に伴う企業の取り組みを例に-

齋藤 素子

(第一三共株式会社 安全管理推進部 PV情報管理グループ)

臨床現場における薬物相互作用エビデンスの活用と課題

木村 丈司

(神戸大学医学部附属病院 薬剤部)

5月16日(土) 9:15～11:35 第2会場

オーガナイザー：丁野 純男(北海道科学大学)
檜垣 和孝(岡山大学)

病院薬剤師の立場から6年制薬剤師に望むこと

土岐 浩介^{1,2}

(¹筑波大学附属病院 薬剤部、²筑波大学 医学医療系 臨床薬剤学)

薬剤師教育の原点を見つめる在宅実習教育

～改定モデルコアカリキュラムによる薬局実習で、次世代の薬剤師を育てよう！～

篠原 久仁子

(フローラ薬局&恵比寿ファーマシー)

地域包括ケアシステムにおける薬剤師の役割

狭間 研至^{1,2}

(¹ファルメディコ株式会社、²一般社団法人日本在宅薬学会)

次世代薬剤師へ望むこと～患者の声を医療に活かす～

鈴木 信行

(患医ねっと)

製薬企業が期待する薬学研究者と薬学教育

小倉 岳治

(沢井製薬株式会社)

6+4新制度薬学教育を受けた者としての、教育への抱負

関 智宏

(城西大学 薬学部 薬剤学研究室)

5月16日(土) 13:15～15:45 第2会場

オーガナイザー：安東 幸弘 (第一三共 (株))

改正薬機法が医薬品包装に及ぼす影響

土屋 文人

(一般社団法人 医薬品安全使用調査研究機構 設立準備室)

環境負荷に対応した包装材料の開発状況と採用事例

小濱 博信

(株式会社カナエ)

医薬品製造におけるIT/IoT/AIの活用事例

志村 健二

(ビジネスエンジニアリング株式会社)

5月15日(金) 9:15～11:15 第3会場

実行委員長：福田 光良(日本大学)

細胞膜透過性ペプチド修飾高分子ミセルの経鼻投与による脊髄への薬物/中分子の非侵襲的デリバリーと筋萎縮性側索硬化症治療への応用

○藏野 匠¹、金沢 貴憲^{2,3}、鈴木 豊史^{1,3}

(¹日本大学大学院 薬学研究科、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学 薬学部)

小児用剤形を指向した易服用性キセロゲル小球製剤の開発と嚥下性能の*in vitro*評価

○浅井 藍人¹、澤田 真侑²、近藤 啓太²、丹羽 敏幸²

(¹名城大学大学院 薬学研究科、²名城大学 薬学部)

DDS技術を組み込んだがん浸潤・転移を再現するための細胞培養法の創出～再生医療への薬学分野の1つの貢献～

○新居 輝樹^{1,2}、牧野 公子²、田畑 泰彦¹

(¹京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 生体材料学分野、²東京理科大学 薬学研究科)

細胞表面修飾法を利用した抗がん剤搭載間葉系幹細胞の開発とがん治療への応用

○高山 幸也、草森 浩輔、辻村 真里、西川 元也

(東京理科大学大学院 薬学研究科 生物薬剤学研究室)

時間薬学的アプローチによる神経障害性疼痛に対する鎮痛化合物の探索と新規治療戦略の構築

○安河内 冨¹、楠瀬 直喜³、山内 智暁¹、小俣 裕司¹、鶴田 朗人¹、
松永 直哉^{1,2}、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

(¹九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野、

²九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野、

³山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 生薬学教室)

ランチョンセミナー 1-2

共催：第一三共(株)

5月14日(木) 12:30~13:30 第2会場

座長：陣上 祥子(熊本赤十字病院 薬剤部)

患者に寄り添う薬

柴田 啓智
(済生会熊本病院 薬剤部)

心房細動をあらためて理解する

平井 信孝
(熊本地域医療センター 循環器内科)

ランチョンセミナー 1-3

共催：アジレント・テクノロジー(株)

5月14日(木) 12:30~13:30 第3会場

座長：中村 嘉告也(ジャパンマシナリー株式会社)

革新的な分光光度計による錠剤の評価方法のご紹介

~LDIRケミカルイメージングによる錠剤含有成分の分布、結晶多形等の評価と透過型ラマン分光光度計による定量評価

○親泊 安基¹、○中村 嘉告也²
(¹アジレント・テクノロジー株式会社、²ジャパンマシナリー株式会社)

ランチョンセミナー 1-4

共催：ブルカー・ジャパン(株)

5月14日(木) 12:30~13:30 第4会場

X線回折と3次元X線顕微鏡を用いた医薬品材料分析の最前線

~創薬から品質管理までの結晶多形判別および錠剤の非破壊内部構造解析~

○山田 尚、○葛原 清和
(ブルカー・ジャパン株式会社 X線事業部)

ランチョンセミナー 1-5

共催：サトーヘルスケア(株)・(株)マイクロ・テクニカ・クオリカプス(株)・大成化工(株)・藤森工業(株)

5月14日(木) 12:30~13:30 第5会場

座長：柴崎 誠(株式会社マイクロ・テクニカ)

医薬品のサプライチェーンをRFIDタグでつなぐ

○須賀 広道¹、○堀田 泰治²、○久保田 洋³、○葛生 仁⁴

(¹サトーヘルスケア株式会社 PSシステムマネジメントグループ、

²大成化工株式会社 開発技術本部・メディカル本部、³藤森工業株式会社 西日本包装営業課、

⁴株式会社マイクロ・テクニカ 代表取締役社長)

ランチョンセミナー 1-6

共催：(株)新日本科学

5月14日(木) 12:30~13:30 第6会場

経鼻製剤に関する最新の製品技術情報と当社の関連技術概要

○治田 俊志、○園田 陽
(株式会社新日本科学 TRカンパニー)

ランチョンセミナー 2-2

共催：大鵬薬品工業(株)

5月15日(金) 12:30~13:30 第2会場

座長：馬場 秀夫(熊本大学大学院 生命科学研究部 消化器外科学講座)

トリフルリジン・チピラシルによる治療効果の基礎・臨床での評価

北尾 洋之

(九州大学 薬学研究院 抗がん剤育薬共同研究部門)

ランチョンセミナー 2-3

共催：(株)堀場製作所

5月15日(金) 12:30~13:30 第3会場

座長：林 絹美(株式会社堀場製作所 グローバル本部 マーケティングコミュニケーション部)

製剤研究/プロセスへの光学技術の応用

森村 皓之

(株式会社堀場製作所 開発本部 先行開発センター)

ランチョンセミナー 2-4

共催：富士カプセル(株)

5月15日(金) 12:30~13:30 第4会場

経口放出制御製剤技術の最近の動向

近藤 啓

(静岡県立大学 薬学部薬学科)

ランチョンセミナー 2-5

共催：フロイント産業(株)

5月15日(金) 12:30~13:30 第5会場

座長：海老澤 豊(フロイント産業株式会社 技術開発研究所)

製薬業界の世界市場における封じ込め装置とスペックの動向

Frizzell Jamie

(Freund-Vector Corporation)

卓上型試験機LAB Microシリーズの紹介

中村 卓也

(フロイント産業株式会社 技術開発研究所)

ランチョンセミナー 2-6

共催：カプセル・ジャパン(株)

5月15日(金) 12:30~13:30 第6会場

原薬から製剤までの一貫した受託製造開発サービス及びハードカプセル技術
-ワンストップショップの利点-

○藤原 秀安、○早川 道也

(Lonza Pharma & Biotech)

ランチョンセミナー 3-2

共催：日光ケミカルズ(株)

5月16日(土) 12:00~13:00 第2会場

血管を標的とした免疫療法 ~がん、関節リウマチ、肥満~

宇都口 直樹
(昭和薬科大学)

ランチョンセミナー 3-3

共催：アシュランド・ジャパン(株)

5月16日(土) 12:00~13:00 第3会場

Overcoming Formulation and Process Challenges by Rational Selection of Functional Excipients

○Vivian Yunxia Bi¹、Yuji Shimizu²、Koji Yamamoto²、Thomas Durig¹
(¹Ashland Specialty Ingredients G.P.、²Ashland Japan Ltd.)

ランチョンセミナー 3-4

共催：(株)フクダ

5月16日(土) 12:00~13:00 第4会場

座長：村田 兼一(株式会社フクダ 医薬品等包装向けプロジェクト)

漏れ試験の指標を用いた医薬品包装の完全性評価とエアリークテスト装置

樋口 泰彦
(株式会社フクダ 医薬品等包装向けプロジェクト)

ランチョンセミナー 3-6

共催：日本アイリッヒ(株)

5月16日(土) 12:00~13:00 第6会場

座長：木下 正直(日本アイリッヒ株式会社 Sales Unit)

自動生産が可能な革新的高速攪拌混合造粒機“Eirich CleanLine”

○中村 俊之、○大城 啓維
(日本アイリッヒ株式会社 Sales Unit Process Group)

一般演題(口演) 5月14日(木)

[1-4] 物理薬剤・製剤1

5月14日(木) 9:30~10:30 第4会場

座長：川上 亘作(国立研究開発法人物質・材料研究機構)

- 1-4-01* BIND法による滑沢剤が臼内壁の粉末付着性に与える影響の評価
○齋藤 慎一¹、長村 崇史¹、山下 計成¹、谷野 忠嗣¹、尾上 誠良²
(¹沢井製薬株式会社、²静岡県立大学 薬剤学分野)
- 1-4-02* Kohonenの自己組織化マップを利用した直打用D-マンニトールの粉体物性評価および錠剤物性への影響
○浦田 愛理¹、岡田 康太郎¹、林 祥弘²、熊田 俊吾²、大貫 義則¹
(¹富山大学 薬学部 製剤設計学講座、²日医工)
- 1-4-03 非加熱式3Dプリンターを用いた混練物によるOD錠の設計と評価
○大泉 風沙、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)
- 1-4-04* Evaluation of dry powder inhaler formulations with enhanced extra-fine particle fraction using phytyglycogen as an excipient for adhesive mixtures
○謝 晉頤、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一
(大阪薬科大学大学院 薬学研究科 製剤設計学研究室)

[1-4] 物理薬剤・製剤2

5月14日(木) 10:30~11:30 第4会場

座長：山本 浩充(愛知学院大学)

- 1-4-05* 固体分散体組成が水分散時のprobutol非晶質ナノ粒子のサイズに及ぼす影響
○趙 芝菁、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)
- 1-4-06* 高速攪拌造粒機によるバインダーレス・乾式レイヤリング造粒法の開発
○加藤 瑞基、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部)
- 1-4-07* 凍結乾燥を基盤とするmRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の創成
○萩原 伸哉¹、田中 浩揮¹、白根 大貴¹、高田 奈依¹、櫻井 遊¹、
玉川 晋也²、中井 悠太²、丹下 耕太²、秋田 英万¹
(¹千葉大学大学院 薬学研究院、²日油株式会社 DDS研究所)
- 1-4-08* ナノ粒子化技術を用いたアプレピタントカプセルの製剤設計
○古田 秀明、及川 倫徳、中川 知哉、野沢 健児、柳 敏宏
(沢井製薬株式会社)

[1-4] 物理薬剤・製剤3

5月14日(木) 13:45~14:45 第4会場

座長：丹羽 敏幸(名城大学)

- 1-4-09 共結晶の探索スクリーニングにおける共結晶形成識別モデルの検討
○荒居 玖志、植沢 芳広、深水 啓朗
(明治薬科大学大学院 薬学研究科 創薬科学専攻 分子製剤学研究室)
- 1-4-10 プローブ型低波数ラマン分光計を用いた攪拌造粒中における共結晶の解離モニタリング
○福井 可那子¹、鈴木 直人²、鈴木 豊史²、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学、²日本大学 薬学部)
- 1-4-11 アルテミシニンの物性改善を目的とした共結晶の探索スクリーニング
○三浦 宗一郎¹、小山 遼太郎¹、津野 直哉¹、高取 和彦¹、
Titapiwatanakun Varin²、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学、²チュラーロンコーン大学 薬学部)
- 1-4-12* Evaluation of crystallization inhibition ability of cyclodextrins
○劉 夢遙、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)
-

[1-4] 物理薬剤・製剤4

5月14日(木) 14:45~15:45 第4会場

座長：米持 悦生(星薬科大学)

- 1-4-13 経口ゼリー剤からの薬物の消化管吸収に関する研究
○出石 陽希¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、中村 淳子²、
垣野 由佳理²、菱川 慶裕²、山下 伸二¹
(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²大蔵製薬株式会社 研究開発部)
- 1-4-14* ゼリーを基剤とした新たな舌下適用製剤(舌下ゼリー剤)の開発
○小林 政太¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、中村 淳子²、
垣野 由佳理²、菱川 慶裕²、山下 伸二¹
(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²大蔵製薬株式会社 研究開発部)
- 1-4-15* 優れた嚥下性能と含量均一性を有する小児用キセロゲル小球製剤の設計
○澤田 真侑、浅井 藍人、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大学 薬学部)
- 1-4-16* スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合グミ製剤の処方検討
○豊田 遼、田中 紫茉莉、原 樹、水野 渚、柏倉 康治、内田 信也、
並木 徳之
(静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野)
-

[1-4] 物理薬剤・製剤5

5月14日(木) 16:00~17:00 第4会場

座長：野口 修治(東邦大学)

- 1-4-17* 弾性ネットを用いた造粒スケール非依存的な顆粒物性-錠剤物性相関モデルの構築
○野口 美穂¹、林 祥弘²、熊田 俊吾²、岡田 康太郎¹、大貫 義則¹
(¹富山大学 薬学部 製剤設計学講座、²日医工)
- 1-4-18* 分子動力学計算を用いたカルバマゼピン/ポリビニルピロリドン固体分散体における混和の均一性予測と相互作用エネルギー解析
○佐藤 佑悟¹、馬 梟寒²、奥脇 弘次³、古石 誉之¹、東 顕二郎²、福澤 薫¹、米持 悦生¹
(¹星薬科大学、²千葉大学大学院、³立教大学)
- 1-4-19* ジソピラミド-フタル酸塩の結晶構造予測
○岡本 有史¹、奥脇 弘次²、古石 誉之¹、福澤 薫¹、米持 悦生¹
(¹星薬科大学、²立教大学)
- 1-4-20 CAEと実験のデータ同化を用いた錠剤の強度予測手法の新提案
佐藤 英明
(アサヒクオリティードイノベーションズ株式会社)
-

[1-4] 物理薬剤・製剤6

5月14日(木) 17:00~18:00 第4会場

座長：尾上 誠良(静岡県立大学)

- 1-4-21* 月経前症候群の症状緩和を目的とした皮膚透過型L-テアニン製剤の開発
○工藤 夏雅奈、杉山 育美、佐塚 泰之
(岩手医科大学大学院 薬学研究科)
- 1-4-22* 非ラメラ液晶脂質を基剤としたデポ製剤の検討
○岡田 明恵¹、板倉 祥子¹、藤堂 浩明¹、土黒 一郎²、杉林 堅次^{1,3}
(¹城西大学、²株式会社ファルネックス、³城西国際大)
- 1-4-23 Topical drug classification systemに基づくタクロリムス軟膏先発品及び後発品の比較
○房登 広樹、寺島 真惟、梅原 雅俊
(マルホ株式会社 CMC研究部 分析研究グループ)
- 1-4-24 環境対応包材について
岡林 正行
(凸版印刷株式会社 生活・産業事業本部)
-

[1-5] DDS1

5月14日(木) 9:30~10:30 第5会場

座長：宇都口 直樹 (昭和薬科大学)

- 1-5-01* **パクリタキセル内封リポソーム製剤の転移性乳がんモデルマウスにおける抗腫瘍効果に及ぼす血管正常化の影響**
○松井 はづき¹、高杉 裕太¹、大河原 賢一²、丸山 正人¹、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)
- 1-5-02* **バルプロ酸は骨髄由来免疫抑制細胞に作用して抗PD-1抗体療法の有効性を向上させる**
○謝 智奇¹、池上 珠未¹、吾郷 由希夫^{1,2,3}、岡田 直貴¹、立花 雅史^{1,3}
(¹阪大院薬、²広大院医、³阪大MEIセ)
- 1-5-03* **アルブミン結合型パクリタキセル製剤であるAbraxane[®]の新たな腫瘍移行機序の発見**
○濱 眞壱、安藤 英紀、清水 太郎、異島 優、石田 竜弘
(徳島大学大学院 薬科学教育部薬学専攻 薬物動態制御学)
- 1-5-04* **アスパラギン酸修飾ナノキャリアを用いた治療用放射性核種・抗癌剤の骨ターゲティング及び骨転移治療への応用**
○福井 美奈子¹、勝見 英正¹、吉岡 綾音¹、高木 千聖¹、山下 修吾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)
-

[1-5] DDS2

5月14日(木) 10:30~11:30 第5会場

座長：大河原 賢一 (神戸薬科大学)

- 1-5-05* **人工mRNAベクターを基盤とするT細胞エンジニアリング技術の開発**
○三山 亮¹、田中 浩揮¹、中井 悠太²、櫻井 遊¹、玉川 晋也²、丹下 耕太²、秋田 英万¹
(¹千葉大学大学院 薬学研究院、²日油株式会社 DDS研究所)
- 1-5-06* **miRNA搭載多糖類コートナノバブルを用いた核酸DDSキャリアの開発**
○小野 滉太、高橋 葉子、齋藤 聖純、畠中 祐希、濱野 展人、根岸 洋一
(東京薬科大学大学院 薬学研究科 薬物送達学教室)
- 1-5-07* **腫瘍内浸透型siRNA内封リポソームのBxPC-3担がんマウス静脈内投与による抗腫瘍効果**
○茨木 ひさ子¹、金沢 貴憲^{1,2}、滝口 すみれ¹、高島 由季¹、瀬田 康生¹
(¹東京薬科大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部)
- 1-5-08* **自己組織化siRNA/脂質ナノ粒子型吸入粉末剤の遺伝子発現抑制活性を決定づける諸因子**
○丹羽 理子、奥田 知将、岡本 浩一
(名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室)
-

[1-5] DDS3

5月14日(木) 13:45~14:45 第5会場

座長：亀井 敬泰 (神戸学院大学)

- 1-5-09* **鼻腔内投与により脳内に直接移行した Oxytocin の脳内動態**
○田村 大樹¹、田中 晶子¹、松田 芳明¹、勝見 英正²、山本 昌²、
井上 大輔³、古林 呂之¹、坂根 稔康¹
(¹神戸薬科大学 製剤学研究室、²京都薬科大学 薬剤学分野、
³立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室)
- 1-5-10* **イオン液体を用いた経皮投与によるDNAアプタマーの皮内浸透性の向上**
○池田 有佳里¹、高島 由季¹、茨木 ひさ子¹、岩尾 康範²、原田 香織³、
武藤 進³
(¹東京薬科大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³タグシクス・バイオ株式会社)
- 1-5-11* **リポソームの表面電荷による点眼投与後のラット網膜への移行性ならびに網膜色素上皮細胞 (RPE) への取り込み特性**
○西田 祥伍、高島 由季、茨木 ひさ子、Tatu Lajunen、瀬田 康生
(東京薬科大学 薬学部)
- 1-5-12* **自己組織化siRNA/脂質ナノ粒子型吸入粉末剤の動態解析および肺線維症治療への応用**
○小林 真子、奥田 知将、岡本 浩一
(名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室)
-

[1-5] DDS4

5月14日(木) 14:45~15:45 第5会場

座長：樋口 ゆり子 (京都大学)

- 1-5-13* **ヒト血液脳脊髄液関門を介した高分子輸送経路の網羅的探索：脳室への薬物送達における葉酸受容体 α の有用性**
○白井 拓也^{1,2}、竹内 妃奈¹、三城 智人²、平野 誠巳¹、後藤 諒平²、
田野 光敏³、高尾 昌樹^{3,4}、寺崎 哲也^{1,2}、内田 康雄^{1,2}
(¹東北大学大学院 薬学研究科、²東北大学 薬学部、³美原記念病院、
⁴埼玉医大国際医療センター)
- 1-5-14* **膜透過ペプチドを側鎖に持つヒアルロン酸誘導体を用いたバイオ医薬の経肺デリバリー**
○八木 晴也¹、伴野 拓巳²、鷗川 真実²、宮田 康平³、飛田 悦男³、
佐久間 信至²
(¹摂南大学大学院 薬学研究科、²摂南大学 薬学部、
³(株)ADEKA ライフサイエンス材料研究所)
- 1-5-15* **エンドソーム脱出能を付与したジストログリカン親和性ペプチド/遺伝子複合体による筋組織指向性遺伝子デリバリーシステムの開発**
○菰沢 慧¹、濱田 圭佑¹、榎木 侑子¹、片桐 文彦¹、吉川 大和¹、
高橋 葉子¹、金川 基²、野水 基義¹、根岸 洋一¹
(¹東京薬科大学大学院 薬学研究科、²愛媛大学大学院 医学系研究科)

- 1-5-16 長期血中滞留性を示す細胞外小胞のマウス血漿からの分画とその体内動態解析
○北村 慎平、松本 明宏、高橋 有己、高倉 喜信
(京都大学大学院 薬学研究科 病態情報薬学分野)
-

[1-5] DDS5

5月14日(木) 16:00~17:00 第5会場

座長：秋田 英万(千葉大学)

- 1-5-17* PEG修飾タンパクのPEG鎖長や修飾数が及ぼす抗PEG抗体産生と血中滞留性低下への影響
○福田 悠花¹、中島 崇樹²、長野 一也²、異島 優¹、石田 竜弘¹
(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大阪大学大学院 薬学研究科 毒性学分野)
- 1-5-18* アルツハイマー病治療薬としての脳移行性シクロデキストリン誘導体の可能性評価
○横山 龍馬¹、西田 拓実¹、田原春 徹¹、石倉 幹大²、柳原 和典²、
高木 宏基²、小野寺 理沙子¹、東 大志^{1,3}、本山 敬一¹
(¹熊本大学大学院 薬学教育部 製剤設計学分野、²日本食品化工、
³熊本大学大学院 先端機構)
- 1-5-19* サルコペニアに対する一酸化炭素付加細胞療法の有効性評価
○野口 勇夢、小林 一樹、前田 仁志、柳澤 洋輝、渡邊 博志、丸山 徹
(熊本大学 薬学部)
- 1-5-20* sLeX mimic修飾抗MDM2 scFvによるHUVECの血管新生阻害
○森川 知彦¹、采女 紗也¹、河村 奈緒子²、安藤 弘宗²、樋口 ゆり子³、
山下 富義³
(¹京都大学 薬学部、²岐阜大学 生命の鎖統合研究センター、³京都大学大学院 薬学研究科)
-

[1-6] 吸収・分布1

5月14日(木) 9:30~10:30 第6会場

座長：勝見 英正(京都薬科大学)

- 1-6-01* Self-nanoemulsifying Drug Delivery System による難水溶性薬物 Clofazimine の経口吸収挙動改善とその機構解析に関する研究
○山之内 慶太¹、石丸 智基¹、大河原 賢一²、丸山 正人¹、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)
- 1-6-02* 固体分散体からの*in vivo*薬物溶出/溶解・吸収挙動の評価：
薬物動態学的手法を用いた解析
○岡田 健吾、片岡 誠、南 景子、東野 晴輝、山下 伸二
(摂南大学 薬学部)
- 1-6-03* マイクロ流体デバイスを用いた*in vitro*薬物吸収動態評価
○佐々木 優子¹、龍岡 宏孝¹、津田 真弘¹、鳥澤 勇介²、山下 富義¹
(¹京都大学大学院 薬学研究科、²京都大学大学院 工学研究科)

- 1-6-04 Paracellular routeを介した薬物透過性に及ぼす腸神経系の影響に関する基礎的研究
○吉形 南美¹、坂口 真菜¹、大河原 賢一²、丸山 正人¹、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)
-

[1-6] 吸収・分布2

5月14日(木) 10:30~11:30 第6会場

座長：高島 由季(東京薬科大学)

- 1-6-05* 水溶性中分子のNose-to-Brain分布動態に及ぼす鼻腔内投与速度ならびに液量の影響
○福田 光良¹、金沢 貴憲^{2,3}、上江洲 圭吾³、飯岡 真吾³、出森 大登³、
小川 茉璃乃³、鈴木 直人³、鈴木 豊史^{1,3}
(¹日本大学大学院 薬学研究科、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学 薬学部)
- 1-6-06* バイオ医薬の消化管吸収を飛躍的に向上させるトリプトファンの作用機構解明に関する検討
○民輪 英之、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)
- 1-6-07* インドシアニングリーンを用いたイオン液体の腸管吸収促進効果の検討
○丸山 敦也¹、安藤 英紀¹、三輪 泰司²、濱本 英利²、清水 太郎¹、
異島 優¹、石田 竜弘¹
(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株式会社メドレックス)
- 1-6-08 新規生体膜透過機構を基盤とするシプロフロキサシン粉末吸入製剤に関する検討
○木村 峻輔、川北 美帆、宮田 侑季、犬伏 紗和子、山下 修吾、
喜里山 暁子
(同志社女子大学 薬学部 薬物動態学研究室)
-

[1-6] 代謝・排泄1/PK・PD1

5月14日(木) 13:45~14:45 第6会場

座長：登美 齊俊(慶應義塾大学)

- 1-6-09* ヒト腎近位尿細管上皮細胞におけるP糖タンパク質発現の概日リズム制御機構の解析
○小俣 裕司、鶴田 朗人、松永 直哉、小柳 悟、大戸 茂弘
(九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野)
- 1-6-10* 定量プロテオミクスによるヒト血液クモ膜関門における薬物輸送担体及び薬物代謝酵素の網羅的発現量解析
○竹内 妃奈¹、臼井 拓也^{1,2}、後藤 諒平²、田野 光敏³、高尾 昌樹^{3,4}、
寺崎 哲也^{1,2}、内田 康雄^{1,2}
(¹東北大学大学院 薬学研究科 薬物送達学分野、²東北大学 薬学部、³美原記念病院、
⁴埼玉医科大学 国際医療センター)
- 1-6-11* *In vitro*カクテル法による複数CYP分子種の網羅的代謝活性の評価に及ぼす緩衝液条件の影響
○爲本 雄太、柴田 侑裕、保月 静香、佐藤 洋美、樋坂 章博
(千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室)

- 1-6-12* **がん悪液質におけるCYP3A発現変動とPTHrPの関与**
○藤田 一星、渡邊 博志、池上 孝明、今福 匡司、前田 仁志、丸山 徹
(熊本大学 薬学教育部 薬剤学分野)
-

[1-6] 医療薬学1

5月14日(木) 14:45~15:45 第6会場

座長：丸山 徹(熊本大学)

- 1-6-13 **メロキシカムナノ製剤の開発とその消化管吸収機構の解明**
○山口 瑞季、池田 瑠璃、渡辺 雅輝、大竹 裕子、長井 紀章
(近畿大学 薬学部)
- 1-6-14 **経眼適用レバミピドナノゲル製剤によるドライアイ治療**
○南 実沙¹、石井 美有¹、勢力 諒太郎¹、大竹 裕子¹、平松 範子²、
山本 直樹²、長井 紀章¹
(¹近畿大学 薬学部、²藤田医科大学)
- 1-6-15 **口内炎治療を目的とした院内製剤アロプリノール及びポラプレジックフォーム製剤の調製**
○芦原 まいか、柏倉 康治、大城 真理奈、蛭川 直哉、田中 紫茉莉、
内田 信也、並木 徳之
(静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野)
- 1-6-16* **血液透析患者に投与中の医薬品におけるリン含量及びその血清中リン濃度に及ぼす影響**
○茂木 麻里奈¹、柏倉 康治¹、鈴木 寛^{1,2}、瀬戸川 陸¹、田中 紫茉莉¹、
山内 克哉²、影山 慎二³、内田 信也¹、並木 徳之¹
(¹静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野、²やまうち薬局、³かげやま医院)
-

[1-6] 医療薬学2

5月14日(木) 16:00~17:00 第6会場

座長：加藤 将夫(金沢大学)

- 1-6-17 **ドラッグリポジショニングによる酸化ストレス分子機構を標的とした難治性乳がん治療戦略の開発**
○生寫 千菜美¹、鳥井 栄貴²、酒井 佑佳²、松井 千紘²、中瀬 生彦³、
中瀬 朋夏^{1,2}
(¹武庫川女子大学大学院 薬学研究科 薬剤学研究室、
²武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室、
³大阪府立大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻)
- 1-6-18* **マウス担癌モデルにおける抗CTLA 4抗体の作用機序の検討**
○ジョーンズ ハイリー さくら¹、栗野 泰大¹、照井 亜侑¹、松田 怜子¹、
鈴木 博元²、上原 知也²、樋坂 章博¹、畠山 浩人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)

- 1-6-19* ヒト膵がん細胞に対するニトロ化フェニル酪酸の細胞死誘導効果
○別府 拓豪¹、西 弘二¹、井本 修平¹、小田切 優樹^{1,2}、山崎 啓之¹
(¹崇城大学 薬物動態学研究室、²DDS先端研究所)
- 1-6-20 がんが温熱療法に耐性を有する機構のトランスオミクス解析による解明
○金森 大誠、堀川 夕維、樋坂 章博、畠山 浩人
(千葉大院薬)

[1-6] 医療薬学3

5月14日(木) 17:00~18:00 第6会場
座長：永井 純也 (大阪薬科大学)

- 1-6-21* 新たな3種細胞共培養ヒト型血液脳関門モデルの開発
～医薬品のヒト脳内移行性評価における有用性～
○伊藤 涼¹、梅原 健太²、北村 啓太²、山浦 由之¹、松永 憲和¹、
和泉 沙希³、若山 直美³、小森 高文³、秋田 英万²、降幡 知巳⁴
(¹小野薬品工業株式会社、²千葉大院薬、³エーザイ株式会社、⁴東京薬科大学)
- 1-6-22* 1匹のマウス凍結脳からの脳毛細血管単離法の確立
○緒方 星陵¹、伊藤 慎悟^{1,2}、増田 豪^{1,2}、大槻 純男^{1,2}
(¹熊本大学大学院 薬学教育部、²熊本大学大学院 生命科学部)
- 1-6-23* がん細胞におけるシスチン取込みトランスポーター活性の概日リズム制御機構の解析
○山内 智暁¹、楠瀬 直喜³、白水 翔也¹、松永 直哉^{1,2}、小柳 悟^{1,2}、
大戸 茂弘¹
(¹九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野、
²九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野、
³山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 生薬学教室)
- 1-6-24* 高濃度グルコースおよび終末糖化産物による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換の誘発
○泉 美穂、妹尾 俊祐、湯元 良子、高野 幹久
(広島大学大学院 医系科学研究科)

一般演題(口演) 5月15日(金)

[2-4] 物理薬剤・製剤7

5月15日(金) 9:15~10:15 第4会場

座長：内田 享弘(武庫川女子大学)

- 2-4-01 溶液NMR測定を用いたPVPによる薬物結晶核生成抑制メカニズムの評価
○山本 根生、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)
- 2-4-02 Stabilization mechanism of amorphous solid dispersion of carbamazepine/
a-glucosyl rutin elucidated by computational chemistry
○馬 梶寒¹、植田 圭祐¹、東 顕二郎¹、福澤 薫²、米持 悦生²、
森部 久仁一¹
(¹千葉大学 医学薬学府 製剤工学研究室、²星薬科大学 薬品物理化学研究室)
- 2-4-03 ラマン分光法を用いたコアモルファスの定量に関する研究
○藤井 ありあ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)
- 2-4-04 水の T_2 緩和測定による非破壊・リアルタイムな薬物ナノ懸濁液の粒子径評価
○岡田 康太郎¹、林 祥弘²、熊田 俊吾²、大貫 義則¹
(¹富山大学 薬学部 製剤設計学講座、²日医工)

[2-4] 物理薬剤・製剤8

5月15日(金) 10:15~11:15 第4会場

座長：東 顕二郎(千葉大学)

- 2-4-05 錠剤溶出のCFDシミュレーションモデルの開発
○合田 篤、佐藤 英明
(アサヒクオリティードイノベーションズ株式会社)
- 2-4-06 医薬品の適正流通(GDP)を指向した振動試験とその評価
○寺下 敬次郎¹、石野 和成²、木崎 泰士²、林 沙織²
(¹大阪ライフサイエンスラボ、²JFEテクノリサーチ株式会社)
- 2-4-07 AIによる錠剤成形におよぼす打錠末水分影響の考察
○橋爪 隆秀¹、照井 裕二²、鈴木 一博²、寺下 敬次郎³
(¹株式会社畑鐵工所、²東芝ナノアナリシス株式会社、³大阪ライフサイエンスラボ)
- 2-4-08 糖-界面活性剤複合による金ナノ粒子の乾燥操作における分散安定化
○今村 維克、門脇 美季、横田 秀隆、今中 洋行、石田 尚之
(岡山大学 工学部)

[2-4] 物理薬剤・製剤9

5月15日(金) 11:15~12:15 第4会場

座長：戸塚 裕一(大阪薬科大学)

2-4-09 WHO小児用必須医薬品リスト収載の医薬品原末に関するBitterness identification systemの構築

○小島 穂菜美¹、原口 珠実¹、奥野 敬義¹、池上 咲枝里¹、西川 知花¹、辻野 博文²、有澤 光弘³、山下 沢⁴、西川 淳一⁴、吉田 都¹、内田 享弘¹

¹武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座、

²大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 毒性学分野、

³大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 医薬合成化学分野、

⁴武庫川女子大学 薬学部 衛生化学講座)

2-4-10 旨味ペプチドによる医薬品の苦味マスキングおよびメカニズムの検討

○西川 知花¹、奥野 敬義¹、小島 穂菜美¹、池上 咲枝里¹、辻野 博文²、有澤 光弘³、山下 沢⁴、西川 淳一⁴、吉田 都¹、内田 享弘¹

¹武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座、

²大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 毒性学分野、

³大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 医薬合成化学分野、

⁴武庫川女子大学 薬学部 衛生化学講座)

2-4-11 γ -ポリグルタミン酸ハイドロゲルを用いた薬物の苦味抑制効果と嚥下性の評価

○池上 咲枝里、小島 穂菜美、西川 知花、吉田 都、内田 享弘
(武庫川女子大学 薬学部)

2-4-12 剪断力応答型ナノエマルションの研究

山下 裕司

(千葉科学大学 薬学部 化粧品科学研究室)

[2-4] 物理薬剤・製剤10

5月15日(金) 16:30~17:30 第4会場

座長：田原 耕平(岐阜薬科大学)

2-4-13 ラマン分光法を用いたリポソームの相転移モニタリング

○羽石 一輝¹、藤井 美佳¹、久田 浩史¹、小出 達夫²、深水 啓朗¹

(¹明治薬科大学、²国立衛研)

2-4-14 固体NMR測定による固体分散体の溶出性及び水接触時の相分離の関係性評価

○岡田 ひとみ、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)

2-4-15 粘膜付着剤の添加が経鼻投与したイヌリンの鼻腔内滞留性および脳移行性に及ぼす影響

○鈴木 直人¹、別府 由希¹、金沢 貴憲^{1,2}、鈴木 豊史¹

(¹日本大学 薬学部 薬剤学研究室、²静岡県立大学 薬学部)

2-4-16 トラニラストの超微細化と肺内投与による肺線維化抑制効果

○大竹 裕子、秋山 紗和子、片山 理沙、福本 航、長井 紀章

(近畿大学 薬学部)

[2-4] 物理薬剤・製剤11

5月15日(金) 17:30~18:30 第4会場

座長：近藤 啓(静岡県立大学)

- 2-4-17 脂質分解時におけるSEDDS製剤の形態変化メカニズム
○加藤 菜穂、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)
- 2-4-18 ナノ粒子化技術を用いたアプレピタントカプセルの製造条件の最適化
○芳形 歩、山添 千里、藤澤 祐樹、長村 崇史、山下 計成、谷野 忠嗣
(沢井製薬株式会社)
- 2-4-19 メカノフュージョン法による薬物単味球形粒の設計と小児用抗痙性麻痺製剤への適用
○三枝 愛理¹、近藤 啓太¹、山田 篤志²、丹羽 敏幸¹
(¹名城大学 薬学部、²テイカ製薬)
- 2-4-20 錠剤の崩壊に及ぼす湿潤時の原薬特性の影響
○小田 敬昌、山田 理恵、與那城 葉月、田中 利憲
(日本新薬株式会社 CMC技術研究部)
-

[2-5] DDS6

5月15日(金) 9:15~10:15 第5会場

座長：鈴木 亮(帝京大学)

- 2-5-01 ドキソルビシン内封リポソーム製剤の悪性黒色腫固形がん治療に及ぼす薬物放出特性の影響
○家中 悠輔¹、東條 遥佳¹、兵頭 健治²、石原 比呂之²、菊池 寛²、
大河原 賢一³、丸山 正人¹、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)
- 2-5-02 発表取り下げ
- 2-5-03 抗炎症薬搭載ナノ粒子による脾臓を標的とした新規がん治療戦略の開発
○土井 瑞貴、大東 昂良、田中 浩揮、三浦 尚也、櫻井 遊、秋田 英万
(千葉大学大学院 薬学研究院)
- 2-5-04 がん微小環境における免疫抑制機構の制御を可能にする受容体指向性サイトカインアンタゴニストの創製
○野村 鉄也¹、井上 隼輔¹、多田 遥子¹、井上 雅己^{2,3}、鎌田 春彦^{3,4,5}、
角田 慎一^{2,3,5}、宇都口 直樹¹
(¹昭和薬科大学 薬剤学研究室、²神戸学院大学 薬学部、³医薬基盤・健康・栄養研究所、
⁴大阪大学大学院 薬学研究科、⁵大阪大学 国際医工情報センター)
-

[2-5] DDS7

5月15日(金) 10:15~11:15 第5会場

座長：小暮 健太郎 (徳島大学)

- 2-5-05 RNAワクチン開発を目的としたmRNA内包三元複合体の開発
○濱田 英里¹、黒崎 友亮^{1,2}、兒玉 幸修²、室 高広²、中村 忠博²、
佐々木 均²
(¹長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科、²長崎大学病院 薬剤部)
- 2-5-06 naked pDNA / ヒアルロン酸吸入粉末剤の吸入特性と遺伝子発現に及ぼす分散補助剤の影響
○久志 祐樹¹、伊藤 貴章^{1,2}、上出 聖子¹、奥田 知将¹、岡本 浩一¹
(¹名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室、²岐阜薬科大学 製剤学研究室)
- 2-5-07 Development of RNA vaccine platform based on environmentally-responsive and self-degradable lipid-like material with Vitamin E scaffold (ssPalmE-Ph)
○Jessica Anindita¹、田中 浩揮¹、大山 遼太郎¹、萩原 伸哉¹、白根 大貴¹、
櫻井 遊¹、玉川 晋也²、中井 悠太²、丹下 耕太²、秋田 英万¹
(¹千葉大学大学院 薬学研究院、²日油株式会社)
- 2-5-08 MELAS A3243G変異型ミトコンドリアDNAを標的とした遺伝子治療戦略の検証
○山田 勇磨¹、宗宮 加奈¹、佐々木 大輔²、武田 充人²、原島 秀吉¹
(¹北海道大学大学院 薬学研究院、²北海道大学病院 小児科)
-

[2-5] DDS8

5月15日(金) 11:15~12:15 第5会場

座長：紙谷 浩之 (広島大学)

- 2-5-09 脾臓辺縁帯B細胞への抗原送達による抗体産生誘導技術の開発
○山口 雪洲、島崎 優奈、安藤 英紀、清水 太郎、異島 優、石田 竜弘
(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野)
- 2-5-10 膜透過ペプチド固定化ヒアルロン酸を用いた抗体医薬の経鼻吸収促進
○田原 章寛¹、伴野 拓巳¹、鶴川 真実¹、宮田 康平²、飛田 悦男²、
佐久間 信至¹
(¹摂南大学 薬学部、²ADEKA ライフサイエンス材料研究所)
- 2-5-11 脂質ナノ粒子の特性がリンパ節送達とリンパ節内分布へ与える影響
○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)
- 2-5-12 自己抗原認識免疫細胞を標的とする多発性硬化症治療薬の開発
○清水 広介^{1,2}、高杉 昇平^{1,2}、阿形 寿規²、成田 雄大^{1,2}、浅井 知浩²、
奥 直人^{2,3}、間賀田 泰寛¹
(¹浜松医科大学 光先端医学教育研究センター フォトニクス医学研究部 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、³帝京大学 薬学部)
-

[2-5] DDS9

5月15日(金) 16:30~17:30 第5会場

座長：道中 康也(久光製薬/九州大学)

- 2-5-13 **Flash nanoprecipitation 法を基盤とする薬物の消化管吸収制御を指向した Mucosal drug delivery system の開発**
○山田 幸平¹、Ristroph Kurt D.²、Lu Hoang D.²、世戸 孝樹¹、Wu Wei³、
Chan Hak-Kim⁴、Prud'homme Robert K.²、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 薬剤学講座、
²Department of Chemical & Biological Engineering, Princeton University, USA、
³Key Laboratory of Smart Drug Delivery of MOE & PLA, Fudan University, China、
⁴Smart Drug Delivery Group, The University of Sydney, Australia)
- 2-5-14 **ジストログリカン親和性ペプチドを用いた全身投与型筋指向性ナノ粒子の開発**
○佐々木 愛理¹、林 由浩²、木村 優花²、濱田 圭佑¹、菟澤 慧¹、
濱野 展人¹、片桐 文彦¹、三浦 剛¹、吉川 大和¹、高橋 葉子¹、
野水 基義¹、根岸 洋一¹
(¹東京薬科大学大学院 薬学研究科、²東京薬科大学 薬学部)
- 2-5-15 **磁性リポソームを用いた間葉系幹細胞の磁性化とその骨格筋内保持効率の評価**
○河野 裕允¹、宮本 晃洋²、根来 亮介²、藤田 拓也^{1,2}
(¹立命館大学 立命館グローバル・イノベーション研究機構、²立命館大学 薬学部)
- 2-5-16 **リピッドバブルとヒト用経頭蓋集束超音波装置を用いたBBBオープニングによる薬物送達に関する基礎研究**
○丸山 一雄¹、吉田 道春²、加藤 容崇²、小俣 大樹¹、鈴木 亮¹
(¹帝京大学 薬学部、²北斗病院)

[2-5] DDS10

5月15日(金) 17:30~18:30 第5会場

座長：金沢 貴憲(日本大学)

- 2-5-17 **フリーラジカルスカベンジャー搭載アルブミンナノ粒子の開発と肝疾患治療への応用**
○安田 健吾、木下 遼、前田 仁志、皆吉 勇紀、渡邊 博志、丸山 徹
(熊本大学大学院 薬学教育部 薬剤学分野)
- 2-5-18 **ヘモグロビンを担体とした一酸化炭素デリバリーシステムによる腎疾患治療戦略**
○永崎 太清¹、前田 仁志¹、田口 和明^{2,3}、柳澤 洋輝¹、西田 健人¹、
酒井 宏水⁴、深川 雅史⁵、渡邊 博志¹、小田切 優樹³、丸山 徹¹
(¹熊本大薬・薬剤学分野、²慶應大薬・薬効解析学、³崇城大薬・薬物動態学、
⁴奈良医大・化学教室、⁵東海大医・腎内分泌代謝内科)
- 2-5-19 **Highly efficient uptake of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles in human adipose-derived stem cells**
○孫 紅昕、竹林 裕美子、本橋 秀之、永井 純也
(大阪薬科大学 薬剤学)

- 2-5-20 ナノトラッキング法を用いた粒子個数濃度測定によるDDS製剤の粒子精密定量に関する可能性検討
○笹倉 大督、船戸 美幸
(スペクトリス株式会社 マルバーンパナリティカル事業部)
-

[2-6] 吸収・分布3/代謝・排泄2/医療薬学4

5月15日(金) 9:15~10:11 第6会場

座長：井上 勝央(東京薬科大学)

- 2-6-01 抗HIV薬ドルテグラビルの吸収動態に対する薬物排出トランスポーターBCRPの寄与
○宇野 瑞樹、神谷 武志、津田 真弘、山下 富義
(京都大学大学院 薬学研究科)
- 2-6-02 蛍光基質を用いたA549細胞における有機アニオン輸送の解析
○佐々木 将太郎、宮内 正二
(東邦大・薬)
- 2-6-03 CRISPR-Cas9システムを用いたCYP3A4安定発現Caco-2細胞の作製
○山田 尚生¹、根来 亮介²、河野 裕允³、藤田 卓也^{1,2,3}
(¹立命館大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 薬学部、³立命館大学 R-GIRO)
- 2-6-04 P糖タンパク質欠損が血液脳関門恒常性に与える影響
○古西 修希¹、伊藤 慎悟²、上村 立記¹、増田 豪²、樋口 慧³、
黒澤 俊樹³、手賀 悠真³、出口 芳春³、大槻 純男²
(¹熊本大学大学院 薬学教育部、²熊本大学大学院 生命科学研究部、³帝京大学 薬学部)
- 2-6-05 定量的構造 - 薬物動態相関解析による血液透析クリアランス予測モデルの構築と臨床応用
○鈴木 大輔^{1,2}、青山 隆彦¹、中島 準紀¹、宮本 葵¹、赤穂 由望奈³、
吉川 明良³、開 浩一³、松本 宜明¹
(¹日本大学 薬学部 臨床薬物動態学研究室、
²シミック株式会社 データサイエンス事業本部 統計解析第1部、
³広島市立広島市民病院 薬剤部)
- 2-6-06 細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル併用経鼻投与によるデキストラン(分子量10,000)の脊髄内分布の定量的評価
○吉野 正洋¹、金沢 貴憲^{1,2}、藏野 匠³、浅山 涼¹、浅見 亜紀子¹、
仁藤 裕也¹、鈴木 直人¹、鈴木 豊史^{1,3}
(¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科)
- 2-6-07 薬物の消化管吸収予測のための人工腸管マイクロマシンの開発
○寺田 圭佑¹、河野 裕允²、根来 亮介¹、小西 聡^{2,3}、藤田 卓也^{1,2}
(¹立命館大学 薬学部 分子薬物動態学研究室、
²立命館大学 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 理工学部)
-

[2-6] 代謝・排泄3/PK・PD2/医療薬学5

5月15日(金) 10:15~11:15 第6会場

座長：宮内 正二(東邦大学)

- 2-6-08 OlmesartanのMDCK細胞層透過におけるOAT4介在輸送の方向性評価
○野口 幸希、舟橋 和毅、西村 友宏、登美 斉俊
(慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座)
- 2-6-09 OCT2によるatenolol輸送とMPP⁺輸送の比較解析
○細岡 晶、山城 貴弘、保嶋 智也、湯浅 博昭
(名古屋市立大学大学院 薬学研究科)
- 2-6-10 肺胞上皮細胞A549におけるオーファントランスポーターRhCG (SLC42A3) の輸送機構に関する研究
○川見 昌史、渡邊 光登、湯元 良子、高野 幹久
(広島大学大学院 医系科学研究科 医療薬剤学研究室)
- 2-6-11 乳がん幹細胞様細胞の維持機構を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター
○鳥井 栄貴¹、生寫 千菜美¹、酒井 佑佳¹、松井 千紘¹、中瀬 生彦²、
中瀬 朋夏¹
(¹武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室、
²大阪府立大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻)
-

[2-6] 吸収・分布4

5月15日(金) 11:15~12:15 第6会場

座長：前田 和哉(東京大学)

- 2-6-12 経口投与による薬物の最大血中曝露の評価：
ヒトにおけるMaximum Linear Dose (MLD) の予測
○小田原 拓海、東野 晴輝、南 景子、片岡 誠、山下 伸二
(摂南大学 薬学部 薬剤学研究室)
- 2-6-13 薬物吸収に及ぼす食事の影響の機械学習による予測
○星野 悠介、吉岡 英樹、樋坂 章博
(千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室)
- 2-6-14 濃縮型核酸輸送担体 (CNT3, SLC28A3) による多彩な基質認識機構
○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
(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)
- 2-6-15 高分子DNAはpyrimidine nucleosideとして消化管吸収される
○増尾 友佑、小池 彩花、石本 尚大、加藤 将夫
(金沢大学 医薬保健研究域薬学系)
-

[2-6] 吸収・分布5

5月15日(金) 16:30~17:30 第6会場

座長：藤田 卓也(立命館大学)

- 2-6-16 **ポリアミン誘導体を用いた薬物吸収改善の機構に関する基礎的研究**
○渡邊 菜摘¹、小林 紘子²、三宅 正晃³、大河原 賢一⁴、丸山 正人¹、
 檜垣 和孝¹
(¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²岡山大学 薬学部、
³大塚製薬 ファーマコヴィジランス部、⁴神戸薬科大学)
- 2-6-17 **消化管内水分量の定量的評価：
非吸収性化合物FD-4経口投与後の消化管内濃度に基づいた解析**
○田中 佑典¹、山下 伸二²
(¹広島国際大学 薬学部、²摂南大学 薬学部)
- 2-6-18 **経口剤の生物学的同等性 (BE) 予測を目的とした新規*in vitro*吸収評価システム (1)：システム開発とそのバリデーション**
○政田 昂人¹、中野 美沙²、南 景子²、東野 晴輝²、片岡 誠²、
 吉田 寛幸³、阿部 康弘³、伊豆津 健一³、山下 伸二²
(¹摂南大学大学院 薬学研究科、²摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、
³国立医薬品食品衛生研究所)
- 2-6-19 **経口剤の生物学的同等性 (BE) 予測を目的とした新規*in vitro*吸収評価システム (2)：BEに及ぼす食事の影響の検証**
○中野 美沙¹、政田 昂人¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、
 吉田 寛幸²、阿部 康弘²、伊豆津 健一²、山下 伸二¹
(¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²国立医薬品食品衛生研究所)

[3-4] 物理薬剤・製剤12

5月16日(土) 9:45~10:25 第4会場

座長：大貫 義則(富山大学)

- 3-4-01 イベルメクチン含有マイクロエマルジョンの物理化学的評価
○成田 壮秀、河野 弥生、花輪 剛久
(東京理科大学 薬学部)
- 3-4-02 PVPとHPMCから成る二成分系ポリマーを担体とするイブプロフェン非晶質固体分散体の評価
○照喜名 孝之、瀧澤 太聖、井上 美穂、近藤 啓
(静岡県立大学 薬学部)
- 3-4-03 ドラッグリポジショニングを指向した吸入粉末製剤開発④：
薬物Aの高投与量を実現するロイシンの共粉碎粒子設計
○村瀬 実希¹、奥田 知将¹、寺島 祐也²、岡本 浩一¹
(¹名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室、²東京理科大学 生命医科学研究所)
- 3-4-04 吸湿量が異なる原料による錠剤内部の粗密度のX線CT観察
○鈴木 一博、堤 雅義、照井 裕二
(東芝ナノアナリシス株式会社)
- 3-4-05 嚥下挙動観察を目的とした硫酸バリウム製剤の開発
○中西 泰規¹、河野 弥生¹、八幡 徹太郎²、沖田 浩一²、源田 亮二²、
服部 祐介³、大塚 誠³、花輪 剛久¹
(¹東京理科大学 薬学部、²金沢大学附属病院 リハビリテーション部、³武蔵野大学 薬学部)

[3-4] 物理薬剤・製剤13

5月16日(土) 13:15~13:47 第4会場

座長：岩尾 康範(武田薬品工業株式会社)

- 3-4-06 汎用経鼻投与デバイスにより噴霧可能なゲル製剤の開発に向けた逆紐状ミセルのレオロジー特性と鼻腔内分布の解析
○高野 類斗¹、鈴木 直人¹、橋崎 要¹、金沢 貴憲^{1,2}、鈴木 豊史¹
(¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部)
- 3-4-07 経鼻投与製剤への適用を目的としたNSAIDsを含有するイオン液体のスクリーニング
○山下 友季¹、鈴木 直人¹、谷川 寛明²、金沢 貴憲^{1,3}、鈴木 豊史^{1,2}
(¹日本大学 薬学部 薬剤学研究室、²日本大学大学院 薬学研究科、³静岡県立大学 薬学部)
- 3-4-08 グリセリルエーテルの相状態と経皮吸収促進効果 その3
○佐野 友彦¹、寺田 夢菜¹、山崎 優菜¹、山崎 結香¹、梶 紬美¹、
古澤 一哉¹、岡田 明恵²、藤堂 浩明²、杉林 堅次²
(¹帝京科学大学 生命科学科、²城西大学 薬学部 薬科学科)

- 3-4-09 NIR測定による細胞培養の解析
○牛島 悠太、田辺 和也、富田 陽介、長門 琢也
(株式会社パウレック 技術本部 研究開発部)
-

[3-4] 物理薬剤・製剤14

5月16日(土) 13:50~14:50 第4会場

座長：森部 久仁一(千葉大学)

- 3-4-10 医薬品粉体における連続混合工程の滞留時間分布に関する研究
○富田 陽介^{1,2}、長門 琢也¹、竹内 淑子²、竹内 洋文²
(¹株式会社パウレック 技術本部 研究開発部、
²岐阜薬科大学 先進製薬プロセス工学研究室)
- 3-4-11 V型混合機を用いた乾式錠剤コーティング法による腸溶錠の調製
○渡邊 悠子、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大薬)
- 3-4-12 飛行時間型二次イオン質量分析法を用いた製剤成分の評価
○栗崎 卓¹、小澤 貴之¹、米持 悦生³、川岸 貴博²、折橋 正浩²
(¹東芝ナノアナリス株式会社、²テイカ製薬株式会社、³星薬科大学)
- 3-4-13 乳幼児用粉ミルクの固形化に関する研究 -原料粉ミルクに応じた硬化機構の解明-
○大竹 華奈、近藤 啓太、丹羽 敏幸
(名城大薬)
-

[3-5] DDS11

5月16日(土) 9:45~10:25 第5会場

座長：根岸 洋一(東京薬科大学)

- 3-5-01 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおけるsiRNA/細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル複合体の経鼻投与後の脊髄内分布ならびに標的mRNAノックダウン効果
○浅山 涼¹、金沢 貴憲^{1,2}、吉野 正洋¹、藏野 匠³、鶴田 こむぎ¹、
山口 真侑¹、鈴木 直人¹、和田 平¹、小菅 康弘¹、榛葉 繁紀¹、
鈴木 豊史^{1,3}
(¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科)
- 3-5-02 siRNA/細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル複合体の経鼻投与による脳虚血再灌流障害モデルマウスに対する脳内分布と治療効果
○上江洲 圭吾¹、福田 光良²、金沢 貴憲^{1,3}、飯岡 真吾¹、出森 大登¹、
小川 茉璃乃¹、鈴木 直人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、³静岡県立大学 薬学部)
- 3-5-03 逆相蒸発法により調製した水溶性物質内封リポソームの内封効率評価法の比較
○菅原 麻衣、細川 美香、田中 章太、上田 久美子、大河原 賢一
(神戸薬科大学 薬剤学研究室)

- 3-5-04 **CpG 核酸搭載脂質ナノ粒子の免疫賦活化能におよぼすポリエチレングリコール修飾量の影響**
○宗像 理紗¹、小俣 大樹¹、長谷田 泰成²、小山 正平³、吉岡 靖雄^{2,4}、
岡田 欣晃⁴、青枝 大貴²、鈴木 亮¹
(¹帝京大学 薬学部、²大阪大学 微生物病研究所、³大阪大学大学院 医学系研究科、
⁴大阪大学大学院 薬学研究科)
- 3-5-05 **イオントフォoresisによる細胞外小胞エクソソームの皮内送達**
○山田 海斗¹、福田 達也²、小暮 健太郎²
(¹徳島大学 薬学部、²徳島大学大学院 医歯薬学研究部)

[3-5] DDS12

5月16日(土) 13:15~14:03 第5会場

座長：異島 優 (徳島大学)

- 3-5-06 **シクロスポリンA封入細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセルの経鼻投与による筋萎縮性側索硬化症モデルマウスに対する治療効果**
○宇田川 崇¹、金沢 貴憲^{1,2}、藏野 匠³、福田 沙也伽¹、渋谷 梨子¹、
村山 弘樹¹、山崎 海斗¹、鈴木 直人¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,3}
(¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科)
- 3-5-07 **細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル併用N-アセチル-L-システイン経鼻投与による筋萎縮性側索硬化症モデルマウスに対する治療効果**
○福田 沙也伽¹、金沢 貴憲^{1,2}、藏野 匠³、浅見 亜紀子¹、仁藤 裕也¹、
宇田川 崇¹、鈴木 直人¹、橋崎 要¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,3}
(¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科)
- 3-5-08 **一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の閉塞性細気管支炎に対する有効性評価**
○渡部 佑樹¹、田口 和明¹、榎木 裕紀¹、酒井 宏水²、丸山 徹³、
小田切 優樹⁴、河野 光智⁵、松元 一明¹
(¹慶應義塾大学 薬学部 薬効解析学講座、²奈良県立医科大学、³熊本大学 薬学部、
⁴崇城大学 薬学部、⁵東海大学 医学部)
- 3-5-09 **網膜標的化ヒアルロン酸修飾リポソームの設計**
○清水 菜央、高島 由季、西田 祥伍、ラユネン タトゥ、茨木 ひさ子、
瀬田 康生
(東京薬科大学 薬学部)
- 3-5-10 **脱糖鎖処理による細胞外小胞の体内動態への影響**
○山本 晶、安江 縁、高橋 有己、高倉 喜信
(京都大学大学院 薬学研究科 病態情報薬学分野)
- 3-5-11 **界面活性剤の皮膚バリア機能への影響とタンパク変性活性の相関**
○久保田 耕司^{1,2}、岡坂 真奈^{2,3}、高田 定樹^{2,3}
(¹医療創生大学 薬学部、²大阪樟蔭女子大学 学芸学部 化粧ファッション学科、
³大阪樟蔭女子大学大学院 人間科学研究科 化粧ファッション学専攻)

[3-6] 吸収・分布6/医療薬学6

5月16日(土) 9:45~10:39 第6会場

座長：山崎 啓之(崇城大学)

- 3-6-01 **CKD誘発サルコペニアにおける蛋白質過酸化化物AOPPsの関与とその分子機構**
○加藤 大雅¹、渡邊 博志¹、今福 匡司¹、田中 元子²、松下 和孝²、
前田 仁志¹、丸山 徹¹
(¹熊本大学大学院 薬学教育部 薬剤学分野、²松下会あけぼのクリニック 腎臓内科)
- 3-6-02 **腸腎連関をターゲットとしたラクツロースの腎不全に対する効果**
○末吉 美優^{1,2}、福永 雅樹¹、中島 淳志³、田中 雅久³、村瀬 貴代³、
成田 勇樹¹、平田 純生¹、前田 仁志¹、渡邊 博志¹、瀬尾 量²、
丸山 徹¹、門脇 大介²
(¹熊本大学大学院 薬学教育部、²崇城大学 薬学部、³三和化学研究所)
- 3-6-03 **機能性食品を指向した非晶質シリビニンの溶解性と消化管吸収**
○岩本 泰樹¹、大谷 修一^{1,2}、石本 憲司¹、吾郷 由希夫¹、中川 晋作¹
(¹大阪大学 薬学部、²三井農林株式会社 R&Dグループ)
- 3-6-04 **静注用脂肪乳剤の薬物相互作用による薬物解毒に関する研究**
○杉山 育美¹、山田 理紗子¹、藤田 友嗣²、臼井 聖尊³、佐塚 泰之¹
(¹岩手医科大学 薬学部、²岩手医科大学 医学部、³東北大学 医学部)
- 3-6-05 **骨格筋細胞に対する間葉系幹細胞の抗炎症効果のin vitro評価**
○宮本 晃洋¹、河野 裕允²、根来 亮介¹、藤田 卓也^{1,2}
(¹立命館大学 薬学部 分子薬物動態学研究室、
²立命館大学 立命館グローバル・イノベーション研究機構)

[3-6] 吸収・分布7

5月16日(土) 13:15~14:15 第6会場

座長：西田 孝洋(長崎大学)

- 3-6-06 **近赤外光イメージングを用いた固形製剤の消化管内挙動解析(2)：
溶出挙動の異なる製剤を用いた検討**
○松浦 菜々実¹、片岡 誠¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、富田 陽介²、
長門 琢也²、山下 伸二¹
(¹摂南大学 薬学部、²パウレック 技術本部)
- 3-6-07 **Labrasol 関連製剤によるアレンドロネート及びインスリンの消化管吸収性の改善**
○鶴飼 裕紀、岩佐 一毅、出口 貴雅、金田 彩花、今西 絢子、森下 将輝、
勝見 英正、山本 昌
(京都薬科大学 薬剤学分野)
- 3-6-08 **Labrasol 関連製剤Capryol 90による消化管吸収改善機構の解析
～膜流動性、膜抵抗値及びタイトジャンクション関連タンパク質の発現量に
対するCapryol 90の影響～**
○山本 昌、鶴飼 裕紀、岩佐 一毅、出口 貴雅、金田 彩花、今西 絢子、
森下 将輝、勝見 英正
(京都薬科大学 薬剤学分野)

3-6-09 Cyclosporine A の固体脂質ナノ粒子製剤化による経口吸収性変動の軽減

○佐藤 秀行¹、當波 諒¹、Robert K. Prud'homme²、世戸 孝樹¹、尾上 誠良¹
(¹静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野、²プリンストン大学)

一般演題 (ポスター) 5月14日 (木)

示説 5月14日(木) 奇数番号16:00~17:00 偶数番号17:00~18:00 ポスター会場

- P1-01 発表取り下げ
- P1-02 **ポリN-イソプロピルアクリルアミド (pNIPAM) ハイドロゲルを用いた薬物輸送システムとしての製材設計と評価**
○長井 美樹、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)
- P1-03 発表取り下げ
- P1-04 **イトラコナゾール非晶質固体分散体の物理化学的特性に基づいた安定性評価**
○瀧澤 太聖、照喜名 孝之、金沢 貴憲、近藤 啓
(静岡県立大学 薬学部 薬学研究院)
- P1-05 **新規な凍結造粒装置の開発と医薬品顆粒製造への応用**
○三隅 雄一¹、川口 晋也¹、佐藤 孝幸²、笹倉 大督²
(¹株式会社プリス、²スペクトリス株式会社 マルバーン・パナリティカル事業部)
- P1-06 **チキソトロピー現象を利用した点鼻製剤開発の基礎研究**
○菊間 史也、照喜名 孝之、金沢 貴憲、近藤 啓
(静岡県立大学 薬学部)
- P1-07 **Relationship between unionized free drug amount and permeation in various dissolved states**
○杉田 和也、高田 則幸
(中外製薬工業株式会社)
- P1-08 **モンテルカスト含有粘膜付着型ナノファイバー製剤開発の基礎研究**
○角田 賢哉、内山 嘉稀、照喜名 孝之、近藤 啓
(静岡県立大学 薬学部)
- P1-09 **OPUSGRANを用いた直打製剤の標準処方化**
吉田 勝
(大日本住友製薬株式会社 製剤研究所)
- P1-10 **水に濡れたフィルムコーティング錠およびカプセル剤の滑りやすさおよび付着性の評価**
○福岡 結佳、雨宮 里沙、嶋崎 摩耶、土屋 詩織、原田 努、中村 明弘
(昭和大学 薬学部 基礎医療薬学講座 薬剤学部門)
- P1-11 **粒子形態分析および粉体レオメトリーの複合的な数値評価による3Dプリンターを用いた固形製剤設計支援に関する可能性検討**
○平村 行慶、笹倉 大督
(スペクトリス株式会社)
- P1-12 **医薬品化合物のイオン化ポテンシャルに関する考察II
光安定性によるアプローチ**
○法元 真紀、服部 祐介、大塚 誠
(武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室)

- P1-13 **高速打錠における製法の異なる直打用乳糖の打錠特性**
 ○鈴野 健也¹、福田 忠久²、森本 泰明¹、海老澤 豊¹、大芦 竜也²
 (¹フロイント産業(株)、²日本曹達(株))
- P1-14 **打錠圧に起因するアジルサルタン錠剤の分解生成物増加の抑制**
 ○寺田 浩人^{1,2}、南田 剛¹、服部 祐介²、大塚 誠²
 (¹大原薬品工業株式会社 研究開発本部、²武蔵野大学大学院 薬科学研究科)
- P1-15 **DPI製剤用粉末の分析手法**
 西村 隆
 (フリーマンテクノロジー)
- P1-16 **p-borono-L-phenylalanine (L-BPA) ナノサスペンションの粒子径が与えるホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の抗腫瘍効果への影響**
 ○安藤 徹¹、藤本 卓也²、鈴木 実³、市川 秀喜¹
 (¹神戸学院大学 薬学部 製剤学研究室、²兵庫県立がんセンター 整形外科、³京都大学 複合原子力科学研究所)
- P1-17 **発表取り下げ**
- P1-18 **ナプロキセン準安定晶の調製と物性および溶出挙動の解析**
 ○田淵 翔也、浜谷 大地、内海 智香、森山 圭
 (就実大学 薬学部)
- P1-19 **HPC-SSL SFPを用いた口腔内崩壊錠の処方設計～滑沢剤及び混合時間検討～**
 ○福田 忠久、伊藤 彰彦、大芦 竜也
 (日本曹達株式会社)
- P1-20 **高濃度化に向けたバイオ医薬品の多角的安定性予測評価法**
 志波 公平
 (ライフサイエンスソリューションズ株式会社(LSソリューションズ))
- P1-21 **粒子解析の観点によるバイオ製剤の凝集評価**
 ○鍋倉 慎一¹、志波 公平²
 (¹ライフィクスアナリティカル株式会社、²ライフサイエンスソリューションズ株式会社)
- P1-22 **シクロデキストリン含有液剤の効率的処方設計手法の構築**
 ○相原 梨沙¹、Roman Messerschmid¹、和田 耕一¹、南 景子²、片岡 誠²、
 山下 伸二²
 (¹日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、²摂南大学 薬学部)
- P1-23 **先端的工程分析技術を承認試験法として導入する際の技術的要件の標準化に関する研究 その1**
ラマンスペクトル測定法を用いた確認試験の設定アプローチの一例
 ○坂本 知昭¹、阿波 君枝²、大島 大樹³、小野 多佳子⁴、佐々木 健次³、
 佐藤 匠⁵、長田 優希⁶、土肥 優史⁷、中西 敏和⁵、野崎 祐介⁷、
 前田 滯⁵、松本 成永³、山本 貢史²
 (¹国立医薬品食品衛生研究所、²大日本住友製薬株式会社、³田辺三菱製薬株式会社、
⁴武田薬品工業株式会社、⁵塩野義製薬株式会社、⁶シオノギファーマ株式会社、
⁷アステラス製薬株式会社)
- P1-24 **デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルを連続相として用いたエマルジョンからのインドメタシン皮膚透過**
 ○中村 夏織、藤井 まき子、田口 博之、橋崎 要
 (日本大学 薬学部)

- P1-25 **テラヘルツ吸光分光を用いた市販医薬品（錠剤）の識別性評価**
 ○志村 啓¹、愛甲 健二¹、茂原 瑞希¹、坂本 知昭²
 (¹株式会社日立ハイテク、²国立医薬品食品衛生研究所)
- P1-26 **レシチン逆紐状ミセルからのヒアルロン酸の皮膚移行**
 ○近藤 里紗、橋崎 要、田口 博之、藤井 まき子
 (日本大学 薬学部)
- P1-27 **テープ剤の無包装状態での経日的な薬物透過率低下に関する検討**
 ○阿部 康弘、臼井 明子、吉田 寛幸、伊豆津 健一
 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)
- P1-28 **半固形製剤が持つ表面自由エネルギーの測定方法に関する検討**
 ○星井 勇人、池内 皓亮、佐藤 瞳、今井 美湖、橋崎 要、田口 博之、
 藤井 まき子
 (日本大学 薬学部)
- P1-29 **油脂性軟膏剤の物理学的性質と放出性との相関**
 ○松本 健悟、赤木 亮之、平田 雄樹、神野 淳一
 (大塚製薬株式会社 製剤研究所)
- P1-30 **レシチン逆紐状ミセルを用いたゲル製剤からのデキストランの皮膚移行性**
 ○渋谷 瞳、江川 知羽、橋崎 要、田口 博之、藤井 まき子
 (日本大学 薬学部)
- P1-31 **ラマンイメージングを用いたマウス皮膚への*in vitro* 薬物浸透評価**
 ○宅見 信哉¹、見目 晃平²、宇野 明¹
 (¹小林製薬株式会社 中央研究所、²小林製薬株式会社 ヘルスケア事業部)
- P1-32 **インドメタシンの皮膚透過に及ぼすTween80/デカン/水系分子集合体の形態の影響**
 ○桑島 京香、田口 博之、竹村 悠哉、橋崎 要、藤井 まき子
 (日本大学 薬学部)
- P1-33 **ペミロラストカリウムの多成分結晶化による水和物転移の抑制**
 ○井出村 泰明、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
 (東邦大学 薬学部)
- P1-34 **生物学的同等性試験結果を活用した、*In silico*生理学的薬物動態モデリング
 アプローチによる経口固形製剤の溶出規格 (Clinically relevant specification
 (CRS)) の提案**
 ○加藤 隆史¹、中川 弘司²、三日市 剛³、宮野 拓也³、安藤 秀一⁴、
 松本 宜明⁵
 (¹第一三共株式会社 製剤技術研究所、²第一三共ヨーロッパ GmbH Formulation Technology、
³第一三共株式会社 バイオマーカー推進部、⁴第一三共バイオテック株式会社、
⁵日本大学 薬学部 薬学研究科 臨床薬物動態学)
- P1-35 **アルベンダゾールの共結晶調製による溶解性改善**
 ○中村 祐子、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
 (東邦大学 薬学部)
- P1-36 **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 (第2報)**
 ○山口 真吾、水元 雅子、保坂 晶一、杉原 正久、徳永 雄二、横田 祥士
 (沢井製薬株式会社)

- P1-37 **共結晶化によるイソソルビドの潮解性改善および吸湿機構の解析**
 ○伊藤 雅隆¹、渡辺 竜也¹、鈴木 浩典¹、寺田 勝英²、野口 修治¹
 (¹東邦大薬、²高崎健康福祉大薬)
- P1-38 **カニクイザル嗅上皮の初代細胞培養法の確立とそれを用いた薬物の取り込み評価**
 ○杉本 崇至、平田 快洋、佐々木 恵太、安田 奈美、鳥飼 祐介、治田 俊志
 (株式会社新日本科学 TRカンパニー 研究部 応用生体機能研究室)
- P1-39 **エンドサイトーシス阻害剤を用いた細胞内在化メカニズム解析の最適化検討**
 ○杉山 千晶¹、西井 恵¹、橋本 寛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大阪府立大学大学院 理学系研究科)
- P1-40 **中分子ペプチドによる新規肥満治療法の開発：
 鼻腔内投与後の脳移行性に対するペプチドの安定性の影響**
 ○田中 晶子¹、高山 健太郎^{2,5}、勝見 英正³、山本 昌³、井上 大輔⁴、
 林 良雄⁵、古林 呂之¹、坂根 稔康¹
 (¹神戸薬科大学 製剤学研究室、²京都薬科大学 衛生化学分野、³京都薬科大学 薬剤学分野、
⁴立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室、⁵東京薬科大学 薬品化学教室)
- P1-41 **セリン修飾高分子キャリアを用いた腎臓標的型DDS開発と一酸化窒素デリバリーへの応用**
 ○安岡 慎太郎、勝見 英正、高島 梨恵、松浦 悟、森下 将輝、山本 昌
 (京都薬科大学 薬剤学分野)
- P1-42 **粘液透過性PEG修飾リポソームを用いた経肺吸収剤の開発**
 ○小林 由果、田原 耕平
 (岐阜薬科大学 製剤学研究室)
- P1-43 **リポソームの拡散係数が*in vivo*リポフェクション効率におよぼす影響**
 ○麓 伸太郎、胡 蝶、岡見 和哉、加藤 陸、佐伯 結衣、平井 真智子、
 Jian Qing Peng、宮元 敬天、西田 孝洋
 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科)
- P1-44 **がんセラノスティクスを目的としたCO₂産生リポソームに関する基礎的検討**
 ○濱野 展人、庄子 雅人、根岸 洋一
 (東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室)
- P1-45 **水素添加レシチンと単鎖長ポリオキシエチレン系非イオン界面活性剤混合系によるリポソームの創製**
 ○矢田 詩歩¹、王 珊¹、橋本 悟²、鈴木 敏幸²、吉村 倫一¹
 (¹奈良女子大学 研究院、²ニッコールグループ(株) コスモステクニカルセンター)
- P1-46 **Ubiquinol-10のイオン性エステル型プロドラッグ化によるUbiquinone-10光毒性の克服およびヒト表皮角化細胞を用いた送達性の評価**
 ○牛島 望、瀬戸口 修一、後藤 将太郎、山川 博文、渡瀬 大輔、
 古賀 允久、高田 二郎
 (福岡大学 薬学部)
- P1-47 **Ubiquinol-10のイオン性エステル誘導体化による光安定性向上と水性製剤化検討**
 ○境 理那、瀬戸口 修一、後藤 将太郎、山川 博文、渡瀬 大輔、
 古賀 允久、高田 二郎
 (福岡大薬)

- P1-48 **皮膚適用を企図するフィロヒドロキノン (活性型ビタミンK1) エステル誘導体の光安定性と皮膚送達性の評価**
 ○後藤 将太郎、瀬戸口 修一、渡瀬 大輔、寺田 一樹、山川 博文、土岐 衣梨奈、古賀 允久、松永 和久、加留部 善晴、高田 二郎
 (福岡大学 薬学部)
- P1-49 **中空型マイクロニードルを用いた薬液の皮内投与**
 福原 明華¹、○橋本 美優¹、茂木 俊作¹、二木 美香¹、新津 貴利²、東城 武彦²、板倉 祥子¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次^{1,3}
 (¹城西大学 薬学部、²花王株式会社 加工・プロセス開発研究所、³城西国際大学)
- P1-50 **コレステロール修飾スチレンマレイン酸コポリマー-アムホテリシンBミセル製剤の評価**
 ○番匠谷 研吾¹、山本 繁史¹、中村 徹也¹、田中 哲郎¹、金尾 義治¹、前田 浩²
 (¹福山大学 薬学部、²バイオダイナミックス研)
- P1-51 **Polyethylene glycol monostearateを用いたCoenzyme Q10ミセル製剤の評価**
 ○保木本 友香、番匠谷 研吾、久保田 雅弥、木村 光、中村 徹也、田中 哲郎、金尾 義治
 (福山大学 薬学部)
- P1-52 **発表取り下げ**
- P1-53 **発表取り下げ**
- P1-54 ***In vitro*ラット内側血液網膜関門3次元スフェロイドモデルにおける密着結合・薬物輸送担体の機能**
 ○赤沼 伸乙¹、山本 雄大²、久保 義行¹、細谷 健一¹
 (¹富山大学 学術研究部 薬学・和漢系、²富山大学大学院 医学薬学教育部(薬学))
- P1-55 **トランスポーター介在薬物輸送機能を保持したラット単離網膜毛細血管単離法の確立**
 田嶋 孝亮¹、赤沼 伸乙²、吉田 有紀子¹、大石 雄基²、久保 義行²、井上 将彦²、○細谷 健一²
 (¹富山大学大学院 医学薬学教育部(薬学)、²富山大学 学術研究部 薬学・和漢系)
- P1-56 **粉末製剤投与後の鼻腔内溶出性を評価可能な*in vitro*溶出評価システムの開発**
 ○井上 大輔、野原 悠加、菅野 清彦
 (立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室)
- P1-57 **経口製剤投与後のヒト吸収動態予測のための溶出試験法の検討**
 ○堀内 健佑、妹尾 遼太郎、山下 真希、松浦 聡予
 (塩野義製薬株式会社 CMC研究本部 製剤研究所)
- P1-58 **ヒト経口医薬品の消化管の膜透過性の分類**
 加藤 基浩
 (無所属)
- P1-59 **吸収促進剤を含有した粉末経鼻製剤のサルにおける吸収性検討：吸収促進剤の添加によって高まる応用可能性**
 ○佐多 真由美、久野 彰史、迫田 翔悟、鈴木 亮介、園田 陽、治田 俊志
 (株式会社新日本科学)

- P1-60 **Caco-2細胞におけるnicotinamide担体輸送系の解析**
○山城 貴弘、難波 莉子、保嶋 智也、湯浅 博昭
(名古屋市立大学大学院 薬学研究科 薬物動態制御学分野)
- P1-61 **Caco-2 細胞単層膜を用いた薬物の消化管吸収における BCRP の寄与の評価**
○丸谷 穂乃花¹、河野 裕允³、寺田 圭佑²、根来 亮介²、藤田 卓也^{2,3}
(¹立命館大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 薬学部、³立命館大学 R-GIRO)
- P1-62 **ALIに基づいた疎水性溶媒共存下での各種培養細胞におけるmucinの発現**
○梅沢 遥、岸本 久直、田野 文音、宮崎 歌織、鷹野 遥、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)
- P1-63 **ネガマイシン誘導体TCP-112のリードスルー活性に及ぼすペプチドトランスポーターの影響**
○苫米地 隆人¹、志村 可奈恵²、飯田 奏子²、濱田 圭佑³、岸本 久直^{1,2}、白坂 善之^{1,2}、田口 晃弘⁴、野水 基義³、林 良雄⁴、井上 勝央^{1,2}
(¹東京薬科大学大学院 薬学研究科 薬物動態制御学教室、²東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室、³東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室、⁴東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室)
- P1-64 **次世代型アルツハイマー病モデルマウス腎臓における薬物動態関連タンパク質の発現変動**
○大塚 光海¹、伊藤 慎悟^{1,2,3}、緒方 星陵³、八木 遼太郎³、上村 立記³、金子 由依¹、齋藤 貴志⁴、西道 隆臣⁵、増田 豪^{1,2,3}、大槻 純男^{1,2,3}
(¹熊本大学 薬学部、²熊本大学大学院 生命科学研究部(薬)、³熊本大学大学院 薬学教育部、⁴名古屋市立大学大学院 医学研究科(医)、⁵理化学研究所 脳神経科学研究センター)
- P1-65 **LC-MS/MSを用いたクレンブテロールとその代謝物の同時定量法の確立**
○中野 愛、中立 美穂、宮本 葵、青山 隆彦、内山 武人、松本 宜明
(日本大学 薬学部 臨床薬物動態学研究室)
- P1-66 **尿細管上皮細胞に局在する輸送担体の機能解析：
ブタ腎刷子縁膜ベシクルを用いた検討**
○大竹 彩奈¹、伊藤 遥¹、土井 真奈実¹、杉尾 和昭^{1,2}、増田 雅行^{1,2}、佐々木 将太郎¹、宮内 正二¹
(¹東邦大学 薬学部 薬物動態学教室、²東邦大佐倉病院)
- P1-67 **プログアニルの代謝に及ぼすボノプラザンおよびボノプラザン代謝物の影響**
○竹石 明日香¹、辻澤 歩未¹、中内 佳奈¹、合田 ひとみ¹、大竹 千夏²、牧野 宏章²、高橋 秀依²、山岸 喜彰¹、工藤 敏之¹、伊藤 清美¹
(¹武蔵野大学 薬学部、²東京理科大学 薬学部)
- P1-68 **肺高血圧症治療薬selexipagのclopidogrel併用時における薬物相互作用の評価**
○平井 奈々¹、田中 紫菜子¹、市川 祐依¹、袴田 晃央²、神谷 千明²、片山 直紀²、龍口 万里子²、小田切 圭一^{2,3}、乾 直輝²、内田 信也¹、渡邊 裕司²、並木 徳之¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座、²浜松医科大学 臨床薬理学・臨床薬理内科、³浜松医科大学 臨床研究センター)

- P1-69 **細胞膜輸送及び細胞内タンパク結合に着目した環状デプシペプチドDestruxin Eの立体特異的な活性発現の要因解明**
 ○網藤 惇¹、今野 源²、吉田 将人³、土井 隆行²、内田 康雄²、
 臼井 拓也²、寺崎 哲也²、立川 正憲⁴
 (¹徳島大学大学院 薬科学教育部、²東北大学大学院 薬学研究科、³筑波大学 数理物質系、
⁴徳島大学大学院 医歯薬学研究部(薬学域))
- P1-70 **吸入速度および吸入パターン変化が与える気管支内での粒子挙動への影響**
 ○松永 佳宏、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一
 (大阪薬科大学 製剤設計学研究室)
- P1-71 **マイクロニードルアレイ製剤の開発における品質評価項目と課題の調査**
 ○安藤 大介¹、山本 栄一¹、近藤 昌夫²、岡田 直貴²、伊豆津 健一¹
 (¹国立衛研、²阪大院薬)
- P1-72 ***In vivo* 試験に依存しない光安全性評価法の開発：ヒトへの外挿可能性について**
 ○徳吉 泰春、猪山 陽輔、佐藤 秀行、世戸 孝樹、尾上 誠良
 (静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野)
- P1-73 **シロップ剤1回量包装調剤 (One dose package)**
 ○成光 大紀¹、岩田 梨江¹、向井 啓¹、三田村 しのぶ¹、首藤 誠¹、
 長谷川 翼²、小松 絵美²、小林 政彦²、藤野 寿典³、住本 真一³、
 垣野 由佳理⁴、遠藤 菜月⁴、菱川 慶裕⁴、山下 伸二¹
 (¹摂南大学 薬学部、²大阪赤十字病院 薬剤部、³大阪赤十字病院 小児科、
⁴大蔵製薬株式会社 研究開発部)
- P1-74 **ヒト肺上皮細胞における蛍光物質を輸送するpH依存性有機アニオン輸送担体の機能同定**
 ○難部 仁美¹、若月 萌¹、野口 歩美¹、杉尾 和昭^{1,2}、増田 雅行^{1,2}、
 佐々木 将太郎¹、宮内 正二¹
 (¹東邦大学・薬、²東邦大佐倉病院)
- P1-75 **ヒトiPS細胞由来血液脳関門モデルを用いた6-mercaptopurineの輸送機構解析**
 ○黒澤 俊樹¹、手賀 悠真¹、山口 朋子²、川端 健二²、望月 達貴³、
 井上 勝央⁴、楠原 洋之³、出口 芳春¹
 (¹帝京大学 薬学部 薬物動態学研究室、²国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、
³東京大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学教室、
⁴東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室)
- P1-76 **フラノクマリン類とシクロデキストリンとの複合体形成能の評価**
 ○山崎 啓之^{1,2}、庵原 大輔^{1,2}、田口 和明³、西 弘二¹、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、³慶應義塾大学 薬学部)
- P1-77 **CYP3A4誘導消化管細胞を用いたCYP3A4阻害作用評価系の構築**
 ○中村 友哉¹、高橋 紗織¹、上野 俊也^{2,3}、溝井 健太¹、矢野 健太郎¹、
 荻原 琢男^{1,3}
 (¹高崎健康福祉大学 薬学部、²サントリー-MONOUZUKURIエキスパート株式会社、
³高崎健康福祉大学大学院 薬学研究科)

- P1-78 **人間ドック受診者における血清Paraoxonase 1活性とコレステロール引き抜き能の関連**
○遠藤 恵¹、大浦 華代子²、松本 英里香¹、鬼木 健太郎¹、猿渡 淳二¹、
小倉 正恒³、斯波 真理子³、今井 輝子¹
(¹熊本大学 薬学部、²熊本大学 大学教育統括管理運営機構、
³国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部)
- P1-79 **海洋サンプルからの乳酸菌の分離とアスタキサンチンエステラーゼ活性に関するスクリーニング方法の確立**
○立山 直希¹、齋田 佳菜子²、今井 輝子¹
(¹熊本大学 薬学部、²熊本県産業技術センター 食品加工技術室)
- P1-80 **ノイロトロピンの抗酸化作用及びHIF1 α を介した腎保護効果**
○門脇 大介¹、福永 雅樹^{1,2}、内田 朱美¹、末吉 美優²、前田 仁志²、
成田 勇樹²、渡邊 博志²、丸山 徹²、平田 純生²、瀬尾 量¹
(¹崇城大学 薬学部、²熊本大学 薬学部)

一般演題(ポスター) 5月16日(土)

示説 5月16日(土) 奇数番号9:15~10:15 偶数番号10:15~11:15 ポスター会場

- P3-01 界面活性剤による皮膚刺激性に関する簡易評価手法の開発
○後藤 裕¹、寺山 涼子²、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学、²株式会社ミロット)
- P3-02 小児用製剤として顆粒封入ゼリーキット剤の開発
○盛本 修司、野崎 雅男、川崎 浩延
(株式会社モリモト医薬)
- P3-03 クルクミン誘導体の物性改善を目的とした共結晶の探索
○岩浦 敏久¹、小山 遼太郎¹、津野 直哉¹、Varin Titapiwatanakun²、
Pornchai Rojsitthisak²、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学 薬学部、²チュラーロンコーン大学)
- P3-04 医薬品開発及び製造における知識及び技術伝承手法の検討
望月 勢司
(製剤技師の会 技術伝承チーム)
- P3-05 グリチルリチン酸アンモニウムのミセル形成とゲル化に及ぼす酵素処理ステビアの影響
○内山 博雅、南岡 咲希、門田 和紀、戸塚 裕一
(大阪薬科大学 製剤設計学研究室)
- P3-06 凍結溶液と凍結乾燥におけるタンパク質と高分子添加剤の相分離：
低分子量ゼラチンを用いた検討
○伊豆津 健一、白井 明子、阿部 康弘、吉田 寛幸
(国立医薬品衛生研究所 薬品部)
- P3-07 レーザーラマン顕微鏡によるミダゾラム含有顆粒圧縮物における形態学のおよび定量評価
○石井 巧真¹、内田 信也¹、井本 淳子^{1,2}、田中 紫茉莉¹、柏倉 康治¹、
並木 徳之¹
(¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座、
²ユーロフィン分析科学研究所株式会社)
- P3-08 レーザーラマン顕微鏡による低含量ミダゾラム含有造粒物の形態学的評価
○井本 淳子^{1,2}、内田 信也²、石井 巧真²、田中 紫茉莉²、柏倉 康治²、
並木 徳之²
(¹ユーロフィン分析科学研究所株式会社、
²静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座)
- P3-09 統計解析ソフトJMPを活用したQuality by Design アプローチ検討
○有坂 昌也¹、田中 力²、梅田 加奈¹、高山 幸三³
(¹Meiji Seikaファルマ株式会社 CMC研究所 創剤研究室二G、
²Meiji Seikaファルマ株式会社 CMC研究所 創剤研究室一G、³城西大学 薬学部)
- P3-10 薬物放出に伴う貼付剤中の薬物結晶サイズ変化のX線CTによる観察
○宮崎 玉樹¹、武田 佳彦²、菅野 仁美¹、山本 栄一¹、伊豆津 健一¹、
合田 幸広¹
(¹国立医薬品食品衛生研究所、²株式会社リガク)

- P3-11 **薬物過飽和溶液からの結晶化に及ぼす疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース/シクロデキストリンの影響**
 ○赤星 裕紀¹、庵原 大輔^{1,2}、安楽 誠^{1,2}、上釜 兼人¹、平山 文俊¹
 (¹崇城大学 薬学部、²崇城大学 DDS研究所)
- P3-12 **高い分散性を有する造粒キトサン錠の崩壊性評価**
 ○安楽 誠¹、庵原 大輔¹、水飼 康之²、前崎 祐二²、上釜 兼人¹、
 小田切 優樹¹、平山 文俊¹
 (¹崇城大学 薬学部、²日本化薬フード)
- P3-13 **ハイブリッド型実験計画法による楕円錠の処方および製造工程の最適化**
 ○茂木 麻実¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次^{1,2}、高山 幸三¹
 (¹城西大薬、²城西国際大)
- P3-14 **新規タキサン化合物DS80100717の化学的安定性評価及び分解経路**
 ○田村 幸介^{1,3}、小野 誠²、川邊 武史¹、大原 求¹、米持 悦生³
 (¹第一三共株式会社 分析評価研究所、²第一三共株式会社 品質保証部、³星薬科大学)
- P3-15 **Eudragit® Eナノ構造が薬物溶解性に与える影響**
 ○東 顕二郎、岡本 裕太、植田 圭祐、森部 久仁一
 (千葉大学大学院 薬学研究院)
- P3-16 ***in-silico*結晶形予測の医薬品開発への適用 (2)**
 ○長田 裕臣¹、朝倉 希里生²、岡田 興昌³、Nessler Aaron⁴、
 Schnieders Michael J.⁴
 (¹田辺三菱製薬株式会社 SC本部 プロセス研究部、
²田辺三菱製薬株式会社 SC本部 分析研究部、
³田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 創薬基盤研究所、
⁴University of Iowa Biomedical Engineering)
- P3-17 **ミクロな有効成分の走査電子顕微鏡・カソードルミネッセンスによる解析**
 ○應本 玉恵¹、池谷 綾美¹、朝比奈 俊輔¹、秋山 久²、真鍋 法義³
 (¹日本電子株式会社、²株式会社堀場製作所、³東北医科薬科大学)
- P3-18 **スプレードライヤーを用いた医薬品原薬の苦味マスキング**
 ○我妻 杏美、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
 (東邦大学 薬学部)
- P3-19 **メタクリル酸コポリマーS100ナノファイバー含有キトサンゲル製剤のラット *in vivo*評価**
 ○坂東 結葵、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)
- P3-20 **メタクリル酸コポリマーS100ナノファイバー含有キトサンゲルからの *in vitro* 薬物溶出挙動**
 ○稲原 美幸、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)
- P3-21 **X線吸収端近傍構造解析によるファモチジンとその共結晶の性状解析**
 ○田邊 優衣、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
 (東邦大学 薬学部)
- P3-22 **精密マイクロ波照射による凍結乾燥促進技術**
 ○保谷野 つくし¹、渡邊 宰子¹、椿 俊太郎²、米持 悦生¹
 (¹星薬科大学、²東京工業大学)

- P3-23 **カルメロース類を用いた苦味マスキングの検討**
○鈴木 航、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
(東邦大学 薬学部)
- P3-24 **カルバマゼピン共結晶粒子表面における溶媒媒介転移：各種Co-formerの影響**
○大森 まあや、渡部 智寛、井上 大輔、菅野 清彦
(立命館大学大学院 薬学研究科)
- P3-25 **共結晶化によるピリドスチグミン臭化物の潮解性改善**
○大桑 星、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
(東邦大学 薬学部)
- P3-26 **用時懸濁を目的とした粉末化レバミピド含嗽剤の調製と評価**
○石井 直子^{1,2}、河野 弥生²、花輪 剛久²
(¹柏市立柏病院 薬剤科、²東京理科大学 薬学部)
- P3-27 **シメチジン結晶多形のX線吸収端近傍微細構造解析**
○松島 将仁、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
(東邦大学 薬学部)
- P3-28 **潰瘍性大腸炎モデルマウスにおけるラクトフェリンナノ粒子の治療効果**
○田口 和明^{1,2}、橋本 麻衣²、中山 真雪²、榎木 裕紀¹、西 弘二²、
松元 一明¹、瀬尾 量²、小田切 優樹²、山崎 啓之²
(¹慶應義塾大学 薬学部、²崇城大学 薬学部)
- P3-29 **Evaluation of the crystal polymorphs of bromhexine hydrochloride by X-ray absorption fine structure spectroscopy**
○黄 珍妮、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
(東邦大学 薬剤部)
- P3-30 **塩原薬粒子表面におけるフリー体析出挙動にポリマーが与える影響**
○植草 大河、井上 大輔、菅野 清彦
(立命館大学大学院 薬学研究科)
- P3-31 **X線吸収端近傍構造スペクトル解析によるクロピドグレル結晶多形の評価**
○太田 寧々、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
(東邦大学)
- P3-32 **長期持続性を目的とした銅錯体封入マイクロスフェアの調製**
○北澤 遥佳¹、菅野 有香¹、明石 大希¹、伊藤 清美²、高橋 秀依³、
深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学 薬学部 薬学科 分子製剤学研究室、²武蔵野大学、³東京理科大学)
- P3-33 **多孔質担体を活用したプロポリス固体分散体の設計**
○野村 篤広、田原 耕平
(岐阜薬科大学 製剤学研究室)
- P3-34 **自転・公転式ミキサーを用いた軟膏調剤における混合均一性の定量的評価**
○榮西 真菜、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)
- P3-35 **連続乾式ナノコーティング法による医薬品原薬の粉体物性改善**
○山田 大暉、田原 耕平
(岐阜薬科大学 製剤学研究室)

- P3-36 **各種アクリル系ポリマーを用いた貼付剤の製剤設計**
○我藤 勝彦^{1,2}、藤井 美佳¹、加藤 秀¹、深水 啓朗¹
(¹明治薬科大学 分子製剤学研究室、²大塚製薬株式会社 製剤研究所)
- P3-37 **透過型テラヘルツ分光による製剤中のエゼチミブ水和反応の観測**
○小野 統矢、志村 啓、茂原 瑞希、愛甲 健二
(株式会社日立ハイテク)
- P3-38 **Penetratin併用経鼻投与を介したExendin-4脳移行促進経路の評価**
○坂東 秀美¹、松本 淳志¹、諏訪部 晋¹、有銘 兼史¹、亀井 敬泰¹、
金沢 貴憲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静岡県立大学 薬学部 創剤科学分野)
- P3-39 **肝臓やがんを標的としたソノポレーション法における多色深部観察法と免疫組織染色による組織内遺伝子発現分布特性の解析**
○川口 真帆、植木 郁花、小川 昂輝、麓 伸太郎、川上 茂
(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科)
- P3-40 **シクロデキストリン複合体化による抗線維化薬ニテダニブの肺内動態および肺線維症治療効果の改善**
○戸上 紘平、岩田 健嗣、小笠原 安理沙、入江 沙世、山口 広太郎、
多田 均、丁野 純男
(北海道科学大学 薬学部)
- P3-41 **PEG修飾siRNAリポプレックスのPEGアンカー部の違いが及ぼす*in vitro*遺伝子発現抑制効果とマウス生体内分布の影響**
○服部 喜之¹、玉置 響子²、逆井 勝¹、尾崎 恵一³、大西 啓²
(¹星薬科大学 薬剤学研究室、²星薬科大学 医療薬剤学研究室、
³同志社女子大学 薬学部 医療薬学科 病態分子制御学研究室)
- P3-42 **多色深部観察法を用いた脳内移行型ペプチド修飾リポソーム製剤の開発**
○山田 咲良¹、加藤 直也²、小川 昂輝²、麓 伸太郎²、川上 茂²
(¹長崎大学 薬学部、²長崎大学 医歯薬学総合研究科)
- P3-43 **がん組織内環境とDDSキャリアの多色深部観察によるPEG修飾リポソームの粒子径が固形腫瘍内の空間分布に及ぼす影響の解析**
○増田 智成¹、菅 忠明²、麓 伸太郎²、川上 茂²
(¹長崎大学 薬学部、²長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科)
- P3-44 **ヘアレスラットにおける低経皮吸収性化合物に対するPassPort Systemの効果**
○土屋 俊太郎、天野 信之
(Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 薬物動態分析)
- P3-45 **Doxorubicin含有二層型シート製剤の担癌マウスにおける体内動態と抗腫瘍効果**
○西田 孝洋、胡 蝶、松本 真由子、村上 優衣、坂口 美也子、
宮元 敬天、麓 伸太郎
(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科)
- P3-46 **薬物の角層および毛嚢内分布に及ぼす塗擦方向の影響**
○鈴木 宏宙¹、雨海 沙矢香¹、齋藤 美幸¹、阿部 晃也^{1,2}、板倉 祥子¹、
藤堂 浩明¹、杉林 堅次^{1,3}
(¹城西大学 薬学部、²大正製薬株式会社・セルフメディケーション開発研究所、³城西国際大学)

- P3-47 **貼付剤とマイクロニードルの特長を併せ持つ新規マイクロニードルシート**
 ○西村 真平¹、道中 康也¹、寺原 孝明²
 (¹久光製薬株式会社 研究開発本部 TDDS研究所、²久光製薬株式会社 研究開発本部)
- P3-48 **ナノDDS製剤のサイズ・形態および表面特性の評価手法に関する調査研究**
 ○原矢 佑樹¹、伊豆津 健一¹、加藤 くみ子²
 (¹国立医薬品食品衛生研究所 薬品部、²北里大学)
- P3-49 **プロバイオティクス由来細胞外小胞が有する特性の比較検討**
 ○森下 将輝、堀田 真帆、松山 基輝、勝見 英正、山本 昌
 (京都薬科大学 薬剤学分野)
- P3-50 **間葉系幹細胞由来細胞外小胞のDDS応用に向けた基礎的検討**
 ○西村 春香、松本 淳志、浅野 莉穂、村中 香奈恵、藤田 真紘、
 武田 美依奈、橋本 寛、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)
- P3-51 **均一性の高いsiRNA搭載高分子微小ミセルの開発とその静脈投与によるがん・
 リウマチ治療効果**
 ○金沢 貴憲^{1,2}、白石 俊介²、中田 叡²、入山 友輔³、大塚 敬一郎³、
 茨木 ひさ子²、高島 由季²
 (¹静岡県立大学 薬学部、²東京薬科大学 薬学部、³日産化学株式会社)
- P3-52 **血液網膜関門カチオン性薬物輸送に対するリソソーム内薬物取り込みの影響**
 ○久保 義行、山田 未希、赤沼 伸乙、細谷 健一
 (富山大学)
- P3-53 **核内受容体の活性化によるマウス肝臓におけるNa⁺依存性クエン酸トランス
 ポーター (NaCT) の発現変動の評価**
 ○大野 寛太¹、後藤 真耶¹、森野 聡文²、根来 亮介²、河野 裕允³、
 藤田 卓也^{1,2,3}
 (¹立命館大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 薬学部、
³立命館大学 R-GIRO)
- P3-54 **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Ⅳ
 ～培養細胞上での溶解速度の頭打ちの検出～**
 ○古林 呂之¹、田中 晶子¹、森山 圭²、井上 大輔³、坂根 稔康¹
 (¹神戸薬科大学 製剤学研究室、²就実大学 薬学部 医薬品構造解析学講座、
³立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室)
- P3-55 **薬物の消化管吸収に対する消化管内容物の影響：
 人工膜を用いた in vitro 実験系による評価**
 ○金山 裕孝、田中 晶子、古林 呂之、坂根 稔康
 (神戸薬科大学 製剤学研究室)
- P3-56 **種々のポリマーを用いて調製したナノフィルムの薬物透過性評価**
 ○鈴木 貴大、関 智宏、関 俊暢
 (城西大学 薬学部)
- P3-57 **てんかん重積発作抑制を目的とした鼻腔内適用型ジアゼパム含有マイクロエ
 マルション製剤の調製とラットにおける痙攣抑制評価**
 ○渡邊 一理¹、大島 香保²、間 祐太郎^{1,2}、木村 聡一郎^{1,2}、森本 雍憲³、
 上田 秀雄^{1,2}
 (¹城西大学大学院 薬学研究科、²城西大学 薬学部、³ティ・ティ・エス技術研究所)

- P3-58 **OATP2B1の基質輸送に対するグアバ茶の影響**
 ○高野 修平、高瀬 志帆、伊藤 智夫
 (北里大学 薬学部)
- P3-59 **PCFTを介した葉酸輸送におけるカフェインレスコーヒーの影響**
 ○奈良輪 知也、村松 良基、伊藤 智夫
 (北里大学 薬学部 薬剤学研究室)
- P3-60 **脂溶性薬物の細胞膜透過性に及ぼす糖タンパク質の影響**
 ○小林 花衣、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)
- P3-61 **腎有機カチオントランスポーターOCT2の発現調節を担う遺伝子変異および転写因子の探索**
 三宅 健之、水野 忠快、○楠原 洋之
 (東京大学大学院 薬学系研究科 分子薬物動態学教室)
- P3-62 **Caco-2細胞／ユッシングチャンバーシステムを用いたトリアシルグリセロール代謝と膜透過の連関評価システムの構築**
 ○溝井 健太¹、本間 洋子¹、中村 健太郎²、荻原 琢男¹
 (¹高崎健康福祉大学 薬学部、²株式会社明治 乳酸菌研究所)
- P3-63 **小腸細胞で2段階代謝されるp-アミノ安息香酸エステルのCaco-2細胞内動態の解析**
 ○伊佐坂 柁成¹、大浦 華代子²、黒川 敬介³、薬師寺 悠太³、今井 輝子³
 (¹熊本大学大学院 薬学教育部、²熊本大学 大学教育統括管理運営機構、³熊本大学 薬学部)
- P3-64 **薬物誘発性胆汁うっ滞における密着結合分子claudinの役割**
 ○荒川 大、勝山 智充、玉井 郁巳
 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬物動態学研究室)
- P3-65 **腎再吸収に関与する新規 pH 依存性輸送担体を介した腎障害性有機アニオン化合物の輸送**
 ○滝口 貴晴¹、増田 雅行^{1,2}、杉尾 和昭^{1,2}、佐々木 将太郎¹、宮内 正二¹
 (¹東邦大学 薬学研究科、²東邦大佐倉病院)
- P3-66 **Comparison of Predictions of Drug-drug Interaction by Static and Dynamic Pharmacokinetic Models and Usefulness of CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 Cells in These Analyses**
 ○浅野 聡志^{1,2}、吉友 葵²、保月 静香²、小澤 直可¹、景山 倫治¹、
 梅田 晋¹、香月 康宏³、佐藤 洋美¹、樋坂 章博¹
 (¹帝人ファーマ株式会社 薬物動態研究部、
²千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室、³鳥取大学 染色体工学研究センター)
- P3-67 **直接経口抗凝固薬の血漿中濃度同時定量法の確立**
 ○市川 祐依、田中 紫茉莉、砂川 由香理、柏倉 康治、内田 信也、
 並木 徳之
 (静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野)
- P3-68 **フルニトラゼパムとエリスロマイシンの薬物相互作用の生理学的薬物速度論モデル解析**
 ○弓削田 祥子、大久保 健二郎、河本 琉那、石本 麻帆、山岸 喜彰、
 工藤 敏之、伊藤 清美
 (武蔵野大学 薬学部)

- P3-69 **B型肝炎ウイルス新規治療候補薬の健常ラット及び腎障害モデルラットにおける体内動態解析**
橋本 麻衣¹、田口 和明²、山崎 啓之¹、井本 修平¹、満屋 裕明^{3,4,5}、
○小田切 優樹¹
(¹崇城大学 薬学部、²慶應大学 薬学部、³国際医療研究センター、⁴アメリカ国立衛生研究所、⁵熊本大学 医学部)
- P3-70 **とろみ剤による錠剤の溶出遅延に対するコーティング剤の効果**
○加藤 七菜、高橋 伸幸、藤田 吉明、原田 努、中村 明弘
(昭和大学 薬学部 基礎医療薬学講座薬剤学部門)
- P3-71 **表皮langerin発現に対する超音波周波数と適用エネルギーの影響**
○遠城 聡子¹、平松 江梨²、宮澤 睦²、五十嵐 結月²、間 祐太郎²、
木村 聡一郎^{1,2}、森本 雍憲³、上田 秀雄^{1,2}
(¹城西大学大学院 薬学研究科、²城西大学 薬学部、³ティ・ティ・エス技術研究所)
- P3-72 **血中サリドマイド測定時の抽出操作における問題点と体内動態**
○利川 奈未、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人
(同志社女子大学 薬学部)
- P3-73 **医療ビッグデータを用いた心房細動患者の出血の有害事象発症に及ぼす多剤併用の影響**
○百 賢二¹、金子 真紀子²、山中 菜詩²、大戸 祐治¹、田中 克巳¹、
濃沼 政美³、佐々木 忠徳¹
(¹昭和大学 統括薬剤部 薬学部 病院薬剤学講座、²株式会社JMDC、³帝京平成大学 薬学部 医薬品安全性評価学ユニット)
- P3-74 **OATP2A1を介した胎盤PGE₂代謝制御が分娩誘発に果たす役割**
稲垣 舞^{1,2}、○登美 齊俊¹、中西 猛夫³、島田 紘明⁴、野口 幸希¹、
赤沼 伸乙⁵、立川 正憲²、細谷 健一⁵、玉井 郁巳⁶、中島 恵美¹、西村 友宏¹
(¹慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座、²徳島大学大学院 医歯薬学研究部、
³高崎健康福祉大学 薬学部、⁴近畿大学 薬学部、⁵富山大学大学院 医学薬学研究部、
⁶金沢大学 医薬保健研究域薬学系)
- P3-75 **CNT2及びCNT3に対するフラボノイド類の阻害作用**
○田中 雄大、矢嶋 陽菜、黒田 大祐、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 薬物動態制御学分野)
- P3-76 **新規ヒアルロン酸誘導体の膝関節腔内注射による変形性膝関節症治療効果の評価**
○福井 優希¹、伴野 拓巳¹、鶴川 真実¹、松田 真実¹、宮田 康平²、
飛田 悦男²、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)
- P3-77 **変形性膝関節症患者の関節液における血漿由来加水分解酵素の活性と病態進行との関係**
○倉田 誠子¹、遠藤 恵¹、アカツイジュカ ダニエル¹、大浦 華代子²、
寺崎 久泰³、今井 輝子¹
(¹熊本大学 薬学部、²熊本大学 大学教育統括管理運営機構、³寺崎内科・胃腸科クリニック)

P3-78

抗原を安定可能なワクチンアジュバントとしてのシクロデキストリンポリ擬
口タキサンハイドロゲルの可能性評価

○中川 文馨¹、林 智哉²、大野 孝高^{2,3}、鈴木 優佑²、堀内 愛子⁴、
坂口 奈央樹⁴、島村 佳久⁴、小野寺 理沙子²、東 大志^{2,5}、本山 敬一²

(¹熊本大学 薬学部、²熊本大学大学院 薬学教育部、

³熊本大学リーディング大学院 HIGOプログラム、⁴テルモ株式会社、

⁵熊本大学大学院 先端機構)

● 年 会 長 講 演 ●

● 特 別 講 演 ●

● 招 待 講 演 ●

● 基 調 講 演 ●

● 受 賞 講 演 ●

日本薬剂学会賞受賞講演

日本薬剂学会奨励賞受賞講演

日本薬剂学会奨励賞受賞講演

日本薬剂学会奨励賞受賞講演

タケル・アヤ・ヒグチ記念荣誉講演受賞講演

日本薬剂学会永井記念国際女性科学者賞受賞講演

日本薬剂学会旭化成創剤開発技術賞受賞講演

日本薬剂学会旭化成創剤研究奨励賞受賞講演

年会長講演

薬剤学 令和維新

今井 輝子

熊本大学 薬学部

Innovation of Pharmaceutical Science and Technology in Reiwa Period

Teruko Imai

School of Pharmacy, Kumamoto University

本年会は、令和時代の新しい薬剤学の幕開けを意図して、「薬剤学 令和維新」というテーマの下で開催する。「くすり」は人類の寿命を延ばし快適な生活を守るために進化し、特に、平成の時代には画期的な発展を遂げた。低分子医薬はもとより、タンパク質医薬が当たり前となり、核酸が医薬品として登場し、さらに、細胞も医薬品として利用される時代になった。さらに、AIの登場により、診断・治療にも変革もたらされようとしている。一方、最新医薬は医療費の高騰をもたらし、様々な点で、医療のあり方は社会的問題にもなっている。薬剤学は「くすり」の実用化に必須の研究分野であり、令和時代の医療においても、薬剤学が果たす役割は大きい。本年会では、新時代の医療や健康を支えるための薬剤学研究について魅力ある討論をするために、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を企画した。

特別・招待講演は異なる分野から3人の先生にお願いした。これからの高齢化問題に関して江崎禎英先生（経済産業省）に、中分子・高分子医薬品創薬に関して藤井郁雄先生（大阪府立大）に、また、ウイルスの簡便な検出法について隅田泰生先生（鹿児島大）にご講演をいただく。また、年会企画シンポジウムとして、Bristol-Myers Squibb社のDr. L Michaelの基調講演に続いてManufacturing Classification System (MCS) を活用した製剤開発、および長寿社会に貢献する医薬研究に関するシンポジウムを開催する。また、日本医療薬学会との合同シンポジウムではバイオ医薬品の問題点について様々な観点から話題提供いただく。さらに、中分子医薬、AIやIoTなど新技術、未来の薬剤学・DDSを討論する学術シンポジウムを企画した。さらにラウンドテーブルセッションでは、フォーカスグループを中心に応募いただいた中から、6セッションを採択した。例年開催しているシンポジウムに加え、ランチョンセミナーは各企業のご協力で最大限に会場を用意した。多数の企業展示では、最新の技術や医療情報を意見交換するフロアーを設定した。いずれのセッションにおいても、産官学全ての研究者による活発な魅力ある議論がなされるだろう。

令和時代の最初の年會を地震からの復興が進む熊本、特に、改築されたばかりの熊本城天守閣を望む会場で開催できることに感謝する。また、本年会で未来の薬剤学を議論し、先進的な奇抜な発想が生まれ、次世代を牽引する薬剤学研究につながる契機になることを期待する。

特別講演

人生100年時代の医療・介護 —高齢化の進展と疾患の性質変化を踏まえて—

江崎 禎英

経済産業省 商務・サービスグループ（兼）内閣官房健康・医療戦略室

経済が豊かになり誰もが健康で長生きすることを望めば、社会は必然的に高齢化する。我々が取り組むべきは、単に財政逼迫に起因する社会保障制度の見直しに止まらず、人口構造の変化や主たる疾患の性質の変化を踏まえて「社会経済システム」そのものの見直しを行うことである。

日本の社会保障制度は、戦後復興・経済成長期に基本設計がなされており、「国民皆保険制度」は、結核に代表される感染症が死因の上位を占めていた時代に整備されたものである。その後、経済成長に裏打ちされた社会保障の拡充や国民皆保険に支えられた先進的な医療技術の導入・普及は、結果的に、自立して生活できない虚弱なお年寄りを大量に生み出すことになった。

人生100年時代と言われる今日、如何に最期まで幸せに「生ききる」かが重要なテーマであり、誰もが夫々の年齢や体力に応じて社会の一員としての役割を果たすことが出来る「生涯現役社会」を構築することが求められる。そのためには、いわゆる「生産年齢」の段階から、経営者や従業員に健康管理への取組みを促すとともに、年齢が進むにしたがって多様化する「健康需要」に対応するためのサービスを創出し、地域資源を活用しながら地域の実情にあった供給体制を整えていくことが必要である。

また、現在医科診療費の約3分の1は生活習慣病の治療が占めており、高齢化由来の疾患を加えると半分以上となる。過去の主たる疾患は感染症であり、原因となる細菌やウイルスが体の外から入ってくることで引き起こされた。しかし現在は、主に体の中の複数要因が関係する老化や生活習慣に起因する疾患が中心になっている。こうした多因子関連型の疾患では、潜在疾患の早期発見による予防や進行抑制が重要であり、食事や運動管理、メンタルケアも含めた総合的な対応が求められる。

人生100年時代の医療・介護では、「病気になるよう健康管理に努め」、「仮に病気になっても重症化させず」、「治療や介護が必要になっても社会から切り離さない」ことが基本となる。こうしたサービスの提供には、公的保険だけでなく、民間による公的保険外サービスの充実が不可欠となる。また、生涯を通じた健康医療介護情報システムの構築なども必要である。

これら一連の取組みを通じて、超高齢化社会のあるべき社会経済システムを再構築し、新たな産業群を育成することが、時代の転換期にある我が国社会の課題である。

招待講演 1

糖鎖に基づくバイオナノテクノロジー

隅田 泰生^{1,2}

¹鹿児島大学、²株式会社スティックスバイオテック

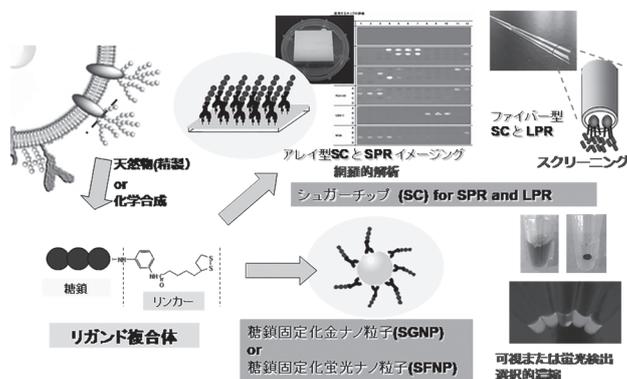
Sugar Chain-based Bionanotechnology

Yasuo Suda^{1,2}

¹Kagoshima University, ²SUDx-Biotec Corporation

糖鎖は生体内で多彩な機能を示し、生命現象に不可欠な役割を演じる。例えば、免疫に必須な細胞接着は、糖鎖と蛋白質の特異的結合が引き金に起こること、細胞の癌化に伴い出現する「癌関連糖鎖抗原」は癌マーカーとなり得ること、細胞表層の糖鎖はウイルスには細胞に吸着するための最初のレセプターとして使用され、その感染を仲介することなどが挙げられる。我々はこれらの糖鎖に基づく相互作用を分子レベルで解析するために、糖鎖を固定化したバイオデバイス「シュガーチップ」および「糖鎖固定化金ナノ粒子(SGNP)」(図参照)を開発した。前者は表面プラズモン共鳴を利用した測定に使用することによって、後者は目視による観測でも、ともに糖鎖が結合する蛋白質やウイルスなどの対象物との相互作用を無標識で迅速・簡便に観測・定量できる。またSGNPはレクチンの1ステップ精製などへの応用でき、さらに糖鎖固定化磁性金ナノ粒子(SMGNP)に発展させた。そして、これらデバイスとリアルタイムPCRを組み合わせ、検体中の極低濃度のウイルスを濃縮することによって、従来検出できなかった超低濃度のウイルスの検出を可能とし、罹患の超早期(潜伏期や不顕性感染時)でもウイルス性疾患の検査診断を、唾液などの非侵襲的検体や、数 μ Lの血液を用いて可能とする技術を開発した。

これらのナノバイオテクノロジーは、糖鎖を金属へ効率よく固定化するオリジナルな方法を確立させたのがきっかけで開発できた。さらにこの固定化法を応用し、糖鎖と一本鎖抗体を蛍光性のナノ粒子に固定化して、癌の光線力学療法(Photodynamic therapy, PDT)へ応用する試み、また糖鎖と自然免疫受容体リガンドを固定化した金ナノ粒子の免疫増強剤としての応用についても概説したい。



シュガーチップと糖鎖固定化金ナノ粒子

招待講演 2

中分子創薬のすすめ：分子標的HLHペプチドを基盤とした新しい創薬モダリティの開発

藤井 郁雄

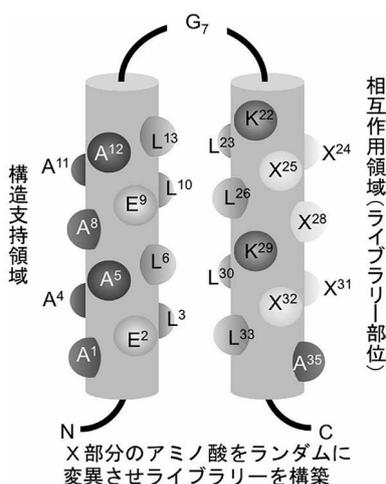
大阪府立大学大学院 理学系研究科

A New Drug Modality Based on Helix-loop-helix Peptides for Molecular-targeting Therapy

Ikuo Fujii

Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

21世紀に入るとともにヒトの遺伝子構造の全容が明らかにされた。現在、ゲノムから翻訳されるタンパク質の網羅的な解析が進められており、生命科学や医薬品開発の標的タンパク質が劇的に増えてきている。この急速なプロテオーム解析に迅速に対応するために、タンパク質-タンパク質相互作用を制御する分子標的化合物の新しい設計法が求められている。現在、タンパク質相互作用に対する分子標的ツールとして抗体が注目されており、また分子標的医薬品としても汎用されるようになってきている。しかし、抗体（抗体医薬）には、以下のような問題点が指摘されている。1.抗体は、巨大タンパク質であるため、細胞内に導入できないので細胞内の疾患関連タンパク質をターゲットとすることができない。2.ヒトに対する抗原性を下げるため、ヒト化等が必要である。3.モノクローナル抗体であるために生産に膨大なコストを必要とする。その結果として薬剤治療費が高騰し社会問題になっている。さらに、4.抗体医薬の開発や生産には、特許の制限が複雑に絡み合っている。これらの問題は全て、抗体の基本構造に起因するものである。そこで、当研究室では、抗体様物質としてヘリックス-ループ-ヘリックス構造をもつペプチドの開発を行っている（図1）。この“分子標的HLHペプチド”は、3つの領域で構成される（1.N末端ヘリックス:14アミノ酸、2.ループ: Gly 7残基、3.C末端ヘリックス:14アミノ酸）。2つのヘリックスは、内側に存在するLeu基の疎水相互作用および側面のGlu基とLys基の静電相互作用により寄り添い、安定な構造を形成する。一方、ヘリックス外側のアミノ酸は立体構造構築に関わっていない。したがって、外側のアミノ酸(X部分)をさまざまなアミノ酸に置換することにより、同一構造のペプチド・ライブラリーを構築することができる。これまでに、ファージ表層提示法によって、立体構造規制ペプチドのライブラリーを構築した（ライブラリーサイズ： 1×10^9 ）。本ライブラリーから得られる分子標的HLHペプチドは、天然アミノ酸からなる比較的小さなペプチドであるにもかかわらず抗体と同等の結合活性(K_d : 数nM以下)と安定性(血清中半減期：14日以上)を持ち、免疫システムに対して寛容であり抗原性を示さない。さらに、細胞膜透過性ペプチド配列を組み込む事により、細胞内導入が可能であり、従来のペプチド固相法により低コストで合成できる。これらのことから、上記の抗体（抗体医薬）の問題点を一挙に解決し、抗体に代わる新しい創薬モダリティとして期待される。本講演では、分子標的HLHペプチドの分子設計およびポスト抗体医薬品としての可能性について紹介する。



基調講演

Adoption of the Manufacturing Classification System concept in the pharmaceutical industry

Michael Leane

Bristol-Myers Squibb

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) [1] and the Developability Classification System (DCS) [2] have evolved over many years and are now widely accepted scientific frameworks that guide pharmaceutical development. The Manufacturing Classification System (MCS) is intended to perform a similar streamlining function to enable science-driven selection of pharmaceutical processes for robust manufacturing. It might have many applications in pharmaceutical development, in particular, it can provide a common understanding of risk by defining what the “right particles” are, enable the selection of the best manufacturing process, and aid subsequent transfer to manufacturing. The ultimate aim is prediction of product developability and processability based upon previous experience. Two white papers published after consultations within the UK, German and US professional societies (APS, APV and AAPS) summarised the concept, defined the material attributes that can be considered as developability parameters, provided desired target values to aid risk assessment [3] and described how the MCS has been applied to real-world commercial formulations [4].

Following the first paper, the MCS Working Group conducted surveys to establish which active pharmaceutical ingredient (API) properties were important, when selecting or modifying materials to enable an efficient and robust pharmaceutical manufacturing process for commercial formulations [4]. The most commonly identified factors were API particle size and drug loading, since small particle sizes are known to increase risk of processing issues and high drug loadings allow less opportunity to mitigate poor API properties through the use of excipients. Analysis of 435 regulatory filings revealed that higher doses and more poorly-soluble API (BCS class considered in place of particle size) were associated with more complex processing routes when making process decisions. Assessing the dataset relating to commercial tablet formulations showed that, for dry processes, a larger particle size was associated with higher achievable drug loading as determined by percolation threshold.

Potential future work packages are to gather more published data to facilitate process decisions, find real life examples for all MCS classes and refine the desired targets for the developability parameters. Expansion of this work to excipients and to continuous manufacturing would also be beneficial.

1. Amidon, G.L. *et al*, A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.* 12, 413-20 (1995) .
2. Butler, J.M. and Dressman, J.B. The Developability Classification System: Application of biopharmaceutics concepts to formulation development, *J. Pharm. Sci.*, 99 (12) , 4940-54 (2010) .
3. Leane, M.M. *et al*, A proposal for a drug product MCS for oral solid dosage forms, *Pharm. Dev. Technol.*, 20 (1) , 12-21 (2015) .
4. Leane, M.M. *et al*, MCS in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry & considerations for continuous processing, *Pharm. Dev. Technol.*, 23 (10) , 964-977 (2018) .

日本薬学会賞受賞講演

血液網膜関門機能と薬物網膜移行に関する生物薬剤学的研究

細谷 健一

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬剤学研究室

Biopharmaceutical Studies on Blood-Retinal Barrier Function and Retinal Drug Delivery

Ken-ichi Hosoya

Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

血液網膜関門 (BRB) は100年以上も前から提唱されていた網膜への薬物送達を阻む障壁である。一方、筆者が研究を開始するまで、薬物・化合物輸送に関する知見は限られており、それを担う分子実体の解明は皆無に等しい状況であった。これらBRB研究停滞の要因として、*in vitro*実験ツールの制約が挙げられる。特に、本関門の実体である網膜毛細血管は微小のため、初代培養系によるアプローチでは輸送分子実体特定には限界があった。

筆者は、新たに「条件的不死化細胞株を用いた新規網膜関門実験系」開発に成功し、多様な*in vitro* BRB輸送解析の実施が可能となった。それに加え、新たな*in vivo/ex vivo* BRB輸送解析系を確立し、確立した*in vitro*実験系が*in vivo*環境下における薬物輸送を予測する上での高い有望性を実証した。ただし、この*in vitro*実験系の弱点として、密着結合形成の不完全性が挙げられる。近年、筆者は樹立した複数の条件的不死化網膜関門*in vitro*細胞株を活用した3次元スフェロイド培養系および単離網膜毛細血管を活用した輸送解析系も確立しており、*in vivo* BRB経細胞輸送を担う実体の完全理解に繋がる研究を展開している。これら実験系を活用し、網膜へ塩基性薬物を濃縮的に輸送する新規有機カチオントランスポーターがBRBにて機能することを発見した。現在は、本輸送系を活用し、網膜への神経保護薬送達開発にも取り組んでいる。

本講演では、上記BRB実験系の確立とそれを利用して解明した血液網膜関門薬物輸送機構に関する一連の研究成果について紹介する予定である。

【謝辞】 東北大学大学院薬学研究科薬物送達学研究室において本テーマを開始、遂行するにあたり、ご指導・ご助言を賜りました寺崎哲也先生に心から感謝申し上げます。また、研究にご協力いただきました富山大学薬学部薬剤学研究室 登美齊俊先生 (現慶応大学教授)、立川正憲先生 (現徳島大学教授)、久保義行准教授、赤沼伸乙助教、並びに大学院修了生、学部卒業生、現研究室員および共同研究者の方々に感謝いたします。

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

精神神経疾患治療に寄与するバイオ医薬の脳内送達法の開発

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

A Study on Brain Delivery of Biologics for Treatment of Neurological Brain Disorders

Noriyasu Kamei

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

認知症やパーキンソン病等の精神神経疾患に対する有効な治療薬の研究開発が精力的に進められている。特にアルツハイマー病をはじめとする認知症は、超高齢社会を迎えたわが国において「健康寿命」に関わる重要な創薬対象疾患であると考えられる。しかしながら、原因治療薬として期待されてきた疾患修飾薬（抗アミロイドβ抗体薬、βセクレターゼ阻害薬）は依然として実用化には至っていない。また、治療活性のより高い候補薬物が見出されたとしても、血液脳関門（Blood-Brain Barrier: BBB）が輸送障壁となるため、それら薬物を治療標的部位である脳に到達させることが困難となる。従って認知症治療薬の開発には、候補薬物の探索とともに、効率的に投与部位から脳に薬物を届ける薬物送達技術を構築することが必須である。最近では、鼻腔から鼻粘膜を通じて脳に直接つながる薬物移行経路が着目され、効率的かつ非侵襲的な薬物送達ルートとして盛んに研究されている。筆者らは、新たな認知症治療候補薬物としてインスリンやグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬等の脳内インスリンシグナル伝達を活性化するペプチド薬物に着目し、経鼻投与を介してペプチド薬物の脳移行性を向上させる手法の確立に着手した。

高分子量を有するペプチド薬物が鼻腔から脳に移行するためには、嗅上皮細胞や嗅神経細胞等の鼻粘膜上の透過障壁を克服しなければならない。そこで筆者らは、細胞膜透過ペプチド（Cell-Penetrating Peptides: CPPs）を併用投与することによりペプチド薬物の鼻粘膜透過性を高め、ペプチド薬物の脳送達効率と認知症治療効果を向上させることを試みた。インスリンもしくはGLP-1受容体作動薬のExendin-4とCPP（penetratin）の混合溶液をマウスおよびラットに経鼻投与した後の脳内薬物濃度を測定した結果、鼻腔に近い嗅球のみならず海馬や小脳を含む脳全域においてペプチド薬物単独投与時と比較して顕著に増大することが明らかになった。また、軽度記憶障害を呈する若齢のSenescence-Accelerated Mouse Prone-8（SAMP8）マウスにインスリンおよびpenetratin混合溶液を繰り返し経鼻投与した結果、認知機能低下の抑制および治療効果が認められた。さらに、Exendin-4、インスリンおよびpenetratinの3種を同時に経鼻投与し、両ペプチド薬物の脳内濃度を適切に向上させることにより、高齢SAMP8マウスにおける重度認知機能障害が改善されることが明らかになった。

本研究の結果、CPP混合投与に基づくペプチド薬物の鼻粘膜透過促進法を駆使することにより、鼻腔から脳への薬物送達効率を向上させることが可能となり、これが認知症をはじめとした精神神経疾患に対する薬物治療効果を発揮させる有用な戦略となりうることが示唆された。

本研究を遂行するにあたり、終始ご指導ご支援を賜りました神戸学院大学薬学部薬物送達システム学研究室の武田真莉子先生に心から御礼申し上げます。また、本研究の基礎となる学生時代の研究から現在に至るまで多大なるご指導ご鞭撻を賜りました星薬科大学薬剤学教室の高山幸三先生（現 城西大学）ならびに東京大学大学院薬学系研究科の杉山雄一先生（現 理化学研究所）、さらに理化学研究所の渡辺恭良先生をはじめとする共同研究者の先生方に深く感謝申し上げます。最後に、本研究の遂行にあたり一所懸命実験に取り組んでくれた神戸学院大学薬学部薬物送達システム学研究室の学生・卒業生の方々に謝意を表します。

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

薬剤学を基盤としたDDS・抗体医薬のがん治療に関する研究

島山 浩人

千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室

Pharmaceutical research of nano DDS and antibody drugs for cancer therapy

Hiroto Hatakeyama

Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

次世代の医薬として期待される核酸医薬の実用化の鍵のひとつは、効率的なDDSの開発にある。北海道大学大学院薬学研究院の原島秀吉教授が主宰する研究室で学部生から教員として11年にわたり、脂質ナノ粒子(LNP)を用いたがんへの核酸や抗がん剤送達に関する研究に従事した。当時、がんへのリポソームの送達では、PEG修飾による血中滞留化とEPR効果が戦略基本となっていた。しかし、PEG修飾は核酸送達で重要な細胞内動態を著しく悪化させてしまいLNPの活性が低下する問題に直面した。これを「PEGのジレンマ」として問題提起した総説(Hatakeyama H et al. Adv Drug Deliv Rev. 2011; Biol Pharm Bull. 2013)は薬理・毒性分野で上位1%の高被引用文献として多くの方に引用頂いている。核酸DDS開発における体内動態と細胞内動態の両立の重要性、安定性と活性のトレードオフを表す言葉としてある程度受け入れられたのではないかと考えている。PEGのジレンマを解決するため、腫瘍組織で発現亢進が見られるマトリックスメタロプロテアーゼで分解されるペプチド配列をスペーサーとしたPEG脂質誘導体や、細胞内酸性環境で正電荷を帯びるpH応答性脂質などの開発を通じて、十分な血中滞留性を示しつつ腫瘍組織で核酸医薬が機能を発揮できるLNPの構築を報告した。

その後、がんという病態そのものへの理解を深めたいと考え、2013年から世界最大のがん専門病院、テキサス大学MDアンダーソンがんセンター婦人科腫瘍学講座Soodラボに留学した。一般的にがんは熱に弱いとされており、腹腔内に転移する婦人科癌では腹腔内温熱化学療法が臨床研究されていたが、効果が十分とは言えない状況であった。温熱応答のメカニズムを調べるうちに、がん細胞は決して熱に弱くないことに気づいた。すなわち、抗がん剤に耐性があるように、熱に対しても耐性がん細胞が存在することを世界で初めて発見し、温熱耐性因子を同定することができた。この分子をマウス担癌モデルで阻害するには、やはりリポソームによって核酸を送達する必要があった。また金属ナノ粒子と近赤外光を組み合わせ腫瘍局所のみで温熱治療を行った。がん生物学研究に従事する中で、undraggableであった温熱耐性因子をdraggableな治療標的とし温熱治療を実現するためには、ナノDDSが必要不可欠であることを肌身で実感する貴重な経験となった。

2016年から千葉大学の樋坂章博教授が主宰する研究室に着任し、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)に関する研究に着手した。当時ICIは臨床で使用され始めたばかりで、抗体医薬としてのICIの薬物動態が薬効にどのように影響するのか報告は皆無であった。そこで、約20種類のマウス担癌モデルを用いて、片っ端から遺伝子発現や抗PD-1/PD-L1抗体の薬効を解析した。すると、抗PD-1抗体には応答するにもかかわらず、同一経路を阻害する抗PD-L1抗体は効果を示さないモデルを見出した。体内動態の解析から、抗PD-L1抗体は腫瘍以外の正常臓器への分布が大きく腫瘍組織へ届かない、届いても分解が大きく腫瘍組織中でのPD-L1阻害が不十分なため、抗PD-1抗体と比較して薬効が得られにくいことを明らかとした。ICI感受性について腫瘍の免疫状態等の解析が進んでいる中で、薬物動態の要因も薬効に影響しうることを示したものと考えている。

薬は標的部位に届いてこそ薬効を発揮する。DDS、抗体医薬について、どのように届けるのか、どのくらい届いているのかという薬剤学を基盤としてがん治療に関する研究に取り組んできた。今後も、薬剤学の視点から薬学らしく、臨床の課題に応える研究に取り組んでいきたい。

本研究を遂行するにあたり終始ご指導を賜りました、北海道大学薬学研究院原島秀吉教授に心より感謝申し上げます。また千葉大学薬学研究院樋坂章博教授、秋田英万教授を始め、これまで在籍した研究室のスタッフの先生方、諸先輩方や学生諸氏、また共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

日本薬剤学会奨励賞受賞講演

シクロデキストリンを用いた超分子アクセサリーの設計と製剤素材への有効利用

東 大志^{1,2}

¹熊本大学大学院 先端機構、²熊本大学大学院 生命科学研究部

Design of cyclodextrin-based molecular accessories as pharmaceutical materials

Taishi Higashi^{1,2}

¹Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

近年、医薬品原薬が低分子から中分子や高分子へ多様化している。これまで演者は、シクロデキストリン (CyD) を用いて、多様化する薬物に対するアクセサリーをデザインし、薬物の魅力を最大限に引き出すことで、新たな医薬品を創製する研究を展開している。本発表では、タンパク質性薬物を対象とした分子アクセサリーに関する演者らの知見を紹介する。

1) タンパク質にポリ擬ロタキサンと呼ばれる難水溶性の分子ネックレスを装飾し、皮下投与すると、投与部位でタンパク質が徐放出され、持続効果を示した (分子ネックレス技術; Fig. 1) (Biomaterials 2008, 他)。

2) タンパク質にアダマンタンを修飾し、ポリエチレングリコール (PEG) 修飾 β -CyD を混合すると、アダマンタンと β -CyD のホスト-ゲスト相互作用を介して、可逆的に PEG をタンパク質に修飾できた (Mol. Pharm. 2017, 他)。本技術は、タンパク質にイヤリングを装飾したように見えることから、分子イヤリング技術と命名した (Fig. 1)。分子イヤリング技術を用いると、ほぼ完全に活性を保持したまま、タンパク質の安定性や血中滞留性を改善することができた。

3) ポリロタキサンと呼ばれる分子ネックレスの CyD 部分にタンパク質と相互作用する官能基 (アミノ基) を導入すると、ポリロタキサン中の CyD が軸分子に沿って可動である結果、タンパク質のかたちに合わせてオンデマンドにアミノ基を提示でき、高効率にタンパク質と複合体を形成可能な製剤素材の開発を行うことができた。また、上記分子ネックレスのアミノ基の一部に PEG を修飾すると、混合するだけでタンパク質を PEG 化可能な製剤素材を構築することができた (Fig. 1)。

4) 現在、インテリジェントな分子アクセサリーをデザインするため、熱や酸化還元環境下等の刺激に応答して形成・崩壊する分子ネックレスの構築も行っている (ACS Macro. Lett. 2016, Commun. Chem. 2019)。

このように、分子アクセサリーを装飾すると、タンパク質の製剤特性を顕著に改善することができた。本研究を通じて、多様化する医薬品原薬に適用可能な未来型製剤素材を開発していきたい。

謝辞

日本薬剤学会奨励賞受賞に際し、学生時代よりご指導賜りました上釜兼人先生、平山文俊先生、有馬英俊先生、ご推薦頂きました今井輝子先生、いつも私を支えて下さいます本山敬一先生に深く御礼申し上げます。また、シンガポール留学時代にお世話になりました Jun Li 先生、いつも私を助けて下さいます庵原大輔先生、小野寺理沙子先生に心より御礼申し上げます。さらに、熊本大学大学院生命科学研究部 製剤設計学分野の卒業生・学生諸氏、共同研究者、企業、助成金のご支援、ご協力に厚く御礼申し上げます。最後に、私を心身ともに支え、温かく見守ってくれる家族に心より感謝致します。



Fig. 1. 演者らが構築した分子アクセサリーの模式図

Melanin Binding as Potential Approach for Targeted Ocular Drug Delivery

Arto Urtti^{1,2,3}

¹School of Pharmacy, University of Eastern Finland, ²Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, ³Institute of Chemistry, St. Petersburg State University

Drug delivery to the posterior eye segment is hampered by the ocular barriers. Topical use of eye drops results in extremely low retinal bioavailability and this mode of drug delivery is suitable only in the treatment of anterior eye tissues. Systemic drug delivery is useful only rarely, because high doses are needed for crossing the blood retinal barrier. Therefore, intravitreal injections are used in the retinal treatment, but the duration of action of small molecules is too short unless controlled release delivery systems are used.

Melanin binding of drugs has been known for decades, but the information is anecdotal. Therefore, we have systematically explored melanin binding to understand how it may lead to targeted delivery and prolonged retention in the pigmented eye tissues (e.g. choroid, retinal pigment epithelium). This approach might enable generation of long-acting ocular injections and retinal drug delivery from per oral administration of tablets.

Chemical library of more than 3,000 compounds was screened for melanin binding. The results showed big differences in melanin binding *in vitro* from no-binding to 99% binding. Interestingly, about 50% of the compounds were high binders or very high binders. Thus, it is not difficult to make compounds with high melanin binding. We showed that melanin binding involves many binding energies, suggesting non-specific, low affinity and high capacity binding. Furthermore, we showed both *in vitro* and *in vivo* that melanin binding results in high accumulation to pigmented cells and extensive prolongation of cellular drug retention in the eye, even up to weeks or months. This can be explained by the kinetic interplay in the cells, involving melanin binding and permeability in the melanosomal membranes and in the plasma membranes. We have also generated a cellular system that allows generation of retinal pigment epithelial cells with controlled melanin contents.

Overall, melanin binding constitutes a novel principle for targeted drug delivery into the pigmented tissues targets. This is relevant in ocular drug delivery, but it may be useful also in drug delivery in melanoma, skin diseases and diseases at substantia nigra in the brain.

日本薬学会永井記念国際女性科学者賞受賞講演

医療に貢献する優れたバイオ医薬送達システム創製を目指して

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

Development of smart biological drug delivery system contributing to medical therapeutics

Mariko Takeda

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

近年、創薬の主流は低分子医薬からバイオ医薬、すなわちペプチド、タンパク質、核酸へとパラダイムシフトすると共に、核酸医薬や細胞医薬、再生医療の研究開発も活発化しており、医療におけるモダリティ（治療手段）の選択肢の幅が大きく広がっている。“30年前には夢だった医療”が患者に届く時代になった。このように、バイオ医薬が新たなモダリティとして医療に活用され始めているが、上市されているバイオ医薬の90%以上が注射製剤であり、凍結乾燥製剤あるいは液剤として使用されている。患者への負担を軽減し自己投与を実現する剤形として経口や経鼻などの経粘膜投与型製剤が強く望まれている。しかしながら、バイオ医薬は生体膜透過性が極めて低いため、経粘膜経路から吸収させるのは難しい。また、薬効発現の観点からも、血管側からターゲット組織への移行や細胞内ターゲットへのアクセスも極めて困難である。一方、近年、新薬候補化合物として開発される低分子医薬においても、経口bioavailability (BA) の指標となる生物薬剤学分類システム (BCS) の分類において、易水溶性・難透過性薬物 (BCSクラス3薬物) に分類される薬物が少なくない。このような生体膜透過性が低く経口吸収性が低い薬物は、血中濃度の個体間および個体内変動が大きくなるため吸収性の向上が必須である。

演者は、大学院時代から経口インスリン開発の研究課題に取り組み、インスリンの生体膜透過性を促進できる戦略を探索してきた。これまでに環境応答性ハイドロゲル、高度不飽和脂肪酸や膜融合リポソームなどの利用を経て、細胞膜透過ペプチド：cell-penetrating peptides (CPPs) を見出すに至り、現在は、これを利用した薬物送達システムの構築に注力している。上記述べたような創薬現場における“難吸収性（低膜透過性）の克服”という課題を解決できる生体膜透過性ブースティング技術シーズとして、CPPsの利用を提案し、その基盤技術開発を進めている。CPPsは、アミノ酸5-40残基程度のカチオン性ペプチドで、歴史的には1988年にHIV tat trans-activator proteinのshuttling property（輸送能力）が初めて報告されたことに始まり、現在では Tatやpenetratinを代表例として数百のCPPsが知られている。通常、CPPsはターゲット分子と化学的に架橋して用いられる細胞内化促進ツールであるが、演者らは、実験の過程で非架橋型でも強力な粘膜吸収促進効果があることを見出し、この知見を端緒として、本技術が薬物の化学構造を変えることなく、また生体への安全性を損なうことなくバイオ医薬の経口BAを驚異的に改善できることを*in vitro*で詳細に検討し、*in vivo*での実証を重ねて世界に発信してきた。また、CPPsによる吸収促進メカニズムについても、CPPsとターゲット分子の分子間相互作用が重要であること、生体膜透過促進機構にはエネルギー依存および非依存の両方の経路が関係すること、CPPs自身は生体膜を殆ど透過しないことなどを明らかにしてきた。今後は、これまでに得られた知見を基に、更に高機能な生体膜透過性ブースティング技術開発を目指し、バイオ医薬の経粘膜DDS開発に貢献したい。

【謝辞】私をDDS研究の世界へと導いて下さり、学生時代より終始ご指導賜りました永井恒司先生に深い敬意と心からの感謝を申し上げます。本研究の遂行にあたっては、米国テキサス大学のNicholas A. Peppas博士、星薬科大学在籍時にご指導いただきました高山幸三博士、その時から現在も共に研究を進めてきた亀井敬泰博士、学生諸氏を始め有益なご助言やご支援を賜りました多くの共同研究者の方々に厚く御礼を申し上げますと共に、薬剤学の道を切り拓き、研究の礎を築いて下さいました先達の先生方に深く感謝申し上げます。

末筆ながら、本賞を拝受するにあたり、公益財団法人永井記念薬学国際交流財団に謹んで御礼申し上げます。

日本薬学会旭化成創剤開発技術賞受賞講演

高機能製剤開発の基盤となる経口吸収予測研究

上林 敦

アステラス製薬株式会社 製剤研究所

Prediction of Oral Drug Absorption That Can Facilitate Formulation Development

Atsushi Kambayashi

Pharmaceutical Research and Technology Labs., Astellas Pharma Inc.

製剤設計は一般的に、in vivo性能（経口剤の場合は吸収特性）・安定性・製造性の3つのファクターを同時に最適化することが求められる。経口製剤設計における重要な指標の一つである吸収特性を最適化した製剤を開発するためには、精度の高い吸収予測法が必須である。製剤を経口投与した後の薬物の吸収には、製剤の崩壊・溶解、消化管移動、膜透過が主に関与している。薬物単独の場合や単純な特性の即放性製剤であれば、シンプルな記述の予測式で定量的な吸収量の予測が可能であるが、特に固体分散体制剤や徐放性製剤などの機能性製剤では、崩壊・溶解と消化管移動に複雑な現象が関与しており、定量的な予測を困難なものとしている。

私たちの研究では、製剤投与後の薬物吸収の定量的な予測に主眼を置いてきた。旧来のBiorelevant溶出試験を改良し、それぞれのタイプの製剤の消化管内での溶解・析出特性を反映可能な試験法をデザインした。また、in silicoモデルにおいて、それぞれのタイプの製剤の消化管内での挙動（消化管移動や溶解・析出など）の深い理解に基づき、微分方程式で表現することで先進のモデル開発も行ってきた。この予測モデルの開発により、消化管内で析出する薬物、アモルファス固体分散体、経口徐放性製剤など、様々なタイプの製剤を経口投与した時の血中濃度プロファイルを精度良く予測することに成功してきた。これらの吸収予測研究は、アステラス製薬での高質な経口製剤設計において実用化されており、様々な製品の開発や臨床開発の推進に貢献してきている。

本研究は、Johann Wolfgang Goethe University Frankfurtで習得したBiorelevant溶出試験やModeling & Simulationの基礎的な考え方を基盤とし、アステラス製薬・製剤研究所で大きく発展させてきたものである。Goethe University時代の指導教授であったJennifer Dressman教授、アステラス製薬での研究をご支援頂いた製剤研究所・迫和博前所長（現アステラスアイルランド社長）、箱守正志所長、生物薬剤学研究チームのメンバーに深く感謝申し上げます。

日本薬学会旭化成創剤研究奨励賞受賞講演

分子複合体化による医薬品物性向上ならびに経皮吸収製剤への応用

古石 誉之

星薬科大学 薬学部 薬品物理化学研究室

Molecular complex improves physico-chemical properties of drug and applies transdermal drug delivery system

Takayuki Furuishi

Department of Physical Chemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

薬物の物性改善として塩、包接複合体、共結晶といった薬物の分子複合体化は、経口吸収性の改善を企図した難溶性薬物の溶解性向上に関する検討が多数報告されている。一方で分子複合体化が薬物の皮膚透過性に寄与する例はあるものの、経口吸収製剤の開発を企図した研究に比べれば数は多くなく、特に薬物の塩形成による経皮吸収性向上の例はさらに少ない。これは、一般に薬物の経皮吸収性は塩よりも遊離塩基のほうが高いことに起因しており、既に上市されている薬物が塩であった場合は脱塩をし、遊離塩基体を原薬とした経皮吸収製剤の開発をすることが多いのが現状である。

本研究では、非麻薬制鎮痛剤であるエプタゾシン (EPZ) の経皮吸収製剤の開発について紹介する。EPZは臭化水素酸塩が原薬として注射剤でが上市されているが、従前の考えに従い、EPZの遊離塩基を主薬としてヘアレスマウス皮膚透過性試験による促進剤スクリーニングを行ったところ、カプリル酸モノグリセリド (GEFA-C₈) とミリスチン酸イソプロピル (IPM) と併用することにより非常に高い透過速度 (Flux) を示した。しかしアクリル系経皮吸収剤用粘着剤を用い、GEFA-C₈とIPMを含有した貼付剤では、EPZのFluxが非常に低い結果を示した。この貼付剤を顕微鏡観察したところ、EPZに起因する結晶化が認められたことから、基剤中の薬物溶解量が乏しいことが経皮吸収性低下の原因であると考えられた。一方、粘着剤成分をフィルムコーティング剤として使用されているアクリル酸メタクリルポリマーの一種であるEudragit[®] Eを用いたところ、EPZのFluxは向上することが分かった。これはEudragit[®] Eを経皮吸収用粘着剤として合成するにクロスリンカーとしてコハク酸を入れる必要があるが、このコハク酸と基剤中で塩形成をすることによって、EPZの基剤中の可溶化および保持量が優れると推察した。そこで粘着剤合成に必要な量以上にコハク酸含量を増加させた製剤では、EPZの透過性はさらに向上することが分かった。また、顕微鏡観察による製剤中の薬物結晶化が認められないことから、コハク酸によって基剤中のEPZ可溶化能が上昇したと推察された。しかし、実際の製剤開発を考えた際は原薬自体を塩として開発を進めるほうが、ハンドリングや製造工程を考えた場合は相応しいと考え、市販化原薬である臭化水素酸塩および5種の新規EPZ塩を合成、製剤化したところ、臭化水素酸および塩酸塩では、同含量を含む遊離塩基体の透過性よりも顕著に増大させることが可能となった。この知見から、製剤化まで考慮した際、経皮吸収製剤の開発において、遊離塩基体よりも塩形成体原薬のほうが、有効であるといった従来とは異なる発想例を提示できるものとする。

また塩形成のみならず、シクロデキストリンを用いた難溶性薬物の経皮吸収性改善や、イオン液体に代表される溶融塩を利用した医薬品の経皮吸収化にも成功していることから、分子複合体化による薬物物性変換が経皮吸収性を高める技術として認識され、新たな製剤開発技術として利用されることを期待している。

【謝辞】本研究を遂行するにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部前教授 伴野和夫先生、星薬科大学教授 米持悦生先生、日本大学薬学部教授 鈴木豊史先生に深甚なる謝意を表します。また本研究にあたり多大なご協力をいただきました、日本臓器製薬株式会社の皆様に厚く御礼申し上げます。さらに、本研究の遂行に際しご協力いただきました卒業生・修了生ならびに学生の皆様に心より感謝申し上げます。

● 特別企画シンポジウム ●

日本薬剤学会・日本医療薬学会合同シンポジウム 医療現場におけるバイオ高分子医薬品への期待と課題、 これに応える製剤技術

5月15日(金)
16:30～18:30

第2会場

後援:一般社団法人日本医療薬学会

オーガナイザー:山下 富義(京都大学)
崔 吉道(金沢大学)

【シンポジウム趣旨】

バイオ高分子医薬品は高い標的特異性により優れた有効性と安全性が保証され、現在では在宅応用も含め多くの患者に使用されている。しかしながら、極めて高価な医薬品であるため、医療現場では治療成績に加え、供給・保存・取り扱いなど管理上一層の配慮が必要となる。今後もバイオ高分子医薬品の利用を推進するためには、医療技術としての費用対効果や利便性の向上といった患者・医療者のニーズに対し、これに応える技術革新と進歩が不可欠である。本シンポジウムでは、バイオ高分子医薬品の製剤開発および医療現場での使用に関する現状と課題を探り、今後の研究開発の方向性を見出したい。

特別企画シンポジウム 日本薬剤学会・日本医療薬学会合同シンポジウム
「医療現場におけるバイオ高分子医薬品への期待と課題、これに応える製剤技術」

抗体医薬品のTDMを活用した個別化医療の実現

米澤 淳^{1,2}

¹京都大学大学院 薬学研究科、²京都大学医学部附属病院 薬剤部

Personalized medicine of therapeutic antibody with TDM

Atsushi Yonezawa^{1,2}

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital

ここ30年余りで、抗体医薬品は飛躍的に進歩し、がん、自己免疫疾患、喘息などに対する50種類以上の治療薬が誕生している。しかし、高額であることから医療経済への影響が危惧され、個別化医療の実現が望まれている。抗体医薬品は生体成分のIgGとほぼ同じ構造であることから、低分子医薬品とは異なり薬物体内動態における個体間変動が小さいと考えられていた。近年、抗体医薬品は免疫原性を有することから生体内で抗薬物抗体が産生され極端な血中濃度低下を来すことが報告され、血中濃度モニタリングの重要性が示唆されている。また、抗体に付加する糖鎖は、抗腫瘍効果で重要な抗体依存性細胞傷害機能を調節することが知られているが、抗体の体内における構造変化(分解、代謝、修飾等)に関する情報は皆無である。抗体医薬品の血中濃度データに基づく投与設計法や測定技術の開発が課題となる。

我々はLC-MS/MSを用いて、臨床応用可能な抗体医薬品血中濃度の一斉測定技術を開発してきた。また、リアルワールドデータを活用し、自己免疫疾患患者において抗体医薬品のTDMの有用性を明らかにしてきた。特に、リウマチ患者において抗体医薬品の2次無効を判断するマーカーとなり得ることが示唆された。さらに、TOF-MSを用いた生体内における抗体医薬品の構造解析法を樹立し、生体内において糖鎖が変化することを明らかにした。興味深いことに、血中濃度変化の大きかった患者で糖鎖の割合が大きく変化した。血中濃度測定や革新的な構造解析手法の確立により、抗体医薬品の個別化療法を実現し、効果増大やコスト削減に繋がることを期待する。

特別企画シンポジウム 日本薬剤学会・日本医療薬学会合同シンポジウム 「医療現場におけるバイオ高分子医薬品への期待と課題、これに応える製剤技術」

バイオ医薬品開発上の課題 —残液量低減と使用性向上など—

須藤 浩孝

アステラス製薬(株) 製薬技術本部 製剤研究所 プロセス設計研究室

Consideration of development of biologics - to minimize the leftover of drug solution in a container and improve usability -

Hiroataka Sudo

Astellas Pharma Inc. Pharmaceutical Research and Technology Labs. Process Technology

バイオ医薬品は、これまで主流であった低分子医薬品と比較して、一般的に薬効が高く副作用も少なく、適用できる病気の利用範囲も広いというメリットがあると言われている。一方で、生物を用いた製造工程で分子量が大きく特性解析が難しい複雑な分子から成っているため、製造中のわずかな変化によって最終製剤の品質が変わってしまうことも起こり得る。つまり、製品の安全性及び有効性を維持する為には、高い精度を持って、製造品質管理基準、そして定められた規格へ適合するようにしなければならない。例えば、製剤の製造工程で言えば、薬液攪拌、無菌ろ過、充てんに拠るストレスなどが原因で凝集体が発生することも有る為、各工程の設計は慎重に行わなければならない。

また、バイオ医薬品は有効成分が不安定なことが多いことから、有効期間を設定する際にも留意しなければならない。ICHガイドラインQ5C「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物期限由来製品）の安定性試験」によれば、有効期間は実保存温度、実保管期間で実施された試験に基づいて設定されるべきとされている。長期保存期間中の変化が一定間隔で直線的に起こらない可能性があることから、加速試験の結果から長期保存の結果を予測するのが難しいからである。

上記のように低分子医薬品と比べ繊細な特性をもつバイオ医薬品の主な製造工程は、①遺伝子組換え技術を用いて目的のタンパク質を作る細胞株を作製する、②細胞を培養し、目的のタンパク質を作る、③抽出・精製する、④製剤化する、という4つのステップからなり、化学合成に比べて製造に長期間を要する。また、大量生産をするためには～1万リットル規模の大型培養タンクを用いるなど、低分子医薬品に比べると大規模な設備が必要となる。加えて、原材料等も高価であるため製造原価が高く、高価な製剤となる。バイオ医薬品に限ったことでは無いが、体重・体表面積換算で投与量を調整する製剤で、特に高価な医薬品の場合は、投与時に無駄になってしまう残液量を減らさなければならない。これは医療費削減にも寄与することとなる。残液量を減らす為、例え臨床試験段階では1含量規格で開発を進めていても、商用生産に入る前に、複数の含量規格を揃え、患者に必要な投与量を無駄なく準備することが望まれる。この観点では、1容器あたりの含量を小さくし、微調整が効くように設計した方が良い。一方で、商用では臨床現場での使用性も考慮する必要があり、例えば凍結乾燥製剤の場合、再溶解作業も必要な為、出来る限り使用する容器数は少ない方が良い。つまり、どのような含量規格の組み合わせが、残液量低減及び使用性向上の観点から効率的かという事を考えて製剤を設定する必要が有る。本発表では自社で実施したケーススタディを中心に紹介する。

以上のように、バイオ医薬品は患者に大きなメリットがあるものの、低分子医薬品に比べ留意点が多い。高品質なバイオ医薬品を適正に患者に届けるために、各種課題解決にいて引き続き取り組んで行く必要が有る。

特別企画シンポジウム 日本薬剤学会・日本医療薬学会合同シンポジウム 「医療現場におけるバイオ高分子医薬品への期待と課題、これに応える製剤技術」

バイオ医薬品の治験実施における現状

○成田 さわな¹、上田 泰子¹、伊藤 祐子¹、川瀬 美紀¹、城野 博史^{1,3}、松岡 雅雄^{2,3}、齋藤 秀之¹

¹熊本大学病院 薬剤部、²熊本大学病院 血液内科、³熊本大学病院 臨床試験支援センター

Current status of Clinical trials for Biopharmaceuticals

○Sawana Narita¹, Yasuko Ueda¹, Yuko Ito¹, Miki Kawase¹, Hirofumi Jono^{1,3}, Masao Matsuoka^{2,3}, Hideyuki Saito¹

¹Kumamoto University Hospital, Pharmacy, ²Kumamoto University Hospital, Department of hematology, ³Kumamoto University Hospital, Center for Clinical research

熊本大学病院（以下、当院）では、年間約110件前後の治験を実施しており、全ての治験が適切にかつ安全・安心に実施できるよう、臨床試験支援センターのスタッフが様々な業務を通して支援を行っている。臨床試験支援センターは、1999年4月に旧治験支援センターとして設置され（2019年4月に名称変更）、センター長（1名、兼務、医師）、副センター長（1名、兼務、薬剤師）及び24名（他部署との兼務含む）のメディカルスタッフから構成されており、治験薬の管理業務は主に当院薬剤部の薬剤師（4名）が実施している。近年、バイオ医薬品を対象とした治験件数は年々増加の一途をたどり、2020年1月現在、当院の全治験契約件数の中で、バイオ医薬品の治験件数（再生医療等製品含む）の占める割合は半数を超えている。現在開発中のバイオ医薬品は、臨床での高い治療効果が期待されるものも多く、今後の新規治療・医薬品開発において重要な役割を果たすことは間違いない。その一方で、バイオ医薬品の治験は煩雑な実施体制を求められる場合が多く、その体制構築にあたり、他の医薬品を対象とした治験と比較して様々な対応・工夫が必要となる。例えば、ランダム化比較試験において、対照群をプラセボ（偽薬）投与群と設定されている場合、プラセボの準備はなく、対照群に生理食塩液等を投与する治験も散見されている。対照群に生理食塩液等を投与する場合、治験薬の準備に関わる薬剤師は患者に投薬された内容を事前に認識してしまう状況であるため、必然的に「非盲検下」に置かれた状態で業務を遂行することになる。そのため、盲検スタッフとの関わりが大きく制限されることを配慮した上で、「盲検計画書」などを作成し、盲検スタッフとの接点を持たない体制について明文化しておく必要がある。この状況では、治験薬管理業務を行う薬剤師以外に、調製を担当する薬剤師も非盲検下に置くことから、病棟業務と無菌調製業務を兼務している薬剤師が、通常業務においても被験者への接触を制限されることなども考慮した上で「盲検計画書」を作成する必要がある。尚、バイオ医薬品の治験においてプラセボが製造されない場合が散見される理由として、開発にかかる時間や費用削減等の理由も考えられるが、依頼者からの明確な理由は開示されていないのが実状である。

本シンポジウムでは、当院におけるバイオ医薬品を対象とした治験実施の現状、および非盲検薬剤師設定試験における治験実施上の課題等について当院の事例・取り組みを紹介し、薬剤師が深く関与するバイオ医薬品を対象とした治験実施の今後の展望について議論したい。

特別企画シンポジウム 日本薬剤学会・日本医療薬学会合同シンポジウム 「医療現場におけるバイオ高分子医薬品への期待と課題、これに応える製剤技術」

バイオ医薬品の物流と品質保証

野内 俊伸

KMバイオロジクス株式会社

Distribution and quality assurance of the biomedicine

Toshinobu Nouchi

KM Biologics Co., Ltd.

バイオ医薬品の普及により、温度管理が必要な医薬品が増えてきました。弊社ではヒト用ワクチンや血漿分画製剤、動物用医薬品に特化した製造販売を行っており、従来より冷蔵保存が必要な医薬品を主に取り扱ってきました。今回はその経験を基に、特に医薬品が医療現場に届くまでの物流を中心に、その現状や課題についてご紹介させていただきます。

まずは、弊社の製品が出来てからの保管、出荷の流れを弊社物流倉庫の実例を基にご紹介します。

次に、2018年12月28日に通知された「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」について概要をご説明します。本ガイドラインは卸売販売業者及び製造販売業者の業務を支援し、本ガイドラインを遵守することにより、流通経路の管理が保証され、その結果、医薬品の完全性が保持されるための手法を定めたものです。さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手法を定めたものです。適用範囲は、医薬品の市場出荷後、薬局、医薬品販売業、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入れ、保管、及び供給業務と定められており、対象は医療用医薬品、一般用医薬品、体外診断用医薬品、医療用ガスとなっています。GDPガイドラインには3つのポイントがあります。①流通部門・業者の適正管理、②品質確保・温度管理、③偽造医薬品対策です。ここでは、②品質確保・温度管理について、弊社の状況を交えてご紹介します。

最後に、GDPガイドライン対応を含めた現状の課題についてご説明します。一つ目は室温暴露時間の問題です。従来より冷蔵医薬品の保管は冷蔵倉庫で、輸送は保冷車又は保冷BOXで行われています。しかし、細かく工程を見て行くと、出荷時の荷作りや保冷車への積み下ろしなど、医薬品保管及び輸送の合間に室温での作業が存在します。この室温に曝される間の医薬品の品質をどう保証するのかということなのです。現在、我々製造販売業者は、安定性データに基づき許容室温暴露時間というものを定めて、その時間内で医薬品を医療機関まで届けようとしています。今後、販売会社及び代理店と室温暴露時間の情報の共有が課題と考えています。2つ目は仕入先、販売先の管理です。これまでも契約に基づく管理は行われていますが、GDPガイドライン沿った適格性の評価が求められています。3つ目は、我々製造販売業者はGMPの経験があるため品質マネジメントや品質システムによる管理の導入は特に問題はないと考えますが、卸売販売業者の品質システム導入には時間を要すると考えられます。

以上、弊社の物流倉庫を写真等で紹介しつつ、医薬品物流の現状をご理解いただければと思います。

● 年会企画シンポジウム 1 ●

Manufacturing Classification System (MCS) を活用した 効率的製剤開発

5月15日(金)
10:00~12:00

第1会場

オーガナイザー: 深水 啓朗(明治薬科大学)
本山 敬一(熊本大学)

【シンポジウム趣旨】

Manufacturing Classification System (MCS) は、Academy of Pharmaceutical Sciences (APS, UK) の研究者グループによって提唱された、効率的な製剤開発のための framework であり、BCS が化合物自体の特性 (膜透過性、溶解度) を基に薬物を分類するのに対し、MCS では API の粒子径や製剤中の API 含有率などに基づいて最も効率的な製剤化のプロセスを提案していくことを目的としている。その概念と適用例はすでに論文化されており、また AAPS や FIP などの国際的 conference でも新たなトピックとして取り上げられている。本シンポジウムでは、APS グループからの演者を迎えて、MCS の概要、適用法および将来展望等を紹介していただくとともに、日本の製薬協および薬剤学会の working group から、日本の製薬現場への導入の可能性について議論する。

年会企画シンポジウム 1 「Manufacturing Classification System (MCS) を活用した効率的製剤開発」

Manufacturing Classification System: Applications to pharmaceutical development

○Abina Crean¹, Michael Leane²

¹Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Ltd, Moreton, UK, ²SSPC Pharmaceutical Research Centre, School of Pharmacy, University College Cork, Ireland

The Manufacturing Classification System (MCS) was developed to employ a science-driven rationale to streamline the selection of pharmaceutical processes, for the robust manufacturing of oral solid dosage forms. The MCS concept was summarised in an initial white paper, which identified material attributes as developability parameters, and provided desired target values to aid risk assessment [1]. A second white paper described how the MCS has been applied to real-world commercial formulations [2].

Data analysis from regulatory filings has shown that higher doses and more poorly-soluble API are associated with the selection of more complex drug product processing routes. These findings support the establishment of an initial MCS model based on drug loading and API particle size. Company case studies identify the sensitivity of processes to a percolation threshold related to drug loading, Percolation threshold is a limit where a small change in drug loading causes a disproportionately large change in blend or tablet characteristics [3]. For dry processes, a larger particle size was associated with higher achievable drug loading as determined by percolation threshold.

Since the first white paper was published the MCS concept has been applied to processes such as crystallization and particle engineering, materials science, formulation and process development and material characterization [4-6]. The increasing understanding of the link between material properties and ease of manufacture also facilitates communication about the rationale of process selection across different development functions as well as to non-technical stakeholders.

Potential future work packages are to gather more real life examples for all MCS classes, refine the desired targets for the developability parameters, and expand fundamental theoretical understanding for multi-component (API-excipient) formulations.

1. Leane, M.M. *et al.* A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms, *Pharm. Dev. Technol.*, 20 (1), 12-21 (2015).
2. Leane, M.M. *et al.* Manufacturing Classification System in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry & considerations for continuous processing, *Pharm. Dev. Technol.*, 23 (10), 964-977 (2018).
3. Leuenberger, H. The application of percolation theory in powder technology. *Adv. Powder Tech.*, 10 (4), 323-352.
4. Upadhyay, P.P. *et al.* Early assessment of bulk powder processability as a part of solid form screening, *Chem. Eng. Res. Des.*, 136, 447-455 (2018).
5. Queiroz, A.L.P. *et al.* The application of percolation threshold theory to predict compaction behaviour of pharmaceutical powder blends, *Powder Technol.*, 354, 188-198 (2019).
6. Ferreira, A.P. *et al.* Enhanced understanding of pharmaceutical materials through advanced characterisation and analysis, *AAPS PharmSciTech*, 19 (8), 3462-3480 (2018).

年会企画シンポジウム 1「Manufacturing Classification System (MCS) を活用した効率的製剤開発」

本邦における Manufacturing Classification System (MCS) 活用のポイント

伊吹 リン太

立命館大学 総合科学技術研究機構

Discussion Point to Utilize Manufacturing Classification System(MCS) in Japan

Rinta Ibuki

Ritsumeikan University Research Organization of Science and Technology

MCSは英国を中心としてWorking Groupにより提案、議論されているものであり、原薬（粒子径、溶解度等）並びに原薬バルクの特性（密度、Tensile Strength等）及び経口製剤中の薬物含量を基に、適切な経口製剤製造プロセスの選定を目指したシステムである。Biopharmaceutical Classification System (BCS) 同様、プロセスを4に分け、対照薬物に対し直打法(Class1)、乾式造粒法(Class 2)、湿式造粒法(Class 3)及びその他の製法（例えば固体分散製剤、液体充填カプセル製剤）からいずれの製法が最適かを問う、いわば経口製剤製造プロセス選定のDecision Treeである。

本邦では経口剤の処方設計、製造プロセス設定においては製薬会社各社が独自の研究及び経験に基づいて各社独自の処方及び製造プロセスを決定するシステムを有していた。欧米各社においても同様の歴史であったと類推するが、より適切な製造プロセスを短期間に確立すべく、多くの製薬企業が多くのデータを集積しシステムの信頼性を高めようという活動は非常に興味深い。特に本邦においてはコストダウンの面から直打法が盛んに検討されていること、及び新薬開発においては相変わらず水に溶けにくいCompoundが多数検討されている背景を考慮すると、本邦においてもかかるシステムの検討は意義があると思われる。

一方BCSと異なる点はBCSがRegulation化されているのに対し、MCSは企業、学会及び公的機関で共有され、本領域における組織間での密接なCommunicationのツールとなりえること、あるいは各企業における教育ツールとして活用できること、にその有用性を伺うことができる。その意味から本邦においても薬剤学会が中心となってMCSに対する積極的な議論及び活動を展開していくことは、十分考慮に値するものと考えられる。

年会企画シンポジウム 1「Manufacturing Classification System (MCS) を活用した効率的製剤開発」

MCSに対する製薬協の取り組み

鈴木 博文

バイエル薬品株式会社 研究開発本部 薬事部

JPMA Initiatives for MCS

Hirofumi Suzuki

Bayer Yakuhin, Ltd. Research & Development Japan Regulatory Affairs

日本製薬工業協会・品質委員会・製剤研究部会では、2019年7月よりManufacturing Classification System (MCS)プロジェクトを立ち上げた。13社の製薬企業が参加している。本プロジェクトは原薬の物性に基づいて最も効率的な製剤化のプロセスを提案することを目的としたMCS構築のための指針を作成し、MCSの周知を図ることを目標とする。現在、教育資料サブチームとアンケートサブチームに分かれて活動中である。教育資料サブチームでは、MCSに関する論文の和訳を行うと共にサマリー資料を作成し、各社に配布する計画としている。アンケートサブチームでは、①各製薬企業における製剤の製法決定のための選択基準の調査、②MCSに対する各製薬企業の意見収集、③各製薬企業からの情報提供の協力可否の感触を探る、ことを目的としている。本講演では、以上のMCSプロジェクトの活動概要について紹介する。

年会企画シンポジウム 1 「Manufacturing Classification System (MCS) を活用した効率的製剤開発」

Manufacturing Classification System (MCS) に対する今後の期待

岩尾 康範

武田薬品工業株式会社

Future Projection of Manufacturing Classification System (MCS)

Yasunori Iwao

Takeda Pharmaceutical Company Limited

近年、欧米Academy of Pharmaceutical Sciencesの研究者グループによって提唱された“Manufacturing Classification System (MCS)”の活用について、世界中の薬剤学研究者間で活発な議論が展開されている。本邦においても、効率的な製剤・製品開発のためのframeworkとして、MCSの活用を望む声が多数聞かれる。すなわち、医薬品原薬（API）の物理化学的性質に応じ、製剤化プロセスを効率的に選択できるかもしれないという多大な期待を抱く。一方で、現在提案されているMCSを、本邦の製剤・製造開発のframeworkに応用するには、いくつかの解決すべき課題がある。大きなところでいえば、本邦と欧米間における製剤化技術の選択の違いや最終製品の大きさの違いが挙げられる。現状のMCSは、直打法、乾式造粒法、湿式造粒法、その他の技術という大きく4つがカテゴライズされている。欧米では、よりシンプルな製造化プロセスである直打法や乾式造粒法を第一選択とすることが多いが、本邦では、直打法や乾式造粒法と比較して、原薬物性のマスキングが容易な湿式造粒法、その中でも球形粒子が得られる高速攪拌造粒法や多孔質粒子が得られる流動層造粒法を第一選択にする傾向がある。また、本邦では、欧米よりも小型の製剤が好まれるため、製剤中のAPIを高含有化し且つ十分な機能性を発揮する様、製品を創りこむ必要がある。その上でも、湿式造粒による医薬品設計を多用する局面が多い。このように、そもそもの製剤化技術の選択・嗜好に大きな違いが認められるため、現在のMCSのカテゴライズで十分か疑問が残る。さらに、医薬品の品質を製剤設計・工程設計の段階から造りこむquality by design (QbD) の考え方においては、APIの物理化学的性質、賦形剤の機能、製造機器のパフォーマンスなどをトータルで勘案した製剤/製造設計が重要であるが、APIの物理化学的性質を用いた現状のMCSをどのようにQbDへ落とし込むか、その活用方法も問題となるであろう。このように、本邦では独自の製剤・製造開発の文化があるため、本邦にあったMCSの進化（Advanced MCS）が必要となるかもしれない。本講演では、日本の製剤化技術や製品化技術を欧米と比較し紹介することで、本邦が今後MCSをどのように活用していくか、その将来・未来について議論したい。

● 年会企画シンポジウム 2 ●

健康長寿社会の実現に貢献する先進医薬研究

5月15日(金)
16:30~18:30

第1会場

オーガナイザー:小柳 悟(九州大学)
渡邊 博志(熊本大学)

【シンポジウム趣旨】

超高齢社会を迎えた現在、健康寿命を延伸することが喫緊の課題とされ、健康で長寿を享受可能な健康長寿社会の実現が期待されている。創薬研究においても、老化や健康長寿研究を通して老化関連病態の分子機構に基づいた新規予防法や治療戦略へのアプローチが進められている。一方、予防医学や先制医療のための創薬・育薬研究も進み、医薬品適正使用やバイオマーカー探索等の新たな研究展開が繰り広げられている。本シンポジウムでは、健康長寿社会の実現を目指した先進医薬研究に携わる第一線の研究者にご講演いただき、活発な議論を通じて健康長寿社会への貢献に向けた展開を探りたい。

年会企画シンポジウム 2「健康長寿社会の実現に貢献する先進医薬研究」

最長寿齧歯類ハダカデバネズミがもつ抗老化・発がん抑制機構の探求

三浦 恭子

熊本大学大学院 先端機構/大学院 生命科学研究部

Investigation of the mechanisms underlying longevity and cancer resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat

Kyoko Miura

Kumamoto University, Faculty of Life Sciences

ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*) は、アフリカの角と呼ばれる地域 (ケニア、エチオピア、ソマリア) の地下に生息する齧歯類である。哺乳類では極めて珍しい、昆虫のアリやハチに類似した分業制の真社会性 (女王・王と非繁殖個体からなる) をもち、地下にて集団生活を営む。ハダカデバネズミはマウスと同等の大きさながら約10倍の寿命を有し (最大寿命32年)、これまでに腫瘍形成がほとんど認められていないがん化耐性の特徴を有する。さらに地下の約7%の低酸素環境へ適応しており、哺乳類でありながら低体温 (約32度) かつ外温性 (外気温に体内温を依存) という珍しい特徴を併せもち、近年研究対象として注目を集めている。我々はこれまで、ハダカデバネズミの飼育環境と基礎的な研究基盤を整備し、種々の興味深い特徴に関する研究を進めてきた。まず、ハダカデバネズミからiPS細胞を樹立し解析を進めた結果、興味深いことに、がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミから樹立したiPS細胞は、多分化能を持ち長期継代維持が可能にも関わらず、マウスやヒト由来のiPS細胞と異なり、未分化状態で移植された場合の造腫瘍性 (奇形腫形成能) をもたないことを見出し、その分子機構を明らかにした (宮脇ら、*Nat Commun*, 2016)。また、個体の長寿・老化耐性に寄与すると考えられる、細胞老化に対するハダカデバネズミ特有の応答性 (河村ら、投稿準備中)、特有の代謝制御 (岡ら、投稿準備中) が明らかになってきた。近年、麻布大学との共同研究により、ワーカーの協調的な子育て行動が糞食を介したホルモン伝達によって制御されることも判明し (度会ら、*PNAS*, 2018)、そのユニークな社会性も極めて興味深い。このように、デバは、幅広い研究・教育分野で今後の活用が期待される動物種である。2018年5月には熊本大学に大型の飼育施設が完成し、順調に繁殖が進んでいる。国内のデバ研究のさらなる活性化に向けて、「くまだいデバ」研究試料供給システムも稼働したため、合わせて紹介したい。



最長寿齧歯類ハダカデバネズミ

年会企画シンポジウム 2「健康長寿社会の実現に貢献する先進医薬研究」

「日本実験棟「きぼう」/国際宇宙ステーション (ISS)」マウスミッション

芝 大

宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門 きぼう利用センター

Development of new experimental platform "MARS" to elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice

Dai Shiba

JEM Utilization Center, Human Spaceflight Technology Directorate Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA)

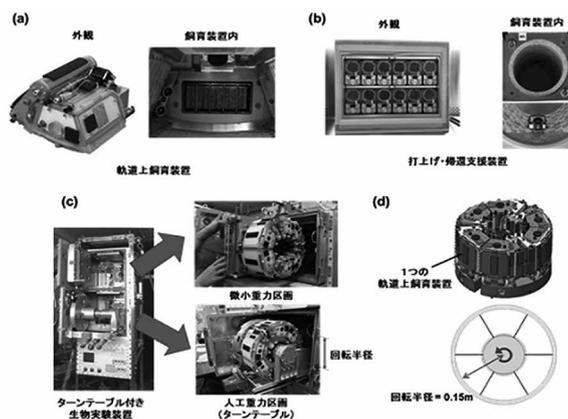
宇宙飛行士は宇宙に長期間滞在すると、骨や筋肉が弱くなり、バランス感覚の低下・視神経乳頭浮腫・心肥大といった変化が観察される。宇宙滞在で観察される宇宙飛行士の身体の変化は、地上で高齢者に見られる変化が加速されたものと似ている。これらの変化の多くは、地上へ帰還すると速やかに回復する。宇宙環境は、加齢様現象の促進環境と考えられており、地上研究では見出せない創薬ターゲット探索の宝の場ととらえられている。しかし、人種も性別も異なるヒトでの解析は非常に困難である。そこで、日本実験棟「きぼう」/国際宇宙ステーション (ISS) でマウスを飼育可能な小型の個別飼育ケージを新たに開発し、そのケージを人工重力を負荷できるターンテーブルに搭載することで、宇宙実験として厳密な「2群比較 (微小重力マウスと宇宙環境での人工1Gマウス)」可能な「ばらつきの少ない」実験系を構築した。2016年7月の初回ミッションから約3年程度の間4回のミッションを連続成功させ、100%のマウス生存帰還を達成した。

帰還マウスにおいて、力学的荷重の影響を受ける大腿骨組織のmicroCT解析を行ったところ、人工1G、地上1G環境にいたマウスに比べて μ G環境のマウスは、大腿骨内部の海綿骨が劇的に減少していること、さらに海綿骨の構造解析や骨塩量を調べたところ、海綿骨の数や海綿骨部位の骨塩量の減少が見られ、重度の骨粗鬆症を発症していることを見出した。また、抗重力筋であるヒラメ筋・腓腹筋(ふくらはぎにある骨格筋)の筋重量変化を解析し、人工1G、地上1G環境にいたマウスに比べて μ G環境のマウスの筋重量は10%程度減少していることを明らかにした。今回これらを含む宇宙ミッションの成果を紹介する。

(図の説明)「きぼう」での宇宙マウスミッション

- 軌道上飼育装置の外観および内部写真。この装置1つで小動物(マウス)1匹を飼育する。計12個の装置を使用し飼育を行った。
- 打上げ・帰還支援装置の外観および内部写真。ロケットの打上げ・帰還時には短時間(数十秒単位)の過重負荷(34g程度)が存在するため、筒型の個室で飼育されることで衝撃低減を行った。
- 「きぼう」内での飼育装置設置と人工重力発生ターンテーブル。内部で2つの区画はつながっており、温湿度などのガス環境は同条件で飼育でき、唯一の違いが重力となる。
- ターンテーブル上での飼育装置の設置詳細

Shiba et al, Sci. Rep. 7:10837, 2017より一部変更して掲載



(図)「きぼう」での宇宙マウスミッション

年会企画シンポジウム 2「健康長寿社会の実現に貢献する先進医薬研究」

健康長寿社会の実現に向けた癌の遺伝子治療戦略

堀口 道子

山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 薬学科 薬剤学・製剤学分野 堀口研究室

The New Strategies of Cancer Gene Therapy

Michiko Horiguchi

Tokyo University of Science, Yamaguchi Sanyo-Onoda City

超高齢化社会を迎えた我が国では、健康寿命の延長のため、大きな病気を未然に防ぐ事や、治療期間を短縮するために個々の患者に最適な治療を選択することが重要となる。特に、がんは、一般的に、長期間の治療が必要であり、手術や抗がん剤や放射線治療により著しく生活の質が低下するため、健康長寿社会の実現に向けて緊急の課題の一つである。

近年のがん臨床および研究においては、がん細胞の遺伝子異常や遺伝子発現バリエーションが、がん発症や抗がん剤の治療効果や副作用の発現に影響を与えることが明らかになっている。そのため、がんを発症した場合、同定したゲノム変異情報を基盤として、治療効果を高め、短期間に負担の少ないがん治療を行う『オーダーメイドがん医療』を推進していかなければならない。さらに、これからの予防医学においては、ゲノム情報を分析し、『遺伝子情報によるがんの予防戦略』が必要となる。

はじめに、『オーダーメイドがん医療』では、近年、様々ながんで、ゲノム変異と抗がん剤感受性の相関が報告されている。手術不適応の進行性肺腺がんでは、EGFR、ALK、ROS1の遺伝子検査によって、対応する分子標的薬を選択するオーダーメイドがん医療が実践されている。また、BRCA1、BRCA2の遺伝子変異は、家族性乳がんや遺伝性卵巣がんの原因となるが、これらの遺伝子異常をもつがん細胞は、PARP阻害剤に感受性があり治療効果に相関性を示す。実際に、米国では、BRCA1とBRCA2遺伝子変異の検査を行い、陽性の乳がんや卵巣がん患者にPARP阻害剤を選択している。演者は、米国において、乳がんのBRCA1の複数の遺伝子変異がどの程度PARP阻害剤の治療効果に影響を与えるか検証を行い、より高精度なオーダーメイドがん医療の基盤を構築している。

次に、『遺伝子情報によるがんの予防戦略』では、近年、がんの遺伝子変異情報によりがんの発症リスクを予測することが可能となってきている。米国では、BRCA1とBRCA2のどちらか、もしくは両方に生まれつき変異を持つ遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) に対して予防的乳房切除術を受ける例が報告されている。

演者は、家族性乳がんに関連するBRCA1遺伝子変異を、更に詳細に解析し、がん化を引き起こすゲノム安定性の責任遺伝子変異領域の特定に成功した。そこで、CRISPER-Cas9を基盤とした遺伝子編集技術を用いて、BRCA1のゲノム安定性責任領域の正常化によるがん予防の有用性を検証している。

本講演では、遺伝子検査、オーダーメイドがん医療や遺伝子治療の最前線を話題とし、健康長寿社会の実現に向けたがんの遺伝子治療戦略について考えていきたい。

年会企画シンポジウム 2「健康長寿社会の実現に貢献する先進医薬研究」

生体リズムを基盤にした時間創薬・育薬・健康科学

大戸 茂弘

九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学

Chrono-drug discovery, development and health science based on biological rhythm

Shigehiro Ohdo

Kyushu University

生体には体内時計が存在し、時計遺伝子により制御されている。これにより生体機能や疾患症状に24時間周期の日周リズムが認められる。時計遺伝子は、癌、循環器疾患、メタボリックシンドロームなど多くの疾患のリスクに関与している。生体リズムの変容が、発癌リスクや癌患者の延命効果に影響を及ぼす。医薬品の添付文書などに服薬時刻が明示され、時間を考慮した製剤、すなわち時間制御型DDSや時刻により処方内容を変更した製剤も臨床応用されるに至っている。

我々は、薬物活性の日周リズムの成因、時計遺伝子の変容機構、生体リズムの操作技術を体内時計の側面から解析し、新規時間薬物送達方法の開発を目指している。世界の先駆けともいえるクロノケミカルバイオロジー技術（化合物と反応-時間-局在に着目した時空間解析技術）を駆使して、化合物による時計遺伝子の障害、操作、診断技術の構築に成功した。

生体リズム診断の視点から、各種細胞中の時計遺伝子、血中の代謝物質を測定する方法が開発された。また癌細胞の増殖や血管新生、シグナル伝達、免疫、薬物代謝・輸送のリズムを体内時計の分子機構の側面から解析し、投薬タイミングを設定するための生体リズムマーカーを同定した。

生体リズム障害の視点から、夜間のシフトワーカーは生活リズムが変容するため乳癌のリスクが高まる。また働く時間が昼夜決まっていない交替制勤務者では、仕事の時間が昼間に限られる日勤者に比べて前立腺癌にかかりやすい。高齢者の不眠対策として、生活習慣を見直し、昼間に光を浴びることが望ましい。

生体リズムの操作の視点から、光、薬、栄養素、微弱電流により分子時計を調整する技術を開発し、病態に加えて薬効リズムを操作することに成功した。生体リズムを操作することにより積極的な時間治療を展開できる。

細胞連関の視点から、癌幹細胞様細胞の細胞数リズムの成因として、非幹細胞からのWNT/ β -cateninシグナル伝達リズムによる制御機構を解明し、それを指標にした創薬育薬は、癌幹細胞を標的にした難治性乳癌の新規治療法の開発につながる。

臓器連関の視点から、慢性腎臓病モデルマウスを対象に、TGF- β 発現亢進が、肝臓の分子時計の発現量を減少させ、代謝不全により過剰に蓄積したレチノールが、分子時計を介して腎臓の線維化および炎症に関与すること、すなわち腎-肝-腎連関における分子時計の役割を明らかにした。またリズムミカルに変動する因子を標的とした化合物を同定し、クロノケミカルバイオロジー技術を駆使して新規標的分子と新規機能を発見した。その他の臓器連関に関わる分子時計の役割を明らかにし、アカデミア創薬研究へ展開している。

生体は体内時計の階層構造をうまく利用し、生体のホメオスタシス機構を維持している。生体リズムの乱れが疾患リスクを高め、それを調整することにより治療効果を向上できる点が新たな治療戦略となりうる。

● 学術シンポジウム 1 ●

先制医療に貢献するセンシング技術

5月14日(木)
9:30~11:30

第1会場

オーガナイザー:柳井 薫雄(武田薬品工業(株))
堀内 保秀(東レ(株))

【シンポジウム趣旨】

今後迎える未経験の高齢化社会の進展という大きな課題を抱える中、他の産業も含めたデジタルトランスフォーメーション・AIの進化は、医療・ヘルスケア分野へも、新しいニーズ・価値の創出、予防・治療の効率化が期待されている。これらの課題解決のためのキーテクノロジーの一つである、センシング技術とそのデバイス開発は、健康者から患者様の生体信号のリアルタイムモニタリングを可能とし、予防医療、未病・疾患の早期発見・治療など、先制医療(予防、診断、治療効率化)に大きく貢献でき、医療薬学分野とのシナジー効果も期待される分野である。今回は、「先制医療に貢献するセンシング技術」をテーマに、本分野で最先端研究・開発に取り組んでおられる先生方を、産学官からお招きし、研究・開発事例と今後の展開、並びに行政サイドから本医療機器デバイス領域での製品・開発の管理・規制面での、課題と今後の展望についてご講演頂く。本シンポジウムを通して、センシング・デバイス技術分野と医療薬学分野との、今後のシナジー効果、新しい価値の創出について、考える機会としたい。

学術シンポジウム 1「先制医療に貢献するセンシング技術」

ウェアラブル機器と機械学習技術によるてんかん発作の予知

○山川 俊貴¹、藤原 幸一²、宮島 美穂³

¹熊本大学大学院 先端科学研究部、²名古屋大学大学院 工学研究科、³東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科

Epileptic Seizure Prediction Employing A Wearable Device and Machine Learning Technology

○Toshitaka Yamakawa¹, Koichi Fujiwara², Miho Miyajima³

¹Kumamoto University, ²Nagoya University, ³Tokyo Medical and Dental University

予防医療は国民医療費の削減に必ずしも寄与しないことが医療経済学分野で通説となりつつある一方で、生命寿命が延び生涯医療費が増加しても、健康寿命を延伸し健康で活動的な社会生活を営むことができれば、経済活動増加による相殺効果が期待できる。これらのことから、健康寿命と労働寿命を生命寿命と等しくなるまで延伸することと、何等かの持病や障害があったとしても高いQoLを維持することが、次世代のヘルスケアに求められている。

これらの実現のため、予防医療や高度な健康増進、リハビリテーション関連の技術開発が政策的に促進され、一部事業化が為されたものもあるが、依然医療改革や健康寿命の延伸に寄与するほどの普及は果たしていない。このようなサービスは、コホートなどの統計学的調査から疾患発症の傾向と可能性を示し、それを低減する策を提案しているに過ぎないため、交絡因子が多く対象疾患の予見性が低い(本当に発症するかはつきりわからない)上に、予測の時間的精度も被験者間差に埋もれる程低く発症時期を明言することが困難である。より正確かつ効果的な予測には統計医学的情報の個人差を補償する方法が有効で、その一つとして、ウェアラブルデバイスや環境埋没型のセンサなどのIoT (Internet Of Things) 技術を用いて日常的に変化する生体情報のダイナミクスを捉えることが予測精度・信頼性向上に寄与すると期待されている。しかし、観察者効果、ホーソン効果、白衣高血圧などの言葉でよく知られる通り、継続的な観察に要する介入は被観察者に影響を与えるため、日常生活におけるヘルスマニタリングでは、ウェアラブル機器や環境埋没型センサを効果的に用いることで、この観察者効果を可能な限り小さくすることが肝要である。

一方で、現在最も普及している拘束性が低い腕時計型のウェアラブルデバイスが計測する生体信号は、圧力または透過光を用いた容積脈波であり、そこから得られる脈拍情報は、自律神経疾患やストレスモニタリングに応用するための心拍変動解析に用いるには精度が不十分である。環境埋没型センサでよく用いられるレーダードップラや熱画像を利用した非接触な体表脈拍計測も同様である。薄手のものであれば衣服等を介して非接触で心電図を計測できる容量性結合型心電計測法が開発されてはいるが、体動アーチファクトに弱いので心拍変動解析に要する3分以上の安定したR-R間隔(心電図の特徴波であるR波の1拍ごとの間隔)の計測が困難である。

そこで著者らは、上記の課題を解決することを目指し、ウェアラブルデバイスを用いたリアルタイム心拍変動解析技術を開発し、それをてんかん発作予知や居眠り運転の検知、脳梗塞の早期検知、半側顔面けいれんの特徴抽出などに応用してきた。本演題ではこの一部について技術開発および臨床研究の成果を報告する。

学術シンポジウム 1「先制医療に貢献するセンシング技術」

着衣型ウェアラブルデバイス “hitoe[®]”

杉原 宏和

東レ株式会社 ライフイノベーション事業戦略推進室

“hitoe[®]” - A Garment type wearable device -

Hirokazu Sugihara

Toray Industries, Inc. Life Innovation Business Strategic Planning Dept.

近年のICT (Information and Communication Technology) の進化に伴い、腕時計タイプに代表される、身体に装着して利用するウェアラブルデバイスが注目されている。デバイスによって測定された生体情報をクラウド上で解析しフィードバックすることで、健康状態の把握や生活習慣の改善、スポーツ等におけるパフォーマンス向上などの用途で盛んに活用されつつある。一方で、より高精度な測定品質が必要な医療用途については、医療機器として認可された製品は限られているのが現状である。

東レ株式会社は日本電信電話株式会社 (NTT) と共同で、導電性布帛 “hitoe[®]” と、それをを用いた着衣型ウェアラブルデバイスを開発した。“hitoe[®]” は、最先端繊維であるポリエステルナノファイバーに導電性樹脂PEDOT-PSS (ポリエチレンジオキシチオフェン-ポリスチレンスルホン酸) を特殊コーティングすることで、生体電気信号を精緻に検出できる機能素材である。また、肌へのフィット性や通気性を兼ね備え、この素材を使用したウェアを着用するだけで、日常生活における心拍数等の生体情報を快適かつ簡単に計測できる。

“hitoe[®]” を活用した製品は、まずスポーツトレーニング用途で2014年にゴールドウィンを通じて上市された。“hitoe[®]” を組み込んだトレーニングウェアで測定された心拍情報は、専用のトランスミッタによりスマートフォンに転送される。さらに必要に応じてクラウド上での解析を経て、トレーニングに伴う身体状況の変化が使用者にフィードバックされる。

一方で、企業・団体が従業員の体調管理・安全確保を効率的に行うことを目的に、さらにシステムの開発を進め、2016年には東レが「hitoe[®] 作業者みまもりサービス」を開始した。本サービスでは、作業者の心拍数や加速度等を計測することで、①心拍数、②熱への暴露度合い(高温環境下での身体への負荷)、③作業強度(心拍数上昇による身体への負荷)、④心理的安定度(リラックスしているか)、⑤転倒有無(姿勢、傾き)、⑥消費エネルギー、⑦位置情報の7項目を測定および推定し、その情報を可視化して提供する。2019年には新たなアプリ (「hitoe[®] みまもりアプリ」) を追加するなど、サービスの拡充に努めている。

さらに2018年には、医療用途への展開を目論み、東レ・メディカルを通じて「hitoe[®] ウェアラブル心電図測定システム」の販売を開始した。本システムは「hitoe[®] メディカル電極II (届出番号：13B1X00015000034)」「hitoe[®] メディカルリード線II (届出番号：13B1X00015000035)」および「hitoe[®] ホルター心電計(長時間心電図記録器 EV-301) (認証番号：230AFBZX00014000)」から構成され、最大2週間連続してECGを測定することが可能である。メディカルリード線は、あらかじめ付属の専用ウェアに取り付けられており、測定準備の手間を低減すると共に、着用感を向上させている。さらに、着圧調整機能を付加したことで、患者体形に左右されずに、適切な電極位置と密着性を得ることができる。汎用のECG測定用ゲル電極と「hitoe[®] メディカル電極II」を用い、同一患者から同時にECGを測定し比較したところ、両社の間に良好な相関がみられた。

「hitoe[®] ウェアラブル心電図測定システム」の持つ長期連続心電測定の特長を生かすことで、不整脈検知率の向上が見込まれる。

例えば、心房細動は最もよく見られる不整脈の一種で、国内患者数は約100万人と推定される¹⁾。病気の初期段階では心房細動が間歇的に現れる(発作性心房細動)ため、短時間のECG測定では発見困難な場合も多いと言われている。実際、近年の研究では、ECG測定時間が長くなるほど発作性心房細動の検知率が高くなることが報告されている²⁾³⁾。

現在、本システムによる2週間連続ECG測定が、カテーテルアブレーション後の心房細動再発診断に及ぼす効果に関して、筑波大学付属病院で特定臨床研究を推進している(募集は終了。臨床研究実施計画番号：jRCTs032180018)。

1) Inoue H et al; Int J Cardiol 137, 102-107 (2009)

2) Gladstone DJ et al; N Engl J Med 370, 2467-2477 (2014)

3) Pagola J et al; Int J Cardiol 251, 45-50 (2018)

学術シンポジウム 1「先制医療に貢献するセンシング技術」

生体センシング技術とITで広がる先制医療の可能性

荻野 淳

アステラス製薬株式会社 Rx+事業創成部

Possibility of preemptive medicine expanded by biosensing technology and IT

Makoto Ogino

Astellas Pharma Inc. Rx+ Business Accelerator

なんか熱っぽいな、というような体温の変化は、身体の状態が正常状態から変化し始めたのを自覚できる生体データである。体温は体温計で数値化でき、体温計はもっともポピュラーな生体センシングデバイスのひとつである。体の状態が数値化されることで、判断、比較、記録が容易になり、そして何より、他人に正確に状態を伝達することが可能になる。これによってはじめて、正しい対処、医療の介入、効果の判定が可能になる。このようなことから、身体の状態を客観的に把握する生体センシングは医療の起点のひとつといえ、その重要性はいうまでもない。しかし、生体データは体温のように自覚できかつ簡便に測れるものばかりではなく、むしろ特殊な機器を使ってこそはじめて把握できる生体データは多い。このため、生体センシング技術は医療の進歩とともに進化してきた。

近年の技術革新は生体センシング技術にもおよび、スタートアップをはじめとして多くの企業が生体センシング機器の利便性向上と普及を目指してしのぎを削っている。その恩恵として、我々は様々な生体データをより手軽に自分で得ることが出来るようになってきた。また、これまでは機器と生体を接触させる、時には侵襲的にセンシングすることで生体データを得てきたが、より低侵襲で、さらには非侵襲、非接触でセンシングする方向で技術の変化は進んでおり、日常的に簡便に生体データを得ることができるようになると考えられている。

生体センシングの敷居が低くなれば、当然大量の生体データが得られるようになるが、そのまま溜めていても意味はない。そこで、これらを整理して解釈、活用するためにITを利用することになる。旧来の解析では関連性を見出すことが困難であった事象についても、AIを活用して例えば疾患の発症予測や重症化予測といった新たな知見を得ることができるようになると期待されている。

このように、生体センシングとITを活用すれば、単に日常の身体状態を把握するというだけではなく、疾患の予防や管理といったことがより精密に実行可能になってくると考えられる。近年、Patient journeyと呼ばれる、病気の発症前後つまり、日常における予防や在宅における疾患管理も含めたその人の一連の身体状態すべてをフォローするという考え方や先制医療（予防、診断、治療効率化）の考え方が広まってきたが、これらを可能にする基幹技術のひとつとして生体センシング技術とITは不可欠である。そして、疾患管理の中には当然、薬剤の適正な使用も含まれることから、医療薬剤学的な視点はこれまで以上に必要となるだろう。

今回は、最近の生体センシング技術について紹介するとともに、疾患管理をはじめとした先制医療の取り組みと将来展望について話題提供したい。

学術シンポジウム 1「先制医療に貢献するセンシング技術」

センシング技術とITを用いた医療機器の審査は何が特殊か？

加藤 健太郎

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

What is the issue on reviewing medical devices using sensing technology and IT ?

Kentaro Kato

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

体重や身長、行動記録や活動量、日々の食事など、スマートフォンを覗けば、日々の様々なパラメータが記録されている。高機能処理が可能な小型端末には多様なセンサが組み込まれており、今まで見えなかった色々な指標が見える化されてきた。一方で、入手されるデータも増大してきたが、この大量のデータを分析し解釈可能な情報に整理してくれるアプリ等からいろいろなアドバイスが送られてくる。もしかしたら、何らかの疾病のアラートや予防を示唆する情報を含んでいるアプリもあるかもしれない。これらは医療機器に該当する可能性がある。このように、センシング技術とITは、医療現場に縛られない新しいコンセプトの医療機器を実現させる。

また、日常生活に留まらず、臨床現場においても大量のデータが押し寄せ、またそれを処理するITが登場するなど、同じような傾向にあるのではないだろうか。センサが小型軽量かつ廉価になれば、患者さんの様々なデータがリアルタイムに送られてくる。しかしこの大量のデータを医療従事者が一つ一つ判断することは現実的ではなく、データを解釈してくれるソフトウェアの出力を見ながら様々な判断をする。もしかすると、医療従事者は、ITが出力する結果にある程度依存しながら判断をしなければいけないかもしれない。

センシング技術とITは、従来の医療機器と比べて、新しい患者(使用者)や新しいコンセプトの製品を実現し得る。新しい技術やコンセプトの医療機器を開発しようとする際に、おそらく心配になるものの一つは薬事規制ではないだろうか。例えば、昨今取り沙汰されているAI技術を用いた医療機器だが、大きく取り上げられるほどに薬機法への対応について心配する声が多数あがった。しかしながら、その不安は漠然としたものも多かった。

そこで本講演では、センシング技術やIT(例えばAI技術)を用いた医療機器の承認審査において、従来の考え方と比べてどのような共通点や相違点があるのか整理してみたい。センシング技術やITを用いた医療機器の開発や製品化に着手しようか検討している研究者、開発者又は申請者にとっての一助となれば幸いである。

● 学術シンポジウム 2 ●

日本発DDS製剤維新

5月14日(木)
9:30~11:30

第2会場

オーガナイザー:石田 竜弘(徳島大学)
菊池 寛((株)LTTバイオフーマ)

【シンポジウム趣旨】

アカデミアが生み出すシーズと医薬・医療技術の実用化の間には大きなギャップ「死の谷」が未だ存在している。この理由として、橋渡し人材の不足、製剤化やスケールアップ技術の欠如、開発資金の枯渇などが挙げられている。しかし、本当にそうであろうか？アカデミアが開発した技術やシーズを一方向的に企業に紹介するだけの、アカデミアによる産学連携の仕組みにも問題があるように思われる。本シンポジウムでは、製薬企業が実用化した、あるいは実用化に漕ぎ着けようとしているDDS製剤についてご紹介をいただき、「死の谷」を越えられない“アカデミア創薬”に何が足りないのかを考えてみたい。

学術シンポジウム 2「日本発 DDS 製剤維新」

富士フィルムのリポソーム製剤における臨床開発への取り組み

高田 清人

富士フィルム株式会社 医薬品事業部

Overview of Clinical Development for FUJIFILM Liposome Projects

Kiyohito Takada

FUJIFILM Corporation Pharmaceutical Products Div

リポソーム製剤は、リン脂質などからなる微粒サイズカプセルの中に薬物を内包した製剤である。富士フィルム株式会社は、米国において進行性の固形がんを対象とする抗がん剤「FF-10832」、「FF-10850」の臨床第I相試験を開始している。「FF-10832」、「FF-10850」は、富士フィルムが写真フィルムなどで培った、高度なナノ分散技術や解析技術、プロセス技術などを活かして、抗がん剤「ゲムシタビン」、「トポテカン」をリポソームにそれぞれ内包したリポソーム製剤である。

「FF-10832」は、血中での薬剤の消失半減期が非常に短い「ゲムシタビン」を、約80nmの均一なサイズのリポソームに内包することで、血中での薬剤の安定性向上、がん組織へ薬剤が集積し長時間滞留するEPR効果、がん組織での内包薬剤の放出を可能としている。またEPR効果で集積後、がん細胞に薬剤が持続的に作用するメカニズムを検証し、がん組織内に存在するマクロファージの中に取り込まれた後、リポソームの中から「ゲムシタビン」が徐々に放出されることで、持続的にがん細胞に作用するメカニズムを明らかにした。さらに、マウス由来の乳がん細胞(EMT6)を移植したマウスを用いて、免疫チェックポイント阻害剤と「FF-10832」の併用投与を実施したところ、単剤投与の場合にはがんの消失は0-1/8例であったが、併用投与の場合には7/8例でがんの消失が観察され相乗効果を示した。また、免疫チェックポイント阻害剤と「FF-10832」投与群において、がん組織内のCD8+cell及びM1-like マクロファージの上昇及びM2-likeマクロファージの減少が確認された。Phase1の途中結果は、これまで忍容性は良好で、用量依存的な血中暴露の上昇を示しており、低用量ながら有効性が確認されている。また、末梢のCD8+細胞の上昇が確認されている。

「FF-10850」は、「トポテカン」を内包したリポソーム製剤である。「トポテカン」も「ゲムシタビン」と同様に血液中での薬剤の消失半減期が非常に短く、重篤な骨髄抑制を高頻度を起こすことが臨床上の課題となっている。「FF-10850」は、リポソーム成分に新規素材を配合することで、汎用素材に比べてリポソーム膜の強度を高め、「トポテカン」を安定的に内包することに成功した。これにより、血中での薬剤の安定性の向上、骨髄抑制の改善、「トポテカン」を上回る強力な薬効が動物実験で確認されている。また「FF-10832」と同様にがん組織内のマクロファージを介した内包薬剤の放出に加えて、がん組織内に高濃度で存在するアンモニアによって効率的に内包薬剤の放出が惹起されるという特徴も有している。これら2つの薬剤放出メカニズムにより、がん組織においてリポソームからの効率的な内包薬剤の放出が可能となっていると考えられる。

本発表では、「FF-10832」「FF-10850」の上記で示した非臨床試験結果及びPhase1の臨床試験途中結果を中心に、後続する核酸内包DDS製剤、日・米・欧のGMP基準に対応した、リポソーム製剤の生産工場に関する当社の取り組みについてご紹介したい。

学術シンポジウム 2「日本発 DDS 製剤維新」

エーザイにおけるリポソーム製剤とLNP製剤の開発

兵頭 健治

エーザイ株式会社

Development of Liposomal Drug Products and Lipid Nanoparticle Drug Products in Eisai

Kenji Hyodo

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の体内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で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。Cyclodextrinは環状オリゴ糖であり、外側が親水性で内側の疎水性部位で疎水性薬物を包接することができる。そのためCyclodextrinの濃度を調整することにより薬物放出速度を厳密に制御することが可能となった。

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、標的細胞の細胞質内にいかに効率よく核酸を送達するかが重要である。核酸のDDSには核酸自体に化学修飾でリガンドを結合したものと、核酸を封入するキャリアを用いたものの2種類が存在する。本発表では我々が開発中の核酸キャリアであるLipid nanoparticle (LNP) について紹介したい。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。

学術シンポジウム 2「日本発 DDS 製剤維新」

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) の非臨床薬物動態

矢部 義之

第一三共株式会社 薬物動態研究所

Nonclinical pharmacokinetics of Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201)

Yoshiyuki Yabe

Drug Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratories, DaiichiSankyo Co., Ltd.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) は、抗HER2抗体のシステイン残基ジスルフィド結合還元部位に、DNAトポイソメラーゼI阻害活性を持つエキサテカン誘導体DXdを、リンカーを介して結合させた Antibody-drug conjugate (ADC)であり、第一三共が独自に研究開発を進め、転移性の乳がんに対する治療として2つ以上の抗HER2療法を受けたHER2陽性の手術不能又は転移性乳がんを適応として2019年12月に米国食品医薬品局より販売承認を取得するとともに、国内販売承認に向けた準備を進めている。T-DXdは、1) 抗体1分子あたりの結合薬物数の比 (Drug-to-Antibody Ratio: DAR) が平均で8近く、一般的なADCより約2倍高いにも関わらず、抗体本来の良好な薬物動態特性を損なうことなく安定に血液中を循環する性質を有する、2) 腫瘍組織に移行し、標的細胞に取り込まれた後は、リソソーム内酵素によりリンカー部位が切断され、薬効本体であるDXdを遊離して強い殺細胞活性を示す、3) 遊離したDXdが程よい細胞膜透過性を有するために、最初にADCとして取り込まれたがん細胞のみならず、その近傍の存在するがん細胞に対してもHER2の発現の有無によらず殺細胞効果を示す、4) 非臨床において、DXdそのものの血中からの消失半減期は短く、正常組織への曝露は小さいという、高い安全性を有しつつ、HER2を発現しながら既存のHER2標的治療剤では効きにくいがん患者に対しても有効性を示すというADCとして理想的な特性を有する。本発表では、T-DXdの非臨床薬物動態を中心に発表し、本ADC技術の開発経緯や有用性について紹介する。

学術シンポジウム 2「日本発 DDS 製剤維新」

アリピプラゾール持続性注射剤の製品化

松田 貴邦

大塚製薬株式会社 製剤研究所

Product development of Aripiprazole long acting injection

Takakuni Matsuda

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Formulation Research Institute

統合失調症は服薬アドヒアランスの維持が難しいことが知られており、アドヒアランス低下による再発や入院リスクの悪化が問題視されている。服薬アドヒアランスの向上による統合失調症の再発防止を目指し、大塚製薬は4週に1回の投与で有効血漿中濃度が維持されるアリピプラゾールの持続性注射剤（エビリファイ®持続性水懸筋注用、ABILIFY MAINTENA®）を開発した。現在、日米欧を含め50カ国以上で承認されている。本製品の2019年度の総売上収益は1,018億円（大塚ホールディングス決算資料）となり、統合失調症治療における選択肢の一つとして広く用いられるようになった。

本製品の開発において、徐放技術の選択、投与部位の障害性、吸収プロファイルの種差、治験薬の供給と商用製品との同等性、スケールアップと工業化設備の設計（cGMPと無菌製造）、レギュレーション（Quality by Designに基づく製剤設計と管理戦略の構築、IVIVCと規格及び試験方法の確立など）、バイアルキット及びシリンジキット（コンビネーション製品）の開発要件（設計管理、リスクマネジメント、ヒューマンファクター）、各極の医療文化や制度の相違、上市後のLCMなど、多くの課題を克服することにより本製品の上市と商業的成功が成し遂げられた。

本製品の製品化は製薬企業によるものであるが、アカデミア発創薬の開発促進の参考のために、上記課題の一端を紹介する。

● 学術シンポジウム 3 ●

中分子・高分子医薬品創薬における「薬剤学」への期待

5月14日(木)
16:00～18:00

第1会場

オーガナイザー:立川 正憲(徳島大学)
伊藤 慎悟(熊本大学)

【シンポジウム趣旨】

中分子・高分子医薬品とはペプチドや抗体、核酸などの中分子・高分子医薬品は低分子化合物よりも分子標的能と治療効果が高いことから、現在の創薬や医療を変えてきている。しかし、中分子・高分子医薬品は体内動態や製剤化技術が低分子化合物とは異なるため、中分子・高分子医薬品に対する薬剤学の進歩・技術革新が必要である。そこで本シンポジウムは、アカデミアおよび製薬企業の立場から、ペプチド医薬・抗体医薬・核酸医薬に関する最新の知見と課題に関して講演いただき、分子標的能とともに薬剤学的に優れた中分子・高分子医薬品創薬を可能にするための情報共有の場を提供する。

学術シンポジウム 3 「中分子・高分子医薬品創薬における「薬剤学」への期待」

IgG-Fc特異的親和性ペプチドを用いた抗体の部位特異的修飾法の開発と医薬品・診断薬への応用

伊東 祐二

鹿児島大学大学院 理工学研究科

Site-specific chemical conjugation of antibodies using affinity peptides specific to IgG-Fc and its applications for drug and diagnostic reagent

Yuji Ito

Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University

近年の抗体医薬品の隆盛とともに、最近では核酸医薬品、ペプチド医薬品の開発も急速に進められている。このようなバイオロジクス単体の開発トレンドは、しばらくは続くと考えられるものの、次に来るものは、これら単体の機能を組み合わせた多機能型、複合型のバイオロジクス開発である。これらはすでに、2重特異性抗体や融合タンパク質、さらには抗体薬物複合体によって一部は実現されているものの、種々の疾患に対する治療薬開発の可能性は広く残されている。

化学的な手法による複合型バイオロジクスの作製においては、タンパク質間、あるいはタンパク質と低分子化合物間の連結を行うコンジュゲーション技術が重要である。従来、抗体修飾の代表として、アミンカップリング法が多用されてきたが、この方法は、反応部位の特定や反応個数の制御が困難であるといった課題を持っていた。そこで近年では、抗体の修飾には部位特異的修飾法が使用されるようになってきた(1)。我々は、IgG抗体のFcに親和性を有するペプチドIgG-BPをベースに、Fcを部位特異的に修飾する部位特異的修飾法Chemical conjugation by affinity peptide (CCAP)を開発した(2)。本発表では、その開発経緯と、新たな機能性抗体開発への応用について紹介する。

CCAP法に用いるIgG-BPは、ランダムペプチドT7ファージライブラリから同定された17残基のペプチドであり、ヒトIgG-Fcに、Kd値：約10nMで結合する。CCAP法では、このペプチドのArg8をLysに置換し、Lys7側鎖のアミノ基をdisuccinimidyl glutarate試薬との反応によりsuccinimidyl glutaryl基を導入したCCAP試薬を用いた。このCCAP試薬は、IgGを混合するだけで、中性pH条件下で極めて迅速に、FcのLys248の側鎖のアミノ基と共有結合を形成する。この部位特異的共有結合形成構造は、質量分析とX線結晶構造解析によって確認された。

このCCAP試薬のN末端側に種々の官能基や化合物を連結することで、容易に抗体コンジュゲートを作製することが可能である。最初の応用例として、抗体薬物複合体(ADC)の作製に用いた。すなわち、CCAP試薬のN末端に、マレイミド基を介して、チューブリン重合阻害剤であるDM-1を結合させたTrastuzumab-ADC (Drug antibody ratio: 1.0)を作製した。このADCは、IC50: 0.2 nMでHER2陽性ガン細胞株(SK-BR3)の細胞増殖を抑制した。さらに、強力なガン細胞増殖抑制を達成するため、DM-1を3-8個導入したHSAをDBCO化し、アジド基を導入したCCAP試薬で修飾したTrastuzumabと混合することで、クリック反応連結によるADCを調製したところ、*in vitro*及び*in vivo*で高い抗腫瘍増殖抑制を示した。しかしながら、CCAP法によるADCでは、連結に用いるIgG-BPがコンジュゲートに残存するため、体内投与後に、このペプチドに由来する抗原性が懸念された。そこで、我々は、CCAP法をベースに、最終的にはIgG-BPがコンジュゲートに残らないADCの開発手法、即ちAJICAP法を構築した(3)。更なるCCAP法の応用例として、ガン診断のためのPETイメージングに用いる抗体PETプローブの開発や、2重特異性抗体による脳移行性抗体の開発についても紹介したい。

References

- 1) Yamada K, and Ito Y., ChemBioChem, 2019. <https://doi.org/10.1002/cbic.201900178>.
- 2) Kishimoto S, et al., Bioconjugate Chemistry 30, 698-702 (2019)
- 3) Yamada K, et al., Angewandte Chemie International Edition, 58, 5592-97 (2019)

学術シンポジウム 3 「中分子・高分子医薬品創薬における「薬剤学」への期待」

原発性高カイロミクロン血症を対象とした、核酸医薬の開発

○斯波 真理子¹、和田 郁人¹、山本 剛史²

¹国立循環器病研究センター研究所、²長崎大学大学院

Development of nucleic acid drug targeting primary hyperchylomicronemia

○Mariko Harada-Shiba¹, Fumito Wada¹, Tsuyoshi Yamamoto²

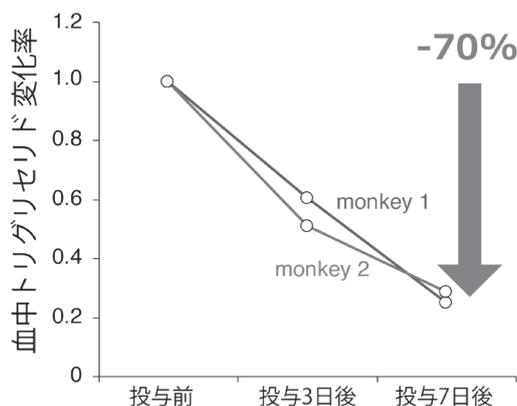
¹National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, ²Nagasaki University

原発性高カイロミクロン血症は、リポタンパク質リパーゼ、アポリポプロテインC2、GPIIb/IIIa等、トリグリセリド代謝に関わる遺伝子の変異による遺伝病である。原発性高カイロミクロン血症は、脂質異常症難病の1つであり、顕著な高トリグリセリド血症と、度重なる膵炎を特徴とする。一般的に高トリグリセリド血症は、食事療法、運動療法、 ω 3脂肪酸、フィブラート系薬剤による薬物療法によりコントロールされるが、原発性高カイロミクロン血症に対しては、無効であり、現在のところ有効な治療方法はない。我々は、本疾患を対象疾患として、核酸医薬を用いた新しい薬剤の開発を行っている。

アポリポプロテインC3 (アポC3) は、主に肝臓で合成されるタンパク質で、トリグリセリドに富むリポタンパク質のクリアランスを多面的に阻害することで血中のトリグリセリド上昇に寄与することが明らかになっており、原発性高カイロミクロン血症に対して良い標的分子であることが知られている。我々は、マウスのアポC3に対するアンチセンスを作成し、*in vitro*でのスクリーニングを行い、皮下注射を行うことにより、肝臓でのアポC3発現の低下、血中のカイロミクロンおよびVLDL分画のトリグリセリド値の低下を認めた。さらに、ヒトアポC3に対するアンチセンスを107種合成設計・合成、ヒト肝がん細胞株を用いて、*in vitro*スクリーニングを行った。

アンチセンスの肝臓外の臓器への移行をできる限り減少させ、肝臓への集積を目的とした、LiVeテクノロジーを用いた標的化を行った。肝臓特異的に発現するアジアログリコプロテイン受容体のリガンドとして、我々は独自のLiVeテクノロジーを確立し、これまでのGalNAcより高い効果を示すことを明らかにした。LiVeテクノロジーを用い、最適化した配列を有するアンチセンスをカニクイザルに皮下注射することにより、血中トリグリセリド値は70%低下を認めた(図)。また、肝臓でのアポC3 mRNAの発現は、95%の低下を認め、本テクノロジーの有効性を示すことができた。

これらの技術を基盤として、我々はベンチャー会社(リードファーマ)を設立し、本開発化合物の臨床化を目的とした非臨床試験を行っている。



カニクイザルの血中トリグリセリドに対するアンチセンスの効果

学術シンポジウム 3 「中分子・高分子医薬品創薬における「薬剤学」への期待」

環状ペプチド創薬で直面する薬物トランスポーターの重要性

木戸 康人

塩野義製薬(株)

Crucial Transporters for Cyclic Peptide Drugs Discovery

Yasuto Kido

Shionogi & CO.,LTD

環状ペプチド薬はいわゆる“rule of five”に従う低分子薬よりも標的分子への結合 (protein-protein interactions) に立体的に有利な構造を持たせることができるため、高い親和性や選択性による高い有効性と毒性の軽減が期待され、新規モダリティとして関心が高まっている。ペプチド医薬の開発を成功に導くためには、ペプチド化合物が標的組織に到達し、さらに、標的分子が細胞内に存在する場合は細胞膜を通過して細胞内に到達する必要がある。したがって、細胞膜の透過経路である受動拡散や能動輸送(トランスポーター)を制御することが鍵となるが、ペプチド医薬についてはこれら膜透過の制御に関する情報は低分子に比べて少ない。そこで我々は環状ペプチド化合物について、in vitro及びin vivoの膜輸送評価系を用いて解析を行い、受動拡散や能動輸送に関する情報収集を行った。まず、細胞内への移行を考察するために重要な単純拡散について検討を行った結果、良好な膜透過を示す環状ペプチドの物性値としてEPSA (Experimental Polar Surface Area) が低くなっていることが把握できた。また、これまで薬物の探索の早期においてin vivoで薬物動態におけるトランスポーターの影響を把握できるようにP-gp、breast cancer resistance protein (BCRP)、及び有機アニオントランスポーターポリペプチド (Oatp) のKOマウスを樹立してきており、環状ペプチドの探索早期においても、これらKOマウスを使った解析から、薬効や毒性の発現に重要な中枢への移行性について検証し、さらに、体内での持続性や経口吸収性に及ぼす影響を検証した。今回、これらの成果を発表する予定である。

● 学術シンポジウム 4 ●

点眼治療戦略

5月14日(木)
16:00~18:00

第2会場

オーガナイザー:中田 雄一郎(大阪大谷大学)
高島 由季(東京薬科大学)

【シンポジウム趣旨】

点眼剤は原則複数回使用する無菌製剤で使用性や差し心地が服薬コンプライアンスに直接影響するため、専門メーカーが強い領域です。そこで本シンポジウムでは「点眼治療戦略」と銘打ち、1) 眼科に関する治療・薬剤開発の最近の動向、2) 眼科製剤を考えるための薬物動態、3) 眼科製剤、特に点眼剤の製剤開発と評価、4) 医療現場における眼科製剤の課題に関して4人のエキスパートの先生方に点眼剤にまつわる課題や最新の話題を提供していただき、新たに眼科分野に活動の場を広げたいと考えている先生方に情報を発信できるシンポジウムになればと考えています。

学術シンポジウム 4「点眼治療戦略」

眼科に関する治療・薬剤開発の最近の動向

森島 健司

参天製薬株式会社

Recent trends in ophthalmic therapy and drug product development

Kenji Morishima

Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

世界には、30人に1人に視力障害があり、視力を失われている方が3600万人もおられる。多くの患者さんが新しい治療を待ち望んでおられ、眼科においても細胞治療や遺伝子治療などの画期的な治療が試みられている。

本講演では、眼科疾患についての概要を説明し、さらに、各疾患に対する治療薬を紹介します。特に、眼科では、薬剤による治療のみでは治療の継続性が低いためLife of Visionへの貢献が十分ではないことが多く、診断、治療技術、更に治療の継続を支援する医療体制などの連携により、より良い治療フローが維持されている。この治療フローの維持のために製剤技術が貢献しており、より良い治療効果を得るための角膜透過性の向上だけでなく、点眼回数削減、利便性の向上、防腐剤の影響低減、点眼容器の改良などでの顧客ニーズを満たしてアドヒアランスの向上が図られている。

また、最近の眼科治療の特徴として、薬物による内科的治療だけでなく、MIGSによる新たな眼圧管理デバイス、カメラから画像を取り込む人工網膜デバイス、更には、画像を網膜に描画するウェアラブル端末まで出現し、視力回復の新しいモダリティが治療に活用され始めている。また、iPS細胞を使った網膜色素上皮細胞の再生医療や遺伝子治療などの再生医療も臨床応用されており、これまで困難とされてきた疾患の根治療法が出現している。

眼科では、内科、外科のあらゆる手法を早期に治療に取り込み、患者さんのLife of Visionに貢献しており、本講演で、他疾患とは違う治療および薬剤開発の動向を理解いただき、新たな技術が導入される機会になることを期待しています。

学術シンポジウム 4「点眼治療戦略」

眼科製剤を考えるための薬物動態：眼内薬物動態に関わるトランスポーター

○細谷 健一、赤沼 伸乙、久保 義行

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬剤学研究室

Ocular Pharmacokinetics for Ophthalmic Drug Delivery: Involving Ocular Transporters

○Ken-ichi Hosoya, Shin-ichi Akanuma, Yoshiyuki Kubo

Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

眼球は高度に分化した視覚を司る感覚器である。眼球の最表面を構成する角膜組織は血管を有しておらず、外気から直接酸素を取り込み、涙液および房水から栄養物供給や老廃物排出を行う必要がある。一方、眼球後部の内側を覆い、視覚的な映像を神経信号に変換し脳へと信号を伝達する役割を持つ網膜では、その高度な神経活動維持のために網膜内環境の恒常性を厳密に維持する必要がある。これらの要求を満たすため、角膜組織や網膜においてバリアーが存在しているものの、このバリアーが薬物を眼内に送り込む上での問題となっている。角膜では、角膜上皮細胞がtight-junctionにて結合したバリアーが構築されている。網膜では、血液網膜関門 (blood-retinal barrier : BRB) が存在し、循環血液と網膜間の物質移動を制御している。このBRBは、内側血液網膜関門 (inner BRB) および外側血液網膜関門 (outer BRB) から構成されており、それぞれ網膜毛細血管内皮細胞および網膜色素上皮細胞によるtight-junctionで形成されている。以上の関門は、細胞間隙間の受動拡散による各種物質の透過性を制限しているため、点眼や末梢投与などによる薬物の網膜への送達を制限していると広く考えられている。

ただし、視覚機能を維持する上で、網膜内で必要な物質は血液から供給されるとともに、神経活動で産生される代謝物などの老廃物は積極的に循環血液中へ排出される必要がある。この選択的物質移動を実現するため、これらバリアーには経細胞輸送システムが存在している。経細胞輸送は、受動拡散と担体介在型輸送に大別される。受動拡散は化合物の物理化学的性質 (pKa, 脂溶性) に依存している輸送であるが、担体介在型輸送はトランスポーターや受容体を介した輸送である。一般的に、生体膜透過性は、化合物の脂溶性の指標となるオクタノール/pH7.4緩衝液分配係数 (Log DC) が2～3付近のとき最大となるが、生体バリアー組織では、生体必須物質であるD-glucoseやアミノ酸および一部の薬物は、Log DCが-1以下でも生体膜をよく透過している。これら物質・薬物の輸送はトランスポーターが担っており、その詳細を理解することはバリアーに存在するトランスポーターを利用した網膜への薬物送達の実現に繋がると期待される。本講演では、眼組織におけるトランスポーターについて焦点をあて、最近の我々の研究成果、特にBRBにおける薬物輸送を担うトランスポーターおよび未知輸送系の存在についても概説したいと考えている。

学術シンポジウム 4「点眼治療戦略」

点眼薬開発を支える基礎研究：安全性及び有用性の改善とその評価ツール

長井 紀章

近畿大学 薬学部

Basic study for design of ophthalmic formulations: evaluation of safety and usefulness

Noriaki Nagai

Kindai University

外界からの情報の約80%は視覚から得ているといわれており、視覚障害を伴う眼疾患は、Quality Of Life (QOL)の著しい低下に直結する。点眼薬はこれら眼疾患の薬物治療における第一選択として用いられ、利便性の面からも広く受け入れられている。一方、これら点眼薬も万能ではなく、さらなる安全性及び有用性の改善が求められており、近年特に議論されている課題(点眼薬の改善点)として大きく2つに分類できる。

まず1つめは点眼後の刺激性(安全面)である。緑内障、白内障などといった眼疾患はその性質上、長期に渡る点眼が必要であり、1剤の点眼で十分な薬効が得られないときには、作用機構の異なる薬剤を用いた多剤投与が行われる。しかし、このような点眼薬の長期多剤使用は、点眼薬使用後のしみる、かすむ、眼の充血に繋がり、患者のアドヒアランスの低下を引き起こす。また、使用を続けた際には点眼表層角膜症や眼瞼炎といった眼局所の副作用誘発のリスクを高める。さらに、これら点眼薬による角膜傷害(薬剤性角膜症)は、健常人に比べドライアイ患者で見られやすく、角膜毒性が少なく、薬物の効力を最大限に引き出すことが可能な製剤の開発が重要である。また、現在市販されている点眼薬においても、これら角膜毒性の把握を行い、患者のオキュラーサーフェスに合わせた点眼薬を選択することが大切である。

もう1点の課題として挙げられるのが、薬物滞留性及び眼内移行性(有効性)の向上である。点眼された薬物は涙液によって希釈され、鼻涙管を通じて短時間(10分以内)で眼表面から洗い流されることから、点眼後の薬物滞留性向上が今後の点眼薬の改善点のひとつとされている。また、眼内への薬物供給においては、高いバリア機能を有する角膜上皮の透過性向上が望まれている。これら課題の改善のため、さまざまな製剤工夫がなされている。眼表面の薬物滞留性を高める工夫としては、点眼薬中への刺激応答性ポリマーの配合が行われている。刺激応答性ポリマーの代表例としてはメチルセルロースやジェランガムがあり、メチルセルロースは体温付近でゲル化する性質から、点眼後粘性が高まり、涙点からの流出軽減に繋がる。また、ジェランガムは点眼後、涙液中のNaイオンによって分子同士が会合しゲル状態となり、眼表面での薬物滞留性を高めることが可能となる。これら刺激応答性ポリマーを配合した点眼薬は、点眼時までは粘性の低い水溶性ゲルであり、点眼後、眼表面温度や涙液中イオンに反応してゲル化することから、霧視や不快感なしに眼表面上での薬物の滞留性向上が可能となる有用な手法である。一方で、眼表面での薬物の滞留性向上は角膜表面の刺激時間の増加にもつながることから、眼表面での薬物滞留性と細胞毒性のバランスを十分考慮することが、良質な点眼薬開発においては必要である。

さらに、薬物眼内移行性向上に繋がる手法としては、界面活性剤の添加が挙げられる。しかし、界面活性剤の配合は角膜傷害を高めるため、使用量に制限があり、十分量の薬物を角膜を介して眼内に移行する別の手法の確立が望まれている。また、現在の点眼システムでは、薬物が眼後部(網膜)までほとんど到達せず、眼後部をターゲットとした点眼による薬物治療法の開発も切望されている。薬物の薬物眼内到達技術としては、研究レベルではあるが、近年点眼による眼後部治療(網膜療法)に関する報告が多数発信されている。これらは、将来製剤の品質と機能の向上に著しく貢献するであろうと期待されているリポソームやナノ結晶といったナノ技術(ナノテクノロジー)を基盤とした新しい点眼システムによるものである。

本講演では、点眼製剤の角膜毒性・角膜透過性について概説するとともに、どのような製剤が長期使用に適しているのかを、添加物の観点から述べたい。また、次世代の点眼製剤に関する知見についても、我々の研究成果をふまえて紹介する。

学術シンポジウム 4「点眼治療戦略」

医療現場における眼科製剤の課題

佐々木 均

長崎大学病院 薬剤部

Proper use of ophthalmic drugs in bed sides

Hitoshi Sasaki

Nagasaki University Hospital/Department of Hospital Pharmacy

眼球は直径約24 mmの感覚器官で、外側は角膜、強膜、結膜で構成され、内側は網膜、血管に富む脈絡膜、毛様体、虹彩などが整然と組み合わさった複雑な構造をもつ。眼球の外側は、涙液により常に洗浄され、内側は眼房水の流れにより恒常性が維持される。角膜は外部からの異物の侵入に対する障壁としてはたつき、前眼部へ点眼液薬を投与しても、房水中には薬物の1%前後、硝子体中には0.01%しか吸収されない。また、血液中の薬物は血液-眼関門により眼内にはほとんど移行しない。眼科疾患に対して薬物を十分に到達させることは極めて難しい。到達性は悪いものの、前眼部疾患では、点眼薬のような局所治療が汎用される。

失明原因の上位に上がる緑内障では、プロスタグランジン関連薬の点眼剤が第一選択薬として使用されることが多く、 β 遮断薬など作用機序の異なる点眼剤が併用される。点眼剤の種類が増えるとノンコンプライアンスや不適切な点眼方法が増加する。また、点眼回数を減らす目的で持続性点眼剤が開発され、複数点眼で減少する眼内利用率の改善や使用点眼剤の種類を減らす目的で多くの配合剤が市販されている。製剤開発や配合剤開発には、眼の生理学的特性を活かしたファーマコキネティック/ファーマコダイナミック (PK/PD) モデルの開発が有用である。近年、Rhoキナーゼ阻害薬であるグラナテック®点眼液 (一般名: リスパジル塩酸塩水和物) や、世界初の選択的EP2受容体作動薬であるエイベリス®点眼薬 (一般名: オミデネパゲ イソプロピル) が登場し、緑内障治療の選択の幅が広がりつつある。

患者数が年々増加しているアレルギー性結膜炎、花粉症に対しては、抗アレルギー薬または抗ヒスタミン薬の点眼液が用いられる。しかし、有効時間が短く1日4回という頻回の点眼を要する。高齢者の増加やスマートフォン・コンピュータの長時間使用により、ドライアイの若年患者も増加しており、人工涙液、ヒアルロン酸製剤、ムチンや水分を分泌促進するジクアス®点眼液 (一般名: ジクアホソルナトリウム)、ムチンを産生するムコスタ®点眼液 (一般名: レパミピド) が使用される。また、点眼剤には等張化剤、保存剤、可溶化剤などの添加剤が配合されている。なかでも保存剤は、ドライアイ等の患者に対し、角膜障害が出やすく注意が必要である。白内障に対しては、進行を抑制する薬剤はあるが改善する薬剤はなく、ウイルス感染症 (特に院内感染が起こった際、問題となるアデノウイルス感染症や、前眼部のサイトメガロウイルス感染など) に対する有効な点眼薬はほとんどない。

一方、高齢化の進展により後眼部の疾患が増加している。後眼部の治療については、前眼部からのアプローチでは角膜やそのほか水晶体、硝子体とさまざまな薬物透過の障壁があり、薬物が後眼部、特に網膜までは到達できない。浸出型加齢黄斑変性症に対しては、マクジェン® (一般名: ペガブタニブナトリウム)、ルセンチス® (一般名: ラニビズマブ) やアイリーア® (一般名: アフリベルセプト) などの硝子体内注射による抗血管新生薬療法が施行される。注射による投与では、痛みだけではなく眼内の感染リスクなども課題となっている。その他、ビスグイン® (一般名: ベルテポルフィン) を静脈注射後の光線力学的療法 (PDT) も行われる。以上、高齢化の進展により眼科の慢性疾患が増加している。眼科領域の病態解明が進み、難治疾患の治療薬や新しい作用の治療薬の開発が望まれる。特に後眼部の疾患に対する点眼薬や経口薬への要望は高い。また、コンプライアンス向上のため、点眼回数の減少、有効な配合剤の開発、点眼剤の副作用低減が重要である。視覚障害の患者が多く、識別しやすい容器デザインにも配慮が必要である。今後の新しいアプローチに期待したい。

● 学術シンポジウム 5 ●

新技術による薬剤学維新2020

5月16日(土)
13:15~15:15

第1会場

オーガナイザー:川上 茂(長崎大学)
東 大志(熊本大学)

【シンポジウム趣旨】

現在、医薬品は、低分子、タンパク質・抗体に続き、核酸、遺伝子、細胞へとその対象が広がっている。また近年、AIやIoT、薬物送達学、生体材料学が急速に発展してきている。このような時代において、薬の投与方法や投与形態を考究する学問領域である薬剤学が重要となっている。そこで本シンポジウムでは、激変する未来の薬の開発と薬剤学の接点を探していくため、ボディオンチップ、プラスチック抗体、エクソソーム、ダイレクトリプログラミング、超分子薬学など、革新的な新技術を開発されている先生方にご講演頂き、未来の薬剤学を創造していきたい。

学術シンポジウム 5「新技術による薬剤学維新 2020」

マイクロ・ナノ工学による生体システム再構築への挑戦

亀井 謙一郎

京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

Micro/nanoengineering approach to re-construct of living systems in a chip

Ken-ichiro Kamei

Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University Institute for Advanced Study

創薬における前臨床試験では、薬剤候補化合物の薬理効果・薬物動態・副作用を詳細に検討する必要がある。しかし、動物を用いた前臨床試験ではヒトと異なる反応を示すことが多く、その評価を正確に判断・予測することが難しく、その結果、臨床試験で失敗する薬剤候補化合物が多い。また、動物実験自体も、倫理的な観点から「3Rの原則（Replacement：代替法の利用、Reduction：使用動物数の削減、Refinement：実験方法の洗練と実験動物の苦痛軽減）」が求められている。そこで、よりヒトの生理学的な環境に近い、新しい試験法の開発が急務となっている。

そこで近年、世界的に着目されているのが、「Organ on a Chip (OoC)」というマイクロ流体デバイスを用いた生体外単一臓器モデルである。これは昨年の世界経済フォーラム（ダボス会議）において「Top 10 Emerging Technology 2016」にも取り上げられた技術であり、その実用化が非常に期待されている。

しかし、OoCのような単一臓器モデルでは臓器間相互作用を再現できない、という課題があった。また、薬物動態試験に必要なADME（Absorption（吸収）、Distribution（分布）、Metabolism（代謝）、Excretion（排出））を再現できないことも課題となっている。これらの問題を解決するために、複数のOoCを外部チューブで連結したモデルも報告されているが、チューブや外部ポンプにおけるサンプルの損失が大きいため、正確な評価は難しかった。そこで本研究では、薬剤に対するヒトの生体応答をより正確に模倣する新しい技術「Body on a Chip (BoC)」の開発した。さらにその有用性を実証するために、臓器間相互作用によってもたらされる抗がん剤の副作用をBoCを用いて再現した。

我々のBoCでは、Polydimethylsiloxane (PDMS) 製の単一マイクロ流体デバイス内で複数種の微小组織を培養し、デバイス内で細胞培養液と薬剤を内蔵ポンプにより循環して薬物動態試験を行う。微小组織を独立に培養するためのバルブ、代謝物循環用ポンプを内蔵することで、サンプル損失が少なくなり、より正確に臓器間相互作用を評価する。

本発表では、このBoCを用いて、生体外における抗がん剤の副作用再現モデルや、メタボリックシンドローム再現モデルについて紹介していきたい。

学術シンポジウム 5「新技術による薬剤学維新 2020」

標的分子を吸着してその機能を中和する合成高分子ナノ粒子「プラスチック抗体」開発

○小出 裕之¹、星野 友²、三浦 佳子²、シェア ケネス³、奥 直人¹、浅井 知浩¹

¹静岡県立大学 薬学部 医薬生命化学教室、²九州大学 工学研究院 化学部門、³カリフォルニア大学アーバイン校 化学科

Design of synthetic polymer nanoparticle “plastic antibody” that binds to and neutralizes target molecule

○Hiroyuki Koide¹, Yu Hoshino², Yoshiko Miura², Kenneth Shea³, Naoto Oku¹, Tomohiro Asai¹

¹Department of Medical Biochemistry, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Chemical Engineering, Kyushu University, ³Department of Chemistry, University of California, Irvine

リガンドとレセプターなど生体高分子間の相互作用は、細胞増殖や体内に侵入してきた異物の除去など生命の維持にとって必須の現象である。そのため、生体高分子間の相互作用を調節可能な材料は、様々な疾患の治療薬となりうる。現在抗体が分子間相互作用の阻害剤として研究材料のみならず医薬、診断薬など様々な分野で利用されている。しかし、生産コストの高さや、不安定さ、ロット間での差は依然として大きな課題となっている。我々は、生体内の抗原-抗体間の相互作用が水素結合、疎水性相互作用、静電的相互作用などの多種類の弱い結合が広範囲に多点で組合わさり成立していることに着目し、様々な官能基をpoly-*N*-isopropylacrylamide (NIPAm) のナノ粒子 (NPs) に導入することで、抗体のように標的分子に結合して、その機能を中和する多官能性ナノ粒子「プラスチック抗体」の開発を試みてきた(図)。今回は、「プラスチック抗体」設計と治療応用について紹介したい。

はじめは、標的分子のモデルとして溶血性のミツバチ毒素であるメリチンを用いた。メリチンは、正電荷及び疎水性アミノ酸を含むペプチドであることから負電荷モノマーとしてアクリル酸、疎水性モノマーとして *N*-*tert*-butylacrylamide (TBAm) を用いランダムラジカル重合による粒子合成を行った。その結果、それぞれの機能性材料の配合比を最適化することでマウス血液中においてメリチンを吸着・無毒化し、マウスの致死率を顕著に減少させるナノ粒子開発に成功している。さらに、ナノ粒子のがん治療への応用を目指して、がんの増殖に関与している血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の吸着を試みた。VEGFはメリチンとは異なり複雑な構造のタンパク質であるため、アクリル酸が生む出す単純な静電的相互作用ではナノ粒子は結合できない。そこで、VEGFがヘパリン結合タンパク質であることに着目し、ヘパリンの部分構造を模した硫酸化糖モノマー (3,4,6 trisulfate *N*-acetylglucosamine ; 3,4,6S-GlcNAc) を新たに合成し、ナノ粒子に組み込んだ。すると、3,4,6S-GlcNAcをナノ粒子に少量組み込むことでVEGFに対して高い親和性を示すことが明らかになった。さらに、皮下に腫瘍を移植したマウスにナノ粒子を静脈内投与することで、腫瘍の増殖を顕著に抑制させることに成功している。近年は、ナノ粒子の非分解性に着目し、消化管で標的分子を吸着して体外へ排泄させるプラスチック抗体開発に取り組んでいる。

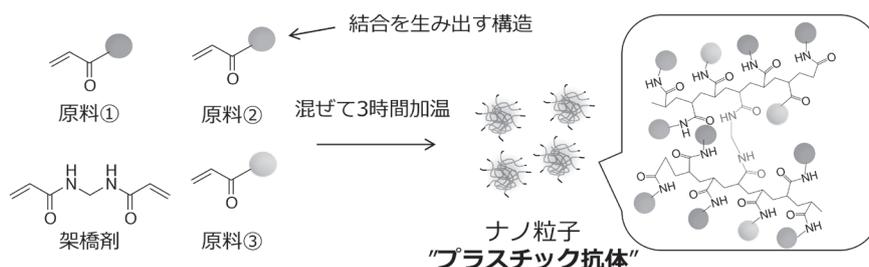


図. ナノ粒子の原料となる機能性モノマーと調製方法の概略

学術シンポジウム 5「新技術による薬剤学維新 2020」

エクソソームをハイジャックする抗体結合型核酸医薬

山吉 麻子^{1,2}

¹長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科(薬学系)、²JST・さきがけ

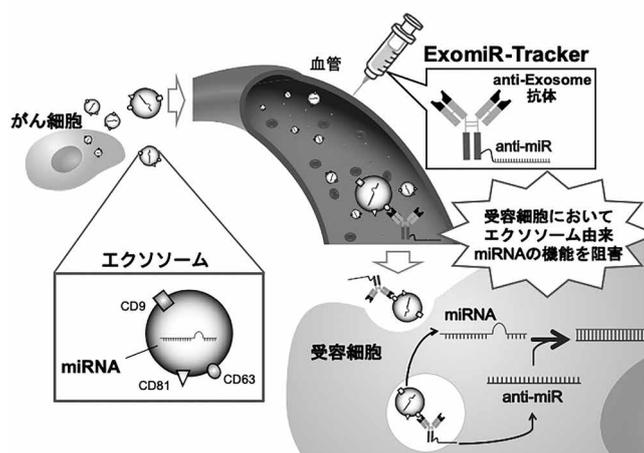
Hijacking of the host exosome network by antibody-oligonucleotide conjugates

Asako Yamayoshi^{1,2}

¹Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ²PRESTO, JST

近年、様々な細胞がexosome (エクソソーム) と呼ばれる直径40-100 nm の小胞を放出することにより、遠く離れた細胞まで情報を伝達する機構が見出された。とりわけ、血中に分泌されたエクソソームに含まれるmiRNA (exosomal miRNA) が、ガン細胞の増殖能ならびに転移能を支配するという新たな機構が示唆されており、疾患治療の標的分子として非常に注目を浴びている。miRNAの機能阻害法として、標的miRNAと相補的な配列を有するオリゴ核酸 (anti-miR 核酸) を用いる手法が挙げられるが、exosomal miRNAはエクソソームに内包されているため、血中にanti-miR 核酸を投与して直接ターゲティングすることは困難である。そこで本研究では、エクソソーム表面抗原を認識する抗体(anti-Exo抗体)を薬物輸送担体として利用することで、anti-miR 核酸のエクソソーム受容細胞への送達と、exosomal miRNA の機能阻害の両方を実現する新規抗体結合型核酸(ExomiR-Tracker)の開発を目指した。

anti-Exo抗体とanti-miR核酸を結合させるリンカーとしてアルギニンリッチなオリゴペプチドを採用した。まず、Traut's Reagent を用い、抗体 (IgG) のアミノ基を介してチオール基を導入した。次に、チオール基が修飾されたIgG に対してCys (Npys) - (D-Arg)₉を加え、ジスルフィド結合形成反応によるオリゴアルギニンペプチドの導入を行った。最後にアルギニンが導入されたIgG とanti-miR核酸とをPBS 中で混合し、両者の複合体 (ExomiR-Tracker) を得た。蛍光標識したExomiR-Trackerを培養細胞上清に添加し共焦点レーザー顕微鏡により観察したところ、細胞質に局在することが確認された。細胞内に取り込まれたExomiR-Tracker の、標的miRNAに対する機能阻害能をルシフェラーゼレポーターアッセイにより評価した。その結果、ExomiR-Trackerは標的miRNAの機能を配列特異的に阻害することが可能であることが示された。以上の効果は培養細胞系だけでなく、*in vivo*でも確認された。近年、エクソソームを回収した後、様々な分子を内包させることでDDSとして利用する研究が盛んに行われているが、我々の開発した手法はエクソソームを単離・精製する必要がなく、体内に直接投与できるという点において一線を画すものである。今後、exosomal-miRNAだけでなく、エクソソームに内包される様々な生体分子を標的とした機能性分子の創製へと発展させていきたい。



体液中 microRNA を標的とした新しいDDS

学術シンポジウム 5「新技術による薬剤学維新 2020」

ダイレクトリプログラミングによる機能性肝細胞の作出

鈴木 淳史

九州大学 生体防御医学研究所 器官発生再生学分野

Generation of functional hepatocytes by direct lineage reprogramming

Atsushi Suzuki

Division of Organogenesis and Regeneration, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

一度決まった細胞の運命は通常変更されることはない。ところが、細胞の周辺環境や遺伝子発現パターンに人為的操作を加えることで、その細胞の分化状態を強制的に変更して全く別の性質をもった細胞を生み出せることが明らかになってきた。この現象は「ダイレクトリプログラミング」と呼ばれ、将来の革新的医療を担う新しい技術として注目されている。我々は、マウスを用いて線維芽細胞から肝細胞への直接転換を試みた結果、肝細胞分化に関連した2種類の転写因子を線維芽細胞に導入することで、線維芽細胞を肝細胞の性質をもった細胞 (induced hepatocyte-like cell: iHepC) へと変化させることに成功した。また、作製した iHepC をより高機能な肝細胞へと成熟させるために引き続き行った研究では、細胞凝集塊形成による Hippo シグナルの活性化、並びに Hnf1 α を筆頭とする肝細胞分化関連転写因子の活性化が iHepC の機能的な成熟化を強く促進することを見出した。さらに最近では、マウス iHepC の作製法を基盤として研究を発展させ、高い増殖能と肝細胞・胆管上皮細胞への分化能を有するヒト誘導肝前駆細胞 (induced hepatic progenitor cell: iHepPC) を作製することにも成功した。マウス iHepC と同様に、ヒト iHepPC も細胞凝集塊形成によって機能的な肝細胞へと分化・成熟し、障害を与えたマウス肝臓にそれらを移植すると、ヒト肝実質組織をマウス肝臓内で再構築することが可能であった。細胞凝集塊形成というシンプルな方法でヒト iHepPC から機能的に成熟した肝細胞を大量に調達できることから、将来、肝臓から採取される肝細胞の代わりにヒト iHepPC 由来成熟肝細胞を用いることで、重篤な肝疾患患者に対する新しい移植医療の実現や、個人レベルで薬剤の効果や毒性を評価できるシステムの構築が期待される。

学術シンポジウム 5「新技術による薬剤学維新 2020」

超分子の動的特性を活用した製剤素材の開発と製剤維新への挑戦

○東 大志^{1,2}、古後 徹也²、歌津 康生²、小野寺 理沙子²、本山 敬一²

¹熊本大学大学院 先端機構、²熊本大学大学院 生命科学研究部

Dynamic supramolecular materials for novel pharmaceutical technology

○Taishi Higashi^{1,2}, Tetsuya Kogo², Kosei Utatsu², Risako Onodera², Keiichi Motoyama²

¹Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

近年、医薬品原薬が低分子から中分子・高分子に多様化しており、とりわけ、タンパク質性薬物は近年の創薬トレンドになっている。しかし、タンパク質性薬物は、①物理化学的安定性が低い、②容器吸着性を示す、③血中滞留性が低いなどの課題点を有する。タンパク質の安定化や容器吸着の軽減のため、既存のタンパク質製剤には、糖類、アミノ酸、界面活性剤、合成高分子（ポリマー）などの添加剤が多用されるが、タンパク質とこれら添加剤の相互作用は弱く、製剤特性の改善効果は不十分であることが多い。また、タンパク質の血中滞留性を改善するために、ポリエチレングリコール（PEG）を化学修飾する方法が汎用されるが、PEG化によりタンパク質本来の活性が低下してしまうことが大きな問題となっている。これら製剤素材・製剤技術は、比較的古くから使用されているものであるため、多様化する現代の医薬品原薬の製剤特性を改善するためには、革新的な製剤素材を積極的に創出する必要があると考える。そこで本研究では、超分子ならびに超分子化学を駆使した新規製剤素材の構築を行った。

1. 変幻自在にかたちを変え、タンパク質と相互作用する超分子製剤素材の開発

アミノ酸などの低分子製剤素材の多くは、タンパク質と1点で相互作用するため、安定化効果は弱い。また、ポリマー系製剤素材は多点でタンパク質と相互作用できるものの、タンパク質のかたちに対してポリマーがフィットしない（空間的ミスマッチ）ため、その相互作用は不十分であることが多い。そこで本研究では、タンパク質のかたちに対して変幻自在に変形する超分子ポリマーを構築した。超分子ポリマーの基盤分子として、ポリロタキサン（PRX）を用いた。PRXとは、複数の環状分子の穴に直鎖状高分子（軸分子）を貫通させ（ポリ擬ロタキサン; PpRX）、両末端を嵩高い官能基でキャップしたものをいう。PRX中の環状分子は軸分子に沿って可動であるため、ここにタンパク質と相互作用可能な官能基を導入すると、変幻自在にタンパク質に官能基を提示できる超分子ポリマーが構築できると考えた。

まず、環状分子の α -シクロデキストリン（ α -CyD）と軸分子のPEG（20 kDa）から成るPRXを調製し、PRX中の α -CyDに酸性タンパク質と相互作用可能なアミノ基を修飾した（NH₂-PRX）。NH₂-PRX中のアミノ基はPRXの軸分子に沿って可動である結果、インスリンなどのタンパク質によくフィットして相互作用し、アミノ基の運動性が低いアミノ化dextran（NH₂-dextran）よりも高効率に複合体を形成した。

2. 混合型超分子PEG化剤の開発

NH₂-PRXのアミノ基の一部にPEGを修飾すると（PEG-NH₂-PRX）、残ったアミノ基がPEGの立体障害を回避しながらオンデマンドにタンパク質と相互作用し、混合するだけで間接的にタンパク質をPEG化可能な超分子製剤素材を構築できると考えた。そこで、PEG-NH₂-PRXを調製し、インスリンやヒアルロニダーゼとの相互作用を検討した結果、PEG-NH₂-PRXは両タンパク質と効率よく複合体を形成した。重要なことに、PEG-NH₂-PRXは、ヒアルロニダーゼの活性を全く低下させなかった。また、PEG-NH₂-PRXは抗体の安定性を顕著に改善し、その効果は低分子添加剤であるアルギニンやPEG-NH₂-dextranよりも優れていた。さらに、インスリン/PEG-NH₂-PRXは、健常ラットおよび糖尿病モデルラットにおいて、インスリンの活性を保持しており、持続した血糖降下作用を示した。

以上述べたように、超分子あるいは超分子化学を駆使すると、従来型を超えた新しい製剤素材を創出することができた。これらの知見は、次世代型製剤素材を開発するうえで、有益な基礎資料になるものと考えられる。

● ラウンドテーブルセッション 1 ●

基礎と臨床をつなぐ経口剤開発の最前線

5月14日(木)
9:30~11:30

第3会場

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

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

最も広く用いられる経口剤は多くの利点を有するが、その一方、経口投与では薬物が吸収されるまでに多くのプロセスを経なければならず、また特定の病態下では生理的要因により経口吸収性が変動する。臨床使用において前臨床研究による予想と大きく異なる経口吸収性を認めることがあり、このような「基礎と臨床のギャップ」を埋める試みは安定した薬物治療を提供するうえで急務な課題の一つである。本ラウンドテーブルでは医薬品開発の最前線で経口剤設計・評価研究に従事する企業研究者が「基礎と臨床での経口吸収性データの乖離」「より正確なヒト薬物動態予測」「基礎と臨床をつなぐ製剤設計戦略」について概説し、「基礎と臨床のギャップ」に関する課題と可能性ある解決方法について議論する。

ラウンドテーブルセッション 1「基礎と臨床をつなぐ経口剤開発の最前線」

経口吸収のモデリング、シミュレーション、そして予測

真野 高司

小野薬品工業株式会社 CMC・生産本部 CMC企画部 製品開発室

Modelling, Simulation and Prediction of Oral Absorption

Takashi Mano

Ono Pharmaceutical Co.,ltd., CMC & Production HQs, Pharmaceutical Product Development & Management,
Pharmaceutical Product Development

経口吸収製剤を開発する際には、個々の製剤が持つべきいくつかの特性を考慮しつつ、様々な試みが行われている。経口吸収性は非常に重要な特性の1つであり、前臨床段階においても、種々の検討がなされている。前臨床段階における吸収性評価には、薬剤としてだけでなく、薬物自体として、場合によっては両者の中間体としての吸収性の評価が行われる。最終的には、前臨床段階における吸収性の評価結果が、臨床における吸収プロファイルの予測に使われることになる。ヒトにおける吸収プロファイルは臨床試験において得られるが、吸収プロファイルは薬剤が示すことを期待される有効性と安全性に非常に大きくかわる項目である。したがって、高い生産性を求められる今日の医薬品の研究開発においては、製剤としてあるべき姿（製品像）を満たすような吸収プロファイルを示すかどうかを前臨床段階で見積もることが求められる。

吸収プロファイルに大きくかわる生体内における薬物や薬剤の実際の挙動を観察・評価する代わりに、前臨床段階では、*in vitro*、*in vivo*、*in silico*、あるいはこれらの組み合わせにより構築されたモデルが用いられることがある。扱う薬物や薬剤の経口吸収プロファイルが予測できる適切なモデルが存在しない場合には、モデルの構築（モデリング）が必要である。モデリングを行う場合には、モデルに求める適応範囲と精度を明確にして、研究を行うことが望ましい。しかし、モデリングは、その時々によって得られている限られた知見に基づいて行われるので、適応範囲と精度について自ずと制限が存在するであろう。

統計学などでは、統計学の大家George E. P. Boxによる「All models are wrong; but some are useful（全てのモデルは間違っている、しかし役立つものもある）」という格言がしばしば引用されるようである。これは、統計の分野だけでなく、すべてのモデルを用いた分野に当てはまる内容であろう。つまりモデル化が試みられた時点で近似が用いられ、現実とは異なるプロセスが処理される。しかし、実際の医薬品の研究開発の現場では、専門家以外から「そのモデルは正しいのか」とか、「モデルを用いたシミュレーションの結果は正しいのか」と質問されることがしばしばある。「正しい」、「正しくない」の様に二者択一のような表現は適切さを欠くが、たとえば以下のようなことが「可能である」ということが出来る。特定の薬剤の経口吸収プロファイルについて、モデルを構築したとする。その薬剤自体や吸収過程に対して何らかの変動があった場合に、吸収プロファイルがどの程度影響を受けるかシミュレーションで予測することができる。すなわち、モデルを用いて得られた経口吸収のシミュレーション結果で出来ることは、対象となる薬物あるいは薬剤が、期待される経口吸収性を示すかどうかについての、確からしさの評価である。

現在の医薬品の研究開発は、プロジェクトや、そのステージにより、スピードやコスト、リソースに対する異なる制限が加えられ、またプロジェクトの進捗により使えるデータも異なる。これらを考慮に入れつつ、モデリングとシミュレーションを行い、研究開発に関わる他の因子と共に意思決定に役立てながら、適切な薬剤を戦略的に開発していくことが重要である。

ラウンドテーブルセッション 1「基礎と臨床をつなぐ経口剤開発の最前線」

臨床研究への製剤設計戦略

安藤 秀一^{1,2}

¹第一三共(株) 製剤技術研究所、²現・第一三共バイオテック(株) 技術部

Strategy of formulation designing for clinical study

Shuichi Ando^{1,2}

¹Daiichi Sankyo.co., Ltd. Formulation Technology Research Laboratory, ²Daiichi Sankyo Biotech co., Ltd. Technology Department

はじめに

医薬品の開発において『基礎（前臨床）と臨床をつなぐ製剤を設計する』ことは、製剤設計を担う研究所の最も重要な業務の一つである。臨床研究に向けた製剤設計は、当該研究が対象とする疾患及びその研究方針と期間に応じる必要がありこれを戦略と表現する。特に経口剤開発においては、製剤設計戦略によって前臨床研究に投ずるリソース（人件費を含む研究費と研究期間）が変化する。従って、私のセッションでは、現状の臨床製剤設計の紹介を基本として、上述の戦略と製剤設計の関係について健常人を対象としたPhase1実施のための製剤設計戦略と抗がん剤開発におけるPhase1実施のための製剤設計戦略に大別し報告する。

健常人を対象としたPhase1実施のための製剤設計戦略

種々の基礎研究（探索研究）から選択された開発候補品、即ち原薬は、臨床研究を開始するために前臨床研究によって有効性・安全性そして品質が確認され、臨床研究実施に要求されるレギュレーション要件が確保される。当該ステージでは、前臨床研究期間を短縮化し、なおかつ品質を確保することが製剤研究に要求される命題となる。前臨床研究期間短縮のため、多くの人手と豊富な量の原薬による検討を行い、すぐにでも新薬申請ができるようなレベルの製剤をつくりあげるといふやり方は否定すべきものではない。しかしながら、現実にはPhase1結果にて体内動態や安全性に問題が生じて開発を断念することがしばしば起こることから、成功確率を考慮したPhase1用の製剤設計戦略が必要になる。そこで、弊社の製剤設計戦略として、トラディショナルな製剤を作らないこととした。即ち、原薬を欧米の臨床施設に送付し、臨床試験実施施設にて原薬溶液を調製し（溶解度が低い場合は懸濁液の場合もある）投与する。この方法はPhase1対応として、原薬投与量変更が容易でありかつ安全性を確実に評価できると考える。ただし、原薬物性によってはPhase1後の製剤設計において、特に溶出性確保の観点からリスクは生ずる。一方でPhase1の実施期間を通じて製剤設計（基本的には錠剤）を行う時間が得られ、Phase1の単回投与結果から設計すべき製剤Doseの限定ができる利点もあると考えている。なお、当日は原薬溶液投与に関する事例について報告する。

抗がん剤開発におけるPhase1実施のための製剤設計戦略

抗がん剤開発はPhase1から患者さんに薬物を投与し、さらに投与含量を明確化しておく必要がある。このため、上述の原薬溶液での戦略ではなくカプセル剤を用いた臨床試験を第一選択とし、カプセルに印刷もしくは色分け等で治験（臨床研究）管理者に対して含量を明確化し識別性を付与する。なお、製剤製造において原薬が有する活性や毒性に留意し、適切なコンテイメント対応を実施する。製剤設計戦略においては、処方検討を行い、原薬含有粉末をカプセルに充填したもの、または製剤（顆粒）までを設計した上でカプセルに充填したもののいずれかから製剤を選ぶ。なお、原薬物性によってはPhase1から錠剤設計を行う場合がある。なお、当日は抗がん剤のPhase1用製剤設計の実例に関して報告する。

まとめ

新薬開発において基礎と臨床をつなぐことは必須業務である。臨床研究を支える前臨床研究段階では、レギュラトリーサイエンスを理解して、可能な限り研究期間を短縮しなければならない。経口剤開発において、リスクをとる原薬溶液投与や、原薬物性に恵まれて低リスクとなる製剤設計（錠剤設計）を実施したうえでの臨床研究を実施する等やり方は様々である。しかし、SOC (Standard of Care)を変革する新薬は、製剤設計上の困難があっても市場に提供できるものとする価値がある。製剤研究者は、Phase1（たとえ原薬水溶液投与によるPhase1を実施したとしても）段階から、上市製剤の製造適性や品質を的確にイメージして製剤研究を実施していく必然性が要求されていると肝に銘じておくことが大切である。

ラウンドテーブルセッション 1「基礎と臨床をつなぐ経口剤開発の最前線」

創薬と臨床開発・製剤開発をリンクする生物薬剤学研究

上林 敦

アステラス製薬株式会社 製剤研究所

Biopharmaceutics Research That Can Link Drug Discovery with Clinical Development

Atsushi Kambayashi

Pharmaceutical Research and Technology Labs., Astellas Pharma Inc.

昨今の低分子医薬品候補化合物は良好な物性を持つものが少なくなり、溶解性や膜透過性に課題があるものが多い。このような難吸収性薬物の場合、経口吸収性に課題がある製剤を提供してしまうと、投与量と期待される臨床試験での血中濃度との間に大きなギャップが生まれる可能性が高い。血中濃度が有効濃度に到達しなければ、医薬品としての価値はなくなり候補化合物は日の目を見ない。これは、有効性があるかも知れない化合物が患者さんに届かないことを意味する。一方で、何も考えずに低用量から吸収を改善した製剤を提供すると、上記の課題は解決されるかも知れないが、将来的に製剤の保管安定性の悪さや高いコストなどの面での大きなギャップが生じることになる。

これらの候補化合物の臨床開発を成功させるためには、適切な製剤設計方針の選択が重要であることは言うまでもない。それぞれの候補化合物において、具体的に何ミリグラムまで線形に吸収されるか？何ミリグラム以上の投与量の場合は製剤工夫が必要か？どのような製剤工夫であれば吸収性の課題を解決可能か？食事や併用薬によって吸収速度・吸収量がどの程度変動するか？等について、詳細な吸収予測をもとに製剤設計方針を定めることが求められる。

ヒトにおける製剤の吸収予測法の代表的なものとして、以下の各種アプローチが考えられる。動物実験結果からヒトへの外挿は古くから行われてきているが、薬物や製剤によっては消化管生理学の動物・ヒト間の種差が吸収性のデータに及ぼす影響に留意する必要がある。in silico modeling & simulation (M&S)での予測は、近年発展してきた有用なツールである。M&Sでは生物薬剤学研究者が専門性を発揮し、科学的に正しいアプローチを採用することが必要である。専門外の社内関係者にとって、時にM&Sは難解な印象を持たれがちであり、その場合には吸収のリスクを視覚的にもイメージしやすいredefined developability classification system (rDCS)などを活用した議論も重要であると感じる。

生物薬剤学研究者が最も適切な方法論により定量的な吸収予測を行い、その結果と予測誤差の可能性（予測の限界）も含めて関係者に共有した上で、製剤設計方針を定めることが肝要であり、「創薬と臨床のギャップ」の最小化に繋がるであろう。

● ラウンドテーブルセッション 2 ●

経口剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響： BE試験ガイドラインの改正にあたって

5月14日(木)
16:00～18:00

第3会場

オーガナイザー：松井 一樹(沢井製薬(株))
山下 伸二(摂南大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

経口医薬品の剤型追加や後発医薬品開発に関わる生物学的同等性 (BE) 試験ガイドラインの改正が公表され、新ガイドライン (案) では溶解改善製剤に該当する場合、食後投与条件 (高脂肪食) でのBE試験が必須となった。従って、これら製剤は食事がBEに及ぼす影響を加味した上で製剤開発を進める必要がある。本ラウンドテーブルでは、今回のガイドライン改正に至った経緯をサイエンスベースで紐解き、食事が経口剤のBEに及ぼす影響を多面的に考察する。特に、食事の摂取に伴う消化管生理の変動が製剤挙動に影響を及ぼす可能性についても言及する。これらを踏まえ絶食・食後両条件下でのBE試験を見越した製剤開発・例数設計法を参加者と議論する。

ラウンドテーブルセッション 2「経口剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響:BE 試験ガイドラインの改正にあたって」

経口固形製剤の生物学的同等性試験における絶食及び食後条件に関するガイドライン改正

栗林 亮佑

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部

Revised Guidelines on Fasted and Fed conditions for Bioequivalence studies of oral solid dosage form

Ryosuke Kuribayashi

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Office of Generic Drugs

ヒトを対象に血中薬物濃度を指標とした生物学的同等性(以下、「BE」)評価に関する考え方については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日)(以下、「BEガイドライン」)等において示されているところである。前回の改訂から8年が経過したが、その間に、医薬品開発のグローバル化、新技術を背景とした医薬品製剤の開発等、時代の流れに対応したガイドラインの見直しが求められてきた。今般、BE試験のガイドライン改正が予定されているが、その改正内容の1つに「食後投与条件下のBE試験の追加」がある。

平成24年のBEガイドラインでは、経口固形製剤のバイオアベイラビリティの比較においては、製剤特性の差異を検出する能力が一般には空腹時投与時において高いことから、原則、絶食投与条件下におけるBEを評価すべきと規定されていた。今回の改訂において、溶解性改善製剤である固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子等について、絶食投与条件下におけるBEの評価と併せ、食後投与条件下におけるBEの評価も行うことを求めることとした。また、経口腸溶性製剤は、絶食時投与と食後投与で胃から腸への移動速度に違いが生じる可能性が高い特性を有することから、食後投与条件下におけるBEの評価も併せて行うことを求めることとした。

本ラウンドテーブルにおいては、食後条件下のBE評価を求めることになった背景や理由を説明する。また、絶食と食後条件下での生理学的要因の異同を紹介しつつ、食後条件下でBE評価を行う上で、審査側の視点から注意すべき点、考慮している点等について紹介する。

ラウンドテーブルセッション 2「経口剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響:BE 試験ガイドラインの改正にあたって」

経口固形製剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響：製剤間差の検出力に関する考察

○山下 伸二、高木 敏英

摂南大学 薬学部 薬剤学研究室

Effect of food intake on BE of oral solid formulation: Consideration on the detection power for formulation difference

○Shinji Yamashita, Toshihide Takagi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

新しく改定される生物学的同等性試験ガイドラインでは、固体分散体をはじめとした溶解性改善製剤について、絶食条件下におけるBE評価と併せ、摂食条件下での評価も行うことが求められる。食後に投与される製剤であれば、そのBEを食後に評価することは(カスタマーの立場から考えれば)当然のことであり、今回の改定は食後投与製剤の有効性と安全性を担保する意味で有意であると考えられるものの、試験を実施する製薬企業側にはやはり負担増となる。これまで、食後投与が想定される製剤についても、絶食条件下でのBE試験のみが要求されていた理由は、一般に“摂食時に比べて絶食時の方が製剤間差の検出力が高く、絶食条件下でBEが担保されれば摂食条件下でもBEと考えることが妥当”ということであった。したがって、実際に絶食時の方が製剤間差の検出力が高いのであれば、検出力の低い食後投与試験でBEを検証することは大きな問題とはならないと考えられる。そこで本講演では、絶食時と摂食時のBE試験における製剤間差の検出力について、吸収パラメータの個体内変動の影響も含めて考察を加える。

食事による吸収率(AUC)への影響がないとすると、一般に食後には胃排出速度が遅くなりCmaxが低下する。コンパートメントモデルにおいてCmaxは下式によって表される。

$$C_{max} = FD/V d * (ka/kel) * \exp(kel / (kel-ka))$$

ここで、kaの変化によるCmaxの変動の程度を考えると、ka/kelの値が大きくなるほどCmaxの変動は小さくなる。これは、摂食によって薬物の吸収が遅くなるほど(kaが小さくなるほど)、製剤間でのkaの違いがCmaxに反映されやすくなる、すなわち製剤間差の検出力が高くなることを意味している。ちなみに、kelが大きな薬物(半減期が短い薬物)は、Cmaxがkaの変動の影響を受けやすい。この様に、速度論的に見れば食後の方がかえって検出力が高くなるケースも想定される。したがって、食事によって製剤間差の検出力が小さくなる理由として(特に難溶性薬物を含む製剤の場合)、①胃内に長時間滞留するため、小腸移行時の溶出率の差が小さくなる、②胆汁酸等によって難溶性薬物の溶解が促進され、吸収率(Fa)が100%に近づく、③同様な理由によって製剤間での薬物溶出速度の違いが出にくくなる等、製剤からの溶出性の差が食事によってマスクされることが大きな要因と考えられる。

一方、食後投与時にしばしば認められる、薬物の吸収率、吸収速度の大きなバラツキがBE試験において問題となる可能性がある。BE試験ではパラメータの個体間変動は基本的にキャンセルアウトされるものの、食後では時間依存的に消化管内の生理条件が変化するため、投与のタイミング等によって個体内でも製剤の挙動に変動が生じる。Kalantziらの報告(Pharm. Res. 23, 165-176, 2006)によると、絶食時(250 mLの水を摂取)のヒトの胃内pHは大きな個体間変動を示したものの、投与60分間での経時的な変動は小さかった(pH2.4から1.7に低下、Median値)。これに対し、食後(Ensure Plus[®]を500 mL投与、750 kcalに相当)には胃内pHは210分間で6.4から2.7に徐々に低下した。同様に、十二指腸のpHも食後、6.6から5.2に低下し、また胆汁酸濃度は180分間で11.2 mMから5.2 mMに低下した。その他、緩衝能、浸透圧なども食事の影響を受けて大きく変動しており、それら消化管内の生理的パラメータの変動によって、薬物経口投与後のAUCやCmaxに大きなバラツキが生じ、BEの担保が困難となる可能性がある。

今回のラウンドテーブルセッションでは、上記の様な問題について、*in silico*でのSimulation結果を参考にしながら新しいBE試験ガイドラインへの対応に関して討論していきたいと考えている。

ラウンドテーブルセッション 2「経口剤の生物学的同等性に及ぼす食事の影響:BE 試験ガイドラインの改正にあたって」

即放性製剤の食後BE試験で考慮すべき事項(後発医薬品開発の観点から)

○松井 一樹、山根 美樹

沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ

Critical factors to be considered in fed state BE study: From the perspective of generic drug industry

○Kazuki Matsui, Miki Yamane

Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

食事の摂取が医薬品原薬の経口吸収性に様々な影響を及ぼすことは広く知られた事実であり、様々な予測研究が実施されている。一例としては食後小腸模倣液を用いた溶出試験やモデリング&シミュレーションなどを駆使した手法が挙げられる。しかしその一方で、製剤によって食事の影響の「受け方」が異なる可能性についてはこれまであまり議論されてこなかった。これは本邦の後発医薬品の生物学的同等性(BE)ガイドラインが絶食条件でのBE試験を重視してきたことにも起因すると考えられる。しかし、BEガイドラインの改正にあたって、溶解改善製剤に該当する即放性製剤並びに腸溶性製剤は絶食条件でのBE試験に加え、食後条件においてもBE試験を実施するよう記載が変更された。この新ガイドラインへの対応を考えた際に、「絶食条件でBEだった製剤は食後条件でもBEとなるのか」という疑問が生じる。

本ラウンドテーブルにおいては、文献情報を基に食後条件のBE試験実施時に考慮すべき因子をいくつか共有する。胃消化管液の粘性や胆汁酸濃度が製剤挙動に及ぼす影響や、食後投与条件で増大する個体内変動がもたらす影響をかいづまんで紹介する。また、中でも特に興味深い知見として、摂取した食事とは分離して速やかに胃から排出されるバイパス経路、Stomach Road (Magenstrasse) の存在について紹介し、これが食後条件のBEに及ぼす影響について参加者と議論したい。

● ラウンドテーブルセッション 3 ●

個別化医療の実現に向けた核酸・遺伝子創薬への挑戦

5月15日(金)
9:15~11:15

第2会場

オーガナイザー: 根岸 洋一(東京薬科大学)
秋田 英万(千葉大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

個々の患者レベルでゲノム情報解析し、治療や投薬プロトコルに生かす『個別化医療 (Precision Medicine)』の概念が急速に広がりつつある。ヒトゲノムのビッグデータの保存・解析技術が進展すると共に、癌免疫療法への適応に資するネオ抗原や、癌の進展を抑制するための治療標的が急速に同定されるであろう。特定の遺伝子を標的細胞に移入する遺伝子治療や、特定の遺伝子の発現を抑制する核酸治療 (アンチセンス核酸や short interference RNA: siRNA など) は、個別化医療や癌免疫医療を実現するための有力な技術になると期待される。実際、近年、遺伝性希少疾患に対する核酸医薬品や遺伝子医薬品が相次いで承認されている。このような背景を踏まえ、本ラウンドテーブルでは、次世代の日本発核酸・遺伝子創薬を目指して、各種モダリティーの世界動向、既存技術との比較、薬物動態 (DDS) のメカニズムを整理し、討論することを目的とする。課題とその解決策について活発に議論する場を提供したいと考えている。

ラウンドテーブルセッション 3「個別化医療の実現に向けた核酸・遺伝子創薬への挑戦」

環境応答性脂質様材料を基盤としたmRNA導入技術の開発

○秋田 英万、田中 浩揮

千葉大学大学院 薬学研究院

Development of mRNA delivery system based on the intracellular-environment-responsive lipid-like material

○Hidetaka Akita, Hiroki Tanaka

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

個々の患者レベルでゲノム情報解析し、治療や投薬プロトコルに生かす『個別化医療 (Precision Medicine)』の概念が急速に広がりつつある。特定の遺伝子を標的細胞に移入する遺伝子治療は、個別化医療や癌免疫医療を実現するための有力な技術になると期待される。2012年のGlyberaの承認を皮きりに、昨今、数多くのウイルスベクターが上市されている。一方、これらウイルスベクターは一般的に高額であることや、核まで送達されたウイルス由来のDNAがゲノムへ挿入されることによる癌原性がリスクとなりうる。また、様々な人工材料を用いたDNA導入技術が長年開発されてきたが、核への輸送効率が低いことが要因の一つとなり、非分裂細胞などへの発現効率が低いことも問題であった。

この背景のもと、近年ではmRNAを用いた遺伝子治療が注目されている。mRNAは、細胞質に届けば蛋白質が発現することから、遺伝子発現に至るまでのバリアも低く、ゲノムへの挿入リスクはない。現在、Moderna社(米)、BioNTech社(独)、CureVac社(独)等の企業がRNA創薬研究を牽引している。この背景には、人工RNAが容易に調製できるようになったことや、化学修飾核酸の導入によりmRNAが有する免疫原性を下げることができるようになったことが挙げられる。

mRNAを『くすり』として応用するためには、細胞質までmRNAを送達するための『ドラッグ・デリバリー・システム (DDS)』の開発が不可欠である。特に、mRNAは低分子核酸よりもサイズが圧倒的に大きく、本分子単独で細胞内に取り込まれることが困難である。また、本分子は易分解性であることから、mRNA創薬におけるDDSの貢献度は、低分子核酸の場合と比較しても極めて高いと考えられる。実際、mRNA創薬において、脂質材料の利用が積極的におこなわれており、Arcturus Therapeutics社(米)やGenevant社(米)などの脂質材料がRNA創薬研究に大きな貢献をしている。

本発表では、これらのmRNA創薬の開発動向について概説するとともに、我々の開発している環境応答性脂質様材料 (SS-cleavable and pH-activated lipid-like material) を一例としながら、mRNA導入に必要な脂質様材料の設計や、RNAワクチンとしての応用可能性について紹介する。特に、我々の検討により、脂溶性足場構造がその免疫活性化機能に大きな影響を及ぼすことを見いだしており、これら事例についても共有したい。

ラウンドテーブルセッション 3「個別化医療の実現に向けた核酸・遺伝子創薬への挑戦」

化学修飾核酸を用いた遺伝子発現制御アプローチ

堀 真一郎

塩野義製薬株式会社 創薬化学研究所 中分子創薬部門

Control of gene expression by chemically modified oligonucleotide

Shinichiro Hori

SHIONOGI & CO., LTD. Medicinal Chemistry Research Laboratory, Medium molecular drug discovery

低分子医薬や抗体医薬などの既存の創薬モダリティでアプローチできる有望な治療標的の枯渇が叫ばれる中、創薬標的分子の拡大はあらゆるモダリティに共通する重要課題となっている。オリゴヌクレオチドを基本骨格とする核酸医薬は、化学合成で製造でき、低分子や抗体ではアクセスが困難な細胞内の遺伝子やその転写産物の発現を特異的に制御できることから、創薬機会を大きく拡大する次世代の創薬モダリティとして期待を集めている。さらに、疾患の関連遺伝子や変異遺伝子を直接標的とすることも可能なことから、個々の患者レベルにおける遺伝子の配列や発現量の解析結果を元にした個別化医療やゲノム医療を実現する上でも有効な手段になることが期待される。

このような期待を背景として、実際に核酸医薬の開発は近年、世界的に活発化しており、新たな核酸医薬品の承認が相次いでいる。その約半数は、標的遺伝子の発現を特異的に抑制するASO (antisense oligonucleotide) 医薬品やsiRNA (small interfering RNA) 医薬品が占めているが、この主な成功要因として、核酸の化学修飾技術が大きく発展したことが挙げられる。すなわち、核酸に化学修飾を施すことで、ヌクレアーゼに対する耐性が向上し、生体内での安定性が大きく改善したこと、また、化学修飾により標的配列との結合親和性が著しく向上したことで、全身投与での適応が実現すると共に、数週間から数か月に一度の投与で治療が可能になり、医薬品としての実用性が大きく向上したのである。さらに、2019年には世界初のリガンド結合型修飾核酸として、「GIVLAALI™」(一般名:Givosiran)が米国にて承認された。本薬剤は、化学修飾したsiRNAにASGPR (Asialoglycoprotein receptor) のリガンドであるGalNAc (N-acetylgalactosamine) を付加することで肝臓への指向性を高めたものであり、開発したAlnylam社は現在、このGalNAc修飾型siRNA技術を基盤とした複数の開発パイプラインを精力的に進めている。このように、化学修飾核酸を用いた遺伝子発現抑制剤は実用化に向けて大きく進展を見せているが、今後は、このような修飾核酸技術を基盤とし、標的臓器・組織の拡大や投与量の低減に繋がるDDS (Drug Delivery System) 技術やリガンドの開発が重要になるであろう。

弊社においても、このような核酸医薬品は化学修飾を含んでいることから、低分子医薬開発で培った化学合成力や評価アセットなどの技術基盤を利用することで、低分子医薬品に続く創薬プラットフォーム構築ができると考え、ASO、siRNA、miRNA (micro RNA) などの核酸医薬品開発に取り組んでいる。

本発表では、化学修飾やリガンド修飾の技術を活用した核酸医薬品の開発動向を概説すると共に、弊社の研究事例も交えながら、その特徴や今後の課題などを紹介する。

ラウンドテーブルセッション 3「個別化医療の実現に向けた核酸・遺伝子創薬への挑戦」

希少疾患を対象とした個別化（プレジジョン）核酸・遺伝子医療の現状と課題

根岸 洋一

東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室

Current status and issues of individualized (precision) nucleic acid / gene therapy systems for rare diseases

Yoichi Negishi

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, School of Pharmacy, Department of Molecular Biopharmaceutics

ゲノム解析技術の目覚ましい進歩により、これまで有用な治療法が無かった多くの希少疾患の原因遺伝子が解明され、それに伴い mipomersen（家族性高コレステロール血症）、eteplirsen（デュシェンヌ型筋ジストロフィー：DMD）、nusinersen（脊髄性筋萎縮症）、patisiran（家族性アミロイドーシス）などの様々な核酸医薬が実用化されている。核酸医薬（アンチセンス核酸、siRNA、miRNAなど）は、細胞膜や細胞外分子のみを主に標的化する抗体医薬と異なり、pre-mRNA、mRNA、non-coding RNA など、従来の医薬品では難しいとされていた細胞内標的分子を創薬ターゲットにすることが可能である。一旦、標的分子が決まれば、有効性の高い核酸塩基配列を簡便かつ迅速スクリーニングでき、更には、希少疾患を対象とすることで創生された薬剤はファーストインクラスとなること、配列設計技術をはじめ、確立された核酸医薬の創薬基盤技術は多様な疾患に応用可能となることから、世界中の製薬企業やベンチャーを中心に研究開発が活発化している。また、アカデミアでは、標的細胞内分子を利用した、RNA編集やゲノム編集を誘導する研究開発も進んでいる。今後、核酸医薬を中心とした創薬モダリティの多様化は、がんや中枢神経系疾患など、対象疾患の拡大へと繋がるものと期待される。

現在、多様な創薬モダリティ開発の対象となっている、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）は、筋細胞内に存在するジストロフィンと呼ばれるタンパク質の遺伝子異常・変異により、筋力が低下する遺伝性の難病であり、全世界で出生男児1/3,500人の割合で発症する疾患である。2016年に本疾患を対象に米国承認された eteplirsen は、変異エクソンをスプライシング時に読み飛ばすエクソンスキッピング誘導法を利用したアンチセンス核酸である。しかしながらDMDは、患者ごとに多様な遺伝性変異を有することから、個別化（プレジジョン）医療の実現に向けた核酸医薬の創薬開発が進められている。DMDのアンチセンス核酸の中には、効果が一時的であることや筋組織移行性が低いこと、標的指向性の欠如など解決すべき課題が残され、その治療効率の向上にはデリバリー技術（ナノ粒子やリガンド修飾など）の導入が重要である。

一方で、根本治療のための有用な技術として期待されているゲノム編集（TALEN, CRISPR/Cas9など利用）を誘導する研究開発が、アカデミアやベンチャー企業（CRISPR Therapeutics, Editas Medicine, Intellia Therapeuticsなど）を中心に加速している。既にDMDのゲノム編集を目的とした遺伝子治療の有用性が動物実験でも示されつつある。今後はゲノム編集によるオフターゲット効果の検証は勿論であるが、その実用化にはゲノム編集ツールを安全かつ効率的に標的細胞内へとデリバリーする技術が鍵となると考えられる。

本ラウンドテーブルでは、特に個別化（プレジジョン）医療が展開されているDMD疾患のための治療システムを例にあげ、基礎・臨床応用されているエクソン・スキッピング誘導法とゲノム編集法における現状について話題提供する。さらに我々が現在取り組んでいるデリバリーシステムの研究実施例を紹介しつつ、今後の核酸・遺伝子医療の課題と展望について議論したい。

● ラウンドテーブルセッション 4 ●

エクソソームを利用したDDS開発の現状、 課題と将来展望について考える

5月15日(金)
16:30~18:30

第3会場

オーガナイザー: 勝見 英正(京都薬科大学)
石原 比呂之(エーザイ(株))

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

細胞から分泌される膜小胞の一種であるエクソソームは、生体内シャトルとして、その構成成分である脂質やタンパク質、核酸などを他の細胞へ運搬し機能制御を行うことから、siRNAやmiRNAなどの核酸医薬を送達する内因性の薬物キャリアとしてDDSへの応用が期待されています。そこでDDS製剤臨床応用FGは、エクソソームのDDSへの活用法とその実用化に向けての課題・展望を共有することを目的として本ラウンドテーブルを企画しました。本ラウンドテーブルでは、高倉喜信先生(京都大学大学院薬学研究科)から、エクソソームの産生・調製方法、薬物の搭載方法や体内動態制御法について紹介いただくとともに、井上貴雄先生(国立医薬品食品衛生研究所)より今後エクソソームの活用が期待される核酸医薬の開発動向について最新の知見・話題を提供いただきます。さらに、エクソソームをDDS製剤として活用する上での現状の課題を整理するとともに、その解決策に関する議論を共有いただく予定です。

ラウンドテーブルセッション 4「エクソソームを利用した DDS 開発の現状、課題と将来展望について考える」

DDS応用を目指したエクソソームの標識技術開発と体内動態解析

高倉 喜信

京都大学大学院 薬学研究科

Development of labeling technology and pharmacokinetic analysis of exosomes for the application to drug delivery system

Yoshinobu Takakura

Graduate School of Pharmaceutical Sciences Kyoto University

種々の細胞から分泌される直径100nm前後の膜小胞エクソソームはタンパク質、脂質、核酸などを含む小胞であり、細胞間の物質輸送機構、すなわち天然のデリバリーシステムであることが知られており、DDSへの応用が期待されている。エクソソームを利用したDDSの開発にはその体内動態を解明し、得られた結果に基づいてDDSを設計する必要がある。我々は、エクソソーム産生細胞に融合タンパクをコードした遺伝子を導入することにより、エクソソーム膜内外にレポータータンパク質やRIで標識する新たな方法を開発した¹⁾ (図)。これらを用いて、マウス静脈内投与後の体内動態を解析した一連の研究により、エクソソームは非常に速やかに血中から消失すること、肝臓、脾臓、肺へ移行することを明らかにした^{2,3)}。また、肝臓と脾臓ではエクソソームはマクロファージに、肺では血管内皮細胞に取り込まれることを見出した⁴⁾。さらに、静脈内投与されたエクソソームの体内動態の主な規定要因はマクロファージでありエクソソーム膜に含まれる負電荷リン脂質ホスファチジルセリンに由来する負電荷が重要であること⁵⁾、また、肺の血管内皮細胞による取込みに関しては、エクソソームの表面タンパク質が関与すること⁶⁾を明らかにした。さらに最近、マウス血漿由来の内因性エクソソームの新規標識法を開発し、その体内動態解析にも成功している⁷⁾。得られた結果に基づき、エクソソームを利用したがんワクチンを開発し、その有用性を明らかにした^{8,9)}。

1. Takakura, Y. et al. Biol. Pharm. Bull., in press (2020)
2. Takahashi, Y. et al. J. Biotechnol., 165, 77-84 (2013)
3. Morishita, M. et al. J. Pharm. Sci., 104, 705-713 (2015)
4. Imai, T. et al. J Extracell Vesicles., 4:26238 (2015)
5. Matsumoto, A. et al. J. Pharm. Sci., 106 (1) :168-175 (2017)
6. Matsumoto, A. et al. J Extracell Vesicles. 9 (1) :1696517 (2019)
7. Charoenviriyakul, C. et al. Mol. Pharm., 15, 1073-1080 (2018)
8. Morishita, M. et al. Biomaterials, 111, 55-65 (2016) .
9. Matsumoto, A. et al. Biomaterials., 225:119518 (2019)

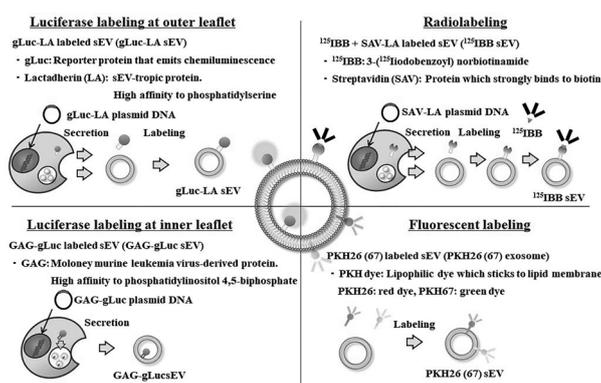


図 体内動態解析のためのエクソソーム標識法

ラウンドテーブルセッション 4「エクソソームを利用したDDS開発の現状、課題と将来展望について考える」

核酸医薬品の開発動向とDDS

井上 貴雄

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

Current status of development of oligonucleotide therapeutics and related drug delivery systems

Takao Inoue

National Institute of Health Sciences

近年、アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品の実用化が急速に進んでおり、その高い治療効果に注目が集まっている。これを受け、国内でもRNAを標的とする医療の有用性が広く認知されつつあり、国内の主要製薬企業のほとんどが核酸医薬開発に着手するなど、その研究開発が活発化している。現状では、アンメットメディカルニーズの高い遺伝性疾患や難治性疾患に対する次世代モダリティと位置づけられているが、近い将来、生活習慣病等に対する核酸医薬品の実用化も始まると考えられる。

今後は核酸医薬品で治療可能な対象疾患がどの程度拡大していくかが重要な観点であるが、その鍵を握るのはDDS技術である。核酸医薬品のDDS開発については大きく二つの流れがあり、一つは脂質ナノ粒子や高分子ミセル等の薬物キャリアへの搭載、もう一つはオリゴ核酸の末端に糖、脂質等を連結させるコンジュゲート技術である。上市された2つのsiRNA医薬品がその好例であり、2018年に承認されたpatisiranは脂質ナノ粒子に包含されたsiRNA医薬品、2019年に承認されたgivosiranはsiRNAの末端にGalNAc (N-アセチルガラクトサミン) が結合した製剤である。これらのDDSは肝臓への送達を意図したものであるが、今後は核酸医薬品が届きにくい組織への送達を念頭に置いたDDSが開発されていくと考えられる。

以上のように、核酸医薬品のDDSとして化学合成された脂質ナノ粒子の活用が本格化する一方で、生物由来の脂質ナノ粒子である「エクソソーム」に注目が集まっている。エクソソームの臨床応用の試みとしては、現状では間葉系幹細胞等に由来するエクソソームを生体に投与・補充するエクソソーム療法が主流である。すなわち、再生医療製品(=細胞)の治療効果を代替するツールとしてエクソソーム(=非細胞)の活用が検討されている状況であるが、その治療効果はエクソソームに包含される核酸成分(miRNA、mRNA等)に起因すると考えられることから、エクソソームが核酸医薬品の有望なキャリアになると期待されている。

本ラウンドテーブルでは、核酸医薬品の開発動向を概説した後、化学合成された脂質ナノ粒子と生物由来の脂質ナノ粒子(エクソソーム)について、それぞれの利点や克服すべき課題を議論したい。

● ラウンドテーブルセッション 5 ●

バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の最前線

5月16日(土)
9:15~11:15

第3会場

オーガナイザー:伴野 拓巳(摂南大学)
星 裕太郎(小野薬品工業(株))

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

ペプチドや核酸、抗体医薬などのバイオ医薬は疾患特異的かつ副作用の少ない治療を可能にする一方、高い水溶性と巨大な分子量のため膜透過性は極めて低く、ほとんどが注射剤としての開発を余儀なくされてきた。一方、2019年9月世界初の経口GLP-1作動薬セマグルチド(リベルサス®)が米国で承認された。本製剤は吸収促進剤としてサルカプザートナトリウム(SNAC)を含有し、ペプチド性医薬品のセマグルチドの経口吸収改善を実現している。本製剤は、商業的に不可能と思われてきたバイオ医薬の経粘膜吸収製剤の開発が可能であり、その要望が高いことを示す貴重な事例である。本セッションでは各演者の先生方から、バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の臨床ニーズおよび最新の吸収促進技術に関する知見をご講演頂き、SNACに続く経粘膜吸収促進技術開発の礎を築くための議論の場としたい。

ラウンドテーブルセッション 5「バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の最前線」

経粘膜吸収促進技術が臨床にもたらすインパクト ～糖尿病・内分泌内科医の立場から～

福岡 秀規

神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

The impact of transmucosal delivery on clinical sites - From endocrinologist point of view -

Hidenori Fukuoka

Kobe University Hospital Division of Diabetes and Endocrinology

糖尿病・内分泌学は情報伝達系としてのホルモンに着目し、生理学、病理学的な現象を解明すると共に、ホルモン製剤そのものやその受容体調節を薬剤に結び付けながら発展してきた学問の一つであり、多くのホルモンが皮下注射、筋肉注射、静脈注射などの製剤で現在も治療として臨床応用されている。歴史的にはアドレナリンが1900年に世界で初めてホルモンとして高峰譲吉らにより抽出され、現在も救急現場でショックなどの治療にその皮下注射、筋肉内注射、そして静脈注射製剤が使用されている。

その後、ホルモンの発見が臨床に与える大きなブレイクスルーとなったのが1921年のBanting、Bestらによるインスリンの発見である。この発見により、今まで死を意味する病気だった1型糖尿病患者に1922年、初めてインスリンが投与され、劇的な予後の改善がもたらされ、臨床に大きなインパクトを与えた。しかし、インスリンはペプチドホルモンであることから、患者は生涯において現在もインスリン自己注射を行う必要がある。例えば15歳発症の1型糖尿病患者が1日4回自己注射の強化インスリン療法を80歳まで行った場合、9万5千回もの注射を1日も絶やすことなく行う必要がある事になる。現在この領域では持続皮下インスリン注入 (CSII) などの開発が進み、さらなる発展が期待されている。

ホルモンの発見とその薬物投与が患者の人生に大きく影響を与えたものに成長ホルモン (GH) がある。これまで小人症として治療法がなかった低身長患者は、身長が低いことによる思春期をはじめとした心理的負担、職業の制限など、計り知れない生活への影響にさらされてきた。しかし、GH分泌不全性低身長症をはじめとする、GH治療適応基準を満たした低身長症への1日一回皮下注射投与により、ほぼ標準身長を獲得できるようになったことは、患者の生活に劇的なインパクトをもたらしている。GH分泌不全症 (GHD) は、成人においても内臓脂肪蓄積によるメタボリック症候群、筋肉や骨密度低下によるロコモティブ症候群や慢性疲労症候群の原因となる事が知られており、成人期にシームレスにGH投与を継続することの重要性とその効果が示されている。小児期から思春期における注射導入、成人期から老年期における継続の困難さなど、現在の治療には問題点も多く、持続型GH製剤による週1回投与の開発が近年すすめられ、本邦でも第III相試験が行われ、上市が期待されている。その他、現在慢性期に注射製剤として用いるホルモン関連薬に、糖尿病に対するGLP-1製剤 (毎日or毎月)、性腺機能低下症に対するゴナドトロピン製剤 (2-3回/週)、テストステロン製剤 (1-2/月)、骨粗鬆症に対するPTH製剤 (毎日)、前立腺癌に対するGnRHアナログ製剤 (1回/月) などがある。またホルモン受容体拮抗薬として用いられている薬剤として、先端巨大症、クッシング病、睪消化管神経内分泌腫瘍に対するソマトスタチンアナログ製剤 (毎月)、先端巨大症に対するGH受容体拮抗薬 (毎日) などがある。

臨床の現場において、特に慢性疾患では患者のQoL改善を目指した治療が現在注目を浴びてきている。そのことから既存の薬剤を注射製剤から投与方法を変更する動きが内分泌の分野でも進んできている。その具体例として、バソプレシン分泌低下を呈する中枢性尿崩症に対する、バソプレシン誘導体であるデスマプレシンの点鼻、口腔内崩壊錠の開発がある。デスマプレシン製剤が開発される以前はバソプレシン製剤の注射製剤が用いられていたが、点鼻薬の開発、さらに口腔内崩壊錠の本邦承認は患者に大きなインパクトを与えたとその切り替えに立ち会った医師としても感じている。さらに近年ソマトスタチンアナログの経口製剤の開発も進められており、その臨床応用が期待されている。

本講演では多くの注射製剤を慢性疾患患者に長期に扱う現場にいる糖尿病・内分泌内科医として、実際の症例を挙げながら、今後経粘膜吸収促進技術に期待することと、そのことが患者にもたらすインパクトについての私見をお伝えしたい。

ラウンドテーブルセッション 5「バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の最前線」

吸収促進技術のイノベーション・レギュレーション・コミュニケーション

近藤 昌夫

大阪大学大学院 薬学研究科 附属創薬センター 医薬品・医療機器規制科学

Harmonization of innovation and regulation in paracellular absorption enhancers

Masuo Kondoh

Drug Innovation Center, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

ドイツの哲学者ヘーゲルは事物の螺旋的発展の法則を提唱している。これは、事物の発展において、古く懐かしいものが新たな価値観を伴って再び現れてくるという法則である。

生物は単細胞生物から多細胞生物へと進化する過程において、生体内外を隔てるバリアとして上皮組織を獲得してきた。単細胞生物では単なる脂質2重膜であった生体バリアは、多細胞生物では多種多様な形態を有する上皮へと進化を遂げ、隣接する上皮細胞の隙間を「tight junction (TJ)」によってシールすることで恒常性維持機能を担っている。

当然のことながら、上皮バリアは薬の吸収障壁としても機能することから、薬物吸収促進の最重要基本戦略は薬の上皮バリア透過となる。実際、既に約60年前には粘膜バリア制御による吸収促進のコンセプトが提唱されており、80年代にTJシールが脂質ミセルによって構成されている可能性(脂質説)が報告されると、中鎖脂肪酸等の吸収促進剤の研究開発が加速した。これらの技術の多くは、「TJの一時的破壊・開口」というコンセプトの吸収促進技術であり、臨床的にも使用されている。その一方で、TJを破壊・開口することによる、薬以外の物質が非特異的に生体内に侵入するリスクを拭いきることができず、受容体、トランスポーター等を介した経細胞内経路を利用した吸収促進技術と比較すると優位性等について様々な議論が散見される場所である。

さて、93年のoccludinの発見に端を発した上皮バリアの生物学の進展に伴い、2つの細胞の接点であるbicellular TJと3つの細胞の接点であるtricellular TJのシール機能を担う分子としてclaudin family、tricellulin、angulin family等が同定され、粘膜吸収促進の新しいコンセプト「TJシール機能の制御」がうまれている。

本講演では、上皮バリアの生物学の発展に伴う、細胞間隙経路を介した吸収促進技術の螺旋的発展(イノベーション)について概説し、本技術の実用化に向けた課題(レギュレーション)等について議論(コミュニケーション)したい。

ラウンドテーブルセッション 5「バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の最前線」

膜透過ペプチド固定化ヒアルロン酸を用いたバイオ医薬の経粘膜吸収促進

○佐久間 信至、伴野 拓巳

摂南大学 薬学部

Enhancement of mucosal absorption of biologics using cell-penetrating peptide-linked hyaluronic acid

○Shinji Sakuma, Takumi Tomono

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

投与部位における薬物の膜透過性を促進し、血中や作用部位へ効率的に薬物をデリバリーする「吸収促進」は、コントロールドリリース、ターゲティングと並ぶドラッグデリバリーシステムの主課題である。その戦略は、プロドラッグと吸収促進剤に大別される。前者が優先的に検討され、脂溶性の改善などに基づくプロドラッグが低分子有機化合物の吸収促進に利用されている。一方、薬物と混合して用いられる吸収促進剤は、30年以上前にカプリン酸ナトリウムを含有するセフチゾキシムの坐剤が上市されて以来、商業化の成功例はない。

近年、バイオテクノロジーの飛躍的な進歩により、創薬ターゲットはペプチドやタンパク質、抗体などのバイオ医薬にシフトしている。これらのバイオ医薬は、分子量が大きく、水溶性が高いため、膜透過性が極めて低いという薬物動態学的特性を持つ。粘膜などの投与部位からの吸収性が極めて悪いため、ほとんどのバイオ医薬は注射剤として開発される。

バイオ医薬の吸収促進は、低分子有機化合物よりもさらに困難を極めてきた。鼻や肺などの吸収障壁能が相対的に低い部位にバイオ医薬を投与する経鼻・経肺製剤が数例あるだけで、プロドラッグや吸収促進剤など、創薬・創剤を基盤とするバイオ医薬の吸収促進技術の商業化の成功例はなかった。このような中、ノボノルディスクファーマは、GLP-1アナログのセマグルチドの錠剤（1日1回経口投与）を開発し、2019年、FDAから2型糖尿病の適応での承認を取得した。本錠剤には、中鎖脂肪酸のサルカプロザートナトリウム（SNAC）が吸収促進剤として添加されており、SNACはセマグルチドの胃からの吸収を促進する。先行する毎週1回投与の注射剤（0.5 mg/週）と錠剤（14 mg/日）の用法用量から、バイオアベイラビリティ（BA）は0.5%程度と極めて低いことが予想されるが、注射剤のみしかないGLP-1アナログ市場での優位性を期待し、本錠剤が開発されたと推測される。

バイオ医薬の経粘膜吸収促進技術の開発競争が激しくなることが予想される中、SNACは今後の研究のメルクマールとなる。一方、SNACの吸収促進能には明らかな分子量依存性があり、SNACは分子量が大きいバイオ医薬の経粘膜吸収促進に適していない。

我々は、「細胞膜上に滞留することによりマクロピノサイトーシスを繰り返し誘導し、共存する低膜透過性分子の細胞内取り込み/経粘膜吸収を飛躍的に促進する」という独自のコンセプトに基づき、高分子に膜透過ペプチドを固定化した新規の吸収促進剤を創製した。膜透過ペプチドとは、HIVウイルスの研究の最中に見出された細胞膜を効率的に透過するタンパク質の一次構造をもとに設計された、アルギニンやリジンなどの塩基性アミノ酸に富む10残基程度のカチオン性ペプチドであり、マクロピノサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。我々が幾多の研究を経てたどり着いた膜透過ペプチド固定化高分子は、生分解性のヒアルロン酸を支持体として、テトラグリシンスペーサーを介してL-オクタアルギニンを固定化した新規の多糖誘導体である。マウス経鼻投与でのBAが1%に満たないGLP-1アナログのエキセンジン-4の吸収性は、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と共投与することにより約30倍に改善された。同ヒアルロン酸誘導体の吸収促進能に及ぼすバイオ医薬の分子量依存性を精査した結果、分子量が5 kDa以下のペプチド医薬の経鼻吸収促進効果はSNACと同等であったのに対して、分子量が22 kDaのソマトロピンの経鼻吸収促進効果はSNACに対して有意に優れることが明らかとなった。

数十kDaを超えるバイオ医薬として、ソマトロピンやインターフェロンなどのタンパク質医薬、ポリエチレングリコール修飾したタンパク質医薬、抗体、抗体Fab断片などが挙げられる。本発表では、SNACでは困難な高分子バイオ医薬に対する経粘膜吸収促進効果を中心に、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の経粘膜吸収促進剤としての有用性を議論したい。

● ラウンドテーブルセッション 6 ●

薬物相互作用マネジメントのためのトランスレーショナル及び リバーランスレーショナル・リサーチ

5月16日(土)
13:15~15:15

第3会場

オーガナイザー:内田 信也(静岡県立大学)
米澤 淳(京都大学)
座長:内田 信也(静岡県立大学)
前田 和哉(東京大学)

【ラウンドテーブルセッション趣旨】

患者さんの治療に際して薬物相互作用を適切にマネジメントするためには、まず科学的な知見の創出と臨床的なエビデンスの蓄積が必須となる。基礎研究から臨床適用へのトランスレーショナル・リサーチの役割は大きく、臨床からのフィードバックも重要である。近年の薬物相互作用ガイドラインの発表や医薬品添付文書の書式改正(2024年まで経過措置)など、相互作用情報を創出し、それらを適切に伝えることが注目されている。薬物相互作用マネジメントのためには、臨床現場だけでなく、アカデミアや教育現場から製薬企業にいたるすべての関係者の努力が必要である。本シンポジウムは、大学や製薬企業のエキスパートを演者に予定するとともに、日本医療薬学会学術第4小委員会と共催し臨床現場の薬剤師からマネジメントの実践例を話して頂く。さらに参加者によるディスカッションにより、さらに質の高い薬物相互作用マネジメント構築を目指したいと考える。

薬物相互作用マネジメントのための生理学的薬物速度論モデル解析の活用

○工藤 敏之、伊藤 清美

武蔵野大学 薬学部 薬物動態学研究室

Application of physiologically based pharmacokinetic model analyses for the management of drug-drug interactions

○Toshiyuki Kudo, Kiyomi Ito

Faculty of Pharmacy, Musashino University

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる薬物相互作用解析は新薬の開発段階においては最早定着した方法論であるが、本講演では、医療現場での薬物相互作用マネジメントに資するPBPKモデル解析について我々の取り組みを紹介したい。

1. ボノプラザン併用時の血中プログアナニル濃度上昇の解析

健康成人において、プロトンポンプ阻害薬ボノプラザンを併用することにより、CYP2C19により代謝活性化されるクロピドグレルの抗血小板作用が減弱することが報告された¹⁾。この報告ではクロピドグレルおよびその活性代謝物の体内動態は評価されておらず、当該相互作用がCYP2C19阻害に基づくものか明らかになっていない。我々はこれまでに、健康成人においてボノプラザンの併用により主にCYP2C19により代謝活性化される抗マラリア薬プログアナニルの血中濃度が上昇すること、活性代謝物シクログアナニルの血中濃度が低下することを明らかにした²⁾。この相互作用について、ボノプラザンによるCYP2C19阻害により定量的に説明することができるか否かを検討する目的で、PBPKモデル解析を実施している。

まず、ボノプラザンおよびプログアナニルを各々単独経口投与後の血中濃度推移を再現できる薬物動態パラメータを見積もった。一方で、ヒト肝ミクロソームを用いて、ボノプラザン存在下でCYP2C19プローブ基質であるS-メフェニトインの代謝試験を行い、可逆的阻害および時間依存的阻害パラメータを見積もった。得られた阻害パラメータをPBPKモデルに組み込み、ボノプラザン併用時の血中プログアナニル濃度のシミュレーションを行ったところ、臨床での相互作用を再現することができなかった。すなわち、当該相互作用はボノプラザンによるCYP2C19阻害のみでは説明できないことが示唆されたため、現在、ボノプラザンの代謝物によるCYP2C19阻害や、ボノプラザンおよびその代謝物による代謝酵素の発現減少の可能性についても検討中である。

2. バルプロ酸併用時の血中ラモトリギン濃度上昇の解析

抗てんかん薬ラモトリギンを投与されていた患者においてラモトリギンとの因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った4例が報告され、ブルーレーターが発出された³⁾。そのうち1例では、同じく抗てんかん薬であるバルプロ酸が併用されていた。バルプロ酸は、ラモトリギンの主代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を阻害することが知られており、ラモトリギンの添付文書にはバルプロ酸併用時にはラモトリギンの投与間隔・投与量を調整することが明記されている。我々は、この薬物相互作用について、PBPKモデルに基づく定量的な解析を実施した。

バルプロ酸およびラモトリギンを各々単独経口投与後の血中濃度推移を再現できる薬物動態パラメータを見積もった。次に、それらを併用した複数の臨床相互作用報告における投与設計を想定し、バルプロ酸によるUGT阻害を組み込んだPBPKモデルによりラモトリギンの血中濃度推移のシミュレーションを行ったところ、バルプロ酸併用による血中ラモトリギン濃度上昇を定量的に説明するにはUGTの阻害定数を*in vitro*報告値の1/50以下にする必要があった。構築したモデルを用いたシミュレーションにより、バルプロ酸併用時には添付文書に記載されている通りラモトリギンを隔日投与することで、ラモトリギン連日単独投与時に近い血中ラモトリギン濃度推移が得られることが示された。

この他にも、医療現場での薬物相互作用マネジメントの充実に向けたPBPKモデルの活用戦略について皆様と議論させて頂きたい。

1) Kagami T., et al., Clin Pharmacol Ther., 103: 906-913 (2018).

2) Funakoshi R., et al., Br J Clin Pharmacol., 85: 1454-1463 (2019).

3) 安全性速報14-03号、2015年2月.

医薬品の適正使用のための薬物相互作用マネジメント
-新記載要領改定に伴う企業の取り組みを例に-

齋藤 素子

第一三共株式会社 安全管理推進部 PV情報管理グループ

Management of Drug-Drug Interaction for Promotion of proper use of pharmaceutical products

Motoko Saito

PV Information Management Group Pharmacovigilance Department Daiichi Sankyo Co., Ltd.

2019年4月1日に添付文書改正記載要領が施行され、各社順次添付文書の切り替えを進めている。新記載要領改定に伴い、弊社では承認申請資料、CTD、審査報告書、文献等に立ち戻り、現行記載の見直しを行っている。また医薬品の適正使用の観点から、開発当時には明らかにならなかった薬物相互作用に関する知見の有無、機序に関する新たな文献の有無についても、関連部所と連携を取りながら改訂作業を進めている。本セッションでは新記載要領改定に伴う弊社での取り組みについて紹介する。

臨床現場における薬物相互作用エビデンスの活用と課題

木村 丈司

神戸大学医学部附属病院 薬剤部

Utilization of evidence for drug-drug interactions and their problems in clinical settings

Takeshi Kimura

Department of Pharmacy, Kobe University Hospital

複数の疾患を合併する高齢者や、高齢者に限らず複雑な疾患が背景にある患者では、必然的に服用薬剤が多くなり、薬物相互作用が問題となりやすい。また、例えここの処方が診療ガイドラインに準拠した内容であっても、全体では薬物相互作用が問題となる場合もある。日常的に多くの薬剤が処方される実臨床では、薬物相互作用のエビデンスを適切に扱い、網羅的・効率的に薬物相互作用をマネジメントすることが求められ、薬剤師の働きが重要である。

海外では、がん化学療法、抗血小板薬・抗凝固薬、集中治療、HIV感染症、C型肝炎治療など、様々な領域で薬剤師の介入による重要な薬物相互作用の減少に関する研究が報告されている。例えば、medical intensive care unit (MICU) 患者における重大な薬物相互作用に対する臨床薬剤師のマネジメントを評価した研究では、MICUの患者ケアラウンドへの臨床薬剤師の参加および介入により、臨床的に重要な薬物相互作用が有意に減少したことが報告されている。また、C型肝炎の治療のためにDirect-acting antivirals (DAA) を処方された外来患者に対する薬剤師による介入を評価した研究では、対象患者664人に対して各DAAと他の薬物との相互作用が781件(患者1人あたり1.18件) 検出された。薬物相互作用をマネジメントするための薬剤師の推奨内容としては、薬剤の中止が最も多く(28.9%)、次いで副作用モニタリングの強化(24.1%)、服用タイミングの変更(18.2%)、投与量の減量(11.1%)の順であったことが報告されている。

どのような患者であっても薬物相互作用の管理が重要であることは言うまでもないが、薬物相互作用を起こしやすい薬剤や、薬物相互作用による薬物動態の変動が重篤な薬物有害事象を引き起こす可能性のある薬剤、重篤な病態にある患者、基礎疾患や服用薬剤の多い患者では、薬剤師による薬物相互作用のマネジメントが特に重要と考えられる。本邦でも各領域で薬剤師が日常的に薬物相互作用をマネジメントしているが、今後はその成果の集積が期待される。

また、薬剤師がその都度処方を確認し薬物相互作用を検出する方法では質・量ともに限界があるため、システムの活用も重要である。薬物相互作用検索に活用できる医薬品情報データベースの代表として、海外ではLexicompやMicromedex、Medscape、Epocrates等がある。一方、国内でも薬物相互作用を検索できるシステムがいくつか提供されているが、これらは主に日本の医薬品添付文書の情報に基づいたシステムであり、網羅できていない薬物相互作用もある。システムを活用する場合は、そのシステムで網羅できていない薬物相互作用の可能性や重篤度についても薬剤師が評価する必要がある、やはり薬剤師の働きが重要と考えられる。

本シンポジウムでは、実臨床における薬剤師による薬物相互作用エビデンスの活用やその課題について考察する。

● 薬学教育シンポジウム ●

新制度薬学教育課程とそこから輩出された薬剤師に望むこと ～世の中の声は如何に～

5月16日(土)
9:15～11:35

第2会場

オーガナイザー：丁野 純男(北海道科学大学)
檜垣 和孝(岡山大学)

【シンポジウム趣旨】

2006年度に新制度薬学教育課程(学部6年制課程とそれに続く大学院課程)がスタートし、2011年度には学部課程が、2015年度には大学院課程がそれぞれ完成した。新制度教育を初めて受けた1期生の薬剤師は、すでに30歳を過ぎ、技量や力量のみならず、経験値を兼ね備え、脂ののった状態にあるはずである。このように、新制度1期生の薬剤師が中堅クラスに差し掛かった今、世の中が新制度教育とそこから輩出された薬剤師をどう見ているのか、何を期待するのかなどを議論し、薬剤師の将来を展望してみたい。このような趣旨に基づき、様々な立場の方々からご意見等を伺い、新制度教育と薬剤師を客観的に見つめる機会といたく、本シンポジウムを企画した。

病院薬剤師の立場から6年制薬剤師に望むこと

土岐 浩介^{1,2}

¹筑波大学附属病院 薬剤部、²筑波大学 医学医療系 臨床薬剤学

Expectations for hospital pharmacists who have completed six-year pharmaceutical education courses

Kosuke Doki^{1,2}

¹Department of Pharmacy, University of Tsukuba Hospital, ²Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

薬剤師養成の教育が6年制となり、その薬学教育課程を修了した薬剤師が2012年度から輩出され、当院においても6年制修了者がすでに薬剤師の約3分の2を占めている。6年制薬剤師教育の目的は、実務実習などを通して臨床に関わる実践的能力を養い、医療人としての高い資質を有する薬剤師を養成することである。その薬剤師教育の成果として、6年制薬剤師はチーム医療に参画するための基礎知識として疾病や薬物治療に関する知識が豊富であり、チーム医療への参画に気後れも少ないと感じる。一方、臨床医の知識に近づくことに偏りすぎて、薬剤師の専門性を活かしきれていないと感じることもある。例えば、疾病や薬物治療に関する知識は豊富であるが、薬物相互作用や副作用およびそれらの薬物動態学的/薬理学的メカニズムに関する知識が不十分なことがある。薬学教育課程において習得しなければいけない知識量が増えて、相対的に薬剤師の専門性にかかわる知識のウエイトが低下しているのではないだろうか。疾病や薬物治療に関する知識はチーム医療を行う上で必要であるが、チーム医療における薬剤師の専門性は何かということも重視してもらいたい。

また、6年制薬剤師には、その長所である疾病や薬物治療に関する知識をさらに活かすために課題発見能力・問題解決能力の向上を図ってほしいと感じることがある。以前の4年制薬学教育課程の薬剤師は卒業時点において疾病や薬物治療に関する知識については十分でなかったかもしれないが、さらに修士課程2年を修了した薬剤師は薬学研究を行って修士論文をまとめる過程が課題発見能力・問題解決能力を身につける機会になっていたと思う。この能力はチーム医療においても大いに活かされるものであり、臨床研究などを通じて能力を養ってほしい。

病院薬剤師業務は、6年制薬剤師教育が始まった後も、医療の高度・複雑化に伴って多方面への拡大が求められてきた。新たに展開した薬剤業務の多くは多職種医療チームの一員として薬物治療の安全・適正使用に関わる業務である。多職種医療チームの中で薬剤師の専門性を活かすためには日々研鑽を積む必要があり、それぞれが各分野の専門・認定薬剤師の取得を目指して励んでいる。しかし、多様な薬剤業務を習熟することに時間がかかるため、薬学教育課程で習得した知識を実際の業務と結び付け、さらに専門力を養う余裕がなくなってきており、卒後教育で6年制薬剤師を支援する必要があると感じている。当院では通常の新人教育とは別に、2012年度から薬剤師レジデント制度を開始しており、1年目の初期研修で幅広く基本業務を習得し、2年目の後期研修で専門性を養うプログラムを提供している。それぞれの薬剤師の目標に応じて、このような卒後臨床研修を積極的に活用していくことも重要と考える。

本講演では、病院における薬剤の専門家としてさらに活躍するために6年制薬剤師に望むことを述べたい。

薬剤師教育の原点を見つめる在宅実習教育
～改定モデルコアカリキュラムによる薬局実習で、次世代の薬剤師を育てよう！～

篠原 久仁子

フローラ薬局&恵比寿ファーマシー

Pharmacist education for community pharmacy

Kuniko Shinohara

Flora&Ebisu pharmacy

2019年2月からは、改訂モデル・コアカリキュラムによる薬学生の薬局実習教育がスタートした。新コアカリキュラムでは、学生も在宅の一人の患者を継続的に担当し、服薬現場の問題を発見、連携して解決する能力を磨くことが薬剤師教育の原点となると考えている。在宅患者の生活の場での、服用状況、調剤後の効果、副作用のモニタリング、医師、看護師、ケアマネジャーへの情報提供や薬物療法の管理とアセスメント、処方提案などの臨床力を磨くために、当薬局では、6年制卒の先輩薬剤師と指導薬剤師が教育する体制をとっている。実務実習生を6年生卒の先輩薬剤師がサポートし、次世代の薬剤師を育てる、薬局実習教育を紹介し、薬局・薬剤師教育が直面している課題と将来への展望を考えたい。

1、薬局実習のモデルとしての健康サポート薬局機能

厚生労働省より示された患者のための薬局ビジョンでは、これからは「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ対応する薬局として、在宅、24時間対応、医療機関との連携、地域住民の健康づくりに貢献する健康サポート薬局が求められている。薬局業務は、モノからヒトへ、患者・地域住民に対しての医療貢献としてのアウトカムが求められ、改訂モデル・コアカリキュラムでの薬局実習においても、健康サポート薬局の機能に準じた薬局が実務実習の受け入れ薬局のモデルであることが示されている。

2、改定モデル・コアカリキュラムと直面する課題

改訂版の教育目標GIOは、「患者・生活者本位の視点に立ち、薬剤師として病院や薬局などの臨床現場で活躍するために、薬物療法の実践とチーム医療・地域保健医療への参画に必要な基本的事項を習得する。」こととなっており、(1)薬学臨床の基礎、(2)処方せんに基づく調剤、(3)薬物療法の実践、(4)チーム医療への参画、(5)地域の保健・医療・福祉への参画と実習生であっても、参画や実践が求められている。

すでに改訂モデル・コアカリキュラムに従った教育が始まっているが、薬局での薬剤師教育が直面している課題は、学生が実践・参画できる受け入れ薬局の環境、健康サポート薬局の不足、実践を通じて指導できる臨床力の高い指導薬剤師の不足であると感じている。

3、薬学生の薬局実習の成果をあげる工夫～在宅患者の担当制～

薬学生が在宅・地域保健医療への参画を通じて、学習成果があがり、実習ができるようにするためには、自らの薬局で在宅医療とセルフメディケーショントリアージを実践し、健康サポート薬局づくりに取り組む、実践こそが時代の変化にあった教育環境となると考えている。在宅医療を通じて、臨床薬学的にアセスメントする思考が身につくことにより、患者さんの生活背景を想像しながら、今度はカウンターでの服薬支援や薬物乱用防止地域活動、漢方・薬局製剤、無菌調剤、地域の健康講座、漢方薬膳・ハーブ講座、セルフメディケーショントリアージの地域保健など、健康サポート薬局の幅広い体験を通じて、患者・生活者本位の視点にたった教育成果があがる。

実際、薬学6年制卒の薬剤師が、実習指導と薬局経営のリーダーとなれば、薬局は変わる。

薬学実習生として、初めての在宅患者さんや地域の他職種と出会い、思いを共有することのできる地域包括ケアへの参画は、「地域から信頼される薬剤師になりたい」といった薬剤師教育の原点を見つめることができると考える。

地域包括ケアシステムにおける薬剤師の役割

狭間 研至^{1,2}

¹ファルメディコ株式会社、²一般社団法人日本在宅薬学会

New Role of Japanese Pharmacists in Regional Comprehensive Care

Kenji Hazama^{1,2}

¹Pharmedico, Co., Ltd., ²Japanese Associations of Home Care Pharmacy

高齢化と少子化が同時に進行する我が国で、国民皆保険制度を堅持しながら、世界最高長寿を維持するという命題に応えるために、2013年に厚生労働省は「地域包括ケアシステム」という概念を呈示した。これは、高齢者の尊厳と自立の保持を目的に、住み慣れた場所で最期までその人らしく暮らせるような仕組みを、国を挙げて作っていくというものである。このためには、多職種連携・チーム医療の推進は不可欠と考えられるが、薬局・薬剤師がどのような役割を占めるのかということについては、明確であったとは言いがたい。

一方、超高齢社会における医療の「ことがら」のほとんどは薬物治療が占める。認知機能や嚥下機能の低下は、様々な服薬支援を必要とするし、肝機能・腎機能の低下は処方内容の個別最適化を必要とするはずだ。複雑化する薬物治療支援のニーズが飛躍的に拡大するなかで、それを支える医師や看護師数は増大しないのが我が国である。そのような中で、病院・薬局における薬剤師が果たす役割は、入院、外来、在宅など全ての医療の分野できわめて重要になってくる。

しかし、従来通りの処方箋調剤業務を機械的にこなす「モノ」と「情報」の専門家としての薬剤師であるならば、物流システムの改善や調剤業務の機械化、そしてインターネットの発達によってその存在価値は相対的に低下している。また、そのような「対物」業務に専念する薬剤師と、患者さんを良くするという「対人」業務に従事する、医師・看護師・介護スタッフの連携は、うまくいかないことも多い。同時に、残薬やポリファーマシーの問題など、薬剤師との連携が効果的に機能しないために起こっている実態も明らかになってきた。

このような状況を打破するためには、薬剤師が、薬を患者さんに渡すまでの仕事から、薬を服用した後の患者さんをチェックすることが重要だということを私の医師としての経験から得られた実感である。換言すれば、薬剤師が前回処方の妥当性を薬学的に評価し、次の処方内容の適正化につなげるという医師との協働した薬物治療を行う仕事にシフトすることの意義は医療において極めて大きいということである。

薬剤師が薬をお渡しするまでではなく、のんだ後までフォローすると言うことは、2015年の「規制改革会議公開ディスカッション」で私からお話したが、このことは、同年10月の「患者のための薬局ビジョン」で対物から対人へという言葉となって現れた。さらに、2018年4月に薬剤師が対人業務に取り組みやすいように「調剤業務について」に関する課長通知(0402通知)が発出され、2019年12月に公布された改正医薬品医療機器等法では、服用後のフォローや医師へのフィードバックは、症例によっては義務・努力義務として規定され、2020年度診療報酬改定では、病院・薬局ともに薬剤師の対人業務が評価されるようになった。

本講演では、医師・薬局経営者に加え、薬剤師生涯教育・薬学教育にも携わる立場も踏まえて、今後求められる地域包括ケアシステムを支える薬剤師の役割について、6年制教育がもたらした影響も踏まえ皆様と一緒に考えてみたい。

次世代薬剤師へ望むこと～患者の声を医療に活かす～

鈴木 信行

患医ねっと

Hope to next-generation pharmacists ~ from patients voice ~

Nobuyuki Suzuki

kan-i-net

発表者は、先天性の身体障がい者、精巣がん、甲状腺がんのサバイバーである。日常から多くの薬を必要としており、薬剤師への期待が大きい。この患者の立場から、薬剤師教育や薬局経営者向け研修などを生業としている。

本来、薬剤師は日本の医療を支える力強い存在であるべきである。特に、新制度薬学教育課程から輩出された薬剤師への期待はとても大きい。一方で、十分に活躍できる環境にはさらなる改革が必要である。

そこで、今回は、患者の視点からこれからの世代を担う薬剤師へ望むことをまとめる。

1. 薬剤師の役割の再認識

「健康な生活を確保する」ために必要とされる言動を通して、患者の健康な生活へより深くかかわる必要がある。しかし残念ながら、患者として、個々で異なるはずの「健康な生活観」を、薬剤師に把握された経験はない。まずは把握することが必須であり、それを踏まえて確保すべき対象が見えるはずである。そのためには、薬剤師自身が役割を再認識するとともに、お薬手帳などのツールをさらに効率的に活用していくことが望まれる。

2. 患者協働の医療への関わり

患者中心の医療から「患者協働の医療」への変革が必要とされている。そのためには、患者の医療への参画意識の定着と行動変容が必須である。それに向けて薬剤師ができる役割や技量は無限に存在している。患者とともにあって、その患者の健康な生活へ向けて、チームになって多職種が取り組む環境を創るために、薬剤師はチームリーダーになり得る。まずは、その基盤となるセルフメディケーション意識を市民へ定着させるためにできる患者教育が望まれる。

3. 理念の言動化への柔軟な発想

組織の一員として活躍するには、組織の理念を組織の一員として具体的に言動化する必要がある。病院や調剤薬局において経営理念が形骸化している傾向があるが、本来はその理念こそが薬剤師にとって個性のアウトプットを示す方向性である。そのためには大学における教育だけではなく、卒後教育が重要であるとともに、アウトプットをイメージした柔軟な発想力をもって取り組む風土の醸成が望まれる。

製薬企業が期待する薬学研究者と薬学教育

小倉 岳治

沢井製薬株式会社

The expectations for pharmaceutical scientists and the education from the industrial viewpoint

Takeharu Ogura

Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

製薬企業は医薬品を患者さんに届け、人々の健やかな暮らしに貢献することが第一の使命です。製品開発において、医薬品は単に患者さんの病気を治すためだけに設計されているわけではありません。患者さんご家族、そして医療従事者がその医薬品をどのように使用しているのか、その環境を考慮して設計されています。そのような医薬品を開発するため、適切に使用していただくために、期待する薬剤師と研究者の人物像を考えてみました。

患者さんと医療従事者に安心して医薬品を使用していただくには、不純物が少ない、品質のばらつきが少ない、安定性が高いなどの数値的に高スペックな製品を供給することは当然のことで、さらにひとつ上の品質が必要と我々は考えています。そのようなひとつ上の品質は製品個々に様々なものがあり、そのアイデアを生み出し、製品という形にしなければなりません。そのためのアイデアを生み出すには有効成分の物理化学的性質だけでなく、どのような患者がいつどこで使用するのか、薬剤師がどのように取り扱うのか、保管方法は、輸送方法は・・・様々なことを考慮して、製剤化から包装まで設計されます。それを可能にするには専門的な知識だけでなく、他分野へ及ぶ広い視野、情報収集・コミュニケーション力、チャレンジ精神などが必要です。また医療現場の医師・薬剤師にも同じ視点から患者と向き合ってもらい、製薬企業へのフィードバックがあつてこそ、医薬品の持つ最大限の機能が発揮されると考えています。

また、少子高齢化、国民医療費の増加、医療の高度化により製薬業界を取り巻く環境は激変しています。本講演ではこのような激動の環境下における製薬企業の役割を再考するとともに、薬学教育過程での研究者育成について意見交換したいと考えます。

6+4新制度薬学教育を受けた者としての、教育への抱負

関 智宏

城西大学 薬学部 薬剤学研究室

Ambitions to an education as pharmacist-scientists who have experienced a new education system of pharmaceutical sciences

Tomohiro Seki

Laboratory of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University

2006年に6年制薬学教育が導入され、本シンポジウム開催の2020年春には、学部卒で社会に出た一期生は9年目、さらに4年制の大学院へ進学して博士号を取得した一期生も5年目となる。

私は新制度薬学教育の一期生として城西大学薬学部に入學し、卒業後は同大学院の4年制博士課程に進學し、2016年に学位を取得した。その後、博士研究員として海外留学(米国NIH)を経て、2019年4月より縁あって母校の城西大学に助教として任用され教育研究活動を展開し始めている。学部入学当初、私は新制度薬学教育の一期生であることの自覚は全くなかったが、6年制の薬学部教育と4年制の大学院教育で学び、人との出会いを経て成長していくうちに、新制度薬学教育を受けた私自身が次世代の薬剤師(薬学研究者を含め)の育成に貢献したいと思うようになり、幸いにもその一歩を踏み出すことができた。

私にとって6+4年制教育での学びや経験が、自分自身の人生を大きく変えたと、今振り返って強く感じている。メンターとの出会い、未知の課題に取り組む卒業研究、学会では全国各地の他大学の新制度薬学生の仲間との出会いがあった。また、長期実務実習において、薬局では患者受付や服薬支援の際に、病院では病棟でのベッドサイド業務の際に、患者の生の声を聴く機会があった。私は薬剤師としての実務経験を有していないが、だからこそ、長期実務実習において肌で感じた経験が貴重であり、それが今、6年制薬学の教員として次世代の教育に取り組む上で役立っている。

自身が新制度教育を受けて成長したという感覚は強いものの、時代の流れや入学する学生の気質が変われば、彼ら彼女らの学修効果や成長に繋がるより良い教育の姿も変化していくものだと思う。学修者の多様性を受け入れて一人ひとりに向き合った上で、彼ら彼女らの生きる未来で価値ある貢献ができる薬剤師または薬学研究者に成長してもらえるように、また、学修者一人ひとりが目的を持って学びに取り組んでもらえるよう、支援を行っていきたい。そして、次世代の育成に貢献できるように私自身が教育者研究者として成長していきたい。

2016年の本薬学教育シンポジウムでは、新制度薬学教育で学んだ身として、学部時代や大学院時代に得られたことについて発表させていただいたが、今回はそれに加えて新制度薬学教育を経験した教育者として発表させていただきたい。また、私は博士号取得後に研究員として留学し、教育現場での経験は1年未満と浅いため、学内外で知り合うことのできた6年制薬学教育と4年制大学院を経た教育者、研究者として活躍している「仲間」の話も交えて発表させていただこうと考えている。

● 医薬品包装シンポジウム ●

医薬品包装の新たな潮流と将来展望
～薬機法改正, 環境保護, デジタル技術～

5月16日(土)
13:15～15:45

第2会場

オーガナイザー: 安東 幸弘(第一三共(株))

【シンポジウム趣旨】

日本薬剤学会第35年会においては、新時代の医療や健康を支えるために、薬剤学ができることを改めて考え、討論する場にすべく、年会テーマとして「薬剤学 令和維新」が掲げられています。そこで、今回の医薬品包装シンポジウムでは、テーマを「医薬品包装の新たな潮流と将来展望 ～薬機法改正, 環境保護, デジタル技術～」と設定しました。シンポジウムでは、薬機法改正、環境問題、IoTの活用等、新しい時代に向けた医薬品包装の課題と展望について、それぞれの専門分野の先生方にご登壇頂き、最新情報をご提供頂くとともに、今後の医薬品包装のあり方について、ご提言を頂く予定です。

改正薬機法が医薬品包装に及ぼす影響

土屋 文人

一般社団法人 医薬品安全使用調査研究機構 設立準備室

The influence of the revised law(Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices) on pharmaceutical packaging

Fumito Tsuchiya

Research Organization for Medication Safety Use

今回の改正で医薬品の包装に直接関連した改正事項としては、①適正使用の最新情報を医療現場に速やかに提供するため、添付文書の電子的な方法による提供の原則化、②トレーサビリティ向上のため、医薬品等の包装等へのバーコード等の表示の義務付けである。また2018年に施行された改正医療機器等法施行規則も今回の法改正とともに医薬品包装に影響があった。このように、ここ数年で医薬品包装を巡る法令改正が行われたことから、本シンポジウムでは、医薬品包装へのバーコード表示において製薬企業が改善すべき事項や、バーコードを介して最新の注意事項等情報（旧添付文書）にアクセスするシステムの運用上の課題について述べることにする。

まず今回の法改正で義務づけられたバーコード表示の現状における問題点であるが、製薬企業は、現在元梱包単位、販売包装単位、調剤包装単位にGS-1データバーの表示が義務づけられている。これらのバーコード表示は当初は医薬品の取り違い防止対策、つまり安全対策課長通知として表示が求められたのであるが、その後医政局経済課課長との2課長通知よとなり、最終的には監視指導・麻薬対策課長も加わった3課長連名の通知になった。2019年6月に開催された医療用医薬品の流通改善に関する懇談会の資料によれば、調剤包装単位及び販売包装単位については、商品コードについては100%表示されている。

しかしながら、現状において、バーコードは表示されているものの、それが本来想定されている形ではないバーコードが表示されている製品が存在することはゆゆしき問題である。具体的には、内用薬において、同一販売名の併売品において発生していることであるが、

同一販売名の下で、製造販売元A社のものと製造販売元A社・販売元B社というけーすにおいて、この2製品は販売包装単位においては両者とも自社の会社コードを含んだGS-1コードを表示しているのであるが、販売包装単位において2製品とも同一のB社のGS-1のバーコード表示されているケースが複数存在しているのである。つまり、販売包装単位と調剤包装単位で表示されているGS-1の会社コードが異なるケースが存在しているのである。このことは併売品であり、実質的に医薬品そのものの品質に影響を及ぼすことはないことは事実であるが、トレーサビリティの品質保証の面からは失格である。今般の法改正で利用者がバーコードを利用して最新版の注意事項等情報にアクセスするためには、このような不適切なバーコード表示は改善すべきである。今回の法改正によって、医薬品そのものの品質保証はもとより、情報トレーサビリティの品質保証を確保することが求められていることを製薬企業は再認識いただきたいものである。

一方、最新の注意事項等情報にアクセスする仕組みについては留意しなくてはならない点がある。最近では長期収載品を中心に、当該医薬品が営業譲渡されるケースが増加してきている。この場合、営業譲渡後に製造されるものについては譲渡を受けた会社のGS-1が表示されるのであるが、譲渡直後は譲渡元のバーコードが表示された医薬品が流通していることになる。制度部会の厚労省資料には、製薬企業のHPに最新版の添付文書にアクセスするとされていた。これらは営業譲渡がない場合には有効であるが、現実には営業譲渡が行われること、及び、医療機関・薬局が購入した際と保管している際に責任を有する製薬企業が変更されていることは珍しい話ではない。今回省令が示されていないので、詳細は不明であるが、少なくとも制度部会で示されたように、最新版の添付文書を製薬企業のHPに置くことは問題を生じることになる。これは、情報技術上の問題ではなく、バーコードを利用して最新版の注意事項等情報にアクセスすることが出来るシステムの運用上の課題である。最新版の注意事項等情報にアクセスするためには、営業譲渡があったとしても、プログラムの当該製品の注意事項等情報にアクセスできるような運用形態が要求される。これは喫緊の課題として解決策を立てる必要がある。

環境負荷に対応した包装材料の開発状況と採用事例

小濱 博信

株式会社カナエ

Development status and application examples of packaging materials corresponding to environmental load

Hironobu Kohama

KANAE CO.,LTD.

2018年4月に「第五次環境基本計画」が閣議決定された。これは、マイクロプラスチックを含む海洋ゴミによる海洋汚染調査や地方公共団体による廃棄物の回収処理・発生抑制対策への支援、使い捨てプラスチック容器包装等のリデュース、使用後の分別意識の向上、リサイクル、不法投棄を含めた適正な処分の確保等について、普及啓発を含めて総合的に「持続可能な循環共生型社会」を実現することを目的としたものである。

このように、プラスチックを取り巻く状況は年々厳しいものとなっており、特にプラスチック廃棄物に関しては、化石資源の保護や温室効果ガスの抑制、海洋プラスチック問題などの観点から、バイオプラスチックへの切り替えやモノマテリアル化の検討に加え、新しいリサイクルシステムの開発が急がれている。

今回の講演では、我々が抱えている環境問題の現状とバイオマスプラスチックや新しい環境対応技術、すでに商品化されている環境対応型の包装材料について紹介する。

医薬品包装シンポジウム「医薬品包装の新たな潮流と将来展望 ～薬機法改正, 環境保護, デジタル技術～」

医薬品製造におけるIT/IoT/AIの活用事例

志村 健二

ビジネスエンジニアリング株式会社

Use cases of IT / IoT / AI in pharmaceutical manufacturing

Kenji Shimura

Business Engineering Corporation

近年のバイオ医薬品の台頭より、医薬品の製造は難しさを増している。また、グローバルレベルの事業統合が起こり、製造機能の再編がオペレーションの複雑化・多様化を招き、ジェネリック医薬品の拡大も加わり、製造が経営の最大のリスクになっている。品質維持はもとより、コスト低減、出来高アップや逸脱の予測が求められており、IoTやAIの活用は有効である。本講演では、医薬品製造を高度化できるテクノロジーとその活用事例を紹介する。

● 学生主催シンポジウム SNPEE2020 ●

Diversity ～薬剤学の色んな『か・た・ち』を学ぼう～

5月15日(金)
9:15～11:15

第3会場

実行委員長: 福田 光良(日本大学)

【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。

SNPEE 2020 は“Diversity～薬剤学の色んな『か・た・ち』を学ぼう～”をメインテーマとしており、自分の研究についてSNPEEを通じて発信し、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、新たに創設した“SNPEE Presentation Award”に加え、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。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。

細胞膜透過性ペプチド修飾高分子ミセルの経鼻投与による脊髄への薬物/中分子の非侵襲的デリバリーと筋萎縮性側索硬化症治療への応用

○藏野 匠¹、金沢 貴憲^{2,3}、鈴木 豊史^{1,3}

¹日本大学大学院 薬学研究科、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学 薬学部

Non-invasive delivery of drug/middle molecule to spinal cord by intranasal administration combined with cell-penetrating peptide-modified polymer micelles and their application for amyotrophic lateral sclerosis therapy

○Takumi Kurano¹, Takanori Kanazawa^{2,3}, Toyofumi Suzuki^{1,3}

¹Graduate School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³School of Pharmacy, Nihon University

近年、経鼻投与は血液-脳関門を介さない脳への直接的な薬物移行が可能な経路 (Nose-to-Brainルート) として注目されている。我々はこれまで、細胞膜透過ペプチド (CPP) を修飾した高分子ミセル (CPPミセル) を経鼻投与することで、脳内に送達が困難な薬物や水溶性中高分子を効率的にデリバリーし、脳腫瘍や脳虚血再灌流障害に対して優れた治療効果が発揮できることを報告している。本研究では、非侵襲的に薬物の送達が困難とされる脊髄へのDDS技術として、CPPミセル併用経鼻投与の可能性を明らかとするため、(1)モデル中分子薬物として水溶性デキストランの定量的な脳・脊髄内分布と(2)薬物として水溶性の抗酸化剤N-アセチル-L-システイン (NAC) による筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルマウスに対する治療効果について検討した。さらに、(3) CPPミセル併用経鼻投与によるsiRNAの脊髄送達を明らかにするために、脊髄内分布と脊髄中標的mRNAのノックダウン (KD) 効果についてもALSモデルマウスを用いて検討した。

はじめに脳・脊髄内における中分子の分布効率を検討するため、^[14C]-デキストラン (分子量10,000) を単独あるいはCPPミセルと混合してマウスへ経鼻投与し、一定時間後に摘出した嗅球、脳 (前脳と後脳) および脊髄の放射活性から組織内分布 (%ID/g tissue) を算出した。その結果、嗅球、脳、脊髄のいずれの部位においても、CPPミセルの併用により各組織内分布は有意に向上した。このとき、単独投与に対するCPPミセル併用投与の%ID/g tissueの相対値からCPPミセル併用による向上率を各組織と比較した結果、脊髄内分布は嗅球や脳内分布よりも有意に高く、単独投与の3倍以上の向上率を示した。また、脳内分布の向上率は、前脳に比べて後脳の方が高かった。さらに、大槽から脳脊髄液を採取し同様な方法で%ID/mL CSFを算出した結果、CPPミセル併用投与群は単独投与群に比べて高い濃度推移を示した。したがって、CPPミセル併用経鼻投与は、薬物の送達が困難とされる脊髄への非侵襲的な水溶性中高分子デリバリー技術となる可能性が示された。

次に、脊髄移行性の悪い水溶性薬物の抗酸化剤NACを用いて、ALSに対する治療効果を検討した。ALSモデルマウスには、代表的な重症モデルであるhuman SOD1 (hSOD1) (G93A変異体) トランスジェニックマウスを用いた。NAC/CPPミセルの経鼻投与は、運動機能低下が始まる105日齢から週5回計2週間行った。このとき、NAC単独の経鼻投与および腹腔内投与も同様に行った。治療効果は、Rota-rodによる経日的な運動機能のモニターおよびウエスタンプロットによるβ-アクチン発現量に対する運動ニューロンマーカー (SMI-32) の相対的な発現量から評価した。結果より、NACの腹腔内投与群では、未治療群と同様に運動機能とSMI-32発現の顕著な低下が見られた。一方、NACを単独あるいはCPPミセルを併用して経鼻投与することで、ALSモデルマウスの運動機能の低下とSMI-32発現減少は抑制された。特にCPPミセル併用群では、最も顕著な抑制効果が認められた。

最後に、CPPミセル併用経鼻投与によるsiRNAの脊髄デリバリーの可能性を明らかとするため、ALSモデルマウスに対するsiRNAの脊髄内分布と脊髄中標的mRNAのKD効果について検討した。はじめにALSモデルマウスに蛍光標識モデルsiRNA/CPPミセル複合体を単回経鼻投与し一定時間後に摘出・作製した脊髄組織凍結切片を蛍光顕微鏡により観察した結果、ALSモデルマウスの脊髄にsiRNAの蛍光が観察された。次に、hSOD1標的siRNAおよびScramble siRNAとのCPPミセル複合体をそれぞれ3日間連続経鼻投与し、最終投与日から5日後の胸髄ならびに腰髄におけるhSOD1 mRNA KD効果をRT-qPCR法により測定した。その結果、hSOD1標的siRNA/CPPミセル複合体を経鼻投与したALSモデルマウスにおけるGAPDHに対する脊髄中のhSOD1 mRNAの相対的な発現量は、未処置あるいはScramble siRNA/CPPミセル複合体を経鼻投与したALSモデルマウスにおけるそれらと比べて有意に抑制された。

以上のことから、CPPミセル併用経鼻投与は、脊髄への有効な薬物・siRNAデリバリー技術となることが期待される。

小児用剤形を指向した易服用性キセロゲル小球製剤の開発と嚥下性能の*in vitro*評価

○浅井 藍人¹、澤田 真侑²、近藤 啓太²、丹羽 敏幸²

¹名城大学大学院 薬学研究科、²名城大学 薬学部

Development of xerogel mini-pill for pediatric dosage and *in vitro* evaluation of swallowing performance

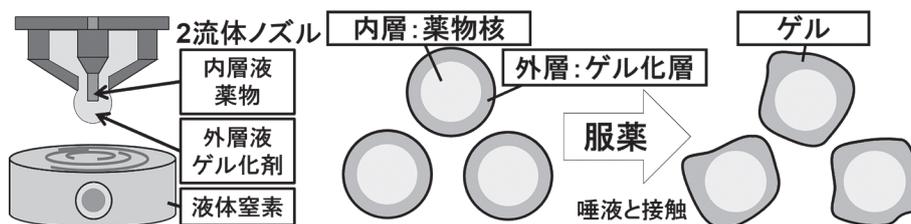
○Rando Asai¹, Mayu Sawada², Keita Kondo², Toshiyuki Niwa²

¹Graduate School of Pharmacy, Meijo University, ²Faculty of Pharmacy, Meijo University

【背景・目的】 嚥下機能が低下した小児・高齢患者の服薬を補助する医薬品剤形に、誤嚥性肺炎の防止や用量調節といった機能を付与することが望まれている。そこで我々は、薬物を含む内核をゲル化剤で被覆した小球丸剤の開発を企図した。本剤はキセロゲル（固形剤）であり、1回用量が複数の小球に含有されているため、計数製剤として個数による用量調節ができる。少量の水もしくは唾液にて速やかに形成したゲルは、咽頭通過の補助と苦味マスキングの役割を果たす。これまでに、こうした設計コンセプトを反映した小球の調製方法を確立した。本研究では、得られた小球の製剤物性や含量均一性を示すと共に、応力試験装置による*in vitro*嚥下性能試験の構築を試みた。

【実験方法】 小球の調製は滴下凍結乾燥法にて行った。内・外層液を2流体ノズルから同心円状に液体窒素中へ滴下し、得られた氷結粒を凍結乾燥して固体小球を得た。アレルギー疾患治療薬フェキソフェナジン塩酸塩（FXF）を懸濁化剤溶液中でビーズ粉碎し、得られたナノ懸濁液を内層液とした。ゲル化剤としてキサントガム（XG）、カルボキシビニルポリマー（CVP）、ヒプロメロース（HPMC）を用い、それぞれの溶液を外層液とした。内・外層はマンニトール（MNT）にて賦形した。画像解析から円相当径と球形度（形状係数）を算出し、顆粒硬度試験装置にて破断強度を測定した。計数製剤適性を評価するため、無作為に抽出した10個の小球の薬物含量をHPLC法にて定量した。日局17の溶出試験（パドル法）を用い、溶出挙動を測定した。2軸式クリープメータを用い、垂直応力下、含水した小球を水平方向に横滑りさせる際の摺動応力を測定し、咽頭通過性を評価した。またゲル化小球に圧着させた治具の垂直方向への脱着応力にて、小球の付着性を評価した。

【結果・考察】 薬物の高含量化を図り、1回服用量が10個以下となる小球を調製した。内・外層に配合したMNTによって、調製時における小球の破断を回避した。得られた小球の円相当径は5～6 mmで、球形度は市販のジルコニアビーズと同程度であった。1球当たりの薬物含量は10mg程度、変動係数は3%以下であり、含量変動は小球質量のばらつきに依存した。滑り性試験において、外層液にゲル化剤を配合しない対照群では摺動応力が細かく増減した。これは服用感の「ざらつき」に相当し、MNT粒子によるものだと推察した。一方、外層液にゲル化剤を添加した小球では摺動応力の増減幅が小さくなり、ざらつきの軽減が示唆された。摺動曲線の相違により、ゲル化剤ごとの摩擦軽減特性の特徴を明らかにした。脱着試験からXG、HPMCが低付着性、CVPが高付着性であることが示された。高い付着性は製剤の口腔内・咽頭への貼り付きを誘引するものの、小球間を付着させ、1つの食塊にして誤嚥を防止する要因ともなる。発表では円滑な嚥下を促す適度な付着力について考察する。



キセロゲル小球製剤の模式図

DDS技術を組み込んだがん浸潤・転移を再現するための細胞培養法の創出
～再生医療への薬学分野の1つの貢献～

○新居 輝樹^{1,2}、牧野 公子²、田畑 泰彦¹

¹京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 生体材料学分野、²東京理科大学 薬学研究科

Creation of cell culture method combined with DDS technology to replicate cancer invasion or metastasis *in vitro*

～ A contribution of pharmaceutical science to regenerative medicine ～

○Teruki Nii^{1,2}, Kimiko Makino², Yasuhiko Tabata¹

¹Laboratory of Biomaterials, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

再生医療におけるDrug Delivery System (DDS) 技術が果たす役割は大きい。これまで、DDSとは、薬学分野における薬剤学の一つであり、薬の治療効果を高め、副作用を低減させるための技術・方法論として考えられてきた。しかし、本来Drugは「Substance taken for the effects it produces (生じる効能、効き目のためにとられる物質)」と定義され、DDSとは、それらの物質の効果を高めるための基盤技術である。細胞増殖因子もDrugであり、生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを用いた増殖因子のDDS化により、「細胞活性を高め、体本来のもつ自然治癒力を介して病気を治す」という再生医療が実現されている。一方、このDDS技術は、試験管内でも細胞能力を高めるのに有効である。DDS技術との組み合わせで能力を高めた細胞を活用することで、効率のよい創薬研究が実現できるであろう。

がん患者の死亡の大きな理由の一つは転移である。がんの浸潤・転移を試験管内で再現することができれば、候補薬のスクリーニングに大きな福音をもたらす。一般的に、①がん環境で分泌されているtransforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) によるがん関連線維芽細胞 (CAF) 凝集体の活性増強、②活性化されたCAF凝集体とがん細胞による相互作用の増大、③相互作用によるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の過剰産生、そして④MMPによって分解された基底膜をがん細胞が通過することをがん浸潤とよぶ (図1)。一連のプロセスを試験管内で再現するために、まず「TGF- β 1徐放粒子を含むCAF凝集体」を作製した。このTGF- β 1徐放粒子を含むCAF凝集体のalpha-smooth muscle actin値は、2次元培養CAF、および空の粒子を含むCAF凝集体と比較して有意に上昇した。このことは、CAFの3次元組織化とDDS技術との組み合わせが、試験管内でもCAFの活性を高めたことを示している。次に、TGF- β 1徐放粒子を含むCAF凝集体をモデル基底膜を介してがん細胞と共培養したところ、2次元培養CAF、および空の粒子を含むCAF凝集体播種群と比較して、がん細胞の浸潤率が有意に上昇した (図2)。また、このがん細胞の浸潤率増大の原因が、MMPの過剰産生であることもわかった。今回の細胞培養法が、がん浸潤を試験管内で再現できる1つのモデルとなることが期待される。

再生医療は、①細胞移植、②組織工学、③創薬研究、および④遺伝子治療という4つの柱からなっている。創薬研究のみならず、細胞能力を高めるためのDDS技術など、薬学分野が再生医療に寄与できる技術や概念は多い。今回の発表が、薬剤学と再生医療の融合研究の1例になればと考えている。

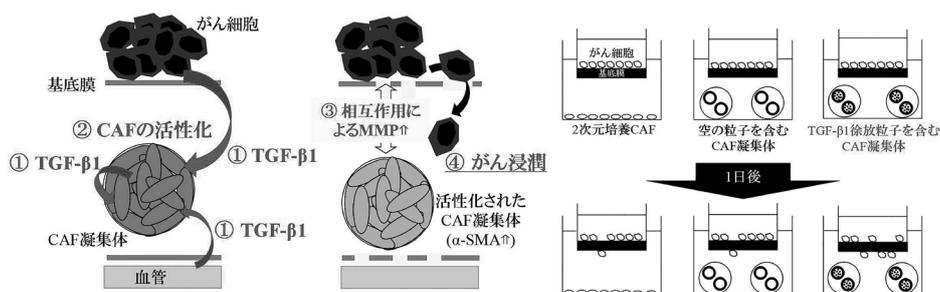


図1: がん浸潤の特徴

図2: がん浸潤モデル (特願2019-170706)

がん浸潤・転移の試験管内での再現

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

細胞表面修飾法を利用した抗がん剤搭載間葉系幹細胞の開発とがん治療への応用

○高山 幸也、草森 浩輔、辻村 真里、西川 元也

東京理科大学大学院 薬学研究科 生物薬剤学研究室

Development of anticancer drug-loaded mesenchymal stem cells for cancer therapy

○Yukiya Takayama, Kosuke Kusamori, Mari Tsujimura, Makiya Nishikawa

Laboratory of Biopharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)は、骨髄などから単離可能な分化多能性幹細胞であり、組織修復能や免疫調節能を有することに加えて、他家移植も可能なことから、移植片対宿主病などに対する再生医療等製品としてすでに臨床応用されている。また、生体に投与されたMSCは、腫瘍細胞から産生されるケモカインに応答して腫瘍組織に集積することが報告されており、従来の治療法では薬物送達効率が低い脳腫瘍への集積も示されている。したがって、MSCを基盤としたがん標的治療法を開発できる可能性がある。しかしながら、MSCは抗腫瘍活性をほとんど有さないことから、MSCを利用したがん治療を実現するにはMSCの抗腫瘍活性を増強する必要がある。

我々は、細胞を様々な化合物で修飾可能な細胞表面修飾法を用いてMSCを抗がん剤で修飾することにより、強力な抗腫瘍活性をMSCに付与できると考えた。しかしながら、従来の細胞表面修飾法を利用したMSCへの抗がん剤修飾は、長い反応時間に起因する抗がん剤の細胞取り込みによる細胞傷害や、修飾持続時間の短さなどが課題であった。そこで本研究では、短い反応時間で強力な結合を形成するavidin-biotin complex (ABC) 法を利用した迅速かつ安定な細胞表面修飾法の開発を試みた。はじめに、ABC法を利用したMSCへの薬物修飾法の開発を目的に、マウス間葉系幹細胞株C3H10T1/2 (C3) 細胞をレポータータンパク質で表面修飾し、修飾タンパク質の修飾期間および細胞への影響を評価した。Sulfo-NHS-LC-biotin、avidin、ビオチン化enhanced green fluorescence protein (GFP) を順に添加したC3細胞を共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、GFP 由来の蛍光が細胞表面に観察された。そこで、同様の方法を用いてNanoLuc luciferase (Nluc) で修飾したC3細胞の修飾期間を評価したところ、培養条件下ではC3細胞のNluc修飾は少なくとも14日間は安定であった。また、ABC法による修飾はC3細胞の生存率や遊走性にほとんど影響を与えなかった。これらの結果から、ABC法はMSCの細胞特性に影響を及ぼさずに、細胞表面を化合物で安定に修飾できることが明らかになった (Takayama Y *et al.*, *Sci Rep*, 2017)。

次に、MSCを抗がん剤で修飾することを目的に、ABC法による細胞表面修飾法を用いて、C3細胞をドキソルビシン封入リポソーム(DL)で修飾した。その結果、1細胞当たり約23 pgのドキソルビシンを搭載可能であった。また、DL修飾はC3細胞の生存率や腫瘍集積性にほとんど影響を与えなかった。そこで、ホタルルシフェラーゼ発現マウス結腸癌細胞株colon26/luc細胞の生存率は、DL添加と比較してDL修飾C3細胞との共培養により有意に低下した。また、DL修飾C3細胞をcolon26/GFP細胞と共培養し、共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、C3細胞に修飾したDLの蛍光は二つの細胞の接触面から直接colon26/GFP細胞へ移行する様子が観察された。これらの結果から、C3細胞に修飾したDLは隣接するがん細胞に直接移行することで、高いがん細胞増殖抑制効果を示すと考えられた。

さらに、DL修飾C3細胞の抗腫瘍活性の増大を目的に、細胞自殺におけるバイスタンダー効果との併用を試みた。細胞自殺は、アポトーシス誘導剤ガンシクロビル存在下で単純ヘルペスウイルス由来チミジンキナーゼ(tk) 発現細胞が死滅する現象を指し、tk発現細胞と隣接するtk非発現細胞も同時に死滅することをバイスタンダー効果と呼ぶ。このバイスタンダー効果を応用し、DL修飾tk遺伝子発現C3 (C3/tk) 細胞によるがん細胞増殖抑制効果を評価した。その結果、colon26/luc細胞をガンシクロビル存在下でDL修飾C3/tk細胞と共培養することで、ガンシクロビル非添加群と比較して有意に高い殺細胞効果を示した。また、DL修飾C3/tk細胞とガンシクロビルを担がんマウスに投与したところ、顕著な腫瘍増殖抑制効果を示した。

以上の結果は、ABC法がMSCへの抗がん剤搭載法として有用であることを示すものである。本法を応用することで、MSCの腫瘍集積性を利用した優れたがん標的治療法の開発に繋がるものと考えられる。

学生主催シンポジウム SNPEE2020「Diversity ~薬剤学の色々な『か・た・ち』を学ぼう~」

時間薬剤学的アプローチによる神経障害性疼痛に対する鎮痛化合物の探索と新規治療戦略の構築

○安河内 冴¹、楠瀬 直喜³、山内 智暁¹、小俣 裕司¹、鶴田 朗人¹、松永 直哉^{1,2}、
小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

¹九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野、²九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野、
³山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 生薬学教室

Chronopharmaceutical approach for exploration of novel therapeutic drugs to alleviate neuropathic pain hypersensitivity

○Sai Yasukochi¹, Naoki Kusunose³, Tomoaki Yamauchi¹, Yuji Omata¹, Akito Tsuruta¹,
Naoya Matsunaga^{1,2}, Satoru Koyanagi^{1,2}, Shigehiro Ohdo¹

¹Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical sciences, Kyushu University, ²Department of Global Healthcare Sciences, Faculty of Pharmaceutical sciences, Kyushu University, ³Department of Pharmacognosy and Kampo, Faculty of Pharmaceutical sciences, Sanyo-Onoda City University

【背景・目的】神経障害性疼痛は、糖尿病、ヘルペスウイルス感染、がん細胞の浸潤など末梢神経が損傷を受けることで惹起される慢性痛の一種で、オピオイドやNSAIDsなどの既存の鎮痛薬が奏功しない難治性の疾患である。現在までのところ、神経障害性疼痛に対してはプレガバリン、ミロガバリン、デュロキセチンなどが主に適用されているが、痛みを解消されたと感じる患者の割合は25%程度に留まっている。神経障害性疼痛は、衣類が肌に触れる程度の軽い触刺激でも激痛を引き起こす「アロディニア(異痛症)」を特徴とし、患者のQOLを著しく低下させる。末梢神経が損傷を受けると、脊髄後角付近におけるミクログリアが活性化し、その細胞膜上にプリン受容体が高発現する。このプリン受容体をATPが刺激することでBDNFなど神経栄養因子の分泌が促進され、二次介在性ニューロンが興奮状態となり、一次求心性ニューロンからの触刺激を異常伝達することで疼痛過敏が惹起されると考えられている。一方、神経障害性疼痛の症状には患者、実験動物のいずれにおいても概日性(24時間周期)の変動が認められるが、我々はこの原因分子として脊髄アストロサイトに発現するSerum and glucocorticoid inducible kinase-1 (SGK-1)を同定した。そこで本研究では、SGK-1による神経障害性疼痛過敏の概日リズム制御機構およびSGK-1を標的とした新規鎮痛候補薬の探索を目的に検討を行った。

【方法】神経障害性疼痛のモデル動物として、片足の坐骨神経を部分的に結紮したマウス(PSLマウス)を作製し、一日6時点(9:00、13:00、17:00、21:00、1:00、5:00)における疼痛過敏の強度をvon Frey filamentsによるUp-Down法で測定した。血漿中コルチコステロン(CORT)濃度はELIZA法で、脊髄からのATP放出量は化学発光基質を用いて測定した。SGK-1酵素活性を抑制する候補化合物の探索には既存薬ライブラリーを用い、無細胞評価系を構築することでスクリーニングを行った。無細胞評価系のスクリーニングで選出された候補薬は、PSLマウスで疼痛過敏が最も増悪する17:00に経口または髄腔内投与した。また、血漿中および脊髄中の薬物濃度はLC/MS/MSを用いて測定した。

【結果・考察】PSLマウスの脊髄アストロサイトにおいて、SGK-1の発現はCORT分泌の概日リズムにตอบสนองして24時間周期の変動を示した。CORTによるSGK-1の発現上昇は、アストロサイトからのATP放出促進を介してPSLマウスの疼痛過敏を悪化させたが、副腎の摘出により、血漿中CORT濃度、脊髄アストロサイトでのSGK-1発現、ATP放出の概日リズムはいずれも消失し、PSLマウスの疼痛過敏は緩和された。このことから、CORTの概日リズムによって駆動されるSGK-1の発現変動は脊髄アストロサイトからのATPの放出を介して、一日の中の特定の時間帯に神経障害性疼痛を増悪させていることが示唆された。この仮説は、SGK-1活性の選択的阻害試薬を髄腔内投与した際に、PSLマウスの疼痛過敏が緩和されたことから裏付けられた。

そこで、1,280種類の既存薬を含むライブラリーからSGK-1に対する阻害薬を探索したところ、その候補としてスルファサラジンが選出された。スルファサラジンはBCRPの基質となるため、そのバイオアベイラビリティは低値を示すが、経口投与で潰瘍性大腸炎などに適応されている。PSLマウスに対してスルファサラジンを経口投与した場合も、血漿中濃度および脊髄到達量はいずれも低値を示し、十分な鎮痛作用は認められなかった。一方、スルファサラジンを髄腔内投与したところ、明瞭な鎮痛作用が観察されたことから、本剤の脊髄内移行が鎮痛作用を左右すると考えられた。そこで、PSLマウスに対してスルファサラジンと伴にBCRP阻害剤を経口で投与したところ、脊髄内移行量の増大と伴に、有意な鎮痛作用が観察された。これらの結果から、脊髄アストロサイトにおけるSGK-1の活性阻害は、神経障害性疼痛に対する新たな治療標的になり得ることが示唆された。

本シンポジウムでは上記の研究成果を中心に、生体機能の概日リズムを基盤とした「時間薬剤学的アプローチ」による創薬研究の可能性と医薬品適正使用の有用性について紹介する。

● ランチョンセミナー ●

5月14日(木) 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15日(金) 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

5月16日(土) 12:00~13:00

ランチョンセミナー3-2	第2会場
ランチョンセミナー3-3	第3会場
ランチョンセミナー3-4	第4会場
ランチョンセミナー3-6	第6会場

ランチオンセミナー 1-2

患者に寄り添う薬

柴田 啓智

済生会熊本病院 薬剤部

The drugs what listens to patients

Akitomo Shibata

Department of Pharmacy Saiseikai Kumamoto Hospital

「この薬、患者はちゃんと飲めるのか・・・」

医療機関で患者と向かい合うようになり20年弱。まだまだ若輩者であるがこの疑問と対峙する場面は消えることがない。ADMEと表現された薬物動態の範疇では括れない問題がそこには存在する。医薬品が安全にそして有効になど、あらゆる薬学が掲げる謳い文句であるが、「使いやすく設計される」ことに重きを置く本学会は、この問題へ真摯に向き合っていることが伝わり、改めて敬意を表したい。この時間をお借りして、患者の寄り添うことができる薬について再考してみたい。

心房細動をあらためて理解する

平井 信孝

熊本地域医療センター 循環器内科

Re-understand atrial fibrillation

Nobutaka Hirai

Division of Cardiology, Kumamoto Regional Medical Center

心房細動は大変ありふれた不整脈の一つであり、脳梗塞を引き起こすことで知られている。一旦脳梗塞を発症すると日常生活の質(ADL)が著しく障害され、その後の生活・人生が大きく変容してしまうことが問題であり、また脳梗塞の程度によっては死に至ることもある。そのみならず心房細動は心不全を惹起することも問題である。また治療法も多様であり、自覚症状の有無、経過時間、心機能などによって対処方法が異なる。心房細動をあらためて理解しつつ、薬剤しとしてどう向き合っていくべきかを概説する。

(共催：第一三共(株))

ランチョンセミナー 1-3

革新的な分光光度計による錠剤の評価方法のご紹介 ～LDIRケミカルイメージングによる錠剤含有成分の分布、結晶多形等の評価と透過型ラマン分光光度計による定量評価

○親泊 安基¹、○中村 嘉告也²

¹アジレント・テクノロジー株式会社、²ジャパンマシナリー株式会社

The tablet analysis by Laser Direct Infrared (LDIR) chemical imaging and Raman system with Transmission Raman spectroscopy (TRS)

○Yasumoto Oyadomari¹、○Kazuya Nakamura²

¹Agilent Technologies Japan, Ltd, ²Japan Machinery Company

このランチョンセミナーでは、医薬品開発における固体分析のための分子分光法（ラマンと赤外イメージング）についてご紹介します。LDIRによる赤外イメージング、および透過型ラマンを使用した迅速な定量化に焦点を当てます。

Agilent 8700 LDIRケミカルイメージングシステムはこれまでの赤外イメージングに比べ、広い領域を高速に可視化することが可能です。シンプルでわかりやすい自動化アプローチにより、医薬品の錠剤表面の成分イメージなどを簡単に得ることができます。この強力なソリューションは、これまで以上に詳細なデータを提供し、医薬品錠剤の表面分析、結晶多形、錠剤の安定性分析、ラミネート、組織（バイオイメージング）、ポリマー、繊維の組成分析等に役立ちます。有意義な情報をより多く得られるため、製品開発において情報に基づいた意思決定を迅速に下すことができ、コストの削減と分析時間の短縮が可能になります。LDIRはアジレントが独自開発した革新的な量子カスケードレーザー（QCL）を光源に用いた次世代型赤外イメージングシステムです。直観的な操作が可能な新開発のAgilent Clarityソフトウェアを搭載し、詳細なイメージを作成できます。8700 LDIR は、2次元フォーカルプレーンアレイ（FPA）検出器を用いる従来型のイメージングシステムとは異なり、液体窒素冷却の必要がない、熱電冷却型 MCT 検出器を採用しており、より容易に使用することができます。

透過型ラマン技術を搭載したAgilent TRS100は錠剤やカプセルの定量測定や、薬剤の多形分析を短時間で容易に実施することができます。アジレントの透過型ラマン分光（TRS）技術は、他の分光分析メソッドと同じく導入しやすく、QCアプリケーションでのメソッドの開発や展開も可能です。TRS100 システムでは、含量均一性試験（CU）、アッセイ、ID試験にかかる時間を1バッチあたり数分まで短縮できるため、コストを大幅に削減し、QC ワークフローをスピードアップできます。TRS100 システムのトレイには、コーティング錠やカプセルを最大 300 個、ガラスバイアルや粉末サンプルは数十個、載せることができます。サンプル前処理や消耗品は必要ありません。そのため、熟練した分析スタッフでなくても扱えます。透過型ラマンを用いた CU 試験法は、ICH やレギュレータプロトコルを使用する規制当局からの承認を受けています。TRS100 では錠剤を粉砕せずにその結晶多形含有量を測定でき、対象サンプルにもよりますが、中には定量下限（LOQ）である 0.1～1 % w/wまで測定できるものもあります。これは XRPD をはるかに上回っています。また、非晶質/結晶 APIの錠剤分析では、残留結晶化度の測定にも使用できます。

（共催：アジレント・テクノロジー（株））

ランチョンセミナー 1-4

X線回折と3次元X線顕微鏡を用いた医薬品材料分析の最前線 ～創薬から品質管理までの結晶多形判別および錠剤の非破壊内部構造解析～

○山田 尚、○葛原 清和

ブルカージャパン株式会社 X線事業部

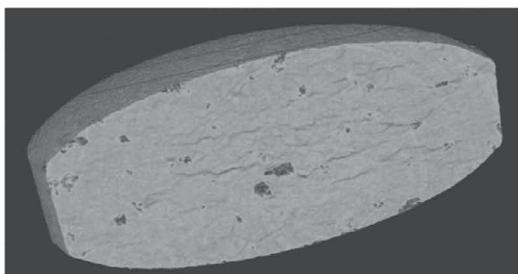
○Nao Yamada, ○Kiyokazu Kuzuhara

BRUKER JAPAN K.K. X-ray division

医薬品の結晶多形判別は、創薬から品質管理までの広い範囲の工程で必須となっている。さらに近年、DI (Data Integrity)の遵守が品質管理の工程で必須となってきており、X線回折装置のハードウェアだけでなく、ソフトウェアの信頼性も重要となってきている。また、測定対象のサンプル量および測定時間なども各行程により要求が異なっており、一般的なX線回折装置の汎用機を複数の工程で流用することは限界がある。近年の創薬、製剤、品質管理の各工程で、正確な結晶多形分析を行うには、各工程に最適化したハードウェアおよびソフトウェアの使用が重要となる。本セミナーでは各工程に最適化されたブルカー製X線回折装置のハードウェアおよびソフトウェアを紹介する。

X線コンピュータトモグラフィ (CT) は、サンプルの内部構造を非破壊で3次元情報として断層評価できる画期的な分析手法である。医療用産業用、共に原理は同様であるが、従来のCTの多くは分解能がmmオーダーであるのに対し、X線源、検出器、サンプルステージの性能向上により μm オーダーの分解能が得られる、『3D X線顕微鏡 (3D X-ray Microscopy)』(XRM)が登場した。内部構造の3次元情報を画像として得られるだけでなく、粒子やポアなどのサイズや分布を数値化解析することにより定量的な評価も可能である。また、電子顕微鏡のようなサンプルの前処理が不要であるのと、飛躍的な分解能の向上により、従来では難しかったマイクロオーダーの観察、評価が可能となり、様々な分野で注目を浴びている。本セミナーでは、 μCT の測定原理に触れ、主に錠剤や医療器具の測定例を紹介する。

【錠剤測定例 (SKYSCAN1272)】



a) 添加剤(青色箇所)の密度分布



b) 錠剤内部およびコーティング層の解析

(共催：ブルカージャパン(株))

ランチョンセミナー 1-5

医薬品のサプライチェーンをRFIDタグでつなぐ

○須賀 広道¹、○堀田 泰治²、○久保田 洋³、○葛生 仁⁴

¹サトーヘルスケア株式会社 PSシステムマネジメントグループ、²大成化工株式会社 開発技術本部・メディカル本部、
³藤森工業株式会社 西日本包装営業課、⁴株式会社マイクロ・テクニカ 代表取締役社長

Connect pharmaceutical supply chains with RFID tags

○Hiromichi Suka¹、○Taiji Horita²、○You Kubota³、○Hitoshi Kuzuu⁴

¹SATO HEALTHCARE Co., Ltd., ²Taisei Kako Co., Ltd., ³FUJIMORI KOGYO CO., LTD.,
⁴MicroTechnica Co., Ltd.

医薬品を取り巻くサプライチェーンでは、在庫管理や処方確認など、人手不足の中でも正確な業務が求められ、業務の省力化が課題となっている。また、偽造防止のため、サプライチェーン全体のトレーサビリティが求められるのと同時に、来るべき少子高齢化の進行と医療サービス人材の不足に備えた「遠隔診療」や「オンライン服薬指導」の普及のため、今後は医薬品も使用者のもとへ直接、正しく運ばれる仕組みや、薬剤師が使用者の服薬状況を正確に管理できる仕組みが求められている。これらの課題に対して、PTPシート、ボトル、薬液バッグといった医薬品の資材製造から製薬工場、物流、病院や調剤薬局、使用者にわたる医薬品サプライチェーン全体においてRFIDタグを活用したソリューション「Tag 4 Link™」について講演致します。取り組みにおける概要および、医薬品情報の流れは以下です。

1. 資材メーカー～製薬工場

図のように、サプライチェーンの上流のメーカーや製薬メーカーでは、医薬品のカプセルやボトルそのものにRFIDが埋め込まれ、それを梱包する個箱、外箱にもRFID（ラベル等）が搭載され、必要情報をクラウド等にて保存していきます。

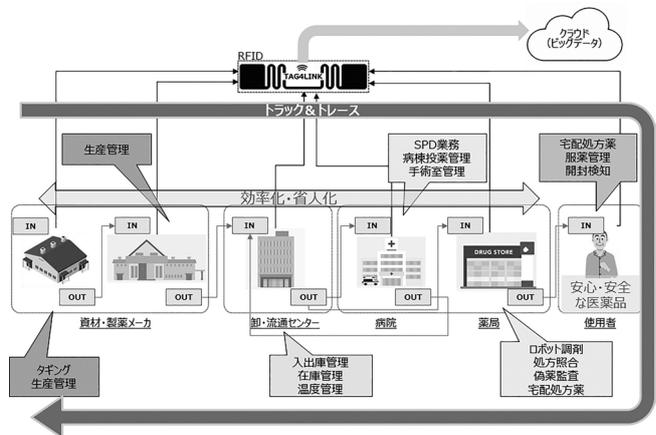
2. 卸・物流センター

工場からの出荷や、その後の物流の各場面での入出庫、在庫管理では、これまで1枚1枚バーコードラベルを読み取っていたものが、RFIDラベルが貼られた外箱を一括で読み取ることで、数十分の作業も数秒に短縮されます。

3. 病院／調剤薬局、薬の使用者

病院・薬局では個箱やRFIDボトルを読み取り、人手をかけずに正確で効率的な在庫管理や処方が行えます。さらに服用時には、医薬品ボトルの開封検知や、薬を取り出すと電波を発する通信デバイス付き服薬管理容器（開発中）により、正しい薬を正しく服用したという履歴管理を、使用者やその家族、医療従事者側へも提供します。

Tag4Linkでは、今後も協業パートナーを拡充し、RFIDによる「正確・省力・安心」の医薬品サプライチェーン管理により、時代の変化が求める効率的かつ質の高い医療サービスに貢献してまいります。



(共催：サトーヘルスケア(株)・(株)マイクロ・テクニカ・
クオリカプス(株)・大成化工(株)・藤森工業(株))

ランチオンセミナー 1-6

経鼻製剤に関する最新の製品技術情報と当社の関連技術概要

○治田 俊志、○園田 陽

株式会社新日本科学 TRカンパニー

Latest Technical Information on Nasal Products and Overview of SNBL Nasal Delivery Technologies

○Shunji Haruta, ○Yoh Sonoda

Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. TR Company

鼻粘膜を介した薬物吸収は速やかであり初回通過代謝を回避できるため、全身作用を期待した薬物の吸収部位として注目されている。既に、数多くの経鼻吸収用製剤が市販化されており、最近では吸収促進剤を配合した経鼻吸収用製剤も複数市販化された。さらに、鼻から脳への薬物送達(Nose-to-Brain)に関する研究も活発で、血液脳関門を通過しない薬物の非侵襲的送達方法としても経鼻投与は期待されている。当社においても、粉末状経鼻製剤技術と投与デバイス技術から成る独自の経鼻投与システムを研究開発している状況にある。本セミナーでは、市販の経鼻吸収用製剤について、応用されている製剤技術や投与デバイス技術を含めた、最新の情報を紹介する。併せて、当社の経鼻製剤や投与デバイスの研究開発について、サルを用いた研究成果、経鼻投与システムの評価項目やNose-to-Brain用投与デバイスの開発状況についても紹介する。

(共催：(株)新日本科学)

ランチョンセミナー 2-2

トリフルリジン・チピラシルによる治療効果の基礎・臨床での評価

北尾 洋之

九州大学 薬学研究院 抗がん剤育薬共同研究部門

Molecular mechanism and clinical effect of novel anti-cancer drug, trifluridine/ tipiracil hydrochloride

Hiroyuki Kitao

Department of Molecular Cancer Biology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

トリフルリジン・チピラシル(FTD/TPI; TAS-102; ロンサーフ[®])はトリフルリジン(FTD)を薬効成分とする新規経口ヌクレオシド型抗悪性腫瘍薬である。FTD/TPIは本邦、海外において標準治療終了後の治療切除不能な進行・再発結腸・直腸癌への適応を有していたが、昨年新たにがん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発胃癌への適応を取得した。今後、広く消化器癌患者の治療への貢献が期待されている。FTDはフッ化ピリミジン系のヌクレオシドアナログとして、がん細胞のゲノムDNAに取り込まれることで「DNA機能障害」が起こり、抗腫瘍効果を発揮すると想定されている。本講演では、3つの視点からFTD/TPI治療について考えていきたい。(1)「DNA機能障害」の実態：FTDがDNAに取り込まれることで、どのような「DNA機能障害」が発生するのか、その機能障害によりがん細胞がどのような運命をたどるのかについて、これまでに行われてきた主にヒトがん細胞株を用いた研究を紹介し、「DNA機能障害」の実態に迫り、がん細胞運命決定における関わりについて考察する(Matsuoka et al. *Mol Cancer Ther.* 14 1004-13, 2015他)。(2)耐性化メカニズムとその克服：現在、FTD/TPIは主に標準治療に対して不応となった患者へ処方される。結腸・直腸癌や胃癌の標準治療では主に同じフッ化ピリミジン系抗がん剤である5-フルオロウラシル(5-FU)を含むレジメンが適応される。なぜ5-FUに耐性を獲得したがん細胞がFTDによる抗腫瘍効果が保持されるのかについて、これまでに行われてきた研究を紹介する。また、FTDに対して耐性を獲得した腫瘍はどのような性質を持ち、その後どのような治療が有効となるのかについて、我々が最近行った研究を紹介する(Edahiro et al. *Mol Cancer Res.* 16: 1483-90, 2018他)。(3)FTD/TPI内服患者の臨床検体におけるFTD検出：薬効成分であるFTDが腫瘍に届いているのか、あるいは正常組織には取り込まれるのかは薬効や副作用を考える上で重要である。FTD/TPI開発の前臨床段階で、ヒトがん細胞株や実験動物への移植腫瘍においてはFTD取り込みが検出・評価されていたが、FTD/TPI内服患者の腫瘍などでの検出は技術的・倫理的な問題があり実現していなかった。我々は市販抗体を用いることで、ゲノムDNAに取り込まれたFTDを検出できることを発見した(Kitao et al. *Sci Rep.* 6: 25286, 2016)。この技術を用いることによりFTD/TPI内服患者から得られた検体でのFTD検出が可能となった。我々は九州大学消化器・総合外科と協力し、FTD/TPI内服患者の腫瘍や末梢血単核球でのFTD取り込みについて検証した(Nakanishi et al. *Sci Rep.* 7: 16969, 2017他)。そこから得られた知見を紹介し、FTD/TPI治療の効果や副作用との関連について考察する。

(共催：大鵬薬品工業(株))

ランチョンセミナー 2-3

製剤研究/プロセスへの光学技術の応用

森村 皓之

株式会社堀場製作所 開発本部 先行開発センター

Optical technologies for pharmaceutical research and production process

Hiroyuki Morimura

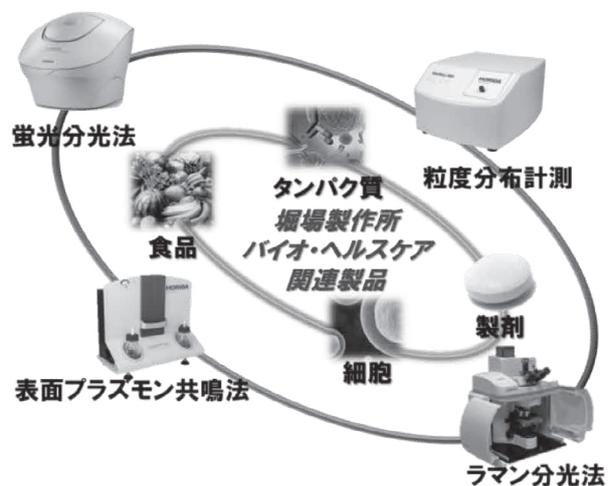
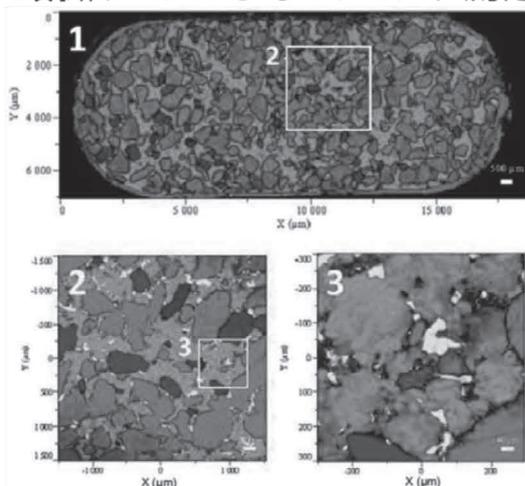
HORIBA, Ltd. Advanced R&D Center

近年、低分子医薬品だけでなく、ペプチドをはじめとする中分子医薬品、タンパク質を中心とした高分子医薬品、細胞を用いる細胞医薬品、さらにはエクソソームといった細胞外微粒子を利用した医薬品の開発が活発になっている。この様にモダリティの多様化によって、従来とは異なる迅速かつ定量的な分析・計測の重要性が高まっており、非破壊非侵襲かつ実時間で分析・計測が可能な光学・分光学的手法は創薬・製剤プロセスの様々な場面で活用が期待できるものである。

弊社は、pHメーターや水質分析装置だけでなく、ラマン分光分析装置、蛍光分光・寿命測定装置、粒度分布測定装置および分子間相互作用解析装置などの光学・分光学的原理を用いた装置の開発販売を行っている。ラマン分光分析は前処理を必要とせず、原薬や錠剤の化学的組成や結晶性といった情報を得ることができ、粒度分布計測は、細胞外微粒子の粒径評価やタンパク質の凝集過程の評価に用いることができる。また、表面プラズモン共鳴イメージング法を用いた分子間相互作用解析装置は、分子間や分子と細胞などの結合プロフィールを多検体同時に評価することが可能である。

本セミナーでは、透過ラマン分光装置を用いた医薬品有効成分の定量測定や、ラマン顕微鏡を用いた錠剤内の成分分布評価について説明する。また、抗体医薬品をラマン顕微鏡粒度分布測定装置分子間相互作用解析装置を用いてマルチモーダルの分析した事例についても述べる。そして将来の医薬品研究開発に関連する細胞やエクソソームの分析事例についても紹介する。

■ 顕微ラマンによるマッピング測定



(共催：(株)堀場製作所)

ランチョンセミナー 2-4

経口放出制御製剤技術の最近の動向

近藤 啓

静岡県立大学 薬学部薬学科

Current trend on technology of oral controlled release formulation

Hiromu Kondo

経口は最もポピュラーな医薬品の投与経路である。患者が自ら投薬できることから在宅での治療継続が可能になること、消化管が異物侵入に対する防御壁となることから製造過程で無菌操作が不要であること等の理由から、経口剤は最もAffordableな剤形として位置づけることができる。このような背景もあり、これまでに経口剤に適用する多くの放出制御製剤技術が研究・開発され、製品として薬物治療に貢献してきた。製品の開発を進めるうえでは、ターゲットプロファイルの設定は重要であり、顧客価値と機能的価値の両者をバランスよく創り出すことが求められる。有効性、安全性、使用時の利便性向上のいずれに基づいたユーザーニーズを充足することで顧客価値を創造できるか、他との差別化を達成するために製剤技術による機能的価値がどれほど有効になるか、がポイントとなってくる。これまで薬理効果の持続、投与回数の低減、速やかな吸収に伴う急激な血中濃度の上昇をもたらす副作用の低減を主な目的として様々な放出制御製剤技術が開発されてきた。これらの技術は現在も顧客価値を充足する製品を提供しているが、一方で、差別化を図るためには新たな機能的価値の創造が求められる。例えば、オピオイド系の鎮痛剤であるオキシコドンはモルヒネよりも鎮痛作用が強いものの、依存性を示す麻薬であり、乱用が大きな社会問題となっている。優れた鎮痛効果により得られるベネフィットを損なわず、乱用リスクの軽減を目指したオキシコドン徐放性製剤（オキシコドンTR錠）は容易に砕けない硬度を有する一方で、水を含むとゲル化し、徐放性を示すように設計してある。また、経口徐放性液剤は効果の持続に加え、服用時の利便性向上を可能にするものであり、鎮咳薬として製品化されている。

近年、創薬戦略は従来のMass Medicineから分子標的薬に代表される個々人のゲノムの個性などを考慮した予防や治療を確立しようとするPrecision Medicineへとシフトしており、医療現場が医薬品に求める機能は多様化し、製品の少量多品種化が進むことが予測される。また、バイオロジクスが医療現場に出現し、優れた治療効果により患者のニーズを充足し始めている。抗体、核酸、ペプチド、ウイルスなど創薬モダリティが多様化する一方で、製品化に求められる技術やレギュレーションも多様化し新規化合物の創出は益々困難となってきている。このような状況下、既存製品および開発候補化合物の有効性・安全性・服用時の利便性を改善することにより高い付加価値の付与を企図した新製剤の開発の有用性は依然として高い。

特殊技術から汎用技術となりつつある状況下で、経口放出制御製剤技術がこれまでと同様に医療現場で活躍を続けるには、従来とは異なる観点での製品価値創造が求められてくるであろう。本セミナーでは経口放出制御製剤技術を設計するうえでの課題を整理し、現在、どのような製剤技術が臨床で価値を創造しているのか、あるいは創造しようとしているのかの事例に触れ、今後、経口放出制御製剤技術が担う役割について一考察を加えてみたい。

(共催：富士カプセル(株))

ランチョンセミナー 2-5

製薬業界の世界市場における封じ込め装置とスペックの動向

Containment equipment and spec trends in the global market of the pharmaceutical industry

Frizzell Jamie

Freund-Vector Corporation

近年、抗がん剤等の微量で人体に影響を及ぼす恐れがある高薬理活性物質は、ケミカルハザード対応の製造施設の利用が推奨されるなど、GMP要件で交差汚染防止対策や、労働安全衛生の観点での作業員保護などが求められており、封じ込めにおける高度な技術がより求められるようになってきている。また、ICH Q9の発行により品質管理にリスクマネジメント（リスクアセスメント、リスクコントロール、リスクレビュー）を実施することが推奨されている。実際に導入する施設・設備が求められている封じ込め性能を満たしているかは、科学的根拠に基づき確認することが必要となり、ISPE GPG SMEPACやISPE D/A/CH Affiliate Containment Manual等に準拠し、FAT時や設備据付後に曝露測定を実施することにより封じ込め性能の定量的データを取得している。当社は、Freund-Vector Corporationを通して世界市場に封じ込め装置を導入していることから、最近の製薬業界の世界市場における封じ込め装置とスペックの動向について報告する。

卓上型試験機LAB Microシリーズの紹介

中村 卓也

フロイント産業株式会社 技術開発研究所

Introducing the Micro series of our products

Takuya Nakamura

FREUND CORPORATION R&D Laboratory

製薬会社では剤形や処方検討を目的とした試作に小型の試験機が用いられる。当社が製剤化用途の装置を販売している中で、グローバル仕様として設計した装置の販売数が欧州、北米、南米、アジアなどの市場において大きく増加していることから、利用者の多様性に沿うよう、グローバルモデルの一部であるLAB Microシリーズを国内投入した。試験に不可欠な設備を組み込んだオールインワン試験機であり、固形製剤の粒子加工に用いる主な装置をラインアップしているLAB Microシリーズ4機種を紹介する。

(共催：フロイント産業(株))

ランチオンセミナー 2-6

原薬から製剤までの一貫した受託製造開発サービス及びハードカプセル技術 -ワンストップショップの利点-

○藤原 秀安、○早川 道也

Lonza Pharma & Biotech

Custom manufacturing and development for API and drug product and Hard Capsule technology

○Hideyasu Fujiwara, ○Michiya Hayakawa

Lonza Pharma & Biotech

近年、国内製薬会社の海外市場への進出が活発化しており、世界的にも原薬から製剤までの一貫したワンストップショップによる受託製造開発サービスへの需要が増えています。特にがん及び希少疾患の治療を目的とした医薬品製造開発においては、高度で複雑な高薬理活性原薬(HPAPI)及び製剤の迅速な製造技術の開発が求められています。同時に、開発期間短縮と効率化によるコスト低減は製薬企業にとって非常に重要な課題となっています。

Lonzaでは、長年にわたる豊富な経験および製造開発基盤を用いてこれらの市場のニーズに対応するため、さまざまな課題に取り組んでいます。本プレゼンテーションでは下記のポイントについて説明します。

- ・ Lonzaの紹介
- ・ API / HPAPI及び製剤に関する研究開発・受託製造サービス
- ・ 医薬品開発の期間短縮及び効率化に関する紹介
 - 開発初期における効率的CMCサービス - SimpliFIH™ソリューション
 - 医薬品研究開発におけるハードカプセルの優位性
 - 使用目的やAPIの物性に応じたカプセル製剤の工夫
 - ハードカプセル(ゼラチン、HPMC)の物理的および化学的比較
 - ハードカプセル及び充填機器に関連するサービス

(共催：カプスゲル・ジャパン(株))

ランチオンセミナー 3-2

血管を標的とした免疫療法 ～がん、関節リウマチ、肥満～

宇都口 直樹

昭和薬科大学

Immunotherapy targeting blood vessels -cancer, rheumatoid arthritis and obesity-

Naoki Utoguchi

Showa Pharmaceutical University

固形腫瘍が増大する際には、がん細胞の増殖に必要な栄養や酸素の供給路となる血管の新生が不可欠であることが知られています。すなわち、腫瘍細胞のライフラインである腫瘍血管を破綻させることができれば、腫瘍の退縮が期待されます。そこで、当研究室ではがん細胞そのものではなく、腫瘍組織部位の血管を標的とした免疫療法の開発を行っています。この腫瘍組織血管を破綻させる方法として、「免疫」を利用します。具体的には、腫瘍組織の血管内皮細胞を抗原提示細胞である樹状細胞にパルスさせ、この樹状細胞を免疫することにより、腫瘍血管に対する免疫が惹起されます。結果、腫瘍血管が破綻し、腫瘍の退縮が期待されます。本療法は、がん細胞そのものを標的とするより、極めて効率が良く、また副作用が低いと考えられます。実際に、本療法は、がん細胞そのものを標的とするよりも顕著な抗腫瘍効果を示します。また、腫瘍血管はがん種によらず共通の抗原を発現していることが期待され、本療法はがん種を問わず、有効な治療法であることが示されました。また本療法は、正常組織の血管新生には影響を与えず、副作用の低いことが示されています。

さらに、近年、腫瘍組織内の血管は、血管内皮細胞由来のものだけではなく、がん細胞自身が血管様構造を構築し、血管として機能していることが明らかとなっています。この腫瘍細胞が構築する血管を「腫瘍擬似血管 (Tumor Vascular Mimicry)」と呼び、血管新生阻害剤だけでは、がんの根治が困難な原因の1つと考えられています。そこで、当研究室では、この擬似血管を標的としたがん治療法の開発も行っており、特異抗体の作製、特異抗原の探索を現在行っております。

一方、がん以外に血管新生が病態の増悪に繋がる疾患として、関節リウマチ、肥満が挙げられます。すなわち、関節リウマチにおいては関節滑膜組織の増大にともなう血管新生、肥満においては脂肪組織の増大にともなう血管新生が盛んに行われています。したがって、これら病態組織部位の血管新生を抑制できれば、疾病の改善が期待されます。そこで、関節滑膜や脂肪組織の新生血管を標的とした免疫療法の開発も行っており、これら疾患への有効性を明らかとしています。

「免疫」は生命の長い進化の過程で得た生態防衛機構であり、極めて特異性が高いものです。また本来、生態に備わった生理反応ですから、その治療への応用は生命活動の理にかなったものであると信じています。一方で、免疫機構は極めて複雑なネットワークを形成し、未開な部分が多く、その治療への応用は「諸刃の剣」であり、多くのハードルもあります。今後も「免疫」を上手く利用した治療法の開発を行っていきたいと考えており、本セミナーでは、研究成果の発表だけではなく、免疫療法の将来についても討論できればと考えています。

(共催：日光ケミカルズ(株))

ランチョンセミナー 3-3

機能性添加剤の合理的選択による製剤設計の克服と製法の課題

Overcoming Formulation and Process Challenges by Rational Selection of Functional Excipients

○Vivian Yunxia Bi¹, Yuji Shimizu², Koji Yamamoto², Thomas Durig¹

¹Ashland Specialty Ingredients G.P., ²Ashland Japan Ltd.

Pharmaceutical researchers are constantly facing new challenges in formulation and process development. Such challenges are typically associated with the solubility, permeability, stability and/or processability of active pharmaceutical ingredients (APIs). In the past two to three decades, with an emphasis on patient-centric medications, dosage forms tailored to offer better patient compliance have added additional complexity to formulation and process design. All drug delivery systems and manufacturing processes need to be enabled by the right pharmaceutical excipients, thus the rational selection of excipients is of critical importance to the success of the formulation and the process. In this presentation, following a brief overview of the most commonly used formulation technologies, case studies will be reviewed to illustrate how excipients can be rationally selected and designed to assist with formulation and process development.

1. PolyplasdoneTM crospovidone disintegration mechanism and its application in orally disintegrating tablets (ODTs)

Compared with other superdisintegrants, crospovidone can develop high disintegration forces while absorbing minimal amounts of water. This feature makes crospovidone the ideal disintegrant for ODT formulations since only a small amount of saliva is present in the oral cavity. When used in combination with different binders, PolyplasdoneTM crospovidone provided the shortest disintegration times and highest force development in tablets with water insoluble binders.

2. PlasdoneTM S-630 Ultra copovidone designed for amorphous solid dispersion using hot melt extrusion (HME)

Copovidone is the most commonly used solid dispersion carrier suitable for HME to enhance the bioavailability of APIs. A newly designed grade of copovidone, PlasdoneTM S-630 Ultra c, exhibits both superior processability and stability as compared with the standard grade of copovidone. This excipient is better suited for HME and is an ideal excipient choice for oxidation and thermal labile APIs.

3. Bioavailability enhancement using CavamaxTM, CavasolTM and CavitronTM cyclodextrins

Inclusion complex formation of a hydrophobic guest with a cyclodextrin in water results in a modification of the properties of the guest by those of the cyclodextrin. Broad applications, such as solubilization, taste/odor masking and stabilization, can be achieved via scientific understanding of these versatile excipients.

(共催：アシュランド・ジャパン(株))

ランチオンセミナー 3-4

漏れ試験の指標を用いた医薬品包装の完全性評価とエアリークテスト装置

樋口 泰彦

株式会社フクダ 医薬品等包装向けプロジェクト

Pharmaceutical Package Integrity Evaluation and Air Leak Test Systems based on an evaluation index of leak test

Yasuhiko Higuchi

FUKUDA CO., LTD.

1.はじめに

株式会社フクダは、検査装置メーカーとしての実績を活かし、製薬会社様の漏れ試験における課題解決のため、医薬品包装の完全性評価の手法とエアリークテスト装置のご提案をしています。今回の講演では、医薬品包装の完全性評価に触れながら、「漏れ試験技術」を導入・適用するための条件や考え方、最新情報を解説します。

講演のポイント

- ◆ 薬局方改正と完全性評価 「無菌医薬品包装の完全性評価」と漏れ試験の関係を解説
 - ◆ 最大許容漏れ限度の設定手順
 - ◆ 差圧式エアリークテスト装置開発の最新情報(ピロー包装 全数検査装置開発)
 - ◆ 漏れ試験のガイドライン確立(漏れ孔の計算式の確立、欠陥に対する漏れ量指標の構築)
- 【検査対象例】ピロー包装、ボトル、バイアル、SP包装、PTP包装、シリンジ、点眼薬容器など
【使用場所例】製造インライン・オフライン、CMC研究室、品質管理試験室など
※包装設計段階、技術移転・商用生産段階、安定性試験段階などでの活用が期待されます。

2.薬局方と医薬包装の完全性評価(定性的試験から定量的試験へ)

米国ではUSP<1207>が2016年8月に公開され、漏れ試験技術の適用方法が具体的に示されました。「最大許容漏れ限度」という概念が導入され、数値化・定量化が求められるようになりました。日本でもこれに呼応するように第十七改正日本薬局方 第一追補・第二追補を発表し、開発や製造現場で有効な考え方や評価方法等が記載されました。2021年4月には第十八改正日本薬局方の告示が予定され、「無菌医薬品包装の完全性評価」、「無菌医薬品包装の漏れ試験法」として、参考情報に漏れ試験に関する記述がはじめて盛り込まれます。

3.フクダの取り組み・ガイドライン確立に向けて

包装の完全性は包装容器の最も基本的な機能であり、漏れ(リーク)が発生するようでは包装の役割を満足しているとは言えません。フクダでは産学官の関係者と連携しながら、完全性評価のガイドラインとなる指標をまとめ、判定基準・設定手順の体系化を進めています。2019年10月に学会発表した「漏れ孔と漏れ量・漏れ孔とガス拡散」の関係について、理論的な解説や最大許容漏れ限度の設定手順を装置と合わせて紹介します。

(共催：(株)フクダ)

ランチョンセミナー 3-6

自動生産が可能な革新的高速攪拌混合造粒機“Eirich CleanLine”

○中村 俊之、○大城 啓維

日本アイリッヒ株式会社 Sales Unit Process Group

Innovative high-speed agitated mixing granulator “Eirich Cleanline” capable of automatic production

○Toshiyuki Nakamura, ○Kai Oshiro

NIPPON EIRICH CO., LTD Sales Unit Process Group

このランチョンセミナーでは、自動生産が可能な革新的高速攪拌混合造粒機“Eirich CleanLine”と、本機を用いた標準処方系原料の処理事例を紹介する。

Eirich CleanLineは、ユニークな機構を3つ搭載している。(図1) まず混合パンと呼ばれる回転式攪拌容器によって、連続的かつ効率的に原料を移動させることが可能である。さらに混合パン内に固定されたツールセットによって、混合パン内の側面と底面の原料付着を掻き取ることが可能である。加えて、混合パン上蓋(クロスヘッド)には逆噴射ノズル(図2)を設けており、クロスヘッド接原料部への付着も除去することが可能である。これらの機構により、清掃による中断を一切挟まずに顆粒を作製することができる。これらの特長を活かすことで、攪拌造粒品の自動生産が可能な攪拌造粒機となっている。

次に標準処方系原料を使用して、(1)湿式造粒、(2)湿式整粒、(3)乾燥、(4)乾式整粒の4工程を検証したので紹介する。結論から示すと、本機を用いて作製した顆粒は(2)湿式整粒工程を経ることなく、打錠用顆粒を作製することが可能であることを見出した。すなわち、(1)湿式造粒後に(3)乾燥することが可能である。理由として、本機は高速で回転するロータ工具が装着されており、その機構によって原料に強いせん断力が生じる。その結果、一般的な高速攪拌造粒機で作製された顆粒よりも粗大粒子を著しく低減できるためである。

昨今、直接打錠法を用いた検討が盛んに行われている一方で、直接打錠法を適応し易い、易溶性薬物やハンドリング性の良い薬物のノミネーションは減少しており、原薬物性の改質が必要な薬物が多く取り扱われる時代である。そのような背景の中、原薬改質の選択肢の一つである高速攪拌造粒法は、流動層造粒法と比較して低コストで薬物の高含有化が可能である。また乾式造粒法と比較しても、打錠時の結合力が高く、成形物排出性に優れた顆粒を作製することが可能な造粒法であることから、今一度、従来の高速攪拌造粒機の常識を覆したEirich CleanLineで湿式造粒法を検討していただきたい。研究機として有効容量1L用のEL1-INOX型や5L用のC5型、さらに40L用のC40型を2019年に上市し、GMP機器として医薬品メーカーへの導入も達成した。時代に合わせて進化し続けるEirich CleanLineをお試しいただければ幸いである。

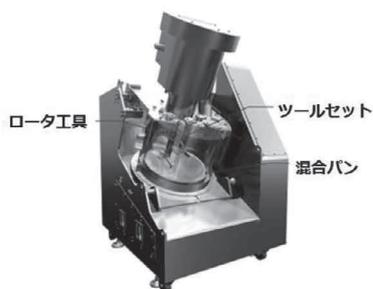


図1 C40型内部構造 (GMP対応機)

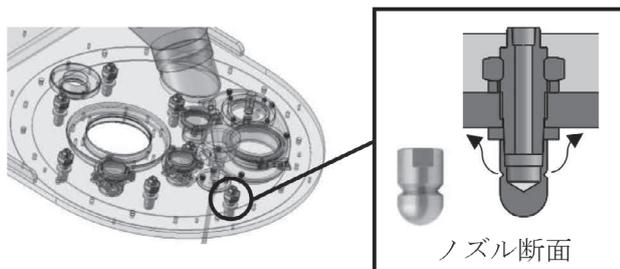


図2 逆噴射ノズル

(共催：日本アイリッヒ(株))

● 一般演題(口演) ●

5月14日(木)

第4会場 1-4-01~1-4-24

第5会場 1-5-01~1-5-20

第6会場 1-6-01~1-6-24

1-4-01*

BIND法による滑沢剤が臼内壁の粉末付着性に与える影響の評価

○齋藤 慎一¹、長村 崇史¹、山下 計成¹、谷野 忠嗣¹、尾上 誠良²

¹沢井製薬株式会社、²静岡県立大学 薬剤学分野

Evaluation for the effect of lubricants on powder adhesion to the die wall with use of the surface replication method

○Shinichi Saito¹, Takashi Osamura¹, Kazunari Yamashita¹, Tadatsugu Tanino¹, Satomi Onoue²

¹Sawai Pharmaceutical Co., Ltd, ²University of Shizuoka

【目的】打錠障害の1種であるバインディングは、打錠用臼内壁の粉末付着によって錠剤側面が傷つく現象である。滑沢剤は打錠用粉末が有する付着力や、錠剤と臼壁間の摩擦力を緩和する。本検討では、様々な滑沢剤が臼内壁の粉末付着性に与える影響を定性的・定量的に評価し、臼内壁粉末付着性の評価及び予測を行った。【方法】モデル薬物としてラロキシフェン塩酸塩を、賦形剤として直打用乳糖、結合剤としてポリビニルピロリドン、滑沢剤には、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム (SSF)、ステアリン酸カルシウム (Ca-St)、もしくは、ステアリン酸マグネシウム (Mg-St) の4種を用い、直接打錠用粉末を調製した。臼内壁粉末付着性の評価として、臼内壁粉末付着評価法であるBIND (*B*inding *I*dentification for *N*et *D*etriment) 法(※)を用いた。

(※)：臼穴にシリコン剤を注入し、臼内壁の粉末付着状態を転写した複製を作製後、顕微鏡で観察する。画像解析ソフトにて二値化し、測定領域における粉末付着の占める割合を解析する。

【結果・考察】種々の滑沢剤を含む処方での臼内壁粉末付着は、「滑沢剤なし、ステアリン酸、SSF、Ca-St、Mg-St」の順に軽減した。臼内壁の粉末付着が最も軽減したMg-Stの濃度違いである打錠用粉末を調製し、それぞれの臼内壁粉末付着性から予測式を構築したところ、興味深い結果を得たので併せて紹介する。本結果より、BIND法は様々な滑沢剤が臼内壁付着性に与える影響を定量的に評価でき、長時間打錠時にバインディングが発生する有無を少ない打錠数で予測できる可能性が示された。

1-4-02*

Kohonenの自己組織化マップを利用した直打用D-マンニトールの粉体物性評価および錠剤物性への影響

○浦田 愛理¹、岡田 康太郎¹、林 祥弘²、熊田 俊吾²、大貫 義則¹

¹富山大学 薬学部 製剤設計学講座、²日医工

Characterization of powder-properties of mannitol and its contribution to tablet properties using a Kohonen self-organizing map

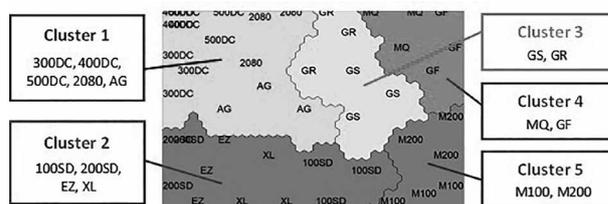
○Eri Urata¹, Kotaro Okada¹, Yoshihiro Hayashi², Shungo Kumada², Yoshinori Onuki¹

¹laboratory of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.

【目的】D-マンニトールは口腔内崩壊錠の賦形剤などとして広く活用される添加剤である。今日使用されるD-マンニトールには粉体物性の異なる数多くのグレードがあり、それらの粉体物性を深く理解することは錠剤の処方設計において極めて重要である。本研究では直打用D-マンニトール15グレードを試料とし、それらの粉体物性の特徴をKohonenの自己組織化マップ (SOM) によって明らかにした。さらに、それらの粉体物性が錠剤物性に与える影響を詳細に評価した。

【方法】直打用D-マンニトール (15グレード) の粉体物性 (ゆるみかさ密度、圧縮性指数、安息角、粒子径、比表面積ほか) を測定し、SOMによってそれらのデータ解析を行った。併せて、各マンニトールを配合したプラセボ錠を調製し、それらの錠剤物性 (崩壊時間、摩損度、引張強度) を測定した後、多変量解析 (Lasso回帰) を行うことで粉体物性の錠剤物性への寄与を評価した。

【結果および考察】SOMクラスタリングの結果、15グレードのD-マンニトールは、粉体物性の類似度に応じて5つのクラスターに分類された。さらに、SOMプロファイル分析によって各クラスターの特徴が明確になった。続いて、Lasso回帰により、D-マンニトールの粉体物性による錠剤物性への影響が明らかになった。以上から、錠剤の処方設計に有益なD-マンニトールに関する重要知見が得られた。



SOM clusters of different mannitol grades

1-4-03

非加熱式3Dプリンターを用いた混練物によるOD錠の設計と評価

○大泉 風沙、服部 祐介、大塚 誠

武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室

Design and investigation of orally disintegration tablets using mushed materials by non-thermal 3D printer

○Nagisa Oizumi, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

Faculty of Pharmacy, Musashino University

目的 小児医療や個別化医療に対応し投与量を柔軟に調整可能な錠剤成形方法として、3Dプリンター (3DP) を用いた錠剤成形法が注目されている。プリンター技術は用法用量が多種にわたり、少量生産が必要な院内製剤の調製に向いている。しかし、汎用的な3DPは加熱溶融式がほとんどであり、有効成分が熱によって分解する可能性があるため、安全性や品質管理の面で実用化は難しい。そこで本研究では、混練物を押し出して成形する非加熱式3DPを開発し、一般的な賦形剤と崩壊剤、結合剤のみで錠剤形成を試みた。今回は得られた錠剤の質量制御と含量均一性、硬度、溶出について評価を行った。

方法 賦形剤として、マンニトール 16.5g (82.5%, Merck)、崩壊剤としてクロスカルメロースNa 2.0 g (10%, 旭化成)、結合剤として、HPC 0.50 g (2.5%, 日本曹達)、テオフィリン 1.0 g (5%, 静岡 カフェイン)を混合し、精製水を加え混練物を生成した。その際、3Dプリント可能な精製水の添加量について検討を行った。シリンジに混練物を入れ、エアコンプレッサーを用いてニードル(1.06,0.66φmm)から、約0.6 MPaで押し出し、CADデータに基づいた錠剤の3Dプリントを行った。錠剤は厚み2mmを一定とし、直径6,8,10mmの三種類にて設計した。プリント後錠剤は室温にて一晩乾燥し、直径・厚み・質量測定後、X線CT、溶出の測定を行った。

結果・考察 混練物を使用しているため、試料は均一であると仮定し、質量偏差試験による均一性評価を行った。質量偏差試験による判定値の評価は全て15%以下で適合した。設定の直径と実際の直径の相関係数は0.975であった。溶出結果より速い溶出を確認したためOD錠の設計が可能であると考えられる。

1-4-04*

Evaluation of dry powder inhaler formulations with enhanced extra-fine particle fraction using phytoglycogen as an excipient for adhesive mixtures

○謝 晉頤、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一

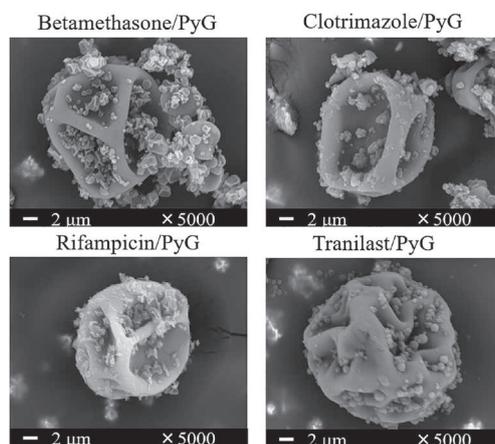
大阪薬科大学大学院 薬学研究科 製剤設計学研究室

Evaluation of dry powder inhaler formulations with enhanced extra-fine particle fraction using phytoglycogen as an excipient for adhesive mixtures

○Jun Yee Tse, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Graduate School of Pharmacy, Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Extra-fine particle fraction (eFPF) is a metric to evaluate the proportion of particles that had particle size fewer than 2 μm. From the pulmonary delivery aspect, dry powder inhaler formulations with high eFPF have a higher chance to be delivered to the small airways, which is advantageous for some antibacterial drugs. Spray-dried particles that prepared by water/ethanol (50/50) solvent with phytoglycogen, a polysaccharide derived from glucose, could achieve an enhanced eFPF comparing to that prepared by solvent with less ethanol concentration. The morphology of the kind of particles has similarities to those prepared by the conventional carrier method, in a manner of small particles being included in hollows of large particles. The current study focused on the characterization and the application of the eFPF-enhanced particles for dry powder inhaler formulations. The physical properties of the spray-dried particles were evaluated. The cytotoxicity of phytoglycogen in A549 cells was also evaluated. The results could inspire the preparation of dry powder inhaler formulation. The potential of phytoglycogen to be adopted as a spray-drying excipient was also revealed.



SEM images of spray-dried particles of betamethasone, clotrimazole, rifampicin, or tranilast with phytoglycogen prepared with water/ethanol (50/50) solvent.

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-4-05*

固体分散体組成が水分散時のprobucol非晶質ナノ粒子のサイズに及ぼす影響

○趙 芝菁、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 solid dispersion composition on particle size of probucol amorphous nanoparticle after aqueous dispersion

○Zhijing Zhao, Keisuke Ueda, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

【目的】本研究では、薬物/ポリマー/界面活性剤3成分非晶質固体分散体 (SD) 調製の組成が薬物非晶質ナノ粒子の粒子サイズに及ぼす影響を解明することを目的としている。

【実験】Probucol (PBC)、hypromellose (HPMC) 及びsodium dodecyl sulfate (SDS)を用い、質量比 1:0.3~4:0.3~2 で有機溶媒に溶解させ、噴霧乾燥法により各SDを調製した。

【結果・考察】各SDについての固体¹³C NMR測定結果より、HPMCの質量比が低くなるにつれて、PBCとHPMCの混合性が低下し、PBC-richドメインが大きくなることが示された。各SDを精製水又はHPMC/SDS溶液に加え、SD懸濁液を調製した。いずれのSD懸濁液の体積平均粒径(MV)も、SD中のHPMC及びSDSの質量比が高いほど小さくなった。しかし、HPMC/SDS溶液に分散した場合は、精製水に分散した場合と比較してMVが顕著に減少した。極低温透過型電子顕微鏡測定の結果、精製水に分散したSD懸濁液では数100 nmの凝集構造が観察された。一方、HPMC/SDSに分散したSD懸濁液では、約50 nmの球状な非晶質PBCナノ粒子が観察された。以上の結果から、SD中のHPMC及びSDSがPBC非晶質ナノ粒子のサイズに及ぼす影響について考察した。SD中のPBC-richドメインが水中に分散し、PBC非晶質ナノ粒子が形成される。そのため、HPMCの質量比増加に伴うSD中のPBC-richドメインのサイズ減少が、PBC非晶質ナノ粒子のサイズ減少に寄与したと考察した。一方、SDSはSD中のPBC-richドメインサイズに影響しないものの、水分散時に水がSD中に浸入する際の相分離に伴うPBC-richドメインサイズの成長を抑制する。そのため、SDSの質量比増大により、PBC非晶質ナノ粒子のサイズが減少したと考察した。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-4-06*

高速攪拌造粒機によるバインダーレス・乾式レイヤリング造粒法の開発

○加藤 瑞基、近藤 啓太、丹羽 敏幸
名城大学 薬学部

Development of binderless-and solventless-layering technique using a high shear mixer

○Mizuki Kato, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa
Faculty of Pharmacy, Meijo University

【目的】薬物球形粒子は、一般に流動層装置で賦形剤などの担体粒子に薬物溶液あるいは懸濁液をスプレーすることで製する。最近では、溶媒を使用しない乾式製造プロセスが注目され、処理時間の短縮化やエネルギー消費の削減により生産コストを抑えることができる。本研究では、高速攪拌造粒機を用いた担体球形粒子と薬物結晶の機械的攪拌処理による乾式レイヤリング造粒法を検討した。

【方法】モデル薬物にはアセトアミノフェン(AAP)(東京化成)、核粒子には結晶セルロース球形粒(MCCS)(セルフシアCP-203、旭化成)を用いた。高速攪拌造粒機(MM-10、岡田精工)にAAP20gおよびMCCS200gを仕込み、機械的攪拌処理(10, 20, 30分間)を行った。得られた処理粒子について走査型電子顕微鏡(SEM)による粒子形態の観察の他、粒度分布測定、AAP含量を測定した。このときのAAP含量(実測値)に対するAAP仕込量の割合をAAP被覆率とした。

【結果・考察】30分間処理した粒子にはMCCSと同様の球形粒子が確認されたが、板状のAAP結晶は見られなかった。表面状態を観察すると、MCCS粒子表面には見られない微細な粒子が積層していた。また処理によりAAP結晶の粒度分布が消失しており、処理粒子はMCCSと同様の単峰性粒度分布を示した。これらの結果から、機械的攪拌処理によりMCCSがボールミルのようにAAP結晶を粉碎し、MCCS表面に微細化されたAAPが固着したと考えられる。最終的に処理時間30分では処理前と比べて粒子径は約10 μ m大きくなり、AAP被覆率は80%以上になった。よって処理が進むにつれレイヤリングが進行することが確認された。以上の結果より高速攪拌造粒機を用いた乾式レイヤリング造粒に成功した。

1-4-07*

凍結乾燥を基盤とするmRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の創成

○萩原 伸哉¹、田中 浩揮¹、白根 大貴¹、高田 奈依¹、櫻井 遊¹、玉川 晋也²、
中井 悠太²、丹下 耕太²、秋田 英万¹

¹千葉大学大学院 薬学研究院、²日油株式会社 DDS研究所

The creation of Ready-to-Use formulation, mRNA encapsulated lipid nano particle, based on lyophilization

○Shinya Hagiwara¹, Hiroki Tanaka¹, Daiki Shirane¹, Nae Takata¹, Yu Sakurai¹,
Shinya Tamagawa², Yuuta Nakai², Kouta Tange², Hidetaka Akita¹

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²DDS Research Laboratory, DDS Development Division, NOF CORPORATION

mRNAはその設計の容易さやゲノム挿入の危険がないことから治療用核酸として有望である一方、生体内安定性が低く単独では細胞への送達効率が低い欠点を持つ。そのため、mRNAを生体内環境から保護し、効率的に細胞送達可能な脂質ナノ粒子を用いたmRNA送達技術が開発されてきた。我々は、核酸送達キャリアとしてpH応答性脂質材料であるssPalmを開発し、mRNA送達用キャリアとしての応用を試みてきた。

脂質ナノ粒子を用いたmRNA創薬研究における参入障壁の一つとして、均質な脂質ナノ粒子を作成するための技術面や設備面において汎用性が低いという点が挙げられる。誰もが容易に均質な脂質ナノ粒子を作成可能な製剤が開発できれば、治療戦略のproof-of-conceptの確認が容易となり、mRNA創薬研究が加速することが考えられる。そこで本研究では、使用者の使いやすさを限りなく追求したssPalm脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤を創成することとした。

Ready-to-Use製剤のコンセプトは「核酸未封入粒子の凍結乾燥体であり、mRNAで水和するのみで使用できること」とし検討を進めた。mRNAの封入率を向上させる条件、封入されたmRNAのin vitroにおける活性、組成を実験計画法により推定した。最適化された条件において従来法との活性の比較をおこなった。その結果、最適化されたReady-to-Use製剤の活性は従来法と同等であることが示された。以上より、水和の一工程のみでmRNAを封入可能なssPalm脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤を創成した。

1-4-08*

ナノ粒子化技術を用いたアプレピタントカプセルの製剤設計

○古田 秀明、及川 倫徳、中川 知哉、野沢 健児、柳 敏宏
沢井製薬株式会社

Formulation Development of Aprepitant Capsules Applying the Nanoparticle Technology

○Hideaki Furuta, Michinori Oikawa, Tomoya Nakagawa, Kenji Nozawa, Toshihiro Yanagi
Sawai Pharmaceutical Co., Ltd

アプレピタントは抗悪性腫瘍剤の投与に伴う悪心等を抑制する薬物である。原薬結晶は難溶解性であり、生体内での吸収性向上のためにナノ粒子化した製剤がイメンドカプセル[®]として市販されている。我々はアプレピタントカプセルのジェネリック医薬品を開発するにあたり、恒常生産可能なナノ粒子化処方確立するとともに服用性向上を期待したカプセルサイズの小型化を製剤設計のポイントに掲げ検討を行った。

【ナノ結晶製剤の処方最適化】一般的にナノ粒子は、ビーズミルを用いた湿式粉碎方式により得ることができる。この場合、ナノ粒子はファンデルワールス力や静電的相互作用により凝集し易いため、界面活性剤や高分子添加剤を湿式粉碎液中に配合し、分散性を維持する必要がある。我々はこれらの添加剤の種類および配合量についてスクリーニングを実施し最適化することにより、粉碎液中でナノ粒子の単峰性の分散状態を維持できる処方確立した。これにより、恒常生産における原薬粉碎工程の頑健性を高めることができた。

【カプセルサイズ小型化】核粒子のサイズおよび白糖の配合量を最適化し、カプセル内容物顆粒の直径を約0.7mmとすることで、カプセルサイズの小型化を達成した。しかしながらシンク条件下での溶出挙動において市販製剤とわずかに乖離が認められた。このことがBEに影響を与えるか、市販製剤と開発品を対象に*in silico*で生体内吸収性を予測した結果、吸収性に影響を及ぼさないことが示唆された。これにより小型化の処方設計を継続し、最終的に市販製剤よりも小型化した製剤の上市に成功した。

本製品が患者の服薬アドヒアランス向上と医療費軽減の一助となることを期待したい。

1-4-09

共結晶の探索スクリーニングにおける共結晶形成識別モデルの検討

○荒居 玖志、植沢 芳広、深水 啓朗

明治薬科大学大学院 薬学研究科 創薬科学専攻 分子製剤学研究室

Cocrystal Formation Discrimination Model in Search Screening of Cocrystal

○Hisashi Arai, Yoshihiro Uesawa, Toshiro Fukami

Meiji Pharmaceutical University

【目的】近年の医薬品開発における原薬物性の改善技術として共結晶がある。共結晶の探索スクリーニングでは、多数の添加物(コフォーマー)との組み合わせについて試行されるため、得られた膨大なデータを簡便に判別できる手法が求められる。本研究では、共結晶の探索スクリーニングにおける共結晶形成識別モデルの検討を行った。

【方法】カルバマゼピン(CBZ)を原薬として選択し、20種類のコフォーマーで検討した。試料を溶媒添加共粉砕法にて調製し、それぞれ粉末X線回折(PXRD)パターン、通常(CV)および低波数(LF)領域ラマンスペクトルを取得した。各測定データについて統計解析ソフトウェア(JMP PRO12.2.0)を用いて、主成分分析ならびに判別分析を行った。

【結果及び考察】主成分分析を行った結果、PXRDパターン、CVおよびLFラマンスペクトルのいずれにおいてもスコアプロットから共結晶と混合物の分離が見られ、t検定においても共結晶群と混合物群に有意差が認められた。また得られた主成分スコアを用いて判別分析を行ったところ、LFラマンスペクトル系で、最も良好なモデルが構築された。共結晶形成による構造の変化を測定する手法としては、PXRDパターンが主として用いられるが、本法においてはLFラマンスペクトルがPXRDパターンと比較して高い共結晶形成判別能を示した。これは、LFラマンスペクトルの低次元主成分における寄与率がPXRDパターンのそれよりも高いことに起因すると考えられた。以上より、共結晶の探索を目的としたスクリーニング検討における共結晶の形成を統計的に判別可能であることが示唆された。

1-4-10

プローブ型低波数ラマン分光計を用いた攪拌造粒中における共結晶の解離モニタリング

○福井 可那子¹、鈴木 直人²、鈴木 豊史²、深水 啓朗¹

¹明治薬科大学、²日本大学 薬学部

Monitoring dissociation of cocrystals during agitation granulation by using probe-type low frequency Raman spectroscopy

○Kanakano Fukui¹, Naoto Suzuki², Toyofumi Suzuki², Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²School of Pharmacy, Nihon University

【目的】近年、医薬品の品質管理において、様々なプロセス解析技術(PAT)ツールを用いたリアルタイム分析の研究が数多く行われている。本研究では、製剤工程における原薬形態の変化を*in situ*モニタリングできる低波数(LF)ラマン分光法を用いて、cocrystal(CC)を含む製剤処方での造粒中に、崩壊剤の種類がCCの解離に及ぼす影響を評価した。

【方法】モデル薬物として3種類のアセトアミノフェンCCを用いた。CCと崩壊剤の混合物に精製水を添加し、30秒間混合した後、CCの解離状態を粉末X線回折測定で評価した。また、上記混合物に結晶セルロース及びHPCを追加して、アクリル製小型造粒機(吉原伊知郎技術士事務所)を用いて攪拌造粒した。その際プローブ型LFラマン分光計(Coherent Inc.)を造粒機の側面に装着し、非接触で経時的にスペクトルを取得した。

【結果と考察】一例として、アセトアミノフェン-シュウ酸CCと崩壊剤であるL-HPCの混合物に精製水を添加したところ、添加水量10%ではCCが一部解離し、20%では完全に解離した。このCCとL-HPC各5%を含む全量100 gの粉体試料で攪拌造粒を行い、プローブ型LFラマン分光計でモニタリングした。その結果、CCに由来する139 cm⁻¹付近の散乱ピークが精製水の添加とともに徐々に消失した。また、精製水を7.0 mL加えた時点で、原薬であるアセトアミノフェンのピークが認められたことから、CCの解離が示唆された。さらに、マレイン酸をcoformerとしたCCについても同様の結果が認められた。これらの結果より、プローブ型のLFラマン分光計を用いることにより、崩壊剤の種類によって造粒物に含まれるCCの解離挙動が異なることをオンラインで評価することができた。

1-4-11

アルテミシニンの物性改善を目的とした共結晶の探索スクリーニング

○三浦 宗一郎¹、小山 遼太郎¹、津野 直哉¹、高取 和彦¹、Titapiwatanakun Varin²、
深水 啓朗¹

¹明治薬科大学、²チュラーロンコーン大学 薬学部

Exploring Cocrystals of Artemisinin to improve its physical property

○Soichiro Miura¹, Ryotaro Koyama¹, Naoya Tsuno¹, Kazuhiko Takatori¹, Titapiwatanakun Varin²,
Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University

【目的】医薬品の共結晶は、薬効を示す原薬と添加剤など(コフォーマーと呼ばれる)からなる分子結晶であり、原薬の化学構造を修飾することなく溶解性を改善する手段として用いられている。そこで本研究では、優れた抗マラリア作用を持ちながら、難水溶性であるアルテミシニン (ART) について共結晶の探索ならびに物性評価を行った。【方法】ARTと各種コフォーマーをモル比1:1で混合し、物理的混合物 (PM) とした。微量の溶媒を添加して粉碎するLiquid Assisted Grinding (LAG) 法で各PMを処理した。各試料の結晶状態は粉末X線回折測定 (PXRD) ならびに低波数 (LF) ラマン分光法により評価した。また、LAG後に結晶状態の変化が示唆された組み合わせでは、溶媒留去 (SE) 又はスラリー攪拌 (SS) 法による調製を行い、単結晶X線構造解析 (SC-XRD) を試みた。製剤学的特性は溶出試験により評価した。【結果・考察】使用した73種類のコフォーマーのうち、3種類の組み合わせにおいて、PXRDの回折パターン及びLFラマンスペクトルがPMと比べて変化した。さらにSE又はSS法で調製した試料でも同様の変化が認められた。また、SC-XRDの結果から、ARTと2-メチルレゾルシノール (2-MRE) の系では、ARTと2-MRE分子がC=O…HO-C間で水素結合を形成するモル比2:1の共結晶であった。同様の結晶構造を有する既報のART-レゾルシノール共結晶では、溶液中でARTの準安定形に転移することで、ART単体と比較して溶解性が改善することが分かった。現在、ART-2-MRE共結晶についても検討中である。

1-4-12*

Evaluation of crystallization inhibition ability of cyclodextrins

○劉 夢遙、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

Evaluation of crystallization inhibition ability of cyclodextrins

○Mengyao Liu, Keisuke Ueda, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

[Purpose] Cyclodextrins (CD) solubilize hydrophobic drugs due to inclusion complex formation. The aim of this research is to evaluate the crystallization inhibition effect of CDs including α -CD, hydroxypropyl (HP) α -CD, di-methyl (DM) α -CD, β -CD, HP- β -CD, DM- β -CD, tri-methyl (TM) β -CD, γ -CD, and HP- γ -CD.

[Experiment] The equilibrium solubility of CLT in phosphate buffer containing CDs was determined after 2 days incubation. Nucleation induction time was determined by monitoring concentration of CLT-supersaturated solution. The molecular state of supersaturated CLT and TM- β -CD was evaluated by ¹H NMR.

[Results & discussion] The equilibrium solubility of CLT was higher in DM- α -CD, β -CD, HP- β -CD, DM- β -CD and TM- β -CD solutions, showed stronger solubilization ability of these CDs. From the determined nucleation induction time, methylated CDs effectively maintained CLT supersaturation and exhibited strong crystallization inhibition ability. From ¹H NMR spectra, the peaks of CLT were split and downfield shifted while the methoxy groups of TM- β -CD showed distinct upfield-shift. The interaction between CLT and methoxy groups of CDs could contribute to inhibition of the CLT crystallization.

1-4-13

経口ゼリー剤からの薬物の消化管吸収に関する研究

○出石 陽希¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、中村 淳子²、垣野 由佳理²、
菱川 慶裕²、山下 伸二¹

¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²大蔵製薬株式会社 研究開発部

Study of gastrointestinal drug absorption from oral jelly formulation

○Haruki Izushi¹, Keiko Minami¹, Haruki Higashino¹, Makoto Kataoka¹, Junko Nakamura²,
Yukari Kakino², Yoshihiro Hishikawa², Shinji Yamashita¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²R&D Department of Pharmaceuticals, Ohkura Pharmaceutical Co., Ltd.

【目的】経口ゼリー剤の多くは、高齢者など嚥下能力が低い患者の固形医薬品の服用性を改善する目的で利用される。一方、ゼリー剤は薬物溶液を容易に半固形状に成型出来るため、飲みやすさ以外にも製剤としての利用価値が考えられるものの、ゼリー剤からの薬物吸収に関する知見は少ない。そこで本研究では、消化管内でのゼリー剤の挙動、薬物の放出および吸収性について種々の検討を行った。【方法】ゼリー基剤としてカンテン、ペクチン、ゼラチンを用い、それぞれアンチピリン (ANT)、メトプロロール (MET)、アテノロール (ATE) の3剤を封入したゼリー剤を調製した。各ゼリー剤からの薬物溶出性をJP1、JP2液中で評価した。また、ラット十二指腸にゼリー剤を投与し、薬物の吸収に及ぼす基剤の種類・濃度の影響を評価した。【結果・考察】カンテンは水に不溶で、JP1、2両液中ともに60分後においてもゼリー剤としての形状が保持されていた。各薬物はゼリー中を拡散することによって溶出し、JP2では60分ではほぼ80%が溶出したのに対し、JP1ではMET、ATEの溶出率がJP2に比べて有意に低下した。また、溶出速度はカンテン濃度に依存しなかったが、ゼリーをクラッシュした場合には初期の溶出が速くなった。ペクチンは酸性のJP1中では水に不溶であったものの、JP2液中では30分までにほぼ完全に溶解し、薬物が溶出した。各薬物をラット小腸にカンテンゼリーとして投与した場合の吸収率は、ANTでは水溶液投与と差がなかったものの、MET、ATEでは水溶液の75%、44%程度であった。以上、ゼリー基剤の種類や溶液pHによって、ゼリー剤からの薬物吸収挙動が変化する可能性が示唆された。

1-4-14*

ゼリーを基剤とした新たな舌下適用製剤 (舌下ゼリー剤) の開発

○小林 政太¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、中村 淳子²、垣野 由佳理²、
菱川 慶裕²、山下 伸二¹

¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²大蔵製薬株式会社 研究開発部

Development of a jelly-based sublingual dosage formulation (sublingual jelly)

○Shota Kobayashi¹, Keiko Minami¹, Haruki Higashino¹, Makoto Kataoka¹, Junko Nakamura²,
Yukari Kakino², Yoshihiro Hishikawa², Shinji Yamashita¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Ohkura Pharmaceutical Co. Ltd.

【目的】舌下には大静脈に直結する舌静脈が薄い粘膜を介して存在し、薬物の吸収・全身移行は極めて速い。また、薬物分解酵素がほとんど存在せず、吸収後の肝初回通過効果を受けないなど、舌下への薬物投与は多くの利点を有している。しかし、臨床的に用いられる舌下剤の種類は少なく、その理由として、舌下に適用された製剤・薬物は唾液によって速やかに拡散するため、速放性でかつ速やかに吸収される薬物でなければ適用が難しいことが挙げられる。本研究では、違和感なく一定時間舌下に薬物を適用出来る製剤として、ゼリーを基剤とした新たな舌下投与製剤の開発を試みた。【方法】舌下ゼリー剤からの薬物吸収性を検討するためのラット *in vivo* 試験法として、薬物を一定量含有させた板状のゼリー剤 (5 mm x 3 mm x 2 mm) を舌下に適用した後、頸動脈より採血を行い血中濃度を測定した。今回、ゼリー基剤としてカンテン及びペクチンを、モデル薬物としてアンチピリン (ANT)、プロプラノロール (PRP)、アテノロール (ATE) を用いた。【結果・考察】今回作成したゼリー剤 (カンテン、0.5%w/v) は、麻酔下、ラット舌下に容易に適用可能で、2時間まで安定に舌下に存在した。舌下からのANTの吸収率 (BA) は55%、PRPは82%程度であり、PRPでは初回通過代謝を受けなかったためBAが極めて高くなったと考えられた。またいずれも吸収は60分以上持続していた。一方、ATEのBAは6.4%と低く、舌下からの吸収は膜透過性に大きく依存することが明らかとなった。今後、様々な薬物の舌下ゼリー剤を作成し、その有用性を検討する予定である。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-4-15*

優れた嚥下性能と含量均一性を有する小児用キセロゲル小球製剤の設計

○澤田 真侑、浅井 藍人、近藤 啓太、丹羽 敏幸

名城大学 薬学部

Design of pediatric xerogel pill with excellent swallowing performance and content uniformity

○Mayu Sawada, Rando Asai, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa

Faculty of Pharmacy, Meijo University

【目的】嚥下機能が低下した小児・高齢患者へ投薬するため、医薬品剤形に嚥下補助機能を付与したゲル化製剤の開発を企図し、薬物を含む内核をゲル化剤で被覆した小球丸剤の開発に取り組んできた。本剤は服用時に唾液でゲル化するキセロゲル(固形剤)で、1回用量が複数の小球に含有された計数製剤であるため、体重に応じた用量調節が可能となる。これまでに直径5～6mmの薬物含有小球製剤を調製する手法を構築した。本研究では多ユニット製剤としての機能を付与することを目指し、1ユニット(1球)あたりの薬物負荷量の調整や含量均一性の担保のための調製法の改良について検討した。

【方法】モデル薬物(FXF)を湿式ビーズ法にて粉碎したナノ懸濁液を中心液(内相)とし、ゲル化剤溶液を外周液(外相)としてカプセル化装置の同心円ノズルを通して液体窒素中に滴下し、回収した凍結粒子を凍結乾燥させて固形小球を得た。内・外相液中の薬物・ゲル化剤濃度や滴下ノズルへの送液速度を調節し、薬物含量やゲル化剤含量の異なる小球を調製した。小球中のFXF量をHPLCで定量した。嚥下性の評価には2軸式クリープメータ(山電)にて荷重下での横方向のせん断摩擦力を測定した。

【結果・考察】内相の薬物濃度等を調整することで、1球あたり最大10 mgほどのFXFを負荷することができた。小球あたりの薬物量のバラツキは認められるものの、滴下速度等の調整により許容できる範囲まで低減することができた。また、ゲル化剤として多糖類を用いることで、せん断摩擦力が有意に低下し、高い嚥下性能を付与することができることが示唆された。発表では、ゲル化剤の違いによる滑り挙動や付着性の違いについても報告する。

1-4-16*

スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合グミ製剤の処方検討

○豊田 遼、田中 紫茉莉、原 樹、水野 渚、柏倉 康治、内田 信也、並木 徳之

静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野

Formulation study on gummi drug containing sulfamethoxazole/trimethoprim

○Ryo Toyota, Shimako Tanaka, Itsuki Hara, Nagisa Mizuno, Yasuharu Kashiwagura, Shinya Uchida, Noriyuki Namiki

Department of Pharmacy Practice & Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】グミ製剤は、糖質にゼラチンを加えたグミベースに薬物を添加し、冷却固化した乾燥ゼリー製剤である。スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤(ST合剤)は、強い苦味を有する抗菌薬であり、グミ製剤とする際にはココアパウダー(CP)等の官能的マスキング剤の添加が検討される。しかし薬物や官能的マスキング剤の添加によりグミの物性が変化する可能性がある。そこで本研究では、服用性に優れる物性を有するST合剤含有グミ製剤(ST-G)の開発を目指し、処方検討を行った。

【方法】グミ製剤の基本組成であるゼラチン(3.5-14%)、水(15-35%)及び糖質(51-81.5%)の比率が異なる11処方プラセボグミ製剤(NP-G)を調製した。NP-Gに、CPを10%添加したCP-G、CPを10%とST合剤の錠剤粉砕物を5.5%(167 mg)添加したST-Gの3種類(計33処方)のグミ製剤(3.5 g/個)を調製し、水分活性値及び針入度を測定した。また、健康成人14-15名(21-26歳)を対象にvisual analog scale(VAS、最も良いを100)を用いて各グミ製剤の触感について評価を行った。

【結果・考察】

NP-GにCP及びST合剤の錠剤粉砕物を添加することにより針入度及び触感のVAS値の低下が認められた。またST-Gにおいて、ゼラチン含有率の増加に伴い針入度が低下し、水分含有率の増加に伴い水分活性値が増加する傾向が認められた。さらに、ST-Gのゼラチン9.5%、水35%、糖質55.5%の処方において触感のVAS値が最も高値(60)となり、その針入度は7.59 mm、水分活性値は0.58であった。以上より、CP及びST合剤の添加がグミ製剤の物性に影響を与えることが明らかとなった。さらに、優れた触感及び物性を有するST-Gを調製できた。

1-4-17*

弾性ネットを用いた造粒スケール非依存的な顆粒物性-錠剤物性相関モデルの構築

○野口 美穂¹、林 祥弘²、熊田 俊吾²、岡田 康太郎¹、大貫 義則¹

¹富山大学 薬学部 製剤設計学講座、²日医工

Construction of granule properties-tablet properties correlation model independent from granulation scale using elastic net

○Miho Noguchi¹, Yoshihiro Hayashi², Shungo Kumada², Kotaro Okada¹, Yoshinori Onuki¹

¹Laboratory of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.

【目的】顆粒物性-錠剤物性相関モデルを構築することは、両者の関連性を定量的に評価するために重要である。しかしながら、顆粒物性は多次元的特性であり様々な物性が複雑に錠剤物性に影響するため、相関モデルを構築する際には重要な顆粒物性の取舍選択が必要となる。本研究では正規化した回帰分析の1つであり、変数選択を行える弾性ネットに着目し、顆粒物性-錠剤物性相関モデルの構築を試みた。そして、構築した相関モデルが異なるスケールにも活用できるかを評価した。

【方法】湿式顆粒圧縮法における5種類の製造工程パラメータを一部実施要因計画に割り付け、中心点を加えた19種類の錠剤を調製した。なお、顆粒の調製はスケールが異なる2種類の攪拌造粒機で実施した。顆粒物性として粒度分布、かさ密度、水分含量、表面自由エネルギー、弾性回復率、ヘッケルパラメータを測定し、錠剤物性として引張強度および崩壊時間を測定した。小スケールおよび大スケールのデータをそれぞれ学習セットおよびテストセットとし、弾性ネットにより顆粒物性-錠剤物性相関モデルを構築した。

【結果・考察】いずれの場合においてもモデルの予測誤差は低く、顆粒物性から引張強度および崩壊時間が良好に予測できた。すなわち、小スケールのデータに基づいて構築した相関モデルは、大スケールの錠剤物性予測に活用できることが示された。また、構築したモデルを確認した結果、いくつかの回帰係数は0を示し重要な顆粒物性を抽出できた。以上の結果より、弾性ネットはスケールに依存しない顆粒物性-錠剤物性相関モデルを構築する上で有用な手法であることが示された。

1-4-18*

分子動力学計算を用いたカルバマゼピン/ポリビニルピロリドン固体分散体における混和の均一性予測と相互作用エネルギー解析

○佐藤 佑悟¹、馬 梟寒²、奥脇 弘次³、古石 誉之¹、東 顕二郎²、福澤 薫¹、
米持 悦生¹

¹星薬科大学、²千葉大学大学院、³立教大学

Prediction of homogeneity of miscibility and analysis of interaction energy in carbamazepine / polyvinylpyrrolidone solid dispersion using molecular dynamics

○Hugo Sato¹, Xiaohan Ma², Koji Okuwaki³, Takayuki Furuishi¹, Kenjirou Higashi²,
Kaori Fukuzawa¹, Etsuo Yonemochi¹

¹Hoshi University, ²Chiba University, ³Rikkyo University

【目的】固体分散体 (ASD) は薬物が担体分子中に均一に混和していることが不可欠であり、不均一に分散した薬物は相分離や核形成を生じ安定性を損なう。この不均一性を実験的に確認することは可能だが、薬物量上限などの理論的な理解には至っていない。本研究では均一/不均一の間に生じる分子レベルの差異を明らかにするために、分子動力学 (MD) 法を用いてポリビニルピロリドン (PVP) 中に分散したカルバマゼピン (CBZ) の分子状態のシミュレーションを行った。

【方法】CBZ/PVP混合比の異なる系に対しMMFF94x力場を適用したMD計算を行い、結果構造からCBZの分子状態を比較した。無作為に配置した二成分系を571 Kに昇温し、3 K/nsの冷却速度で298 Kまで冷却することでASD構造を作製した。得られた構造についてフラグメント分子軌道法を用いて分子間の安定化に寄与する相互作用エネルギーを解析した。

【結果】冷却後のASD構造中の各CBZアミド基に対するPVPカルボニル基の動径分布を算出すると、複数のCBZについて3Å付近に鋭いピークを確認できた。これを静電相互作用による相溶としたところ、CBZ/PVP=30/70以下の混合比では全体の8割近くのCBZが相溶していたが、40/60以上では5割以下に減少し、均一性が損なわれた。前述のピークが確認されなかったCBZは、40/60では周辺CBZから受ける安定化エネルギーが、周辺PVPから受ける安定化エネルギーより10 kcal/mol程度強く、その差はCBZ含量に伴い線形的に増加した。以上より、シミュレーションによってPVP中に均一に混和できるCBZ割合上限は40/60付近にあることが予測でき、それ以上ではCBZ同士が強く相互作用し相分離や核形成を生じる可能性が高いことが示唆された。

1-4-19*

ジソピラミド-フタル酸塩の結晶構造予測

○岡本 有史¹、奥脇 弘次²、古石 誉之¹、福澤 薫¹、米持 悦生¹

¹星薬科大学、²立教大学

Crystal structure prediction of Disopyramide-Phthalate

○Yushi Okamoto¹, Koji Okuwaki², Takayuki Furuishi¹, Kaori Fukuzawa¹, Etsuo Yonemochi¹

¹Hoshi University, ²Rikkyo University

【背景】

医薬品原薬の開発形態を選定する際、コフォーマーとの分子複合体結晶にして開発を進めることがある。この分子複合体結晶の結晶構造予測法として計算科学の応用が期待されている。本研究ではジソピラミドとフタル酸の分子複合体結晶についてMMFF94S力場で結晶構造を予測し、計算科学の適用可能性について検証する。

【方法】

図に計算手順を示す。最初にジソピラミドとフタル酸2分子の配座探索 (I) によって初期構造を決定する。次に初期構造をもとに結晶状態を考慮した結晶構造探索を行う (II)。得られた予測構造について、水素結合 (III) の有無、長周期構造 (IV) のパターン、結晶格子の大きさ (V) を指標として、実験構造との類似性を検証した。

【結果】

ジソピラミド-フタル酸塩の分子複合体結晶の予測構造では、水素結合 (III) および長周期構造 (IV) の形成が正しく出来ていた。しかしCH/ π 相互作用の予測が不十分であり、結晶格子の大きさが実験構造と比較して大きかった。このため結晶格子の大きさを最適化して結晶構造探索を行うことで、より正確な結晶構造が得られることが期待される。

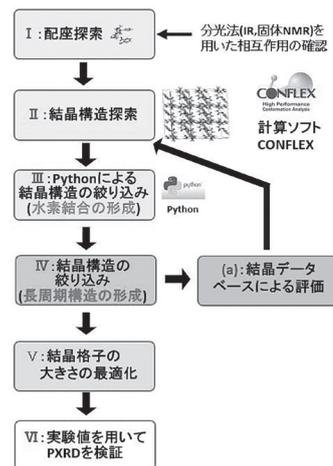


Figure. 1 計算手順

1-4-20

CAEと実験のデータ同化を用いた錠剤の強度予測手法の新提案

佐藤 英明

アサヒクオリティーアンドイノベーションズ株式会社

A novel method of tablet strength simulation using data assimilation

Hideaki Sato

ASAHI QUALITY & INNOVATIONS,LTD.

【背景と目的】

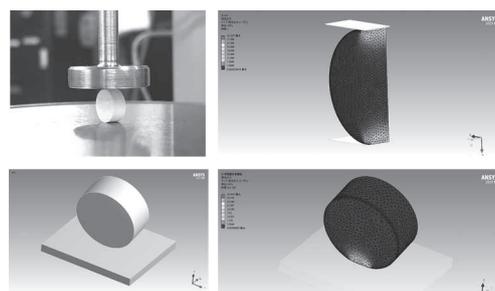
錠剤の重要品質のひとつに、錠剤硬度(強度)がある。昨今はCAE (Computer Aided Engineering)の普及に伴い、CAEを用いて錠剤硬度(強度)を予測するといった取り組みがなされている。錠剤は粉体を圧縮成型して作成するという特性上、鉄やアルミニウムといった一般的な工業用材料と比べ、強度予測の技術的な難易度は高い。そこで、本研究では実験による圧縮試験と圧縮試験を模擬したCAEモデルのデータ同化により、錠剤の強度特性に直結する物性値の取得を試みた。さらに物性値を用いて多様なCAEモデルを作成し、汎用的な錠剤の強度予測手法の構築を目指した。

【評価方法】

錠剤(錠径8mm)の圧縮試験を行い、圧縮距離と圧縮荷重の関係および塑性に達する圧縮距離を把握した。つぎに上記の圧縮試験を模擬したCAEモデルを作成し、実験結果との合わせ込みによりヤング率と降伏応力を得た。さらに自由落下のCAEモデルを作成し、限界落下高さを算出した。

【結果と考察】

本手法により、錠剤の物性値を得て自由落下の限界落下高さを算出した。本手法はシンプルであるため、実験時間および計算時間のコストが少なく済み、製剤設計や製造適正評価に応用可能であると考えられる。一方、本手法が適用可能な錠剤の形状・処方の種類については追加検討を行う必要がある。



錠剤の圧縮試験モデル(上段)と自由落下衝突モデル(下段)

1-4-21*

月経前症候群の症状緩和を目的とした皮膚透過型L-テアニン製剤の開発

○工藤 夏雅奈、杉山 育美、佐塚 泰之
岩手医科大学大学院 薬学研究科

Development of skin permeable L-theanine formulation for premenstrual symptoms

○Kaana Kudo, Ikumi Sugiyama, Yasuyuki Sadzuka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Iwate Medical University

【目的】本邦では女性の約70～80%が情緒不安定や乳房の張り等の症状を伴う月経前症候群（PMS）であるとされている。PMSの症状緩和には緑茶特有のアミノ酸であるL-テアニンの有用性が期待されているが、L-テアニンの血中半減期が短いことより有効性は限定的であると思われる。そこでL-テアニンを経皮吸収型製剤として皮膚から吸収させることにより持続的に効果を発揮できると考えた。本研究では、リオゲルを用いたL-テアニン製剤の調製と透過性評価を行い、経皮吸収型製剤としての有用性を検討した。【方法】リオゲルは、ステアリルアルコール、ステアリン酸、プロピレングリコールを用いて調製した。上記成分の配合比率や調製方法を変えたL-テアニン含有リオゲル製剤を調製した。透過試験にはフランツセルを使用し、調製したリオゲルの使用感および経皮拡散試験用Strat-M膜を用いたL-テアニン透過を評価した。【結果および考察】ステアリン酸：ステアリルアルコール：プロピレングリコール（1.5:14, w/w）を83℃にて加温溶解した後、L-テアニンを混合し作成したリオゲル製剤が肌へのなじみが良く、最も使用感が良かった。L-テアニン水溶液はStrat-M膜を全く透過しなかった一方、リオゲル製剤はL-テアニンの透過が認められ経時的にL-テアニンの透過量は増大した。最も使用感が優れていた調製比のリオゲル製剤が最も高いL-テアニンの透過率を示した。以上の結果より、リオゲルの調製比や調製方法がL-テアニンの透過量に影響することが示唆され、L-テアニン含有リオゲル製剤はPMSの症状緩和に適用可能で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

1-4-22*

非ラメラ液晶脂質を基剤としたデポ製剤の検討

○岡田 明恵¹、板倉 祥子¹、藤堂 浩明¹、土黒 一郎²、杉林 堅次^{1,3}
¹城西大学、²株式会社ファルネックス、³城西国際大

Development of depot formulations based on non-lamellar liquid crystalline forming lipids

○Akie Okada¹, Shoko Itakura¹, Hiroaki Todo¹, Ichiro Hijikuro², Kenji Sugibayashi^{1,3}
¹Josai Univ, ²Farnex Inc., ³Josai Int. Univ.

【目的】デポ製剤は、注射剤と比較し投与回数の減少による患者の心理的・身体的負担だけでなく、通院に伴う労働生産性低下や医療従事者の業務負担の軽減につながることから、中分子薬物の外来治療に欠かせない剤形として注目されている。我々はこれまでに、新規DDS基剤として水との接触で非ラメラ液晶構造(NLLC)を自己形成可能なmono-O-(5,9,13-trimethyl-4-tetradecenyl) glycerol ester (MGE)に着目し、経皮・経粘膜適用製剤への応用研究を行っており、その有用性を報告している。本研究では、MGEの低粘性および高い自己組織化能に着目し、デポ製剤の基剤としての有用性を評価するために、モデル薬物として既報より実践的な中分子(MD)を選択し、MDの放出制御に及ぼす液晶構造特性(形状、細孔間距離など)の影響について調査した。

【方法】NLLC形成脂質としてMGE、添加剤として飽和・不飽和脂肪酸鎖を有する数種類のリン脂質を用いた。MDをジメチルスルホキシドに溶解させた後、様々な混合比のMGE/リン脂質を基剤に加え製剤を調製した。調製製剤からのMDの*in vitro*放出性、および雄性ラットの背側部皮下投与後の、MD血中濃度推移を調べた。

【結果および考察】*In vitro*放出試験結果より、MGEとリン脂質の混合比を変化させることでMDの放出制御が可能であることが明らかとなった。また、低いMD放出性を示した製剤を皮下投与したところ、長期間にわたりMD血中濃度が持続した。以上の結果よりMGEは薬物放出制御能を有するデポ製剤基剤として有用であると示唆された。

1-4-23

Topical drug classification systemに基づくタクロリムス軟膏先発品及び後発品の比較

○房登 広樹、寺島 真惟、梅原 雅俊

マルホ株式会社 CMC研究部 分析研究グループ

Topical drug classification system-based comparison between Brand-name and Generic product of tacrolimus ointment

○Hiroki Fusanobori, Mai Terashima, Masatoshi Umehara

Maruho Co., Ltd. CMC Research Laboratories Analytical Research Group

【目的】現在、日本においては、外用剤の後発医薬品（後発品）又は剤形追加医薬品の承認要件として、生物学的同等性試験（BE試験）による先発医薬品（先発品）との比較試験が必要となる。一方、近年、欧米では新たな外用剤の分類／同等性評価の手法として、Topical drug classification system(TCS)が提唱され始めている。TCSは外用剤を製剤特性に基づき分類(Class 1～4)し、その分類に応じてBE試験を免除(バイオウエーバー)するという手法である。本研究では、TCSの妥当性を考察することを目的として、日本で承認された先発品及び後発品を用いてTCSに基づき比較を行った。【方法】タクロリムス軟膏の先発品及び後発品3製剤を用いて、先発品に対する添加物の定性的同一性:Q1、定量的同一性:Q2及び物性(性状、顕微鏡観察、粘度、密度、*In vitro*放出試験):Q3を比較し、TCSの分類を行った。【結果・考察】添加物の種類(Q1)は後発品1製剤のみが先発品と一致した。添加物の配合量(Q2)はバイオウエーバー可否の判定に影響しないため、評価しなかった。物性(Q3)の比較の結果、*In vitro*放出試験以外の試験項目は、いずれも同等の範囲内と考えられた。一方、*In vitro*放出試験では、後発品2製剤は先発品と同等であったが、1製剤のみは同等ではないという結果となった。以上から、後発品3製剤はそれぞれ「Class 1又はClass 3(バイオウエーバー適用)」、「Class 3(バイオウエーバー適用)」、「Class 4(BE試験適用)」に分類された。今回使用した後発品ではTCSの評価により異なるClassに分類されることが明らかとなり、今後のTCSの活用方法に関する議論において有用なデータが得られた。

1-4-24

環境対応包材について

岡林 正行

凸版印刷株式会社 生活・産業事業本部

TOPPAN Technologies for a Sustainable Environment

Masayuki Okabayashi

TOPPAN PRINTING CO.,LTD.

1、背景

当社は1992年に「凸版印刷地球環境宣言」、2009年に「トッパングループ地球環境宣言」を定め、環境保全に配慮した企業活動を進めている。今後も、「未来を見据えた地球環境の保全に配慮した企業活動を通じて、持続可能な社会の実現に努めます」という姿勢を堅持し、地球全体の環境保全に貢献する。

2、「プラスチック資源循環戦略」の達成に向けて

「リデュース」「リユース」「リサイクル」「再生材利用」「バイオマスプラ」に対応した製品を開発・提案。その中から、一部を紹介する。

3、メカニカルリサイクルPET (MR-PET)

MR-PET(*) フィルムを用いたラミネート包材を世界で初めて開発。食品・トイレタリー分野の他、医薬品分野でもPTPのピロー包装に採用。一般PETフィルムに比し、CO2排出量を約24%削減。

また透明蒸着加工によるハイバリアグレードやアルミ蒸着グレードも展開。

*MR-PET…使用済みPETボトルを粉碎・洗浄した後に高温で溶融・減圧・ろ過などを行い、再びPET樹脂に戻したものの

4、軟包装モノマテリアル

PET・PP・PEを基材とした透明バリアフィルムを開発、軟包装に使用される3つの主要素材すべてのモノマテリアル高機能包材を実現。さらに使用済みプラスチックをバージン素材と同等の物性に再生し、再利用するマテリアルリサイクルを技術開発中。

5、紙パウダー MAPKA

紙とPPを素材としたプラスチック代替品を展開、トレー等の成型品に使用。原料に紙パウダー 55%、PP45%を配合、従来の石油由来製品と比し、CO2排出量を約12%削減。

上記の他、環境対応包材を御提案する。

1-5-01*

パクリタキセル内封リポソーム製剤の転移性乳がんモデルマウスにおける抗腫瘍効果に及ぼす血管正常化の影響

○松井 はづき¹、高杉 裕太¹、大河原 賢一²、丸山 正人¹、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 vascular normalization on anti-tumor effect of paclitaxel-encapsulated liposome preparation in metastatic breast cancer-bearing mice

○Hazuki Matsui¹, Yuta Takasugi¹, Kenichi Ogawara², Masato Maruyama¹, Kazutaka Higaki¹

¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University,

²Kobe Pharmaceutical University

腫瘍組織内で形成される新生血管は構造的且つ機能的に不全なものが多く、血流による抗がん剤の腫瘍組織への移行が妨げられる可能性が指摘されている。そこで、血管新生促進因子を適度に阻害し、腫瘍組織内の異常な血管を一部正常な血管に近づけることで、血流による抗がん剤の腫瘍内移行性を改善する「血管正常化戦略」が注目されている。我々はこれまで、当研究室で開発した血管新生阻害剤 SU5416 内封 PEG エマルジョン製剤 (PE-SU5416) と抗がん剤 Paclitaxel 内封 PEG リポソーム製剤 (PL-PTX) との逐次的な併用療法が様々ながん種の抗腫瘍効果を増大する一方で、すべてのがん種に有効ではないことを明らかにしてきた。そこで本研究では、本併用療法の転移性乳がん由来細胞 4T1 固形がんモデルマウスに対する有効性、並びにがん細胞の転移に及ぼす影響を明らかにするため、種々の検討を行った。

初めに 4T1 固形がんモデルマウスに PE-SU5416 を前投与し PL-PTX の抗腫瘍効果への影響を評価した結果、抗腫瘍効果の有意な増強が認められた。続いてこの要因解明を目的に種々検討を加えたところ、PE-SU5416 の前投与により、腫瘍内血管が構造的に僅かに、機能的に一部有意に改善され、PL-PTX の腫瘍組織への移行性、特に腫瘍中心部への PTX 送達量の増大が認められた。また、PE-SU5416 の投与は 4T1 の肺転移を抑制しないことが示唆されたものの、明確な結果を得るには至らなかった。

以上より、PE-SU5416 の前投与により、腫瘍内血管が構造的、機能的に一部正常化し、腫瘍組織内、特に腫瘍中心部への PTX の送達が増大したことが PL-PTX の抗腫瘍効果が増強された要因であると考えられた。

1-5-02*

バルプロ酸は骨髄由来免疫抑制細胞に作用して抗PD-1抗体療法の有効性を向上させる

○謝 智奇¹、池上 珠未¹、吾郷 由希夫^{1,2,3}、岡田 直貴¹、立花 雅史^{1,3}

¹阪大院薬、²広大院医、³阪大MEIセ

Targeting myeloid-derived suppressor cells with valproic acid improves the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy

○Zhiqi Xie¹, Tamami Ikegami¹, Yukio Ago^{1,2,3}, Naoki Okada¹, Masashi Tachibana^{1,3}

¹Grad. Sch. Pharm., Osaka Univ., ²Grad. Sch. Biomed. & Health Sci., Hiroshima Univ., ³MEIC. Osaka Univ.

【背景・目的】骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) は抗がん免疫系細胞を抑制することでがんを増悪化させることが知られており、免疫チェックポイント阻害薬の耐性化に関わることも報告されている。我々はこれまでに、HDAC阻害剤であるバルプロ酸 (VPA) により *in vitro* にて分化誘導したMDSCの免疫抑制能が減弱することを明らかにしている。本研究では、MDSCの生体内動態や機能に与えるVPAの影響とともにMDSCをターゲットとした治療法の開発について報告する。

【方法】抗PD-1抗体感受性のEL4リンパ腫および抗PD-1抗体抵抗性のB16-F10メラノーマ担がんモデルマウスを用いてVPAと抗PD-1抗体の併用効果を検討した。また、VPA投与による抗がん免疫細胞やMDSCの二つのサブセット (単球様MDSCと好中球様MDSC) への影響を解析した。

【結果・考察】VPAは免疫系を介してEL4およびB16-F10腫瘍の進行を阻害することを示した。また、VPAによるCCR2の発現低下によって単球様MDSCの腫瘍へ移行が阻害されることを示した。また、VPAが腫瘍におけるCD8⁺ T細胞およびNK細胞の活性化を促進することも見出した。さらに、EL4およびB16-F10担がんマウスのいずれにおいても、VPAの併用が抗PD-1抗体の抗がん効果を増強することを見出した。以上のように、VPAによって単球様MDSCのがん組織への移行性が減弱することで、抗がん免疫細胞が再活性化され、腫瘍進展が阻害されることが示された。さらには、VPAとの併用により、抗PD-1抗体抵抗性のがん種に対しても抗PD-1抗体の抗がん効果を向上させることが示された。本研究成果により、MDSCをターゲットにした新規がん免疫チェックポイント阻害剤の開発に繋がると考えられる。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-03*

アルブミン結合型パクリタキセル製剤であるAbraxane[®]の新たな腫瘍移行機序の発見

○濱 眞壹、安藤 英紀、清水 太郎、異島 優、石田 竜弘
徳島大学大学院 薬科学教育部薬学専攻 薬物動態制御学

Discovery of a new tumor delivery mechanism for Abraxane[®], an albumin-bound paclitaxel

○Maichi Hama, Hidenori Ando, Taro Shimizu, Yu Ishima, Tatsuhiro Ishida

Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University,

Abraxane[®]は、従来のパクリタキセル製剤にはない治癒切除不能な膵がんへの効能を有している。その理由は、Abraxane[®]は血管内皮細胞表面のアルブミン受容体であるGp60を介したトランスサイトーシスあるいは腫瘍間質に存在する糖タンパク質Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteineを介したがん細胞へのエンドサイトーシスが効率的に引き起こされるためであると一般的に考えられている。一方で、循環血中に多量に存在する内因的なアルブミン共存下においても、Gp60等の担体を介したAbraxane[®]の取り込みが起こりうるのかなど、不明なことも数多く残されている。我々は、Abraxane[®]中のアルブミンを精製し、物性や細胞取り込みメカニズムに関して、内因的なアルブミンと比較検討した。CDスペクトル解析や疎水性蛍光プローブ法の結果から、Abraxane[®]由来のアルブミンは、内因的なアルブミンと比較し、 α -helix含量が少なく、疎水性領域も減少しており、Abraxane[®]由来のアルブミンには、構造変化が惹起されていることが示唆された。内皮細胞及び腫瘍細胞による取り込みに関して、内因的なアルブミンは従来の報告通りGp60経路阻害によって取り込みが抑制されたが、興味深いことに、Abraxane[®]由来のアルブミンはGp60経路ではなく、変性アルブミンのレセプターであるGp30およびGp18経路であることが示唆された。従って、Abraxane[®]由来のアルブミンは内因的なアルブミンとは異なる機構によって腫瘍細胞に取り込まれていることが明らかとなった。本研究結果は、Abraxane[®]の新たな腫瘍移行機序の解明のみならず、変性アルブミンレセプターを介した新たなアルブミンDDSキャリアの創製に繋がるものと考えられる。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-5-04*

アスパラギン酸修飾ナノキャリアを用いた治療用放射性核種・抗癌剤の骨ターゲティング及び骨転移治療への応用

○福井 美奈子¹、勝見 英正¹、吉岡 綾音¹、高木 千聖¹、山下 修吾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

Bone-targeting of therapeutic radionuclide and anti-tumor drug using aspartic acid modified nano-carrier for the treatment of bone metastasis

○Minako Fukui¹, Hidemasa Katsumi¹, Ayane Yoshioka¹, Chise Takaki¹, Shugo Yamashita¹,
Masaki Morishita¹, Toshiyasu Sakane², Akira Yamamoto¹

¹Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, ²Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University

【背景・目的】我々はこれまでに、アスパラギン酸及びPEG修飾を施したPAMAM dendrimer 誘導体 (PEG-Asp-PAMAM) が骨標的型薬物キャリアとして有用であることを報告してきた。そこで本研究では、薬物の骨標的化による効率的な骨転移治療法の開発を目的として、PEG-Asp-PAMAMによる⁹⁰Y (治療用放射性核種) の骨標的化ならびにその骨転移治療効果について評価した。さらに、PEG-Asp-PAMAMに基づく高分子ミセルを新たに開発し、⁹⁰Yと抗癌剤であるタモキシフェンの骨標的化を試みるとともにその骨転移治療効果について検証した。

【方法】PEG-Asp-PAMAM の合成及び高分子ミセルの調製：アスパラギン酸 (Boc-Asp (OtBu)-OH) をPAMAMと縮合反応させ脱保護した後、PEG-NHSと反応させることでPEG-Asp-PAMAMを得た。さらにコレステロール修飾を施し自己集合させることで高分子ミセル (PEG-Asp-PAMAM micelle) を調製した。体内動態評価：¹¹¹In標識体を用いて各種ナノキャリアについて評価した。骨転移治療効果：骨転移モデルマウスにおける下肢骨中癌増殖を指標に評価した。

【結果・考察】マウス静脈内投与後の¹¹¹In-PEG-Asp-PAMAM 及び ¹¹¹In-PEG-Asp-PAMAM micelleは選択的に骨へ移行し、特に骨転移の病巣部位である関節部に集積することが明らかとなった。さらに、骨転移モデルマウスにおいて、⁹⁰Y-PEG-Asp-PAMAM、⁹⁰Y-PEG-Asp-PAMAM micelle及びタモキシフェン封入PEG-Asp-PAMAM micelleの投与により下肢骨における癌増殖が顕著に抑制されることが認められた。以上より、PEG-Asp-PAMAM 及び PEG-Asp-PAMAM micelle は骨転移をはじめとする骨疾患治療において有望な骨標的化薬物キャリアであることが示された。

1-5-05*

人工mRNAベクターを基盤とするT細胞エンジニアリング技術の開発

○三山 亮¹、田中 浩揮¹、中井 悠太²、櫻井 遊¹、玉川 晋也²、丹下 耕太²、
秋田 英万¹

¹千葉大学大学院 薬学研究院、²日油株式会社 DDS研究所

The development of engineering technology for T cell based on artificial mRNA vector

○Ryo Miyama¹, Hiroki Tanaka¹, Yuta Nakai², Yu Sakurai¹, Shinya Tamagawa², Kota Tange²,
Hidetaka Akita¹

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ²DDS Research Laboratory, DDS Development Division, NOF CORPORATION

現在、CAR-T療法におけるCAR-T細胞の作成はウイルスベクターを基盤とした遺伝子導入法が主流である。近年、既存ベクターの問題点を解決できるとして、mRNAを用いた遺伝子導入法が着目されている。我々は核酸送達キャリアの構成成分として、pH応答性脂質材料（SS-cleavable and pH-activated lipid like material; ssPalm）を開発してきた。ssPalmはエンドソームの酸性環境によって正に帯電しエンドソーム脱出を促す第3級アミンおよび細胞質内の還元環境に反応して分解されるジスルフィド結合を有し、細胞への核酸送達効率に優れる。本研究ではssPalmを用い、ヒト白血病由来のT細胞であるJurkatへの遺伝子導入を試みた。Lipid Nanoparticle (LNP) を構成する脂質組成の最適化により、mRNA導入のスタンダードであるエレクトロポレーションと同等の遺伝子発現活性が得られたことから、ssPalmを基盤とするmRNAキャリアがT細胞への核酸導入に有用であることが示唆された。トランスフェクション時のmRNAの細胞内動態を解析したところ、脂質組成の改変はエネルギー依存的な細胞への取り込みに影響を与え、活性を向上させる可能性が示唆された。また、本LNPはエレクトロポレーションと比較し細胞へ与えるストレスが少ないことが示唆された。

1-5-06*

miRNA搭載多糖類コートナノバブルを用いた核酸DDSキャリアの開発

○小野 滉太、高橋 葉子、齋藤 聖純、畠中 祐希、濱野 展人、根岸 洋一
東京薬科大学大学院 薬学研究科 薬物送達学教室

Development of DDS carrier for nucleic acids therapy using miRNA-loaded polysaccharide-coated nanobubbles

○Kota Ono, Yoko Takahashi, Kiyosumi Saito, Yuki Hatanaka, Nobuhito Hamano, Yoichi Negishi
Development of Drug Delivery and Molecular Biopharmaceutics Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】遺伝子・核酸治療において、それらの単独投与は速やかな分解、及び低い細胞内導入効率によって困難とされている。そのため疾患部位へ選択的に送達し、細胞内に導入する技術が必要不可欠である。当研究室では超音波応答性ガスを内封したナノバブル (NBs) と超音波照射を併用することで、遺伝子・核酸の細胞内導入を可能とすることを明らかとしている。さらにアニオン性脂質含有NBsを開発し、ガス保持能の高さからその有用性を見出してきた。今回我々は、アニオン性NBsをカチオン性多糖類でコートすることで、生体内で安定性の高い新たな核酸DDSキャリアの開発を試みた。

【方法】アニオン性リポソームにパーフルオロプロパンガスを封入したアニオン性NBsを調製した。アニオン性NBsにカチオン性多糖類であるメチルグリコールキトサン (MGC) を添加し、MGC コートNBs (MGC-NBs) を調製した。MGCの添加量依存的な表面電位の変化を測定することでMGCコートの確認を行った。さらに、MCC-NBsにmiRNAを添加することでmiRNA搭載MGC-NBs (miR-MGC-NBs) を調製した。またmiR-MGC-NBsの核酸搭載能、細胞内導入能、細胞毒性、生体内安定性評価について評価した。

【結果・考察】本MGC-NBsはMGCの添加量の増加に伴い表面電位が負電荷から正電荷へとすることから、NBsのMGCによるコーティングを確認した。正電荷へ反転したMGC-NBsは核酸の搭載が可能となり、超音波と併用することで高い細胞内導入能を有していることが示された。以上の結果より、本MGC-NBsは核酸を搭載させることで新たな核酸DDSキャリアとなり得る可能性を示した。

1-5-07*

腫瘍内浸透型siRNA内封リポソームのBxPC-3担がんマウス静脈内投与による抗腫瘍効果

○茨木 ひさ子¹、金沢 貴憲^{1,2}、滝口 すみれ¹、高島 由季¹、瀬田 康生¹

¹東京薬科大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部

Anti-tumor effect of intra-tumoral permeable siRNA-encapsulated liposome via intravenous administration to BxPC-3 tumor-bearing mice

○Hisako Ibaraki¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Sumire Takiguchi¹, Yuuki Takashima¹, Yasuo Seta¹

¹School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

我々はこれまでに、siRNA内封DOPEリポソームの表面に、タイトジャンクション開口ペプチドAT1002を修飾したリポソーム(AT1002リポソーム)を用いることで、siRNAの組織内浸透性を高め送達困難な腫瘍深部領域までデリバリーできることを報告している。本研究では、難治性がんの筆頭であるすい臓がん治療に対する本送達技術の有用性を明らかとするため、ヒトすい臓がん細胞株BxPC-3の担がんマウスを用いてAT1002リポソームの腫瘍内浸透性ならびに静脈内投与後の抗腫瘍効果について検討した。AT1002リポソームは、DOPEをベースとした柔軟性の高いリポソームにsiRNAを封入した後、ステアリン酸修飾AT1002ペプチドをポストインサクションすることで調製した。はじめに、BxPC-3のスフェロイドに、蛍光標識siRNA内封AT1002リポソームをトランスフェクションし一定時間後のスフェロイド内のsiRNA浸透性を共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。その結果、AT1002リポソームは、スフェロイド内深部を含めた広範囲に蛍光が観察されたことからAT1002リポソームの高い腫瘍組織内浸透性が示唆された。次に、BxPC-3を皮下移植した担がんマウスに、PLK-1標的siRNA内封AT1002リポソームを週2回計8回静脈内投与し、経日的に腫瘍体積を測定することで抗腫瘍効果を評価した。その結果、AT1002リポソーム投与群はsiRNA単独静脈投与群やAT1002未修飾リポソーム静脈投与群と比較して、腫瘍体積の増大が抑制された。このとき副作用の指標となる体重減少や非標的臓器に対する障害は認められなかった。以上より、AT1002リポソームはすい臓がんに対してもsiRNAの腫瘍内浸透性を向上できる安全な新規キャリアとなり得ることが示唆された。

1-5-08*

自己組織化siRNA/脂質ナノ粒子型吸入粉末剤の遺伝子発現抑制活性を決定づける諸因子

○丹羽 理子、奥田 知将、岡本 浩一

名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室

Factors Determining Gene Silencing Activity of Inhaled Dry siRNA Powder Formulations for Self-Assembled Lipid Nanoparticles

○Riko Niwa, Tomoyuki Okuda, Hirokazu Okamoto

Drug Delivery Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University

【目的】これまでに当研究室では、吸入による肺内送達に適した粉体物性を有するとともに、肺内で沈着・溶解後に優れた遺伝子発現抑制効果を発揮するsiRNA/脂質ナノ粒子を形成する吸入粉末剤の創製を目指し、組成・製造条件の最適化を進めてきた。本研究では、この吸入粉末剤が有する遺伝子発現抑制活性を決定づける諸因子の解明を目的として、siRNAの細胞取り込み効率ならびに肺内環境を模倣した種々の溶媒で溶解した際の遺伝子発現抑制活性について比較検証した。【方法】ルシフェラーゼに特異的なsiRNAおよびその蛍光標識体、またカチオン性脂質としてpH非応答性のDOTAPおよびDOTMA、pH応答性のDODMAをそれぞれ用いて、噴霧急速凍結乾燥法により種々の粉末製剤を製造した。各粉末製剤を種々の溶媒で溶解することでsiRNA/脂質ナノ粒子を形成し、ルシフェラーゼ発現ヒト肺がん細胞へ添加後、発光・蛍光強度解析を基に遺伝子発現抑制活性および細胞内取り込み効率をそれぞれ評価した。【結果・考察】カチオン性脂質の影響について、細胞内取り込み効率の評価では「DOTMA > DOTMA/DODMA = DOTAP > DODMA」の順に高かったのに対し、遺伝子発現抑制活性の評価では、DOTMA・DOTAP・DODMAと比較してDOTMA/DODMAで顕著に高かった。この結果の相違は、エンドソーム脱出能の差によると考えられる。溶媒の影響について、イオン組成による遺伝子発現抑制活性の変動は認められなかったものの、肺サーファクタント脂質(DPPC)を添加した場合には遺伝子発現活性が低下する傾向が認められた。このようなDPPC存在下でも、DOTMA/DODMAを含むsiRNA/脂質ナノ粒子は比較的高い遺伝子発現活性を有していた。

1-5-09*

鼻腔内投与により脳内に直接移行した Oxytocin の脳内動態

○田村 大樹¹、田中 晶子¹、松田 芳明¹、勝見 英正²、山本 昌²、井上 大輔³、
古林 呂之¹、坂根 稔康¹

¹神戸薬科大学 製剤学研究室、²京都薬科大学 薬剤学分野、³立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室

The analysis on the distribution of oxytocin in the brain after intranasal administration

○Hiroki Tamura¹, Akiko Tanaka¹, Yoshiaki Matsuda¹, Hidemasa Katsumi², Akira Yamamoto²,
Daisuke Inoue³, Tomoyuki Furubayashi¹, Toshiyasu Sakane¹

¹Department of pharmaceutical technology, Kobe pharmaceutical university, ²Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, ³Department of Pharmacy, Ritsumeikan University

【目的】Oxytocin (OXT) はアミノ酸 9 個からなるペプチドホルモンであり、良好な人間関係の構築に対する生物学的基盤として重要であることが明らかとなっている。近年、自閉症スペクトラム障害に対する治療効果が見いだされ、点鼻スプレー剤を用いた臨床試験が開始されつつあるが、鼻腔内投与後の OXT の脳移行には不明な点が多い。本研究では、移行経路に関する詳細な情報を得るために、動物実験を基本に種々の検討を行った。**【方法】**OXT をマウスの鼻腔内および静脈内に投与し、経時的に採血を行うとともに、脳を採取し、嗅球、前脳、後脳に分割し、OXT 濃度を測定した。また、OXT をラットの鼻腔内および静脈内に投与後、経時的に CSF を採取し、OXT 濃度を測定した。

【結果】静脈内投与後と比較して、鼻腔内投与後の血漿中濃度は低かったが、対照的に脳内濃度は高かった。また、鼻腔内投与 5 分後の濃度は、嗅球で最も高かったが、時間の経過とともに嗅球内濃度は低下し、対照的に前脳、後脳の濃度が増大する傾向が観察された。この結果から、鼻腔から脳への直接以降の寄与を示す DTP (Direct Transport Percentage) を算出したところ、嗅球、前脳における投与 5 分後の DTP は 80% 以上と高い値を示し、直接移行の寄与が大きいことが示唆された。いずれの部位においても経時的に DTP が低下することから、時間の経過とともに全身循環血から脳への移行の寄与が大きくなることが示唆された。一方、OXT の CSF 中濃度は脳内濃度に相関して、変化することが示された。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-5-10*

イオン液体を用いた経皮投与による DNA アプタマーの皮内浸透性の向上

○池田 有佳里¹、高島 由季¹、茨木 ひさ子¹、岩尾 康範²、原田 香織³、武藤 進³

¹東京薬科大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³タグシクス・バイオ株式会社

Intradermal permeability of DNA aptamer through transdermal administration using Ionic Liquid

○Yukari Ikeda¹, Yuuki Takashima¹, Hisako Ibaraki¹, Yasunori Iwao², Kaori Harada³, Susumu Muto³
¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²University of Shizuoka, ³TAGCyx Biotechnologies Inc.

【背景・目的】アプタマーは標的への特異的結合能を有する中分子であり、サイトカイン産生や細胞内シグナル伝達を制御し得る。また抗体と異なり化学合成により作製できるため、安定した品質の薬剤の製造が可能である。皮膚疾患において、アトピー性皮膚炎や円形脱毛症は免疫機能の異常により誘発されることが知られており、サイトカインや免疫系細胞を標的としたアプタマーの疾患治療への適用が期待される。本研究では、免疫寛容の破綻に関与する IFN- γ をターゲットとする DNA アプタマーの経皮投与型製剤の開発に向け、新規イオン液体コリンゲラン酸 (CAGE) を用いた DNA アプタマーの皮内送達性について検討した。

【方法】CAGE/蛍光標識アプタマー混合液、及びアプタマー単独を試料とし、除毛後テープストリップ未処置の ICR マウス背部に塗布、一定時間毎に皮膚を摘出し凍結切片を作製、共焦点レーザー顕微鏡にて蛍光観察及び輝度測定を行い、アプタマー皮内浸透性を経時的に評価した。また、フランツセルを用いた皮膚透過試験を行い、CAGE の組成比及び濃度の影響、ミニプタ皮膚における皮内浸透性を評価した。CAGE 組成解析及び CAGE 中でのアプタマー安定性は NMR 及び電気泳動にて評価した。

【結果・考察】CAGE/アプタマー混合液の経皮投与により、アプタマー単独に比べ顕著に皮内深部までアプタマーが送達されること、毛根周囲の組織にもアプタマーが局在することが確認された。CAGE の組成比によってアプタマー皮内浸透性は異なり、至適組成の存在が示された。ミニプタ皮膚においてもマウス皮膚と同様に高い皮内浸透性が確認され、CAGE が DNA アプタマーの経皮投与キャリアとして有用で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

1-5-11*

リポソームの表面電荷による点眼投与後のラット網膜への移行性ならびに網膜色素上皮細胞 (RPE) への取り込み特性

○西田 祥伍、高島 由季、茨木 ひさ子、Tatu Lajunen、瀬田 康生

東京薬科大学 薬学部

Effect of surface charge of liposomes on cellular uptake in retina pigment epithelial cells (RPE) and migration to rat retina by non-invasive eyedrop

○Shogo Nishida, Yuuki Takashima, Hisako Ibaraki, Tatu Lajunen, Yasuo Seta

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【背景・目的】血液網膜関門等の高度なバリア機能は点眼や静脈注射による後眼部への薬物送達を制限するため、失明原因上位の網膜疾患には侵襲的な硝子体内注射による薬物治療がなされている。これまでに、DOPE/CHMESから成るリポソームを基盤とし、トランスフェリンや網膜標的化モノクローナル抗体をリガンドとすることで点眼投与による網膜へのリポソーム送達が可能であることを報告した。本研究では、網膜疾患治療のためのsiRNA点眼剤の開発に向けた送達キャリアの至適組成の検討を目的として、リポソームの表面電荷が点眼後の網膜移行性および網膜細胞への取込み特性に及ぼす影響について検討した。

【方法】薄膜法にて正電荷、負電荷、中性のリポソームを調製し、粒子径及び表面電位をゼータサイザーで測定した。蛍光標識した各粒子を網膜色素上皮細胞 (RPE) に添加し5%CO₂存在下37°Cで4時間インキュベーションした後、フローサイトメトリーにて細胞内への取込み効率を測定した。また、RPE細胞の3Dスフェロイド培養系におけるリポソームの挙動を共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。さらに、各粒子を健常ラットに点眼し、2時間後に眼球から単離した網膜フラットマウントにおける粒子の局在を蛍光顕微鏡にて観察した。

【結果】点眼投与後のラット網膜において、負電荷及び中性リポソーム投与群では粒子局在の程度が小さかったのに対し、正電荷リポソーム投与群で顕著な局在が観察された。RPEスフェロイド評価系において、正電荷リポソームは、負電荷に比べスフェロイドの深部まで移行することが確認され、siRNA送達キャリアとなるリポソームの表面電荷が点眼後の眼内移行性に関与することが示唆された。

1-5-12*

自己組織化siRNA/脂質ナノ粒子型吸入粉末剤の動態解析および肺線維症治療への応用

○小林 真子、奥田 知将、岡本 浩一

名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室

Pharmacokinetic Analysis of Inhaled Dry siRNA Powder for Self-Assembled Lipid Nanoparticles and Therapeutic Application against Pulmonary Fibrosis

○Mako Kobayashi, Tomoyuki Okuda, Hirokazu Okamoto

Drug Delivery Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University

【目的】これまでに当研究室では、肺内で沈着・溶解後に自発的にsiRNA/脂質ナノ粒子を形成する吸入粉末剤の開発を進め、siRNAの肺内安定性・滞留性が向上することを明らかにしている。本研究では、肺組織 (LT)・肺胞マクロファージ (AM)・気管支肺胞洗浄液 (BALF) に分離した各サンプルを用いてsiRNAのより詳細な動態解析を行うとともに、肺線維症治療への応用を試みた。【方法】動態評価用には蛍光標識したCy5.5-siRNA、治療評価用には形質転換因子 (TGF)- β 1を標的とするsiRNAをそれぞれ用いて、噴霧急速凍結乾燥法により各粉末製剤 (DP) を製造した。動態評価では、DPとCy5.5-siRNA溶液 (SL: 比較対照) をそれぞれマウスに肺内投与後、回収した肺・BALFの細胞画分・BALFの液性画分をそれぞれLT・AM・BALFのサンプルとして取り扱い、蛍光強度解析および電気泳動を行った。治療評価では、肺線維化を誘発するブレオマイシンで処理したマウスにDPを肺内投与後、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、体重、肺内TGF- β 1・ヒドロキシプロリン (HP) 量をそれぞれ測定した。【結果・考察】動態評価の蛍光強度解析では、DP・SLともにAM・BALFと比べてLTのサンプルで蛍光強度が高く、投与群間で明確な違いは認められなかった。一方、電気泳動のゲル画像では、DP投与群におけるLTのサンプルでのみCy5.5-siRNAに相当するバンドを検出できた。これらの結果より、DP投与後にsiRNAが肺組織に移行して構造を維持したまま滞留していることが明らかとなった。治療評価では、DP投与による①SpO₂の低下抑制、②体重の減少抑制、③肺内TGF- β 1量の減少、④肺内HP量の増加抑制の各効果が示唆され、肺線維症治療への応用可能性が窺えた。

*日本薬学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-5-13*

ヒト血液脳脊髄液関門を介した高分子輸送経路の網羅的探索: 脳室への薬物送達における葉酸受容体 α の有用性

○臼井 拓也^{1,2}、竹内 妃奈¹、三城 智人²、平野 誠巳¹、後藤 諒平²、田野 光敏³、高尾 昌樹^{3,4}、寺崎 哲也^{1,2}、内田 康雄^{1,2}

¹東北大学大学院 薬学研究科、²東北大学 薬学部、³美原記念病院、⁴埼玉医大国際医療センター

Discovery of macromolecule drug delivery pathway across the human blood-CSF barrier: folate receptor α as a highly potential candidate

○Takuya Usui^{1,2}, Hina Takeuchi¹, Sanjo Tomohito², Satoshi Hirano¹, Ryohei Goto², Mitsutoshi Tano³, Masaki Takao^{3,4}, Tetsuya Terasaki^{1,2}, Yasuo Uchida^{1,2}

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan, ³Mihara Memorial Hospital, Japan, ⁴Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, Japan

【目的】脳室周辺に病変部位を有する中枢神経系疾患の治療には、脳室への効率的な薬物送達が重要である。近年、血液と脳室を隔てる血液脳脊髄液関門（脈絡叢、BCSFB）において、葉酸受容体 α （FR α ）、トランスフェリン受容体（TfR）のトランスサイトシス能が示唆されており、薬物送達への応用が期待される。本研究では、ヒトBCSFBにおける膜タンパク質発現量を、網羅的定量プロテオミクスを用いて明らかにすることで、脳室への薬物送達に有望な候補分子を同定することを目的とした。

【方法】69歳及び74歳患者の脳（2例）から脈絡叢を単離し、細胞膜画分タンパク質を調製した。当研究室で確立した、網羅的かつ高精度なタンパク質絶対定量法quantitative global absolute proteomics（qGAP法¹）を用いて各種タンパク質の発現量を推定した。

【結果・考察】qGAP法の結果、ヒトBCSFBにおいて受容体50分子を含む1,600種類以上のタンパク質の絶対発現量が推定された。エンドサイトシス能が知られる受容体として、FR α 、FR β 、SCARB2、PROCR及びTfRのヒトBCSFBにおける発現が示された。中でもFR α は中枢の他の関門（血液脳関門・血液クモ膜関門）に比べてBCSFBに100倍以上高発現していたことから、脳室選択的な薬物送達への応用が期待される。一方、TfRのヒトBCSFBにおける発現量は血液脳関門の6分の1未満であったことから、TfRは脳室への薬物送達に有用でないことが示唆された。

【結論】ヒトBCSFBにおいて、膜タンパク質の定量的発現プロファイルが初めて明らかになり、FR α が脳室への薬物送達に有望な候補分子であることが示唆された。

1.平野誠巳, 内田康雄, 寺崎哲也ら: 日本薬学会第139年会、千葉、2019年3月

1-5-14*

膜透過ペプチドを側鎖に持つヒアルロン酸誘導体を用いたバイオ医薬の経肺デリバリー

○八木 晴也¹、伴野 拓巳²、鶴川 真実²、宮田 康平³、飛田 悦男³、佐久間 信至²

¹摂南大学大学院 薬学研究科、²摂南大学 薬学部、³(株)ADEKA ライフサイエンス材料研究所

Pulmonary delivery of biologics using hyaluronic acid modified with cell penetrating peptides

○Haruya Yagi¹, Takumi Tomono², Masami Ukawa², Kohei Miyata³, Etsuo Tobita³, Shinji Sakuma²

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ³Life Science Materials Laboratory, ADEKA Co, Ltd.

【目的】バイオ医薬は膜透過性が低く、経粘膜投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は極めて小さい。当研究室では、膜透過ペプチドのL-オクタアルギニンをグリシンスペーサーを介してヒアルロン酸に固定化したテトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸（HA-G4R8）を創製し、一例として、ヒト成長ホルモンのソマトロピンのBAが、HA-G4R8と共にマウスに経鼻投与することにより、平均で18%に到達することを報告している。肺は、小腸に匹敵する表面積を持ち、肺胞上皮は薄く、消化管に比べてタンパク質分解酵素が少ないことから、バイオ医薬に適した投与部位と考えられる。本研究では、HA-G4R8によるバイオ医薬のさらなる吸収促進を目的として、肺からのバイオ医薬の吸収性を精査した。

【方法】モデルとしてソマトロピン用い、吸収促進剤としてHA-G4R8、比較としてバイオ医薬の経口剤に実用化された吸収促進剤のサルカプロザートナトリウム（SNAC）を用いた。ソマトロピン5 μ gと吸収促進剤50 μ gを含む混合溶液をマウス気道内に投与し、経時的に採血後、血漿中ソマトロピン濃度を測定した。別に静脈内投与を行い、絶対的BAを算出した。

【結果・考察】ソマトロピン単独でのマウス経肺投与時のBAは平均で19%であり、バイオ医薬の吸収部位としての肺の優れた特性が確認された。HA-G4R8と共投与することにより、ソマトロピンのBAは平均で46%となり、単独投与群に比べて有意に上昇した。一方、SNAC共投与時のソマトロピンのBAは平均で31%であり、HA-G4R8共投与時のBAよりも有意に低かった。以上、HA-G4R8はバイオ医薬の経肺デリバリーツールとして有用であ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

1-5-15*

エンドソーム脱出能を付与したジストログリカン親和性ペプチド/遺伝子複合体による筋組織指向性遺伝子デリバリーシステムの開発

○ 葦沢 慧¹、濱田 圭佑¹、榎木 侑子¹、片桐 文彦¹、吉川 大和¹、高橋 葉子¹、
金川 基²、野水 基義¹、根岸 洋一¹

¹東京薬科大学大学院 薬学研究科、²愛媛大学大学院 医学系研究科

Development of gene delivery system for muscle tissue by dystroglycan binding peptide/gene complex with enhancing the endosomal escape

○ Kei Nirasawa¹, Keisuke Hamada¹, Yukiko Naraki¹, Fumihiko Katagiri¹, Yamato Kikkawa¹,
Yoko Takahashi¹, Motoi Kanagawa², Motoyoshi Nomizu¹, Yoichi Negishi¹

¹Graduate School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Graduate School of Medicine, Ehime University

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 治療のためには筋細胞選択的かつ効率的な遺伝子デリバリーシステム (GDS) の開発が重要課題である。近年、筋細胞に高発現するジストログリカン (α -DG) に対して高親和性のラミニン α 2鎖由来のペプチド (A2G80) が野水らにより報告された。そこで我々はこのA2G80にカチオン性のオリゴアルギニン (R9) と細胞内エンドソーム脱出配列であるオリゴヒスチジン (H8) を結合させた多機能性ペプチド (A2G80-R9-H8) とプラスミドDNA (pDNA) を複合化 (polyplex) し、筋指向性GDSの確立を目指す。【実験方法】異なるN/P比にてpDNAとA2G80-R9-H8を混合し、ゲル電気泳動による複合体形成の確認、粒子径・ ζ 電位測定を行った。また蛍光標識pDNAの筋芽細胞株C2C12内への取り込みをリコンビナント α -DGの共存・非共存下にてflow cytometryにより測定し、polyplexの α -DG指向性を評価した。C2C12への遺伝子導入活性はLuciferase assayにて評価した。またDMDモデルマウスの脛骨筋にpolyplexを局注し、その後のLuciferase遺伝子の発現をin vivo imaging system (IVIS) にて評価した。【結果・考察】A2G80-R9-H8 polyplexはN/P比1以上で40 nm程度の粒子径とN/P比依存的な ζ 電位の増大を示した。 α -DGを用いた阻害実験においては本polyplexの α -DG指向性が示唆された。C2C12への遺伝子導入活性はpDNA単体に比較して千倍程度の有意に高い値を示した。また、IVISにて2週間程度の持続的かつpDNA単体に比較して有意に高い遺伝子発現を示した。以上より、A2G80-R9-H8 polyplexは、 α -DGとの相互作用を介し筋細胞内への効率的な遺伝子導入を可能にすることが示された。

1-5-16

長期血中滞留性を示す細胞外小胞のマウス血漿からの分画とその体内動態解析

○ 北村 慎平、松本 明宏、高橋 有己、高倉 喜信

京都大学大学院 薬学研究科 病態情報薬学分野

Isolation and pharmacokinetic analysis of mouse plasma-derived small extracellular vesicles showing long blood circulation

○ Shimpei Kitamura, Akihiro Matsumoto, Yuki Takahashi, Yoshinobu Takakura

Department of Biopharmaceutics and Drug Metabolism, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

<目的>細胞外小胞 (small extracellular vesicle, sEV) は細胞から産生される粒子径100nm程度の脂質膜小胞の集団である。sEVは内包する生理活性物質を輸送する内因性輸送担体であることから、sEVを利用したドラッグキャリアの開発が期待される。しかし、培養細胞由来sEVの静脈内投与後の血中消失半減期は5分程度と非常に短いことが問題となっている。sEVはヘテロな集団であり、血中にはsEVが豊富に存在することから、血中滞留性に優れるsEV画分が血中に存在する可能性がある。そこで本研究では血中滞留性に優れるマウス血漿中のsEV画分の探索と同定を試みた。

<方法>レポータータンパク質 *Gaussia* luciferase (gLuc) とsEV指向性タンパク質との融合タンパク質をコードしたplasmid DNAをマウスに遺伝子導入した。そのマウス血漿からgLucで標識されたsEV画分を分離・回収した。得られたgLuc標識血漿由来sEVの物性 (粒子径・表面電荷・形態)、並びにsEVマーカータンパク質を解析した。またgLuc標識血漿由来sEVをマウスに静脈内投与後の血中濃度時間推移・組織分布・細胞内取り込みを評価した。

<結果・考察>回収したサンプル中に粒子径100nm程度の膜小胞の存在およびsEVマーカータンパク質が確認された。静脈内投与後のgLuc標識血漿由来sEVは、消失半減期9時間程度と既報の培養細胞由来sEVと比べ高い血中滞留性を示した。組織分布を評価した結果、gLuc標識血漿由来sEVの肝臓への移行は見られなかったが、肺への分布が認められ肺血管内皮細胞への取り込みが観察された。以上本研究では、マウス血漿中には非常に高い血中滞留性を示すsEV画分が存在することを発見し、その物性および動態特性を解明した。

1-5-17*

PEG修飾タンパクのPEG鎖長や修飾数が及ぼす抗PEG抗体産生と血中滞留性低下への影響

○福田 悠花¹、中島 崇樹²、長野 一也²、異島 優¹、石田 竜弘¹

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大阪大学大学院 薬学研究科 毒性学分野

The PEG density of PEG-modified proteins could influence its blood clearance through anti-PEG antibody production

○Yuka Fukuda¹, Takaki Nakajima², Kazuya Nagano², Yu Ishima¹, Tatsuhiro Ishida¹

¹Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University,

²Laboratory of Toxicology and Safety Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

非免疫原性高分子であるポリエチレングリコール (PEG) の修飾は、タンパク医薬品の血中滞留性を向上させる手法として利用されている。しかし近年、PEG修飾タンパクの投与により、PEGを認識する抗体 (抗PEG抗体) が産生され、頻回投与時にPEG修飾タンパクと複合体を形成することで血中滞留性が著しく低下する現象 (ABC現象) が散見されている。この要因として、PEG鎖長やPEG修飾数がもたらす薬理活性への影響は研究されている一方で、抗PEG抗体の生じやすさや頻回投与時の体内動態への影響を研究した例が少ないことが考えられる。そこで本研究では、鶏卵白アルブミン (OVA) に対して分子量5 kDaまたは20 kDaのPEGを2本または10本修飾した計4種類のPEG-OVAを調製し、以下の検討を行った。Balb/cマウスへ各PEG-OVAを尾静脈投与し、経日的な抗PEG抗体産生推移をELISA法にて評価したところ、鎖長や修飾数により抗PEG抗体産生量が異なることが明らかとなった。また、各PEG-OVAを単回および頻回投与し、血中濃度をDot-blot法にて評価したところ、20 kDa PEGを10本修飾したPEG-OVAでのみ、ABC現象が確認された。これらの結果は、PEG鎖長と修飾数の両方が単回投与時における抗PEG抗体産生量の決定因子となり、その抗体産生が頻回投与時のABC現象と深く関係することを示している。現在、臨床使用されているPEG修飾タンパクでの評価も行っており、これらの知見は体内動態を勘案したタンパクのPEG修飾に関する規格の制定につながる可能性がある。

1-5-18*

アルツハイマー病治療薬としての脳移行性シクロデキストリン誘導体の可能性評価

○横山 龍馬¹、西田 拓実¹、田原春 徹¹、石倉 幹大²、柳原 和典²、高木 宏基²、
小野寺 理沙子¹、東 大志^{1,3}、本山 敬一¹

¹熊本大学大学院 薬学教育部 製剤設計学分野、²日本食品化工、³熊本大学大学院 先端機構

Potential of brain-targeting β -cyclodextrin as a drug for Alzheimer's disease

○Ryoma Yokoyama¹, Takumi Nishida¹, Toru Taharabaru¹, Kandai Ishikura², Kazunori Yanagihara²,
Hiroki Takagi², Risako Onodera¹, Taishi Higashi^{1,3}, Keiichi Motoyama¹

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd, ³Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University

2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP- β -CyD) が、アルツハイマー病 (AD) の病態の一つである脂質蓄積を減少させ、AD 治療効果を示すことが注目されている。しかし、HP- β -CyD の血液脳関門 (BBB) 透過性は極めて低いいため、HP- β -CyD を AD 治療薬へ応用することは困難である。これまで我々は、ラクトース (Lac) が脳移行性リガンドとして機能すること、さらに、Lac-HP- β -CyD が健常マウスにおいて、顕著に脳へ移行することを見出した (薬剤学会 34 年会)。そこで本研究では、Lac-HP- β -CyD の AD 治療薬としての可能性を評価するため、①Lac置換度の最適化、②Lac を認識する BBB 標的分子の探索、③細胞内 Amyloid β ($A\beta$) 量への影響について検討した。その結果、*in vitro* BBB モデルにおいて、Lac 置換度 2~8 のうち、置換度 8 の Lac-HP- β -CyD が、最も優れた BBB 膜透過性を示した。また、Lac を認識する BBB 標的分子としてガレクチン-1 に着目し、ガレクチン-1 欠損脳血管内皮細胞を構築した。本細胞を用いて作成した BBB モデルに対して、Lac-HP- β -CyD の透過性は著しく減弱したことから、Lac-HP- β -CyD はガレクチン-1に認識され、トランスサイトシスによって BBB を透過する可能性が示唆された。さらに Lac-HP- β -CyDは、AD 様モデル細胞内の $A\beta$ 量を有意に減少させることが示唆された。以上のことから、Lac-HP- β -CyD は、BBB を突破可能な新規 AD 治療薬として可能性を有することが示唆された。

1-5-19*

サルコペニアに対する一酸化炭素付加細胞療法の有用性評価

○野口 勇夢、小林 一樹、前田 仁志、柳澤 洋輝、渡邊 博志、丸山 徹
熊本大学 薬学部

Carbon monoxide-bound red blood cell therapy for sarcopenia

○Isamu Noguchi, Kazuki Kobayashi, Hitoshi Maeda, Hiroki Yanagisawa, Hiroshi Watanabe,
Toru Maruyama

Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

【目的】骨格筋の筋力と筋量の低下を特徴とするサルコペニアの罹患者数は増加の一途を辿る一方で、本疾患に対する治療は対症療法にとどまっておき、抜本的な治療薬が希求されている。一酸化炭素 (CO) は、抗酸化・抗炎症などの多彩な薬理作用を介した強力な細胞保護効果を有している。筋肉に対するCOの保護効果は報告されていないものの、筋力と関連するミトコンドリア新生転写制御因子PGC-1 α の発現をCOが上昇させることから、サルコペニアで低下した筋力が改善することが期待される。本研究では、COを安全かつ簡便に利用可能な機能性細胞製剤として赤血球 (RBC) 中のヘモグロビンにほぼ100% COを付加したCO付加赤血球 (CO-RBC) を作製し、2種類のマウス筋萎縮モデルに対する有用性を評価した。【方法】マウスからRBCを採取し、COガスをバブリングすることによりCO-RBCを作製した。マウスの後肢を吊り上げた後肢懸垂モデル、マウスの坐骨神経を切除した除神経モデルを作成した。【結果・考察】体内動態の評価により、CO-RBCは骨格筋へのCO送達能を有することが明らかとなった。CO-RBCを投与した後肢懸垂モデルマウスにおいて、PGC-1 α の発現上昇を介した運動能力の改善が確認された。この機序を筋線維芽細胞であるC2C12細胞を用いて評価したところ、COによって誘導されたミトコンドリアROSによるミトコンドリアの量および質の向上が寄与していることが示唆された。興味深いことに、後肢懸垂・除神経の両モデルに対してCO-RBCは筋力を改善するのみならず、筋萎縮因子の発現抑制を介し、筋量を回復させた。【結論】筋力・筋量を包括的に向上させるCO-RBCは、サルコペニアへの画期的かつ有望な細胞療法となり得る。

1-5-20*

sLeX mimic修飾抗MDM2 scFvによるHUVECの血管新生阻害

○森川 知彦¹、采女 紗也¹、河村 奈緒子²、安藤 弘宗²、樋口 ゆり子³、山下 富義³
¹京都大学 薬学部、²岐阜大学 生命の鎖統合研究センター、³京都大学大学院 薬学研究科

Inhibition of angiogenesis in HUVEC by sLeX mimic modified MDM2 scFv

○Tomohiko Morikawa¹, Saya Uneme¹, Naoko Komura², Hiromune Ando², Yuriko Higuchi³,
Fumiyoshi Yamashita³

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²Center for Highly Advanced Integration of Nano and Life sciences, Gifu University, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

低分子抗体は分子標的薬として有望であるが、細胞にほとんど取り込まれないため細胞内分子をターゲットにできない。本研究の目的は、低分子抗体に対するSialyl-Lewis Xの構造単純化糖 (sLeX mimic) の部位特異的修飾により細胞取り込みを促進し血管新生阻害効果を得ることである。sLeX mimicの部位特異的結合を目的に、抗MDM2 scFvにアジドフェニルアラニン (AzF) を導入しsLeX mimic-DBCOと反応させた。SDS-PAGEの結果、scFv (AzF) よりも分子量の大きな単一バンドが認められ、さらに、そのバンドにはFAM-DBCO由来の蛍光シグナルが認められず、アジド基活性の消失が示唆された。よってsLeX mimic-scFvの生成が確認できた。抗MDM2 scFvの代わりに蛍光タンパク質mKO2とsLeX mimicの結合体を合成し、サイトカイン処置によるE-selectin高発現HUVECを用いて取り込みを評価した。サイトカイン処置細胞における蛍光シグナルは非処置細胞より強く、抗E-selectin抗体の前処置によりシグナルが低減した。また、サイトカイン処置細胞にmKO2を添加しても蛍光シグナルは観察されなかった。血管形成アッセイにより血管新生阻害効果を評価したところ、sLeX mimic-scFvの添加により血管新生が阻害され、さらに抗E-selectin抗体の前処置によりその阻害効果が抑制された。また、サイトカイン処置細胞にscFvを添加しても阻害効果は認められなかった。以上、構造単純化sLeX修飾によりanti MDM2 scFvのHUVECへの取り込みを促進し、さらに血管新生阻害効果を得ることができた。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-6-01*

Self-nanoemulsifying Drug Delivery System による難水溶性薬物 Clofazimine の経口吸収挙動改善とその機構解析に関する研究

○山之内 慶太¹、石丸 智基¹、大河原 賢一²、丸山 正人¹、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 and analysis of its mechanism

○Keita Yamanouchi¹, Tomoki Ishimaru¹, Kenichi Ogawara², Masato Maruyama¹, Kazutaka Higaki¹

¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University,

²Kobe Pharmaceutical University

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、溶解性を製剂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、難水溶性薬物 ClofazimineのSelf-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) 製剤化による吸収挙動の改善を目指し、種々の検討を行った。まず、Clofazimineの溶解度及びtitration法により作成したpseudo-ternary phase diagramから異なる油脂を用いた4種のSNEDDS製剤の組成を決定した。これらの製剤をラットに経口投与した結果、Castor oilを用いて調製したSNEDDS A製剤において最大のBAが得られた。そこで、各製剤における吸収挙動の差異の要因について詳細な検討を行った結果、A製剤以外の製剤は自己乳化過程に問題があることが示唆されたほか、*in situ* closed loop法、及び新規in vitro放出試験によりナノエマルジョン (NE) からのClofazimineの放出性を評価したところ、A製剤は優れた放出性を有することが推察された。また、長鎖脂肪酸系油脂を用いたSNEDDS製剤は薬物のリンパ移行を促進することが報告されていることから、Clofazimineのリンパ節中濃度を評価したところ、リンパ節中濃度は血漿中濃度と比較して著しく高く、特にA製剤は最大のリンパ節中濃度を示した。そこで、小腸肝臓同時灌流実験及びCycloheximide投与実験により具体的なリンパ移行率の算出を試みたところ、Clofazimineは大部分がリンパ系を介して吸収されているものと推察された。以上、SNEDDS製剤投与後のClofazimineの吸収挙動には、自己乳化過程、NEからの放出性、リンパ移行性が大きな影響を与えているものと考えられた。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-02*

固体分散体からのin vivo薬物溶出/溶解・吸収挙動の評価：薬物動態学的手法を用いた解析

○岡田 健吾、片岡 誠、南 景子、東野 晴輝、山下 伸二

摂南大学 薬学部

Evaluation of *in vivo* drug release, dissolution, and absorption behaviors from solid dispersion formulations

○Kengo Okada, Makoto Kataoka, Keiko Minami, Haruki Higashino, Shinji Yamashita

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

【目的】本研究では、固体分散体からのin vivo薬物溶出/溶解・吸収挙動の定量的評価を目的として種々の検討を行った。【方法】難溶性薬物および製剤からの薬物溶出挙動のマーカーとして、フェノフィブラート (FEN) とカルバマゼピン (CAR) をそれぞれ用いた。HPMC、HPMCAS-LF (LF)、HPMCAS-HF (HF) およびEudragit L100-55 (EUD) を基剤として、FENとCARを混合含有した固体分散体を調製した。ラットに各製剤を粉末経口投与 (FEN: 1 mg/rat, CAR: 0.1 mg/rat) し、経時的に血漿中化合物濃度 (FENは活性代謝物) を測定した。別途、静脈内投与試験を行いデコンボリューション法による解析を行った。【結果・考察】CARの解析結果より、各固体分散体からのin vivo薬物溶出性はHPMC>EUD>LF>HF製剤の順となり、基剤の溶出特性 (pH依存性) とほぼ一致した。また、このときのFENの吸収率はHPMC>HF>LF>EUD製剤の順であった。解析したFENの吸収速度の時間推移より、HPMC製剤とHF製剤では高い吸収速度がそれぞれ4時間および8時間程度持続したものの、LF製剤とEUD製剤では、高い吸収速度が1時間程度しか持続しなかった。この吸収速度の時間推移は、FENの吸収に関与する溶解濃度推移を反映すると考えられることから、LF製剤とEUD製剤では製剤からの速やかな溶出と基剤による過飽和維持能の違いが短時間での溶解濃度低下を引き起こしたと推察された。HPMC製剤では、溶出が極めて速やかであったものの過飽和維持効果により、また、HF製剤では緩やかな溶出によって長時間高い溶解濃度が維持されたと推察された。さらに本発表では、各基剤のin vitro過飽和維持能等との関係についても併せて報告する予定である。

1-6-03*

マイクロ流体デバイスを用いた*in vitro*薬物吸収動態評価

○佐々木 優子¹、龍岡 宏孝¹、津田 真弘¹、鳥澤 勇介²、山下 富義¹

¹京都大学大学院 薬学研究科、²京都大学大学院 工学研究科

In vitro evaluation of drug absorption kinetics using microfluidic device

○Yuko Sasaki¹, Hirotaka Tatsuoka¹, Masahiro Tsuda¹, Yusuke Torisawa², Fumiyoshi Yamashita¹

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, ²Graduate School of Engineering, Kyoto University

【背景】近年、マイクロ流路により生体内の微小環境や血液循環を模したOrgans-on-a-chipに関する研究が生体工学分野で活発化している。例えば、Caco-2細胞を用い、デバイス内の微小空間での培養や流れ・伸展刺激が細胞機能に与える影響等が評価されている。最近では、これら生体模倣デバイスの薬物動態評価システムとしての利用可能性に注目が集まっている。しかし、依然として、形態学的・細胞生理学的評価が中心で、薬物動態学的に重要な情報は不足している。そこで本研究では、Caco-2細胞を用いて物性の異なる薬物の透過やトランスポーター・代謝酵素の機能に対する流れ刺激の影響について検討した。

【方法】Caco-2細胞をデバイスに播種し、傾斜揺動による流れ刺激下で培養した。14日間培養後、細胞の形態観察、6種薬剤を用いた受動拡散、P-gpの基質であるrhodamine123の透過、CES1の基質であるtemocaprilの代謝を評価した。

【結果・考察】傾斜揺動培養による流れ刺激を与えると平面培養にもかかわらず細胞が3次的に増殖する様子が観察された。また、種々薬剤の透過は小さくなり、水溶性薬物で顕著であった。rhodamine123の透過は、流れ刺激有りではBasal側からApical側への透過が増え、方向選択性が大きくなる傾向が見られた。一方、temocaprilのApical側からBasal側への透過は刺激の有無にかかわらず観察され、そのほとんどが代謝物として検出された。以上の結果からマイクロ流体デバイスにおいて、流れ刺激の有無が細胞の形態や薬物輸送能に影響を与えることが示唆された。

1-6-04

Paracellular routeを介した薬物透過性に及ぼす腸神経系の影響に関する基礎的研究

○吉形 南美¹、坂口 真菜¹、大河原 賢一²、丸山 正人¹、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

Effects of Enteric Nervous System on membrane permeability for drugs via paracellular route

○Minami Yoshikata¹, Mana Sakaguchi¹, Ken-ichi Ogawara², Masato Maruyama¹, Kazutaka Higaki¹

¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University,

²Kobe Pharmaceutical University

【目的】腸神経系における神経伝達物質の一つであるセロトニンは、体内に存在する総量の約90%が消化管に存在し、消化管の機能制御に深く関与している。クローン病や過敏性腸症候群などの消化管疾患では、消化管粘膜における慢性的なセロトニン異常が報告されており、小腸機能制御にセロトニンが重要な役割を果たしていると考えられている。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、慢性的な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、paracellular routeを介した膜透過性に及ぼす慢性的なセロトニンの影響について検討した結果、高分子化合物であるFD-4の膜透過性亢進が認められ、これに5-HT₃受容体が一部関与している可能性が示唆された。次に、tight junction構成タンパク質の細胞内分布について検討した結果、慢性的なセロトニンの作用により、claudin-4の膜局在性の有意な低下が確認された。5-HT₃受容体作動薬慢性暴露によってもclaudin-4の発現低下が示されたことから、claudin-4の膜局在性変動に5-HT₃受容体が一部関与している可能性が示唆された。Claudin-4はparacellular routeを介する膜透過に重要な役割を果たしていることから、その膜局在性の低下が膜透過性亢進に繋がったものと推察された。

また、慢性的なセロトニンの作用および5-HT₃受容体作動薬慢性暴露により、膜抵抗値TEERの変動が確認された。そこで陽イオン選択的な漏出型claudinであるclaudin-2の膜局在性を検討したところ、TEERとの変動の間に有意な相関が認められたことより、claudin-2の分布変動がTEERの変動要因の一つであると推察された。

1-6-05*

水溶性中分子のNose-to-Brain分布動態に及ぼす鼻腔内投与速度ならびに液量の影響

○福田 光良¹、金沢 貴憲^{2,3}、上江洲 圭吾³、飯岡 真吾³、出森 大登³、小川 茉璃乃³、鈴木 直人³、鈴木 豊史^{1,3}

¹日本大学大学院 薬学研究科、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学 薬学部

Effects of intranasal administration rate and volume conditions on nose-to-brain distribution kinetics of hydrophilic middle molecules

○Mitsuyoshi Fukuda¹, Takanori Kanazawa^{2,3}, Keigo Uezu³, Shingo Iioka³, Hiroto Idemori³, Marino Ogawa³, Naoto Suzuki³, Toyofumi Suzuki^{1,3}

¹Graduate School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³School of Pharmacy, Nihon University

【目的】これまでに我々は、Nose-to-Brainのための薬物動態特性を評価するために吸入麻酔下でのマウス鼻腔内投与法（鼻腔内投与）を確立している。本研究では、鼻腔内投与法における最適な投与速度と投与液量を明らかにするため、水溶性中分子イヌリンの鼻腔内投与後の脳内および血中分布動態を定量的に評価した。

【方法】吸入麻酔下でマウスの食道側から鼻腔内へ挿管したカニューレを介して、投与速度や液量を精密にコントロール可能なマイクロシリンジポンプを用いて種々の条件下で [¹⁴C]イヌリンを鼻腔内投与した。投与60分後の試料中の放射活性から最適な投与速度と液量を探索した。最適化した投与条件での脳組織内、血液および脳脊髄液中の経時的分布について、一般的な経鼻投与法であるピペット投与ならびに静脈内投与と比較した。

【結果および考察】投与速度を検討した結果、投与速度が遅いほど嗅球、脳および脊髄内でのイヌリンの分布は増大し、血中への分布は低下した。この速度条件下で投与液量を変化させたところ、液量の増加にともない嗅球と脳内への分布は増大した。速度と液量を最適化した鼻腔内投与は、ピペットによる経鼻投与の課題であった食道側への薬液の流出を約1/6にまで減少させた。さらにこの鼻腔内投与による嗅球、脳および脊髄内分布は、静脈内投与に比べていずれも高い値を示すだけでなく、ピペット投与と比較して、嗅球、脳、脳脊髄液で2倍以上の高い分布を示した。以上、鼻腔内投与における投与速度と液量は、水溶性中分子の脳内および血中移行性を支配する重要な因子であり、これらを最適化して経鼻投与することで優れたNose-to-Brain分布動態を示すことが明らかとなった。

1-6-06*

バイオ医薬の消化管吸収を飛躍的に向上させるトリプトファンの作用機構解明に関する検討

○民輪 英之、亀井 敬泰、武田 真莉子

神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室

Evaluation of elucidate the mechanism of tryptophan enhance intestinal absorption of biopharmaceuticals

○Hideyuki Tamiwa, Noriyasu Kamei, Mariko Takeda-Morishita

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

これまで当研究室は、細胞膜透過ペプチド (CPPs) がペプチド・タンパク質などのバイオ薬物の消化管吸収を飛躍的に改善することを報告してきた。近年ではさらに、CPPsの構成分子である疎水性アミノ酸トリプトファンをインスリンに併用投与することで吸収を強力に促進できることを新たに見出した。トリプトファンはインスリンだけでなく様々な難吸収性中～高分子の消化管吸収性を改善できるため、高い応用性が期待できる。一方、ヒト結腸癌由来Caco-2細胞を用いた*in vitro*薬物透過実験ではトリプトファンの吸収促進作用が認められず、その機構については未だに明らかにできていない。そこで本研究では、トリプトファンの吸収促進機構を解明することを目的として、作用に関係している候補分子を特定するため、まず、各消化管部位を用いた*in situ*消化管吸収実験を実施した。インスリンおよびモデル化合物FITC-dextran (FD-4) を用いて検証した結果、トリプトファンの吸収促進作用は回腸部位で顕著に現れるが、その他の部位である十二指腸、空腸および結腸においてはその作用は認められないことが明らかとなり、また、いずれの部位においてもL体トリプトファンの方がD体より作用が強かった。回腸部位内で比較すると、トリプトファンの作用はより下部の方で強く発現することが認められた。これらのことから、トリプトファンの吸収促進作用には、回腸下部に特異的に存在する分子が関与していることが示唆された。本発表では、回腸末端部にターゲットを絞り、この部位に存在する様々な分子との関連性を検討した結果についても報告する。

1-6-07*

インドシアニングリーンを用いたイオン液体の腸管吸収促進効果の検討

○丸山 敦也¹、安藤 英紀¹、三輪 泰司²、濱本 英利²、清水 太郎¹、異島 優¹、石田 竜弘¹

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株式会社メドレックス

A unique approach of ionic liquids to improve intestinal absorption using indocyanine green

○Atsuya Maruyama¹, Hidenori Ando¹, Yasushi Miwa², Hidetoshi Hamamoto², Taro Shimizu¹, Yu Ishima¹, Tatsuhiro Ishida¹

¹Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, ²MEDRx Co. Ltd.

イオン液体(ILs)は有機アニオンと有機カチオンからなる常温で液体となる塩で、その特異な性質から様々な分野での応用が期待されている。我々は以前に、イオン液体を用いてタンパク質やペプチドなどの中・高分子を経皮吸収させる技術を開発し、その成果を報告している。ところで、経口投与は最も非侵襲的な薬物投与経路であり、自宅で服薬可能であることから入院の必要がなく、患者さんの体力的・経済的負担を限りなく軽減できる。しかしながら、経口投与で吸収できる薬物は極めて限定的であり、薬物の経口吸収性を改善する技術も未だ発展途上にある。そこで我々は、独自のイオン液体技術を応用し、経口吸収性の低い化合物の吸収性を改善させることを目的に検討を行った。ILsにモデル化合物として近赤外蛍光特性を有するインドシアニンググリーン(ICG)を溶解させ(ICG-ILs)、経口投与した後の全身移行性をin vivo imaging system (IVIS)で評価した。ICG水溶液投与群では、経口投与1時間後で小腸付近にのみICG由来の蛍光が観察され、全身へ移行する様子が見られなかったことから、予想通りICGは経口吸収性が低いことが示された。一方、ICG-ILs投与群では、経口投与20分後からICG由来の蛍光が全身で観察された。投与1時間後に血清を回収し、その中のICG蛍光強度を測定したところ、ICG-ILs投与群でのみICG由来の蛍光が検出された。以上の結果より、ILsを経口投与基剤として用いることで、腸管吸収性の低い化合物の吸収性を改善できる可能性が示された。

1-6-08

新規生体膜透過機構を基盤とするシプロフロキサシン粉末吸入製剤に関する検討

○木村 峻輔、川北 美帆、宮田 侑季、犬伏 紗和子、山下 修吾、喜里山 暁子
同志社女子大学 薬学部 薬物動態学研究室

Development of the ciprofloxacin powder inhalation system based on a new membrane transport mechanism

○Shunsuke Kimura, Miho Kawakita, Yuki Miyata, Sawako Inubushi, Shugo Yamashita, Akiko Kiriya

Faculty of pharmaceutical sciences, Doshisha women's college of liberal arts

【背景】現在の肺炎治療は、注射又は経口の抗菌薬を用いた薬物療法が中心であるが、肺への効率的な薬物送達の観点では限界がある。一方、より効率的な送達が可能となる吸入製剤の開発は遅々として進んでいないが、有用性が高いことは明らかである。そこで、重症例にも処方されるシプロフロキサシン(CPFX)の粉末吸入製剤化を検討した。CPFXを製剤化する上では、溶解性及び膜透過性の改善が重要であるが、本研究では従来とは異なる生体膜透過機構を見出し、同機構を基盤とする新規吸入製剤の開発を行った。【方法】CPFX粉末製剤作製：3種類のアミノ酸(アルギニン、システイン、アスパラギン酸)をco-formerとして混合ボール粉砕し、各種粉砕製剤の物性評価を行った。*In vitro*脂質人工膜透過性評価：気-液界面条件下、apical側膜上にCPFX原末及び各種粉砕製剤を噴霧し、basal側への薬物累積透過量を算出した。*In vivo*体内動態評価：Wistar/STラットに各粉末製剤を経肺投与後の血中濃度プロファイル及び主要臓器移行性を評価した。【結果】物性評価より、各種粉砕製剤中CPFXは非晶質であることが確認された。各種粉砕製剤からのCPFX脂質膜透過性は、原末と比較して有意に増大したものの、co-former間では異なる結果となった。一方、各粉末製剤を経肺投与後の血中濃度プロファイルは*in vitro*結果とほぼ一致したが、肺内滞留性に関して顕著な差は観察されなかった。しかしながら、従来の投与方法と比較すると、他臓器への薬物移行を抑制し、肺への効率的な薬物送達が可能であることが示唆され、新規機構を基盤とするCPFX粉末吸入製剤化の有用性は高いと考えられる。

1-6-09*

ヒト腎近位尿細管上皮細胞におけるP糖タンパク質発現の概日リズム制御機構の解析

○小俣 裕司、鶴田 朗人、松永 直哉、小柳 悟、大戸 茂弘

九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野

Analysis of circadian expression of P-glycoprotein in human renal cells

○Yuji Omata, Akito Tsuruta, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

【目的】P糖タンパク質 (P-gp/*ABCB1*) は小腸や肝臓、腎臓などに発現し、多くの薬物の細胞外輸送に寄与している。過去に当研究室では、マウスやサルの小腸におけるP-gpの輸送活性が転写レベルで制御される概日リズムを示すことを明らかにしているが、ヒトにおいてP-gpの基質であるジゴキシンの腎クリアランスに時刻差があることも指摘されている。一方、近年の概日時計研究の進展により、転写による制御に加え、転写後修飾によるリズム制御の重要性が明らかになってきた。そこで本研究では、主な転写後修飾の1つであるRNA編集に着目し、ヒト腎細胞でのP-gp発現の概日リズム制御機構について解析を行った。

【方法】培養ヒト腎近位尿細管上皮細胞 (RPTECs) に、RNA編集酵素ADARIに対するshRNAを発現するレンチウイルスを感染させ、ADARI-knockdown (KD) RPTECsを作製した。このRPTECsをデキサメタゾン (DEX) で処置して概日時計機構を再構築させ、経時的にRNAおよびタンパク質をRT-PCR、Western Blottingで測定した。また、*ABCB1* 3' UTRをpGL4.13ベクターのluciferase遺伝子の直後に挿入し、luciferase活性を指標に*ABCB1* 3' UTRによる発現制御を評価した。

【結果・考察】DEX処置後のRPTECsにおける各時計遺伝子の発現には明瞭な概日リズムが認められ、P-gpの発現にも時刻による有意な変動が認められた。ADARI-KDにより、P-gpの発現量は50%程度低下し、DEX処置による時刻依存的な変動も消失した。また、ADARI-KDにより*ABCB1* 3' UTRによる翻訳抑制作用が増加した。以上の結果から、ヒト腎細胞におけるP-gpの概日リズムは、その3' UTRを介してADARIによる制御を受けていることが示唆された。

1-6-10*

定量プロテオミクスによるヒト血液クモ膜関門における薬物輸送担体及び薬物代謝酵素の網羅的発現量解析

○竹内 妃奈¹、白井 拓也^{1,2}、後藤 諒平²、田野 光敏³、高尾 昌樹^{3,4}、寺崎 哲也^{1,2}、内田 康雄^{1,2}

¹東北大学大学院 薬学研究科 薬物送達学分野、²東北大学 薬学部、³美原記念病院、⁴埼玉医科大学 国際医療センター

Quantitative global proteomics of drug transporters and drug-metabolizing enzymes at the human blood-arachnoid barrier

○Hina Takeuchi¹, Takuya Usui^{1,2}, Ryohei Goto², Mitsutoshi Tano³, Masaki Takao^{3,4}, Tetsuya Terasaki^{1,2}, Yasuo Uchida^{1,2}

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan, ³Mihara Memorial Hospital, Japan, ⁴Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, Japan

【目的】ヒトの血液クモ膜関門(BAB)における物質輸送機構の解明は、脳脊髄液中の物質動態を理解する上で重要である。我々は、ブタで血液脳脊髄液関門に比べてBABが複数の薬物輸送担体を高発現することや、ラットで*oat1*, *3*と*oat1a4*の、脳脊髄液からの有機アニオン消失への寄与を示すことでBABが能動的関門であることを初めて実証した。薬学研究における次の重要な課題はヒトBABの輸送機構の解明である。本研究では当研究室で確立されたquantitative global absolute proteomics (qGAP) 法によって、ヒトBABにおける薬物輸送や薬物代謝に関連するタンパク質群の発現プロファイルを明らかにすることを目的とした。【方法】69歳、70歳、74歳患者の脳から軟髄膜を単離し、細胞膜調製を行った。可溶化・トリプシン消化後、LC-MS/MSを用いて網羅的なタンパク質定量解析を行った。

【結果・考察】ヒト軟髄膜において約2千種類のタンパク質の絶対発現量が推定された。ブタの軟髄膜と比較すると、アニオン性とカチオン性の薬物を各々輸送するOATP1A2やOCT3の発現が検出されており、BABにはこれらによる薬物輸送機構が存在し、その役割には種差が存在することが示唆された。さらに、薬物代謝酵素ではCES1、PLPP3、AKR7A2などBBBより3倍以上多く発現している分子も存在した。興味深いことに、CES1はBBBより40倍以上多く発現していた。BABに発現するCES1によって、中枢におけるエステル型プロドラッグおよびその活性化体の濃度が制御されている可能性がある。

【結論】ヒトBABにおいてOATP1A2やOCT3などヒト特異的な輸送担体が発現していた。CES1などBBBよりも高発現している代謝酵素の存在を初めて明らかにした。

*日本薬学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-11*

In vitroカクテル法による複数CYP分子種の網羅的代謝活性の評価に及ぼす緩衝液条件の影響

○爲本 雄太、柴田 侑裕、保月 静香、佐藤 洋美、樋坂 章博

千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室

Impacts of buffer selection on assessment of fm (fraction metabolized) for various CYP isoforms evaluated by *in vitro* cocktail method

○Yuta Tamemoto, Yukihiko Shibata, Shizuka Hozuki, Hiromi Sato, Akihiro Hisaka

Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

【目的】ヒト肝ミクロソーム (HLM) のチトクロームP450 (CYP) による薬物代謝反応には、一部のCYP分子種において緩衝液の選択が影響すると報告されているが系統的検討は行われていない。これは「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」で、臨床相互作用試験の実施が*in vitro*実験の代謝寄与率 (fm) の評価に左右されることを考慮すると重大な問題である。そこで本研究では、代表的なCYP分子種8種の選択的基質のカクテルを用い、異なる緩衝液条件下における各代謝活性を一斉評価した。

【方法】HLMを用いて、50、100、150 mMのそれぞれHEPES、Tris-HCl、リン酸緩衝液条件下でCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3Aの選択的基質を低濃度で混合後、常法に従いインキュベーションし、継時的に代謝物および未変化体濃度をLC-MS/MSで定量した。さらに幾つかの基質薬に阻害薬を添加して同様の実験を複数行ない、各CYP分子種に対する個別の阻害率を考慮して、拘束条件付き線形最小二乗法によりfmを算出した。

【結果・考察】緩衝液およびその濃度に依存して多くの分子種で活性の変動が認められた。例えばCYP3A活性はリン酸緩衝液の濃度による変化が顕著であり、高濃度では低濃度に比べて活性が約3倍高くなった。一方でCYP2C9は異なる条件でも活性が比較的安定していた。*In vitro*実験からfmを評価する場合、緩衝液を慎重に選択すること、また緩衝液条件ごとの活性に対し生理学的実態を反映する補正を加えることで、適切な臨床相互作用試験実施に有益な情報を得ることができると考えられた。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-12*

がん悪液質におけるCYP3A発現変動とPTHrPの関与

○藤田 一星、渡邊 博志、池上 孝明、今福 匡司、前田 仁志、丸山 徹

熊本大学 薬学教育部 薬剤学分野

Involvement of parathyroid hormone-related protein on the changes of CYP3A expression in cancer cachexia

○Issei Fujita, Hiroshi Watanabe, Komei Ikegami, Tadashi Imafuku, Hitoshi Maeda, Toru Maruyama

Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

【目的】悪液質は慢性炎症性疾患に関連して生じる代謝異常症候群であり、筋肉量低下による体重減少を特徴とする。中でもがん悪液質は全がん患者の約半数で観察され、その進行には腫瘍から分泌される副甲状腺ホルモン関連蛋白質 (PTHrP) が関与する。一方、がん悪液質患者では薬物代謝遅延が報告されているものの、その機序については不明な点が多い。最近、我々は腎疾患時に上昇する副甲状腺ホルモン (PTH) がPTH受容体を介してCYP3Aの発現低下に寄与することを報告してきた。PTHrPもPTH受容体に作用することから、がん悪液質における薬物動態変動にPTHrPが関与すると仮説を立て検討した。【方法】ラット乳がん細胞 (Walker256) をラットに皮下移植し、がん悪液質モデルを作成した。【結果・考察】Walker256群は、Control群に比べて血漿中PTHrP濃度の上昇を示し、肝臓及び小腸のCYP3A2蛋白質発現が減少した。CYP3A基質であるミダゾラムをWalker256群に静脈内または経口投与したところ、Control群に比べてAUC、消失半減期並びにバイオアベイラビリティが上昇し、全身及び経口クリアランスが減少した。その際、ミダゾラムの薬理効果増強が観察された。Walker256群の血漿またはPTHrPをHepG2及びCaco-2細胞に添加したところ、CYP3A4 mRNA発現が有意に減少した。HepG2細胞において、膜透過型cAMPアナログはCYP3A4 mRNA発現を抑制した。また、PTHrPによるCYP3A4 mRNA発現減少はPKA及びNF- κ B阻害剤により抑制された。【結論】PTHrPはcAMP/PKA/NF- κ B経路を介してCYP3A発現を抑制することが示唆された。

1-6-13

メロキシカムナノ製剤の開発とその消化管吸収機構の解明

○山口 瑞季、池田 瑠璃、渡辺 雅輝、大竹 裕子、長井 紀章
近畿大学 薬学部

Energy-Dependent Endocytosis Involved the Absorption of Meloxicam Nanoparticles in the Small Intestine

○Mizuki Yamaguchi, Ruri Ikeda, Masaki Watanabe, Hiroko Otake, Noriaki Nagai
Pharm., Kindai Univ.

【目的】薬物超微粒子化は、薬物の吸収性増加に繋がることから、薬学分野において注目されている技術である。本研究では、メロキシカム (MLX) の超微細化製剤を調製するとともに、本製剤の膜透過機構とエンドサイトーシスの関係について検討した。

【方法】MLXナノ粒子 (MLX-NPs) の調製には湿式ビーズミル法を用いた。また、MLX の膜透過性はラット小腸適用透過セルで測定し、エンドサイトーシスの関与については4種の阻害剤にて評価した [カベオラ依存性エンドサイトーシス阻害剤 (ナスタチン)、クラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤 (ダイナソア)、マクロピノサイトーシス阻害剤 (ロットレリン)、ファゴサイトーシス阻害剤 (サイトカラシンD)]。

【結果】本法にて、平均粒子径91.9 nmのMLX-NPsの調製が可能であった。このMLX-NPsの空腸及び回腸における透過量 (AUC_{0-4h}) はそれぞれ8.6, 45 $\text{nmol}\cdot\text{h}/\text{cm}^2$ であった。ナスタチン、ダイナソア、ロットレリン処理はこれらMLXの膜透過を有意に抑制し、空腸での抑制効果はダイナソア>ナスタチン=ロットレリンであった。回腸においてもナスタチン、ダイナソア、ロットレリン処理で有意なMLX小腸透過の低下が認められたが、それぞれの抑制効果は空腸とは異なりダイナソア=ナスタチン>ロットレリンであった。一方、サイトカラシンDはMLX-NPsの小腸透過に影響を与えなかった。

【結論】MLX-NPsの小腸膜透過性には、エンドサイトーシス経路による薬物取り込みが関与していることを明らかとした。本成果は新規ドラッグデリバリーシステム開発に関わる有用な知見と考えられる。

1-6-14

経眼適用レバミピドナノゲル製剤によるドライアイ治療

○南 実沙¹、石井 美有¹、勢力 諒太郎¹、大竹 裕子¹、平松 範子²、山本 直樹²、
長井 紀章¹

¹近畿大学 薬学部、²藤田医科大学

Therapeutic effect of gel ointment containing rebamipide nanoparticles in the rabbit model for dry eye syndrome

○Misa Minami¹, Miyu Ishii¹, Ryotaro Seiriki¹, Hiroko Otake¹, Noriko Hiramatsu², Naoki Yamamoto²,
Noriaki Nagai¹

¹Kindai Univ., ²Fujita Health Univ.

【目的】我が国の潜在的ドライアイ患者数は3000万人に達するといわれており、有効かつ利便性の高いドライアイ治療法の確立が望まれている。そこで今回、医薬品ナノ化技術を基盤とした新規ドライアイ治療薬“経眼適用剤”を提案するとともに、薬物涙液移行性及び薬効の評価を行った。

【方法】実験にはレバミピド (REB) を用い、ナノ粒子化にはブレイクダウン法を適用した。さらに、本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ナノ結晶含有眼適用剤 (REB-NPs, 粒子径75 nm) を調製した。また、薬物涙液移行性や薬効評価には白色家兎を用い、N-アセチル-L-システインを点眼処理することでドライアイモデルを作成した。

【結果】薬物涙液移行試験において、マイクロ粒子からなる眼適用剤 (REB-MPs) 群では塗布後180分間において涙液中 (マイバム含有) への薬物移行はほとんど見られなかったが、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 $\text{mM}\cdot\text{min}$ であった。一方、先の結果と異なり、マイバム非含有条件下ではREB-NPs塗布後においても薬物涙液移行は見られなかった。また、REB-NPs塗布群では涙液中ムチン量が高まるとともに、N-アセチル-L-システイン刺激による涙液油層崩壊の改善効果が認められた。

【結論】REB-NPsは塗布後、皮膚組織内へ浸潤し、マイボーム腺に取り込まれた後マイバムと共に涙液中へ放出されることを示した。また、本製剤適用はドライアイモデルの涙液油層に対し高い修復作用を示した。本成果は新剤形開発に関わる有用な知見と考えられる。

1-6-15

口内炎治療を目的とした院内製剤アロプリノール及びポラプレジンクフォーム製剤の調製

○芦原 まいか、柏倉 康治、大城 真理奈、蛭川 直哉、田中 紫茉莉、内田 信也、
並木 徳之

静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野

Preparation of foam formulations contained allopurinol and polaprezinc as a hospital preparation for a treatment of stomatitis

○Maika Ashihara, Yasuharu Kashiwagura, Marina Oshiro, Naoya Hirukawa, Shimako Tanaka, Shinya Uchida, Noriyuki Namiki

Department of Pharmacy Practice & Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】がん化学療法後に発症する口内炎治療として院内製剤アロプリノール及びポラプレジンク含嗽液が使用されている。フォーム製剤は界面活性作用を有する水溶液に薬物を含有させた泡沫であり、使用時に薬物を口腔内全体に保持させることが期待できる。本研究では、院内製剤としてアロプリノール及びポラプレジンクフォーム製剤を調製することを目的とした。

【方法】メチルセルロース(SM-4、信越化学工業)の水溶液(1, 2, 4, 6w/w%)をポンプフォーマー(大和製罐)に加え、吐出することによりプラセボフォームを調製した。健康成人17名(22.8±1.9歳)を対象に、プラセボフォームの服用性についてvisual analog scale(VAS)ならびに5-point scaleを用いて評価した。次にSM-4水溶液4%にザイロリック錠ないしポラプレジンクOD錠を混和し、アロプリノール(12.5 mg/ml)及びポラプレジンク(15.6 mg/ml)フォーム製剤を調製し、吐出量及びフォーム中の薬物量を測定した。

【結果】プラセボフォームのVAS及び5-point scaleを用いた服用性評価では、いずれもメチルセルロース濃度4%において最も高値を示した。アロプリノール及びポラプレジンクフォーム製剤では、1回あたりの吐出量はそれぞれ0.77±0.03及び0.71±0.04 g(mean±S.D.)であった。また、フォーム中の薬物量はそれぞれ94.3±4.9及び98.3±5.7%と、理論量に対して±10%の範囲であった。

【考察】プラセボフォームにおいて最も服用性が良好なフォームを用いて、アロプリノール及びポラプレジンクフォーム製剤を調製することができた。これらのフォーム製剤は院内製剤として口内炎治療の選択の幅を広げることが期待できる。

1-6-16*

血液透析患者に投与中の医薬品におけるリン含量及びその血清中リン濃度に及ぼす影響

○茂木 麻里奈¹、柏倉 康治¹、鈴木 寛^{1,2}、瀬戸川 陸¹、田中 紫茉莉¹、山内 克哉²、
影山 慎二³、内田 信也¹、並木 徳之¹

¹静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野、²やまうち薬局、³かげやま医院

Phosphorus contents in medicines taken by hemodialysis patients and its effect on the serum phosphorus concentration

○Marina Mogi¹, Yasuharu Kashiwagura¹, Hiroshi Suzuki^{1,2}, Riku Setogawa¹, Shimako Tanaka¹, Katsuya Yamauchi², Shinji Kageyama³, Shinya Uchida¹, Noriyuki Namiki¹

¹Department of Pharmacy Practice and Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,

²Pharmacy of Yamauchi, ³Kageyama Urological Clinic

【背景・目的】血液透析患者における高リン血症への管理には、食品だけでなく医薬品に含まれるリンについても注意が必要との報告がある。本研究では、血液透析患者が使用した医薬品や健康食品のリン含量を測定し、その血清中リン濃度に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】2018年3月～4月に来局した20歳以上の血液透析患者を対象に、薬歴簿及び診療録から性別、年齢、透析歴、使用中の医薬品及び健康食品、血清中リン濃度を後方視的に調査した。使用中の医薬品及び健康食品について酵素法を用いてリン含量を測定し、各患者の1日リン摂取量を推定した。また、調査期間中に医薬品及び健康食品からのリン摂取量に変更があった患者について、変更前後4ヶ月間の血清リン濃度の推移を調査した。

【結果】対象患者数は100名(男女比7:3)で、年齢、透析歴及び血清中リン濃度はそれぞれ64.8 ± 11.4歳(mean ± S.D.)、125.3 ± 117.6ヶ月及び6.49 ± 1.40 mg/mLであった。対象患者において、390種類の医薬品及び健康食品が摂取されており、1製剤あたりのリン含量が検出限界(0.4 mg)以上のものは51種類であった。また同じ有効成分でも医薬品間でリン含量に明らかな差が認められた。リン含量の測定結果から、患者100名中51名に医薬品及び健康食品からのリン摂取(6.40 mg/日)が確認された。さらに、リン摂取量に変更があった患者において、リン摂取量の変化値と血清中リン濃度の変化値には有意な正の相関が認められた。

【考察】血液透析患者に投与中の医薬品及び健康食品においてリンが含まれることが明らかとなった。また、リン摂取量が血清中リン濃度に影響を及ぼす可能性が示唆された。

1-6-17

ドラッグリポジショニングによる酸化ストレス分子機構を標的とした難治性乳がん治療戦略の開発

○生 嶋 千菜美¹、鳥井 栄貴²、酒井 佑佳²、松井 千紘²、中瀬 生彦³、中瀬 朋夏^{1,2}

¹武庫川女子大学大学院 薬学研究科 薬剤学研究室、²武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室、
³大阪府立大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻

Oxidative stress mechanism-based drug repositioning for treatment of triple-negative breast cancer

○Chinami Ikushima¹, Haruki Torii², Yuka Sakai², Chihiro Matsui², Ikuhiko Nakase³,
Tomoka Takatani-Nakase^{1,2}

¹Department of Pharmaceutics, Graduate School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, ²Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, ³Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

【背景・目的】難治性のトリプルネガティブ乳がん (TNBC) は、明確な治療標的がなく、TNBCに対する新たな分子標的の同定とそれを利用した治療法の確立は喫緊の課題である。TNBCは酸化ストレス耐性機構が発達している結果、治療耐性や転移・再発を引き起こすことが明らかになりつつある。本研究では、ドラッグリポジショニングの観点から、TNBCの酸化ストレス耐性の解除を狙って、TNBCの生死を選択的に制御できる新戦略の開発を試みた。【方法】TNBC細胞を用いて、細胞死と酸化ストレスとの関係を解析した。薬剤の評価はTNBC担がんモデルマウスで検討した。【結果・考察】酸化ストレス耐性を担う主要な分子であるシスチントランスポーター (xCT) と xCTの安定化に必要なCD44は、TNBC細胞において高い発現を認めた。次に、xCT特異的阻害剤で、現在抗炎症薬として臨床で使用されているスルファサラジン (SASP) は、著しくTNBCの細胞生存数を減少した。その機序として、抗酸化酵素GPx4の発現低下を伴う鉄依存性細胞死 (フェロトシス型細胞死) の誘導が必要であった。個体レベルにおいても、SASPはTNBCの腫瘍形成に対して、GPx4依存的に強い抗がん作用を示した。さらに、がん選択的にフェロトシス型細胞死を誘導できるマラリア治療薬アルテミシン誘導体をSASPと併用した結果、各単独投与よりも低い濃度で細胞毒性を発揮した。以上より、補完機序制御を狙った2つの薬剤の使用は、xCTを起点とする酸化ストレス耐性の解除により、TNBC選択的に抗がん作用を示し、新たなTNBC治療方法の早期実用化に向けて期待される。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

1-6-18*

マウス担癌モデルにおける抗CTLA 4抗体の作用機序の検討

○ジョーンズ ヘイリー さくら¹、栗野 泰大¹、照井 亜侑¹、松田 怜子¹、鈴木 博元²、
上原 知也²、樋坂 章博¹、畠山 浩人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

Investigation of Mechanism of Anti-CTLA-4 Antibody in Murine Cancer Models

○Haleigh Sakura Jones¹, Taiki Kurino¹, Ayu Terui¹, Reiko Matsuda¹, Hiroyuki Suzuki²,
Tomoya Uehara², Akihiro Hisaka¹, Hiroto Hatakeyama¹

¹Chiba University Graduate School of Pharmaceutical Sciences Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, ²Chiba University Graduate School of Pharmaceutical Sciences Department of Molecular Imaging and Radiotherapy

【背景・目的】近年、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) はがん治療で注目を集めているが、奏効率は3割程度に止まり作用機序にも不明な点が多い。抗CTLA4抗体の薬効には、T細胞との結合による抗腫瘍免疫の活性化に加えて抗体依存性細胞障害 (ADCC) による制御性T細胞 (Treg) の除去が関与する可能性がある。本研究では感受性及び耐性を示す担癌モデルマウスを用い抗CTLA4抗体の作用機序を検討した。

【方法】マウス乳がんモデル (4T1, FM3A, MM48) 腫瘍組織中のCTLA4の発現量をPCRで評価した。抗CTLA4抗体 (10mg/kg) を腹腔内投与し、腫瘍体積を測定した。また放射性同位体 ¹¹¹In標識抗CTLA4抗体を腹腔内投与し30分から192時間までの各臓器のγ線を測定し体内動態を評価した。抗CTLA4抗体を投与後、腫瘍を採取しフローサイトメトリーで腫瘍組織中のTregの割合を評価した。

【結果】検討した各乳癌組織のCTLA4発現量は、既知の低発現腫瘍と比較して10数倍高くCTLA4陽性であったが、抗CTLA4抗体治療に対し4T1は耐性、FM3AとMM48は感受性であった。FM3A担癌マウスの動態評価から抗CTLA-4抗体の腫瘍組織中AUCは1849%ID・h/gであった。FM3A腫瘍のTregは抗CTLA4抗体を投与後に約50%減少した。

【考察】抗CTLA4抗体の腫瘍移行量は当研究室にて明らかとした抗PD-1抗体感受性モデルにおける抗PD-1抗体と同等 (2079 %ID・h/g, J Immunother Cancer. 2020) で、抗CTLA4抗体は腫瘍に十分移行したと考えられる。また腫瘍組織のTreg減少から、抗CTLA4抗体は腫瘍組織中でのADCC活性を介したTreg除去が抗腫瘍効果に大きく寄与していると考えられた。耐性モデルにおける検討についても併せて報告する。

1-6-19*

ヒト膵がん細胞に対するニトロ化フェニル酪酸の細胞死誘導効果

○別府 拓豪¹、西 弘二¹、井本 修平¹、小田切 優樹^{1,2}、山崎 啓之¹

¹崇城大学 薬物動態学研究室、²DDS先端研究所

Nitrate phenyl butyrate induces cell death in pancreatic cancer cell

○Takuro Beppu¹, Koji Nishi¹, Shuhei Imoto¹, Masaki Otagiri^{1,2}, Keishi Yamasaki¹

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

【研究の背景と目的】

膵がんは早期発見が難しく、最も予後の悪い固形がんの1つとして知られている。最近、NOラジカル放出剤が新たな抗がん剤として注目されているが、その作用が一過的であることが問題となっている。そこで本研究は、血中滞留型NOラジカル放出剤の開発を目的として、アルブミン結合性を有するフェニル酪酸 (Phenyl Butyrate: PB)に着目し、新たに合成したニトロ化PB (NO₂-PB)の膵がん細胞死誘導効果についての検討を行った。

【方法】

クロラムブシルの塩素原子をニトロ基またはヒドロキシ基に置換したものを合成し、それぞれNO₂-PB およびOH-PBとした。NO₂-PBの細胞死誘導効果について、ヒト膵がん細胞株 (AsPC1、BxPC3) のアネキシンVに対する反応性およびウエスタンブロット法を用いたアポトーシス関連タンパク質の検出によって評価を行った。

【結果および考察】

ヒト膵がん細胞株にNO₂-PB (500μM) を24時間および48時間曝露させた結果、AsPC1、BxPC3ともに有意な細胞生存率の低下およびアポトーシス誘導が見られた。同じくNO₂-PB (100-500μM) を48時間曝露させた結果、濃度上昇に伴い細胞生存率の低下およびアポトーシス誘導が見られた。これらの効果は、OH-PBでは観察されなかったことから、NO₂-PBの効果はNO依存的なものであることが示唆された。さらに、ウエスタンブロット法による結果から、いずれの細胞においても時間依存的、濃度依存的にアポトーシス関連タンパク質が検出された。これらの結果から、NO₂-PBは、ヒト膵がん細胞に対して、NOラジカル依存的にアポトーシスを誘導することが示唆された。本学会では、細胞死のメカニズムについても発表する予定である。

1-6-20

がんが温熱療法に耐性を有する機構のトランスオミクス解析による解明

○金森 大誠、堀川 夕維、樋坂 章博、畠山 浩人

千葉大院薬

English Title Revealing resistance mechanism of cancer cells to hyperthermia by transomics analysis

○Taisei Kanamori, Yui Horikawa, Akihiro Hisaka, Hiroto Hatakeyama

Grad. Sch. Pharm. Sci., Chiba Univ

【目的】がんは熱に弱いとされ、がん温熱療法の研究が進められているが十分な効果が得られない例が多い。我々は温熱に耐性を示すがん細胞が存在することを見出した。本研究では、温熱耐性と温熱感受性を示すがん細胞を用いて、遺伝子、タンパク質、代謝物のトランスオミクス解析を行い、温熱耐性がんの金ナノロットによる局所温熱治療の効果を向上させる新規ターゲットの探索を行った。

【方法】温熱耐性ヒト卵巣癌SKOV3と感受性A2780細胞を用いて、46℃で1時間の温熱刺激後のmRNA発現をDNAマイクロアレイ、タンパク質をLC-MS/MS、代謝物をCE-TOFMSで網羅的に測定し、オミクス情報を取得した。IPA (Ingenuity Pathway Analysis)を用いてパスウェイ解析を実施し、SKOV3細胞で特異的に変動する経路を抽出した。抽出した経路について、阻害剤を用いた熱刺激実験で温熱耐性への寄与を検証した。

【結果・考察】温熱刺激時にSKOV3 とA2780間で熱ショックタンパク質をはじめと多くのmRNA発現の変化は共通していたが、タンパク質と代謝物については、特異的な差が認められた。差のあった因子をIPAで解析した結果、解糖系酵素の分解と解糖系代謝物の減少が明らかとなった。また、タンパク質の分解経路ユビキチン-プロテアソーム系の亢進が示された。温熱刺激時の解糖系酵素の選択的分解は、ユビキチン化経路によると推測された。また、ユビキチン化経路を阻害するとSKOV3は温熱感受性の形質を示したことから、ユビキチン化経路は温熱耐性を克服する新規ターゲットになりうることを示された。今後メカニズムの詳細な解析や、局所温熱治療を進める予定である。

1-6-21*

新たな3種細胞共培養ヒト型血液脳関門モデルの開発 ～医薬品のヒト脳内移行性評価における有用性～

○伊藤 涼¹、梅原 健太²、北村 啓太²、山浦 由之¹、松永 憲和¹、和泉 沙希³、
若山 直美³、小森 高文³、秋田 英万²、降幡 知巳⁴

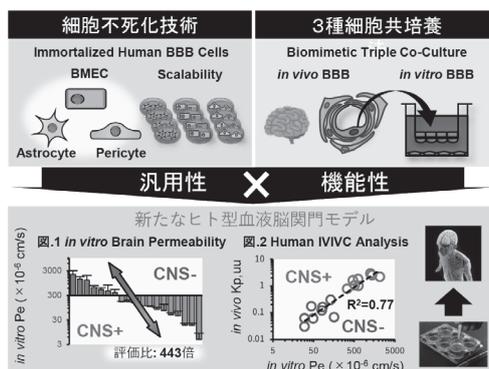
¹小野薬品工業株式会社、²千葉大院薬、³エーザイ株式会社、⁴東京薬科大学

A New Human Cell-Based Blood-Brain Barrier Triple-Culture Model ～Development and Characterization for Human Drug-Brain Permeability Studies～

○Ryo Ito¹, Kenta Umehara², Keita Kitamura², Yoshiyuki Yamaura¹, Norikazu Matsunaga¹,
Saki Izumi³, Naomi Wakayama³, Takafumi Komori³, Hidetaka Akita², Tomomi Furihata⁴

¹Ono Pharmaceutical Co., Ltd., ²Chiba University Grad. Sch. Pharmaceutical Sciences, ³Eisai Co., Ltd., ⁴Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

中枢薬開発では、血液脳関門 (Blood-brain barrier, BBB) により複雑に制御される医薬品のヒト脳内移行性を評価可能な *in vitro* ヒト BBB モデルの開発が望まれている。そこで本研究では、これまでに構築した三種のヒト不活化細胞を用いたヒト BBB モデルを用い、その医薬品のヒト脳内移行性評価における有用性を明らかにすることを目的とした。まず、構築したヒト BBB モデルの薬物脳内移行性評価能を明らかにするため、ヒト脳移行性が既知の薬物を含む19化合物の透過性試験を行った。その結果、高脳移行性薬物 (Rivastigmine, Pyrilamine, Propranolol, Memantine等) では高い脳移行速度 (P_e 値) (640 ± 123 to $2,172 \pm 904 \times 10^6$ cm/s) が認められたのに対し、P-gpやBCRP基質を含む低脳移行性薬物 (Quinidine, Dantrolene, Lucifer yellow, Rhodamine123等) では低い P_e 値 (4.9 ± 3.8 to $162 \pm 11 \times 10^6$ cm/s) であり、その差は最大443倍に達した (図1)。さらに、得られた *in vitro* P_e 値と *in vivo* $K_{p,uu}$ (文献値) との *in vitro* - *in vivo* correlation を解析した結果、両者には高い相関 ($R^2 = 0.77$) が認められた (図2)。以上より、我々が構築したヒト BBB モデルは、医薬品のヒト脳移行性評価に有用であると考えられた。本モデルは、ヒト不活化細胞利用による圧倒的な汎用性と3種細胞共培養による優れた機能性の両立を実現する、これまでにない新たな中枢創薬基盤ツールとなることが期待される。



ヒトに投与せずともヒト脳に医薬品が届くかわかる未来へ

1-6-22*

1匹のマウス凍結脳からの脳毛細血管単離法の確立

○緒方 星陵¹、伊藤 慎悟^{1,2}、増田 豪^{1,2}、大槻 純男^{1,2}

¹熊本大学大学院 薬学教育部、²熊本大学大学院 生命科学部

Establishment of brain capillary isolation method from a single frozen mouse brain

○Seiryō Ogata¹, Shingo Ito^{1,2}, Takeshi Masuda^{1,2}, Sumio Ohtsuki^{1,2}

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

脳毛細血管単離法は、脳内薬物動態や中枢疾患発症に深く関与する血液脳関門 (BBB) の解析に必要な手法である。既存の脳毛細血管単離法では、脳毛細血管を高純度で単離するためには、最低5匹分のマウス脳が必要である。そこで本研究では、1匹のマウス凍結脳から脳毛細血管を高純度で単離する手法を開発することを目的とした。既存の方法ではポッター型ホモジナイザーを用い5匹のマウス脳から脳毛細血管を単離した。開発した新規手法では、ビーズ式ホモジナイザーを用いて1匹のマウス脳から脳毛細血管を単離した。その結果、顕微鏡観察下では新規手法でより多くの毛細血管が観察された。また、脳重量当たりのタンパク質収量は従来法と比較し新規手法で5.4倍有意に増加した。脳毛細血管特異的なタンパク質であるclaudin-5のwestern blotの結果、タンパク質量当たりのclaudin-5の量は新規手法で1.71倍有意に増加した。さらにproteomicsの結果、タンパク質量当たりのBBB輸送関連タンパク質およびastrocyte、pericyteマーカータンパク質の量は新規手法でいずれも有意に増加した。一方、神経細胞マーカータンパク質の量は新規手法で有意に減少した。以上の結果から、新規手法は既存の方法と比較し、脳毛細血管をより回収率高く高純度で単離できることが示された。本手法を用いることで、匹数の確保が困難な遺伝子改変マウスや疾患モデルマウスからの脳毛細血管単離が可能となり、中枢薬物動態の変化や病態時のBBB機能変化をより詳細に理解することにつながると期待される。

1-6-23*

がん細胞におけるシスチン取込みトランスポーター活性の概日リズム制御機構の解析

○山内 智暁¹、楠瀬 直喜³、白水 翔也¹、松永 直哉^{1,2}、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

¹九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野、²九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野、
³山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 生薬学教室

Study on the mechanism for circadian regulation of cystine uptake transporter activity in cancer cell

○Tomoaki Yamauchi¹, Naoki Kusunose³, Shoya Shiromizu¹, Naoya Matsunaga^{1,2}, Satoru Koyanagi^{1,2}, Shigehiro Ohdo¹

¹Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, ²Department of Global Healthcare, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, ³Department of Pharmacognosy and Kmpo, Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University

【目的】がん化した細胞では異常増殖能や薬物抵抗性を獲得するために正常時とは異なるアミノ酸代謝を示す。Cystine/Glutamic acid transporter (xCT) は、がん細胞で発現が上昇し、細胞内へのシスチン取込みを促すことで、グルタチオン合成を亢進させ、がんの悪性度に関与することが指摘されている。これまでに、我々はxCT阻害剤 (Erastin) の抗腫瘍効果が投薬時刻によって異なることを明らかにし、その原因としてがん細胞におけるxCTの活性の概日リズムが関与している可能性を見出している。そこで本研究では、がん細胞におけるxCTの活性の概日リズム制御機構を明らかにすることを目的に検討を行った。

【方法・結果・考察】生理レベルのグルココルチコイド (GC) を短時間暴露し、概日時計機構を再構築した培養マウス由来乳がん4T1細胞において、細胞内のシスチン含量に有意な概日リズムは認められなかったことから、xCTの活性は細胞内の分子時計によって駆動されるものではないことが示唆された。そこで、生体内におけるGC分泌の概日リズムに着目し、培養した4T1細胞を24時間毎にGCで刺激したところ、その刺激に応じて細胞内シスチン含量も24時間周期で変動した。また、シスチンの放射性同位体を用いてxCTの基質取込み活性を測定した結果、GCがxCTのシスチン輸送活性を抑制することが明らかになった。以上の結果から、xCTの活性はGCの血中濃度の概日リズムに依存して24時間周期で変動していることが示唆され、このリズムを指標にxCT阻害剤の至適投与タイミングを設定することで、抗腫瘍効果の増強が期待できると考えられた。

1-6-24*

高濃度グルコースおよび終末糖化産物による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換の誘発

○泉 美穂、妹尾 俊祐、湯元 良子、高野 幹久

広島大学大学院 医系科学研究科

Induction of epithelial-mesenchymal transition by high glucose and advanced glycation end products in alveolar epithelial cells

○Miho Izumi, Shunsuke Senoo, Ryoko Yumoto, Mikiyoshi Takano

Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

【目的】糖尿病患者における肺線維症は重篤な肺障害であるが、その発症機構には不明な点が多く、有効な治療法や予防法がないのが現状である。近年、肺線維症の原因として肺胞上皮II型細胞が筋線維芽細胞へと形質転換する上皮間葉転換 (EMT) の関与が注目されている。一方、糖尿病患者では、グルコースとタンパク質から生成される終末糖化産物 (AGEs) の血中濃度が高いことが報告されているが、AGEsとEMTを伴う肺線維症の関連については情報が少ない。そこで本研究では、II型形質を高めた培養ヒト肺胞上皮細胞A549/ABCA3を用い、高濃度グルコースおよびAGEsを産生するグリオキサールによるEMTの誘発について検討した。【方法】A549/ABCA3細胞に高濃度グルコースあるいはグリオキサールを処置し、位相差顕微鏡または共焦点レーザー顕微鏡にて細胞の形態を観察した。遺伝子の発現変動はreal-time PCR法を用いて解析した。【結果・考察】A549/ABCA3細胞において、高濃度グルコースおよびグリオキサール処置によって上皮系マーカー遺伝子であるE-cadherinとZO-1のmRNA発現が減少し、間葉系マーカー遺伝子であるCTGFと α -SMAのmRNA発現が増加した。さらに、グリオキサールにより細胞の紡錘状への形態変化やアクチンフィラメントのリモデリングも観察された。従って、培養ヒト肺胞上皮細胞A549/ABCA3において高濃度グルコースおよびグリオキサールによってEMTが誘発されることが示唆された。

● 一般演題(口演) ●

5月15日(金)

第4会場 2-4-01~2-4-20

第5会場 2-5-01~2-5-20

第6会場 2-6-01~2-6-19

2-4-01

溶液NMR測定を用いたPVPによる薬物結晶核生成抑制メカニズムの評価

○山本 根生、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

Drug nucleation inhibition mechanism of PVP evaluated by solution-state NMR spectroscopy

○Neo Yamamoto, Keisuke Ueda, Kenjirou Higashi, Kunikazu Moribe

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chiba

【目的】非晶質固体分散体から溶出した薬物は過飽和状態を形成する。過飽和状態の形成により薬物の吸収性改善が期待されるが、薬物の結晶化が問題となる。本研究では、polyvinylpyrrolidone (PVP)による薬物結晶核生成抑制メカニズムの解明を目的として、溶液NMR測定により薬物過飽和溶液の構造評価を行った。

【方法】PVP溶液に、難水溶性薬物であるchlorthalidone (CLT) を溶解させたDMSO溶液を添加することで過飽和溶液を調製した(solvent-shift法)。

【結果・考察】結晶核誘導時間測定の結果、CLT単独溶液と比較してCLT/PVP溶液ではCLTの結晶核誘導時間が有意に延長した。1D ^1H NMR測定より、CLTは自己会合体として溶解しており、CLT及びPVP間にCLT自己会合体の増加に伴う相互作用が形成されることが示唆された。また、差nuclear Overhauser effect (NOE) 測定の結果、CLT及びPVP間に特異的なNOE相関が認められた。この結果より、CLT自己会合体及びPVPは、PVPのN原子を介した静電相互作用及びアルキル鎖を介した疎水的な相互作用を形成していることが明らかとなった。また、スピンスピン緩和時間測定の結果、CLT/PVP溶液中のCLTの運動性は、自己会合体の形成と共に低下していることが示された。以上の結果より、CLT自己会合体の増加に伴うCLT自己会合体/PVP間の相互作用形成、及び相互作用形成に起因するCLTの分子運動性低下が、CLT結晶核生成抑制に強く影響を及ぼしていると考えられた。

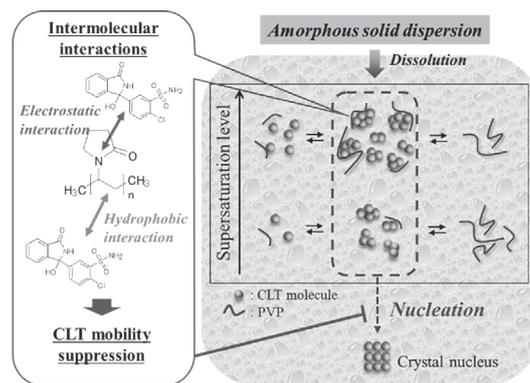


Figure 1. A proposed mechanism of CLT nucleation inhibition by PVP.

2-4-02

Stabilization mechanism of amorphous solid dispersion of carbamazepine/ a-glucosyl rutin elucidated by computational chemistry

○馬 梟寒¹、植田 圭祐¹、東 顕二郎¹、福澤 薫²、米持 悦生²、森部 久仁一¹

¹千葉大学 医学薬学府 製剤工学研究室、²星薬科大学 薬品物理化学研究室

Stabilization mechanism of amorphous solid dispersion of carbamazepine/ a-glucosyl rutin elucidated by computational chemistry

○Xiaohan Ma¹, Keisuke Ueda¹, Kenjirou Higashi¹, Kaori Fukuzawa², Etsuo Yonemochi²,
Kunikazu Moribe¹

¹Laboratory of Pharmaceutical Technology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba university,

²Laboratory of Physical Chemistry, Hoshi University

【Purpose】 a-Glucosyl rutin (Rutin-G) can efficiently stabilize the amorphous state of drugs in amorphous solid dispersion (ASD). In this study, the stabilization mechanism was investigated by computational chemistry using carbamazepine (CBZ) as a model drug.

【Experiment】 CBZ/Rutin-G assemblies with various CBZ weight ratios were calculated by molecular dynamics (MD) simulation, following the manner of experimental melt-quench method. The intermolecular interaction energies of these assemblies were evaluated by fragment molecular orbital (FMO) calculation.

【Results & discussion】 The glass transition of CBZ and Rutin-G were observed at 72°C and 190°C, respectively, during the cooling process of MD simulation. The glass transition temperatures (T_g s) were similar to the experimentally measured T_g s at 61°C (CBZ) and 186°C (Rutin-G). The CBZ/Rutin-G assemblies showed the single T_g s in MD simulation, which indicated the homogeneous mixing. The monitoring of the atomic distances between CBZ and Rutin-G suggested that the intermolecular interactions were formed around the T_g s. The FMO calculation revealed that the hydrogen bonds with the sugar groups and π - π interactions with the flavone skeleton of Rutin-G were predominant in intermolecular interaction energies. Therefore, these interactions could stabilize the amorphous state of CBZ in the ASD.

2-4-03

ラマン分光法を用いたコアモルファスの定量に関する研究

○藤井 ありあ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 coamorphous formulations using Raman spectroscopy

○Aria Fujii¹, Tatsuo Koide², Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²National Institute of Health Science

【目的】コアモルファスとは、2種類以上の分子が結晶構造や規則的配列を持たずに存在する非晶質複合体のことであり、難溶性薬物の物性改善技術として注目されている。コアモルファスの実用化は既に検討が始まっているが、定量法等の品質評価手法はまだ十分に確立されていない。そこで本研究ではラマン分光法を用いたコアモルファスの定量に関して検討を行った。

【方法】インドメタシン (IND) とトリプトファン (TRP) をモル比1:1で混合したのち、Celldestroyer PS1000 (株式会社プロセス社製) を用いて60分間粉砕することによりコアモルファスを作成した。IND/TRPのコアモルファス含量が0,25,50,75および100%と、INDあるいはTRPの含量がそれぞれ0,25,50,75および100の組み合わせとなるように混合し、キャリアレーション用として15サンプル作製した。ラマンスペクトルはAll-In-One (MarqMetrix社製) により測定し、スペクトル前処理後、PLSを用いて解析、定量した。検量線は全波数領域、通常領域、および低波数領域のスペクトルをそれぞれ用いて作成し、クロスバリデーションにより検量線の精度評価を行った。

【結果・考察】全領域および低波数領域を用いた検量線と比較して、1100-1800 cm^{-1} における検量線ではRMSECVが4.91と良好な値を示した。これはラマンスペクトルにて、コアモルファス特異的なピークが高波数領域に多く存在することで精度の高い検量線が得られたと考えられた。よってコアモルファスはラマン分光法を用いることによって定量が可能であると示唆された。

2-4-04

水の T_2 緩和測定による非破壊・リアルタイムな薬物ナノ懸濁液の粒子径評価

○岡田 康太郎¹、林 祥弘²、熊田 俊吾²、大貫 義則¹

¹富山大学 薬学部 製剤設計学講座、²日医工

Non-destructive and real-time evaluation of particle size in drug nanosuspension by T_2 relaxation measurement of water

○Kotaro Okada¹, Yoshihiro Hayashi², Shungo Kumada², Yoshinori Onuki¹

¹Laboratory of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ²Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.

【目的】薬物ナノ懸濁液は、薬物粒子をナノメートルサイズまで加工し、水などの媒体中に分散させた液相/固相の二相からなる製剤である。本研究では、薬物ナノ懸濁液の粒子径を非破壊・リアルタイムに評価することを目的とし、液相(水)の T_2 緩和測定を介して、固相(薬物ナノ粒子)の粒子径を間接的に評価することとした。

【方法】薬物として非晶質インドメタシン (IMC)、安定化剤としてポロキサマー 407 (P407) もしくはポビドン (PVP) を用いて、ジルコニア製ビーズと共に湿式粉砕法にて、薬物ナノ懸濁液を調製した。各試料の T_2 緩和を時間領域NMR法 (minispec mq20, Bruker) により、粒子径を動的光散乱法 (UPA-UZ152, 日機装) により測定した。

【結果・考察】P407を用いた薬物ナノ懸濁液において、粒子径と T_2 緩和速度 ($1/T_2$ 値) との間に強い負の相関が確認された。つまり、水の $1/T_2$ 値測定により、粒子径を評価できることが示された (図1a)。 $1/T_2$ 値には、薬物ナノ粒子の表面近傍に存在する、運動性の低い水の情報が含まれるため、粒子径の評価が可能であったと考えられる。一方で、PVPを用いた場合、製造直後は両者の間に強い相関は示されなかったが、25°C 7日間保存後には強い負の相関が示された (図1b)。発表ではその詳細について報告する。

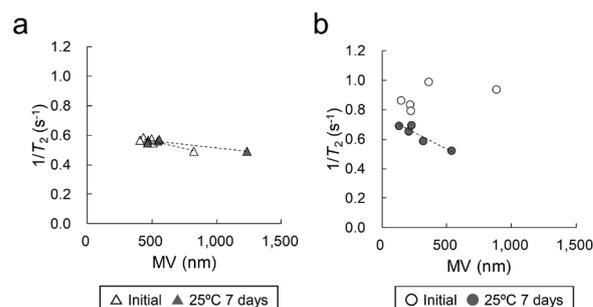


図1. (a) P407処方および(b) PVP処方における粒子径と T_2 緩和速度の関係

2-4-05

錠剤溶出のCFDシミュレーションモデルの開発

○合田 篤、佐藤 英明

アサヒクオリティーアンドイノベーションズ株式会社

Development of CFD simulation model for tablet dissolution

○Atsushi Goda, Hideaki Sato

ASAHI QUALITY & INNOVATIONS, LTD.

【目的】

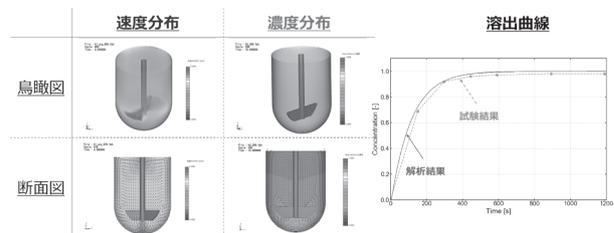
溶出試験は、製剤設計において最重要な品質評価試験であるが、バラつきの程度が大きく、製剤設計の難所のひとつとして知られている。このバラつき要因を明確化するために、CFD (Computational Fluid Dynamics) シミュレーションを利用する。昨今の技術の高精度化・解析マシンの高スペック化によって、従来検討できなかった詳細な物理量を精査可能である。本研究では、CFDシミュレーションにより錠剤の溶出解析モデルを構築し、溶出挙動に影響を与える因子の解明を試みた。

【方法】

本解析では日局で定められるパドル法を再現する流体解析モデルを構築した。乱流モデルは $k-\omega$ SSTとし、錠剤の溶出挙動は錠剤成分の移流拡散方程式を連立することで解いた。解析では、錠剤溶出試験結果から得られる溶解速度定数を参照して溶出曲線を得た。

【結果・考察】

構築した流体解析モデルにより錠剤の溶出挙動を再現した。本モデルを用いることで、溶解速度係数、錠剤位置、装置寸法の影響が溶出時間のバラつきに与える影響を評価可能となった。今回構築した評価手法により、溶出遅延解消の一助となる知見が得られた。



ベッセル内の速度分布および薬剤濃度分布と溶出曲線

2-4-06

医薬品の適正流通 (GDP) を指向した振動試験とその評価

○寺下 敬次郎¹、石野 和成²、木崎 泰士²、林 沙織²

¹大阪ライフサイエンスラボ、²JFEテクノリサーチ株式会社

Vibration test and evaluation for proper distribution of pharmaceuticals (GDP)

○Keijiro Terashita¹, Kazushige Ishino², Taiji Kizaki², Saori Hayashi²

¹Osaka Life Science Labo, ²JFE Techno-Research Corporation

【目的】医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインでは、医薬品のさらなる高水準での品質確保や偽造医薬品の防止などを目的に医薬品の出荷から薬局、医療機関までの適切な管理方法を定めている。したがって、製薬会社や卸業者ならびに輸送業者などに対し、医薬品の適正流通を実施することが求められている。本研究では、まず、輸送時の振動における医薬品ならびに梱包貨物のリスクを評価するために、広範囲の振動数と測定温度・湿度が同時に変化でき、さらに減圧下において振動試験できる複合環境振動試験装置を採用し、種々の環境条件下にて実験を行った。

【振動装置、方法】輸送リスクに温度はもちろん振動も考慮しなければならないが、振動試験結果は殆ど報告されていない。そこで本研究では複合環境下で振動試験を実施した。本装置の主な仕様は、温度：-70℃～+180℃、湿度：MAX98%、減圧環境：0.5気圧～大気圧、加振方向：垂直/水平、周波数範囲：5～3000Hzであり、陸送・空輸を想定した様々な輸送振動試験が実施できる。実験は、まず医薬品の輸送評価方法を検討するために、種々の運搬経路や運搬手法に注目して振動データを採取し、JIS規格と実車両の振動パターンの比較を行った。次に梱包などされた固形製剤について振動試験を実施した。

【結果・考察】本装置の採用により、①種々の環境下における振動試験結果が効率よく集積することができた。②振動による固形製剤の損傷程度の関係性を明らかにした。③高水準の品質を確保し管理するためには、JIS規格の振動試験の条件よりも広範囲に実施することが望ましい。④以上のことにより、輸送のリスクマネジメントが科学的にできる。

2-4-07

AIによる錠剤成形におよぼす打錠末水分影響の考察

○橋爪 隆秀¹、照井 裕二²、鈴木 一博²、寺下 敬次郎³

¹株式会社畑鐵工所、²東芝ナノアナリシス株式会社、³大阪ライフサイエンスラボ

Consideration of influence of moisture content of tablet powder on tablet molding by AI

○Takahide Hashizume¹, Yuji Terui², Kazuhiro Suzuki², Keijiro Terashita³

¹HATA TEKKOSHO CO.,LTD., ²Toshiba Nanoanalysis Corp., ³Osaka Life Science Labo

【背景・目的】錠剤成形は打錠条件の最適化が不可欠である。前報ではAIを用いた分析手法に基づいて考察し、打錠末水分値が錠剤硬度の予測に強く寄与していることを確認した。本研究では、まず錠剤硬度に加えて他の錠剤物性値の予測に寄与しているパラメータを探索した。次に予測値に対する実測値との関係を同様の分析手法で打錠末水分値が錠剤成形に及ぼす影響を考察した。

【実験方法・処方】本実験では、打錠末にコプロセス用添加剤HiSORAD®（ダイセル社）を用い、乾燥・加湿操作にて水分値を調整し、打錠の直前に滑沢剤PRUV®を1%添加した。次にロー式打錠機（NEO・TABTRAN）にて回転盤速度（min-1）20,40,60の条件下で打錠し学習データを取得。さらにランダムフォレストで機械学習し、質量・厚み・硬度などの錠剤物性値の予測に寄与しているパラメータを特定後、任意の条件下で製した錠剤物性値の予測値と実測値を確認した。

【結果・結論】①錠剤物性値は、打錠末の水分値が予測に大きく寄与していることがわかった。②学習したデータから予測項目ごとに最適なパラメータを特定できることが可能となった。③打錠中に取得できる打錠末の水分値を機械学習に加えることで、打錠中の錠剤物性値を把握することができる可能性が示唆された。

2-4-08

糖-界面活性剤複合による金ナノ粒子の乾燥操作における分散安定化

○今村 維克、門脇 美季、横田 秀隆、今中 洋行、石田 尚之

岡山大学 工学部

Stabilization of Au nanoparticle dispersion against aggregation during freeze-drying by combination of sugar and surfactant

○Koreyoshi Imamura, Miki Kadowaki, Hidetaka Yokota, Hiroyuki Imanaka, Naoyuki Ishida

Okayama university, Faculty of Engineering

緒言 現在、医薬品を含めて様々な分野でナノサイズの微粒子が応用されつつあり、その分散状態を維持する技術は重要である。一方、乾燥・濃縮によって変性・凝集しやすいタンパク質は糖とともに少量のある種の界面活性剤を添加した上で凍結乾燥することで乾燥時の変性失活が高度に抑制される。^[1]ここでタンパク質もナノコロイドの一種であり、ナノ粒子懸濁液の乾燥固化にも糖/界面活性剤複合系が有効であると考えられる。本研究では、種々の組み合わせの糖および界面活性剤とともに金ナノ粒子（AuNPs）懸濁液を凍結乾燥した場合の凝集抑制作用を評価・比較した。

材料 粒子表面にカルボキシ基を有する平均粒径~60 nmのAuNPsを用い、糖として各種少糖と多糖を用いた。界面活性剤はsucrose monopalmitate (SEC16)などを用いた。

方法 AuNPs懸濁液に糖および界面活性剤 (SEC16) をそれぞれ2 mg/mLおよび0.02 mg/mLになるように添加した (Au粒子終濃度: 1.3×10^{10} /mL)。調製したAuNPs/糖/SEC16混合溶液を液体窒素で凍結し、24時間凍結乾燥した。得られた乾燥試料を同量の精製水で再懸濁し、540 nm (分散状態)と780 nm (凝集濁度)の吸光度の比を求め、金ナノ粒子の凝集度として評価した。

結果 種々の糖と界面活性剤の組み合わせについて凍結乾燥後の再懸濁液の凝集度を測定した。その結果、多くの糖および界面活性剤単体では顕著なAuNPsの凝集が生じたが、糖/SEC16複合系では、それぞれ単独よりも高度に凝集が抑制された。このことから糖/界面活性剤複合系はタンパク質安定化作用と同様、高度な分散安定化作用を有することが分かった。

参考文献 [1] K. Izutsu et al., *Int J Pharm*, 90:187 (1993)

2-4-09

WHO小児用必須医薬品リスト掲載の医薬品原末に関するBitterness identification systemの構築

○小島 穂菜美¹、原口 珠実¹、奥野 敬義¹、池上 咲枝里¹、西川 知花¹、辻野 博文²、有澤 光弘³、山下 沢⁴、西川 淳一⁴、吉田 都¹、内田 享弘¹

¹武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座、²大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 毒性学分野、³大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 医薬合成化学分野、⁴武庫川女子大学 薬学部 衛生化学講座

Bitterness identification system for drugs listed on the WHO list of essential drugs for children

○Honami Kojima¹, Tamami Haraguchi¹, Takayoshi Okuno¹, Saeri Ikegami¹, Haruka Nishikawa¹, Hirofumi Tsujino², Mitsuhiro Arisawa³, Taku Yamashita⁴, Junichi Nishikawa⁴, Miyako Yoshida¹, Takahiro Uchida¹

¹Mukogawa Women's University, Faculty of pharmaceutical Sciences, ²Osaka University, ³Osaka University, ⁴Mukogawa Women's University, Faculty of pharmaceutical Sciences

【目的】医薬品の苦味は、特に小児においてアドヒアランスを下げる大きな要因となるため、製剤の開発時に医薬品原末の苦味を把握し、必要に応じて苦味マスキングを行うことが重要となる。そこで本研究では、WHO小児用必須医薬品リスト(7th list, 2019) 掲載の医薬品原末の苦味に関するBitterness identification system、新規苦味識別法の構築を試みた。**【方法】**47種のWHO小児用必須医薬品リスト掲載の医薬品原末に関して、味覚センサ(インテリジェントセンサーテクノロジー社)で使用する5種の苦味センサ膜を用いて苦味センサ出力を確認した。得られた全出力値を用いて主成分分析を行った。次に、本研究に用いた医薬品原末に関して得られた5種の苦味センサ膜の出力と医薬品の物理化学的因子との相関性について、Fischerの正確確率検定を用いて検討した。更に、センサ出力より得られた各種医薬品原末の苦味閾値における予測濃度を目的変数とし、溶解性(イオン化)に関与する物理化学的因子および疎水性に関与する物理化学的因子を説明変数として重回帰分析を試みた。**【結果・考察】**味覚センサを用いて得られた苦味センサ出力値を用いて主成分分析を行ったところ、2つの主成分として、塩基性苦味(第1主成分)と酸性苦味(第2主成分)が得られることが示唆された。3種の塩基性苦味センサ膜と物理化学的因子との間に有意な相関性が認められた。各種医薬品原末の苦味閾値における予測濃度と溶解性、疎水性の物理化学的因子を用いた三次元マッピングが示され、物理化学的因子により医薬品原末の苦味予測が可能であることが示された。

2-4-10

旨味ペプチドによる医薬品の苦味マスキングおよびメカニズムの検討

○西川 知花¹、奥野 敬義¹、小島 穂菜美¹、池上 咲枝里¹、辻野 博文²、有澤 光弘³、山下 沢⁴、西川 淳一⁴、吉田 都¹、内田 享弘¹

¹武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座、²大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 毒性学分野、³大阪大学大学院 薬学研究科・薬学部 医薬合成化学分野、⁴武庫川女子大学 薬学部 衛生化学講座

Masking in bitterness of drugs by umami peptides

○Haruka Nishikawa¹, Takayoshi Okuno¹, Honami Kojima¹, Saeri Ikegami¹, Hirofumi Tsujino², Mitsuhiro Arisawa³, Taku Yamashita⁴, Junichi Nishikawa⁴, Miyako Yoshida¹, Takahiro Uchida¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, ²Osaka University, ³Osaka University, ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

【目的】近年、ペプチドの様々な機能が注目されている。特に旨味ペプチドは苦味受容体のシグナル伝達を抑制するという報告があり¹⁾、旨味ペプチドの苦味マスキング剤としての有用性が期待される。そこで本研究では、旨味ペプチドのグルタミン酸(Glu-Glu)、アスパラチルアスパラギン酸(Asp-Asp)による苦味マスキング効果を味覚センサを用いて評価した。

【方法】味覚センサとして味認識装置SA402B(インテリジェントセンサーテクノロジー株式会社)を用いた。ジフェンヒドラミン塩酸塩(DPH)を苦味を呈する薬物として用い、DPHにグリシルグリシン(Gly-Gly)、Glu-GluまたはAsp-Aspを混合した溶液の苦味を味覚センサまたはヒト官能試験により評価した。苦味受容体とDPH、Gly-Gly、Glu-GluまたはAsp-Aspとの結合性の検討としてSurface Plasmon Resonance (SPR)測定により評価した。

【結果・考察】味覚センサの結果より、DPHの苦味センサ出力はGly-Glyにより抑制されなかったが、Glu-GluまたはAsp-Aspにより抑制された。ヒト官能試験においても同様の結果が得られた。以上より、これらのペプチドによる薬物の苦味マスキングの有用性が示唆された。SPRの結果から、Glu-GluまたはAsp-AspはDPHと比較して苦味受容体への強い結合性を示すことが明らかになった。Docking simulationを行ったところ、DPHと苦味受容体との結合には疎水性相互作用が示唆された一方、Glu-GluまたはAsp-Aspは苦味受容体との結合には静電的相互作用が含まれることが示唆され、旨味ペプチドと苦味受容体との強い結合性を支持する結果が得られた。

1) MJ. Kim et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015, 456, 586-590

2-4-11

γ -ポリグルタミン酸ハイドロゲルを用いた薬物の苦味抑制効果と嚥下性の評価

○池上 咲枝里、小島 穂菜美、西川 知花、吉田 都、内田 享弘

武庫川女子大学 薬学部

Evaluation of bitterness suppression of drugs and swallowability by γ -Polyglutamic acid hydrogel

○Saeri Ikegami, Honami Kojima, Haruka Nishikawa, Miyako Yoshida, Takahiro Uchida
Mukogawa Women's University, Faculty of Pharmaceutical Sciences

【背景・目的】納豆菌が産生する γ -ポリグルタミン酸 (PGA) は、生体適合性、生分解性を有し、安全性が高い。本研究では、PGAを用いてPGAハイドロゲル (PGA gel) を合成し、そのPGA gelの嚥下性およびPGA gelによる各薬物の苦味抑制効果について評価することを目的とした。

【方法】PGA gelの嚥下性は、TPA試験により評価し、PGA gelによる塩基性薬物 (アムロジピンベシル酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、アンブロキシソール塩酸塩)、酸性薬物 (ジクロフェナクナトリウム、エトドラク) の苦味抑制効果は、味覚センサを用いて評価した。さらに、各種薬物を混合したPGA gelの苦味抑制機序を推定するため、¹H-NMRスペクトル解析を行った。

【結果】嚥下性の評価では、0.5%PGA gelおよび1.0%PGA gelが「えん下困難者用食品」の許可基準IIおよびIIIに相当することが確認された。苦味抑制評価では、各薬物のセンサ出力値がPGA gelとの混合により有意に低下し、塩基性薬物は酸性薬物と比較して、より効果的に苦味が抑制された。PGA gelに各薬物を混合した場合、塩基性薬物の¹H-NMRスペクトルは窒素原子付近のシグナルが高磁場側へシフトしたことから、薬物とPGA gel間に分子間相互作用が生じている可能性が示唆された。以上より、PGA gelによる塩基性薬物の苦味抑制機序は、ゲルが薬物を包む物理的苦味マスキングと分子間相互作用による化学的苦味マスキングの2つであると推定した。PGA gelは、苦味抑制効果を有し、かつ嚥下性に優れているため、高齢者の服薬アドヒアランス維持に寄与する添加剤となりうることが期待される。

2-4-12

剪断力応答型ナノエマルションの研究

山下 裕司

千葉科学大学 薬学部 化粧品科学研究室

Study on shear-responsive nano-emulsion

Yuji Yamashita

Faculty of Pharmacy, Chiba Institute of Science

エマルションは広範囲な工業分野で利用される溶液形態であり、安定なエマルションを得るために組成や調製方法の設計は重要な課題である。一般にエマルションは非平衡系であり、乳化剤の添加や力学的エネルギーの付与などによって安定化が図られる。エマルションの中でも数十nmの分散相を含むものをナノエマルションと呼び、安定性や機能性の面から多くの研究が行われている。近年発見されたディスコンティニユアス型キュービック液晶を介して調製されたナノエマルションは、平衡系の液晶から調製するため均質な分散粒子を形成することができる。また、一般的なナノエマルションとは異なり、このナノエマルションは強い剪断力を付加により相分離を引き起こす特徴を有する。本発表では、この特異なナノエマルションについて、剪断力の応答特性に対するキュービック液晶の組成と構造の影響を報告する。さらに、本ナノエマルションの外用製剤としての展望を述べる。

2-4-13

ラマン分光法を用いたリポソームの相転移モニタリング

○羽石 一輝¹、藤井 美佳¹、久田 浩史¹、小出 達夫²、深水 啓朗¹

¹明治薬科大学、²国立衛研

Monitoring of liposomal phase transition using Raman spectroscopy

○Kazuki Haneishi¹, Mika Yoshimura Fujii¹, Hiroshi Hisada¹, Tatsuo Koide², Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²National Institute of Health Sciences

【目的】飽和脂質からなるリポソームにコレステロール(Chol)を添加することにより、ゲル相と液体相の中間的な性質を有する秩序液体相(Lo相)を形成することが知られている。そこで本研究では、ラマン分光法を用いてリポソームの相転移モニタリングを試みた。

【方法】リン脂質として相転移温度が41～42℃であるDPPCを用いた。薄膜法によりDPPC:Cholから成る、様々な比率のリポソームを調製した。プローブ型ラマン分光計(MarqMetrix社製)を用いて各比率、各温度におけるリポソームのラマンスペクトルを取得した。

【結果及び考察】調製したリポソームのラマンスペクトルを測定したところ、全ての比率においてC-C伸縮振動(1060, 1090 cm⁻¹)およびC-H伸縮振動(2850, 2880 cm⁻¹)に由来する、特徴的な散乱ピークが観測された。それぞれの強度比を温度に対してプロットした結果、I_{1060/1090}およびI_{2850/2880}のいずれにおいてもシグモイド曲線が得られ、変曲点が相転移温度付近であることが確認された。Chol含有量の増加に伴い、シグモイド曲線がブロード化し、変曲点が低温側にシフトした。Chol含有量の増加により、リポソームにおけるLo相の割合が増加することで、ゲル相-液晶相間における流動性の制約が緩和されるため、相転移における強度比の変化が減少したと推察された。また、DPPC:Chol=6:4ではシグモイド曲線が得られなかったため、Lo相のみで存在していることが推察された。以上より、ラマン分光法を用いてリポソームの相転移の検出が可能であることが示唆された。

2-4-14

固体NMR測定による固体分散体の溶出性及び水接触時の相分離の関係性評価

○岡田 ひとみ、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

Correlation between dissolution and water-induced phase separation of solid dispersion evaluated by solid-state NMR spectroscopy

○Hitomi Okada, Keisuke Ueda, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

【目的】本研究では、hypromellose (HPMC)、及びEudragit® S 100 (EUD-S)又はL 100 (EUD-L)を用いたnifedipine (NIF)/HPMC/EUD三成分固体分散体について、水接触前後の分子状態評価を行い、各固体分散体からのNIF溶出メカニズムの解明を試みた。

【試料】NIF/ポリマー = 1:3 (w/w)の噴霧乾燥試料(SPD)を調製した。ポリマーの組成にはHPMC及びEUDを質量比1:1で混合したものをを用いた。

【結果・考察】回転円盤法による溶出試験の結果、NIF/HPMC/EUD-S SPDにおいてNIF及びポリマーが同時溶出し、高いNIF溶出性を示した。一方、NIF/HPMC/EUD-L SPDでは各成分の溶出が乖離し、低いNIF溶出性を示した。溶出試験前後の錠剤表面について粉末X線回折測定及びRaman測定を行った結果、NIF/HPMC/EUD-L SPDにおいて非晶質NIF-rich相の形成が確認された。また、固体NMR測定の結果から、EUD-LはEUD-Sと比較してNIFとより多くの水素結合を形成することが示された。さらに、調湿保存後の試料について固体NMR測定を行った結果、NIF/HPMC/EUD-L SPDは水接触時の安定性が低いことが示された。以上より、水接触時に混和性を維持したNIF/HPMC/EUD-S SPDでは、相互作用によってポリマーがNIFの溶出を制御したことで、NIF溶出性が改善したと考察した(Fig. 1)。一方、NIF/HPMC/EUD-L SPDでは、水接触時に混和性が低下したことで、相互作用の形成がNIF溶出性改善に寄与せず、低いNIF溶出性を示したと考察した。

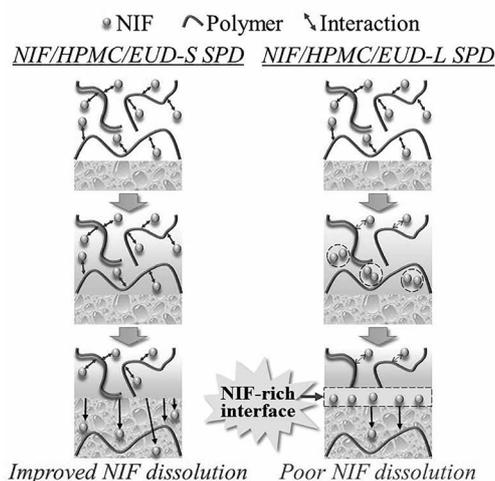


Fig. 1. Speculated mechanism of NIF dissolution from SPDs.

2-4-15

粘膜付着剤の添加が経鼻投与したイヌリンの鼻腔内滞留性および脳移行性に及ぼす影響

○鈴木 直人¹、別府 由希¹、金沢 貴憲^{1,2}、鈴木 豊史¹

¹日本大学 薬学部 薬剤学研究室、²静岡県立大学 薬学部

Effect of mucoadhesives on the nasal retention and transport to brain of inulin injected intranasally

○Naoto Suzuki¹, Yuki Beppu¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Toyofumi Suzuki¹

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】中枢を標的とする経鼻投与製剤は、鼻腔内滞留性を維持することで脳内への直接移行性が増加することが知られているが、生体内で鼻腔内滞留性を評価した報告は少ない。我々は、これまでに経鼻投与後のイヌリンがマウス鼻腔内に滞留しない頭部の傾斜角度を見だし、粘膜付着剤を添加することよりイヌリンの鼻粘膜滞留性が向上することを定量的に明らかにしている。そこで、本研究では2種類の異なる作用を有する粘膜付着剤を用いることで、経鼻投与したイヌリンの鼻腔内滞留性ならびにその脳内移行性を明らかにすることを目的とした。

【方法】粘膜付着剤には、増粘作用を有するメチルセルロース (MC) と増粘作用とタイトジャンクション開口作用を併せ持つキトサン (CS) を使用した。鼻腔内滞留性を評価するために、一定の傾斜に静置固定したマウスに、^[14C]イヌリン溶液単独あるいはおよび粘膜付着剤を含むイヌリン溶液を経鼻投与し、一定時間後の鼻粘膜、嗅球、三叉神経および脳実質におけるイヌリンの分布量を測定した。

【結果・考察】いずれの粘膜付着剤においても、投与60分後において鼻粘膜に滞留したイヌリン量は、溶液単独と比較して2倍以上高い値を示した。MCでは各組織におけるイヌリンの分布量は低かったのに対して、CSでは嗅球および脳実質では60分後に、三叉神経では90分後に高い分布が認められた。これは、CSのは増粘および粘膜透過促進作用によって、鼻粘膜から脳への移行が性を促進されることに起因すると考えられる。この結果から、中枢を標的とする中分子の経鼻投与製剤に対しても、CSの有用性が示唆された。

2-4-16

トラニラストの超微細化と肺内投与による肺線維化抑制効果

○大竹 裕子、秋山 紗和子、片山 理沙、福本 航、長井 紀章

近畿大学 薬学部

Therapeutic Effect of Tranilast Nanoparticles on Pulmonary Fibrosis in a Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis Model Mouse

○Hiroko Otake, Sawako Akiyama, Risa Katayama, Wataru Hukumoto, Noriaki Nagai

Faculty of Pharmacy, Kindai University

【背景・目的】近年、アレルギー性疾患治療薬であるトラニラスト (TL) に肺線維化を抑制する効果が報告され、肺線維症治療薬への応用が期待されている。本研究では、ナノ粒子化に伴うTLの組織移行性向上を目的とし、TLナノ結晶含有分散液 (TL-NPs) を調製するとともに、肺線維症治療における有用性について検討を行った。【方法】TL-NPsは湿式ビーズミル処理にて調製し、薬物粒度分布はレーザー回折法および動的光散乱法にて測定した。また、走査型プローブ顕微鏡にて粒子形状を評価した。薬効評価において雌性ICRマウス (5週齢) にブレオマイシン (BLM) 溶液を肺内投与し、BLM誘発性肺線維症モデルマウス (BLMマウス) を作製した。BLMマウスにTL-NPsを肺内投与し、その治療効果を体重変化、肺病変部位面積、肺線維化の指標であるヒドロキシプロリン量を測定することで評価した。【結果】TL-NPsの平均粒子径は約52 nmであった。BLMマウスでは体重減少や病変部位の増大、ヒドロキシプロリン量の増加が認められたが、TLの肺内投与によりこれら肺線維化に伴う症状は抑制された。また、TLマイクロ結晶含有分散液 (TL-MPs: 平均粒子径約12 μm) とTL-NPs投与時における肺病変部位面積およびヒドロキシプロリン量を比較したところ、これら因子の抑制効果はTL-MPs投与群に比べ、TL-NPs投与群で顕著に高いことが示された。【考察】ナノ粒子化したTLを肺内投与することにより、肺線維化を効果的に抑制することが明らかとなった。本成果は、超微粒子の吸入剤開発において有用な情報を提供するものと考えられる。

2-4-17

脂質分解時におけるSEDDS製剤の形態変化メカニズム

○加藤 菜穂、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

Mechanism of morphological change of SEDDS formulation on lipid digestion

○Nao Kato, Keisuke Ueda, Kenjirou Higashi, Kunikazu Moribe

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

【目的】本研究では、自己乳化型エマルジョン製剤（SEDDS製剤）より調製されるエマルシヨンドロップレットの脂質分解に伴う形態変化メカニズムの解明を目的とし、各種物性評価を行った。

【実験】OilとしてLabrafacTM PG、surfactantとしてNIKKOL HCO-40、co-surfactantとしてpolyethylene glycol 400を用い、SEDDS製剤を調製した。得られたSEDDS製剤をリン酸緩衝生理食塩水（pH 6.5）に分散させ、体積平均径約30 nmのエマルシヨンを調製した。このエマルシヨンにブタ膵臓由来リパーゼ抽出液を加えることで、*in vitro*脂質分解試験を行った。

【結果・考察】極低温透過型電子顕微鏡（cryo-TEM）測定の結果、脂質分解開始直後の溶液では均一なコントラストを有するemulsion droplet像が観察された。分解開始から10分後の溶液ではひも状の構造体及び粒子径30-100 nm程度の単層膜のvesicleが認められた。分解開始から30分後及び120分後の溶液では、元のemulsion dropletはほぼ消失し、主に単層膜のvesicleが観察された。ゼータ電位測定より、vesicle表面は負電荷を帯びていると推察した。溶液¹H NMR測定の結果より、oilピークの低磁場側シフト及びoil分解生成物である遊離脂肪酸ピークの出現及び増大が認められた。以上より、脂質分解の進行に伴ってemulsion dropletはvesicleへ変換され、その膜構造は未分解のoil分子及び遊離脂肪酸分子によって構成されていると推察した。

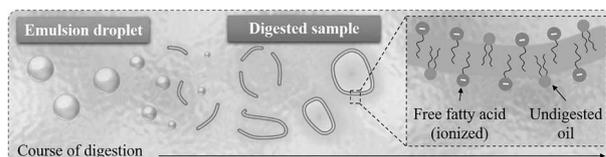


Fig. 1. Proposed morphological changes of emulsion droplet during *in vitro* digestion.

2-4-18

ナノ粒子化技術を用いたアプレピタントカプセルの製造条件の最適化

○芳形 歩、山添 千里、藤澤 祐樹、長村 崇史、山下 計成、谷野 忠嗣

沢井製薬株式会社

Optimization of the Manufacturing Conditions of Aprepitant Capsules Applying the Nanoparticle Technology

○Ayumi Yoshikata, Chisato Yamazoe, Yuki Fujisawa, Takashi Osamura, Kazunari Yamashita, Tadatsugu Tanino

Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

難溶性の薬物を製剤化するためには固体分散体化やナノ粒子化等の技術を用いて溶解性を改善する必要がある。原薬アプレピタントは難溶性の薬物であり、先発製剤であるイメンドカプセル[®]は原薬をナノ粒子化することにより製剤化されている。我々はアプレピタントカプセルの後発品を製剤設計するにあたり、溶解性改善の手法として先発製剤と同様のナノ粒子化を選択した。ナノ粉碎した原薬を含有する製剤の製造条件の最適化および工業化検討を行った。

【ナノ粉碎の製造設計】原薬のナノ粒子化はビーズミルを用いた湿式粉碎を選択した。ビーズミルは連続循環式で遠心分離固定スクリーン方式のビーズ分離機構を有する装置を選定した。ビーズミルを用いて適切な条件を設定することにより、原薬をナノオーダーまで粉碎することが可能であった。また粉碎時間を調節することにより、ナノ粒子径の特許に抵触せず、かつ先発製剤と生物学的同等性の得られる粒子径まで粉碎できることを確認した。

【スケールアップ検討】ナノ粒子化した原薬を含む分散液を核粒子に噴霧しレイヤリングする手法として側方噴霧法を選択した。レイヤリング工程では、レイヤリング粒子同士の団粒やレイヤリング液のダストの発生が懸念されたため適切な条件設定が必要であった。レイヤリング工程の工業化を行うにあたり、事前検討としてミスト径の測定およびプラセボでの条件検討を行ったところ、スケールアップ後も団粒やダストの発生を抑えた適切な製造条件を設定することができた。また、スケールアップ前後の製剤の溶出挙動について同等であることを確認した。

2-4-19

メカノフュージョン法による薬物単味球形粒の設計と小児用抗痙性麻痺剤への適用

○三枝 愛理¹、近藤 啓太¹、山田 篤志²、丹羽 敏幸¹

¹名城大学 薬学部、²テイカ製薬

Design of drug spherical particles by mechanofusion process and application to infantile paralysis formulation

○Airi Saigusa¹, Keita Kondo¹, Atsushi Yamada², Toshiyuki Niwa¹

¹Faculty of Pharmacy, Meijo University, ²Teika Pharmaceutical Co.,Ltd.

【目的】小児製剤の開発が望まれる痙性麻痺治療薬（DTL）は、市販薬を脱カプセルして小児適用しているが、不快な味と刺激色を有しており、服薬遵守や院内製剤の障害となっている。そこで用量調節が容易なミニ口腔内崩壊錠（ミニOD錠）の設計を企図し、薬物の高含量化を図るべくDTL結晶を単独で機械的乾式処理することで粒径が揃った100 μ m以下の球形粒を設計することを試みた。引き続き、同一装置にて胃溶性高分子を乾式被覆し、OD錠に配合する薬物高含量苦味マスキング粒の設計を目指した。またDTL結晶は水和物であることから、工程中における結晶水の出入りについて評価し、結晶と粒子の両面を管理する工程設計を探索した。

【実験方法】一次粒子径が数 μ mの針状DTL結晶をメカノフュージョンタイプの乾式せん断装置にて単独処理した。仕込み量・回転速度・循環水温度を変更し、薬物単味粒（DTL粒）の回収率・粒度分布・球形度を測定した。別に、胃溶性アクリル酸系高分子水系懸濁液に可塑剤・白色剤を添加して噴霧凍結乾燥し、コーティング用粉末（Kol-SS末）を得た。DTL粒とKol-SS末を同せん断装置にて処理し、溶出制御層を乾式被覆した。造粒及び被覆工程中でのDTLの脱水和を熱質量測定及び粉末X線回折にて解析した。

【結果と考察】DTL結晶を乾式せん断処理することで50～80 μ m程度の分布幅の狭い球形粒が得られた。処理温度の上昇とともに球形により近づいたが、装置への付着が増大し回収率は低下した。こうした粒子の製造性はDTLの脱水和に関連し、遊離水が造粒・球形化に寄与していることが示唆された。乾式被覆による放出制御性や白色剤を用いた刺激色の隠蔽についても併せて報告する。

2-4-20

錠剤の崩壊に及ぼす湿潤時の原薬特性の影響

○小田 敬昌、山田 理恵、與那城 葉月、田中 利憲

日本新薬株式会社 CMC技術研究部

Wet property of API impacts on the disintegration of tablet

○Takamasa Oda, Rie Yamada, Hazuki Yonashiro, Toshinori Tanaka

CMC Research & development Dept. Nippon Shinyaku co.,ltd.

【背景】湿式攪拌造粒に影響を与える原薬の物理的・化学的性質として水分吸着特性やスラリー状態での粘度に着目し、造粒の進行や錠剤の崩壊性に及ぼす影響について報告する。

【方法】原薬を攪拌脱泡機でスラリー化し、回転粘度計で粘度を評価した。原薬の水分吸着特性は、ガス吸着量測定装置を用いて水蒸気吸脱着等温線より評価した。攪拌造粒の進行は攪拌トルクの推移を指標としてミキサートルクレオメータで解析した。得られた錠剤への水の浸透時間はハイスピードマイクロスコープで評価した。

【結果・考察】一般的な物理的・化学的性質（粒子径や溶解性等）に顕著な差を認めない複数メーカーの原薬は湿式攪拌造粒での造粒の進行に差を認めた。原薬特性を詳細に評価したところ、水分吸着量が小さく、スラリー粘度が高いメーカーBの原薬は他と比較して少ない液量で造粒が進行した。さらに、メーカーBの原薬を添加剤と造粒した顆粒は他より親水性が高くなること、圧縮して得た錠剤は崩壊性が低下することを確認した。この原因として、メーカーB原薬は造粒により親水性が向上することで、圧縮顆粒内で水に接触すると速やかに粘稠化し、崩壊剤の機能を妨げる可能性が考えられた。加えてメーカーBの錠剤は、攪拌時間の延長など、剪断が増大する造粒条件において崩壊性が低下し易い傾向を示した。これはスラリー粘度の高いメーカーB原薬は剪断の影響を受けやすく、圧縮により崩壊性の低下する顆粒構造を形成したためと考えられた。以上より、水分吸着特性やスラリー粘度など湿潤時の原薬特性は錠剤の崩壊性にも影響し、安定な品質の製剤を製造する管理指標になると考える。

2-5-01

ドキシソルビシン内封リポソーム製剤の悪性黒色腫固形がん治療に及ぼす薬物放出特性の影響

○家中 悠輔¹、東條 遥佳¹、兵頭 健治²、石原 比呂之²、菊池 寛²、大河原 賢一³、丸山 正人¹、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

Effect of drug release properties of PEG liposomal doxorubicin on treatment of malignant melanoma

○Yusuke Ienaka¹, Haruka Tojo¹, Kenji Hyodo², Hiroshi Ishihara², Hiroshi Kikuchi², Ken-ichi Ogawara³, Masato Maruyama¹, 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及ぼす様々な要因の影響について検討を行ってきたが、本研究では、ナノ粒子からの薬物放出性に着目し、マウス悪性黒色腫がん B16BL6 (B16) への抗腫瘍効果に及ぼす薬物放出性について検討を試みた。

B16固形がんモデルマウスに対して、放出性の異なる3種のドキシソルビシン (DOX) 内封リポソーム製剤を用いて抗腫瘍効果を評価した結果、中程度の放出性を示すL-Mid製剤で最も高い抗腫瘍効果が認められた。そこで、腫瘍組織へのDOX移行性を評価したところ、放出の最も遅いL-Slowが最も多くのDOXを腫瘍組織に送達していることが明らかとなった。この結果は、製剤の抗腫瘍効果と相関していないことから、抗腫瘍効果に優劣が生じた原因解明を目的に、がん細胞そのものへのDOX移行性を評価した。その結果、DOXのがん細胞内AUCはL-Midで最も高いことが示され、このことがL-Midの高い抗腫瘍効果につながったものと考えられた。このことから、がん細胞へ効果的にDOXを送達するためには、製剤からの薬物放出特性が非常に重要であることが明らかとなった。

次に、P-糖タンパク質 (P-gp) 高発現B16細胞 (B16/Resistant) に対するL-Midの効果を検討した結果、B16/Resistant固形がんモデルマウスでは有意な抗腫瘍効果は認められなかった。その原因について検討したところ、B16/Resistantでは腫瘍内の血管構造に大きな変化は見られず、また血管内皮細胞上にP-gpが発現している可能性が示唆された。以上より、B16/Resistantにおいては腫瘍内血管内皮細胞もDOXを排出しており有意な抗腫瘍効果に至らなかった可能性が考えられた。

2-5-02

発表取り下げ

2-5-03

抗炎症薬搭載ナノ粒子による脾臓を標的とした新規がん治療戦略の開発

○土井 瑞貴、大東 昂良、田中 浩揮、三浦 尚也、櫻井 遊、秋田 英万

千葉大学大学院 薬学研究院

Development of a novel cancer treatment strategy targeting the spleen using anti-inflammatory drug-loaded nanoparticles

○Mizuki Doi, Takara Ohto, Hiroki Tanaka, Naoya Miura, Yu Sakurai, Hidetaka Akita

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

【目的】近年、臨床試験のメタアナリシスの結果から、EPR効果を利用したナノ粒子製剤のヒトに対する有効性は慎重に議論する必要があることが指摘されている。今回、我々はがんを狙わない抗腫瘍DDSとして二次リンパ組織である脾臓を標的とし、包括的に炎症環境を制御することで、抗腫瘍免疫の正常化を試みた(Reprogramming of Immunoreaction in Spleen and Extra-parenchyma in Tumor therapy; Riset療法)。また、Riset療法に用いたナノ粒子の動態から抗腫瘍効果のメカニズムを解析した。

【方法】ステロイド性抗炎症薬であるDexamethasoneの脂質誘導体(Dexamethasone cholesteryl hemisuccinate; DexCHEMS)を脂質ナノ粒子(LNP)に搭載させ、DexCHEMS-LNPを開発した。Balb/c系統の野生型マウスに対し、マウス大腸がん細胞CT26を皮下移植することで作成した担癌マウスモデルに本粒子を静脈投与し、抗腫瘍効果の検証とその動態解析を行った。

【結果】本粒子を担癌マウスに投与したところ、PEG量に依存した抗腫瘍効果が認められ、投与3時間後において脾臓内の抑制性免疫細胞が減少傾向を示した。そこで、投与3時間後の粒子の脾臓内分布を免疫染色にて観察したところ、最も抗腫瘍効果の高いPEG修飾粒子は赤脾髄の移行量が高いことが画像定量の結果から認められた。また、抑制性免疫細胞の誘導能が異なるがん種を皮下移植させた担癌マウスモデルに本粒子を投与した結果、誘導能が高いがん種においてのみ抗腫瘍効果が発揮された。

【考察】腫瘍存在下で脾臓は免疫細胞の供給源として機能するため、脾臓の免疫環境が正常化することで、二次的に腫瘍の免疫環境が改善され抗腫瘍効果が発揮したと考えられる。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

2-5-04

がん微小環境における免疫抑制機構の制御を可能にする受容体指向性サイトカインアンタゴニストの創製

○野村 鉄也¹、井上 隼輔¹、多田 遥子¹、井上 雅己^{2,3}、鎌田 春彦^{3,4,5}、角田 慎一^{2,3,5}、宇都口 直樹¹

¹昭和薬科大学 薬剤学研究室、²神戸学院大学 薬学部、³医薬基盤・健康・栄養研究所、⁴大阪大学大学院 薬学研究科、⁵大阪大学 国際医工情報センター

Identification of receptor selective cytokine antagonist to regulate immune escape mechanism in the tumor microenvironment

○Tetsuya Nomura¹, Shunsuke Inoue¹, Yoko Tada¹, Masaki Inoue^{2,3}, Haruhiko Kamada^{3,4,5}, Shin-ichi Tsunoda^{2,3,5}, Naoki Utoguchi¹

¹Department of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, Showa Pharmaceutical University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe-Gakuin University, ³National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, ⁴Graduate School of Pharmaceutics, Osaka University, ⁵Global Center for Medical Engineering and Informatics, Osaka University

【背景・目的】がん免疫療法では、がん組織内で構築される免疫逃避環境をいかに克服するかが重要な課題となっている。近年これら免疫抑制環境の構築に重要な役割を担う制御性T細胞(Treg)や免疫抑制性細胞(MDSC)の活性増強に、腫瘍壊死因子(TNF)が関与することが明らかとなってきた。主に2種類のレセプター(R1、R2)を介して作用するTNFは、R1を介した作用ががん細胞に対する抗腫瘍作用を担う一方で、R2を介した作用が免疫抑制細胞の機能増強に繋がるということが報告されてきた。そこで本研究では、TNFによる作用の内、R2に対する結合ならびに作用を阻害しうるTNF構造変異体アンタゴニストの構築を目指して検討を行った。

【方法】TNF構成アミノ酸のうち、受容体結合領域にあたる9つのアミノ酸を他の20種類のアミノ酸にランダムに置換したTNF構造変異体ライブラリを構築した。このライブラリをあらかじめR1に作用した後にR2と相互作用させるパンニング操作を行うことで、R2に選択的に結合するクローンの増幅を行った。モノクローン化後の大腸菌培養上清を用いて各受容体への結合力や生物活性を指標に、R2に選択的に結合するTNFアンタゴニスト候補クローンの選別を行った。

【結果・考察】様々な結合特性を有する600億種類以上ものTNF構造変異体からなるライブラリを用いてR2に対するパンニングを3回繰り返し行うことで、R2に強く結合するクローンを1000倍以上に増幅した。モノクローン化後のスクリーニングの結果、R2に選択的に結合するものの活性を示さないR2指向性アンタゴニストの創出に成功した。本発表では、得られたR2指向性アンタゴニストの生物学的特性に関して議論を行う。

2-5-05

RNAワクチン開発を目的としたmRNA内包三元複合体の開発

○濱田 英里¹、黒崎 友亮^{1,2}、兒玉 幸修²、室 高広²、中村 忠博²、佐々木 均²

¹長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科、²長崎大学病院 薬剤部

Development of a novel ternary complex for RNA vaccine

○Eri Hamada¹, Tomoaki Kurosaki^{1,2}, Yukinobu Kodama², Takahiro Muro², Tadahiro Nakamura², Hitoshi Sasaki²

¹Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ²Department of Hospital Pharmacy Nagasaki University Hospital

【目的】当研究室では核酸医薬品に高分子を静電的に自己組織化させた一連の三元複合体を開発してきた。なかでも、plasmid DNA (pDNA) と polyethylenimine (PEI) と γ -polyglutamic acid (γ -PGA) の三元複合体 (pDNA/PEI/ γ -PGA複合体) は、メラノーマの抗原を脾臓に高率に発現しDNAワクチンとして有用であった。近年、pDNAより副作用の少ないRNAワクチンが開発され注目を浴びている。本研究では、mRNAを内包した三元複合体の調製法を確立し、タンパク発現効率を指標に最適なRNAワクチン開発を検討した。

【方法】ホタルルシフェラーゼをコードしたmRNAとPEI、 γ -PGAを様々な電荷比で混合し、mRNA/PEI/ γ -PGA複合体を調製した。得られた複合体の粒子径と表面電荷や安定性を評価した。メラノーマ細胞株であるB16細胞に各複合体を添加し、細胞障害性とルシフェラーゼ発現量を測定した。さらに、各複合体をマウスへ尾静脈内投与し、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺におけるルシフェラーゼ発現量を測定した。

【結果・考察】粒子径や表面電荷、安定性などの物理化学的特性を基に適正なmRNA/PEI/ γ -PGA複合体を調製した。この三元複合体は細胞毒性や血液毒性が極めて低く、B16細胞において高いタンパク質発現効果を示した。実験動物に三元複合体を静脈内投与した結果、肝臓と脾臓で非常に高いタンパク質発現を示した。以上、mRNAを内包した三元複合体の開発に成功した。この複合体はRNAワクチンへの応用が期待できる。

2-5-06

naked pDNA / ヒアルロン酸吸入粉末剤の吸入特性と遺伝子発現に及ぼす分散補助剤の影響

○久志 祐樹¹、伊藤 貴章^{1,2}、上出 聖子¹、奥田 知将¹、岡本 浩一¹

¹名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室、²岐阜薬科大学 製剤学研究室

Effect of dispersing agent on inhalation characteristics and gene expression of naked pDNA/hyaluronan powder

○Yuki Kushi¹, Takaaki Ito^{1,2}, Seiko Uede¹, Tomoyuki Okuda¹, Hirokazu Okamoto¹

¹Drug Delivery Research Faculty of Pharmacy, Meijo University, ²Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University

【目的】当研究室はこれまでに、in vivoにおいてヒアルロン酸 (HA) を賦形剤とした導入剤を含まないプラスミドDNA (naked pDNA) の吸入粉末剤が、非ウイルス性導入剤を含むpDNA吸入剤よりも高い遺伝子発現を示すという、興味深い結果を報告した。本研究では、吸入特性向上を目的に分散補助剤としてL-フェニルアラニン (Phe) を加えた吸入粉末剤を調製し、その添加量が吸入特性と遺伝子発現に及ぼす影響を評価した。

【方法】ホタルルシフェラーゼをコードしたpDNA溶液に、HAとPheの組成比を変えた試料溶液を混合した後、噴霧急速凍結乾燥 (SFD)法により吸入粉末剤を調製した。粉末の粒子形状を走査型電子顕微鏡 (SEM)にて観察し、アガロースゲル電気泳動によりpDNAの構造安定性を確認した。粉末剤の吸入特性をアンダーセン型カスケードインパクター (ACI)を用いて評価し、遺伝子発現をマウス肺内投与後in vivo imaging systemにて経時的に観察・定量した。

【結果】SEMより全てのSFD粉末剤において中空多孔な粒子が観察され、電気泳動よりpDNAが安定に粉末微粒子化できていることが確認された。HAとPheの組成比最適化を行った結果、HA:Phe=3:1、1:1のnaked pDNA粉末剤が最も高い遺伝子発現を示した一方、1:3では遺伝子発現が低かった。この傾向はA549細胞を用いた気液界面細胞培養系での遺伝子発現と一致した。ACIでの評価では、Pheの組成比が高い粉末剤ほど高い吸入特性を示した。【考察】HAの添加が遺伝子発現を向上させる一方、Pheの添加により分散性が付与され吸入特性を向上させることが明らかとなった。以上より、HAとPheの組成比最適化が肺における遺伝子発現の向上に影響を及ぼすことが示唆された。

2-5-07

Development of RNA vaccine platform based on environmentally-responsive and self-degradable lipid-like material with Vitamin E scaffold (ssPalmE-Ph)

○Jessica Anindita¹、田中 浩揮¹、大山 遼太郎¹、萩原 伸哉¹、白根 大貴¹、櫻井 遊¹、
玉川 晋也²、中井 悠太²、丹下 耕太²、秋田 英万¹

¹千葉大学大学院 薬学研究院、²日油株式会社

Development of RNA vaccine platform based on environmentally-responsive and self-degradable lipid-like material with Vitamin E scaffold (ssPalmE-Ph)

○Jessica Anindita¹、Hiroki Tanaka¹、Ryotaro Oyama¹、Shinya Hagiwara¹、Daiki Shirane¹、
Yuu Sakurai¹、Shinya Tamagawa²、Yuta Nakai²、Kota Tange²、Hidetaka Akita¹

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,

²DDS Research Laboratory, NOF CORPORATION

The use of mRNA for antigen introduction in cancer immunotherapy has been favored over pDNA for its safety and efficiency. We have developed ssPalm, an environmentally responsive lipid-like material as the base material of LNP intended for mRNA vaccine. A type of ssPalm with vitamin E as its hydrophobic scaffolds (ssPalmE) has been developed as nucleic acid vaccine and proven as a potent antigen carrier. In this study, we report on the development of the new type of ssPalmE derivative, ssPalmE-Ph, it has phenyl ester linker structure for enhancing mRNA release via self-degradation. This study aimed to design a carrier for direct injectable *in vivo* vaccine using LNP composed of ssPalmE-Ph and to evaluate its vaccination efficacy in OVA tumor model.

The ssPalmE-Ph-LNP was made using NanoAssemblr device and designed to obtain small size LNP (≤ 70 nm) by several adjustments; such as helper lipid, buffer, and setting of NanoAssemblr. Gene expression was evaluated both *in vivo* and *in vitro*. Evaluation of vaccination activity was conducted by CTL assay followed by FACS analysis.

The mRNA-encapsulating ssPalmE-Ph-LNP showed significantly higher gene expression both *in vivo* and *in vitro*, and higher antigen induction compared to its ssPalmE predecessor. Taken together, we have identified ssPalmE-Ph-LNP as a new promising carrier for mRNA antigen delivery in cancer immunotherapy.

2-5-08

MELAS A3243G変異型ミトコンドリアDNAを標的とした遺伝子治療戦略の検証

○山田 勇磨¹、宗宮 加奈¹、佐々木 大輔²、武田 充人²、原島 秀吉¹

¹北海道大学大学院 薬学研究院、²北海道大学病院 小児科

Validation of a mitochondrial RNA therapeutic strategy using fibroblasts from a MELAS patient with an A3243G

○Yuma Yamada¹、Kana Somiya¹、Daisuke Sasaki²、Atsuhito Takeda²、Hideyoshi Harashima¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, ²Department of Pediatrics, Hokkaido University Hospital

ミトコンドリア遺伝子変異を保有する患者では、正常遺伝子と変異遺伝子が混在し、変異率がある閾値を超えるとミトコンドリア病を発症する。従って、変異率を低下させる治療戦略が考えられる。本研究では、ミトコンドリア病の大部分を占める“Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)”に対するミトコンドリア遺伝子治療の検証を目的とする。本研究では、mtDNAのtRNA^{Leu}コード領域である3243番目の塩基に変異のあるA3243G変異を有する患者由来の皮膚線維芽細胞(以下、MELAS細胞(自主臨床研究:北海道大学薬学部承認[No.2014-003]))を用いた。ミトコンドリアへ治療用RNAを送達するDDSとして我々が開発したミトコンドリア標的型DDS・MITO-Porterを用いた。MITO-PorterをMELAS細胞へ添加し、逆転写定量的PCR法を基盤としたミトコンドリア内部のRNAの1塩基変異を検出する手法によりRNA変異含有率を評価した結果、変異含有率が劇的に低下する事を確認した。さらに、治療用RNAを導入した際のミトコンドリア呼吸能を評価したところ、有意に回復している様子が確認された。これらの結果より、治療用核酸のミトコンドリア送達がミトコンドリア病に対する新たな治療法として有用であることが示唆された。

2-5-09

脾臓辺縁帯B細胞への抗原送達による抗体産生誘導技術の開発

○山口 雪洲、島崎 優奈、安藤 英紀、清水 太郎、異島 優、石田 竜弘

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野

Development of immunization method to obtain antibodies by antigen delivery to splenic marginal zone B cells

○Sesshu Yamaguchi, Yuna Shimazaki, Hidenori Ando, Taro Shimizu, Yu Ishima, Tatsuhiro Ishida
Faculty of Pharmaceutical Sciences Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics Tokushima University

近年、数多くの抗体医薬品が開発されている。従来より、抗原の皮下免疫を介して抗原特異的抗体を得る手法が主流であるが、免疫誘導に要する期間が長いこと等の課題がある。ところで、以前に我々は、ポリエチレングリコール (PEG) 修飾リポソーム (PEGlipo) を投与すると、2回目に投与したPEGlipoが脾臓辺縁帯B細胞に高効率に集積し、その後、抗体産生のある濾胞領域に移行することを報告している。そこで、2回目投与PEGlipoに抗原を封入することで、従来法とは全く異なったアプローチで抗原を濾胞領域に送達してユニークな抗原特異的抗体を得ることができるのではないかと考えた。本研究では、この仮説を実証するため、モデル抗原としてオボアルブミン (OVA) を封入したPEGlipoで免疫した後のOVA特異的抗体の産生を評価した。BALB/cマウスに空のPEGlipoを静脈内投与し、その3日後にOVA封入PEGlipoを静脈内投与することで免疫を行った。その後、血清中のOVA特異的抗体をELISAで評価したところ、OVA特異的IgMが一過性に誘導され、その後、OVA特異的IgGが誘導されることが分かった。また、OVA封入PEGlipoで免疫した14日後に再度免疫すると、初回免疫と比較してOVA特異的IgGの抗体価が上昇し、従来法(OVAとアジュバントのエマルジョンを皮下免疫する手法)と比較して、短時間で高い抗体価のOVA特異的IgGを誘導できることを明らかにした。以上より、PEGlipoを用いた新規免疫法は従来法と比較してより効率的にIgGを誘導することができる実用性の高い技術であることを示した。

2-5-10

膜透過ペプチド固定化ヒアルロン酸を用いた抗体医薬の経鼻吸収促進

○田原 章寛¹、伴野 拓巳¹、鶴川 真実¹、宮田 康平²、飛田 悦男²、佐久間 信至¹

¹摂南大学 薬学部、²ADEKA ライフサイエンス材料研究所

Enhancement of nasal absorption of antibody drug using cell-penetrating peptide-linked hyaluronic acid

○Akihiro Tabaru¹, Takumi Tomono¹, Masami Ukawa¹, Kohei Miyata², Etsuo Tobita², Shinji Sakuma¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Life Science Materials Laboratory, ADEKA Co. Ltd.

【目的】我々はこれまで、ヒアルロン酸(HA)に膜透過ペプチドのテトラグリシン-L-オクタアルギニン(G4R8)を固定化した新規ヒアルロン酸誘導体(HA-G4R8)が、種々のバイオ医薬に対する経鼻吸収促進剤として有用であることを明らかにしてきた。特にソマトロピン(分子量約22 kDa)およびトラスツズマブ(分子量約148 kDa)においては、単独経鼻投与時の絶対的バイオアベイラビリティ(BA)が1%未満であるのに対し、HA-G4R8併用によりそれぞれのBAが約18%および1.3%と有意に改善されただけでなく、既存の経口吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウム(SNAC)を上回る吸収促進作用を有することを明らかにしてきた。本研究では、近年開発が進められている低分子抗体の一つであるラニビズマブ(分子量48 kDa)を用いて、本ヒアルロン酸誘導体による吸収促進効果の分子量依存性を評価した。

【方法】ラニビズマブ単独、あるいは各種吸収促進剤(HA-G4R8またはSNAC)との混合物をマウスに経鼻投与後、経時的に採血を行い、血漿を採取した。血漿中のラニビズマブ濃度をELISA法により測定した。また、ラニビズマブ静脈内投与後の血漿中濃度も同様に測定し、各血中濃度時間曲線下面積(AUC)およびBAを算出した。

【結果・考察】ラニビズマブ単独投与群と比較し、HA-G4R8共投与群ではBAが有意に上昇し、吸収促進効果が認められた。一方、SNAC併用群は単独投与群と比較し上昇する傾向が認められたものの、有意な上昇は認められず、HA-G4R8より吸収促進効果は弱いと考えられた。以上、HA-G4R8は、SNACが効果を示さない分子量20 kDaを超えるバイオ医薬に対する吸収促進剤として有用である可能性が示された。

2-5-11

脂質ナノ粒子の特性がリンパ節送達とリンパ節内分布へ与える影響

○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

The effect of size and charge of lipid nanoparticles on their lymph node transitivity and distribution

○Takashi Nakamura¹, Minori Kawai¹, Yusuke Sato¹, Masatoshi Maeki², Manabu Tokeshi², Hideyoshi Harashima¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, ²Division of Applied Chemistry, Engineering, Hokkaido University

リンパ節は病原体やがんに対する免疫応答の場として重要であることから、抗原やアジュバントなどの免疫機能性分子をリンパ節へと送達することは効果的な免疫誘導に有用な戦略である。ナノ粒子の粒子径や電荷がリンパ節への送達効率やリンパ節内での分布に影響を与えることが知られているが、マイクロ流路を用いて調製した脂質ナノ粒子の特性が与える影響については十分な検証が行われていない。そこで本研究では、マイクロ流路を用いて調製した脂質ナノ粒子の粒子径と電荷がリンパ節への送達効率やリンパ節内での分布に与える影響を調べた。200 nm、100 nm、30 nmの中性脂質ナノ粒子をマウスへ皮下投与し、リンパ節への移行性とリンパ節内分布を評価した結果、30 nmの中性脂質ナノ粒子が最も高いリンパ節移行性を示し、CD8陽性樹状細胞に効率的に取り込まれた。さらに、電荷の影響を評価するために負電荷、中性、正電荷の30 nmの脂質ナノ粒子を調製した。その結果、負電荷の脂質ナノ粒子が最も高いリンパ節移行性を示した。興味深いことに、負電荷の脂質ナノ粒子はリンパ節の深部のT細胞領域まで到達し、T細胞に取り込まれていることが示唆された。以上の結果は、マイクロ流路を用いてリンパ節標的型脂質ナノ粒子を設計する際の有用な知見となると考えている。

2-5-12

自己抗原認識免疫細胞を標的とする多発性硬化症治療薬の開発

○清水 広介^{1,2}、高杉 昇平^{1,2}、阿形 寿規²、成田 雄大^{1,2}、浅井 知浩²、奥 直人^{2,3}、間賀田 泰寛¹

¹浜松医科大学 光先端医学教育研究センター フォトニクス医学研究部 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、³帝京大学 薬学部

Development of a therapeutic agent enables to target autoantigen-recognizing immune cells for multiple sclerosis

○Kosuke Shimizu^{1,2}, Shohei Takasugi^{1,2}, Kazuki Agata², Yudai Narita^{1,2}, Tomohiro Asai², Naoto Oku^{2,3}, Yasuhiro Magata¹

¹Department of Molecular Imaging, Institute for Medical Photonics Research, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, ²Department of Medical Biochemistry, Graduate Division of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³Faculty of Pharma-Science, Teikyo University

多発性硬化症 (MS) は、髄鞘構成成分に対する自己免疫反応により脱髄が生じて神経伝達が障害され、様々な症状が全身的に起こる神経免疫疾患である。本研究では、自己抗原を表面修飾し、細胞障害性薬剤を内封したリポソームを新たに開発し、MS治療に向けた有用性評価を行った。

MSのモデルとしては、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質の部分ペプチド (MOG) を自己抗原として免疫することで誘導できる実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いた。これに対しMOGを表面修飾し、ドキシソルビシン (DOX) を内封したリポソーム (MOG-LipDOX) を調製し、EAEに対する治療効果を調べた。その結果、DOX単体やDOX未封入のMOG-Lip、MOG未修飾のCont-LipDOXの投与では、EAEマウスの運動機能障害に対する効果が見られなかったのに対し、MOG-LipDOXの投与はEAEの臨床症状が有意に改善し、症状が完全に消失したマウスも確認された。またMOG-LipDOX投与により、脊髄への免疫細胞の浸潤が阻害され、神経脱髄が抑制されることも確認した。次にMOG-Lip投与後の体内動態を調べたところ、MOG未修飾のCont-Lipに比べMOG-Lipは脾臓に多く集積した。そこで治療後の脾臓におけるT細胞数変化についてFACS解析を行った。その結果、MOG-LipDOX投与によりMOG認識CD4陽性T細胞数ならびにTh17細胞数が減少する結果を得た。以上の結果より、自己抗原修飾リポソームは、自己抗原認識免疫細胞を標的化し、内封薬物により障害を与えることで、EAEに対する治療効果を示すことが示唆され、MSに対する新たな治療薬として期待できた。

2-5-13

Flash nanoprecipitation 法を基盤とする薬物の消化管吸収制御を指向した Mucosal drug delivery system の開発

○山田 幸平¹、Ristroph Kurt D.²、Lu Hoang D.²、世戸 孝樹¹、Wu Wei³、Chan Hak-Kim⁴、Prud'homme Robert K.²、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 薬剤学講座、²Department of Chemical & Biological Engineering, Princeton University, USA、³Key Laboratory of Smart Drug Delivery of MOE & PLA, Fudan University, China、⁴Smart Drug Delivery Group, The University of Sydney, Australia

Mucosal drug delivery system upon flash nanoprecipitation for controlling drug absorption in the gastrointestinal tract

○Kohei Yamada¹、Ristroph Kurt D.²、Lu Hoang D.²、Yoshiki Seto¹、Wei Wu³、Hak-Kim Chan⁴、Prud'homme Robert K.²、Hideyuki Sato¹、Satomi Onoue¹

¹Laboratory of Biopharmacy, University of Shizuoka、²Department of Chemical & Biological Engineering, Princeton University, USA、³Key Laboratory of Smart Drug Delivery of MOE & PLA, Fudan University, China、⁴Smart Drug Delivery Group, The University of Sydney, Australia

【目的】Mucosal drug delivery system (mDDS) は薬物の消化管吸収制御に向けたアプローチであり、Mucopenetrating nanoparticles (MPP) は内包薬物のBA増大、Mucoadhesive nanoparticles (MAP) は血中濃度の維持をもたらす。本研究では経口投与型 mDDS 製剤による薬物吸収の制御メカニズム解明を試みた。

【方法】環境応答型近赤外蛍光物質である P2 probe を含有する MPP と MAP を Flash nanoprecipitation により調製し、各種物性を評価した。各ナノ粒子のラット消化管内における挙動を *In vivo* imaging system (IVIS) および Confocal laser scanning microscopy (CLSM) を用いた蛍光イメージングにより可視化した。

【結果・考察】P2 probe は人工腸液中で消光し、消光後の Rekindling は限定的であった。MPP と MAP の平均粒子径はいずれも約 200 nm であり、精製水中において粒子径ならびに蛍光強度を 6 h 維持した。各ナノ粒子懸濁液をラットに経口投与後、IVIS を用いた消化管の蛍光イメージングより MPP および MAP の消化管下部方向への移動に顕著な差は認められなかった。各ナノ粒子懸濁液を灌流した小腸切片の CLSM 画像は、MPP が粘液層を薬物吸収部位である上皮細胞近傍へと拡散した一方、MAP が粘液層表面で捕捉されたことを示唆した。各ナノ粒子に内包された薬物が消化管内で吸収されるためには粒子からの薬物放出、放出薬物の粘液拡散および細胞膜透過のプロセスを経る必要がある。MPP および MAP の粘液拡散特性がこの吸収過程に影響し、消化管内における薬物吸収の促進あるいは持続化をもたらすと考える。本知見は薬物の消化管吸収制御を指向した mDDS 製剤の開発に有用であろう。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

2-5-14

ジストログリカン親和性ペプチドを用いた全身投与型筋指向性ナノ粒子の開発

○佐々木 愛理¹、林 由浩²、木村 優花²、濱田 圭佑¹、菟沢 慧¹、濱野 展人¹、片桐 文彦¹、三浦 剛¹、吉川 大和¹、高橋 葉子¹、野水 基義¹、根岸 洋一¹

¹東京薬科大学大学院 薬学研究科、²東京薬科大学 薬学部

Development of systemically administered muscle-targeting nanoparticles using dystroglycan binding peptides

○Eri Sasaki¹、Yoshihiro Hayashi²、Yuka Kimura²、Keisuke Hamada¹、Kei Nirasawa¹、Nobuhito Hamano¹、Fumihiko Katagiri¹、Tsuyoshi Miura¹、Yamato Kikkawa¹、Yoko Takahashi¹、Motoyoshi Nomizu¹、Yoichi Negishi¹

¹Graduate School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences、²Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、筋組織の破壊と壊死が起こる遺伝性筋疾患である。アンチセンスヌクレオチドの一種である PMO を用いた治療は、現在臨床応用がスタートしている。しかしそのデリバリー効率の低さから、治療に向けた DDS の開発が急務の課題である。そこで我々は筋細胞に高発現しているジストログリカンに対し高い親和性を持つ A2G80 ペプチドに着目し、これを用いた全身投与型の筋組織指向性ナノキャリアの開発を試みた。

【方法】リポソームの構成脂質として、DPPC/Cholesterol/DSPE-PEG を用いた。我々は、PEG 鎖長にも注目をし、PEG₂₀₀₀ のみを用いたものと短い鎖長を組み合わせた 2 種類のリポソームを、マイクロ流体技術を利用した NanoAssemblTM 装置にて調製した。その後 DSPE-PEG₂₀₀₀-A2G80 を修飾することで A2G80 リポソームを作製した。本リポソームとジストログリカンの相互作用性についてマウス筋組織切片を用いて *ex vivo* にて解析を行った。また、DMD モデルマウス (*mdx*) に本リポソームを *iv* 投与し、リポソームの各種臓器への移行性を評価した。

【結果・考察】*ex vivo* の検討において、ペプチド未修飾と比較し、A2G80 リポソームは、筋細胞膜上のジストログリカンとの高い相互作用性を認めた。また、*in vivo* の検討では A2G80 リポソームの筋組織への集積がペプチド未修飾群と比較して有意に増加すること明らかとした。以上より、異なる鎖長の PEG 脂質を修飾した A2G80 リポソームは、静脈内投与で可能な筋組織選択的ナノ DDS となることが期待される。今後は、薬物・核酸内封ナノ粒子の調製を行う予定である。

2-5-15

磁性リポソームを用いた間葉系幹細胞の磁性化とその骨格筋内保持効率の評価

○河野 裕允¹、宮本 晃洋²、根来 亮介²、藤田 拓也^{1,2}

¹立命館大学 立命館グローバル・イノベーション研究機構、²立命館大学 薬学部

Retention efficiency of magnetic liposome-based magnetized mesenchymal stem cells in skeletal muscle

○Yusuke Kono¹, Akihiro Miyamoto², Ryosuke Negoro², Takuya Fujita^{1,2}

¹Ritsumeikan-Global Innovation Research Organization, Ritsumeikan University, ²College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

【目的】間葉系幹細胞 (MSC) は、骨髄や脂肪組織などから単離可能な体性幹細胞であり、骨格筋に対して分化・肥大促進作用を示す。そのため、サルコペニアなどへの治療応用が期待されているが、骨格筋内に投与されたMSCの組織滞留性は低い。そこで本研究では、MSCの骨格筋内保持効率の向上を目指し、我々が開発した磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体 (Mag-AL/ATCOL複合体) を用いてMSCを磁性化し、外部磁場と併用した際の磁性化MSCの骨格筋内滞留性を評価した。

【方法】Mag-AL/ATCOL複合体をマウス骨髄由来GFP発現MSCに添加した後、外部磁場を付加することにより複合体をMSCに吸着させた。作製した磁性化MSCとマウス横紋筋細胞株C2C12をLPS存在下において共培養した後、炎症性サイトカイン濃度をELISAにより測定した。また、磁性化MSCを細胞培養プレートに播種し、磁場付加を施した後、接着したMSCを蛍光顕微鏡により観察した。さらに、磁性化MSCをマウス前脛骨筋内に注入し磁場付加を施した後、凍結切片を作製し組織観察を行った。

【結果・考察】Mag-AL/ATCOL複合体の吸着に伴うMSCの生存率低下は認められなかった。また、作製した磁性化MSCとC2C12細胞を共培養した結果、IL-6産生量の顕著な増大が認められ、この作用は複合体未修飾のMSCと同程度であった。本結果より、Mag-AL/ATCOL複合体を用いることでMSCの性質に影響を及ぼすことなくMSCを磁性化できることが示された。また、磁性化MSCは磁場付加を施した細胞培養プレートに顕著に接着した。さらに、磁性化MSCを骨格筋内に注入した際、注入部位に外部磁場を付加することで骨格筋内保持効率が顕著に向上した。

2-5-16

リピッドバブルとヒト用経頭蓋集束超音波装置を用いたBBBオープニングによる薬物送達に関する基礎研究

○丸山 一雄¹、吉田 道春²、加藤 容崇²、小俣 大樹¹、鈴木 亮¹

¹帝京大学 薬学部、²北斗病院

Drug delivery by blood-brain barrier opening using lipid bubbles and transcranial focused ultrasound

○Kazuo Maruyama¹, Michiharu Yosida², Yasutaka Kato², Daiki Omata¹, Ryo Suzuki¹

¹Teikyo University, Faculty of Pharma-Science, ²Hokuto Hospital

我々はリピッドバブル (LB) を開発し、超音波と組合せた革新的な薬物送達法を考案した。メカニズムは、血管内を流れるLBに超音波を照射することによってバブルのオシレーション (収縮と拡張の繰返) を誘導し血管壁を開口させ薬物を送達する方法である。脳疾患の薬物治療において、血液脳関門 (BBB) による薬剤組織移行性の問題がある。そこで、LBと220-kHz経頭蓋MRIガイド集束超音波装置 (TcMRgFUS) を用いて、ラットにおいてBBBオープニングの効果と安全性を検証した。

【方法】剃毛した正常ラット頭頂部をTcMRgFUSの半球状トランスデューサーに溜めた脱気水に沈め保定した。6×10⁷個/匹のLBを尾静脈投与後、FUS照射を実施した。照射中は温度上昇をMR thermometryで、キャピテーション波形を内蔵の検知装置で測定した。照射直後、BBBオープニングと有害事象に関してマグネシウムを用いてT1、T2、T2*、ガドリニウム (Gd) 造影T1強調画像で評価した。

【結果】脳組織上昇温度を42度未満に抑え、危険性の高いキャピテーション波形も検知されない照射条件でBBBオープニングに成功し、照射部位に加え周囲の側脳室と脳溝にもGd造影効果を認め、髄液移行が示唆された。脳浮腫や凝固巣、出血といった合併症は認められなかった。

【結論】未だ適正化すべき照射条件や検討課題は多く残っているが、LBと220-kHz-TcMRgFUS装置を用いたBBBオープニングが、ヒトに対して非開頭で行う安全な薬物送達を可能にすると期待できる結果を得た。

2-5-17

フリーラジカルスカベンジャー搭載アルブミンナノ粒子の開発と肝疾患治療への応用

○安田 健吾、木下 遼、前田 仁志、皆吉 勇紀、渡邊 博志、丸山 徹

熊本大学大学院 薬学教育部 薬剤学分野

Development of free radical scavenger loaded albumin nanoparticle for liver injury

○Kengo Yasuda, Ryo Kinoshita, Hitoshi Maeda, Yuki Minayoshi, Hiroshi Watanabe,
Toru Maruyama

Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

【目的】肝障害時において、マクロファージ由来の活性酸素種(ROS)の過剰な産生がレドックスバランスの崩壊を招き、病態進展に寄与するため、マクロファージとROSの両者を標的とした治療戦略が求められる。近年、ナノ粒子技術の発達により薬物の選択的送達が可能になった一方、架橋剤に対する自己抗体の産生が、その有効性に影響を与えることが問題視されている。一般的に、ナノ粒子の高い肝移行性は、肝マクロファージの貪食能によると考えられている。本研究では、マクロファージ由来ROSを標的とした抗酸化剤デリバリーシステムの構築を目的として、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを搭載した生体適合性の高いHSAナノ粒子(EeNA: Edaravone-encapsulated Nanoparticle Albumin)を作製し、その有用性を評価した。【方法】還元処理で分子内ジスルフィド結合を解離したHSAに、エダラボンを添加しEeNAを作製した。Concanavalin-A (12.5mg/kg)を尾静脈投与して急性肝障害モデルマウスを作成した。【結果】アルブミンナノ粒子(HSA-np)は投与後速やかに血中から消失し、多くが肝臓へ移行した。マウスマクロファージ様細胞株において、EeNAは細胞内エダラボン量を増大させた。ROSの蛍光プローブであるCM-H₂DCFを用いた検診から、過酸化水素処理により生じた細胞内ROSに対してEeNAは高い消去活性を示した。Con-A投与により作成した急性肝障害マウスにおいて認められる血漿中ALT/ASTの上昇に対して、EeNAを投与することで減少させる傾向が確認された。【結論】今回作製したEeNAはマクロファージ由来ROSを消去し、崩壊したレドックスバランスを改善する新規ナノ抗酸化剤としての可能性が期待される。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

2-5-18

ヘモグロビンを担体とした一酸化炭素デリバリーシステムによる腎疾患治療戦略

○永崎 太清¹、前田 仁志¹、田口 和明^{2,3}、柳澤 洋輝¹、西田 健人¹、酒井 宏水⁴、
深川 雅史⁵、渡邊 博志¹、小田切 優樹³、丸山 徹¹

¹熊本大薬・薬剤学分野、²慶應大薬・薬効解析学、³崇城大薬・薬物動態学、⁴奈良医大・化学教室、
⁵東海大医・腎内分泌代謝内科

Treatment strategy for kidney disease by hemoglobin based carbon monoxide delivery system

○Taisei Nagasaki¹, Hitoshi Maeda¹, Kazuaki Taguchi^{2,3}, Hiroki Yanagisawa¹, Kento Nishida¹,
Hiromi Sakai⁴, Masahumi Fukagawa⁵, Hiroshi Watanabe¹, Masaki Otagiri³, Toru Maruyama¹

¹Department of Biopharmaceutics school of Pharmacy, Kumamoto university, ²Department of Faculty Pharmacy, Keio University, ³Department of Pharmacokinetics, Sojo University, ⁴Department of chemistry, Nara medical university, ⁵Department of Kidney endocrine metabolism, Toukai medicine university

【背景】急性腎障害(AKI)は、脱水・薬剤など種々の要因で腎機能が急激に低下する病態であり、「治る病気」と位置づけられていたが、近年になり慢性腎臓病(CKD)に進展するAKI to CKD transitionの潜在的な病態因子であるため、新たな治療標的として注目されている。しかしながら、本病態に対する有効な治療薬は開発されていない。一酸化炭素(CO)は様々な病態モデルに対して細胞保護効果を発揮することから注目を集めている。そこで本研究では、COを赤血球(RBC)中のヘモグロビンに結合させることで一酸化炭素付加赤血球(CO-RBC)を作製し、AKI及びAKI to CKD transitionに対する有用性を評価した。

【方法】腎組織中のCO量はガスクロマトグラフィーを用いて測定した。両腎虚血再灌流処置1日後・14日後をそれぞれ AKI及びAKI to CKD transitionとした。

【結果・考察】健常マウスにCO-RBCを投与すると腎組織中のCO量が有意に増加した。AKIモデルでは、BUN、Scr値が上昇した一方で、CO-RBCはこれらを有意に抑制したが、RBCでは保護効果は認められなかった。このときCO-RBCは抗酸化・抗炎症作用を示した。従って、CO-RBCによる保護効果はCOに起因している可能性が示された。次に、AKI to CKD transitionの病態進展に及ぼすCO-RBCの影響を検討した。その結果、CO-RBCは病態モデルで観察される酸化ストレスを抑制し、AKI後に生じる腎線維化を顕著に改善した。

【結論】CO-RBCにより腎臓へ供給されたCOは、多様な生理活性作用を示す結果、AKI及び AKIを起点するAKI to CKD transitionの両者に対して優れた腎保護効果を発揮した。従って、CO-RBCは腎疾患に対する新規治療薬としての可能性を秘めている。

2-5-19

Highly efficient uptake of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles in human adipose-derived stem cells

○孫 紅昕、竹林 裕美子、本橋 秀之、永井 純也

大阪薬科大学 薬剤学

Highly efficient uptake of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles in human adipose-derived stem cells

○Hongxin Sun, Yumiko Takebayashi, Hideyuki Motohashi, Junya Nagai

Department of Pharmaceutics, Osaka University of Pharmaceutical Sciences

[Purpose] Adipose-derived stem cells (AdSCs) have recently been introduced for cell-based therapy, and it has been reported that AdSCs have a homing capacity toward cancer and inflammatory environment, indicating that AdSCs are useful as a promising carrier for anti-cancer and anti-inflammatory drug delivery. Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles are suggested to be a biodegradable carrier with which to load potent drugs into the cells. However, the cellular uptake of PLGA nanoparticles in AdSCs has not been fully examined yet. The aim of this study was to characterize the accumulation of PLGA nanoparticles in AdSCs. [Methods] Human AdSCs were cultured with KBM ADSC2 medium. The accumulation of fluorescein labeled PLGA nanoparticles (PLGA-NPs) in AdSCs was measured by fluorometric analysis. [Results and Discussion] The uptake of PLGA-NPs by AdSCs was time and temperature dependent. The uptake clearance of PLGA-NPs was much higher than that of FITC-albumin, a receptor-mediated endocytosis marker. The uptake efficiency of PLGA-NPs amounted to about 39% of PLGA-NPs added in the uptake buffer, indicating that PLGA-NPs were very efficiently taken up by AdSCs. The cationic polyamino acids such as poly-L-ornithine (PLO) and poly-L-lysine (PLL) increased the uptake of PLGA-NPs, which might be available for enhancement of drug loading with PLGA nanoparticles in AdSCs.

2-5-20

ナノトラッキング法を用いた粒子個数濃度測定によるDDS製剤の粒子精密定量に関する可能性検討

○笹倉 大督、船戸 美幸

スペクトリス株式会社 マルバーンパナリティカル事業部

Feasibility study of a precise particle quantitative characterization of DDS formulation using a number-based particle concentration measuring by a nanotracking analysis

○Daisuke Sasakura, Miyuki Funato

Malvern Panalytical, division of Spectris Co., Ltd.

製剤技術に対しナノテクノロジーを応用したDrug Delivery System (DDS) 技術は、標的部位への有効成分の選択的な投与が可能であることから、革新的技術として世界的な開発が進んでいる。いくつかのDDS技術のうち、特にリポソームや高分子などを利用したナノ粒子製剤は、工業的生産性や徐放性の制御などが期待され、多方面からの開発が進んでいる。平成28年には当局からのガイドラインも発令 [1] され、研究開発から工業生産を目的とした実用的開発の段階になりつつある。種々行われている評価項目のなかでも、粒子の定量的な議論は体内での薬物の輸送、滞留挙動と放出量に直接関係するため重要と考えられる。ナノスケール粒子の評価手法としてよく知られているのは、動的光散乱 (DLS) 法である。本手法は、簡便かつ迅速測定可能で、適用試料が多く、粒子径全体の分布が類推可能という多くの利点を持つが、粒子毎での濃度量といった定量的な議論は困難である。この課題を解決するため、我々はナノトラッキング (NTA) 法を用いた手法が有用と考えている。本手法は、1粒子から発生する微弱なレイリー散乱光を動画として検出し、個別にストークス・アインシュタイン式で解析することで粒子径に換算する。特徴として、測定部の面積と焦点深度より、粒子を検出している体積を定義し、単位体積あたりの粒子個数分布と粒子濃度を比較的簡便に換算、評価することが可能な点がある。本報告では、当該分野では比較的新しい手法であるNTA法を用いた精密定量の可能性に関して議論する。[1] リポソーム製剤の開発に関するガイドライン (薬生審査発0328第19号)

2-6-01

抗HIV薬ドルテグラビルの吸収動態に対する薬物排出トランスポーターBCRPの寄与

○宇野 瑞樹、神谷 武志、津田 真弘、山下 富義

京都大学大学院 薬学研究科

Contribution of BCRP to intestinal absorption of the antiretroviral drug dolutegravir

○Mizuki Uno, Takeshi Kamiya, Masahiro Tsuda, Fumiyoshi Yamashita

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

【目的】ドルテグラビル (DTG) をキードラッグとするHIV治療において、DTGの血中濃度はウイルス耐性獲得や中枢神経有害事象とも関連するため、個別化投与設計に向けた精密な動態解析が重要となる。これまでに、DTGは薬物排泄トランスポーターBCRPの基質として知られ、BCRP遺伝子の一塩基多型によりDTGの血中濃度が上昇するとの臨床報告もなされている。しかしBCRPは全身に発現し、DTGの体内動態への影響について詳細は明らかでない。そこで本研究では、BCRP阻害剤を用いた動物実験により、DTGの消化管吸収におけるBCRPの関与を評価した。

【方法】BCRP安定発現MDCKII細胞を用いてDTGの経細胞輸送実験を行い、BCRPを介したDTG輸送およびそれに対するクルクミンの阻害効果を評価した。続いてDTGを経口投与した雄性ICRマウスの経時的な採血により、DTGの血中濃度推移に対するクルクミン前投与の影響を評価した。

【結果と考察】クルクミンは極めて難溶性でほとんど吸収されないことから、吸収過程でのBCRP介在輸送の評価に適した阻害剤と考えられた。動物実験に先立ち、BCRP発現MDCKII細胞での基礎検討を行い、DTGの方向選択的な輸送およびクルクミン共存下での方向選択性の消失により、クルクミンがBCRPを介したDTGの輸送を阻害することを確認した。そこで、クルクミンを前投与したマウスに対しDTGの経口投与を行い、血中濃度を評価した。その結果、クルクミン前投与の有無に依らずDTGの血中濃度推移に有意な違いが認められず、BCRPはDTGの吸収過程にほとんど影響しないことが結論された。

2-6-02

蛍光基質を用いたA549細胞における有機アニオン輸送の解析

○佐々木 将太郎、宮内 正二

東邦大・薬

Functional analysis of organic anion transport using fluorescein derivatives by A549 cells

○Shotaro Sasaki, Seiji Miyauchi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

【目的】肺は局所作用を目的とする薬物の適用部位としてだけでなく、全身作用を目的とした薬物の吸収部位としても注目されている臓器である。後者のように全身作用を期待する場合、肺から血中への薬物移行過程が、薬力学的効果を制御していると考えられる。本研究では、肺におけるアニオン性医薬品の輸送機能について理解を深めるべく、アニオン性蛍光物質を用いて解析を行った。【方法】ヒトII型肺胞上皮細胞の *in vitro* モデルである A549 細胞を用いて、有機アニオン輸送担体 (OATs, OATPs) の基質である fluorescein 誘導体の取り込み量を測定した。蛍光基質の定量にはマルチモードプレートリーダー (EnSpire) を使用した。

【結果及び考察】A549 細胞における fluorescein および 4',5'-dibromofluorescein (DBF) の取り込みは pH 依存性を示し、その輸送活性は酸性条件下において顕著に増大した。一方、主に OATs の基質として利用されている 6-carboxyfluorescein の取り込み活性は認められなかった。A549 細胞に発現していることが示唆されている OATP2B1、4C1 の関与が考えられたため、DBF 取り込みに対する種々のアニオン性化合物の阻害効果についても検討を行った。その結果、estrone-3-sulfate や dehydroepiandrosterone-sulfate、statin 等の OATP 基質では阻害効果が認められなかった。以上より、A549 細胞には既知の有機アニオン輸送担体とは異なる pH 依存性有機アニオン輸送担体が機能的に発現していることが示唆された。

2-6-03

CRISPR-Cas9システムを用いたCYP3A4安定発現Caco-2細胞の作製

○山田 尚生¹、根来 亮介²、河野 裕允³、藤田 卓也^{1,2,3}

¹立命館大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 薬学部、³立命館大学 R-GIRO

Generation of CYP3A4 stably expressing Caco-2 cells using CRISPR-Cas9 system

○Naoki Yamada¹, Ryosuke Negoro², Yusuke Kono³, Takuya Fujita^{1,2,3}

¹Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharm. Sci., Ritsumeikan Univ., ²College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ³Ritsumeikan-Global Innovation Research Organization, Ritsumeikan Univ.

【目的】ヒトでの消化管吸収性 (*Fa*·*Fg*) の*in vitro*評価法として、Caco-2 細胞が汎用されている。しかし、Caco-2細胞を用いた評価系では *Fa* の予測は可能であるが、CYP3A4 などの薬物代謝酵素の発現量が極めて低い場合 *Fg* を見積もることはできない。本研究では、CRISPR-Cas9システムを用いてヒト小腸に匹敵するCYP3A4 安定発現 Caco-2 細胞を作製し、上記の問題を解決できるか試みた。

【方法】AAVSI locus に目的遺伝子をノックイン (KI) するために AAVSI locus を標的とした gRNA、Cas9 共発現プラスミドベクター及び CYP3A4、POR、ピューロマイシン耐性遺伝子を共発現するドナープラスミドベクターを Caco-2 細胞に KI した。さらに、qRT-PCR 法による腸マーカー (*VIL*, *SI*, *ISX*)、CYP3A4 及び *POR* の遺伝子発現量解析及び、CYP3A4代謝活性評価を行った。

【結果・考察】KIされたクローンとWT-Caco-2 細胞における腸マーカー、CYP3A4 及び *POR* の遺伝子発現量を解析した結果、腸マーカーは WT-Caco-2 細胞と比較してほとんど変わらなかったが、CYP3A4 及び *POR* の遺伝子発現量は WT-Caco-2 細胞と比べ高発現しており、ヒト成人小腸の発現量に匹敵するレベルであった。また、CYP3A4 代謝能については WT-Caco-2 細胞に比べてはるかに高い代謝活性を示した。以上の結果より、本細胞は*Fg*を予測できる新たな評価系になり得る可能性が示唆された。

2-6-04

P糖タンパク質欠損が血液脳関門恒常性に与える影響

○古西 修希¹、伊藤 慎悟²、上村 立記¹、増田 豪²、樋口 慧³、黒澤 俊樹³、手賀 悠真³、出口 芳春³、大槻 純男²

¹熊本大学大学院 薬学教育部、²熊本大学大学院 生命科学研究所、³帝京大学 薬学部

Effects of Loss of P-glycoprotein of blood-brain barrier homeostasis

○Naoki Konishi¹, Shingo Itou², Tatsuki Uemura¹, Takeshi Masuda², Kei Higuchi³, Toshiki Kurosawa³, Yuma Tega³, Yoshiharu Deguchi³, Sumio Ohtsuki²

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, ³Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University, Japan

P糖タンパク質 (P-gp) は血液脳関門 (BBB) を構成する脳毛細血管内皮細胞膜上に発現するトランスポーターであり、異物や薬物を細胞内から血液に排出することで脳への物質移行を制限している。BBBにおけるP-gp発現量はアルツハイマー病などの神経変性疾患において減少することが報告されているが、BBBにおけるP-gp発現低下による病態生理学的意義は不明である。そこで本研究は、ヒトBBBモデル細胞であるhCMEC/D3細胞のP-gp ノックアウト (KO) において、網羅的なタンパク質と遺伝子発現解析を行いP-gpタンパク質欠損がBBB機能に与える影響を分子変動から明らかにすることを目的とした。網羅的なタンパク質と遺伝子発現解析の結果、変動が確認された分子においてGO解析を行った結果、頻度の高いtermとして細胞接着や炎症に関与するtermが同定された。細胞接着関連分子は密着・接着結合に関わるZO-2やPECAM1、a-cateninのタンパク質、claudin-5やPECAM1のmRNAが発現低下していた。また、炎症関連分子は、NF-kBの活性化を負に制御するPDLIM1のタンパク質とmRNA発現量が減少し、炎症メディエーターであるIL-6 mRNA発現量が増加していた。NF-kB活性化をwestern blot法で解析した結果、P-gp KO細胞においてNF-kBの核移行を促進させるリン酸化体 (pSer536) が増加していた。以上の結果から、P-gp発現低下は、脳毛細血管内皮細胞間の細胞接着を減弱させ、NF-kBを起因とする炎症を惹起させるなど、BBBの恒常性破綻に関わる表現型の発現に関与することが示唆された。またこれらの表現型はアルツハイマー病患者でも報告されており、今後P-gpとアルツハイマー病とのさらなる関連性を解明していきたい。

2-6-05

定量的構造 - 薬物動態相関解析による血液透析クリアランス予測モデルの構築と臨床応用

○鈴木 大輔^{1,2}、青山 隆彦¹、中島 準紀¹、宮本 葵¹、赤穂 由望奈³、吉川 明良³、
開 浩一³、松本 宜明¹

¹日本大学 薬学部 臨床薬物動態学研究室、²シミック株式会社 データサイエンス事業本部 統計解析第1部、
³広島市立広島市民病院 薬剤部

Application of a Hemodialysis Clearance Prediction Model Using Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationship Analysis and Clinical Use

○Daisuke Suzuki^{1,2}, Takahiko Aoyama¹, Junki Nakajima¹, Aoi Miyamoto¹, Yumina Ako³,
Akiyoshi Kikkawa³, Kouichi Hiraki³, Yoshiaki Matsumoto¹

¹Laboratory of Clinical Pharmacokinetics, School of Pharmacy, Nihon University, ²Statistical Analysis 1st Department, Data Science Division, CMIC Co., Ltd., ³Department of Pharmacy, Hiroshima City Hospital

【目的】

血液透析による薬物除去に関する情報が少ない薬物については、経験的に投与計画の立案が行われている。血液透析の薬物動態への影響を定量的に評価し、透析患者の血中薬物濃度を予測することを目的に、血液透析クリアランス (CL_{HD}) を予測する数理モデルの構築を行った。

【方法】

9化合物54症例についてCL_{HD}および透析条件を文献より収集した。各化合物の構造式からADMET物性予測プログラム ADMET predictorを用いて分子記述子および薬物動態パラメータ(分子量、極性表面積、等)を算出し、透析条件、分子記述子および薬物動態パラメータからCL_{HD}の予測モデルを構築した。構築したモデルにより得られたバンコマイシン (VCM) のCL_{HD}の推定値を用いてシミュレーションを行い、透析患者の血中VCM濃度を予測した。モデル構築およびシミュレーションには非線形混合効果モデルプログラム NONMEMを用いた。本研究は、広島市立広島市民病院倫理審査委員会(28-147)および日本大学薬学部倫理審査委員会(16-012-3)の承認を得て行った。

【結果】

CL_{HD}を血流量、透析液流量、透析膜および総括物質移動面積係数の関数とするモデルを基本モデル、CL_{HD}の化合物間変動を説明する分子記述子として、脳内濃度/血中濃度比の対数値(LogBB)を共変量に組み込んだモデルを最終モデルとした。モデルにより推定されたVCMのCL_{HD}を用いることで透析患者の血中VCM濃度を予測することが可能であった。

【考察】

本研究で構築した数理モデルは透析患者における適切な投与計画の立案に有用であると考えられる。

2-6-06

細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル併用経鼻投与によるデキストラン(分子量10,000)の脊髄内分布の定量的評価

○吉野 正洋¹、金沢 貴憲^{1,2}、藏野 匠³、浅山 涼¹、浅見 亜紀子¹、仁藤 裕也¹、
鈴木 直人¹、鈴木 豊史^{1,3}

¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科

Quantitative distribution of dextran (m.w. 10,000) in the spinal cord with time by intranasal administration combined with cell-penetrating peptide-modified polymer micelles

○Masahiro Yoshino¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Takumi Kurano³, Ryo Asayama¹, Akiko Asami¹,
Yuya Nito¹, Naoto Suzuki¹, Toyofumi Suzuki^{1,3}

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³Graduate School of Pharmacy, Nihon University

【目的】我々はこれまで、細胞膜透過ペプチド(CPP)を修飾した高分子ミセル(CPPミセル)の併用が、経鼻投与による水溶性中高分子の脳内分布を向上させることを報告している。本研究では、CPPミセルを併用した経鼻投与による脊髄への中高分子デリバリーの可能性を明らかとするため、モデル水溶性分子デキストランを用いて経時的な分布推移を定量的に評価した。

【方法】¹⁴C-デキストラン(分子量10,000)を単独およびCPPミセルと混合してマウスへ経鼻投与し、一定時間後に摘出した嗅球、脳(前脳、後脳)、脊髄の放射活性から組織内分布(% ID/g tissue)を算出した。また、単独投与に対するCPPミセル併用投与の% ID/g tissueの相対値から各組織におけるCPPミセル併用による向上率を比較した。さらに、大槽から脳脊髄液を採取し同様の方法で% ID/mL CSFを算出した。

【結果および考察】経鼻投与による¹⁴C-デキストランの分布は、嗅球、脳、脊髄のいずれの部位においても、CPPミセルの併用により有意に向上した。特に、脊髄内分布では、投与後早期から高い分布向上率を示し、最大で単独投与の3倍以上向上した。これは嗅球や脳内分布よりも有意に高い向上率であった。また、脳内分布の向上率は、前脳に比べて後脳の方が高かった。さらに、脳脊髄液中濃度もCPPミセル併用経鼻投与群は単独経鼻投与群に比べて高い濃度推移を示した。以上より、CPPミセル併用経鼻投与は、薬物送達困難な脊髄への非侵襲的な水溶性中高分子デリバリー技術となる可能性が示された。

2-6-07

薬物の消化管吸収予測のための人工腸管マイクロマシンの開発

○寺田 圭佑¹、河野 裕允²、根来 亮介¹、小西 聡^{2,3}、藤田 卓也^{1,2}

¹立命館大学 薬学部 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 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 理工学部

Development of an artificial intestinal micromachine for the prediction of intestinal drug absorption

○Keisuke Terada¹, Yusuke Kono², Ryosuke Negoro¹, Satoshi Konishi^{2,3}, Takuya Fujita^{1,2}

¹College of Pharmaceutical Sciences Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization Ritsumeikan University, ³College of Science and Technology Ritsumeikan University

【目的】腸管上皮細胞表面に存在する非攪拌水層は、ヒト生体内における動的環境下とin vitro 実験系における静的条件下では厚さが異なることが知られている。この非攪拌水層の厚さの違いは、in vitro実験系を用いて薬物の消化管吸収性を予測する際に誤差を生む原因となり、特に脂溶性薬物において影響が顕著である。そこで本研究では、非攪拌水層の影響を低減することが可能なin vitro評価系の構築を目指し、小腸管状構造を模倣した人工腸管マイクロマシンを開発し、灌流条件下における腸管上皮細胞への薬物の取り込みを評価した。

【方法】人工腸管マイクロマシンはバルーンアクチュエーターにより内径1 mm、長径10 mmの円管構造を形成する。本マイクロマシン上にCaco-2細胞を播種し、14日間培養した後、イミプラミン、クロルプロマジン、クロニジン、および5-アミノサリチル酸をマイクロマシンの円管内に1時間灌流させた。その後、各薬物の細胞内取り込み量をHPLCにより測定した。また、灌流前後でのCaco-2細胞の生存率を測定し、ZO-1の免疫染色を行った。

【結果および考察】脂溶性薬物であるイミプラミン、クロルプロマジンの取り込み量は灌流速度依存的に増大し、灌流速度を0.5 mL/minとした場合に静置条件と比較して取り込み量が約6.5倍増大した。一方、水溶性薬物であるクロニジン、5-アミノサリチル酸については、灌流による取り込み量の変化は認められなかった。また、灌流に伴うCaco-2細胞の生存率、およびtight junctionの構造の変化は認められなかった。以上より、人工腸管マイクロマシンを用いることで非攪拌水層を薄くした条件下で薬物の取り込みを評価できることが示された。

*日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

2-6-08

OlmesartanのMDCK細胞層透過におけるOAT4介在輸送の方向性評価

○野口 幸希、舟橋 和毅、西村 友宏、登美 齊俊

慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座

Evaluation of OAT4-mediated olmesartan transport direction across MDCK cell monolayer

○Saki Noguchi, Kazuki Funahashi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University

【目的】ヒト近位尿細管上皮の頂端膜及び胎盤関門の基底細胞膜に発現する有機アニオントランスポーターOAT4は、尿酸や胎児由来硫酸ステロイドを細胞内に取り込む。一方、olmesartanについては、生理的な内向きCl⁻勾配に対向して細胞内から細胞外への排出方向にも輸送する。Olmesartanは尿細管分泌を受けるが、OAT4介在輸送がolmesartanの上皮細胞層透過において排出方向に指向性を示すかは不明である。本研究は、olmesartanの経細胞輸送に対するOAT4の寄与を評価することを目的とした。

【方法】OAT3安定発現/tetracycline誘導性OAT4発現MDCK (MDCK-OAT3/4) 細胞株を樹立し、単層培養した。Transwell上部のapical側あるいは下部のbasal側に加えた薬物の反投与側への移行量を経時的に測定し、膜透過速度を算出した。

【結果・考察】MDCK-OAT3/4細胞の免疫染色によって、OAT4は主にapical側膜に、OAT3はbasal側膜にも発現が示された。³H] DHEA硫酸のMDCK-OAT3/4細胞を介した透過速度の変化量は、OAT4発現によって、apicalからbasal (A to B) 方向でbasalからapical (B to A) 方向の約2倍上昇し、DHEA硫酸についてOAT4を介した取り込み方向の輸送のみが示されることと一致した。以上より、OAT4を介した経細胞輸送を評価可能な系が構築できたと判断した。MDCK-OAT3/4細胞を介した³H] olmesartanの透過量は120分間時間依存的に増加し、その透過速度は、OAT4発現によってA to B及びB to Aの両方向とも有意に上昇した。一方、透過速度の変化量に排出方向への指向性は示されなかった。よって、olmesartanの上皮細胞層透過において、OAT4は排出及び取り込みの両方向の輸送にほぼ同等に寄与することが明らかになった。

2-6-09

OCT2によるatenolol輸送とMPP⁺輸送の比較解析

○細岡 晶、山城 貴弘、保嶋 智也、湯浅 博昭
名古屋市立大学大学院 薬学研究科

Comparative analysis of OCT2 operation for atenolol transport and that for MPP⁺ transport

○Akira Hosooka, Takahiro Yamashiro, Tomoya Yasujima, Hiroaki Yuasa
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

【目的】atenololは有機カチオントランスポーターとして知られるorganic cation transporter 2 (OCT2)の基質であるが、当研究室において、別のOCT2基質であるMPP⁺の輸送に対するatenololの阻害活性とatenololの輸送活性とを比較した場合に、atenololのOCT2への親和性が乖離している可能性が見出された。この差異は、OCT2関連試験の結果の解釈等に関わる問題であるため、さらに詳細な検討を試みた。

【方法】HEK293細胞に一過性に発現させたヒトOCT2による [³H] atenolol及び [³H] MPP⁺の細胞内初期取り込みを評価し(37°C, pH 7.4, 5 min)、両薬物の濃度依存的な取り込みの解析を行った。また、[³H] atenolol (20 nM)の取り込みに対するMPP⁺の阻害、[³H] MPP⁺ (1 nM)の取り込みに対するatenololの阻害の解析を行った。

【結果・考察】OCT2によるatenolol及びMPP⁺の取り込みは、共に顕著な飽和性を示し、Michaelis定数 (K_m)は、それぞれ300 mM、25.6 mMと得られた。一方で、MPP⁺取り込みに対するatenololの50%阻害濃度(IC_{50})は16.2 mMで、atenolol取り込みの K_m を大きく上回り、atenolol取り込みに対するMPP⁺の IC_{50} は0.26 μ Mで、MPP⁺取り込みの K_m を大きく下回った。両薬物における K_m と IC_{50} との大きな乖離は、両薬物がMichaelis-Mentenモデルに適合するような競合関係になく、OCT2の異なる部位で認識されている可能性を示唆するものである。この結果は、基質(atenololまたはMPP⁺)により各種薬物の阻害活性が異なる可能性を示唆するものであり、そのメカニズムの解明が望まれる。

2-6-10

肺胞上皮細胞A549におけるオーファントランスポーターRhCG (SLC42A3)の輸送機構に関する研究

○川見 昌史、渡邊 光登、湯元 良子、高野 幹久
広島大学大学院 医系科学研究科 医療薬剤学研究室

Investigation of the function of RhCG (SLC42A3) in alveolar epithelial A549 cells

○Masashi Kawami, Mitsuto Watanabe, Ryoko Yumoto, Mikiyoshi Takano
Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

【目的】Rh family C glycoprotein (RhCG; SLC42A3)は、体組織に広く分布し、生理学的には腎におけるアンモニアの排泄を制御する。また、CO₂などのガス輸送に関与することも報告されている。しかしながら、O₂/CO₂ガス交換の主要な場である肺胞上皮におけるRhCGの発現および輸送機構に関する情報は乏しい。そこで本研究では、ヒト由来培養肺胞上皮細胞であるA549を用いて、RhCGの基質であるメチルアミン(methylamine; MA)の取り込みを評価することによって、肺胞上皮におけるRhCGの特性解析を行った。

【方法】RhCGの輸送機能は、[³H] MAの細胞内取り込み量を指標に評価を行い、[³H] MAは液体シンチレーションカウンタによって測定した。【結果・考察】[³H] MAの細胞内取り込みの基本特性について検討を行ったところ、MA取り込みに時間、温度依存性が認められた。また、pHの上昇に伴ってMAの取り込み活性が増加したことから、MAの取り込みはプロトンとの逆輸送の特性を有する可能性が示唆された。さらに、pH 8.0における濃度依存的なMAの取り込みには飽和性が認められ、 K_m 値は5.7 mMと算出された。RhCGの基質として知られるNH₄ClをMAと共存させて取得したデータから算出したNH₄Clの*K_i*値は、14.9 mMとなった。これら検討から得られたMA輸送の基本特性および速度論的パラメータは、RhCGがA549細胞、ひいては肺胞上皮において機能している可能性を示すものと考えられる。

2-6-11

乳がん幹細胞様細胞の維持機構を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター

○鳥井 栄貴¹、生嶋 千菜美¹、酒井 佑佳¹、松井 千紘¹、中瀬 生彦²、中瀬 朋夏¹

¹武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室、²大阪府立大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻

Crucial roles of zinc and its transporter for tumorigenicity of breast cancer stem-like cells

○Haruki Torii¹, Chinami Ikushima¹, Yuka Sakai¹, Chihiro Matsui¹, Ikuhiko Nakase², Tomoka Takatani-Nakase¹

¹Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University,

²Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

【背景・目的】乳がんの生命予後の鍵を握る治療耐性や再発には、乳がん幹細胞様細胞 (Breast cancer stem-like cell; BCSC) の存在が温床となることが解明されつつあるものの、未だBCSCの特性は不明な点が多い。本研究では、乳がんの悪性化と密接な関与が示されている亜鉛イオン (Zn^{2+}) に焦点を当て、乳がん幹細胞様細胞の維持機構について検討した。【方法】ヒト乳がん細胞MCF-7を用い、非接着条件下で無血清培地を使用した培養 (スフェア培養) によりBCSCを調製し、その特性を解析した。BCSCの腫瘍形成能の評価には、雌性ヌードマウスに皮下移植したゼノグラフトモデルを用いた。【結果・考察】MCF-7をスフェア培養した結果、球状集塊 (スフェア) の形成と幹細胞マーカー Sox2の発現が高く、自己複製能を有するBCSCの特徴を示した。スフェアの形成は、細胞透過性 Zn^{2+} 特異的キレート剤TPENの処置により、BCSCの維持に必須の転写因子PRDM14の核内発現量の減少を伴って顕著に抑制され、過剰量の Zn^{2+} の添加により回復した。また Zn^{2+} 依存的なPRDM14の活性を介したスフェアの形成は、小胞体から細胞質への Zn^{2+} を輸送する亜鉛トランスポーター ZIP7を特異的に阻害することで消失した。さらに、MCF-7由来のBCSCは、*in vivo*における高い腫瘍形成能力を有し、腫瘍近傍へのTPENの投与によって、造腫瘍性および腫瘍細胞内のPRDM14の発現が著しく抑制された。以上より、BCSCの維持には Zn^{2+} が必要であり、その制御にZIP7が関与することを明らかにした。

2-6-12

経口投与による薬物の最大血中曝露の評価：ヒトにおけるMaximum Linear Dose (MLD) の予測

○小田原 拓海、東野 晴輝、南 景子、片岡 誠、山下 伸二

摂南大学 薬学部 薬剤学研究室

Assessment of maximum systemic exposure of oral drugs: Prediction of Maximum Linear Dose (MLD) in humans

○Takumi Odahara, Haruki Higashino, Keiko Minami, Makoto Kataoka, Shinji Yamashita

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

【目的】難水溶性薬物を経口投与した後の全身曝露量 (AUC_{sys}) は、低用量では用量に比例して上昇するものの、高用量では消化管内の溶解飽和によって頭打ちとなる。曝露量の頭打ちは、用量依存的な毒性評価を困難とする場合がある。我々は前年会において、経口投与後の AUC_{sys} に頭打ちを生じない最低投与量 (吸収の線形性が担保できる最大投与量) として「Maximum Linear Dose, MLD」という概念を新たに提案し、*in vitro* 溶解試験及びラット経口投与試験から、Griseofulvin (GR) のヒトにおけるMLD値 (MLD_{human}) を精度よく予測できることを報告した。今回、さらにモデル薬物を追加してMLD予測の妥当性を検証した。【方法】難水溶性のAtovaquone (AT) を用いてラット経口投与実験を行い、投与量とAUCの関係から最大曝露量の50%及び80%の曝露を与える投与量 ($MLD_{50, rat}$, $MLD_{80, rat}$) を求めた。次にラット/ヒト小腸モデル液中の飽和溶解度、及びそれぞれの消化管の生理学的パラメータ (表面積、溶液量、滞留時間) を用いて、 MLD_{rat} を補正することで MLD_{human} を予測し、臨床データ (文献値) と比較した。【結果・考察】ATをラットに経口投与して求めた MLD_{rat} を、ラットとヒトの小腸モデル液中の飽和溶解度、及び消化管の各パラメータの比を用いて補正した結果、ATにおいても MLD_{human} の予測値 (MLD_{50} ; 130 mg, MLD_{80} ; 530 mg) と実測値 (MLD_{50} ; 150 mg, MLD_{80} ; 620 mg) がほぼ一致した。以上の結果より、GRやATの様な中性薬物ではラット及び*in vitro*の試験からヒトにおけるMLD予測が可能であることが示された。発表では、消化管内で過飽和溶解を示すDipyridamoleについて同様な検討を行った結果を報告する。

2-6-13

薬物吸収に及ぼす食事の影響の機械学習による予測

○星野 悠介、吉岡 英樹、樋坂 章博

千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室

Prediction of food effect on drug absorption by machine learning

○Yusuke Hoshino, Hideki Yoshioka, Akihiro Hisaka

Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

[目的]

薬物吸収に及ぼす食事の影響の予測は、過去にBCS分類、GUT framework及びPBPKモデル等を用いて検討されているが、検討薬物数は100程度にとどまる。本研究は、約400薬物について化学構造式から計算される多数の特徴量を機械学習により解析し、汎用性の高い食事の影響の予測法を構築することを目的とした。

[方法]

論文^{1), 2), 3)}及び申請資料から383薬物の臨床試験における食事の影響の情報を収集し、AUC比 (Fed AUC / Fasted AUC) が0.8以下 (全体の14%)、0.8 ~ 1.25 (全体の52%)、1.25以上 (全体の34%) に分類した。ADMET Predictor (Simulations Plus, Inc.) により化学構造式から算出した薬物の溶解度などを含む約360の特徴量を用い、勾配ブースティング決定木によるAUC比の分類の予測を試みた。

[結果・考察]

学習の結果、AUC比が0.8~1.25及び1.25以上の薬物は、交差検証の学習データにおける適合率がそれぞれ0.89及び0.88、再現率が0.87及び0.83、検証データにおける適合率がそれぞれ0.68及び0.62、再現率が0.62及び0.63と、一定の精度で予測された。薬物の溶解度、脂溶性及び電荷に関連する特徴量が機械学習への寄与が大きかった。以上より、機械学習により食事によるAUCの変動が化学構造式から予測可能であることが示された。

1. Singh, B.N. *Drug Dev. Res.* 2005 65: 55-75.

2. Gu CH *et al.*, *Pharm Res.* 2007 24:1118-30.

3. O' Shea JP *et al.*, *J Pharm Pharmacol.* 2019 71:510-535.

2-6-14

濃縮型核酸輸送担体 (CNT3, SLC28A3) による多彩な基質認識機構

○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

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

Versatile substrate-recognition by human concentrative nucleoside transporter 3 (hCNT3, SLC28A3)

○Seiji Miyauchi¹, Masayuki Masuda^{1,2}, Kazuaki Sugio^{1,2}, Shotaro Sasaki¹, Kazumi Shimono³

¹Toho University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Toho University Sakura Medical Center, ³Sojo University, Faculty of Pharmaceutical Sciences

【目的】小腸の管腔側に局在するCNT3は他の核酸輸送担体と比べて、基質認識に対して寛容性を有しており、核酸から核酸医薬品の消化管吸収に寄与していることが示唆されている。一方、CNT3がどの程度、核酸誘導体に対して寛容性を示すかについては検討されていない。そこで、本研究では、糖構造を有さない核酸医薬品、ganciclovir (GCV) やaciclovir (ACV) を用いて、CNT3の基質認識機構を詳細に検討した。【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 (U) あるいは³H-GCVを用いて様々な核酸誘導体の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UおよびGCV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。更に、様々な核酸および抗ウイルス薬 ACVやGCV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より、これら抗ウイルス薬は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は核酸誘導体であるACVやGCVの消化管での吸収、およびCNT3が局在している組織への分布を担う輸送担体の一つであることが示唆された。現在、CNT3のホモロジーモデリングを用いて、認識機構の詳細を検討している。更に、様々な核酸誘導体のドッキング・シミュレーションに基づいて、構造認識の法則性を明らかにし、他の核酸誘導体および構造の異なる医薬品との相互作用の可能性についても、現在検討中である。

2-6-15

高分子DNAはpyrimidine nucleosideとして消化管吸収される

○増尾 友佑、小池 彩花、石本 尚大、加藤 将夫

金沢大学 医薬保健研究域薬学系

Characterization of intestinal absorption pattern of polynucleotides

○Yusuke Masuo, Ayaka Koike, Takahiro Ishimoto, Yukio Kato

Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

【背景】経口摂取した高分子核酸は、全身で生理作用を示すが、高分子またはモノ核酸のどの分子で消化管吸収されるかは系統的に解明されていない。本研究では、核酸を経口投与後のモノ核酸を網羅的に測定し、核酸の消化管吸収形態を解明することを目的とした。【方法】ICRマウスに、サケ白子DNAの加水分解抽出物、deoxynucleotide、deoxynucleoside、nucleobaseを経口投与後、尾静脈から採血し、血漿中モノ核酸濃度をLC-MS/MSで定量した。マウス小腸上皮のUssing chamber法で、刷子縁膜側に薬液を添加し、基底膜側緩衝液のモノ核酸濃度を定量した。【結果・考察】高分子核酸としてNAF (1~3 mer) の経口投与後に、thymidine、deoxycytidineの血漿中濃度がvehicle群よりも上昇した。モノ核酸 (deoxynucleotide、deoxynucleoside) の経口投与後も、thymidine、deoxycytidineの血漿中濃度が上昇した。Thymidine、deoxycytidineのtmaxは、高分子核酸のNAFでの経口投与で、モノ核酸投与よりも遅く、経口投与された高分子核酸の一部は、deoxynucleosideに加水分解され、deoxynucleosideとして消化管吸収されることが示唆された。Ussing chamberの結果、刷子縁膜側に添加したdeoxycytidine、thymidineは、deoxycytidine、thymidineとして基底膜側で検出され、in vivoでの消化管吸収と同様であった。Purine塩基は、消化管または肝臓でhypoxanthine等に異化されることから、核酸化合物の体内動態を包括的に解明するには、代謝物の動態およびヒトと齧歯類間の種差も考慮する必要がある。【結論】食餌由来の高分子DNAの消化管吸収形態として、一部はpyrimidine nucleosideとして消化管吸収されることが示された。

2-6-16

ポリアミン誘導体を用いた薬物吸収改善の機構に関する基礎的研究

○渡邊 菜摘¹、小林 紘子²、三宅 正晃³、大河原 賢一⁴、丸山 正人¹、檜垣 和孝¹

¹岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科、²岡山大学 薬学部、³大塚製薬 ファーマコヴィジランス部、⁴神戸薬科大学

Fundamental study on the mechanism of improvement of drug absorption using polyamine derivatives

○Natsumi Watanabe¹, Hiroko Kobayashi², Masateru Miyake³, Kenichi Ogawara⁴, Masato Maruyama¹, Kazutaka Higaki¹

¹Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University, ²Okayama University Faculty of Pharmaceutical Sciences, ³Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Pharmacovigilance Department, ⁴Kobe Pharmaceutical University

我々はこれまでに、新規吸収改善剤としてポリアミンに着目し、ポリアミンspermine (SPM) と胆汁酸塩 sodium taurocholate (STC) との併用が粘膜障害性を伴うことなく、高い吸収改善効果を示すことを明らかにしてきた。そこで本研究では、ポリアミンSPMに加え、ポリアミン誘導体OPI-102、OPI-331を用い、その薬物吸収改善効果の評価と吸収改善機構の解明を目的とし、Caco-2細胞単層膜を用いたin vitro実験系において、種々の検討を行った。その結果、paracellular route 透過マーカーである水溶性高分子化合物 FITC-dextran-4 (FD-4) の膜透過性は、SPM或いはOPI-102とSTCの併用、及びOPI-331により有意に増大し、一方で、膜抵抗値 (TEER) は有意に減少することが示された。これらの結果より、吸収改善機構にtight junction (TJ) の開口によるparacellular routeを介した透過亢進の寄与が示唆された。そこで次に、TJ 構成タンパク質 claudin-4の分布変動について、免疫二重染色により評価したところ、SPM或いはOPI-102とSTCの併用により、claudin-4の膜局在性に有意な減少が認められた。さらに、SPM或いはOPI-102とSTCの併用及びOPI-331による薬物吸収改善効果、及びclaudin-4の膜局在性に対するendocytosisの寄与について、clathrin-mediated endocytosis阻害剤であるchlorpromazineの影響を検討した。その結果、OPI-102とSTCの併用によるPapp増加の有意な抑制、OPI-331によるTEER減少の有意な抑制及びclaudin-4の膜局在性の回復傾向が認められ、今回検討した吸収改善剤によるclaudin-4の膜局在性の減少にclathrin-mediated endocytosisが一部関与することが示唆された。

2-6-17

消化管内水分量の定量的評価：非吸収性化合物FD-4経口投与後の消化管内濃度に基づいた解析

○田中 佑典¹、山下 伸二²

¹広島国際大学 薬学部、²摂南大学 薬学部

In vivo Fluid Volume in Rat Gastrointestinal Tract: Kinetic Analysis on the Luminal Concentration of Non-Absorbable FITC-Dextran after Oral Administration

○Yusuke Tanaka¹, Shinji Yamashita²

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

我々はこれまでに非吸収性化合物であるFD-4 (Fluorecein isothiocyanate dextran 4000)を純水または生理食塩水溶液(それぞれ200 μ M)としてラットに1 mL経口投与し、消化管各部位のFD-4濃度を測定することにより、消化管内水分量の定性的評価が可能であることを報告した。本検討では、新たにFD-4純水溶液(200 μ M)の投与液量を0.5 mLとしてこれまでと同様の検討を行った。次に3投与群(純水0.5 mL、純水1 mL、生理食塩水1 mL投与群)から得られたFD-4濃度-時間推移を速度論的に解析し、消化管内水分量に及ぼす投与液の液量および浸透圧の影響を定量的に評価した。

純水0.5 mL、1 mL投与群において、胃を通過した水分量はそれぞれ約0.69 mL、1.1 mLであり、水投与前の胃内水分量は0.1-0.2 mL程度と考えられた。胃排泄された純水は小腸から速やかに吸収され、この時、小腸各部位における水分量は0.5 mL投与群と1 mL投与群とではほぼ同等であった。これは、小腸では水の分泌と吸収がほぼ定常であったことを意味しており、純水投与の場合、小腸の水分量は投与液量の影響を受けにくいことが示唆された。また、生理食塩水投与では、純水と比較して小腸上部での吸収速度が顕著に低下し、投与液の浸透圧は水分吸収速度に大きく影響するものと考えられた。本検討は薬物の溶解/吸収を考える上で有用な知見になると考えられる。

2-6-18

経口剤の生物学的同等性 (BE) 予測を目的とした新規*in vitro*吸収評価システム (1) : システム開発とそのバリデーション

○政田 昂人¹、中野 美沙²、南 景子²、東野 晴輝²、片岡 誠²、吉田 寛幸³、阿部 康弘³、伊豆津 健一³、山下 伸二²

¹摂南大学大学院 薬学研究科、²摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、³国立医薬品食品衛生研究所

New *in vitro* system for predicting the bioequivalence of oral drug products (1): System development and validation

○Takato Masada¹, Misa Nakano², Keiko Minami², Haruki Higashino², Makoto Kataoka², Hiroyuki Yoshida³, Yasuhiro Abe³, Kenichi Izutsu³, Shinji Yamashita²

¹Graduate School of Pharmaceutical Science, Setsunan University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ³National Institute of Health Sciences

【目的】経口投与された製剤は、胃から小腸への移行に伴う溶液のpH、組成、volume等の変化によって、主薬の溶出・溶解/膜透過の過程が大きく影響される。したがって、二つの製剤のBEを*in vitro*で精度良く予測するためには、消化管内の様々な環境変化を再現可能なシステムが必要となる。本研究では、製剤を移動させることなく、胃から小腸への移行に伴う薬物の溶出・溶解と膜透過を同時に評価できるシステム (BEチェッカー) の開発を試みた。【方法】本システムは、消化管内を模したドナー側及び血液中に相当するレシーバー側チャンバーからなる。基本的な実験法としては、①ドナー側に胃模擬液を入れ、製剤を適用した後パドルを用いて攪拌、②濃縮した小腸模擬液 (FaSSIF) を一定速度で注入し、溶液のpH及び組成を通常のFaSSIFへと変化させながら、製剤からの薬物溶出パターンを観察、③同時にレシーバー側へoctanolを注入し、親水性フィルターを介した薬物の膜透過量を測定する。【結果・考察】まず、絶食下での吸収過程を再現するため、ヒト胃内volumeを160 mLと想定し、その1/4スケールでの検討を行った。胃模擬液量を40 mL (pH 1.6) とし、濃縮したFaSSIFを注入することによって10分間でpH 6.5のFaSSIF (100 mL) とした。この時、適当な緩衝能を付加することによって溶液pHの変化パターンを調節可能であった。この条件下、セロケン錠20 mgをモデル製剤として、主薬の溶出及び膜透過に及ぼす攪拌速度の影響を検討したところ、100 rpmにおいて局方パドル法での溶出曲線とほぼ一致した。今後、胃内初期pH、胃排出速度などのパラメータを変化させ、本システムの妥当性を検証する予定である。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

2-6-19

経口剤の生物学的同等性 (BE) 予測を目的とした新規 *in vitro* 吸収評価システム (2) : BEに及ぼす食事の影響の検証

○中野 美沙¹、政田 昂人¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、片岡 誠¹、吉田 寛幸²、
阿部 康弘²、伊豆津 健一²、山下 伸二¹

¹摂南大学 薬学部 薬剤学研究室、²国立医薬品食品衛生研究所

New *in vitro* system for predicting the bioequivalence of oral drug products (2): Effect of food intake on BE

○Misa Nakano¹, Takato Masada¹, Keiko Minami¹, haruki Higashino¹, Makoto Kataoka¹,
Hiroyuki Yoshida², Yasuhiro Abe², Kenichi Izutsu², Shinji Yamashita¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²National Institute of Health Sciences

【目的】新しく改定される本邦のBE試験ガイドラインでは、主薬の溶解性を改善した製剤について、絶食および摂食両条件下でのBE試験が要求される。そこで本研究では、前演者が紹介した新規 *in vitro* 吸収評価システム (BEチェッカー) を用いて、BE評価に及ぼす食事の影響の評価を試みた。【方法】摂食時のヒト消化管内環境を想定した条件として、BEチェッカーのドナー側胃模擬液の初期pHを5.0とし、これに濃縮した摂食時の小腸模擬液 (FeSSIF) を注入して、最終的にドナー側をpH 6.5のFeSSIF (100 mL) とした。また食事による胃排出の遅れを考慮し、濃縮したFeSSIFの注入速度を絶食時の1/3とした (30分かけて注入)。【結果・考察】モデル製剤としてテルミサルタンの市販製剤 (20 mg) を用いた。テルミサルタンは中性領域で極めて低い溶解度を示すため、製剤中にpH調節剤が添加されている。添加剤の異なる市販製剤について、テルミサルタンの溶出および膜透過を観察した結果、pH調節剤の異なる製剤では、絶食条件下で溶出プロファイルに違いが認められた。一方、摂食条件下では、溶出・析出および膜透過に製剤間差は認められなかったものの、絶食時と比べて膜透過率が低下した。これは、FeSSIF中の混合ミセルにテルミサルタンが取り込まれ、freeの薬物濃度が低下したためと考えられた。また、臨床試験では、食後のCmaxに顕著な低下が観察されていることから、摂食時を想定した試験条件として、ドナー側へのFeSSIFの注入速度を再検討する必要があると考えられた。発表では、他の薬物の新規製剤に関して、ヒトBE試験との整合性を検証した結果を併せて報告する。

● 一般演題(口演) ●

5月16日(土)

第4会場 3-4-01~3-4-13

第5会場 3-5-01~3-5-11

第6会場 3-6-01~3-6-09

3-4-01

イベルメクチン含有マイクロエマルジョンの物理化学的評価

○成田 壮秀、河野 弥生、花輪 剛久

東京理科大学 薬学部

Evaluation of the Physicochemical Properties of Ivermectin-Loaded Microemulsion

○Soshu Narita, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

Tokyo University of Science Faculty of Pharmaceutical Sciences

【背景・目的】疥癬は、ヒゼンダニが人の角質層に寄生する伝染性皮膚疾患として知られている。疥癬にはイベルメクチン（以下 IVM）を医薬品有効成分として含有しているストロメクトール錠が用いられている。一方、IVM の経口投与は血小板減少などの重大な副作用を起こすことが報告されており、経口投与以外の投与方法が求められている。疥癬の場合、顔と首を除いた全身適用が必要であるため IVM 全身浴法が提唱されている。しかし、IVM は難水溶性薬物であり、IVM の溶解性ならびに分散安定性の向上が求められている。本研究では、マイクロエマルジョン(以下 ME)に着目し、分散安定性の高い IVM 含有 ME の調製を試みた。

【方法】ME を調製するため、界面活性剤 (S) として Cremophor®EL、補助界面活性剤 (CoS) として LABRASOL®ALF、油成分として LABRAFIL®M1944CS を、超純水を水相の成分として用いた。最初に S と CoS を 5:1 で混合攪拌し、油成分 (Oil) を加えた。次いで 5 mg の IVM を溶解し、さらに超純水 20 mL を一滴ずつ加えることによって IVM 含有 ME を調製した。油の含量の違いによって、10% Oil、20% Oil、30% Oil と 3 種類のサンプルを調製した。IVM 含有 ME の静置安定性を評価するため、調製直後、1、7、14 日後の粒子径と透過率を測定した。

【結果・考察】調製した全ての3つのサンプルにおいて、調製直後の粒子径と透過率は10% Oil では、17 nm、99%、20% Oil では、22 nm、90%、30% Oil では、28 nm、90%であった。これらの値は調製直後、1、7、14 日後でもほとんど変化せず、値を維持した。静置安定性が高いことが確認され、分散安定性の高い全身入浴剤へ応用可能と考えられた。

3-4-02

PVPとHPMCから成る二成分系ポリマーを担体とするイブプロフェン非晶質固体分散体の評価

○照喜名 孝之、瀧澤 太聖、井上 美穂、近藤 啓

静岡県立大学 薬学部

Evaluation of a binary carrier system consisting PVP-HPMC for amorphous ibuprofen solid dispersion

○Takayuki Terukina, Taisei Takizawa, Miho Inoue, Hiromu Kondo

Graduate school of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences Department of Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery Science of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka

【目的】難水溶性薬物の経口製剤化において、溶解性を改善する製剤技術の一つに非晶質固体分散体 (ASDs) がある。ASDsはカプセル化、錠剤化が可能であるため利便性に優れる側面を有する一方で、熱力学的に不安定であることから結晶と比較して物理的・化学的安定性が問題となり、経口吸収性改善に対する利点が消失することがある。ポリビニルピロリドン (PVP) やヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) といった水溶性高分子が非晶質の再結晶化阻害に有用な担体となることが報告されている。PVPの結晶核生成抑制効果はHPMCに比較して弱いことが知られているが、PVPにHPMCを添加することで結晶核生成抑制効果を示すかは不明である。そこで、本研究では、モデル薬物としてイブプロフェン (IB)を用いて、PVPに対してHPMCの添加割合を変化させた二成分系担体を用いた再結晶化抑制に及ぼす影響を検討した。

【方法】二成分系混合ポリマー (PVP-HPMC) にIBを添加し、エタノール/アセトン/水から成る混合溶媒に溶解させた混合溶液を用いて、溶媒留去法により各種ASDsを得た。得られたASDsにおけるHPMCが二成分系ポリマー担体中の薬物結晶核生成速度に及ぼす影響について評価を行った。また、分子運動性に及ぼすPVPとHPMCの影響について、ガラス転移温度 (T_g)を用いて評価した。

【結果・考察】結晶核生成速度を評価したポリマー濃度に限り、PVP単独では、PVP濃度の増加に応じてT_gが上昇するのに対し、PVPに対してHPMCの添加割合増加に応じてT_gが低下したことから、HPMCの添加が薬物の結晶核生成速度を小さくしていることが示唆された。

3-4-03

ドラッグリポジショニングを指向した吸入粉末製剤開発④：薬物Aの高投与量を実現するロイシンとの共粉碎粒子設計

○村瀬 実希¹、奥田 知将¹、寺島 祐也²、岡本 浩一¹

¹名城大学 薬学部 薬物動態制御学研究室、²東京理科大学 生命医学研究所

Development of Dry Powder Inhaler Formulation for Drug Repositioning [4]: Particle Design for High-Dose Drug A Based on Co-Milling with Leucine

○Miki Murase¹, Tomoyuki Okuda¹, Yuuya Terashima², Hirokazu Okamoto¹

¹Drug Delivery Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University, ²Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science

【目的】経口剤として承認されている薬物Aの肺がん治療応用を指向したドラッグリポジショニングに当たり、これまでに噴霧乾燥法および噴霧急速凍結乾燥法を基に優れた肺送達性を有する吸入粉末剤開発を進めてきた。しかし、これらの製剤に含まれる薬物Aは10% (w/w)であり、治療効果を期待できる肺内送達量として十分とは言い難い。そこで薬物Aの高投与量を実現する新たな製剤設計として、本研究では分散補助能を有するロイシン (Leu) との共粉碎を試みた。【方法】薬物AとLeuの原末を任意の割合で物理混合した後、ジェットミルにより共粉碎製剤 (Co-JM) を製造した。同様に、薬物A単独の粉碎製剤 (JM) を製造し、比較対照に用いた。吸入抵抗が異なる種々の吸入器 (Jethaler[®]) に各製剤を充填した後、吸入流量を変えてツインインピンジャーによる吸入特性評価を行い、肺送達性の指標値としてStage 2到達率を算出した。また、吸入器から放出される各製剤の粒子径分布をレーザー回折法により測定し、メディアン径 (D50) および均一度 (Span) をそれぞれ求めた。【結果・考察】Co-JMはJMよりもStage2到達率が高く、肺送達性に優れていることが明らかとなった。特に、『混合比: 薬物A/Leu = 99/1 (w/w)、吸入器: Single type (吸入抵抗が最も低い)、吸入流量: 60 L/min』の条件で製造・評価したCo-JMにおいて、Stage2到達率が約14%の最大値を示した。また、粒子径分布測定では一峰性のピークを示し、D50とSpanの値が小さく、肺送達に適した気中分散状態にあることを裏付ける結果が得られた。これらの結果より、極微量Leuとの共粉碎に基づく吸入粉末製剤化により、薬物Aの高投与量を実現する可能性が窺えた。

3-4-04

吸湿量が異なる原料による錠剤内部の粗密度のX線CT観察

○鈴木 一博、堤 雅義、照井 裕二

東芝ナノアナリシス株式会社

Observing differences between the density distributions inside tablets made of feedstocks with different humidities with X-ray computed tomography

○Kazuhiro Suzuki, Masayoshi Tsutsumi, Yuji Terui

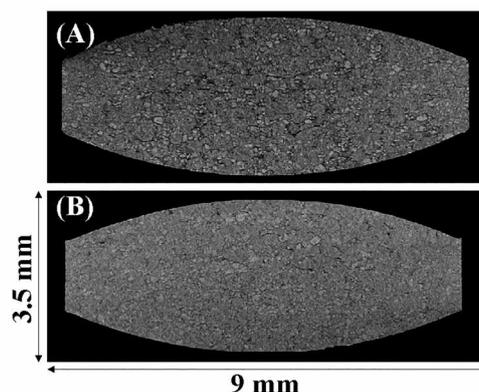
Toshiba Nanoanalysis Corporation

錠剤やその原料の吸湿性は製造後だけではなく、製造中においても重要な役割を果たす。吸湿量の異なる原料で製造された錠剤は一般的に異なる硬度等を示すが、錠剤の内部構造の違いにも興味もたれ、さらに極力非破壊での測定が望まれる。

錠剤の内部を非破壊で、マイクロメートルスケールで観察できる装置は多くはないが、近年、工業用のX線CT (Computed Tomography) の発展により、金属だけではなく、有機分子で構成される錠剤のように比較的 low density の試料内部の高分解能観察が可能になった。

そこで、本発表では、錠剤原料の吸湿量の差異と錠剤内部の構造の関係を調べることを目的とし、試料としては吸湿量の異なる2種類の原料を打錠し得られた2つの錠剤を用いた。それらを高吸湿原料の錠剤と低吸湿原料の錠剤と呼び、どちらも株式会社畑鐵工所から提供して頂いた。それらの観察には、マイクロメートルスケールの分解能を持つX線CT装置を使用した。

図はX線CTで取得した低吸湿原料の錠剤 (図(A)) と高吸湿原料の錠剤 (図(B)) の結果であり、錠剤の鉛直断面を示している。輝度の明るい部分はX線の吸収率が大きく、輝度の暗い部分はX線の吸収率が小さい。高吸湿原料の錠剤に比べて、低吸湿原料の錠剤の方が全体的に暗い領域が大きい。これは、高吸湿原料の方が隙間なく、打錠で錠剤を作製できていることを示唆している。



錠剤のX線CT観察

3-4-05

嚥下挙動観察を目的とした硫酸バリウム製剤の開発

○中西 泰規¹、河野 弥生¹、八幡 徹太郎²、沖田 浩一²、源田 亮二²、服部 祐介³、大塚 誠³、花輪 剛久¹

¹東京理科大学 薬学部、²金沢大学附属病院 リハビリテーション部、³武蔵野大学 薬学部

Development of barium sulfate formulation to evaluate the swallowing behavior

○Taiki Nakanishi¹, Yayoi Kawano¹, Tetsutaro Yahata², Hirokazu Okita², Ryozi Genda², Yusuke Hattori³, Makoto Otsuka³, Takehisa Hanawa¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Kanazawa University Hospital, ³Faculty of Pharmacy

【背景・目的】

気管食道吻合術を施した患者や嚥下機能が低下した高齢者は嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎を引き起こすことがあるため、嚥下機能を客観的に評価する必要がある。嚥下機能評価の一つに、嚥下造影検査 (VF) がある。これは造影剤を含む食品の嚥下をX線透視で観察し、嚥下動態を客観的に評価する方法である。VFでは水の嚥下挙動を観察するために硫酸バリウム (BaSO₄) 懸濁液が用いられている。しかし、BaSO₄は難水溶性であり懸濁後直ちに沈降すること、VF撮影時に沈殿物の再懸濁が必要となるため、分散安定性の高い懸濁液が求められていた。そこで本研究では分散質の微粒子化に着目し、粉碎助剤または界面活性剤と二成分混合乾式粉碎することによりBaSO₄を微粒子化し、分散安定性の高いBaSO₄懸濁液の調製を試みた。

【方法】主薬としてBaSO₄、粉碎助剤として水溶性高分子HPC-SSL、アミノ酸 (Glycine) と陰イオン界面活性剤ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を用いた二成分混合物を調製した。粉碎媒体をメノウボール (Φ20 mm) とし、遊星ボールミルを用いて混合物を2時間粉碎した。その後、VFで使用される40w/w%になる様に超純水中に添加して懸濁液を得た。得られた懸濁液中の分散質の物性評価を粒子径測定、PXRD等により行った。

【結果・考察】BaSO₄の粒子径はHPC-SSLと混合粉碎することにより小さくなった。一方SDSと混合粉碎したBaSO₄の粒子径は大きくなり、粉碎過程で凝集が起こったものと考えられた。PXRD測定から、粉碎によりBaSO₄結晶由来の回折ピーク強度の低下が認められた。以上の結果より、乾式粉碎による微粒子化に伴いBaSO₄の粒子径は小さくなり、懸濁液中での分散安定性向上が示唆された。

3-4-06

汎用経鼻投与デバイスにより噴霧可能なゲル製剤の開発に向けた逆紐状ミセルのレオロジー特性と鼻腔内分布の解析

○高野 類斗¹、鈴木 直人¹、橋崎 要¹、金沢 貴憲^{1,2}、鈴木 豊史¹

¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部

Rheological property and intranasal distribution of reverse wormlike micelles for development of gel formulation enabling spraying with a universal nasal administration device

○Ruito Takano¹, Naoto Suzuki¹, Kaname Hashizaki¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Toyofumi Suzuki¹

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】中枢を標的とする経鼻投与製剤の開発において、粘性の付与により鼻腔上部に製剤を滞留性させることが極めて重要である。しかしながら、汎用されている経鼻投与デバイスでは高粘度製剤の噴霧は困難である。そこで、本研究では、ゲルでありながら高剪断速度では低粘度を示す逆紐状ミセル (RWM) に着目し、そのレオロジー特性と鼻腔内分布の観点から、RWMが経鼻投与製剤に適用可能かどうか検討した。

【方法】レシチン、水および流動パラフィンを種々の比率で混合し、RWMを調製した。得られたRWMのレオロジー特性をストレス制御式レオメーターで測定した。また、色素を溶解したRWMを経鼻投与デバイスを用いて3Dヒト鼻腔透明分割モデル (3D分割モデル) 内に噴霧し、鼻腔各領域の色素を定量することで製剤の鼻腔内分布を評価した。

【結果・考察】レシチンを10%として、水0.10 ~ 0.32%の範囲で調製した結果、澄明なRWMが形成した。いずれの水添加量においてもゼロ剪断粘度を有し、水の増加に伴いゼロ剪断粘度は増加した。水0.1%含有RWMについて、ゼロ剪断粘度は20 Pa・s程度だったのに対して、噴霧時に相当する1,000 rad/sでは顕著な粘度の低下が認められ、経鼻投与デバイスからの射出角度も、水とほぼ同等であった。また、3D分割モデルによる鼻腔内分布の結果より、水のみでは鼻腔底部に分布するのに対して、水0.1%含有RWMは噴霧時の付着部位に留まり、鼻腔上部に位置する嗅部や上鼻甲介周辺への付着量が増加した。以上より、RWMは中枢を標的とした汎用性の高い経鼻投与製剤として期待される。

3-4-07

経鼻投与製剤への適用を目的としたNSAIDsを含有するイオン液体のスクリーニング

○山下 友季¹、鈴木 直人¹、谷川 寛明²、金沢 貴憲^{1,3}、鈴木 豊史^{1,2}

¹日本大学 薬学部 薬剤学研究室、²日本大学大学院 薬学研究科、³静岡県立大学 薬学部

Screening of ionic liquids composed of NSAIDs for intranasal formulation

○Yuki Yamashita¹, Naoto Suzuki¹, Hiroaki Tanigawa², Takanori Kanazawa^{1,3}, Toyofumi Suzuki^{1,2}

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University,, ³School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】脳内炎症に対する抑制効果が期待されるNSAIDsの脳移行は、血液脳関門によって制限されている。経鼻投与は薬物を鼻から脳へ直接送達できる投与経路であるものの、鼻腔内で薬物が粘液繊毛クリアランスにより咽頭へ除去されるため、これを最小限にするための製剤設計が必須である。イオン液体は高い粘性および粘膜透過性を有することから、鼻腔内滞留性を有する経鼻投与製剤となることが期待される。そこで、代表的なカウンターイオンである細胞毒性の低いプロリンエチルエステル (ProOEt) を用いて、5種のNSAIDsについてイオン液体形成のスクリーニングを実施した。

【方法】一定モル比で混合した5種類のNSAIDsとProOEtを40°Cで2時間振とうした。得られた混合物についてDSC、IRおよび¹H-NMRで解析し、イオン液体形成を評価した。得られたイオン液体について、水への溶解性試験を実施した。

【結果・考察】検討の結果、5種類のNSAIDsのうち、3種類で液体状の混合物が得られた。これら液状混合物についてDSC測定を実施したところ、蒸発に由来する発熱ピークは認められなかった。また、IRおよび¹H NMRスペクトルにおいて、薬物のカルボキシル基のイオン化に伴うスペクトル変化が認められたため、これらはイオン液体であることが示唆された。形成したイオン液体の1つであるエトドラク/ProOEtの水への溶解性を検討した結果、エトドラク結晶と比較して溶解性の著しい改善が認められた。一方、残りの2種類については、ProOEtと混和せずイオン液体は形成しなかった。現在、本研究で得られたイオン液体の経鼻投与後の鼻腔内滞留性について検討を進めている。

3-4-08

グリセリルエーテルの相状態と経皮吸収促進効果 その3

○佐野 友彦¹、寺田 夢菜¹、山崎 優菜¹、山崎 結香¹、梶 紬美¹、古澤 一哉¹、
岡田 明恵²、藤堂 浩明²、杉林 堅次²

¹帝京科学大学 生命科学科、²城西大学 薬学部 薬科学科

Effect of phase condition of glyceryl ether on the skin permeation enhancement effect, part 3

○Tomohiko Sano¹, Yumena Terada¹, Yuna Yamasaki¹, Yuka Yamazaki¹, Tsugumi Kaji¹,
Kazuya Furusawa¹, Akie Okada², Hiroaki Todo², Kenji Sugibayashi²

¹Teikyo University of Science, ²Josai University

有効成分の経皮透過性評価は医薬品、皮膚外用剤、化粧品製剤を開発するうえで重要である。Isostearyl glyceryl ether (GE) は高含水W/O乳化剤として古くから化粧品に使用されている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構造などの液晶構造を形成することが知られている¹⁾。我々はこれまでにGE/Ethanol/水の3成分からなる製剤は、親水性モデル薬物であるアンチピリン (ANP; Log K_{ow} : -1.15, $M.W.$:188) の皮膚透過性を向上させること、また、GE/1,3 butylene glycol (BG) /Tween 60/水からなるラメラ相を形成する製剤は、BG添加量の増大に伴いANPの皮膚透過促進効果が強く現れることを報告している^{2,3,4)}。本発表では、BG依存的に変化するANPの透過促進効果を明らかにするため、ANPおよびGEの皮膚透過もしくは浸透性に及ぼすラメラ相の相構造の影響について調べた。その結果、ラメラ相の面間隔が広いほど、ANPの皮膚透過性は増大し、またGEの角層/表皮中量も増加した。一方、GEの真皮中の濃度は、面間隔にかかわらず少なかった。以上の結果より、ANPの皮膚透過性改善は、GEの角層表皮への浸透が関与しており、さらに、GEの浸透性はGEが形成するラメラ相構造が大きく影響していることが示唆された。

1) 鈴木ら, 油化学, 36, 588 (1987)

2) 細川ら, DDS学会 講演要旨集 (2015)

3) 佐野ら, 第33回 日本薬剤学会 講演要旨集 (2018)

4) 佐野ら, 第34回 日本薬剤学会 講演要旨集 (2019)

3-4-09

NIR測定による細胞培養の解析

○牛島 悠太、田辺 和也、富田 陽介、長門 琢也
株式会社パウレック 技術本部 研究開発部

Analysis of cell culture by NIR measurement

○Yuta Ushijima, Kazuya Tanabe, Yosuke Tomita, Takuya Nagato
POWREX CORPORATION

細胞培養における培地の品質管理としてカールフィッシャー水分計やGC-MS、HPLCなどがあり、細胞の品質管理として吸光光度計やトリパンブルー染色などがある。いずれも培養液からサンプリングを行い測定する為、汚染やタイムラグのリスクを抱える。NIRによる測定が可能であれば、系外より即時的かつ連続的にデータを採取することができるため、汚染やタイムラグといった問題を解消することができる。

培養液中の細胞の変動について、NIRによる測定の可能性を調査したので、その結果について報告する。CD培地で培養したCHO細胞を 0cells/ml、 1×10^4 cells/ml、 3×10^4 cells/ml、 5×10^4 cells/ml、 1×10^5 cells/ml、 2×10^5 cells/ml、 3×10^5 cells/ml、 5×10^5 cells/ml、 1×10^6 cells/ml、 2×10^6 cells/ml、 3×10^6 cells/ml、 5×10^6 cells/ml、 1×10^7 cells/mlに調整した。調整した細胞溶液をNIR透過フローセルプローブ(TA020-FC、ビートセンサー製)を用いて、NIRの吸収光を測定した。また、細胞培養中にCD培地の交換を実施せず飢餓状態のまま2週間静置し、疑似的に死細胞を作製し、同様のNIR測定を実施した。

吸光光度計と同様の原理により、NIR測定によって、細胞濃度を予測することは可能であった。しかし、生細胞と死細胞において、NIRの吸収波長に差異が見られたため、細胞の生存率を解析することが可能であることが示唆された。本調査により、細胞培養中にNIR測定を実施することにより、系外からの非破壊かつ連続的なモニタリングが可能であることが示唆された。

3-4-10

医薬品粉体における連続混合工程の滞留時間分布に関する研究

○富田 陽介^{1,2}、長門 琢也¹、竹内 淑子²、竹内 洋文²

¹株式会社パウレック 技術本部 研究開発部、²岐阜薬科大学 先進製薬プロセス工学研究室

Investigation on residence time distribution of continuous mixing process in pharmaceutical powder

○Yosuke Tomita^{1,2}, Takuya Nagato¹, Yoshiko Takeuchi², Hirofumi Takeuchi²

¹Research & Development Department, Technical Division, Powrex Corporation, ²Laboratory of Advanced Pharmaceutical Process Engineering, Gifu Pharmaceutical University

【目的】経口固形製剤の製造プロセスでは、従来バッチ式での生産方式が用いられてきたが、近年では連続生産を適応する試みが盛んに研究されている。欧米では、すでに連続生産を適応して製造された数品目が承認されており、日本国内にも連続生産技術の導入に対する機運が高まりつつある。またAMED研究、産学を含んだコンソーシアム設立¹等活動が活発化している。

本研究では、固形製剤の連続プロセスを構築する際に、品質と工程の担保や逸脱時の範囲を特定するための重要な要素である粉体原料や中間製品のプロセス内での動的な挙動の解析を試みた。連続混合工程を対象とし、滞留時間分布を用いて連続混合の動的な挙動を解析した。

【方法】インペラとスクレーパから構成される連続混合機CTS-MG100を用いた。乳糖200Mとコンスターチの混合末を基剤、トレーサ薬物をアセトアミノフェンとし、インパルス応答実験により得られた濃度分布から平均滞留時間と分散を算出した。

【結果・考察】連続生産において混合技術は、湿式造粒・乾式造粒・直接打錠に挙げられる如何なる生産ラインにも採用されており、重要工程として位置づけられる。そこで連続混合機における混合性能を評価したところ、スクレーパ回転速度とは独立してインペラ回転速度がアセトアミノフェンの混合均一性に大きく寄与することが判明した。さらにインパルス応答実験により、スクレーパ回転速度は効果的にアセトアミノフェンの滞留時間を変化させることがわかった。スクレーパは連続混合機内における粉体の輸送に作用しており、トレーサ薬物の滞留時間の制御に利用できるパラメータであることを見出した。

1) 連続生産の実現・推進を考える会

3-4-11

V型混合機を用いた乾式錠剤コーティング法による腸溶錠の調製

○渡邊 悠子、近藤 啓太、丹羽 敏幸
名城大薬

Preparation of enteric-coated tablets using a dry tablet coating technique with a V-shaped blender

○Yuko Watanabe, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa
Faculty of Pharmacy, Meijo University

【目的】錠剤コーティングは、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。一方、溶媒を使用しない乾式法では乾燥工程を必要としないためランニングコストを抑えられ、有機溶媒の使用削減により環境負荷を軽減できる利点がある。当研究室では、V型混合機を用いて錠剤と高分子粉末を乾式混合処理することで、コーティング錠を製することに成功した。本研究では、乾式混合処理による腸溶性コーティング錠の調製を目指した。【方法】モデル薬物のアセトアミノフェン、直打用乳糖および結晶セルロースの混合末をロータリー打錠機(12HUKAW、菊水製作所)で圧縮成形して素錠を製した。腸溶性アクリル酸系高分子水分散液を凍結乾燥し、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、コーティング錠を製した。得られた錠剤について、形態観察および形状評価の他、第1液による溶出試験を実施した。【結果・考察】錠剤と高分子粉末の混合開始直後から高分子粉末が付着し、混合が進むにつれて錠剤表面に高分子粉末が積層した。最終的に、厚さ約40 μm 以上の高分子被覆層が形成された。錠剤表面には数ミクロンサイズの微細な粒子が被覆しており、高分子粉末が混合処理により錠剤と衝突して微細化されて錠剤表面に積層していることが示唆された。成膜処理した錠剤の第1液での溶出試験を行ったところ、素錠と比較して薬物放出が著しく抑制された。しかし、耐酸性が不十分であったことから、高分子被覆層の肥厚化を検討するため、高分子粉末を追加して混合処理を行った。これらの検討結果について、発表で合わせて報告する。

3-4-12

飛行時間型二次イオン質量分析法を用いた製剤成分の評価

○栗崎 卓¹、小澤 貴之¹、米持 悦生³、川岸 貴博²、折橋 正浩²
¹東芝ナノアナリシス株式会社、²テイカ製薬株式会社、³星薬科大学

Analysis Of Components Distribution In Pharmaceutical Using Time Of Flight Secondary Ion Mass Spectorometry

○Taku Kurisaki¹, Takayuki Ozawa¹, Etsuo Yonemochi³, Takahiro Kawagishi², Masahiro Orihashi²
¹Toshiba Nanoanalysis Corporation, ²Teika Pharmaceutical Company, ³Hoshi University

【目的】製剤を設計する上で、構成成分である薬効成分・賦形剤・滑沢剤・その他添加剤の分布・分散状態を把握することは重要である。飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS)は、試料の極表面に存在する有機・無機成分を分子レベルで高感度に評価できる手法で、マッピング分析や試料内部の深さ方向の分析も可能である。そこで本報告では、TOF-SIMSを用いて、賦形剤や水溶性調製剤で構成される製剤表面・内部の成分分布について評価を行い、TOF-SIMSの有用性を検討した。

【方法】マンニトールを母材とし、表面をポリビニルピロリドン(PVP)、タンニン酸でコーティングした製剤を用い、製剤表面の二次イオンイメージ像を取得した。さらに、ガスクラスターイオンビームにより、コーティングをスパッタエッチングしたものも測定した。また、各成分の二次イオン強度を求め、組成比の評価を行った。【結果】二次イオンイメージ像より、タンニン酸は製剤粒子の端部に多く分布していることが確認された(図1↑)。各成分の組成比を変えた製剤について、二次イオン強度を比較すると、設計した組成比と二次イオン強度比に相関がみられ、組成比の評価に有効であることが示唆された。また、スパッタエッチング後の製剤では、マンニトールの検出が顕著になり、製剤内部の評価も可能であることが分かった。

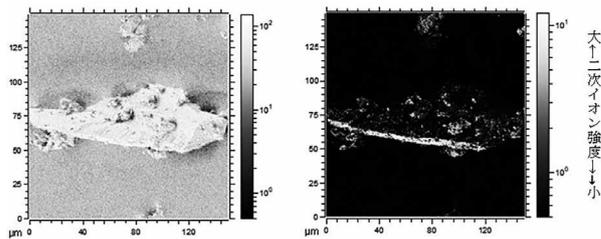


図1 製剤表面の二次イオンイメージ像(左)とタンニン酸の二次イオンイメージ像(右)

図1 製剤表面の二次イオンイメージ像(左)とタンニン酸の二次イオンイメージ像(右)

3-4-13

乳幼児用粉ミルクの固化に関する研究 -原料粉ミルクに応じた硬化機構の解明-

○大竹 華奈、近藤 啓太、丹羽 敏幸
名城大薬

Study of solidification of infant milk powder - Clarification of hardening mechanism in each raw milk powder -

○Kana Ohtake, Keita Kondo, Toshiyuki Niwa
Faculty of Pharmacy, Meijo University

【目的】市販の成形ミルク(らくらくキューブ、明治)は粉ミルクを低圧下で圧縮成形後、加湿・乾燥して多孔質構造を保持したまま非晶質乳糖の結晶化に伴う粒子間架橋を形成させ、取扱いに耐えうる硬度と良好な崩壊性を持つ製品を実現している。本研究では成分組成比の異なる二種類の粉ミルクを用い、加湿条件を変更した際の成形ミルク(C-M)の品質特性に及ぼす影響を調査するとともに、乳糖の結晶化を成形体表面からの深さ方向にて解析し、両粉ミルクの硬化機構の相違を解明することを目的とした。

【方法】市販粉ミルク(ほほえみ(M1)、ステップ(M2))2gを単発式圧縮成形装置(TabFlex、岡田精工)により空隙率 $43\pm 1\%$ となるように圧縮成形し、直径20mm円形平型の成形体を得た。これを小型環境試験器内で加湿後、恒温器内で加熱乾燥して硬化した。特性値として硬度、遊離脂肪量、崩壊時間を測定した。また、C-M表面を所定の深さまで切削し、粉末X線回折装置にて乳糖の結晶率を定量した。

【結果と考察】加湿程度を数値化した指標とC-Mの品質特性の相関性を調べたところ、各特性値はそれぞれ一つの相関曲線で近似できた。また、加湿負荷の増加に伴い非晶質乳糖の結晶化が進行し、成形体の内部まで結晶層が深化していることが示されたが、どの加湿条件でも成形体M1(C-M1)の方が結晶率は高かった。低加湿条件ではC-M1の方がC-M2より硬度は高くなった一方、高加湿条件では結晶率の低いC-M2の方が硬度は高くなった。加湿負荷の上昇で硬度が逆転する結果は、硬化が乳糖の結晶化だけに依存していないことを示唆している。発表では粉ミルクに含まれる他の成分にも焦点を当て、硬化機構の違いを解明する。

3-5-01

筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおけるsiRNA/細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル複合体の経鼻投与後の脊髄内分布ならびに標的mRNAノックダウン効果

○浅山 涼¹、金沢 貴憲^{1,2}、吉野 正洋¹、藏野 匠³、鶴田 こむぎ¹、山口 真侑¹、
鈴木 直人¹、和田 平¹、小菅 康弘¹、榛葉 繁紀¹、鈴木 豊史^{1,3}

¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科

Distribution of siRNA in the spinal cord and targeted mRNA knock down effects in amyotrophic lateral sclerosis model mice by intranasal administration of siRNA complexed with cell-penetrating peptide-modified polymer micelles

○Ryo Asayama¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Masahiro Yoshino¹, Takumi Kurano³, Komugi Tsuruta¹,
Mayu Yamaguchi¹, Naoto Suzuki¹, Taira Wada¹, Yasuhiro Kosuge¹, Shigeki Shimba¹,
Toyofumi Suzuki^{1,3}

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³Graduate School of Pharmacy, Nihon University

【目的】我々はこれまで、細胞膜透過ペプチド(CPP)を修飾した高分子ミセル(CPPミセル)を併用して経鼻投与することで、siRNAを脳内へ効率よく導入できること報告している。本研究では、CPPミセル併用経鼻投与によるsiRNAの脊髄デリバリーの可能性を明らかにするため、筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスに対するsiRNAの脊髄内分布と脊髄中標的mRNAのノックダウン効果について検討した。

【方法】代表的なALSモデルマウスであるhuman SOD1(hSOD1)(G93A変異株)トランスジェニックマウスに蛍光標識-モデルsiRNA/CPPミセル複合体を単回経鼻投与し一定時間後に摘出・作製した脊髄組織凍結切片を蛍光顕微鏡により観察した。また、hSOD1標的siRNAおよびScramble siRNAとのCPPミセル複合体をそれぞれ3日間連続経鼻投与し、最終投与日から5日後の胸髄ならびに腰髄におけるhSOD1 mRNAノックダウン効果をRT-qPCR法により測定した。

【結果および考察】蛍光標識-モデルsiRNA/CPPミセル複合体の経鼻投与により、ALSマウスの脊髄にsiRNAの蛍光が観察された。また、hSOD1標的siRNA/CPPミセル複合体を経鼻投与したALSマウスの胸髄ならびに腰髄中のhSOD1 mRNAは、未処置ならびにScramble siRNA/CPPミセル複合体を経鼻投与したALSマウスのそれらと比べ有意に抑制した。このとき、腰髄よりも胸髄におけるノックダウン効果の方が高かった。以上より、CPPミセル併用経鼻投与は、送達困難な脊髄へのsiRNAデリバリー技術となる可能性が示唆された。

3-5-02

siRNA/細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル複合体の経鼻投与による脳虚血再灌流障害モデルマウスに対する脳内分布と治療効果

○上江洲 圭吾¹、福田 光良²、金沢 貴憲^{1,3}、飯岡 真吾¹、出森 大登¹、小川 茉璃乃¹、鈴木 直人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、³静岡県立大学 薬学部

Brain distribution and therapeutic effects in cerebral ischemia reperfusion disorder model mice with time by intranasal administration combined with cell-penetrating peptide-modified polymer micelles

○Keigo Uezu¹, Mitsuyoshi Fukuda², Takanori Kanazawa^{1,3}, Shingo Iioka¹, Hiroto Idemori¹, Marino Ogawa¹, Naoto Suzuki¹, Toyofumi Suzuki^{1,2}

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²Graduate School of Pharmacy, Nihon University, ³School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】我々はこれまで、TNF- α 標的siRNAを細胞透過性ペプチド(CPP)修飾高分子ミセル(CPPミセル)と併用した経鼻投与が、脳虚血再灌流障害モデルラットに対する優れた治療効果を示すことを報告している。本研究では、脳虚血再灌流障害治療におけるCPP併用siRNAの経鼻投与の有用性を明らかにするため、^[14C]標識モデルsiRNAによる脳内分布と抗NF- κ B siRNAによる神経保護効果について脳虚血再灌流障害モデルマウスを用いて検討した。

【方法】脳虚血再灌流障害モデルマウスは、栓糸による一過性中大脳動脈閉塞(t-MCAO)法を用いて作製した。虚血2時間後に再灌流した直後に^[14C]-モデルsiRNAを単独およびCPPミセルと併用して経鼻投与し60分後に摘出した虚血領域(左前脳部)の放射活性から組織内分布を算出した。次に、再灌流直後のt-MCAOマウスに、NF- κ BのサブユニットであるRelAを標的としたsiRNA (siRelA)を単独あるいはCPPミセルと併用して経鼻投与し、虚血2時間再灌流22時間後のRelAならびに炎症性サイトカインのmRNA発現抑制効果、梗塞体積および神経学的スコアを評価した。

【結果ならびに考察】経鼻投与による^[14C]-モデルsiRNAの脳内虚血領域における分布は、CPPミセルと併用することで有意に向上した。また、siRelA/CPPミセル経鼻投与は、未治療群やsiRelA単独経鼻投与群に比べて、脳虚血領域におけるRelAと炎症性サイトカインのmRNA発現を有意に抑制した。さらに、神経保護効果の指標である梗塞体積の増大と神経学的スコアについても顕著に抑制した。以上より、CPPミセル併用経鼻投与は、脳虚血領域への有効なsiRNAデリバリー技術となることが示唆された。

3-5-03

逆相蒸発法により調製した水溶性物質内封リポソームの内封効率評価法の比較

○菅原 麻衣、細川 美香、田中 章太、上田 久美子、大河原 賢一
神戸薬科大学 薬剤学研究室

Comparison of methods for evaluating the encapsulation efficiency of hydrophilic substance - loaded liposomes prepared by reverse-phase evaporation method

○Mai Sugahara, Mika Hosokawa, Shota Tanaka, Kumiko Ueda, Ken-ichi Ogawara
Laboratory of Pharmaceutics, Kobe Pharmaceutical University

【目的】代表的なナノ粒子であるリポソームにおいて、脂溶性薬物は高効率な封入が可能である一方、水溶性薬物は効率的な封入が難しい。水溶性薬物の内封効率(EE)を高めるための方法の一つとして逆相蒸発法(REV法)がある。しかし、この方法により調製されたリポソームは粒子径が大きく、巨大な粒子が形成された状況では、封入されなかった物質を除く際に最も汎用されているゲルろ過による分離は効率が悪く、困難なことがある。そこで、REV法で調製した粒子径の大きいリポソームを種々の方法を用いて分離し、EEを比較検討した。

【方法】REV法により水溶性蛍光物質カルセイン内封リポソームを調製し、ゲルろ過、限外ろ過、透析等で分離した。EEの見積りは、内封されたカルセイン量(実測法)あるいは内封されなかったカルセイン量(間接法)により行った。

【結果・考察】検討した分離法いずれにおいても仕込み量の9割が回収できる分離条件を設定し、EEを評価した。REV法により調製したリポソームへのEEは、限外ろ過では実測法で約10%、間接法で約20%、透析では直接法で約3%、間接法で約20%、ゲルろ過では分離できる場合とできない場合があった。これらのことは、用いる分離法および見積り方法によりEEに差を生じることを示すものであった。したがって、算出したEEは必ずしも真の値とは限らず、各方法によりEEは過大・過少評価される可能性が示された。REV法による調製で生成する巨大な粒子径のリポソームではゲルろ過による分離が不完全であったため、サイズ調製した小粒子径リポソームを用い、ゲルろ過と他の分離法によるEEを比較した結果も報告する予定である。

3-5-04

CpG 核酸搭載脂質ナノ粒子の免疫賦活化能におよぼすポリエチレングリコール修飾量の影響

○宗像 理紗¹、小俣 大樹¹、長谷田 泰成²、小山 正平³、吉岡 靖雄^{2,4}、岡田 欣晃⁴、
青枝 大貴²、鈴木 亮¹

¹帝京大学 薬学部、²大阪大学 微生物病研究所、³大阪大学大学院 医学系研究科、⁴大阪大学大学院 薬学研究科

Effect of the polyethylene glycol modification of CpG oligodeoxynucleotide loaded lipid nanoparticles on the activation of innate immunity

○Lisa Munakata¹, Daiki Omata¹, Yasunari Haseda², Shohei Koyama³, Yasuo Yoshioka^{2,4},
Yoshiaki Okada⁴, Taiki Aoshi², Ryo Suzuki¹

¹Faculty of Pharma-Science, Teikyo University, ²Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University,

³Graduate School of Medicine / Faculty of Medicine, Osaka University, ⁴Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

【目的】がん免疫療法において、形質細胞様樹状細胞 (pDC) から IFN- α 産生を誘導可能な CpG 核酸が注目されている。これまでに我々は、陽電荷脂質を利用して CpG 核酸を脂質ナノ粒子 (LNP) 化し、pDC に CpG 核酸を効率よく送達するキャリアの開発を行ってきた。一般に陽電荷脂質を利用した LNP は、生体内での凝集を避けるためポリエチレングリコール (PEG) 修飾を行う。一方で、この PEG 修飾はその立体障害で細胞への取り込みを阻害することがある。そこで本研究では、CpG 搭載 LNP の pDC への取り込みや IFN- α 産生誘導に対する PEG 修飾量の影響を評価した。**【方法】**DOTAP: DPPC: Cholesterol: DSPE-PEG (2k) = 50: 19.5 (17): 30: 0.5 (3.0) を構成脂質とした 2種類の CpG 搭載 LNP (CpG-LNP-0.5 または 3.0) をマイクロ流体技術で調製した。ヒト形質細胞様樹状細胞株 (CAL-1) と蛍光修飾 CpG-LNP を混合し 1 時間培養後、蛍光強度を指標に細胞内取り込み量を評価した。また、ヒト末梢血単核球 (hPBMC) に CpG-LNP を添加後、一晚培養した時の IFN- α 量を ELISA で評価した。**【結果・考察】**CAL-1 への取り込み量は、CpG-LNP-3.0 より CpG-LNP-0.5 で高かった。また、hPBMC からの IFN- α 産生量も、CpG-LNP-3.0 より CpG-LNP-0.5 で高かった。これは、PEG 修飾率の増大に伴い CpG-LNP の細胞への取り込みが阻害されたためと考えられた。以上より、CpG-LNP の PEG 修飾量は、pDC への作用や抗腫瘍免疫誘導に影響する重要な因子であることが示唆された。**【謝辞】**本研究の一部は、次世代がん医療創生研究事業 (AMED) によって行われた。

3-5-05

イオントフォレシスによる細胞外小胞エクソソームの皮内送達

○山田 海斗¹、福田 達也²、小暮 健太郎²

¹徳島大学 薬学部、²徳島大学大学院 医歯薬学研究部

Intradermal delivery of extracellular vesicle exosomes via iontophoresis

○Kaito Yamada¹, Tatsuya Fukuta², Kentaro Kogure²

¹Tokushima University Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences

細胞外小胞エクソソーム (Exo) は、由来細胞により様々な機能性を発揮することが知られ、中でもがん細胞由来Exoはがん抗原を含むことから、抗原特異的な免疫誘導によるがん免疫療法への応用が期待されている。一般にその投与方法として侵襲的な注射による皮下投与が行われるが、注射では皮内、特に表皮に豊富に存在する免疫細胞へ効率的にExoを送達することは困難であり、効率的な皮内送達技術の確立が求められる。当研究室では以前に、経皮薬物送達技術であるイオントフォレシス (IP: 0.3-0.5 mA/cm²) によりがん抗原担持ナノゲルやCpGオリゴDNAの皮内送達と、それによる腫瘍免疫活性化とがん治療に成功している。その機構として、IP時の微弱電流により細胞内シグナルが活性化し、細胞間隙の開裂が誘起されることを見出している。これら知見に基づき本研究では、IPによってがん細胞由来Exoを非侵襲的かつ効率的に皮内へ送達できるとともに、がん免疫療法へ応用できると考え、ExoのIP投与後の皮内分布について検討を行った。がん細胞株として、マウス黒色腫B16F1細胞を用い、培養上清中のExoを超遠心法により回収した。PKH67にて蛍光標識したB16F1由来ExoをC57BL/6Jマウスの背部皮膚に塗布し、IP (0.4 mA/cm², 1時間) 一定時間後の皮膚を摘出し、その皮内分布を共焦点顕微鏡にて観察した。その結果、皮膚に塗布したのみの群では、Exo由来の蛍光が皮膚中にほとんど観察されなかった一方で、IP群では皮内、特に表皮周辺にて高い蛍光が観察された。以上より、IPががん細胞由来Exoの皮内送達技術に適用できる可能性が示され、がん免疫療法への応用が期待される。

3-5-06

シクロスポリンA封入細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセルの経鼻投与による筋萎縮性側索硬化症モデルマウスに対する治療効果

○宇田川 崇¹、金沢 貴憲^{1,2}、藏野 匠³、福田 沙也伽¹、渋谷 梨子¹、村山 弘樹¹、山崎 海斗¹、鈴木 直人¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,3}

¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科

Therapeutic effects for amyotrophic lateral sclerosis model mice by intranasal administration of Cyclosporin A-loaded cell-penetrating peptide-modified polymer micelles

○Takashi Udagawa¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Takumi Kurano³, Sayaka Fukuda¹, Riko Sibuichi¹, Hiroki Murayama¹, Kaito Yamazaki¹, Naoto Suzuki¹, Yasuhiro Kosuge¹, Toyofumi Suzuki^{1,3}

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³Graduate School of Pharmacy, Nihon University

【目的】我々はこれまで、神経保護作用が報告されているシクロスポリンA (CysA)封入細胞膜透過ペプチド(CPP)修飾高分子ミセル(CysA封入CPPミセル)を脳虚血再灌流障害モデルラットに経鼻投与することで、脳梗塞巣領域の拡大ならびに神経スコアの増悪を顕著に抑制することを報告している。本研究では、CysA封入CPPミセルの経鼻投与による筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する治療効果について明らかとすることを目的とした。

【方法】CysA封入CPPミセルは、エタノールにCysAとCPPミセルを溶解させた後、エバポレーションによりエタノールを留去し精製水に対して透析することで作製した。ALSモデルマウスは、ヒトSOD1 (G93A変異体)トランスジェニックマウスを用いた。CysA封入CPPミセルの経鼻投与は、運動機能低下が始まる105日齢から週5回計2週間行った。このとき、CysA単独経鼻投与および腹腔内投与も同様の回数行った。治療効果は、Rota-rodによる経日的な運動機能のモニターおよび運動ニューロンマーカー (SMI-32)の相対的な発現量から評価した。

【結果および考察】CysA封入ミセルは80 nmの正電荷を示し、CysA封入率は約90%であった。治療効果の検証より、腹腔内投与群では、運動機能とSMI-32発現の著しい低下が見られたのに対し、CysA単独ならびにCysA封入CPPミセルを経鼻投与することで、未治療群に比べて運動機能とSMI-32発現の低下が有意に抑制された。特にCysA封入CPPミセル経鼻投与群では、最も優れた効果を示した。以上より、CPPミセルは神経保護効果を有する薬物の経鼻投与による脊髄疾患に対する治療効果を向上させることが示唆された。

3-5-07

細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル併用N-アセチル-L-システイン経鼻投与による筋萎縮性側索硬化症モデルマウスに対する治療効果

○福田 沙也伽¹、金沢 貴憲^{1,2}、藏野 匠³、浅見 亜紀子¹、仁藤 裕也¹、宇田川 崇¹、鈴木 直人¹、橋崎 要¹、小菅 康弘¹、鈴木 豊史^{1,3}

¹日本大学 薬学部、²静岡県立大学 薬学部、³日本大学大学院 薬学研究科

Therapeutic effects for amyotrophic lateral sclerosis model mice by intranasal administration of N-acetyl-L-cysteine combined with cell-penetrating peptide-modified polymer micelles

○Sayaka Fukuda¹, Takanori Kanazawa^{1,2}, Takumi Kurano³, Akiko Asami¹, Yuuya Nito¹, Takashi Udagawa¹, Naoto Suzuki¹, Kaname Hashizaki¹, Yasuhiro Kosuge¹, Toyofumi Suzuki^{1,3}

¹School of Pharmacy, Nihon University, ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ³Graduate School of Pharmacy, Nihon University

【目的】我々はこれまで、細胞膜透過ペプチド(CPP)を修飾した高分子ミセル(CPPミセル)を併用して水溶性高分子を経鼻投与することで、薬物送達困難な脳内ならびに脊髄内への分布効率を向上させることを報告している。本研究では、CPPミセル併用経鼻投与が脊髄疾患治療に対する薬物治療のDDS技術として応用可能であるか明らかとするため、脊髄移行性の悪い水溶性薬物である抗酸化剤 N-アセチル-L-システイン (NAC)を用いて、筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する治療効果を検討した。

【方法】ALSモデルマウスには、代表的な重症モデルであるヒトSOD1 (G93A変異体)トランスジェニックマウスを用いた。NAC/CPPミセルの経鼻投与は、運動機能低下が始まる105日齢から週5回計2週間行った。このとき、NAC単独経鼻投与および腹腔内投与も同様に行った。治療効果は、Rota-rodによる経日的な運動機能のモニターおよびウエスタンブロットによるβ-アクチン発現量に対する運動ニューロンマーカー (SMI-32)の相対的な発現量から評価した。

【結果および考察】NAC腹腔内投与群では、未治療群と同様に運動機能とSMI-32発現量の顕著な低下が見られた。一方、NACを単独ならびにCPPミセルを併用して経鼻投与することで、ALSモデルマウスの運動機能の低下とSMI-32発現減少は抑制された。特に、CPPミセル併用群では、最も顕著な抑制効果を示した。以上より、CPPミセル併用経鼻投与は、送達困難な脊髄への効率的なDDS技術となることが示唆された。

3-5-08

一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の閉塞性細気管支炎に対する有効性評価

○渡部 佑樹¹、田口 和明¹、榎木 裕紀¹、酒井 宏水²、丸山 徹³、小田切 優樹⁴、
河野 光智⁵、松元 一明¹

¹慶應義塾大学 薬学部 薬効解析学講座、²奈良県立医科大学、³熊本大学 薬学部、⁴崇城大学 薬学部、
⁵東海大学 医学部

Efficacy evaluation of carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles against obliterative bronchiolitis

○Yuki Watabe¹, Kazuaki Taguchi¹, Yuki Enoki¹, Hiromi Sakai², Toru Maruyama³, Masaki Otagiri⁴,
Mitsutomo Kohno⁵, Kazuaki Matsumoto¹

¹Division of Pharmacodynamics Keio University Faculty of Pharmacy, ²Nara Medical University,
³School of Pharmacy Kumamoto University, ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences Sojo University,
⁵Tokai University School of Medicine

【背景・目的】閉塞性細気管支炎は肺移植に伴う拒絶反応により気道の閉塞と線維化を来す致死性の疾患である。本疾患に対する有効な治療法は未だに確立されておらず、新規治療法の確立が呼吸器移植医療の課題とされている。一酸化炭素(CO)は抗線維化作用を有する生理活性物質であり、難治性線維症に対する新規創薬シーズとして期待される。本研究では、ヘモグロビン内封リポソーム製剤であるヘモグロビン小胞体(HbV)にCOを担持させたCO結合型HbV(CO-HbV)をCO供与体として利用し、COの閉塞性細気管支炎への有用性を検討した。

【方法】BALB/cマウスより摘出した気管をC57BL/6マウスの気管に移植する同所性気管移植モデルに、移植1時間前と1日後に生理食塩水、HbV、CO-HbV、シクロスポリンを投与した。移植7日後に気管を回収し、組織学的評価により気管内腔閉塞率を算出した。また、RT-PCRにより線維化マーカーを評価した。

【結果・考察】移植後の拒絶反応に基づく上皮下組織層の肥厚(気管内腔の閉塞)を評価したところ、CO-HbVは免疫抑制剤であるシクロスポリンより有意に抑制していた。また、シリウスレッド染色の結果から、CO-HbVはコラーゲンの蓄積を抑制した。さらに、CO-HbV投与群では線維化促進因子であるTGF- β mRNA発現量が他の投与群よりも有意に低かった。以上の結果から、CO-HbVより放出されるCOにより移植拒絶反応と線維化が抑制されることが示され、COを基盤とした閉塞性気管支炎に対する新たな治療戦略の有効性が示唆された。

3-5-09

網膜標的化ヒアルロン酸修飾リポソームの設計

○清水 菜央、高島 由季、西田 祥伍、ラユネン タトゥ、茨木 ひさ子、瀬田 康生
東京薬科大学 薬学部

Preparation of RPE-targeted Hyaluronic acid modified liposomes

○Nao Shimizu, Yuuki Takashima, Shogo Nishida, Tatu Lajunen, Hisako Ibaraki, Yasuo Seta
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】網膜疾患の多くは脈絡膜からの新生血管形成が関与し、中途失明や視力低下をきたす。血管内皮増殖因子(VEGF)等の産生を阻害するsiRNAの効率的な後眼部への送達は新たな網膜疾患治療薬への期待につながる。本研究では、新規網膜指向性リガンドとしてヒアルロン酸(HA)に着目し、CD44受容体を高発現する網膜色素上皮細胞(RPE)を標的とするsiRNA搭載HA修飾リポソームの調製ならびに細胞への取り込み特性等について検討した。

【方法】DOPE/CHEMSを構成脂質とし、正電荷の多機能性ペプチドとsiRNAの複合体ナノ粒子を封入したりポソームを調製した。リガンドとしてDSPE-HAを異なるタイミング及び濃度で添加してHA修飾を行い、粒子径と表面電位をゼータサイザーで測定した。また、粒子径変化を経日的に測定し保存安定性を評価した。蛍光標識した各HAリポソームをHA溶液で前処理したRPE細胞及び通常培養細胞に添加しFACSにてCD44受容体への結合能及び取り込み特性を評価した。

【結果・考察】HA-DSPEの添加量の増加により粒子径増大の傾向がみられたがHA0.1 μ mol以下において約100 nmの粒子径を示した。また、調製時のHA-DSPE添加タイミングにより得られるリポソームの保存安定性は異なり、予めHA-DSPEと共に脂質膜を形成後に得たHAリポソームは保存1ヶ月後においても大きな粒子径変化はなく高い安定性を示した。HA溶液(終濃度1mg/mL以上)で前処理したRPE細胞において、HAリポソーム群で顕著な蛍光強度の低下が認められ、HA修飾によるCD44受容体への高い結合能が確認された。RPE細胞に対する取込み効率は顕著であり、HA修飾リポソームが網膜標的化siRNA送達キャリアとなり得ることが示唆された。

3-5-10

脱糖鎖処理による細胞外小胞の体内動態への影響

○山本 晶、安江 縁、高橋 有己、高倉 喜信

京都大学大学院 薬学研究科 病態情報薬学分野

Evaluation of the effect of deglycosylation on small extracellular vesicle pharmacokinetics

○Aki Yamamoto, Yukari Yasue, Yuki Takahashi, Yoshinobu Takakura

Department of Biopharmaceutics and Drug Metabolism

【目的】細胞外小胞 (Small extracellular vesicles; sEV) は様々な細胞が分泌する脂質二重層からなる直径100nm程度の小胞であり、細胞間情報伝達の役割を担うことから、ドラッグデリバリーシステム (DDS) への利用が期待されている。sEVを用いたDDSの開発には、sEVの体内動態の解明が重要である。sEVの体内動態に影響を与える因子として、sEVの膜タンパク質、膜脂質、糖鎖等が挙げられる。本研究ではsEVの糖鎖に着目し、sEVの体内動態における糖鎖の役割を調べた。

【方法】マウス悪性黒色種 [t1] B16BL6細胞から超遠心法によりsEVを回収した。PNGase Fを用いてN型糖鎖を、NeuraminidaseとO-glycosidaseを用いてO型糖鎖の脱糖鎖酵素処理を行った。表面電荷はゼータサイザーにより測定した。PKH67で蛍光標識したsEVを用いてマウス腹腔マクロファージによる細胞取り込みをFACS法により評価した。sEVの内側指向性を持つGagタンパク質と発光タンパク質*Gaussia luciferase* (gLuc) の融合タンパク質Gag-gLucで標識したsEVを用いてマウス静脈内投与後の血中滞留性を評価した。

【結果・考察】脱糖鎖酵素処理によりsEVの負電荷が減弱した。sEVの腹腔マクロファージへの取り込みはO-glycosidase処理によっては影響を受けなかったが、PNGase F処理により有意に取り込みが増加した。一方、酵素処理したsEVはいずれも未処理のsEVと同様に血液循環から速やかな消失を示した。これらの結果は、sEVの脱糖鎖酵素処理によりマクロファージへの取り込みは変化するものの、既に十分高いマクロファージ取り込みによると推察されるsEVの血中からの消失には有意な影響を及ぼさないことを示唆するものと考えられる。

3-5-11

界面活性剤の皮膚バリア機能への影響とタンパク変性活性の相関

○久保田 耕司^{1,2}、岡坂 真奈^{2,3}、高田 定樹^{2,3}

¹医療創生大学 薬学部、²大阪樟蔭女子大学 学芸学部 化粧ファッション学科、

³大阪樟蔭女子大学大学院 人間科学研究科 化粧ファッション学専攻

The correlation between the effect of surfactant on skin barrier function and the protein denaturing activity

○Koji Kubota^{1,2}, Mana Okasaka^{2,3}, Sadaki Takata^{2,3}

¹Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University, ²Department of Beauty and Fashion Studies, Faculty of Liberal Arts, Osaka Shoin Women's University, ³Division in Beauty and Fashion Studies, Graduate School of Human Sciences, Osaka Shoin Women's University

界面活性剤は優れた洗浄力や乳化作用を持ち、化粧品や医薬品に配合されているが、角層の皮膚バリア機能に対し影響を及ぼす。我々はこれまでに、フランチ型拡散セルシステムによる薬物の皮膚透過量測定に基づくTransmission Index法 (T.I.法) を開発し、界面活性剤が皮膚バリア機能に及ぼす影響を評価した。T.I.法では、皮膚透過量の指標物質にパラオキシ安息香酸メチル (メチルパラベン) を用い、フランチセルに装着したラボスキン® (株式会社星野試験動物飼育所) に界面活性剤を作用させた後に界面活性剤をイオン交換水にて洗浄除去し、メチルパラベン水溶液を作用させ、その透過量を経時的に測定した。皮膚バリア機能は、水を作用させた皮膚におけるメチルパラベンの透過量に対する、界面活性剤作用皮膚における透過量の比によって評価した。

12種類のアニオン界面活性剤、2種類のカチオン界面活性剤、3種類の両性イオン界面活性剤、2種類のノニオン界面活性剤の皮膚バリア機能に対する影響を、T.I.法によって評価した。ラウリン酸ナトリウム (アニオン)、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム (カチオン)、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン (両性) において特に影響が大きかった。これらの界面活性剤を段階希釈してヘモグロビンタンパク質に作用させて変性に伴う吸光度変化を測定し、影響中間濃度 (EC50) を算出して皮膚バリア機能への影響との相関を検討した。

T.I.法に基づく評価値とEC50の間には明確な相関は無く、界面活性剤の皮膚バリア機能への影響では、タンパク質への作用は相対的に小さいことが確かめられた。

3-6-01

CKD誘発サルコペニアにおける蛋白質過酸化物質AOPPsの関与とその分子機構

○加藤 大雅¹、渡邊 博志¹、今福 匡司¹、田中 元子²、松下 和孝²、前田 仁志¹、丸山 徹¹

¹熊本大学大学院 薬学教育部 薬剤学分野、²松下会あけぼのクリニック 腎臓内科

Molecular mechanism of advanced oxidation protein products (AOPPs) induced-sarcopenia in chronic kidney disease

○Hiromasa Kato¹, Hiroshi Watanabe¹, Tadashi Imafuku¹, Motoko Tanaka², Kazutaka Matsushita², Hitoshi Maeda¹, Toru Maruyama¹

¹Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,

²Department of Nephrology, Akebono Clinic

【目的】慢性腎臓病 (CKD) に伴う筋萎縮・筋力低下 (サルコペニア) は生命予後とも関連する。従って、CKD誘発サルコペニアに対する治療戦略の開発が求められているものの、その病態形成機序は未だ不明な点が多い。蛋白質過酸化物質 (AOPPs) は腎障害の進行に伴い血清中濃度が上昇する尿毒素の一つである。本研究では、AOPPsが筋組織に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】透析患者の血清中AOPPs濃度とサルコペニアの指標となる握力との関連を評価した。健常マウスにAOPPsを7週間連日投与して、筋重量及び運動機能を評価した。マウス筋芽細胞 (C2C12細胞) を用い、細胞内活性酸素種 (ROS)、炎症性サイトカイン発現並びに筋萎縮に及ぼすAOPPsの影響を評価した。

【結果】透析患者の血清中AOPPs濃度は健常人と比較して有意に高く、握力と負に相関したことから、AOPPsは透析患者のサルコペニアに関与することが示唆された。AOPPs負荷マウスでは筋重量の有意な減少と運動試験による筋持久力の低下も認められた。本マウスの筋組織中では、炎症性サイトカイン (TNF- α)、筋萎縮因子 (myostatin/atrogen-1) の発現が上昇していた。C2C12細胞を用いた検討において、AOPPsは細胞内ROS産生の上昇に加え、TNF- α /myostatin・atrogin-1の発現を上昇させた。これらAOPPsによる作用は、抗酸化剤 (N-acetylcysteine) の共添加により有意に抑制された。

【結論】AOPPsは筋組織での酸化ストレスや炎症を増悪し、CKDで観察されるサルコペニアに寄与している可能性を見出した。

3-6-02

腸腎連関をターゲットとしたラクツロースの腎不全に対する効果

○末吉 美優^{1,2}、福永 雅樹¹、中島 淳志³、田中 雅久³、村瀬 貴代³、成田 勇樹¹、平田 純生¹、前田 仁志¹、渡邊 博志¹、瀬尾 量²、丸山 徹¹、門脇 大介²

¹熊本大学大学院 薬学教育部、²崇城大学 薬学部、³三和化学研究所

Impact of lactulose on gut-kidney axis in adenine-induced renal failure rats

○Miyu Sueyoshi^{1,2}, Masaki Fukunaga¹, Atsushi Nakajima³, Gaku Tanaka³, Takayo Murase³, Yuki Narita¹, Sumio Hirata¹, Hitoshi Maeda¹, Hiroshi Watanabe¹, Hakaru Seo², Toru Maruyama¹, Daisuke Kadowaki²

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ³Pharmaceuticals Research Laboratories, Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.

【目的】近年のマイクロバイオーーム研究の飛躍的な進展により、腸内環境の破綻が腎臓関連疾患の病態形成および進展に重要であることが明らかになりつつあり、腸腎連関として注目されている。慢性腎臓病 (CKD) において腸腎連関を改善するためのターゲットとなりうるのは、便秘の解除、腸内環境の正常化、尿毒症物質の蓄積抑制である。合成二糖類であるラクツロース (Lac) は排便促進作用、腸内環境改善作用を有することから、腸腎連関に影響を及ぼすことが推察される。そこで、本検討では腎不全モデルラットを用いて、Lacの効果について検討した。

【方法】10週齢のWistar/ST系雄性ラットに、0.75%アデニン含有飼料を3週間与えて腎不全モデルを作製し、アデニン中止後に3.0%及び7.5%のLac混餌飼料を4週間投与することで、腎機能及び腸内環境の評価を行った。

【結果】Lac投与により、腎機能低下の抑制とともに、腎性貧血の悪化抑制など合併症も抑制することが確認された。腸内環境に関して、Lac投与により糖分解性の細菌群の増加傾向、タンパク質分解性の細菌群の減少傾向が認められ、腸内環境の変動が観察された。尿毒症物質であるインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸は有意に蓄積が抑制され、トリメチルアミン-N-オキシドについては蓄積抑制傾向が観察された。さらに、Lacの濃度依存的な腎臓の線維化抑制作用が確認された。

【考察】Lacは腸内環境を変化させることで、尿毒症物質の蓄積による腎線維化を抑制し腎保護的に作用することが示唆され、腸腎連関調節薬として期待される。

3-6-03

機能性食品を指向した非晶質シリビニンの溶解性と消化管吸収

○岩本 泰樹¹、大谷 修一^{1,2}、石本 憲司¹、吾郷 由希夫¹、中川 晋作¹

¹大阪大学 薬学部、²三井農林株式会社 R&Dグループ

Solubility and gastrointestinal absorption of amorphous silibinin for the development of functional foods

○Taiki Iwamoto¹, Shuichi Otani^{1,2}, Kenji Ishimoto¹, Yukio Ago¹, Shinsaku Nakagawa¹

¹Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ., ²MITSUI NORIN CO., LTD. R&D GROUP.

マリアアザミの種子に多く含まれるシリビニン (SLB) は、抗酸化作用、肝保護作用等の機能を有していることから、機能性食品素材として注目されている。しかし難水溶性による消化管吸収性の低さが、十分な有効性を持ったSLBの機能性食品開発を妨げている。本問題を克服すべく、SLBの吸収改善を目的とした製剤法の報告が数多くあるが、調製時に有機溶媒を用いることやその調製プロセスが複雑である点から、機能性食品の実用化には不向きである。当研究室では安全性・有効性に優れた機能性食品開発を進める中、難水溶性成分に食品添加物であるポリマーと乳化剤を加えた三成分を熱混練することで非晶質固体分散体を作製する技術を確認している。本研究ではこの技術をSLBに応用し、機能性食品素材創出に向けた基礎的知見の取得を目的とした。まず水への溶解度を指標に種々の製剤条件にて固体分散体(SD)作製のための条件検討を行った結果、SLBとPVP、ショ糖脂肪酸エステルを1:7:2(重量比)で熱混練したSDの水への溶解度が、結晶SLBと比較して2万倍以上増大した。次にこのSDの結晶状態をPXRD及びDSCで解析した結果、SLBが非晶質状態であることを確認した。さらに消化管吸収性を評価すべく、結晶及び非晶質SLB(100 mg-SLB/kg)をラットに経口投与し、経時的に血漿中SLB濃度を測定した。その結果、結晶群では血漿中にSLBが検出されなかった(定量限界 0.1 µg/mL)のに対し、非晶質群ではAUC_{0-5h}=0.33 µg·h/mL、C_{max}=0.59 µg/mLの結果を得た。本成果よりSLBの吸収性増大による有用性拡大が期待できるため、今後本非晶質SLBの安全性並びに機能性評価を通じて、機能性食品素材としてのSLBの実用化を目指す。

3-6-04

静注用脂肪乳剤の薬物相互作用による薬物解毒に関する研究

○杉山 育美¹、山田 理紗子¹、藤田 友嗣²、白井 聖尊³、佐塚 泰之¹

¹岩手医科大学 薬学部、²岩手医科大学 医学部、³東北大学 医学部

Study of drug detoxification with intravenous lipid emulsion

○Ikumi Sugiyama¹, Risako Yamada¹, Yuji Fujita², Kiyotaka Usui³, Yasuyuki Sadzuka¹

¹School of Pharmacy, Iwate Medical University, ²School of Medicine, Iwate Medical University,

³School of Medicine, Tohoku University

【目的】意図的に薬物を大量摂取する自傷行為であるDrug Overdoseは胃洗浄や血液透析などにより解毒治療が行われるが必ずしも奏効するとは限らず、解毒方法の選択の幅を広げることが重要であるとされている。栄養補給用輸液製剤である静注用脂肪乳剤 (ILE) はリン脂質とトリアシルグリセロールよりなる脂肪乳剤粒子である。このILEをDrug Overdose患者に急速静注することにより解毒に成功した例が報告されているが、解毒メカニズムに明確なエビデンスは存在しない。本研究では、ILEで解毒可能な薬物の評価を目的に、物性が異なる薬物を用いILEとの相互作用を評価した。【方法】Drug Overdoseに使用される頻度が高くlog Pが2以上のアミトリプチリン、ラモトリギン、ジフェンヒドラミンを薬物として選択した。これら薬物とILEを混合攪拌後、透析法を実施した。PBSを外液とし、経時的に外液をサンプリングし液体クロマトグラフィーにて外液に移行した薬物濃度を定量した。【結果および考察】いずれの薬物もILEと混合しない場合は、経時的に半透膜を透過し外液へ移行した。薬物とILE混合による移行挙動は3種類の薬物で異なっており、ラモトリギンは水溶液と同様の挙動を示した。一方、アミトリプチリンは外液へはほとんど移行せず、ILEと何らかの複合体を形成していると考えられた。ILEによる解毒治療はlog Pが2以上のときに有用であるとの報告があるが、今回の結果よりlog Pが2以上であっても解毒効果が異なる可能性が示唆された。以上の結果より、ILEによる解毒治療に薬剤学的エビデンスを付与する必要があると考え今後詳細に検討する。

3-6-05

骨格筋細胞に対する間葉系幹細胞の抗炎症効果のin vitro評価

○宮本 晃洋¹、河野 裕允²、根来 亮介¹、藤田 卓也^{1,2}

¹立命館大学 薬学部 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 立命館グローバル・イノベーション研究機構

In vitro evaluation of anti-inflammatory effect of mesenchymal stem cells against skeletal muscle cells

○Akihiro Miyamoto¹, Yusuke Kono², Ryosuke Negoro¹, Takuya Fujita^{1,2}

¹College of Pharmaceutical Sciences Ritsumeikan University, ²Ritsumeikan Global Innovation Research Organization Ritsumeikan University

【目的】サルコペニアとは、加齢に伴う慢性炎症が主原因となり骨格筋量、筋力が低下する症状であり、高齢者のQOLの低下に深く関わる。近年、間葉系幹細胞（MSC）が骨格筋に対して高い修復作用、増強作用を示すことが報告され、MSCはサルコペニアに対する有用な細胞製剤となり得る。一方、骨格筋の炎症に対するMSCの効果については十分に明らかにされていない。そこで本研究では、MSCが骨格筋細胞の炎症応答に対して及ぼす影響についてin vitroにおいて評価を行った。

【方法】マウス横紋筋細胞株C2C12細胞は、2%ウマ血清含有培地を用いて筋管に分化させたものを実験に用いた。C2C12細胞とマウス骨髄由来MSCをリポポリサッカライド（LPS）存在下において共培養した後、上清中のIL-6量をELISAにより測定した。さらに、C2C12細胞におけるIL-6、iNOS、TNF- α 、IL-1 β mRNA発現量をreal-time RT-PCR法により測定した。また、MSCをLPS存在下において培養した際のConditioned mediumを用いてC2C12細胞を培養し、同様の評価を行った。

【結果・考察】LPS存在下においてC2C12細胞とMSCを共培養した場合、それぞれの細胞を単独で培養した場合と比較して顕著に多いIL-6が上清中に検出された。さらに、C2C12細胞におけるIL-6、iNOS mRNA発現量はMSCとの共培養により顕著に増大した一方で、TNF- α 、IL-1 β mRNA量は有意に減少した。また、MSCのConditioned mediumを用いてC2C12細胞を培養した際、同様の結果が得られた。以上より、MSCが産生する液性因子によってC2C12細胞が刺激され、マイオカインの産生亢進、および炎症性サイトカインの産生抑制が生じる可能性が示された。

3-6-06

近赤外光イメージングを用いた固形製剤の消化管内挙動解析（2）：溶出挙動の異なる製剤を用いた検討

○松浦 菜々実¹、片岡 誠¹、南 景子¹、東野 晴輝¹、富田 陽介²、長門 琢也²、山下 伸二¹

¹摂南大学 薬学部、²パウレック 技術本部

Near infrared imaging of gastrointestinal behavior of solid formulations

○Nanami Matsuura¹, Makoto Kataoka¹, Keiko Minami¹, Haruki Higashino¹, Yousuke Tomita², Takuya Nagato², Shinji Yamashita¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Powrex Corp

【目的】我々は日本薬剤学会第34年会にて、近赤外光イメージングを用いて経口投与された製剤の消化管内挙動を非浸潤的に評価する方法論について報告した。本研究では、本手法の有用性を明らかにするために種々の検討を行った。【方法】インドシアニグリーン（ICG）とモデル薬物（アセトアミノフェン等）を含有したミニタブレット（素錠）を調製した。また、素錠にEudragit[®] L30 D-55を用いてコーティング厚の異なる2種のミニタブレットも調製した。予め腹部を除毛したSDラット（雄、250-300 g、絶食）に各製剤を経口投与し、経時的に蛍光イメージング装置（FluorVivoTM 300）でICGの近赤外蛍光を撮像するとともに採血した。【結果・考察】調製した製剤のin vitro溶出性を評価した結果、JP1液中での薬物溶出性は、素錠からは速やかであったのに対して、コーティング錠ではほとんど溶出が認められなかった。またJP2液中では、コーティング厚に起因した溶出性の違いが観察された。各製剤経口投与後のアセトアミノフェンの血漿中濃度推移より、素錠では投与後極めて速やかな吸収が認められたのに対して、コーティング錠では一定のラグタイムと緩やかな吸収が観察され、さらにそれらはコーティング厚に依存していた。このときの腹部ICG由来蛍光の時間推移は、各製剤からのアセトアミノフェン吸収挙動と対応していた。したがって、本手法を用いることで固形製剤からの消化管内薬物溶出挙動を定量的に評価できる可能性が示唆された。さらに本発表では、撮像された蛍光画像を詳細に解析した結果についても報告する予定である。

3-6-07

Labrasol 関連製剤によるアレンドロネート及びインスリンの消化管吸収性の改善

○鶴飼 裕紀、岩佐 一毅、出口 貴雅、金田 彩花、今西 絢子、森下 将輝、勝見 英正、
山本 昌

京都薬科大学 薬剤学分野

Improvement of intestinal absorption of alendronate and insulin by using Labrasol and its related formulations

○Hiroki Ukai, Kazuki Iwasa, Takamasa Deguchi, Ayaka Kaneda, Ayako Imanishi,
Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto

Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University

【目的】Labrasol は、従来から溶解補助剤としてマイクロエマルジョンなどの処方利用されている製剤添加物であり、既に難吸収性薬物の消化管吸収性を改善することが報告されている。しかしながら、Labrasol に類似した製剤の吸収促進効果はほとんど報告されていない。そこで本研究では、骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネート (ALN) 及びインスリンを難吸収性モデル薬物として選択し、消化管における Labrasol 及びその関連製剤の吸収促進効果について検討を行った。

【方法】消化管吸収性の評価: *In situ* closed loop 法により薬液を小腸ループ内に投与し、経時的に血漿中グルコース、ALN 濃度を測定した。粘膜障害性評価: 消化管吸収実験終了後に消化管内の管腔液を採取した。管腔液中の乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性ならびに遊離タンパク質濃度を測定し、消化管粘膜障害性の指標とした。

【結果・考察】ALN 及びインスリンの消化管吸収性は、Labrasol 及びその関連製剤の併用により顕著に改善した。中でも Capryol 90 が最も高い吸収促進作用を示し、ALN 及びインスリンの消化管吸収をそれぞれ 9.8 倍、12.7 倍に増大させた。一方、各種 Labrasol 関連製剤併用群の LDH 活性及びタンパク質漏出量は control 群と比較して有意な差が認められず、これら製剤は比較的安全性が高い添加剤であることが示された。以上のことから、Capryol 90 はこれら難吸収性薬物の消化管吸収性改善に対し、有効かつ安全性の高い添加物であることが示唆された。

3-6-08

Labrasol 関連製剤 Capryol 90 による消化管吸収改善機構の解析～膜流動性、膜抵抗値及びタイトジャンクション関連タンパク質の発現量に対する Capryol 90 の影響～

○山本 昌、鶴飼 裕紀、岩佐 一毅、出口 貴雅、金田 彩花、今西 絢子、森下 将輝、
勝見 英正

京都薬科大学 薬剤学分野

Analysis of intestinal absorption enhancing mechanisms of Capryol90, a Labrasol-related formulation ~Effect of Capryol90 on the membrane fluidity, transepithelial electrical resistance, and expression of tight junction-associated proteins~

○Akira Yamamoto, Hiroki Ukai, Kazuki Iwasa, Takamasa Deguchi, Ayaka Kaneda, Ayako Imanishi,
Masaki Morishita, Hidemasa Katsumi

Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University

【目的】前報において、Labrasol 関連製剤である Capryol 90 は、アレンドロネート (ALN) 及びインスリンの消化管吸収性を改善することが認められたが、Capryol 90 の消化管吸収促進機構については不明な点が多い。そこで本研究では、Capryol 90 の消化管吸収促進機構について検討した。

【方法】蛍光偏光解消法を用いて、小腸粘膜から精製した brush border membrane vesicle (BBMV) の膜流動性を評価した。また、Caco-2 細胞単層膜を用いて ALN 及びインスリンの見かけの透過係数 (P_{app}) を算出するとともに、膜抵抗値を測定した。さらに、Western blot 法を用いて tight junction (TJ) 関連タンパク質の発現量を測定した。

【結果・考察】蛍光偏光解消法において、Capryol 90 は、脂質膜内部、外部、及び膜タンパク質の流動性を増大させた。また、Caco-2 細胞透過実験において、Capryol 90 併用により ALN とインスリンの P_{app} は増加し、膜抵抗値が低下したことから、Capryol 90 による TJ 開口の可能性が示された。さらに Western blot 法から、Capryol 90 は TJ 関連タンパク質である Claudin-4、Occludin、ZO-1 の発現量を減少させることが明らかになった。以上のことから、Capryol 90 の吸収促進機構として transcellular route 及び paracellular route の両経路の関与が示唆された。

3-6-09

Cyclosporine A の固体脂質ナノ粒子製剤化による経口吸収性変動の軽減

○佐藤 秀行¹、當波 諒¹、Robert K. Prud'homme²、世戸 孝樹¹、尾上 誠良¹

¹静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野、²プリンストン大学

Cyclosporine A-loaded solid lipid nanoparticles for avoiding pharmacokinetic transitions evoked by food intake

○Hideyuki Sato¹, Ryo Tonami¹, Robert K. Prud'homme², Yoshiki Seto¹, Satomi Onoue¹

¹Laboratory of Biopharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Chemical & Biological Engineering, Princeton University

Cyclosporine A (CsA) は、水に対する溶解性は乏しいものの高い膜透過性を有するため溶解律速の吸収過程を示す。そのため、消化管における環境の変動、特に食事の影響によりその溶解性が顕著に変化し、bioavailability (BA) の大きな変動を引き起こすため食事の影響を受けにくく安定した消化管吸収をもたらす新たな投与形態が求められている。本研究では CsA の食事性吸収変動を回避すべく、flash nanoprecipitation 法により stearic acid を基材とした CsA 封入脂質ナノ粒子 (SLN: solid lipid nanoparticles) (SLN/CsA) を開発し、その物性を評価した。さらに、SLN 化による食事の影響回避を評価するため、絶食および高脂肪食摂取ラットにおける薬物経口吸収性を精査した。SLN/CsA は水中における平均粒子径が約 200 nm であり、均一な粒度分布を有していた。胃液および十二指腸液を模倣した溶出液を用いた分散/溶出性試験において、SLN/CsA は CsA 原末と比し良好な分散/溶出挙動を示した。絶食下ラットにおける CsA 原末投与群の BA は 0.7% と乏しいものの、高脂肪食の摂取により BA は 5 倍増大し、高脂肪食摂取による顕著な吸収性の変動を確認した。一方、SLN/CsA 投与群の BA は、絶食および高脂肪食摂取ラットのいずれにおいても改善しており、それぞれ 46% および 52% と高脂肪食の有無に関わらず同等の値を示した。これはナノ粒子化により、絶食条件下であっても CsA の溶解性を大きく改善し、小腸における薬物吸収を向上したためと推察する。SLN 製剤は、CsA のように食事の影響を受けやすい吸収性を有する化合物のより有効かつ安全な使用を可能にする新規投与形態として有用であろう。

● 一般演題(ポスター) ●

P1-01~P1-80

5月14日(木)

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
(2F シビックホール)

発表取り下げ

ポリN-イソプロピルアクリルアミド (pNIPAM) ハイドロゲルを用いた薬物輸送システムとしての製剤設計と評価

○長井 美樹、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

Lumber Design and Evaluation as Drug Delivery System Using Poly N-Isopropylacrylamide (pNIPAM) Hydrogel

○Miki Nagai, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

Doshisha Women's University Faculty of Pharmacy Biopharmaceuticals Laboratory

【目的】

ハイドロゲル(高分子ゲル)は高分子鎖が絡み合った網目構造を有し、その間隔に液体が共存している分散系である。その構造的特徴を生かし、ハイドロゲル中に薬物を封入することにより薬物の放出制御が期待できるものと考えられる。本研究では数あるハイドロゲルの中でも、感温性ゲルとしての特徴を有するN-イソプロピルアクリルアミド(NIPAM)を用いて薬物輸送システムとしての製剤設計と製剤評価を行った。

【方法】

母材にNIPAMを用い、その他各種材料を加え水中で重合させ、pNIPAMハイドロゲルをテフロンチューブ内で成型した。モデル薬物として水溶性の特徴を有するウラニンとアセトアミノフェンを用い、薬物を封入させるタイミングを検討した。成型したpNIPAMハイドロゲルは薬物封入後、凍結乾燥によりキセロゲルとした。pNIPAMキセロゲル製剤からのin vitro薬物溶出試験では、NIPAMハイドロゲルは約32℃の相転移温度を有することから、保温温度が製剤の薬物溶出挙動に与える影響についても検討した。

【結果・考察】

薬物を封入させるタイミングにより、製剤からの薬物溶出挙動に違いがみられた。これは、ハイドロゲルの多孔質構造が形成されるまでに薬物を封入するか、あるいは形成後に封入するかの差によるものと考えられた。また、温度を10℃・37℃・50℃の3つに変化させたin vitro溶出試験の結果では、37℃で溶出率が最も良い結果となった。これは、NIPAMが約32℃での相転移温度を有するという特徴に起因しているのではないかと考えられた。今回開発したpNIPAM製剤は、37℃を境に膨潤と収縮のバランスのとれた製剤である可能性が示され、薬物の放出支持体として有用であると結論づけた。

発表取り下げ

イトラコナゾール非晶質固体分散体の物理化学的特性に基づいた安定性評価

○瀧澤 太聖、照喜名 孝之、金沢 貴憲、近藤 啓

静岡県立大学 薬学部 薬学研究院

Stability of itraconazole amorphous solid dispersions based on physicochemical properties

○Taisei Takizawa, Takayuki Terukina, Takanori Kanazawa, Hiromu Kondo

Graduate school of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences Department of Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery Science of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka

【目的】医薬品開発において新規候補化合物の多くは難水溶性であり、その溶解性改善技術として固体分散体 (SD) が注目されている。SD は、非晶質状態の薬物をポリマーなどの担体中に分散させ、安定化した製剤であり、薬物原末の溶解度より高い薬物濃度を達成し、溶液中で過飽和を形成することで薬物の溶解性を改善する。しかし、製剤開発においてはSDの熱力学的安定性がしばしば問題となる。そこで、本研究ではSDの結晶性、混和性、薬物-ポリマー間の相互作用、分子運動性、といった物理化学的特性から安定性の評価を試みた。

【方法】薬物としてイトラコナゾール (ITZ)、ポリマーにはSoluplus[®]、ヒプロメロース (HPMC)、ヒプロメロースフタル酸エステル (HPMCP)、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル (HPMCAS) を用い、溶媒除去法にてSDを調製した。各SDは、粉末X線回析 (PXRD)、示差走査熱量測定計 (DSC) により物理化学的特性を評価した。

【結果】PXRD及びDSCより、SD (HPMC) 及びSD (HPMCP) において、ITZは非晶質状態で存在していたのに対し、SD (Soluplus[®]) 及びSD (HPMCAS) においては一部結晶状態で存在していたことが示唆された。この結果は、各SDのITZとポリマーの混和性の結果と相関していると推察された。分子運動性及び、各SDのITZとポリマー間の相互作用を評価したところ、分子運動性の強さと相互作用の強さとの間に関連性が見出された。

P1-05

新規な凍結造粒装置の開発と医薬品顆粒製造への応用

○三隅 雄一¹、川口 晋也¹、佐藤 孝幸²、笹倉 大督²

¹株式会社プリス、²スペクトリス株式会社 マルバーン・パナリティカル事業部

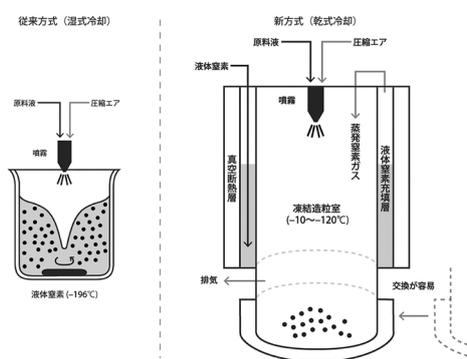
Development of new freeze granulation equipment and application to pharmaceutical granule production

○Yuichi Misumi¹, Shinya Kawaguchi¹, Takayuki Sato², Daisuke Sasakura²

¹Preci Co., Ltd., ²Malvern Panalytical, division of Spectris Co., Ltd.

凍結造粒法とは原料液を液体窒素内に噴霧することで瞬間的に凍結させ、その凍結した造粒体を凍結乾燥（昇華）させることにより、球形で流動性に優れた粉体を製造することが可能な手法であり、原料液を噴霧し、粉体化する点では噴霧乾燥法と共通だが、噴霧乾燥法と比較し、乾燥工程において収縮および微細粒子の移動が起きず、粉体中空状になりにくいので、高分散、低密度かつ均質な球形の造粒体を得ることが可能である。また極めて低い温度での乾燥のため、熱に弱い物質への適用が可能である。

しかし、機械化された装置が存在せず、実験設備の組み合わせのような仕様の装置での粉体製造が主となっている。既存装置は、ビーカーへの定期的な液体窒素の充填、凍結によるノズル付着物の除去、凍結体の定期的な回収を手作業で実施する必要がある、大量生産が困難であることが課題である。当該課題を解決すべく、凍結造粒法での大量生産を目的とした装置の開発を検討した。図の通り、既存装置のように液体窒素中に原料液を噴霧する仕様ではなく、ジャケット構造の缶体で、液体窒素充填層の内側に凍結造粒室を設けた乾式冷却とすることで、液体窒素の充填、凍結体の回収を簡易化し、またノズル周辺に加熱エアを投入することで、凍結付着物を防止し、連続運転可能な装置を製作した。能力検証として、今回は乳糖30wt%水溶液の凍結造粒を実施した。



従来の冷却方式(左)と新方式(右)

P1-06

チキソトロピー現象を利用した点鼻製剤開発の基礎研究

○菊間 史也、照喜名 孝之、金沢 貴憲、近藤 啓

静岡県立大学 薬学部

In vitro evaluation of thixotropic hydrogel applying to collunarium

○Fumiya Kikuma, Takayuki Terukina, Takanori Kanazawa, Hiromu Kondo

Department of Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery Science of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka

【目的】経鼻投与は、速効性が期待できる、肝初回通過効果を受けない、また、脳への薬物送達が可能である等の利点を有することから、近年、注目を集めている。しかし、投与後の液だれや鼻粘膜線毛クリアランスによる薬物の滞留時間の短縮は治療効果の低下を起す。そこで、チキソトロピー性、すなわち、投与時はゾルとして存在し、投与後、投与部位でゲル化し、鼻腔内での滞留時間を向上させることで、上記の欠点を克服することを目指した。本研究では、パルミトイルジペプチド-18に多価アルコールや脂肪酸等を配合したチキソトロピー性を有するナノファイバージェル(OA-03)と増粘剤であるアルギン酸プロピレングリコール(PGA)との組み合わせにより構成されるポリマー混合ジェル(OA gel)の物性評価を行った。

【方法】OA-03とPGAとの混合比並びに混合物の濃度を变化させた各種OA gelを調製し、デバイスへの充填濃度、噴霧量と噴霧性、並びにレオロジー特性の評価を行った。また、OA gelのpH、ゼータ電位、傾斜板による液だれ速度等を測定し、OA gelの物性を評価した。

【結果・考察】OA gelのデバイスからの噴霧量の測定及び噴霧性の評価より、充填に適したOA gel濃度域の存在が示唆された。また、レオロジー測定により、OA gelの濃度低下に伴い、粘度が低下した。傾斜板による液だれ速度測定では、噴霧後のOA gelのチキソトロピー性によるゲル化が、流動性の低下に寄与したと考えられる。今後、経鼻製剤として処方化検討が必要ではあるものの、チキソトロピー性を利用した点鼻製剤として、本研究で検討したOA gelが有用であることが示唆された。

P1-07

Relationship between unionized free drug amount and permeation in various dissolved states

○杉田 和也、高田 則幸

中外製薬工業株式会社

Relationship between unionized free drug amount and permeation in various dissolved states

○Kazuya Sugita, Noriyuki Takata

Chugai Pharma Manufacturing Co., LTD.

受動輸送による膜透過に寄与する分子は、主に非イオン型で複合体等を形成していないフリーの画分と言われており、Unionized free drugと呼ばれている。界面活性剤やシクロデキストリンなどによる可溶化では、溶解度が向上する一方、膜透過に寄与する画分が減少するSolubility permeability interplayが起こる場合があり、溶解状態にあるすべての画分を定量するだけでは、この現象を説明できない。本研究では、さまざまな溶解状態におけるUnionized free drugの量と膜透過量との相関を検証することを目的に、pH、胆汁酸成分濃度、界面活性剤濃度など溶解状態へ影響を与える因子を変化させ、複数のモデル化合物のNon-sinkおよびSink条件における膜透過速度を評価した。評価には、二つのチャンバーとPAMPA膜から構成され、溶出と膜透過の同時評価ができるMicroFlux™を用いた。その結果、固相との平衡によりUnionized free drugの量が一定であるNon-sink条件では、溶解状態へ与えるいずれの因子を変化させても膜透過速度は一定であった。一方、因子の変化によりUnionized free drugの量が変化するSink条件では、その量に相関して膜透過速度は変化した。

P1-08

モンテルカスト含有粘膜炎着型ナノファイバー製剤開発の基礎研究

○角田 賢哉、内山 嘉稀、照喜名 孝之、近藤 啓

静岡県立大学 薬学部

In vitro evaluation of montelukast-loaded mucoadhesive electrospinning nanofiber

○Kenya Tsunoda, Yoshiki Uchiyama, Takayuki Terukina, Hiromu Kondo

Department of Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery Science of Pharmaceutical Sciences University of Shizuoka

【背景・目的】経口投与された粘膜炎着性製剤は消化管粘膜に付着し、消化管における滞留時間を延長することに加え、製剤からの薬物放出制御することで吸収性と血中動態を改善することが期待される製剤である。そこで、粘膜炎着特性の向上を狙い、電界紡糸法に着目した。電界紡糸法により得られるナノファイバーは大きな比表面積、多孔質構造といった特徴を有する。本研究では、モンテルカストを主薬として、増粘特性および高い曳糸性を有する水溶性の熱可塑性樹脂であるポリエチレンオキシド(PEO)を用いて、電界紡糸法によりナノファイバーを調製した。モンテルカスト含有PEO水溶液を用いた電界紡糸過程において、各種パラメーターが、得られたナノファイバー特性に与える影響について検討を行った。

【方法】薬物としてモンテルカストナトリウム、ポリマーとして非イオン性粘膜炎着ポリマーのポリエチレンオキシド(PEO)を用いた。モンテルカスト含有PEO水溶液を調製し、水溶液流量、ポリマー濃度、PEOのグレード(分子量)、印加電圧、溶液噴出口とコレクター間の距離を変化させたときの、ファイバー形態、ファイバー径、モンテルカスト含量、粘着性、薬物放出特性に与える影響について検討を行った。

【結果・考察】モンテルカスト含有PEO水溶液のポリマー濃度は、ファイバー形態およびファイバー径に影響し、モンテルカストとPEOの最適比率の存在が示唆された。また、ポリマー濃度が均一な繊維形態を得るために重要な因子であることも示唆され、印加電圧が大きくなるほど繊維径は小さくなる傾向が観察された。

P1-09

OPUSGRANを用いた直打製剤の標準処方化

吉田 勝

大日本住友製薬株式会社 製剤研究所

Standard formulation of direct tablet formulation using OPUSGRAN

Masaru Yoshida

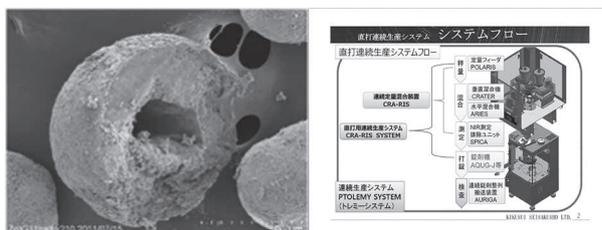
Formulation Research & Development Laboratories Sumitomo Dainippon Pharma Co.,Ltd

当社では高含量球形粒子(以下、OPUSGRAN)の製剤開発に注力している。

OPUSGRAN技術は粒子が形成される過程で特殊なメカニズムを経ているため、粒子の圧縮成形時(製錠時)に原薬の性質は反映されず、OPUSGRAN粒子の特性が反映される特徴に着目し、標準処方化の可能性にチャレンジした。OPUSGRANは原薬を選ばないこともチャレンジの大きな要因であった。

最終目標は、OPUSGRAN技術で即放製剤、機能性製剤など目的に応じて原薬改質を行い、標準化した後末処方直打式の連続生産を目指す。これによって、研究段階では製剤開発期間を劇的に短縮し、商用製造段階においても大幅に効率化を図ることが可能と考えている。

標準処方化を目指すにあたり、OPUSGRAN粒子は一般的な添加剤よりも優れた流動性を保持していることから偏析リスクが生じることが課題と考え、菊水製作所が考案した直打連続打錠システムに採用される「CRARIS-SYSTEM」を用いて検討したので報告するとともに、最新の圧縮特性装置GTP-2を用いた標準処方に関する評価についても報告する。



OPUSGRAN粒子画像と連続生産システム

P1-10

水に濡れたフィルムコーティング錠およびカプセル剤の滑りやすさおよび付着性の評価

○福岡 結佳、雨宮 里沙、嶋崎 摩耶、土屋 詩織、原田 努、中村 明弘

昭和大学 薬学部 基礎医療薬学講座 薬剤学部門

Evaluation of slipperiness and adhesion of film coated tablets and capsule after wetting with water

○Yuuka Fukuoka, Risa Amemiya, Maya Shimasaki, Shiori Tsutiya, Tsutomu Harada, Akihiro Nakamura

Division of Pharmaceutics, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, School of Pharmacy, Showa University

【目的】薬の飲みやすさと関係する製剤の物性として滑りやすさと付着性が挙げられる。当研究室では服薬時に水を用いることを考慮し、製剤の水における滑りやすさおよび付着性を評価し報告してきた。本研究ではさらに製剤が食道に付着した状態を想定し、水濡れ後の製剤の滑りやすさおよび付着性の経時変化を各種剤形毎に評価した。

【方法】試料は素錠およびヒプロメロース (HPMC) ベースの3種のプレミックスフィルム (Opadry®) コーティング錠、HPMCおよびゼラチンの硬カプセル剤ならびにゼラチン軟カプセル剤を用いた。滑りやすさ・付着性はクリープメータ ((株)山電)を用い、固定した試料に水40 mLを掛け流して一定時間経過後、人工擬似皮膚膜を貼付したプランジャーで垂直に0.5 N荷重し、水平に1 mm/secで移動させた際の摩擦力を測定した。

【結果・考察】フィルム処方間の比較では、酸化チタンを含まないOpadry® EZ Clear錠の動摩擦係数が最も小さかった。HPMC硬カプセル剤は、HPMCベースのフィルムコーティング錠より、摩擦係数およびその変動は大きかった。軟カプセル剤は経時的に摩擦係数が著しく大きくなる傾向を示した。臨床において製剤が偶発的に食道に付着して取れなくなることがあるが、これまでそのリスクを数値で評価することは難しかった。静止摩擦係数は薬剤の付着性を、動摩擦係数は薬剤の滑りやすさを示しているが、製剤が水に濡れることにより経時的に摩擦係数は変化し、その数値は剤形および皮膜・削皮成分により大きく異なることが分かった。本評価法は服用性を改善する為の製剤設計に利用できることが期待される。

P1-11

粒子形態分析および粉体レオメトリーの複合的な数値評価による3Dプリンターを用いた固形製剤設計支援に関する可能性検討

○平村 行慶、笹倉 大督

スペクトリス株式会社

Feasibility study of a global quantitative characterization of supporting for a formulation designing using 3D printing technology by combined with a particle morphology and a powder rheometry

○Yukiyoshi Hiramura, Daisuke Sasakura

Spectris Co.,Ltd

【緒言】金属、ポリマーなどの最新の成型加工技術である積層造形法、通称3Dプリンター技術を応用した製剤が次世代型の技術として注目をあつめている。特に、米国FDAが2015年8月に世界で初めててんかん治療薬の口腔内崩壊錠を承認したことから実用的利用に適用できる革新的技術として期待されている。種々ある3Dプリンターに用いる粉体における重要な特性評価項目として、粉体流動性評価とその粉体を構成する粒子特性評価が考えられる。従来の固形製剤の評価項目では、安息角などの静的な流動性評価と、粒子径評価のみが主に行われてきた。これらの手法は歴史が古く、理解しやすいという利点を持ち、長く工程管理に使用されてきた。しかし、積層型の3Dプリンターを用いた製造法においては、粉体が精密に制御された、薄い積層構造を、動的かつ連続的に作成する必要がある。このため、従来手法では評価が困難な可能性がある。この課題を解決するため、我々は動的に粉体流動性を測定可能な粉体レオメトリー法と、粒子径および形状分析を統計的に分析する粒子画像分析法の両者を複合的に組み合わせた解析フレームワークを提案する。具体的には、主には賦形剤に着目し、積層構造の形成に実績のある金属やポリマーなど、他の分野で評価されている項目や手法などを参考に整理し、定量的な数値化に対する横断的な解釈や組み合わせ方などの整理を試みたので報告する。

【手法】粉体レオメトリー測定にはFT-4 (フリーマンテクノロジー社製)、粒子形態分析法は全自動式粒子画像分析装置Morphologi 4 (マルバーン・パナリティカル社製)をそれぞれ用いて行った。

P1-12

医薬品化合物のイオン化ポテンシャルに関する考察II 光安定性によるアプローチ

○法元 真紀、服部 祐介、大塚 誠

武蔵野大学 薬学部 製剤学研究室

Investigation of ionization potential of pharmaceutical compounds II ~photo-stability approach~

○Maki Hoga, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

Musashino University Department of Pharmaceutical

目的

イオン化ポテンシャル (IP) が高い分子は安定な分子であると推測され、新規候補化合物の開発において、IPを安定性の目安として利用できる可能性がある。しかし、分子のIPを決定する要因は解明されていない。そこで本研究では、固体状態の医薬品化合物のIPを測定し、その他、固体状態の様々な物性と比較することで、各分子のIPについて考察することを目的とした。今回は、様々な化合物の分子軌道計算とラマンスペクトルを測定し、IPとそれらとの相関性について解析した。更に、光安定性について検討を行った。

方法

計24種の医薬品化合物について、IPとラマンスペクトルを測定した。各試料は、メノウ乳酸と乳棒を用いて粉碎し、希釈するため結晶セルロース (MCC、旭化成) と混合して打錠した。医薬品化合物の含量は質量比で25% (MCC 75%) とした。IP測定には、光電子分光装置 (AC-3, 理研計器) を用い、ラマンスペクトル測定にはTRS-100 (Agilent technology) を用いた。分子軌道計算 (HOMO、HOMO-LUMO gap、双極子モーメント (dp)) にはMOPACを用いた。解析には、主成分分析 (PCA) とサポートベクターマシン (SVM) を用いた。光安定性試験を120日行い、HPLCにて定量を行った。

結果と考察

医薬品化合物のIPが6 eV程度の低値では、各化合物のラマンスペクトルとIPに相関がみられた。特に、カルボニルやケトンなどC=Oを官能基として有する化合物において低値を示す可能性がある。IPが6.2 eV以上の高値では、ラマンスペクトルとの相関は見られなかったが、気体状態の分子軌道と良い相関を示したことから、IPが高い分子では、固体状態と気体状態ではIPが同程度であると考えられる。

P1-13

高速打錠における製法の異なる直打用乳糖の打錠特性

○鈴野 健也¹、福田 忠久²、森本 泰明¹、海老澤 豊¹、大芦 竜也²

¹フロイント産業(株)、²日本曹達(株)

Tableting Properties of Direct Compressible Lactose with Different Manufacturing in High-Speed Direct Compression

○Kenya Suzuno¹, Tadahisa Fukuda², Yasuaki Morimoto¹, Yutaka Ebisawa¹, Tatsuya Ooashi²

¹Freund Corporation, ²Nippon Soda Co., Ltd.

【目的】打錠の生産性を上げるために、打錠の高速化が期待されているが、打錠用混合粉の流動性確保や偏析防止が課題である。そこで本検討では、製造法の異なる各種直打用乳糖を用いて高速打錠を行い、製剤物性や打錠時の製造性を評価した。

【実験方法】直打用乳糖は、流動層造粒品のダイラクトーズ[®]S、スプレードライ(SD)品、攪拌造粒品を選択した。処方は、賦形剤として、直打用乳糖:コーンスターチ=7:3とし、原薬としてエテンザミドを30部添加した。錠剤の調製は、高速回転式打錠機(AQUARIUA G-B)を使用し、回転数100rpmで打錠を行った。また、打錠用混合粉の動的流動性は、粉体流動性分析装置のパウダーレオメーター FT4で測定した。

【実験結果】成形性は、SD品が最も優れており、ダイラクトーズ[®]Sは、攪拌造粒品よりも優れていた。崩壊時間は、ダイラクトーズ[®]S、および攪拌造粒品が最も短かった。また、各物性のCV値を比較した結果、ダイラクトーズ[®]Sは、打錠時間10分で打錠圧、硬度、薬物含量の各CV値が最も低く、安定した打錠を行えることが示唆された。これは動的流動性が起因していると考え、その評価を行った。評価の結果、ダイラクトーズ[®]Sは、基本流動性エネルギー(BFE)が最も低く、動的流動性が相対的に優れていた。

【結論】高速直打の結果から、ダイラクトーズ[®]Sを用いた処方は成形性、崩壊性のバランスに優れ、打錠圧、硬度、薬物含量など各物性のCV値が低かった。また、FT4での測定結果から、動的流動性に優れていることがわかった。高速直打においてダイラクトーズ[®]Sは、製造性、製剤物性など各物性のバランスに優れた直打用賦形剤であることを見出した。

P1-14

打錠圧に起因するアジルサルタン錠剤の分解生成物増加の抑制

○寺田 浩人^{1,2}、南田 剛¹、服部 祐介²、大塚 誠²

¹大原薬品工業株式会社 研究開発本部、²武蔵野大学大学院 薬科学研究科

Suppression of increase in degradation products of azilsartan tablets due to tableting pressure

○Hirohito Terada^{1,2}, Go Minamida¹, Yusuke Hattori², Makoto Otsuka²

¹OHARA Pharmaceutical Co.,Ltd. Research and Development Division, ²Musashino University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences

【背景・目的】固形製剤には打錠時の圧縮圧力によって保存安定性が損なわれることがある。本研究では打錠圧によって保存安定性が低下する製剤について、透過ラマン測定により錠剤中の原薬の結晶形変化を評価し、保存安定性との相関を明らかにすることを目的とした。

【方法】モデル薬物にはAzilsartan (AZS)を用いた。1錠中にAZSを10mg含有し、安定化剤添加/不添加の錠剤を、それぞれ打錠圧を300kgf、500kgf、700kgf、900kgfおよび1100kgfと変化させて作成した。得られた錠剤は60℃ 75%RHの条件で2週間保存したのち純度試験を行い、総分解生成物量を求めた。また、それぞれの錠剤について透過ラマン測定を行い、打錠圧の違い、安定化剤の有無によるスペクトル変化を評価した。

【結果・考察】保存安定性試験において、打錠圧と分解生成物の増加量との間に強い相関が認められた。また、安定化剤の添加により分解生成物の増加量は1/5以下に抑えられ、製剤の保存安定性が著しく改善された。透過ラマン測定では、打錠圧の増加にともない、結晶性を示す50~200 cm⁻¹のピーク強度が低下した。この結果は、錠剤中のAZS原薬の結晶性が打錠圧の影響を受けて低下したためと考えられた。一方で、安定化剤の添加/不添加で比較すると、安定化剤を添加した錠剤はいずれの打錠圧においても、安定化剤不添加の錠剤よりも低波数領域のピーク強度が高かった。このことから、安定化剤の添加により圧縮圧力の影響による錠剤中のAZS原薬の非晶質化が大きく低減されることが明らかとなった。

P1-15

DPI製剤用粉末の分析手法

西村 隆

フリーマンテクノロジー

Identifying Critical Quality Attributes (CQA) for DPI Capsule Filling Performance

Takashi Nishimura

Freeman Technology

目的

DPIに必要な粉末計量は数十mg単位であるが、これら少量の粉末を調剤するためにDosatorの技術が使用される。Dosatorの原理は簡単であるが、粉末特性が充填性能に大きな影響を与える可能性があるため、Dosatorに適した粉末を選ぶ必要がある。

方法

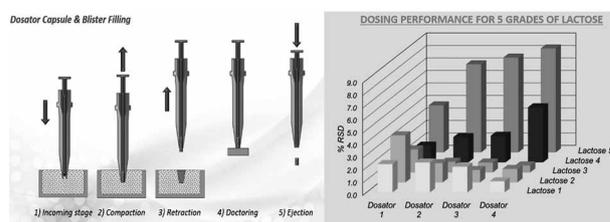
粒子サイズが異なる5種類のラクトースを、ラボ用のDosatorで処理し、Dosatorのサイズを徐々に小さくした。Dosatorのサイズとラクトースの組み合わせごとに、50 mgの目標用量で30回の充填を実施し標準偏差を求めた。粉末特性はパウダーレオメータFT4 (Freeman Technology, UK)を用いて評価した。

結果

結果は、Dosatorのサイズとラクトースの組み合わせで大きく異なった。最適なパフォーマンスは粒子サイズとは関係がなく、FT4による動的な流動特性と相関があった。比エネルギー (SE)と通気エネルギー (AE)の値が低い粉体は、4つの充填量すべてで良い結果を示した。ただ、Dosatorのサイズが小さくなると、通気に対する影響が少なくなり、粒子間摩擦と粒子のインターロッキングの影響(SE)が増加した。

結論

これらの結果は、粉体特性の違いがわずかであっても、充填性能に大きな影響をもたらす可能性があることを示した。そのため、対象となる粉体がプロセス装置に適合していることが重要となる。粉体流動性の試験、特に動的流動性試験はDPIの製剤開発を容易にし、正確な用量を一貫して提供する機器の選択に寄与することが分かった。



図左 DPI粉末の充填プロセス、図右 5種類のラクトースと4サイズのDosatorによる充填ばらつきRSD%

P1-16

p-borono-L-phenylalanine (L-BPA) ナノサスペンションの粒子径が与えるホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の抗腫瘍効果への影響

○安藤 徹¹、藤本 卓也²、鈴木 実³、市川 秀喜¹

¹神戸学院大学 薬学部 製剤学研究室、²兵庫県立がんセンター 整形外科、³京都大学 複合原子力科学研究所

Influence of particle size of nanoparticulate L-BPA formulations on anti-tumor effect of BNCT in tumor-bearing mice

○Tooru Andoh¹, Takuya Fujimoto², Minoru Suzuki³, Hideki Ichikawa¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University,, ²Department of Orthopaedic Surgery, Hyogo Cancer Center, ³IIRNS, Kyoto University

がんのホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の¹⁰Bキャリアーとして臨床使用されているp-borono-L-phenylalanine (L-BPA)は、fructose錯体 (BPA-Fr)溶液として2 L程を数時間の持続点滴静注されており、より利便性の高い剤形開発が望まれている。本研究ではL-BPAが水に比較的難溶 (1.6 mg/mL) なことに着目し、小容量投与が可能な高濃度ナノサスペンション (NS)の調製を試みた。

異なる粒子径を持つBPA-NSは、回転速度や粉碎媒体を変えた遊星ボールミルによる湿式混合粉砕法で調製した。BPA-NS製剤または対照のBPA-Frについて、B16F10悪性黒色腫担がんマウスの腫瘍の端部へ直接投与した。所定時間後に腫瘍上部、中部、下部の3部位に分けて採取した。BNCTによる抗腫瘍効果の評価はそれぞれ同様に投与して熱中性子の照射を行い、照射後の腫瘍体積を測定した。

BPA-NSの平均粒子径は約200 nm (NS-S)と約400 nm (NS-L)であった。BPA-Frは投与3時間後に3部位での蓄積が15.1-20.4 ppmと均一だが、投与5分後の30%程度の保持であったのに対して、NS-Sは39.6-46.4 ppmと均一かつ70%以上の保持、NS-Lは21.6-83.0 ppmでばらつきはあるが80%以上の保持と長時間、高度に腫瘍内で滞留した。熱中性子照射では、¹⁰Bの拡散にばらつきのあるNS-Lでは腫瘍成長が早かったのに対して、NS-SとBPA-Frでは、ほぼ同様かつ比較的高度な腫瘍成長抑制効果が見られた。これらは粒子径の違いによる同投与量での粒子数、血管壁隙間からの漏出性、溶解速度などの違いが抗腫瘍効果に影響を与えると考えられる。これは製剤の粒子径が腫瘍内直接投与後の腫瘍内における挙動、抗腫瘍効果をコントロールできる可能性を示唆している。

P1-17

発表取り下げ

P1-18

ナプロキセン準安定晶の調製と物性および溶出挙動の解析

○田淵 翔也、浜谷 大地、内海 智香、森山 圭

就実大学 薬学部

Preparation of naproxen metastable crystal and analyses of its solid-state properties and dissolution behavior

○Shoya Tabuchi, Daichi Hamatani, Chika Utsumi, Kei Moriyama

School of Pharmacy, Shujitsu University

ナプロキセンは、関節リウマチや変形性関節症に適用されている消炎鎮痛剤である。ナプロキセンは、BCSクラスIIに分類され、溶解性が低く、膜透過性が高い薬物である。そのため、溶解性を向上させることでナプロキセンのバイオアベイラビリティを高められると考えられる。これまで、ナプロキセンを非晶質化あるいは共結晶化して溶解性を高めている報告はなされているが、ナプロキセンの準安定晶についての報告はなされていない。今回我々は、以下の方法により、ナプロキセン安定晶を昇華させ、新規のナプロキセン準安定晶を得た。まず、160～170℃に加温した油浴中で、容器内に密閉したナプロキセン安定晶を無水条件下で30分間融解し、自然昇華させた。その後、室温において約15分間自然冷却し、準安定晶を回収した。得られた準安定晶について、ラマンスペクトル測定、粉末X線測定を行い、この結晶が原薬安定晶とは異なる結晶形であることを確認した。この準安定晶の物理化学的性質を明らかにするため、熱分析を行い、結晶形遷移や融解に関する情報を収集した。さらに、溶出試験から溶出挙動と溶解性、ラマンスペクトル測定による経時的モニタリングから結晶形の安定性について安定晶と準安定晶とで比較を行った。本発表では上記の内容について報告する。

P1-19

HPC-SSL SFPを用いた口腔内崩壊錠の処方設計～滑沢剤及び混合時間検討～

○福田 忠久、伊藤 彰彦、大芦 竜也

日本曹達株式会社

Comparative studies on lubricants and mixing time for orally disintegrating tablet used HPC-SSL SFP

○Tadahisa Fukuda, Akihiko Ito, Tatsuya Oashi

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) は少量添加で、崩壊遅延なく高い圧縮成形性を示すことから、口腔内崩壊錠(以下OD錠)の作製において非常に有用な添加剤である。

本検討ではHPC-SSL SFPを結合剤として用いたOD錠の更なる物性改善を目的とし、滑沢剤及び滑沢剤添加後の混合時間が錠剤物性に与える影響について検討を行った。

【方法】アセトアミノフェン (10%)、エリスリトール (79.5%)、HPC-SSL SFP (2%)、クロスポビドン (5%)、滑沢剤 (0.5%) を乾式造粒した後に、HPC-SSL SFP (2%)、シリカ (0.5%)、滑沢剤 (0.5%) を更に添加し打錠を行った。打錠時の錠剤排出圧、錠剤硬度、崩壊時間を比較した。

滑沢剤の検討として、ステアリン酸マグネシウム (以下Mg-St) 及び粒径の異なる2種のフマル酸ステアリルナトリウム (以下SSF)、計3種の比較を行った。

打錠前試料の混合時間検討として1分、10分、60分の計3条件で、錠剤物性に与える影響を調査した。

【結果・考察】打錠時の錠剤排出圧に関しては、SSFを添加した処方の方がMg-Stを添加した処方に比べ低かった。また、SSFの粒径が小さいほうが排出圧は低く、打錠障害も抑えられることが分かった。これは比表面積の増大による滑沢性の向上によるものと考えられる。

崩壊時間に関しては、SSFを添加した処方の方がMg-Stを添加した処方に比べ短かった。これはSSFがMg-Stに比べ親水性が高いためと考えられる。また、SSFの粒径は崩壊時間に影響を与えないことが分かった。

混合時間に関しては、Mg-St添加処方では過混合による錠剤硬度の低下が確認されたが、SSFを添加した処方では混合時間の影響はほとんど見られなかった。

P1-20

高濃度化に向けたバイオ医薬品の多角的安定性予測評価法

志波 公平

ライフサイエンスソリューションズ株式会社(LSソリューションズ)

Multiple prediction methods for stability of therapeutic proteins at high concentration condition

Kohei Shiba

LS Solutions

近年、抗体医薬品を代表とするバイオ医薬品はその特異性の高さから、ガンなど難治療薬剤への適用が増えているため、その開発が盛んになっている。しかしその一方で特にバイオ医薬品は、薬効成分自体の不安定性が問題視され流ため、とても開発が難しい対象とされている。その不安定性の原因は分散状態に大きく依存するとされているため、特に処方検討段階における安定性評価が必要とされている。このことは、近年特許切れした薬効成分を利用した後発品の開発(バイオシミラー)が進められているが、処方に関しては特許が存在するため、処方開発は後発品にまで及んでいるため、処方検討開発における分析ソリューションは特に求められている。

一方、バイオ医薬品は化学合成品薬剤に比べ分子量が大きく、経口投与が現在のところ困難であるため、点滴剤あるいは皮下注射による投与が必要となる。近年は輸送コストや薬剤ターゲットの観点から皮下注射剤の比率が高くなっている。皮下注射剤は1回の投与量が限られているため、より高濃度化された注射剤の開発が求められるが、薬剤が高分子であるため高濃度化による粘性上昇や凝集など分散安定性低下が懸念される。

本発表では、モデルタンパク質を用いて高濃度化されるときに想定される安定性変化を、構造安定性評価とコロイド分散安定性評価を交えて議論する。

P1-21

粒子解析の観点によるバイオ製剤の凝集評価

○鍋倉 慎一¹、志波 公平²

¹ライフィクスアナリティカル株式会社、²ライフサイエンスソリューションズ株式会社

Assessment of protein aggregation by particle measurement for therapeutic proteins

○Shinichi Nabekura¹, Kohei Shiba²

¹Reifycs Analytical, ²LS Solutions

近年のバイオ製剤、特にタンパク質をその主原料とする溶液製剤はその特異性の高さから、ガンなど難治療薬剤への適用が増えている。その一方でタンパク質由来の凝集を多く含む製剤は免疫原性のリスクを多く含むことが示唆されており、微粒子の存在量やその特性を確認する必要がある。

粒子解析の観点からは、想定されるタンパク質の粒度分布は幅が広く、例えばIntact Antibody単量体を起点として考えても、10 nmから数10 μmあるいは100 μmを超える凝集体も考えられ、その解析方法は難易度が高く、現実的に1原理でカバーすることは不可能とされている。特に前項で述べた免疫原性に深く関与するとされている0.1~100 μmのSub visible Particle (SVP) と呼ばれる粒子径範囲のうち、特にサブミクロンレンジに関しては、定量法がようやく整いつつある状況で、安全面の検査要求と実現可能性の間にギャップが存在する。一方、製剤化を進めるにあたってあるいは製造現場における製品管理としては、できるだけ簡便で汎用的な手法が望まれる。

本発表では、出来上がったタンパク質製剤中に含まれる可能性のある粒子を想定し、粒子濃度と粒子特性解析の2つの観点から、定量合理的な解析手段、ステップを提案する。

P1-22

シクロデキストリン含有液剤の効率的処方設計手法の構築

○相原 梨沙¹、Roman Messerschmid¹、和田 耕一¹、南 景子²、片岡 誠²、山下 伸二²

¹日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、²摂南大学 薬学部

Assessment of solubility-permeability interplay in oral formulation including cyclodextrins towards bioavailability prediction

○Risa Aihara¹, Roman Messerschmid¹, Koichi Wada¹, Keiko Minami², Makoto Kataoka², Shinji Yamashita²

¹Department of Chemistry, Manufacturing and Control, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

【背景】難溶性薬物の経口吸収改善を目的とした可溶化技術として、シクロデキストリン(CD)がしばしば用いられるが、製剤処方によっては吸収が低下する事例も報告されている。CDとの錯形成により、消化管内で膜透過に有効なフリー薬物濃度が減少したことが原因と考えられており、CD含有量の最適化が求められる。本研究ではCD含有液剤の処方設計の合理化を目的として、μFlux (Pion Inc)を用いた*in vitro*膜透過試験およびラット小腸からの*in vivo*吸収試験を行い、IVIVC評価を行った。

【方法】難溶性化合物としてダナゾール(DZ)、アルベンダゾール(AZ)を用いてCD濃度の異なる液剤を調製し、各薬物の溶解量および膜透過量をμFluxを用いて測定した。また、それら液剤をラット十二指腸に投与した後、血漿中の薬物濃度推移から吸収量および吸収速度を算出した。【結果、考察】μFluxによる検討の結果、両薬物ともCD濃度に依存して溶解量が上昇したものの、膜透過量はCD低濃度では増加、高濃度では低下が確認され、フリー薬物濃度の挙動を反映する結果となった。ラット消化管からの吸収率も同様の挙動を示したものの、AZで最も高い吸収が得られた投与液中CD濃度(5%)は、μFluxで膜透過量が最も高くなったCD濃度(0.1%)よりも高濃度側にシフトしていた。水の吸収により小腸内溶液が濃縮され、平衡状態でのフリー薬物濃度が変化したと考えられた。以上の結果より、CD含有製剤の開発においては、IVIVCを想定したCD含有量の設定が重要であることが示唆された。

P1-23

先端的工程分析技術を承認試験法として導入する際の技術的要件の標準化に関する研究 その1 ラマンスペクトル測定法を用いた確認試験の設定アプローチの一例

○坂本 知昭¹、阿波 君枝²、大島 大樹³、小野 多佳子⁴、佐々木 健次³、佐藤 匠⁵、
長田 優希⁶、土肥 優史⁷、中西 敏和⁵、野崎 祐介⁷、前田 滯⁵、松本 成永³、山本 貢史²

¹国立医薬品食品衛生研究所、²大日本住友製薬株式会社、³田辺三菱製薬株式会社、⁴武田薬品工業株式会社、

⁵塩野義製薬株式会社、⁶シオノギファーマ株式会社、⁷アステラス製薬株式会社

Study on standardization on technical requirements for introduction of advanced quality and process analytical methods I. Raman spectroscopy for identification test

○Tomoaki Sakamoto¹, Kimie Awa², Hiroki Ooshima³, Takako Ono⁴, Kenji Sasaki³, Takumi Sato⁵,
Yuuki Chouda⁶, Masafumi Dohi⁷, Toshikazu Nakanishi⁵, Yusuke Nozaki⁷, Mio Maeda⁵,
Akihisa Matsumoto³, Koji Yamamoto²

¹National Institute of Health Sciences, ²Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., ³Mitsubishi Tanabe Pharma Co.,

⁴Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., ⁵Shionogi & Co., Ltd., ⁶Shionogi Pharma Co., Ltd., ⁷Astellas Pharma Inc.

【目的】ラマン分光法は振動分光法のひとつとして活用されてきたが、近年、品質・工程管理、物性評価で有用な分析法として製薬分野でも注目され、第十七改正日本薬局方第二追補に“ラマンスペクトル測定法”として記載された。レーザー光源及び検出器の小型化によってハンドヘルドも含めて様々なタイプの装置が市販されているが、その分光学的特性や装置特性により測定条件の最適化で工夫を要することがあり、承認試験法あるいは公定試験法として規定する際に、その適格性を客観的に評価するための十分な背景データが必要となる可能性がある。そこで、ラマン分光法を用いた規格・基準設定に向けて考慮すべき、またその妥当性を検証するために有用な技術的要件について確認試験を例に検討を行った。

【方法】標準品との比較、波数規定ならびに判別モデルを使う方法について、試験条件、システムの適合性、キャリブレーション、バリデーション、定期ベリフィケーションなどの項目について、規定の必要性、また規定内容などについて議論を行った。

【結果及び考察】標準品との比較及び波数規定による方法では、試験条件について励起波長及び測定波数範囲の規定が必要であり、その他の項目については必要に応じて設定すべき条件または参考情報としてCTDに記載することが望ましい項目について取り纏めることができた。一方で、判別モデルを用いる方法では、記載が望ましい項目や承認書への記載案について多くの意見が出され、現在、議論を進めている。これらの研究成果について本年会で報告する。

【謝辞】本研究は日本医療研究開発機構 (AMED) の課題番号JP19mk0101105の支援を受けた。

P1-24

デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルを連続相として用いたエマルションからのインドメタシン皮膚透過

○中村 夏織、藤井 まき子、田口 博之、橋崎 要

日本大学 薬学部

Skin permeation of indometacin from emulsion with decanoic acid/arginine hydrogel as a continuous phase

○Kaori Nakamura, Makiko Fujii, Hiroyuki Taguchi, Kaname Hashizaki

School of Pharmacy, Nihon University

【目的】ラメラ液晶や α ゲルが連続相であるゲルエマルションは、高い安定性や皮膚の保湿機能をもつことから、製剤への応用が期待されている。当研究室では、これまでにラメラ構造を有するデカン酸/アルギニン系ヒドロゲルがインドメタシン (IM) 等の皮膚透過を促進することを見出した。そこで本報告では、デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルを連続相として用いたゲルエマルションの調製と経皮吸収型製剤への応用について、モデル薬物としてIMを用いて検討を行った。

【方法】ゲルエマルションは、IM含有デカン酸/アルギニン系ヒドロゲル (pH 7) に必要量の流動パラフィン (LP) またはミリスチン酸イソプロピル (IPM) を数回に分けて加え、ボルテックスミキサーで混合することにより調製した。皮膚透過実験は、ヘアレスマウスの皮膚をFranzセルに装着し、製剤を皮膚に塗布した後、経時的にレセプター相を採取することにより行った。なお、IM濃度はHPLCを用いて測定した。

【結果・考察】デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルを連続相として用いることにより、LPやIPMを油相としたゲルエマルションを調製できることがわかった。また、IPM系ゲルエマルションは、LP系に比べて、油相の割合が増加すると安定性が低くなることが明らかになった。さらに、IPM系ゲルエマルションからのIMの皮膚透過は、水性懸濁液に比べて大きく、また、ヒドロゲル単独に比べて、IPM割合の増加とともに大きくなることがわかった。これは、相加的にヒドロゲルとIPMの薬物皮膚透過促進作用を示したためと考えられる。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

P1-25

テラヘルツ吸光分光を用いた市販医薬品(錠剤)の識別性評価

○志村 啓¹、愛甲 健二¹、茂原 瑞希¹、坂本 知昭²

¹株式会社日立ハイテク、²国立医薬品食品衛生研究所

Classification of drug product tablets by Terahertz absorption spectroscopy

○Kei Shimura¹, Kenji Aiko¹, Mizuki Mohara¹, Tomoaki Sakamoto²

¹Hitachi High-Tech Corporation, ²National Institute of Health Sciences

【背景・目的】医薬品の品質は、製剤原料の起原の違いや製造工程の違いなど様々な要因の影響を受けるため、高い品質の確保と維持のためには品質特性に関する情報を幅広く集め評価することが望まれている。本研究では、テラヘルツ吸光分光法を用いて、日本薬局方収載医薬品の品質特性解析法および品質評価法としての可能性を検討する。特に市販医薬品製剤(錠剤)の識別性について評価する。

【方法】分析装置として、is-TPG テラヘルツ光源を用いた波長挿引型の分光分析装置を用いた。まず、オフロキサシン(OFXN)純物質の吸収スペクトルを取得した。評価対象の試料としてOFXN錠の市場流通品9種を用いた。錠剤9種各6錠の透過吸収スペクトルを測定し、得られた吸収スペクトルに、2次微分処理、クラスター解析および主成分分析等を適用し、処方の違いによる分類性/識別性を評価した。

【結果・考察】OFXN純物質の吸収スペクトル測定の結果、約1.05THz(34.5cm⁻¹)および2.22THz(73.9cm⁻¹)に特性吸収が確認された。OFXN錠の測定の結果、9種すべての試料からOFXNの2つの特性吸収が確認された。OFXN錠の9種の吸収スペクトルを2次微分し、クラスター解析した結果、処方に差のある4種と、処方の類似した残りのグループに分類することができた。2次微分スペクトルを用いた主成分分析では、さらに細かい処方の相違/類似度により8種に分類が可能であった。添加剤等の処方に依存的なグループ分類が可能であったことから、市場流通医薬品の同一性確認や不正(偽造)、不良医薬品の鑑別などへの応用が可能であることが示唆された。

P1-26

レシチン逆紐状ミセルからのヒアルロン酸の皮膚移行

○近藤 里紗、橋崎 要、田口 博之、藤井 まき子

日本大学 薬学部

Skin penetration of hyaluronic acid from lecithin reverse wormlike micelles

○Risa Kondo, Kaname Hashizaki, Hiroyuki Taguchi, Makiko Fujii

School of Pharmacy, Nihon University

【目的】レシチン逆紐状ミセル(LRW)は、Maxwellモデルに従う粘弾性体であり、様々なオイルを増粘・ゲル状化する。当研究室ではこれまでに、水溶性高分子をLRW中に可溶化する方法を見出し、皮膚移行が高まることを明らかにしている。そこで本研究では、モデル水溶性高分子としてヒアルロン酸ナトリウム(HA:平均分子量4万~8万)または蛍光標識HA(FA-HA)を用い、HA配合LRWからのHAの皮膚移行性におよぼすLRWの組成の影響について検討した。

【方法】HA配合LRWは、レシチンとHAの凍結乾燥物に、ミリスチン酸イソプロピルと極性物質である水を添加する方法で調製した。製剤の相状態は偏光顕微鏡観察により評価した。レオロジー特性はレオメータ(MCR 302, Anton Paar社製)を用いて検討した。FA-HA配合LRWをユカタンミニブタ皮膚に24時間適用後、凍結切片を作成し、共焦点レーザー顕微鏡により皮膚移行を観察した。

【結果・考察】HAを0.1%として、レシチン10~30%、水0.3~2.7%の範囲で試料を調製した。偏光顕微鏡観察から、いずれの試料もLRWを形成していることが確認された。レシチン10%のHA配合LRWの外観は半透明で、HAが懸濁した状態であったが、レシチン20%以上のHA配合LRWは澄明で、HAはLRW中に可溶化されていると考えられた。また、HA配合LRWの粘度は、レシチンおよび水の添加量に依存して増大することがわかった。さらに、HAの皮膚移行性を検討したところ、レシチン20%のHA配合LRWを用いた場合に、HAが角層の全面にむらなく移行している様子が観察された。

P1-27

テープ剤の無包装状態での経日的な薬物透過率低下に関する検討

○阿部 康弘、臼井 明子、吉田 寛幸、伊豆津 健一

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

Storage in the unpackaged state of patch leads to decrease the drug permeability

○Yasuhiro Abe, Akiko Usui, Hiroyuki Yoshida, Kenichi Izutsu

National Institute of Health Sciences

【目的】局所皮膚適用製剤のバイオアベイラビリティは、製剤からの薬物放出、皮膚への移行、透過に依存しており、各過程における薬物の挙動を適切に評価することは製剤設計のうえで重要である。中でも*in vitro*透過性試験は、皮膚適用製剤の開発段階や処方変更時の同等性評価など幅広く活用されている。本研究ではテープ剤を対象に、無包装状態での保管条件が有効成分の透過率に及ぼす影響を検討した。

【方法】アルミ包装開封後に室温で一定期間保管したジクロフェナクNaテープ15mgを用いて、人工皮膚膜(Strat-M)あるいはブタ摘出皮膚を介した薬物透過性を評価した。チャンバー内が32℃の条件下で、サンプルを縦型拡散セルに装着し、24時間後にレシーバー溶液を回収し、透過薬物濃度をHPLCにより測定した(n=6)。さらに、ジクロフェナクNaテープ中の添加剤(ℓ-メントールやN-メチル-2-ピロリドン等の吸収促進剤)の含量をヘッドスペースGC-MS分析により定量した。

【結果および考察】ジクロフェナクNaテープをアルミ包装開封後に無包装状態で1週間保管すると、有効成分の透過率が低下する傾向が認められた。この原因を追究するため、テープ剤の基材に含まれる添加剤濃度を測定したところ、吸収促進剤の含量が経日的に低下していることが判明した。以上の結果より、テープ剤を無包装状態で保管した場合、揮発性の高い吸収促進剤が減少するために有効成分の薬物透過率が低下することが示唆された。そのため、アルミ包装開封後は確実に封をするとともに、使用期限内であっても、なるべく速やかに使用することが望ましいと考えられた。

P1-28

半固形製剤が持つ表面自由エネルギーの測定方法に関する検討

○星井 勇人、池内 皓亮、佐藤 瞳、今井 美湖、橋崎 要、田口 博之、藤井 まき子

日本大学 薬学部

Study of measuring method of surface free energy of semi-solid dosage forms

○Yuto Hoshii, Kosuke Ikeuchi, Hitomi Sato, Miko Imai, Kaname Hashizaki, Hiroyuki Taguchi, Makiko Fujii

School of Pharmacy, Nihon University

【目的】我々はこれまでに、ローション剤の表面張力ならびに皮膚の表面自由エネルギー(SFE)を用いたOWRK法に基づく計算により、ローション剤の皮膚に対する濡れ性や付着仕事を予測できることを報告した。半固形製剤についても皮膚に対する付着仕事を予測できれば、科学的根拠に基づいた製剤開発に繋がると期待される。一般に、固体のSFEおよびその組成を求めるには、数種の液体に対する接触角の測定が必要となる。しかし、半固体に対する液体の接触角に関して合理的な測定方法は確立されていない。本研究では、半固形製剤における接触角の測定方法を検討し、SFEの算出を試みた。

【方法】接触角測定は自動接触角測定装置を用い、セシルドロップ法により行った。液体は水およびドデカンを用いた。半固形製剤は白色ワセリンおよび各種ヒルドイド®を用いた。各種製剤を均一に塗布したスライドガラスに液体を滴下し、接触角の経時変化をビデオ撮影した。

【結果・考察】半固形製剤に水またはドデカンを滴下すると、多くの場合は直後に接触角が急激に減少し、その後は緩やかに減少する二相性を示した。一相目は製剤に滴下した液滴の形状が平衡状態に達するまでの過程、二相目は液滴が製剤を溶解する過程を表すと推察される。二相目に対して回帰直線を引き、その切片から接触角を求めると再現性が良いことがわかった。得られた接触角から白色ワセリンのSFEを計算したところ、ミネラルオイルの文献値(29 mN/m)と概ね一致した。各種ヒルドイド®においても同様の測定方法を適用できSFEを算出した。その値はクリームで71 mN/m、ソフト軟膏で46 mN/mとなった。

P1-29

油脂性軟膏剤の物理学的性質と放出性との相関

○松本 健悟、赤木 亮之、平田 雄樹、神野 淳一
大塚製薬株式会社 製剤研究所

Correlation between Physical Properties and Release Characteristics of Ointment

○Kengo Matsumoto, Akitsuna Akagi, Yuki Hirata, Junichi Jinno
Otsuka pharmaceutical Co.,Ltd Formulation Research Institute

油脂性軟膏の基剤としてワセリンが汎用されているが、固体と液体とが混在したラメラ液晶構造のため、供給メーカーの違いや、製造条件・スケール等の変更により、得られる軟膏の物理学的性質(物性)が変化しやすいことが知られている。そのため、これらを変更した場合には放出試験による同等性評価が推奨されているが、放出性と物性との相関性を詳細に調べた報告は多くない。そこで本研究では、モデル化合物Aを用い、乳化条件(乳化機のパドル停止温度)を変えて調製した軟膏の物性と放出性との相関性を評価した。

物性として稠度、粘度、レオロジー特性(貯蔵弾性率; G' 、貯蔵弾性率と損失弾性率との交点; Crossover modulus)及びフランチセルを用いた放出性を評価した。加えて、光学顕微鏡によるワセリン構造体の観察を行った。結果、パドル停止温度に依存して稠度、Crossover modulus及び放出性は上昇し、粘度及び G' は減少した。また、パドル停止温度40℃を変曲点とし、物性及び放出性の異なるトレンドが得られた。パドル停止温度40℃以上及び40℃以下のそれぞれの各物性と放出性との相関性を確認した結果、 G' と放出性との相関係数 r は、40℃以上:-0.96、40℃以下:-0.97と最も高かった。さらに、パドル停止温度が40℃以下の製剤においてワセリン構造が変化しており、物性値と放出性の比較の相関性を支持する結果が得られた。

以上の結果より、 G' と放出性との相関性が最も高く、 G' が軟膏剤の放出性を予測するうえで有用な物性であることが示唆された。また、物性及び放出性の劇的なトレンドの変化はワセリン構造の違いに起因していると推察された。

P1-30

レシチン逆紐状ミセルを用いたゲル製剤からのデキストランの皮膚移行性

○渋谷 瞳、江川 知羽、橋崎 要、田口 博之、藤井 まき子
日本大学 薬学部

Skin penetration of dextran from gel formulation using lecithin reverse wormlike micelles

○Hitomi Shibuya, Tomoha Egawa, Kaname Hashizaki, Hiroyuki Taguchi, Makiko Fujii
School of Pharmacy, Nihon University

【目的】レシチン逆紐状ミセル(LRW)は、レシチン/極性物質/オイルの3成分系で形成されるゲル状製剤で、配合薬物の皮膚透過を促進することが報告されている。本研究では、モデル水溶性中分子としてデキストラン(DEX:分子量6,000)または蛍光標識デキストラン(FD-4:分子量4,000)を用い、調製方法が異なるデキストラン含有LRWを用いて、デキストランの皮膚移行性について検討した。

【方法】オイルには、流動パラフィン(LP)またはミリスチン酸イソプロピル(IPM)を使用した。デキストラン含有LRWは、あらかじめ調製したLRWにデキストランを添加する方法(方法①)、またはレシチンとデキストランの混合物に水とオイルを添加する方法(方法②)で調製した。製剤の相状態は偏光顕微鏡観察により評価した。皮膚移行性はFD-4含有LRWをユカタンミニブタ皮膚に24時間適用後、凍結切片を作成し、共焦点レーザー顕微鏡により観察した。

【結果・考察】偏光顕微鏡により、いずれの方法で調製しても逆紐状ミセルが形成されることを確認した。また方法①で調製したLRWではDEXの結晶が観察されたが、方法②では観察されなかった。このことから、方法①ではDEXが製剤中に懸濁しているのに対し、方法②ではDEXが製剤中のLRWに可溶化されていると考えられる。いずれのオイルを用いた場合でも、方法②で調製したLRWの方がより高いFD-4皮膚移行性を示した。また、方法②で調製した製剤のうち、IPMを用いたLRWの方がFD-4の皮膚移行を促進することがわかった。これは、IPMが角質細胞間脂質の流動性を増加させるためと考えられる。

P1-31

ラマンイメージングを用いたマウス皮膚への*in vitro* 薬物浸透評価

○宅見 信哉¹、見目 晃平²、宇野 明¹

¹小林製薬株式会社 中央研究所、²小林製薬株式会社 ヘルスケア事業部

In vitro Evaluation of drug penetration into the mouse skin using Raman imaging

○Shinya Takumi¹, Kohei Kemmoku², Akira Uno¹

¹Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd. Central R&D Laboratory, ²Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd. Research & Development Dept. Healthcare Division

【背景・目的】薬物の皮膚への浸透は、皮膚外用剤の作用性能を発揮する点で重要である。一般に、浸透性はマウス皮膚及びフランツ型拡散セルを用いて定量的に評価されているが、皮膚の深さ方向の解析や可視化ができない課題があった。近年では、ラマンイメージングの技術向上により、生体試料中からの薬物の検出及び可視化が可能となってきている。本研究では、水中油型（O/W）乳化製剤である皮膚外用薬の薬物の浸透性に関して、マウス皮膚を用いたラマンイメージングにより評価した。また、皮膚のバリア性に影響すると予想される保湿剤の添加率の及ぼす影響も合わせて評価した。

【方法】試料はO/W乳化製剤であり、保湿剤の添加率を0～20%と変化させ調整した。マウス背部皮膚に所定量の試料を塗布した後に作製した皮膚切片を、共焦点レーザーラマン顕微鏡にて観察し、薬物の検出及び可視化により浸透性を評価した

【結果・考察】ラマンイメージングにより、皮膚切片の浸透深さ方向における薬物の分布を可視化し、浸透性を評価することができた。また、保湿剤の添加率が異なると、薬物の浸透深さに違いが認められた。本研究により、皮膚外用剤における薬物の浸透性評価法において、ラマンイメージングの有用性が示唆され、保湿剤の添加率により薬物の浸透性に違いが生じることが認められた。

P1-32

インドメタシンの皮膚透過に及ぼすTween80/デカン/水系分子集合体の形態の影響

○桑島 京香、田口 博之、竹村 悠哉、橋崎 要、藤井 まき子

日本大学 薬学部

Effect of surfactant molecular aggregates on skin permeation of indomethacin

○Kyoka Kuwajima, Hiroyuki Taguchi, Yuya Takemura, Kaname Hashizaki, Makiko Fujii

School of Pharmacy, Nihon University

【目的】 Tween 80は、多様な形態の分子集合体を形成することが知られており、デカンと水を任意の割合で混合すると逆ミセル、ラメラ、ヘキサゴナル、キュービック、およびミセルを形成することが報告されている。しかし、分子集合体を経皮吸収型製剤の基剤として用いたとき、その形態の薬物皮膚透過への影響についてほとんど知られていない。そこで本研究では、インドメタシン（IM）含有Tween 80/デカン/水系分子集合体からのIMの皮膚透過を検討した。

【方法】 Tween 80にIMを加え室温で攪拌して溶解した後、水およびデカンをそれぞれ少量ずつ加え室温で均一に混合し、IM含有Tween 80/デカン/水系分子集合体を調製した。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。IMの濃度は、HPLCを用いて測定した。また、分子集合体の形態は、偏光顕微鏡および小角X線散乱測定により確認した。

【結果・考察】 Tween 80/デカン/水系分子集合体からの薬物皮膚透過は、分子集合体の形態に影響されることが示された。特にラメラ構造を有する分子集合体は、Tween 80溶液および水懸濁液と比べてIMの高い皮膚透過促進作用を有することが明らかになった。また、ラメラ構造をもたないものでも、皮膚適用後にラメラ構造に相転移するものであれば、高い皮膚透過性を示すこともわかった。これは、ラメラ構造に可溶化された薬物がバルク水相を介さずに直接皮膚に分配されるためであると考えられる。

P1-33

ペミロラストカリウムの多成分結晶化による水和物転移の抑制

○井出村 泰明、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治

東邦大学 薬学部

Reduced hydrate transition of pemirolast potassium by multicomponent crystallization

○Yasuaki Idemura, Masataka Ito, Hironori Suzuki, Shuji Noguchi

Toho University Faculty of Pharmacy

【目的】結晶形の転移は医薬品原薬の溶出速度や安定性に影響する場合があります、製造及び保管中は厳密に管理する必要がありコストがかかる。ペミロラストカリウム (PEM-K) は、25°C条件下で74.4%RHにおいて約30%の重量増加が観測され5水和相当の転移が起こる。本研究では、化学修飾せずに原薬の物性を改善できる多成分結晶に着目し、水和物転移の改善を図った。

【方法】PEM-Kとコフォーマーをそれぞれ精製水に溶解させ飽和溶液を調製した。これらを徐々に混合させ再結晶化させ、多成分結晶のスクリーニングを行った。コフォーマーは全て塩酸塩であり、カリウムとの塩交換により新規塩を生成することを期待して選択した。得られた結晶は粉末X線回折測定 (PXRD)、熱重量示差熱分析 (TG-DTA)、動的水蒸気吸着測定 (DVS)、単結晶X線構造解析により物性評価と組成決定を行った。

【結果・考察】PXRDとTG-DTAの結果、プロカイン (PRO)、ジフェンヒドラミン (DIP) との新規塩結晶の形成が示唆された。単結晶X線構造解析では、PEM-K、新規塩2種及び5水和物 (PEM-K-5hyd) の結晶構造を明らかにした。PEM-KとPEM-K-5hydの構造を比較するとPEM分子同士の重なり方が異なり、転移の際はPEM分子同士の配列が組替わると示唆された。新規塩のPEM-PRO、PEM-DIPはどちらもPEMのテトラゾール基のプロトンがコフォーマーの3級アミンに移動し、静電的相互作用によりモル比1:1の塩を形成していた。DVS測定の結果から、PEM-DIPは明確な水和物転移が観測されず、質量増加は95%RHにおいて0.04%と低かった。結晶構造から PEM-DIPはPEM分子同士の間にコフォーマーが存在することが確認され、PEM分子の組替わらず転移が起こらないと考えられる。

P1-34

生物学的同等性試験結果を活用した、*In silico*生理学的薬物動態モデリングアプローチによる経口固形製剤の溶出規格 (Clinically relevant specification (CRS)) の提案

○加藤 隆史¹、中川 弘司²、三日市 剛³、宮野 拓也³、安藤 秀一⁴、松本 宜明⁵

¹第一三共株式会社 製剤技術研究所、²第一三共ヨーロッパ GmbH Formulation Technology、

³第一三共株式会社 バイオマーカ推進部、⁴第一三共バイオテック株式会社、

⁵日本大学 薬学部 薬学研究科 臨床薬物動態学

Establishment of a clinically relevant specification for dissolution testing using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches

○Takafumi Kato¹, Hiroshi Nakagawa², Tsuyoshi Mikkaichi³, Takuya Miyano³, Shuichi Ando⁴, Yoshiaki Matsumoto⁵

¹Daiichi Sankyo Co., Ltd. Formulation Technology Research Laboratories, ²Daiichi Sankyo Europe GmbH Formulation Technology, ³Daiichi Sankyo Co., Ltd. Biomarker & Translational Research Department,

⁴Daiichi Sankyo Biotech Co., Ltd., ⁵Nihon University School of Pharmacy Laboratory of Clinical Pharmacokinetics

【目的】経口固形製剤の臨床試験 (生物学的同等性試験) 結果に基づき、*In silico*生理学的薬物動態 (PBPK) モデリング&シミュレーションを適用することで、溶出規格 (Clinically relevant specification (CRS)) を提案した。

【方法】臨床試験で経口投与された処方異なる3種製剤A～Cを評価に用いた。溶出試験法としてパドル法を適用した。溶出試験液及びパドル回転数の異なる条件にて溶出性を評価し、識別性の高い条件を探索した。GastroPlusTMを用いて*in silico* PBPKモデルの構築を行い、製剤A～Cの吸収性を予測することで、モデルの妥当性検証を行った。GastroPlusTMのPopulation Simulatorを用い、*in silico* bioequivalence (BE、生物学的同等性)シミュレーションを実施した。

【結果・考察】最初に、化合物の静注後及び製剤Aの経口投与後のPKデータを用い、*in silico* PBPKモデルを構築した。次に、溶出試験条件を探索し、識別性の高い試験条件を見出した。これら結果に基づき、溶出試験法及び*in silico* PBPKモデルを組み合わせ、製剤A～Cの吸収性を予測した。その結果、製剤A～Cの吸収予測結果は臨床試験結果を反映していたことから、構築した*in silico* PBPKモデルの妥当性が検証された。さらに、*In silico* BEシミュレーションにより製剤A～CのBE/non-BEが判定できたことから、本モデルの妥当性が支持された。最後に、30分時点の溶出率が75%を示す製剤 (仮想製剤) を用い、*in silico* BEシミュレーションを実施した結果、仮想製剤はBEと判定されることが確認された。本結果に基づき、CRSとして「30分間のQ値 (規定された有効成分の溶出率) は75%」を提案した。

P1-35

アルベンダゾールの共結晶調製による溶解性改善

○中村 祐子、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治

東邦大学 薬学部

Solubility improvement of albendazole by co-crystallization

○Yuko Nakamura, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi

Toho University Faculty of Pharmacy

【目的】駆虫薬であるアルベンダゾール (ABZ) は生物薬剤学システムではクラスIIに分類される。市販薬のエスカゾール錠は剤形が直径11.5 mm、厚さ6.5 mmと大きく、服薬コンプライアンス低下の可能性がある。本研究では化学修飾せずに原薬の物性改善が可能な共結晶化に注目し、ABZの溶解度を改善することを目的とした。

【方法】ABZと各co-formerをエタノールに溶解し再結晶法により共結晶化スクリーニングを行い、得られた試料の粉末X線解析 (PXRD) を行った。共結晶化が示唆された試料に関しては熱重量示差熱分析 (TG-DTA)、溶解度測定を行った。

【結果】スクリーニングの結果、シュウ酸 (OXA)、2,6-ジヒドロキシ安息香酸 (DHBA)、2,4,6-トリヒドロキシ安息香酸 (THBA)、パラクロロサリチル酸 (*p*CSA) をco-formerとして用いた場合に、ABZとの共結晶化が示唆された。さらに共結晶調製時の割合を検討した結果、1分子のABZに対してOXAが2分子、DHBAが2分子、THBAが2分子、*p*CSAが4分子、それぞれ結合して共結晶を形成していると考えられた。TG-DTAにより、これらの共結晶はABZ単体の2つの結晶形 (Form IとII) とは異なる融点を示した。これらco-formerは構造中にカルボキシ基を少なくとも1つ有しており、そのカルボキシ基がABZ構造中のイミダゾールおよびアミドと水素結合して共結晶を形成していると考えられる。溶出試験第1液に対するABZ単体のForm IおよびForm IIの2時間後における溶解度は、それぞれ311 $\mu\text{g/mL}$ 、456 $\mu\text{g/mL}$ であった。得られた各共結晶の溶解度はABZのForm Iに対してABZ-DHBAでは1.3倍、ABZ-THBAでは0.96倍と向上しなかったが、ABZ-OXAでは2.5倍、ABZ-*p*CSAで3.9倍と大きく改善した。

P1-36

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 (第2報)

○山口 真吾、水元 雅子、保坂 晶一、杉原 正久、徳永 雄二、横田 祥士

沢井製薬株式会社

Application to particle size monitoring by portable Raman spectrometer (2nd report)

○Shingo Yamaguchi, Masako Mizumoto, Shouichi Hosaka, Masahisa Sugihara, Yuji Tokunaga,

Shouji Yokota

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、溶出性・製剤均一性などの品質面のみならず、服用感にも影響を及ぼすことから粒子径のコントロールは重要であり、そのモニタリング方法の確立が望まれている。前回、微粒子の製造工程における“*At line*”での粒子径モニタリングを行うにあたり、Process Analytical Technology (PAT) ツールとして携帯型ラマン分光装置が有用であることを報告した。しかし、より詳細な検討を行うためには、粒子の粉体物性を考慮する必要があることから、今回は空隙率に着目し、粒子径に対するラマン強度の検量線に及ぼす影響を検討した。また、粒子径の異なる2種の乳糖粒子を用いて得られた検量線を評価した。

【方法】検量線作成用の粒子は、少量のタルクを添加した乳糖一水和物に対して5%ピプロメロース水溶液を噴霧することで調製した。経時的にサンプリングを行い、粒子径、空隙率およびラマン強度を測定し、検量線を作成した。検量線評価用の粒子は、市販品の造粒乳糖 (Dilactose[®] S) のほかに、少量のタルクを添加した乳糖一水和物に対してAquacoat[®] ECD30 / トリアセチン混合液を噴霧することで調製した。

【結果及び考察】ラマン強度に基づき粒子径をより精度よく予測する場合、粉体の空隙率を考慮する必要がある。今回用いた粒子については、実測値に対して比較的良好な予測値が得られており、“*At line*”における粒子径モニタリング方法として有用であることが示された。

P1-37

共結晶化によるイソソルビドの潮解性改善および吸湿機構の解析

○伊藤 雅隆¹、渡辺 竜也¹、鈴木 浩典¹、寺田 勝英²、野口 修治¹

¹東邦大薬、²高崎健康福祉大薬

Improvement of deliquescence of isosorbide by co-crystallization and analysis of moisture absorption mechanism

○Masataka Ito¹, Tatsuya Watanabe¹, Hironori Suzuki¹, Katsuhide Terada², Shuji Noguchi¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, ²Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

【目的】塩や共結晶などの多成分結晶は、医薬品原薬の物理化学的特性を改善させるための手段として用いられており、医薬品原薬の化学修飾を必要としない技術である。イソソルビド (ISO) は、25°Cにおける臨界相対湿度 (CRH) が48%RHと低く、多湿な環境では潮解する。本研究ではISOの潮解性改善を目的として、ISOとcoformerの共結晶を作製し、その物性評価を行った。また、共結晶の構造と吸湿の関係性について検討した。【方法】ISOと各種coformerを再結晶法により共結晶化スクリーニングを行い、得られた試料を粉末X線回折測定にて評価した。共結晶化が示唆された試料は、単結晶X線構造解析、動的水蒸気吸着測定 (DVS) による物性評価を行った。結晶面の割合は結晶構造表示ソフトウェアMercuryを用いてBFDH則から予測した。【結果・考察】共結晶化スクリーニングの結果、ピペラジン (PZ)、3,5-ジヒドロキシ安息香酸 (35DHBA)、ヒドロクロロチアジド (HCT)、没食子酸 (GA) をcoformerとして用いた場合にISOとの共結晶化が示唆された。単結晶X線構造解析より、各共結晶は、水素結合によって結合した1分子のISOと、それぞれ0.5、1、2、0.5分子のcoformerで構成される結晶であることが明らかとなった。DVS測定より、得られた共結晶の25°CにおけるCRHは、それぞれ56%、85%、69%、67%となり、ISO-HCT共結晶において最も潮解性が改善された。また、全ての結晶において、CRH未満の湿度で5%以下の吸湿が見られ、ISO-HCT、ISO-35DHBAが特に顕著であった。2つの共結晶構造に注目すると、ISO分子のヒドロキシ基が結晶表面に存在しており、吸湿には結晶表面の親水性官能基が影響することが示唆された。

P1-38

カニクイザル嗅上皮の初代細胞培養法の確立とそれを用いた薬物の取り込み評価

○杉本 崇至、平田 快洋、佐々木 恵太、安田 奈美、鳥飼 祐介、治田 俊志

株式会社新日本科学 TRカンパニー 研究部 応用生体機能研究室

Evaluation of drug uptake using primary cultured olfactory epithelial cells of cynomolgus monkeys

○Takanori Sugimoto, Yoshihiro Hirata, Keita Sasaki, Nami Yasuda, Yusuke Torikai, Shunji Haruta

Advanced Biofunctional Research Unit R&D Department TR Company Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

中枢神経系疾患を標的としたDDS研究の中で、血液脳関門を介さずに、鼻から脳へ薬物を直接送達するための技術 (N2B) が近年注目されている。本研究は、N2B製剤の送達部位の1つである嗅神経等に着目し、非ヒト霊長類の嗅上皮組織の初代細胞培養系を構築し、薬物の細胞内移行等の評価系を確立することを目的とする。

安楽死させたカニクイザルの鼻腔から嗅上皮組織を採取した。採取した組織は、培養液中で細断し、酵素処理により細胞を単離した。採取した嗅上皮細胞を、Poly-L-LysineまたはLaminin 511でコートした培養皿内で培養し、培養後約2週間で免疫染色を行ったところ、コロニーを形成した細胞は幹細胞マーカーであるSOX2およびNeuroD1に対し陽性であり、扁平状の細胞はCK14陽性を示した。また、両極性に伸展した細胞は、嗅神経マーカーであるOMPに対し陽性であった。これにより、カニクイザル嗅上皮組織を構成する主要な細胞を培養できる方法を確立できたと考える。さらに、輸送体を介した薬物の取り込みを評価するべく、分泌顆粒性モノアミントランスポーター (VMAT) の基質であるFFN511をOMP陽性細胞に暴露した。その結果、FFN511が同細胞内へ取り込まれること、且つVMAT阻害剤 (ReserpineやTetrabenazine) によって用量依存的なFFM511取込阻害効果も認められたことから、同細胞の同輸送担体による薬物の取り込み評価が可能になった。

以上の結果から、本研究で培養された嗅上皮初代培養細胞は、薬物取り込みや毒性評価においても有用なシステムとなり得ることが示唆された。

P1-39

エンドサイトーシス阻害剤を用いた細胞内在化メカニズム解析の最適化検討

○杉山 千晶¹、西井 恵¹、橋本 寛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大阪府立大学大学院 理学系研究科

Optimization of the Methods for Analyzing Intracellular Internalization Mechanisms by Using the Recognized Endocytosis Inhibitors

○Chiaki Sugiyama¹, Megumi Nishii¹, Hiro Hashimoto¹, Noriyasu Kamei¹, Ikuhiko Nakase², Mariko Takeda¹

¹Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, ²Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

細胞内への薬物導入効率を向上させるための経路として、エンドサイトーシスが広く利用されている。従って、各種キャリアの細胞内移行効率を評価するためには、エンドサイトーシス等の細胞内取込み機構を正確に解析する手法の確立が求められる。最近当研究室では、*in vitro*細胞取込み実験実施時の培地環境や、フローサイトメトリーあるいは共焦点レーザー顕微鏡観察前の細胞表面洗浄条件の選択が、解析結果に影響を及ぼすことを見出してきた。さらにこれら条件を正しく設定した上で、既知のエンドサイトーシス阻害剤を適用しても、特異的な細胞内取込み阻害効果は認められないことが明らかになった。そこで本研究では、各種エンドサイトーシス阻害剤が各経路を特異的に抑制可能な至適濃度を検証するとともに、より優れた特異的なエンドサイトーシス阻害剤を探索することを目的とした。

各エンドサイトーシスマーカー分子 (FD-70、トランスフェリン (Tf)、および、コレラトキシンB (CTB)) に対する既知エンドサイトーシス阻害剤の適用濃度依存的な影響を評価した結果、低濃度のEIPAおよびCytochalasin D適用下でマクロピノサイトーシスの特異的な阻害効果が認められた。それに対し、他の阻害剤はマーカー分子の取込みを全く変化させない、あるいは、高濃度適用下で細胞生存性を低下させる傾向が認められた。一方、非標識ホロ型Tf存在下において、Alexa488標識Tfの細胞内取込みが濃度依存的に抑制されたことから、非標識リガンドを使用することにより受容体特異的にエンドサイトーシス経路を抑制できることが示唆された。

P1-40

中分子ペプチドによる新規肥満治療法の開発：鼻腔内投与後の脳移行性に対するペプチドの安定性の影響

○田中 晶子¹、高山 健太郎^{2,5}、勝見 英正³、山本 昌³、井上 大輔⁴、林 良雄⁵、古林 呂之¹、坂根 稔康¹

¹神戸薬科大学 製剤学研究室、²京都薬科大学 衛生化学分野、³京都薬科大学 薬剤学分野、⁴立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室、⁵東京薬科大学 薬品化学教室

The development of a new therapy for obesity using the middle-size peptide: The effect of the stability of the peptide on the brain distribution following its nasal application

○Akiko Tanaka¹, Kentaro Takayama^{2,5}, Hidemasa Katsumi³, Akira Yamamoto³, Daisuke Inoue⁴, Yoshio Hayashi⁵, Tomoyuki Furubayashi¹, Toshiyasu Sakane¹

¹Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University, ²Department of Environmental Biochemistry, Kyoto Pharmaceutical University, ³Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, ⁴Department of Pharmacy, Ritsumeikan University, ⁵Department of Medicinal Chemistry, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】Neuromedin U は FM4 受容体に対する内因性リガンドであり、脳内 FM4 受容体と結合することにより、摂食行動やエネルギー代謝調節に関与する。CPN は FM4 の選択的アゴニスト活性を示す中分子ペプチドであり、肥満治療薬への応用が可能である。そこで、本研究では、CPN の脳への送達を実現するために鼻腔内投与に着目し、生体内安定性が異なる 2 種類の CPNs (CPN-116, CPN-219) を鼻腔内投与した後の体内動態、脳移行性および薬理効果の相違を検証した。**【方法】***in vivo* 吸収性: CPNs をラットに鼻腔内投与、静脈内投与し、その後の血漿中濃度を測定した。*in vivo* 脳移行性: CPNs をマウスに鼻腔内投与、静脈内投与し、5 分後に採血を行うとともに脳を採取した。採取した脳組織を嗅球、前脳、後脳に 3 分割し、CPNs 濃度を測定した。さらに、中枢作用の指標として、血漿中コルチコステロン (CCS) 濃度を測定した。**薬理効果:** CPNs をマウスに鼻腔内投与、静脈内投与し、体重を経日的に測定した。CPNs 及び CCS の定量には LC/MS を用いた。

【結果】いずれの CPN においても、静脈内投与群と比較して、鼻腔内投与群は脳内濃度は高く、体重増加は投与量に依存して有意に抑制された。また、中枢作用のマーカーである血漿中 CCS 濃度も高かったことから、CPNs の脳内送達に対する鼻腔内投与の有用性が示された。さらに、生体内安定性が良好な CPN-219 は、CPN-116 と比較して脳移行性および体重増加抑制効果共に優位であり、鼻腔内投与による脳内送達に対して、薬物の脳内安定性も重要であることが明らかとなった。

P1-41

セリン修飾高分子キャリアを用いた腎臓標的型DDS開発と一酸化窒素デリバリーへの応用

○安岡 慎太郎、勝見 英正、高島 梨恵、松浦 悟、森下 将輝、山本 昌

京都薬科大学 薬剤学分野

Kidney-targeted drug delivery system using L-serine modified macromolecular carrier and its application in nitric oxide delivery

○Shintaro Yasuoka, Hidemasa Katsumi, Rie Takashima, Satoru Matsuura, Masaki Morishita, Akira Yamamoto

Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University

【目的】我々はこれまでに、セリン修飾により高分子キャリアの腎臓特異的ターゲティングが可能であることを報告した。(PNAS, 115: 10511 (2018))。そこで本研究では、セリン修飾を用いた腎臓ターゲティング技術の確立及び汎用化を目指して、セリン修飾PAMAM dendrimer (Ser-PAMAM) の腎臓集積機構ならびに繰り返し投与後の体内動態、安全性について評価した。さらに、NOによる腎臓虚血再灌流障害の効率的抑制法の開発を目指して、NOを放出するニトロソチオール (SNO) をSer-PAMAMに結合させた腎臓標的型NO供与体 (Ser-PAMAM-SNO) を開発し、腎臓虚血再灌流障害の抑制を試みた。

【方法】Ser-PAMAM 及びSer-PAMAM-SNOの合成：Ser-PAMAMはHBTU-HOBt 法により合成した。Ser-PAMAM-SNOはSer-PAMAMへ導入したSH基にNaNO₂を反応させることで合成した。Ser-PAMAMの体内動態：¹¹¹InまたはFITC標識体を用いて評価した。腎臓虚血再灌流障害：障害モデルは、腎臓動脈の血流をクレンメで遮断・再開することにより作製した。

【結果・考察】静脈内投与後のSer-PAMAMは急速かつ選択的に腎臓へ集積した。またSer-PAMAMは慢性腎不全などの腎疾患の発症部位である近位尿管へ選択的に集積することが示された。細胞への取り込みには、主にカベオラ介在性エンドサイトーシスまたはマクロピノサイトーシスが寄与することを明らかにした。さらに、繰り返し投与はセリン修飾高分子の腎臓移行性に影響せず、繰り返し投与による急性腎毒性も観察されなかった。虚血再灌流による血漿中クレアチニン及びBUN濃度の上昇は、Ser-PAMAM-SNOの静脈内投与により顕著に抑制された。

P1-42

粘液透過性PEG修飾リポソームを用いた経肺吸収剤の開発

○小林 由果、田原 耕平

岐阜薬科大学 製剤学研究室

Development of mucus penetrating PEG modified liposome for pulmonary administration to improve drug bioavailability

○Yuka Kobayashi, Kohei Tahara

Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University

【目的】ペプチド性医薬など消化管からは吸収されにくい高分子薬物のキャリアとしてリポソームを利用し、これを経肺投与製剤にすることで、血中移行性や薬理効果が向上することを報告している。また、リポソームの表面特性は肺内滞留性に影響を及ぼすことを明らかにしている。本研究では、ポリエチレングリコール (PEG) を高密度に修飾したリポソームを経肺吸収へ応用することを試みた。高密度PEG修飾ナノ粒子は粘液透過性を示すことが知られており、経肺投与リポソームによる肺胞から全身への薬物吸収効果を最大化することを目指した。【方法】モデル水溶性高分子薬物として分子量が約4000のFITCデキストラン (FD-4) とペプチド薬物のエルカトニンを使用した。リポソームは薄膜水和法により調製した。リポソームはマイクロスプレーヤーによりラットへ経気管投与し、経時的に血中濃度を測定した。【結果・考察】In vitro粘液層モデルを用いて、高密度PEG修飾リポソームの粘液透過性を確認した。FD-4封入リポソームを経肺投与した場合、高密度PEG修飾により血中移行量は増大した。FD-4の血中移行性はリポソームの脂質組成の影響を受けた。高密度PEG修飾により、リポソームの肺内滞留性は未修飾粒子と比較し向上した。エルカトニン封入高密度PEG修飾リポソームを経肺投与することにより、持続的な血中カルシウム濃度の低下が認められた。

P1-43

リポソームの拡散係数が*in vivo*リポフェクション効率におよぼす影響

○麓 伸太郎、胡 蝶、岡見 和哉、加藤 陸、佐伯 結衣、平井 真智子、
Jian Qing Peng、宮元 敬天、西田 孝洋

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

Diffusion coefficient of cationic liposomes affects *in vivo* transfection efficiency of lipoplexes

○Shintaro Fumoto, Die Hu, Kazuya Okami, Riku Kato, Yui Saeki, Machiko Hirai, Jian Qing Peng, Hiroataka Miyamoto, Koyo Nishida
Grad. Sch. Biomed. Sci, Nagasaki Univ.

【目的】遺伝子治療の確立のために、効率的かつ安全な非ウイルスベクターの開発が望まれる。代表的な非ウイルスベクターであるカチオン性リポソーム・プラスミドDNA複合体（リポプレックス）を静脈内に投与した場合、肺において高い遺伝子発現が得られる。本研究ではリポプレックスの物理化学的因子に着目し、リポプレックス調製時の温度およびリポソームの粒子径が肺での遺伝子発現におよぼす影響を解析した。その結果よりリポソームの拡散係数と遺伝子発現の間に相関があることを見出したので報告する。

【方法】カチオン性リポソームとしてDOTAP/コレステロール（モル比1:1）を用いた。リポソームは薄膜水和法（5%グルコース）にて調製し、エクストルーダー（ポアサイズ100、200または400 nm）で整粒した。カチオン性リポソームにプラスミドDNAを電荷比2.3で混合し、0、25、37、60℃で30分インキュベートすることでリポプレックスを調製した。リポプレックスをマウス静脈内に投与し、6時間後の肺における遺伝子発現を評価した。【結果・考察】リポプレックス調製時の温度と肺における遺伝子発現は負の相関を示した。一方、リポソームのエクストルーダー径と肺における遺伝子発現は正の相関を示した。アインシュタイン・ストークス式に従い、溶媒の粘度、粒子径、絶対温度の値からリポソームの拡散係数を算出したところ、拡散係数の平方根の逆数と肺における遺伝子発現が高い相関を示した。このことから、リポプレックス調製時のリポソームのブラウン運動がリポプレックスの形成に影響を及ぼし、肺での遺伝子発現が変化するものと考察した。

P1-44

がんセラノスティクスを目的としたCO₂産生リポソームに関する基礎的検討

○濱野 展人、庄子 雅人、根岸 洋一

東京薬科大学 薬学部 薬物送達学教室

Development of CO₂ generating liposomes for cancer theranostics

○Nobuhito Hamano, Masato Syoji, Yoichi Negishi

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】セラノスティクスとは、治療と診断が一体化したシステムであり、近年がん病巣を診断しつつ治療を行なう事が出来る次世代型高精度医療システムになり得ると期待されている。本研究では、臨床において診断や治療で既に用いられている超音波と加温によりCO₂が発生する炭酸水素アンモニウム（ABC）を含んだリポソームを組み合わせることでがんのセラノスティクスの構築を目指す。今回、ABCを含んだリポソーム作製に関する基礎的条件（リン脂質及びPEG脂質含有率の最適化）及びがん組織への集積性について行った結果を報告する。

【実験方法】リン脂質、コレステロール、PEG脂質を溶解したエタノール溶液とABCをマイクロ流体技術によって混合することでリポソームを作製した。マイクロ流体技術を用いた装置として、NanoAssemblr™（Precision Nanosystems International Inc.）を用いた。相転移温度が異なるリン脂質及びDSPE-PEG2K-OMeの含有量を変更することで粒子径の制御を試みた。またがん組織への移行性を評価するため、担がんモデルマウスにリポソームを投与し、がん組織への集積性を検討した。

【結果・考察】相転移温度が低いリン脂質を用いること、DSPE-PEG2K-OMe含有量を増やすことで、より粒子径が小さくなることが明らかとなった。粒子径がおおよそ90 nmのABC含有リポソームを担がんモデルマウスに投与したところ、投与24時間後にがん組織への集積が確認された。現在、透過電子顕微鏡（TEM）による詳細な粒子の観察及び加温によるCO₂の産生に伴う超音波応答性について検討を行なっている。

P1-45

水素添加レシチンと単一鎖長ポリオキシエチレン系非イオン界面活性剤混合系によるリポソームの創製

○矢田 詩歩¹、王 珊¹、橋本 悟²、鈴木 敏幸²、吉村 倫一¹

¹奈良女子大学 研究院、²ニッコールグループ(株) コスモステクニカルセンター

Development of Liposome by Mixed System of Hydrogenated Lecithin and Homogeneous Polyoxyethylene Type Nonionic Surfactants

○Shiho Yada¹, Shan Wang¹, Satoru Hashimoto², Toshiyuki Suzuki², Tomokazu Yoshimura¹

¹Nara Women's University, ²NIKKOL GROUP Cosmos Technical Center Co., Ltd.

生体膜の主要成分であるリン脂質からつくられるリポソームは、内部に薬物やタンパク質を封入できることから、薬物送達システムや化粧品などの分野で用いられている。リポソームの安定性や性能の向上を目指して、さまざまな高分子化リポソームが開発されているが、界面活性剤を複合化させたリポソームの研究は少ない。本研究では、水素添加レシチンと単一鎖長ポリオキシエチレン (EO) 系非イオン界面活性剤の混合系によるリポソームを調製し、その構造と物性について検討した。リポソームは、10 mmol dm⁻³の水素添加レシチンと0～100 mmol dm⁻³の単一鎖長EO系界面活性剤の混合系に対して、薄膜法および超音波処理法を用いて調製した。構造は、動的光散乱、X線小角散乱(SAXS)、低温透過型電子顕微鏡(cryo-TEM)などの測定により調べた。水素添加レシチン単独ではcryo-TEMの観察よりリポソームの形成を確認できた。非イオン界面活性剤(C₁₂EO₅)を5 mmol dm⁻³添加したときのSAXSプロファイルは、単独系と比べてほとんど変わらないものの、10 mmol dm⁻³添加では、 $q = 0.93, 1.8 \text{ nm}^{-1}$ に2次のピークが見られ、さらに50、100 mmol dm⁻³添加すると、 $q = 0.8 \sim 1.0 \text{ nm}^{-1}$ に2つのピークと $q = 1.9 \text{ nm}^{-1}$ に1つのピークが検出された。これより、リポソームの構造がEO系界面活性剤の添加によって変化していることが考えられる。

P1-46

Ubiquinol-10のイオン性エステル型プロドラッグ化によるUbiquinone-10光毒性の克服およびヒト表皮角化細胞を用いた送達性の評価

○牛島 望、瀬戸口 修一、後藤 将太郎、山川 博文、渡瀬 大輔、古賀 允久、高田 二郎

福岡大学 薬学部

Ester Type Prodrug Strategy of Ubiquinol-10 with Ionic Promoieties Could Avoid Phototoxicity of Ubiquinone-10 and Deliver Its Parent Form to Human Epidermal Keratinocyte

○Nozomi Ushijima, Shuichi Setoguchi, Shotaro Goto, Hirofumi Yamakawa, Daisuke Watase, Mitsuhisa Koga, Jiro Takata

Fukuoka University

【背景】Ubiquinol-10 (UqH)はUbiquinone-10 (Uq, CoQ₁₀)の還元体で強い抗老化、抗酸化作用を有する。UqHは酸化に不安定で直接の使用が制限され、Uqの外用は光毒性が懸念される。我々はUqHのエステル誘導体化により酸化安定性を獲得し、ラット経口投与後UqHプロドラッグとして機能することを明らかにした。本報告では、UqH誘導体の溶液中での光毒性及びヒト表皮角化細胞株(HaCaT)への送達性を評価した。

【方法】UqH誘導体:UqH 1,4-bis-*N,N*-dimethylglycinate HCl(UqH-DMG)及びUqH hemi-succinate(UqH-SUC)は合成して使用。光毒性:被験化合物含有リン酸緩衝液に人工太陽光またはUVA/UVBを照射後、一重項酸素及びスーパーオキシド測定。送達性:HaCaTに被験化合物を添加後、細胞内薬物量をLC-MS/MS測定。

【結果・考察】Uqは人工太陽光とUVA/UVB照射いずれも高レベルの一重項酸素とスーパーオキシドを生成したが、UqH誘導体はほとんど生成しなかった。HaCaT中のUq及びUqH量はUq、UqH-DMG、UqH-SUC添加でいずれも経時的に増加し、Uq添加と比較しUqH-DMGは同程度、UqH-SUCは速やかに高く送達した。エステル量を含めた総取り込み量AUC_{0→48h (total)}はUq、UqH-DMG、UqH-SUC添加でそれぞれ24.1, 82.3, 166.0 (nmol/mg・h)であった。UqHイオン性エステル誘導体は光毒性が少なく外用可能なUqH送達剤として期待できる。

P1-47

Ubiquinol-10のイオン性エステル誘導体化による光安定性向上と水性製剤化検討

○境 理那、瀬戸口 修一、後藤 将太郎、山川 博文、渡瀬 大輔、古賀 允久、
高田 二郎
福岡大薬

Esterified Derivatives of Ubiquinol-10 with Ionic Promoieties Could Enhance Photostability of Coenzyme Q₁₀ and Form Injectable Aqueous Solution

○Rina Sakai, Shuichi Setoguchi, Shotaro Goto, Hirofumi Yamakawa, Daisuke Watase,
Mitsuhisa Koga, Jiro Takata

Fukuoka University, Faculty of Pharmaceutical Sciences

【背景】Ubiquinol-10 (UqH)はUbiquinone-10 (Uq, CoQ₁₀)の還元体で、体内での主要な分布型でレドックスバランス制御の活性体である。UqHとUqは光不安定、水難溶性、UqHは易酸化性であり、製剤化はこれら物理化学的不安定性に強く制限される。我々はUqHエステル誘導体が酸化に安定で、経口投与後にUqHプロドラッグとして機能することを明らかにした。本報告では、UqHエステル誘導体の光安定性を評価し、臨床応用可能な水性製剤化を企図し、水性投与液調製後ラット静脈内投与における血漿動態を調べた。

【方法】UqH誘導体:UqH 4-mono-*N,N*-dimethylglycinate HCl (UqH-4-DMG)、UqH 1,4-bis-hemisuccinate (UqH-SUC)は合成後使用。光安定性:被検化合物の希薄エタノール溶液に人工太陽光又は単色光を照射し、残存濃度をLC-MS/MS測定。溶液調製:UqH-DMGはクエン酸緩衝液でpH調整、Tween80可溶化。UqH-SUCはメグルミン混合溶解後、凍結乾燥。血漿動態:雄性SDラットに静脈内投与後、経時的に採血し、LC-MS/MS測定。

【結果・考察】UqHのエステル誘導体化によりUq及びUqHよりも高い光安定性が得られることが明らかとなった。UqH-4-DMG及びUqH-SUCは無色澄明な水性溶液を得ることができ、ラット静脈内投与後、UqHレベルは速やかに高くなった。UqH誘導体化により光安定性向上、水性製剤化による静脈内投与が可能となった。UqHエステル誘導体は遮光管理を必要としない様々な剤形への応用が期待できる。

P1-48

皮膚適用を企図するフィロヒドロキノン(活性型ビタミンK1)エステル誘導体の光安定性と皮膚送達性の評価

○後藤 将太郎、瀬戸口 修一、渡瀬 大輔、寺田 一樹、山川 博文、土岐 衣梨奈、
古賀 允久、松永 和久、加留部 善晴、高田 二郎
福岡大学 薬学部

Evaluation of photostability and skin deliverability of ester derivatives of the active form of Vitamin K1 for skin application

○Shotaro Goto, Shuichi Setoguchi, Daisuke Watase, Kazuki Terada, Hirofumi Yamakawa,
Erina Toki, Mitsuhisa Koga, Kazuhisa Matsunaga, Yoshiharu Karube, Jiro Takata

Fukuoka University Faculty of Pharmaceutical Sciences

【背景】ビタミンK1であるフィロキノン(PK)の局所適用は、EGFR阻害剤が誘発する皮膚障害の予防、レーザー治療後の紫斑色素沈着の抑制、創傷治癒促進等への皮膚適用が期待されている。しかし、PKの皮膚適用は、光化学反応に関連する感作性のため、ヨーロッパでは制限されている。PKの活性体はフィロヒドロキノン(PKH)であるが、臨床にはキノン型PKが用いられている。本研究では、皮膚送達剤に適したPKH誘導体の開発を目的に、PKH誘導体の光分解性、光毒性、表皮角化細胞へのPKHの送達性を評価した。

【方法】光分解性:試料溶液に、人工太陽光灯または多波長分光照射機を用いて照射し、照射後の試料濃度をLC-MS/MSで測定した。光毒性:ヒト表皮角化細胞株(HaCaT)に試料を添加し、UVAを照射した。照射直後の細胞内ROS量および照射24時間後の細胞生存率を測定した。PKH送達性:HaCaTに試料を添加し、一定時間後に細胞を回収・抽出処理した。PKHが翻訳後修飾の補因子として働くことと化学量論的に生成されるPKエポキシド(PKO)をLC-MS/MSで測定し、PKH送達性の指標とした。

【結果】PKH誘導体は、人工太陽光照射に対してPKよりも高い光安定性を示した。またPKは279-435 nmの光で分解されたが、PKH誘導体は、341 nm以上の光では分解しなかった。光照射後の細胞内ROS量および生存率はPKH誘導体では変化は見られなかったが、PKでは濃度依存的に細胞内ROS量が増加し、相関的に生存率も減少した。さらに、PKH誘導体はPKと同等以上にHaCaTへPKHを送達した。

【考察】PKH誘導体は、特別な遮光管理を必要とせず、PKよりも安全にPKHを皮膚へ効率的に送達できる皮膚送達剤として期待できる。

P1-49

中空型マイクロニードルを用いた薬液の皮内投与

福原 明華¹、○橋本 美優¹、茂木 俊作¹、二木 美香¹、新津 貴利²、東城 武彦²、
板倉 祥子¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次^{1,3}

¹城西大学 薬学部、²花王株式会社 加工・プロセス開発研究所、³城西国際大学

Subcutaneous drug injection with a hollow microneedle

Asuka Fukuhara¹, ○Miyu Hashimoto¹, Shunsaku Motegi¹, Mika Futaki¹, Takatoshi Niitsu²,
Takehiko Tojo², Shoko Itakura¹, Hiroaki Todo¹, Kenji Sugibayashi^{1,3}

¹Fac. Pharm. and Pharm. Sci. Josai Univ., ²Processing Development Research Lab., Kao Corp.,
³Josai International Univ.

【目的】中空型マイクロニードル (hMN) は高用量の溶液を皮内へ投与可能であることから薬物の自己投与デバイスとして注目を集めている。一方で、注射針を用いた皮下注射と比較して、hMNを確実に皮膚に穿刺し、薬液を規定量投与することは非常に難しい。そのため、確実な投与を可能とするhMNの形状や装着用具 (アプリケーション) の開発に関する研究が盛んに行われている。hMNが広く簡便に利用されるためには、アプリケーションなどのデバイスがなくても、人の手で確実に穿投与できることが重要である。そこで、本研究では薬液投与成功率に及ぼす穿刺条件 (穿刺部位の皮膚硬度、穿刺速度や穿刺荷重) について調査した。

【方法】hMNは花王株式会社より提供された。穿刺・注入試験：穿刺速度、皮膚硬度、穿刺荷重およびhMNの先端形状を変えて、ブタ耳介皮膚およびヒト摘出皮膚に薬液を投与し、その成功率を調べた。なお、薬液投与量は60 μ Lとし、各条件で10回試験を行い、成功率を算出した。穿刺深度および皮膚中の薬物量の測定：投与部位の皮膚凍結切片を作成し、穿刺深度を求めた。また、穿刺・注入後の皮膚を水平に厚さ50 μ mずつ切り取りそれぞれエタノールで抽出し、皮膚中薬物量を定量し、薬物の各深度濃度評価を行った。

【結果・考察】穿刺・注入試験の結果より、皮膚硬度がhMNの穿刺深度や投与成功率に影響していることが明らかとなった。また、hMNの形状を変化することで投与成功率は高まり、アプリケーションがなくても確実な薬物投与が可能であった。以上の結果より、確実な投与を可能とするためには、皮膚硬度およびhMNの形状が重要な因子であることがわかった。

P1-50

コレステロール修飾スチレンマレイン酸コポリマー-アムホテリシンBミセル製剤の評価

○番匠谷 研吾¹、山本 繁史¹、中村 徹也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

Evaluation of cholesterol-modified styrene maleic acid copolymer-amphotericin B micellar formulation

○Kengo Banshoya¹, Shigechika Yamamoto¹, Tetsuya Nakamura¹, Tetsuro Tanaka¹,
Yoshiharu Kaneo¹, Hiroshi Maeda²

¹Fukuyama University, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, ²BioDynamics 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) を用いたミセル (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、cholesterol修飾SMA (Cho-SMA) とAmBのミセル製剤 (Cho-SMA/AmB) を作製し評価した。

【方法】CholesterolとSMA anhydrideを反応させてCho-SMAを合成し、Cho-SMAとAmBを用いてCho-SMA/AmBを調製した。AmB含量はHPLCで測定し、粒子は透過電子顕微鏡、動的光散乱法及びX線回折法により測定した。安定性はバッファー中での析出の有無及びサイズ排除クロマトグラフィー (GPC) により評価した。血中滞留性はddYマウスを用いて検討した。この他に、*S.cerevisiae*を用いた*in vitro*薬効、ddYマウス赤血球を用いた*in vitro*毒性 (溶血性) について検討した。

【結果・考察】Cho-SMA/AmBのAmB含量は約25%、粒子は約20 nmの球形であり、ミセル内のAmBは非晶質構造と推測された。Fungizoneはバッファー中では析出したが、Cho-SMA/AmBは析出しなかった。GPCによる測定から、Cho-SMA/AmBはSMA/AmBと比べてバッファー中において比較的安定に存在することが明らかとなった。血中滞留性はFungizoneと比較して顕著に高かった。*in vitro*薬効はFungizoneと同等であり、*in vitro*毒性はFungizoneの約1/3倍であった。アルブミン共存時は、Cho-SMA/AmBの薬効に変化はなく、毒性が約1/5まで更に低下した。以上より、cholesterolとSMAを用いたAmB製剤は、真菌選択性の高い製剤になり得ることが期待される。

P1-51

Polyethylene glycol monostearateを用いたCoenzyme Q10ミセル製剤の評価

○保木本 友香、番匠谷 研吾、久保田 雅弥、木村 光、中村 徹也、田中 哲郎、
金尾 義治

福山大学 薬学部

Development of coenzyme Q10 micelle formulation using polyethylene glycol monostearate

○Yuka Hokimoto, Kengo Banshoya, Masaya Kubota, Hikaru Kimura, Tetsuya Nakamura,
Tetsuro Tanaka, Yoshiharu Kaneo

Fukuyama University, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

【目的】Coenzyme Q10 (CoQ10) は抗酸化作用を有する生体内分子であり、酸化ストレスに関連する疾患への応用が期待されている。しかしながら、CoQ10は難水溶性であり、経口投与での吸収性は非常に低い。そのため、可溶化による静脈内投与製剤の開発が待たれている。本研究ではCoQ10の可溶化を企図し、polyethylene glycol monostearate (stPEG) を用いたミセル (stPEG/CoQ10) を調製した。これらのミセルの物性や薬効等を検討し、注射剤としての有用性を評価した。

【方法】10、25、40、55、140のPEG繰り返し単位を持つ5種のstPEGを用い、ホットメルト法によりstPEG10 ~ 140/CoQ10を得た。これらのミセルについて、含量、粒子径、ゼータ電位、飽和溶解度を測定した。また、2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazylを用いて抗酸化能を測定した。更に、サイズ排除クロマトグラフィーによる粒子安定性、ddYマウスを用いた血中滞留性について検討した。最後に、Acetaminophen誘発急性肝炎モデルマウスに対する肝保護作用を、AST値、ALT値及び生存率により評価した。

【結果・考察】5種のstPEG/CoQ10のCoQ10含量は約15w/w%、粒子径は約15 ~ 60 nm、ゼータ電位は約-10 ~ -25 mVだった。飽和溶解度はstPEG25 ~ 140/CoQ10で顕著に改善された。これらのミセルはほぼ同等の抗酸化能を示し、また、水中でナノ粒子として安定に存在することが示された。これらのミセルの血中滞留性については、stPEG55/CoQ10が有意に高かった。stPEG55/CoQ10投与により、急性肝炎モデルマウスのAST値、ALT値及び生存率は、用量依存的に改善された。以上より、stPEG/CoQ10は、高い溶解性を備えた酸化ストレス治療剤となり得る。

P1-52

発表取り下げ

発表取り下げ

*In vitro*ラット内側血液網膜関門3次元スフェロイドモデルにおける密着結合・薬物輸送担体の機能

○赤沼 伸乙¹、山本 雄大²、久保 義行¹、細谷 健一¹

¹富山大学 学術研究部 薬学・和漢系、²富山大学大学院 医学薬学教育部(薬学)

Function of tight-junctions and drug transporters in *in vitro* inner blood-retinal barrier spheroids

○Shin-ichi Akanuma¹, Yudai Yamamoto², Yoshiyuki Kubo¹, Ken-ichi Hosoya¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Academic Assembly, University of Toyama, ²Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

内側血液網膜関門 (inner BRB) は、網膜毛細血管内皮細胞が形成する密着結合 (TJ) と本細胞に発現する輸送担体が機能することで、薬物の網膜への分布を制御している。一方、網膜毛細内皮細胞の単独培養では、これら機能の再現は十分ではないと知られている。本研究では、接触効果にて細胞間連絡が密であるスフェロイド培養にinner BRBを構成する3種の細胞を供し、inner BRB機能を再現した多細胞性スフェロイドの構築を試みた。

Inner BRBを構成するモデル細胞として網膜毛細血管内皮細胞株 (TR-iBRB2細胞)、網膜ペリサイト株 (TR-rPCT1細胞) およびミューラー細胞株 (TR-MUL5細胞) をアガロースゲルコートプレートに播種し、2日間共培養した結果、スフェロイドが形成された。免疫染色の結果、TR-MUL5細胞発現タンパク質由来のシグナルが中心を占め、TR-rPCT1細胞およびTR-iBRB2細胞それぞれに発現するタンパク質由来のシグナルは表面を覆うように検出された。従って、スフェロイド外部は血液側、その内部は網膜側の構造を反映していると考えられた。本スフェロイドにおけるTJマーカー化合物の透過は、TR-iBRB2細胞非共存下にて作成したスフェロイドと比して有意に低下した。さらに、スフェロイド内へのABC輸送担体であるP-糖タンパク質、ABCG2およびABCC4の蛍光基質取り込みは、各輸送担体阻害剤共存下において有意に上昇した。以上から、本スフェロイドにてTJおよびABC輸送担体が機能し、inner BRBが有する薬物の網膜移行制御機能は維持されていることが示唆された。

P1-55

トランスポーター介在薬物輸送機能を保持したラット単離網膜毛細血管単離法の確立

田嶋 孝亮¹、赤沼 伸乙²、吉田 有紀子¹、大石 雄基²、久保 義行²、井上 将彦²、
○細谷 健一²

¹富山大学大学院 医学薬学教育部(薬学)、²富山大学 学術研究部 薬学・和漢系

Isolation of fresh rat retinal capillaries retaining the function of ATP-binding cassette transporters

Kosuke Tajima¹, Shin-ichi Akanuma², Yukiko Yoshida¹, Yuki Ohishi², Yoshiyuki Kubo²,
Masahiko Inouye², ○Ken-ichi Hosoya²

¹Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Academic Assembly, University of Toyama

内側血液網膜関門(inner BRB)は網膜毛細血管を実体とする関門であり、非特異的な薬物移行を妨げている。Inner BRBと脳毛細血管を実体とする血液脳関門(BBB)は類似性があることは知られているものの、当研究室の*in vivo*輸送解析にてP-糖タンパク質(P-gp)の基質である一部の薬物について、その網膜移行性は脳移行性と比して高いことが示されている。この差異の要因に迫る上で、生体機能をより良く保持した*in vitro/ex vivo*解析ツールが有用である。これまでに、脳毛細血管を単離した*ex vivo*解析において、P-gpおよびその機能制御機構がより良く保持されていることが報告されている。本研究では、新たな*ex vivo* inner BRB解析系の確立を目的とし、新鮮網膜毛細血管単離と本毛細血管を用いたトランスポーター介在薬物輸送評価を行った。

単離ラット網膜をFicoll[®]密度勾配遠心法とナイロンメッシュ連続ろ過法に供することで、直径10 μmである毛細血管様の構造体が含まれる画分が得られた。免疫染色の結果、本毛細血管様構造体はGLUT1タンパク質陽性であったことから、確立した手法による網膜毛細血管の単離が示唆された。P-gpに加えABC排出輸送担体であるBCRPとMRP4の機能を、各蛍光基質の網膜毛細血管管腔への移行量を指標にイメージング解析を行った。その結果、各蛍光基質の移行性はそれぞれの輸送担体に対する阻害剤共存にて有意に低下した。以上から、本手法にて単離された網膜毛細血管にてP-gpなどの各種ABC薬物排出輸送担体機能が維持されていることが示唆された。

P1-56

粉末製剤投与後の鼻腔内溶出性を評価可能な*in vitro*溶出評価システムの開発

○井上 大輔、野原 悠加、菅野 清彦

立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室

Development of *in vitro* evaluation system on drug dissolution from powder formulations incorporating nasal physiological circumstance

○Daisuke Inoue, Yuuka Nohara, Kiyohiko Sugano

College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

【目的】経鼻投与製剤の開発においては、投与量の確保及び鼻腔内滞留性の改善を指向した粉末製剤化が検討される。粉末製剤では、製剤が鼻粘液中で溶解し、溶解した薬物が鼻粘膜透過する。従って、粉末製剤の経鼻吸収性を評価するためには、鼻腔内滞留性及び鼻粘液溶出性、鼻粘膜透過性など様々な寄与因子を考慮する必要がある。本研究では、鼻腔内環境を考慮した粉末製剤の溶出性を評価できる*in vitro*システムの構築を試みた。

【方法】モデル薬物として antipyrine (ANP)、salicylic acid (SA)、sulfanilic acid (SNA)、norfloxacin (NFX)、acyclovir (ACV) を選択し、10%粉末製剤として種々検討した。*In vitro* 鼻腔内溶出性: チャンバー下層に人工鼻粘液500 μLを加え、上層に粉末製剤10 mgを噴霧し、経時的に下層溶液を採取することで鼻粘液に対する薬物溶出性を評価した。*粉末製剤投与後のin vitro*膜透過性: 単層培養したCalu-3細胞膜表面に人工鼻粘液5 μLを滴下後、粉末製剤0.1 mgを噴霧し、薬物膜透過性を評価した。*溶液投与後のin vitro*膜透過性: 0.1%薬物溶液10 μLを滴下後のCalu-3細胞膜透過性を評価した。

【結果・考察】鼻粘液中に粉末製剤を適用後、ANP、SA、SNAでは速やかに溶出し、各薬物の溶解度に応じた溶出速度が得られた。溶液投与後のCalu-3細胞膜透過性はSNA、NFX、ACVで低く、同程度の膜透過を示した一方で、粉末製剤ではNFX及びACVと比較してSNAで高かった。本結果から、鼻粘液溶出性及び膜透過性は薬物の物理化学的性質から推定可能と考えられた。また、構築した*in vitro*評価法により鼻粘液溶出性を評価でき、粉末製剤投与後の経鼻吸収性を詳細に解析できる可能性が示された。

P1-57

経口製剤投与後のヒト吸収動態予測のための溶出試験法の検討

○堀内 健佑、妹尾 遼太郎、山下 真希、松浦 聡予

塩野義製薬株式会社 CMC研究本部 製剤研究所

Study of dissolution testing method to predict oral absorption behavior in human

○Kensuke Horiuchi, Ryotaro Senoo, Maki Yamashita, Satoyo Matsuura

Formulation R&D laboratory, CMC R&D division, Shionogi & Co., Ltd.

【目的】経口製剤の開発において、*in vitro*試験データに基づく薬物の経口吸収挙動予測は、生体における製剤のパフォーマンスを考察する上で重要な役割を担っている。我々は、*in vitro*溶出試験で汎用されているパドル法を用いて、ヒト消化管内における製剤の溶出性を予測可能な溶出試験条件を検討している。パドル法で汎用されている回転数は50～75 rpmであるのに対し、ヒト消化管内の攪拌力を再現する回転数は50 rpmより低いとされている。そこで本検討では、種々の市販製剤を用い、低攪拌での正確な溶出試験を可能にする方法を検討した。

【方法】溶出試験は、パドル回転数30 rpm、試験液FaSSiF pH6.5 900 mLで行った。溶出試験条件の妥当性は、得られた溶出性をGastroPlus™に入力し、製剤経口投与後のヒト血漿中濃度推移を予測することで評価した。なお、予測精度の指標には、|%PE|を用いた。

【結果、考察】各モデル製剤の溶出試験中に、不溶物のマウントを確認し、溶出試験結果も溶出性が低くかつバラツキが大きかった。そこで、溶出不良及びバラツキの原因がマウント形成であると推察し、マウント形成を防止する新規アクセサリを開発した。新規アクセサリを用いることで、低攪拌条件においてもマウントは形成されず、溶出性のバラツキも小さかった。新規アクセサリを用いて取得した溶出性を用いて予測した血漿中濃度推移は、実測値との|%PE|が20%以下であった。これより、本検討で開発した新規アクセサリを用いた溶出試験法は、ヒト消化管内における製剤の溶出挙動を考察する上で有用な方法になると考える。

P1-58

ヒト経口医薬品の消化管の膜透過性の分類

加藤 基浩

無所属

Clasification for intestinal permeability of oral drugs based on clinical studies

Motohiro Kato

independent

【目的】ヒト同等性試験の実施を減らすためのガイドライン「Biopharmaceutics Classification System BCSに基づくバイオ ウェーバー (ICH-M9)」が、ステップ4となった。このガイドラインでは、85%以上の吸収率(Fa)を高膜透過性の判断としている。ガイドラインに記載されている方法で膜透過性を評価した場合、最近の薬物はどのように分類されるかについて検討を行った。

【方法】2010年から2016年までに新規医薬品として承認された経口剤119薬物についてインタビューフォームおよび申請概要書を調査し、ヒトにおける標識体投与後の尿中排泄、糞中排泄、糞中放射能の未変化体存在比、バイオアベイラビリティ、全身クリアランスの情報を得た。

【結果・考察】尿中への放射能の排泄は、93薬物で実施されており、85%以上の排泄があった薬物は、8.6%であった。放射能の尿中排泄率は、分子量の増加により減少し、300以上の分子量で顕著に減少した。Fは56薬物で求められており、85%以上の薬物は10.7%であった。糞中排泄は85薬物で行われており、放射能の存在様式が検討されているものは、45薬物であった。糞中未変化体を未吸収量として求めたFaが85%以上であった薬物は、44%であった。FからFaと小腸アベイラビリティの積(FaFg)を求めた結果、計算に用いる肝血流速速度により、FaFgが影響され、高クリアランス薬物には不適切と考えられた。Faが85%以上であっても尿に排泄されないことから、糞中排泄と糞中代謝物プロファイルの検討が必要であることが明らかになった。

P1-59

吸収促進剤を含有した粉末経鼻製剤のサルにおける吸収性検討： 吸収促進剤の添加によって高まる応用可能性

○佐多 真由美、久野 彰史、迫田 翔悟、鈴木 亮介、園田 陽、治田 俊志
株式会社新日本科学

Pharmacokinetic Evaluation of Nasal Powder Formulations with Absorption Enhancers in Monkeys: Applicability of nasal drug delivery increased by absorption enhancers

○Mayumi Sata, Akifumi Kyuno, Shogo Sakoda, Ryosuke Suzuki, Yo Sonoda, Shunji Haruta
Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

薬物の鼻粘膜吸収は速やかで肝初回通過を回避できるため、全身作用を期待した経鼻吸収用製品が数多く市販化されている。最近では、n-Dodecyl- β -D-maltoside (DDM) を吸収促進剤として配合したスマトリプタンやジアゼパムの経鼻吸収用製品も米国で承認され、鼻粘膜吸収性の向上を企図した新たな製剤設計アプローチによって、経鼻応用可能性が益々高まってきている。一方で、市販の経鼻吸収用製剤の多くは液剤をスプレー噴射し投与するものであるが、当社は粉末経鼻担体と経鼻投与デバイスからなる独自の経鼻投与基盤技術について研究開発を行っている。

本研究では、当社の経鼻投与基盤技術に吸収促進剤を適用して、その応用可能性を高めることを目的として、粉末経鼻担体と吸収促進剤を併用することによる吸収性に対する効果を評価した。モデル薬物に、胃腸管で分解されやすく鼻粘膜からの吸収動態が血中濃度に影響しやすいLevodopaを選択し、吸収促進剤としてラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を用いて血中濃度推移を比較した結果、SLSの添加により速やかな吸収が認められ、さらに粉末経鼻担体を併用することで、その効果は増強された。さらに、SLSに替えてDDMや1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocoline (DPPC) をそれぞれ添加した結果、DDMの添加では吸収性は向上するものの、吸収速度の増加効果はSLSの方が高いこと、一方で、DPPCの添加では吸収性が抑制されることを確認した。以上の結果から、添加剤の特徴を踏まえ、粉末経鼻担体と併用することで、目的に応じた血中濃度推移を制御できる可能性が示唆された。

P1-60

Caco-2細胞におけるnicotinamide担体輸送系の解析

○山城 貴弘、難波 莉子、保嶋 智也、湯浅 博昭
名古屋市立大学大学院 薬学研究科 薬物動態制御学分野

Functional analysis of carrier-mediated nicotinamide transport system in Caco-2 cells

○Takahiro Yamashiro, Riko Namba, Tomoya Yasujima, Hiroaki Yuasa

Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

【目的】nicotinamideはビタミンB3に属する塩基性の水溶性ビタミンであり、経口医薬品としても用いられている。他の水溶性ビタミンと同様に、その腸管吸収には担体輸送が関与している可能性が考えられるが、情報は乏しく、不明なままである。そこで本研究では、Caco-2細胞（ヒト小腸上皮細胞モデル）を用い、nicotinamide輸送への担体輸送系の関与の可能性について検討した。

【方法】24 well plateで3日間培養された非極性化Caco-2細胞を用い、 $[^3\text{H}]$ nicotinamideの細胞内初期取込を評価した (37°C, 3 min, pH 7.4)。また、Transwellインサート上で21日間培養された極性化Caco-2細胞を用い、頂端膜側 (pH 5.5) 及び側底膜側 (pH 7.4) からの $[^3\text{H}]$ nicotinamideの細胞内初期取込を評価した (37°C, 3 min)。

【結果・考察】非極性化Caco-2細胞におけるnicotinamide取込は、著しい温度依存性及び飽和性を示し、担体輸送系の関与が示唆された。その飽和性輸送のミカエリス定数は0.172 μM であった。また、nicotinamide取込はpH及び Na^+ に非依存的であり、その担体輸送系は促進拡散型であることが示唆された。一方で、Cl⁻非存在下での若干の取込低下がみられ、Cl⁻の部分的な関与が示唆された。極性化Caco-2細胞を用いた検討では、頂端膜側及び側底膜側からの両方の取込に飽和性がみられ、このnicotinamide担体輸送系が両膜にある可能性が示唆された。促進拡散型とみられる機能特性から、この担体輸送系は、側底膜ではnicotinamideの細胞外排出に働くことができると考えられ、頂端膜で取込に働く同じ担体輸送系と連携して腸管でのnicotinamide吸収に働いている可能性が考えられる。

P1-61

Caco-2 細胞単層膜を用いた薬物の消化管吸収における BCRP の寄与の評価

○丸谷 穂乃花¹、河野 裕允³、寺田 圭佑²、根来 亮介²、藤田 卓也^{2,3}

¹立命館大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 薬学部、³立命館大学 R-GIRO

Assessment of impact of BCRP on intestinal absorption of drugs using Caco-2 cell monolayers

○Honoka Marutani¹, Yusuke Kono³, Keisuke Terada², Ryosuke Negoro², Takuya Fujita^{2,3}

¹Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ³Ritsumeikan-Global innovation Research Organization

【目的】医薬品候補化合物の消化管吸収性を予測する上で、ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの寄与を精度よく見積もることが重要である。P-glycoprotein (P-gp) と同様に breast cancer resistant protein (BCRP) は広い基質特異性を有していることから、薬物の消化管膜透過に及ぼす影響は無視できないと思われる。そこで本研究では、BCRP の基質薬物の Caco-2 細胞単層膜透過性を検討し、薬物の膜透過における BCRP の寄与を定量的に評価した。

【方法】Caco-2 細胞は TranswellTM 上で 19 日間培養し実験に供した。BCRP の基質薬物として SN-38、nitrofurantoin および sulfasalazine を用いて、吸収方向 (A-to-B) および排出方向 (B-to-A) の透過性を、BCRP 阻害剤である Ko134 存在・非存在下で検討した。得られた結果より、見かけの透過係数 (P_{app})、efflux ratio (ER)、および BCRP の寄与率を表す absorptive quotient (AQ) を算出した。

【結果・考察】SN-38 および nitrofurantoin、sulfasalazine の吸収方向の P_{app} 値は、それぞれ 0.86×10^{-6} cm/sec、 1.81×10^{-6} cm/sec、および 0.15×10^{-6} cm/sec であり、これまで我々の研究室で検討してきた他の化合物と比較して低かった。また、各薬物の ER 値はそれぞれ 33、8.2 および 77 であり、Ko134 存在下では吸収方向の透過性の増大と排泄方向の透過性の減少が認められ、得られた見かけの透過係数を用いて、SN-38 および nitrofurantoin、sulfasalazine の AQ 値を算出したところ、それぞれ 0.764、0.788、0.935 となった。これらの結果より、これら化合物の膜透過において BCRP が障壁として機能していることが示唆された。

P1-62

ALIに基づいた疎水性溶媒共存下での各種培養細胞における mucin の発現

○梅沢 遥、岸本 久直、田野 文音、宮崎 歌織、鷹野 遥、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

Expression of mucins in the cells cultured under the ALI-based condition using a hydrophobic solvent

○Haruka Umezawa, Hisanao Kishimoto, Ayane Tano, Kaori Miyazaki, Haruka Takano, Yoshiyuki Shirasaka, Katsuhisa Inoue
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【背景・目的】細胞表面を覆う粘液層は、タンパク質分解酵素や細菌の直接的な侵襲に対する防御機構を担っている。粘液層の主な構成成分は、無数の糖鎖修飾された糖タンパク質 mucin であるが、汎用される上皮系培養細胞における mucin 発現や粘液分泌能は低いため、生体内環境を反映し、粘液層を有する上皮細胞モデル系の構築は困難とされている。一方、気液界面培養法 (air-liquid interface, ALI) により培養した細胞では、通常の培養細胞と比較して、mucin の増加が報告されている。本研究では、粘液層を保持した上皮細胞モデルを構築するために、ALI に基づく疎水性溶媒を用いた新規培養法の確立を試みた。

【方法】ヒト消化管および肺由来の細胞株として、Caco-2、HT29 および Calu-3、NCI-H441 を選択した。ヒト mucin (MUC1、3A、13)、各種トランスポーターおよび代謝酵素の mRNA 発現量を real-time PCR 法により評価した。糖タンパク質量は糖鎖染色剤である alcian blue を用いて評価した。

【結果・考察】Caco-2 および Calu-3 細胞における各種 MUC 発現量は、通常の培養法と比較して、疎水性溶媒を用いた培養法 (ALI 改変培養法) において有意に増加した。また、HT29 細胞において ALI 改変培養法による糖タンパク質量の上昇傾向が認められた。さらに、Caco-2 細胞における CYP3A4、HT29 細胞における MDR1 の発現は、共に ALI 改変培養法で有意に増加した。以上より、ALI 改変培養法は生体内環境を反映した上皮モデルの構築に有用である可能性が示唆された。

P1-63

ネガマイシン誘導体TCP-112のリードスルー活性に及ぼすペプチドトランスポーターの影響

○苫米地 隆人¹、志村 可奈恵²、飯田 奏子²、濱田 圭佑³、岸本 久直^{1,2}、白坂 善之^{1,2}、田口 晃弘⁴、野水 基義³、林 良雄⁴、井上 勝央^{1,2}

¹東京薬科大学大学院 薬学研究科 薬物動態制御学教室、²東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室、

³東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室、⁴東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室

Peptide transporters enhance the readthrough activity of a negamycin derivative TCP-112

○Ryuto Tomabechi¹, Kanae Shimura², Kanako Ida², Keisuke Hamada³, Hisanao Kishimoto^{1,2}, Yoshiyuki Shirasaka^{1,2}, Akihiro Taguchi⁴, Motoyoshi Nomizu³, Yoshio Hayashi⁴, Katsuhisa Inoue^{1,2}

¹Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ³Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ⁴Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】ナンセンス突然変異に対する治療薬として、最近、終始コドンを読み飛ばす活性を有する低分子化合物（リードスルー薬）であるネガマイシン誘導体（TCP-112）が創製され、培養細胞において強力な終始コドンリードスルー活性を示すことが報告された。しかし、TCP-112の化学構造から推定される細胞膜透過性は小さいため、その膜透過性の向上はリードスルー活性の増強に繋がる可能性が考えられる。本研究では、TCP-112のジペプチド類似性に着目し、リードスルー活性に及ぼすペプチドトランスポーターの影響について検討した。

【方法】COS-7細胞にルシフェラーゼ上流に終始コドン有するレポーター遺伝子とPEPT1あるいはPEPT2を一過性に共発現させ、TCP-112添加時のリードスルー活性を化学発光により測定した。また、PEPT1及びPEPT2発現細胞におけるTCP-112の細胞内取り込みをLC-MS/MSにより定量した。

【結果・考察】TCP-112によるリードスルー活性は、PEPT1及びPEPT2発現細胞において顕著に増大した。一方、強力なリードスルー活性を有するアミノグリコシド系抗生物質であるG418では、各トランスポーターの影響は認められなかった。TCP-112の取り込み活性は、各トランスポーター発現細胞において顕著に高く、その取り込みは時間依存的に上昇することが示された。また、その取り込み活性は中性域の細胞外pHで最大であった。以上の結果より、PEPT1及びPEPT2は、TCP-112を細胞内に輸送し、その細胞内濃度を上昇させることでリードスルー活性を増強することが示された。

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

P1-64

次世代型アルツハイマー病モデルマウス腎臓における薬物動態関連タンパク質の発現変動

○大塚 光海¹、伊藤 慎悟^{1,2,3}、緒方 星陵³、八木 遼太郎³、上村 立記³、金子 由依¹、齋藤 貴志⁴、西道 隆臣⁵、増田 豪^{1,2,3}、大槻 純男^{1,2,3}

¹熊本大学 薬学部、²熊本大学大学院 生命科学研究部(薬)、³熊本大学大学院 薬学教育部、

⁴名古屋市立大学大学院 医学研究科(医)、⁵理化学研究所 脳神経科学研究センター

Expressional changes of pharmacokinetics-related proteins in the kidney of novel mouse Alzheimer's disease model

○Mitsumi Otsuka¹, Shingo Ito^{1,2,3}, Seiryu Ogata³, Ryotaro Yagi³, Tatsuki Uemura³, Yui Kaneko¹, Takashi Saito⁴, Takaomi Saido⁵, Takeshi Masuda^{1,2,3}, Sumio Ohtsuki^{1,2,3}

¹School of Pharmacy, Kumamoto University, ²Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ⁴Graduate School of Medical Science, Nagoya City University,

⁵RIKEN Center for Brain Science

アルツハイマー病（AD）における腎臓の薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の発現変動を観察することは、薬物治療による副作用や薬物相互作用を低減させた投与設計を行う上で重要である。そこで本研究では、ヒトADと類似した病態を示す *ApoE*^{NL-G-F} knock-in (App-KI) マウスの腎臓におけるタンパク質発現変動をSWATH-MSを用いた定量プロテオーム解析によって解析し、ADが腎臓の薬物動態関連分子の発現変動に与える影響を明らかにすることを目的とした。脳内アミロイドβ蓄積が観察される5ヶ月齢App-KIマウス腎臓の細胞膜画分において薬物トランスポーター（Abc transporters, Slc transporters; Slco, Slc22, Slc47 families）の発現を解析した結果、19分子の薬物トランスポーターが同定され、そのうち7分子の薬物トランスポーターが野生型マウスと比較して有意な発現変動を示した。特に、ヒト腎臓において薬物輸送に関与するAbcg2 (BCRP)、Abcc4 (MRP4)、Abcc2 (MRP2)、Slc22a8 (OAT3) およびSlc47a1 (MATE1) の発現が、野生型マウスと比較してそれぞれ26%、30%、26%、18%および26%有意に低下した。また、App-KIマウス腎臓のwhole tissue lysateにおいて薬物代謝酵素（Cyp, Gst, Ugt, Ces, Sult）の発現を解析した結果、25分子の薬物代謝酵素が同定され、そのうち9分子の薬物代謝酵素が野生型マウスと比較して有意な発現変動を示した。以上の結果から、AD病態が腎臓における薬物動態関連タンパク質の発現を変動させることが示唆された。本研究結果から、MATE1により腎排泄されるアルツハイマー病治療薬メマンチンなど、AD患者に対する腎排泄薬物の投与設計には注意が必要であることが推察される。

* 日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

P1-65

LC-MS/MSを用いたクレンブテロールとその代謝物の同時定量法の確立

○中野 愛、中立 美穂、宮本 葵、青山 隆彦、内山 武人、松本 宣明

日本大学 薬学部 臨床薬物動態学研究室

Establishment of simultaneous determination method for clenbuterol and its metabolites by LC-MS/MS

○Ai Nakano, Miho Nakadachi, Aoi Miyamoto, Takahiko Aoyama, Taketo Uchiyama, Yoshiaki Matsumoto

School of Pharmacy, Nihon University, Laboratory of Clinical Pharmacokinetics

【目的】クレンブテロール (CLE) は世界アンチ・ドーピング規定禁止表に含まれている薬物である。蛋白同化作用をもち、諸外国では家畜の成長促進剤として用いられることがある。そのため、スポーツ選手がこれらの食肉を摂取することで意図せずにドーピングとなってしまうことがある。また、CLEは古くから気管閉塞性障害に基づく呼吸困難などの治療に用いられているが、代謝に関する情報が少ない。本研究では、代謝実験や血中濃度測定に適用するため、CLEとその代謝物の同時定量法を確立することを目的とした。

【実験】試料をOasis[®] MCXカートリッジ1 cc (30 mg) (Waters社製) を用いて固相抽出し、LC-MS/MSを用いて測定を行った。LC-MS/MS (Xevo[®] G2-XS Tof; Waters社製) を用い、ESI-ポジティブモードとした。流速0.25 mL/min、注入量2 μ L、移動相Aは0.1%ギ酸水溶液、移動相Bは0.1% volギ酸-アセトニトリルを用いた。分離カラムにはAcquity peptide UPLC BEH C18 (2.1 mm, 150 \times 1.7 mm; Waters社製) を用い、カラム温度は40 $^{\circ}$ Cに設定した。内標準物質は重水素化CLEとした。代謝物は市販品がないため新規に合成し用いた。

【結果】固相抽出法の最適化では、カートリッジの種類や洗浄・抽出などの溶媒を検討し、各物質で67%以上の回収率が得られた。また、CLEとその代謝物はLC-MS/MS測定において十分に分離し同時測定が可能であった。この測定条件を用いてCLEとその代謝物の検量線をそれぞれ作成した。今後は、得られた検量線を用いてラットの血中濃度を測定し、薬物体内動態を調べる予定である。また、検査への活用やヒト体内動態シミュレーションへ応用可能であると考えられる。

P1-66

尿細管上皮細胞に局在する輸送担体の機能解析：ブタ腎刷子縁膜ベシクルを用いた検討

○大竹 彩奈¹、伊藤 遥¹、土井 真奈美¹、杉尾 和昭^{1,2}、増田 雅行^{1,2}、佐々木 将太郎¹、
宮内 正二¹

¹東邦大学 薬学部 薬物動態学教室、²東邦大佐倉病院

Functional characterization of transporters localized at the apical membrane in the urinary tubular epithelium, using porcine brush border membrane vesicle

○Ayana Otake¹, Haruka Ito¹, Manami Doi¹, Kazuaki Sugio^{1,2}, Masayuki Masuda^{1,2}, Shotaro Sasaki¹,
Seiji Miyachi¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, ²Toho University Sakura Medical Center

【目的】腎尿細管上皮細胞には生体にとって重要な栄養素などの再吸収に関わる様々な輸送担体が局在している。腎再吸収に関与する輸送担体は薬物の腎送達経路としても考えられており、腎臓をターゲットとした治療薬の効果発現に寄与していると推察された。本研究では、ブタ腎尿細管上皮細胞由来LLC-PK1細胞との比較検討を行い、ブタ腎尿細管刷子縁膜ベシクル(PBBMV)がヒト腎近位尿細管と同様の輸送担体が発現することが明らかとなった。これよりPBBMVが詳細な腎再吸収機構解明に有用な実験試料となると考え、PBBMVに発現する輸送担体の機能同定を行った。【方法】PBBMVはMg²⁺沈殿法に従って新鮮なブタ腎より調製し、取込み実験はフィルタートラップ法にて行った。LLC-PK1細胞は12 well plateに培養したものを使用した。両実験系における核酸及び有機アニオンの輸送活性を評価した。取込み量は放射活性測定法及び蛍光測定法により見積もった。【結果・考察】両実験系においてNa⁺を輸送駆動力とするウリジンの輸送活性の比較検討を行った。これらの輸送機能はPBBMVにおいてのみ保持されていたことから、PBBMVが腎尿細管における再吸収機能解析に有用であると考えられた。一方、2,7-dichloro fluorescein の輸送活性についても比較検討を行った結果、両実験系において新たな有機アニオン輸送担体の存在が示唆された。この輸送担体はこれまで報告されている輸送担体とは異なり、pH依存的な輸送活性を持つことが明らかとなった。現在、この新しく機能同定された輸送担体を含めて薬物送達に利用可能な輸送担体の機能解析を行っており、合わせて報告をする。

P1-67

プログアニルの代謝に及ぼすボノプラザンおよびボノプラザン代謝物の影響

○竹石 明日香¹、辻澤 歩未¹、中内 佳奈¹、合田 ひとみ¹、大竹 千夏²、牧野 宏章²、
高橋 秀依²、山岸 喜彰¹、工藤 敏之¹、伊藤 清美¹

¹武蔵野大学 薬学部、²東京理科大学 薬学部

Effect of vonoprazan and its metabolites on proguanil metabolism

○Asuka Takeishi¹, Ayumi Tsujisawa¹, Kana Nakauchi¹, Hitomi Goda¹, Chinatsu Otake²,
Kosho Makino², Hideyo Takahashi², Yoshiaki Yamagishi¹, Toshiyuki Kudo¹, Kiyomi Ito¹

¹Faculty of Pharmacy, Musashino University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

【目的】当研究室では、健康成人を対象とした臨床試験において、プロトンポンプ阻害薬ボノプラザン (VPZ) の併用により、抗マラリア薬プログアニルの代謝が阻害されることを明らかにした。ヒト肝ミクロソーム (HLM) を用いた *in vitro* 試験では、VPZは濃度およびプレインキュベーション時間依存的にプログアニルの代謝を阻害したが、その阻害は弱く、臨床での相互作用は説明できなかった。本研究では、VPZの代謝物がプログアニルの代謝を阻害する可能性について、*in vitro* 試験により検討した。

【方法】HLMを用いて、リン酸緩衝液条件下、VPZあるいはVPZ代謝物 (N-脱メチル体、M-I、M-II、M-III) (各 0–100 μ M) 存在下でプログアニル (1 μ M) の代謝阻害試験を実施し、生成した代謝物 (シクログアニル) を LC-MS/MSにより定量した。また、VPZあるいはVPZ代謝物をNADPH存在下でHLMとプレインキュベーション後、プログアニル (100 μ M) を添加して代謝試験を実施することにより、阻害の時間依存性を検討した。

【結果・考察】いずれのVPZ代謝物もVPZより阻害作用は弱く、最も強い阻害を示したM-IIIにおいてもIC₅₀値 (67 μ M) は臨床でのVPZ常用量投与時の最高血中濃度よりはるかに大きかった。また、いずれのVPZ代謝物によっても時間依存的な阻害の増強は認められず、VPZとVPZ代謝物によるプログアニルの代謝阻害では、臨床での相互作用を説明することはできなかった。それらが肝臓での代謝酵素の発現を低下させる可能性について、現在検討中である。

P1-68

肺高血圧症治療薬selexipagのclopidogrel併用時における薬物相互作用の評価

○平井 奈々¹、田中 紫茉莉¹、市川 祐依¹、袴田 晃央²、神谷 千明²、片山 直紀²、
龍口 万里子²、小田切 圭一^{2,3}、乾 直輝²、内田 信也¹、渡邊 裕司²、並木 徳之¹

¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座、²浜松医科大学 臨床薬理学・臨床薬理内科、
³浜松医科大学 臨床研究センター

Evaluation of drug-drug interactions between selexipag and clopidogrel in human

○Nana Hirai¹, Shimako Tanaka¹, Yui Ichikawa¹, Akio Hakamata², Chiaki Kamiya²,
Naoki Katayama², Mariko Tatsuguchi², Keiichi Odagiri^{2,3}, Naoki Inui², Shinya Uchida¹,
Hiroshi Watanabe², Noriyuki Namiki¹

¹Department of Pharmacy Practice and Science, Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, ³Center for Clinical Research, Hamamatsu University Hospital

【目的】Selexipag (Slx) は経口プロスタサイクリン受容体作動薬で、肺高血圧症の治療に用いられる。Slxとその活性代謝物MRE-269 (MRE) はシトクロムP450 (CYP) 2C8の基質である。経口抗血小板薬clopidogrel (Clo) は強力なCYP2C8阻害剤で、併用によりSlx及びMREの血中濃度が上昇し、Slxの薬効の増強及び副作用発現の可能性が考えられる。本研究では、SlxとCloの併用時における薬物相互作用を評価した。

【方法】健康成人男性13名 (24.0±3.9歳) を対象に、対照期 (C期) では、被験者にSlxを投与し、Slx及びMREの血中濃度をLC-MS/MS法により測定した。Wash out期間後、被験者はClo単剤を3日間服用した。被験者をSlxを単独投与する前日併用群 (n=6) とSlxとCloを同時投与する当日併用群 (n=7) に分け、C期と同様の試験を行った。またSlx及びMREは血管拡張作用を示すため、血圧の評価を行った。本研究は静岡県立大学及び浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

【結果・考察】MREのAUC_{0-∞}は、C期と比較してClo前日併用群において1.51倍高値を示し、Clo当日併用群において2.30倍有意 (p<0.05) に高値を示した。またSlxのAUC_{0-∞}は、C期と比較して、いずれの群においても有意な変化は認められなかった。さらに、Slx投与前値からのSlx投与後2時間における拡張期血圧の低下率は、C期 (4.3%) と比較して前日併用群 (13.9%) 及び当日併用群 (11.5%) においていずれも高値を示した。以上の結果から、SlxとCloを併用することにより、MREの血中濃度が上昇することが明らかとなり、特に当日併用群においてMREのAUCの上昇が大きいことが示された。

P1-69

細胞膜輸送及び細胞内タンパク結合に着目した環状デプシペプチドDestruxin Eの立体特異的な活性発現の要因解明

○網藤 惇¹、今野 源²、吉田 将人³、土井 隆行²、内田 康雄²、臼井 拓也²、
寺崎 哲也²、立川 正憲⁴

¹徳島大学大学院 薬科学教育部、²東北大学大学院 薬学研究科、³筑波大学 数理物質系、

⁴徳島大学大学院 医歯薬学研究部(薬学域)

Elucidation of stereospecificity for membrane transport and intracellular protein binding of cyclic depsipeptide Destruxin E and its enantiomer

○Makoto Amifuji¹, Gen Konno², Masahito Yoshida³, Takayuki Doi², Yasuo Uchida², Takuya Usui²,
Tetsuya Terasaki², Masanori Tachikawa⁴

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, ³Faculty of Pure and Applied Sciences, Tsukuba University, ⁴Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

【目的】Destruxin E (天然型) は、19員環を有する中分子環状デプシペプチドで、ヒト子宮頸がん由来HeLa細胞において、その鏡像異性体 (*ent*-型) にはない、強力なV-ATPase阻害による細胞増殖抑制作用を示す。本研究では、Destruxin E (天然型) とその鏡像異性体 (*ent*-型) について、細胞内への輸送活性及び細胞内でのタンパク質結合性の違いに着目し、天然型が特異的に生物活性を発現する要因を解明することを目的とした。

【方法】高速液体クロマトグラフィーを連結した質量分析装置を用いて、天然型または*ent*-型の未変化体及び代謝物 (ジオール体) の定量を行った。細胞内取り込み量は、37°CにおいてHeLa細胞と一定時間インキュベーションし、細胞内の未変化体及びジオール体の総和を定量解析した。タンパク質結合性は細胞破碎液と混合し、非結合形を分離定量することで解析した。【結果・考察】天然型及び*ent*-型のHeLa細胞内への取り込み量は、少なくとも30分まで時間依存的に増加した。一方で、細胞内取り込み量は、取込み時間30分及び60分において天然型と*ent*-型で有意差はなかった。天然型のジオール体の細胞内取り込み量は、取込み時間60分において、未変化体の10分の1以下であった。細胞内でのタンパク結合は、天然型の結合率が59%であったのに対し、*ent*-型のタンパク結合は、検出限界以下であった。以上の結果から、Destruxin E (天然型) の立体構造に特異的な生物活性発現は、未変化体の細胞膜の透過過程ではなく、細胞内タンパク質との結合性の違いによることが示唆された。

P1-70

吸入速度および吸入パターン変化が与える気管支内での粒子挙動への影響

○松永 佳宏、内山 博雅、門田 和紀、戸塚 裕一

大阪薬科大学 製剤設計学研究室

Effects of the difference in inhalation speed and pattern on particle behavior in the airways

○Yoshihiro Matsunaga, Hiromasa Uchiyama, Kazunori Kadota, Yuuichi Tozuka

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

患者が吸入粉末製剤を吸入する際に、粒子挙動および粒子沈着は気管支内部における気流の影響を受けることが知られているが、吸入パターンは患者ごとにそれぞれ異なる。したがって、吸入粉末製剤の気管支内での粒子沈着挙動および沈着場所についても予測することが難しい。本研究では、数値流体力学を用いたシミュレーション解析により、吸入パターンの変化による気管支内での粒子挙動および沈着場所への影響を評価した。数値シミュレーションでは患者の肺はComputed Tomography (CT) から作成された3D気管支モデルを使用し、吸入速度として28.3, 40.0, 60.0 L/minを設定した上で、それぞれにおいて一定の速度、および経時変化する非定常速度のパターンで比較を行った。また、吸入する粒子直径として、5.0および10.0 μm を用いて、それぞれの挙動と沈着位置を調べた。

その結果、各吸入速度において、一定速度と比較して非定常速度の吸入パターンでは気管支において渦の発生が認められ、粒子沈着の増加が確認された。また、非定常速度ではピーク時と減速域で粒子挙動が異なり、減速域においては、気管支内において気流の渦が形成され、粒子沈着の増加に繋がっている可能性が示された。以上より、非定常速度での吸入により、気管支内の粒子沈着が大きく向上することが示唆された。

P1-71

マイクロニードルアレイ製剤の開発における品質評価項目と課題の調査

○安藤 大介¹、山本 栄一¹、近藤 昌夫²、岡田 直貴²、伊豆津 健一¹

¹国立衛研、²阪大院薬

A review of the quality attributes and future challenges for microneedle development

○Daisuke Ando¹, Eiichi Yamamoto¹, Masuo Kondoh², Naoki Okada², Ken-ichi Izutsu¹

¹NIHS, ²Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ.

【背景・目的】マイクロニードルアレイ(以下、「MNA」)製剤は、数百ミクロンの微細な針に表面塗布又は含有させた薬物を皮膚内で放出させる新たな経皮吸収型ドラッグデリバリーシステムである。MNA製剤は、操作が簡便かつ低侵襲であること、薬物の物理化学的性質に依存せず良好な吸収が期待できることなどから、新モダリティ医薬品の新たな投与経路、経皮ワクチンとしての実用化が国際的に注目されている。しかし、現時点では、世界的に見ても製造販売承認された品目はなく、MNA製剤の品質に係る要件は明らかではない。そこで、本研究では、MNA製剤の臨床使用に向けた研究開発を促進させることを目的に、公知文献情報に基づき、MNA製剤の品質評価項目及び品質評価に関する課題の明確化を試みた。

【方法・結果・考察】MNA製剤の種類及び特徴について検討したところ、現在、臨床フェーズにあるMNA製剤は、ソリッド、コーティング、中空型及び溶解型MNAの4種類に分類されることが分かった。これらMNA製剤のコンビネーション製品該当性の判断基準は定まっておらず、MNA製剤は医薬品と医療機器(デバイス)の特徴・特性を持つ複雑な製剤であり、当該製品の主たる機能、目的によって要求される品質特性等は異なると考えられた。一例として、溶解型MNA製剤で実施されている品質評価項目を文献調査したところ、性状、機械的強度、穿刺性能、含量、薬物放出性及び無菌性などが挙げられた。さらに、MNA製剤の品質評価に関する課題・今後解決すべき点について検討した結果について、報告する。

P1-72

In vivo 試験に依存しない光安全性評価法の開発：ヒトへの外挿可能性について

○徳吉 泰春、猪山 陽輔、佐藤 秀行、世戸 孝樹、尾上 誠良

静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野

A photosafety screening system as an alternative methodology: A possibility of predicting photopatch test

○Yasuharu Tokuyoshi, Yousuke Iyama, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue

Laboratory of Biopharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,

【目的】先に我々は reactive oxygen species (ROS) assay と *in vitro* 皮膚透過性試験の併用による光安全性評価系を提案した。本研究では、被験物質 5 種について本評価系を適用し、光パッチテストにおける光毒性発現頻度との対応を確認することで報告されている光毒性リスクを予測可能であるか検証を行った。

【方法】Carprpfn (CA)、enzacamene (EN)、sulfanilamide (SA)、tiaprofenic acid (TA) および tolbutamide (TO) に推奨プロトコルに従い ROS assay を実施し、各被験物質の光反応性を評価した。二層膜モデルとして Strat-M[®] を選択した。Strat-M[®] を methanol で処置し、角質模倣部位を除去した単層膜モデル(one-layered membrane; OLM)を作製した。両モデルに対する透過性を基に各被験物質の膜中濃度(C_{ss})を算出した。

【結果・考察】全被験物質は擬似日光照射下で推奨プロトコルに示された基準値を超える ROS を産生した。特に TA および CA の singlet oxygen ($\Delta A_{440} \text{ nm} \cdot 10^3$) は 777 および 591 であり他の被験物質と比較し高値を示し、被験物質の光反応性は TA > CA > SL > TO \approx EN であった。Strat-M[®] および OLM に対する透過性を基に各被験物質の C_{ss} をそれぞれ算出した。各被験物質の光反応性と C_{ss} を統合的に解析し、光毒性リスクを予測した。過去に実施された光パッチテストにおいて各被験物質の光毒性発現頻度は TA > CA > EN > SL \approx TO であり、本評価法を用いて予測した光毒性リスクは実際の光毒性発現頻度と良い対応を示した。以上の知見より、光反応性および膜滞留性をともに用いた本評価系は臨床上の光毒性リスクを評価可能であり、光安全性の高い化合物創製に貢献すると期待する。

P1-73

シロップ剤1回量包装調剤 (One dose package)

○成光 大紀¹、岩田 梨江¹、向井 啓¹、三田村 しのぶ¹、首藤 誠¹、長谷川 翼²、
小松 絵美²、小林 政彦²、藤野 寿典³、住本 真一³、垣野 由佳理⁴、遠藤 菜月⁴、
菱川 慶裕⁴、山下 伸二¹

¹摂南大学 薬学部、²大阪赤十字病院 薬剤部、³大阪赤十字病院 小児科、⁴大蔵製薬株式会社 研究開発部

One dose package for children's liquid formulation

○Daiki Narimitsu¹, Rie Iwata¹, Akira Mukai¹, Sinobu Mitamura¹, Makoto Shuto¹,
Tsubasa Hasegawa², Emi Komatsu², Masahiko Kobayashi², Hisanori Fujino³, Shinichi Sumimoto³,
Yukari Kakino⁴, Natsuki Endo⁴, Yoshihiro Hishikawa⁴, Shinji Yamashita¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Department of Pharmacy, Osaka Red Cross Hospital,

³Department of Pediatrics, Osaka Red Cross Hospital, ⁴R&D Department of Pharmaceuticals, Ohkura
Pharmaceutical Co., Ltd

【目的】小児向け製剤として、その嚥下性や服用性などからシロップ剤などの経口服液剤は、小児にとって最も受け入れやすい製剤と考えられるが、保護者や看護師による服用ごとの計量の手間や計量間違いなどの課題も挙げられる。我々は、それら課題のうち保護者や看護師の計量の手間などの解決策として、経口服液剤を1回量ずつパッケージできる小児用容器を開発するため試作を行ってきた。今回、その試作品とシロップ剤1回量包装調剤 (One Dose Package) の有用性を明らかとするため小児患者へのシロップ剤のOne Dose Packageを実施し、親御さんへのアンケートを実施したので報告する。【方法】大阪赤十字病院小児科病棟に入院中の小児患者の保護者3名に「小児患者へのシロップ剤のOne Dose Packageに関するアンケート」を実施した。アンケート項目は、一回量包装容器の使用前に「容器」「製剤の飲ませやすさ」などについて、容器使用後に「シロップ剤の飲ませやすさ」「容器の使用感」などについて尋ね、評価した。また、「製剤の飲ませやすさ」については、それらの服用性の程度をVisual Analogue Scale (VAS) で評価した(「大変飲ませ難い」: 0 ~ 「大変飲ませやすい」: 10)。

【結果・考察】患児にお薬を飲ませる際にシロップを計量することに3人全員「手間だ」と回答された。また、容器使用前のシロップ剤では服用性が約5点、容器使用後では服用性が約9点となり、容器の使用によりシロップ剤の飲ませやすさが向上した。加えて、この容器の使用については、いずれも有意義であるという保護者からの回答が得られた。今後、計量の手間や間違いを防ぐためにもOne Dose Packageの小児への実用化が期待される。

P1-74

ヒト肺上皮細胞における蛍光物質を輸送する pH依存性有機アニオン輸送担体の機能同定

○難部 仁美¹、若月 萌¹、野口 歩美¹、杉尾 和昭^{1,2}、増田 雅行^{1,2}、佐々木 将太郎¹、
宮内 正二¹

¹東邦大学・薬、²東邦大佐倉病院

Functional identification of a pH-dependent organic anion transporter to transport a fluorescein substances in human lung epithelial cells

○Hitomi Nambu¹, Moe Wakatsuki¹, Ayumi Noguchi¹, Kazuaki Sugio^{1,2}, Masayuki Masuda^{1,2},
Shotaro Sasaki¹, Seiji Miyauchi¹

¹Toho University, ²Toho University Sakura Medical Center

【目的】肺気管上皮細胞は小腸上皮細胞同様、栄養素等の吸収に関わる輸送担体が局在していることが知られている。このため、これら輸送担体を利用して肺への医薬品をデリバリーする手法が現在注目されている。これまで、当研究室では、肺への薬物送達として、ヒト肺気管上皮細胞BEAS-2B (B2B) における栄養素の輸送担体の機能解析を行ってきた。新規の核酸輸送担体の機能同定をしたが、基質特異性の高さゆえに、薬物送達としては利用が限られた。一方、薬物送達に利用可能な新規有機アニオン性蛍光物質を輸送する輸送担体を機能同定したのでここに報告する。【方法】B2Bを用いて、2,7-dichlorofluorescein (DCF) の取り込み実験を行ない、EnSpire (ex,495/535) を用いた蛍光測定により輸送活性を算出した。【結果及び考察】pH4.5からpH7.5におけるDCFのB2Bによる取り込みは顕著なpH依存性(至適pH5.5)を示した。このpH依存性DCFの取り込みは、構造の異なるモノカルボン酸により濃度依存的に阻害された。一方organic anion transporter (OAT) 及びmonocarboxylate transporter (MCT) の典型的な基質では阻害されなかった。これら基質特異性より、本輸送担体はブロードな基質認識性を示す、新規pH依存性有機アニオン輸送担体であることが示唆された。現在、様々な有機アニオン性医薬品を用いて基質依存性を検討しており、本発表では合わせて報告する。

P1-75

ヒトiPS細胞由来血液脳関門モデルを用いた6-mercaptopurineの輸送機構解析

○黒澤 俊樹¹、手賀 悠真¹、山口 朋子²、川端 健二²、望月 達貴³、井上 勝央⁴、
楠原 洋之³、出口 芳春¹

¹帝京大学 薬学部 薬物動態学研究室、²国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、
³東京大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学教室、⁴東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室

Analysis of 6-mercaptopurine transport mechanism across blood-brain barrier model derived from human iPS cells

○Toshiki Kurosawa¹, Yuma Tega¹, Tomoko Yamaguchi², Kenji Kawabata², Tatsuki Mochizuki³,
Katsuhisa Inoue⁴, Hiroyuki Kusuhashi³, Yoshiharu Deguchi¹

¹Laboratory of Drug Disposition & Pharmacokinetics, Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University,

²Laboratory of Stem Cell Regulation, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,

³Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ⁴Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【目的】6-Mercaptopurine (6-MP) を用いた小児リンパ性白血病の寛解維持療法では、中枢性の再発が問題となる。この原因として脳内の6-MP濃度が末梢血中に比べ低いことが挙げられ、げっ歯類を用いた解析によって6-MPの脳内からの排出にorganic anion transporter (OAT) 3が関与することが明らかになっている。一方で、ヒト血液脳関門 (BBB) におけるOAT3の発現量は低く、輸送機構は不明である。本研究ではヒトiPS細胞由来脳毛細血管内皮細胞 (hiPS-BMECs) を用い、6-MPのBBB輸送機構を明らかにすることを目的とした。【方法】先行報告に従い、ヒトiPS細胞 (IMR90-4) からhiPS-BMECsを分化した。トランスウェルを用い、6-MPの血液側から脳側 (A-to-B) および逆方向 (B-to-A) の透過およびそれらに及ぼす各種阻害剤の影響を検討した。また、トランスポーターの発現を免疫染色にて評価した。

【結果・考察】透過実験の結果、6-MPのB-to-A方向の透過係数はA-to-B方向と比べ2倍大きく、脳側から血液側へ積極的に排出されることが示唆された。また、B-to-A方向の輸送はMRPs阻害剤MK571およびMRP5阻害剤zaprinas存在下で有意な低下を示した。A-to-B方向の輸送はzaprinasおよびequilibrative nucleobase transporter (ENBT) 1基質adenine存在下で有意な阻害効果を示した。一方で、OATs阻害剤PAH存在下では変化は示されなかった。また、hiPS-BMECsにおいてENBT1は血液側細胞膜に、MRP5は血液側および脳側の両細胞膜に発現することが明らかとなった。以上から6-MPはhiPS-BMECsの血液側膜に発現するENBT1を介して血液側から取り込まれ、両細胞膜に発現するMRP5に認識され血液側と脳側に排出されることが示唆された。

P1-76

フラノクマリン類とシクロデキストリンとの複合体形成能の評価

○山崎 啓之^{1,2}、庵原 大輔^{1,2}、田口 和明³、西 弘二¹、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、³慶應義塾大学 薬学部

Evaluation of complexation between furanocoumarins and cyclodextrins

○Keishi Yamasaki^{1,2}, Daisuke Iohara^{1,2}, Kazuaki Taguchi³, Koji Nishi¹, Hakaru Seo^{1,2},
Masaki Otagiri^{1,2}

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

³Keio University Faculty of Pharmacy

【目的】グレープフルーツジュース (GFJ) 中に含まれるフラノクマリン類は、小腸上皮細胞に存在するシトクロムP450 (CYP) 3A4を阻害し、基質薬物の血中濃度を増大させる。我々はこれまでに、GFJをシクロデキストリン (CD) で処理することで、GFJによるCYP3A活性阻害を抑制でき、特にその効果が γ -CDで顕著であることを明らかにした。本研究では、フラノクマリン類と各種CDとの複合体形成能を比較検討することにより、 γ -CD処理したGFJにおけるCYP3A活性阻害抑制の機構解明を行った。【方法】フラノクマリン類としては、ベルガモチン (BG) および6',7'-ジヒドロキシベルガモチン (DHBG) を用いた。CDとしては、 α 、 β および γ -CDの3種を用いて検討を行った。フラノクマリン類とCDとの複合体形成反応については、溶解度法ならびに¹H-NMR法を用いて評価した。【結果】溶解度法を用いた検討から、CDのなかでも γ -CDがBGおよびDHBGと最も強く相互作用することが示唆された。また、¹H-NMR法による検討により、BGおよびDHBGの構造の大部分が、 γ -CDの疎水空洞内に取り込まれているものと考えられた。【考察】GFJを γ -CDで処理することによるCYP3A活性阻害抑制効果は、GFJ中の阻害成分であるBGやDHBGを γ -CDが強く包接することによるものと推察された。【結論】本知見は、薬物と飲食物との相互作用の機序解明や、薬物との相互作用の少ない飲食品の開発等につながる有用な基礎情報になると考えられる。

P1-77

CYP3A4誘導消化管細胞を用いたCYP3A4阻害作用評価系の構築

○中村 友哉¹、高橋 紗織¹、上野 俊也^{2,3}、溝井 健太¹、矢野 健太郎¹、荻原 琢男^{1,3}

¹高崎健康福祉大学 薬学部、²サントリー MONOZUKURI エキスパート株式会社、³高崎健康福祉大学大学院 薬学研究科

Establishment of an evaluation system for inhibition of CYP3A4 using CYP3A4-induced intestinal cells

○Tomoya Nakamura¹, Saori Takahashi¹, Toshiya Ueno^{2,3}, Kenta Mizoi¹, Kentaro Yano¹, Takuo Ogihara^{1,3}

¹Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, ²Suntory MONOZUKURI Expert Limited, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare

【背景・目的】被験物質のシトクロムP450 (CYP) 阻害作用を評価するには、ミクロソームを用いた手法が一般的である。一方、本来CYPは細胞内に存在し、実際は細胞膜を透過した被験物質がCYPを阻害するため、ミクロソームを用いた手法は実際の生体内挙動を反映できていない可能性がある。そこで本研究では、消化管におけるCYP3A4阻害作用の評価系の構築を目的とし、この評価系に適した細胞種および条件を検討した。

【方法】Caco-2細胞およびLS180細胞にCYP3A4誘導薬を曝露し、CYP3A4のmRNA発現量およびMidazolam (MDZ) 代謝活性を測定した。また誘導薬を曝露した細胞にKetoconazole (KTZ) をMDZと共に一定時間曝露し、KTZのCYP3A4阻害作用を評価した。

【結果・考察】1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 (VD3) で処理した場合はDexamethasoneおよびChenodeoxycholic Acidで処理した場合に比べ、mRNA発現量が有意に増加した。Caco-2細胞は、VD3曝露後24-72 hrにおいてCYP3A4のmRNA発現量は安定していたが、LS180細胞は曝露後24 hr以降は有意に低下した。またVD3で処理したCaco-2細胞およびLS180細胞において、MDZ代謝活性およびKTZによるCYP阻害作用が確認された。しかしながらLS180細胞を用いて阻害実験をおこなうと、mRNA発現量の減少により代謝活性が低下する可能性があり、阻害作用を過大評価すると示唆された。本研究よりVD3でCYP3A4を誘導したCaco-2細胞を用いることで、細胞膜の透過も反映したCYP3A4阻害作用の評価系が構築された。

P1-78

人間ドック受診者における血清Paraoxonase 1活性とコレステロール引き抜き能の関連

○遠藤 恵¹、大浦 華代子²、松本 英里香¹、鬼木 健太郎¹、猿渡 淳二¹、小倉 正恒³、
斯波 真理子³、今井 輝子¹

¹熊本大学 薬学部、²熊本大学 大学教育統括管理運営機構、³国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部

Relation of paraoxonase 1 activity with cholesterol efflux capacity of HDL in the serum of complete medical checkup examinees

○Megumi Endo¹, Kayoko Ohura², Erika Matsumoto¹, Kentaro Oniki¹, Junji Saruwatari¹,
Masatsune Ogura³, Mariko Harada-shiba³, Teruko Imai¹

¹School of Pharmacy, Kumamoto University, ²Headquarters for Admissions and Education, Kumamoto University, ³Department of Molecular Innovation in Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

【目的】近年、心血管疾患の予測指標としてHDL機能の一つであるコレステロール (Chol) 引き抜き能の重要性が注目されている。一方、HDL上に存在するParaoxonase 1 (PON1) はリポタンパクの酸化を抑制し、その加水分解活性低下と心血管疾患の発症との関連性が報告されている。PON1活性は、Chol引き抜き能と同様に心血管疾患の診断指標の一つになる可能性がある。そこで本研究では、日本赤十字社熊本健康管理センターの人間ドック受診者(40-60代)の血清を用いてChol引き抜き能およびPON1活性の関連を検討した。

【方法】Chol引き抜き能は、RI標識Cholで処理したマクロファージ様細胞に血清から分離したHDL分画を添加し、培地に移行した放射活性を測定した。5群 (0.6-0.73, 0.74-0.8, 0.81-0.87, 0.88-0.96, 0.97-1.42; 各約20名) の検体を抽出した。2種の活性サイトを持つPON1の加水分解活性はParaoxonとPhenyl acetateを基質として測定した。

【結果】PON1にはR192Qの多型があり、Arylesterase (AE) 活性には影響しないが、Paraoxonase (PO) 活性には影響する。そこで、AE/PO活性比をとると1.0を境に2群に分かれた。活性比が1.0以下(高PO活性群)では、Chol引き抜き能に対してPO活性は相関を示さず、AE活性が弱い相関を示し、HDL-C値を加えた2変量重回帰分析で相関が増大した。一方、活性比が1.0以上(低PO活性群)では、Chol引き抜き能はPO活性と高い相関を示し、HDL-C値とPO活性の2変量を用いた場合にさらに高い相関を示した。AE/PO活性比(1.0)に郡別することにより、Chol引き抜き能はAE活性あるいはPO活性とHDL-C値を用いて予測できると示唆された。

P1-79

海洋サンプルからの乳酸菌の分離とアスタキサンチンエステラーゼ活性に関するスクリーニング方法の確立

○立山 直希¹、齋田 佳菜子²、今井 輝子¹

¹熊本大学 薬学部、²熊本県産業技術センター 食品加工技術室

Isolation of lactic acid bacteria from marine organisms and its screening for astaxanthin esterase activity

○Naoki Tatsuyama¹, Kanako Saita², Teruko Imai¹

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Kumamoto Industrial Research Institute

【目的】エビの廃棄物に含まれるカロテノイドの主成分はアスタキサンチン (AST) エステルである。ASTは強い抗酸化活性を有し、糖尿病、心血管疾患、白内障などに対する有効性が報告されている。そこで、エビやタイから乳酸菌を単離し、エビ廃棄物を乳酸発酵させて、安定にASTを得ることを企画した。本発表では、ASTエステル加水分解活性を持つ乳酸菌株のスクリーニングについて報告する。

【方法】リン酸緩衝液中で圧潰したエビやタイの懸濁液を、GYP寒天培地 (pH8.0) で、30℃で3日間、嫌氣的に培養し、ハローを形成したコロニーを候補株とした。1次スクリーニングはトリブチリン、もしくは、オリブオイル含有寒天培地で、30℃嫌氣的に3日、あるいは14日培養後に、ハロー出現株を選択した。次に選択株をトリブチリン含有液体培地で嫌氣的に5日培養し、培養上清の濁度 (O.D.660) を測定した。3次スクリーニングは選択株の培養液にASTエステルを加え、NB培地で24h好氣的に培養し、TLCで加水分解生成物を分離した。16S rRNA遺伝子部分配列を、Blastnに登録されている既知の細菌の16S rRNA遺伝子と比較し、菌種の同定を行った。

【結果・考察】乳酸菌として208株を分離し、1次スクリーニングで105株を選択した。2次スクリーニングでは、リパーゼ活性が比較的高い20株を見出したが、その内の18株は*Staphylococcus*、2株がunknownに分類される菌であった。そこで、3次スクリーニングは好氣的条件で培養した。その結果、18株の1種である*Staphylococcus epidermidis* strain VBS16で、ASTエステルからASTの生成を確認した。

P1-80

ノイトロピンの抗酸化作用及びHIF1 α を介した腎保護効果

○門脇 大介¹、福永 雅樹^{1,2}、内田 朱美¹、末吉 美優²、前田 仁志²、成田 勇樹²、
渡邊 博志²、丸山 徹²、平田 純生²、瀬尾 量¹

¹崇城大学 薬学部、²熊本大学 薬学部

Renoprotective effect of Neurotrophin by modulation of oxidative stress

○Daisuke Kadowaki¹, Masaki Fukunaga^{1,2}, Akemi Uchida¹, Miyu Sueyoshi², Hitoshi Maeda²,
Yuki Narita², Hiroshi Watanabe², Toru Maruyama², Sumio Hirata², Hakaru Seo¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

【目的】ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイトロピン; NTP) は多成分含有医薬品であり、古くから帯状疱疹後神経痛など神経障害性疼痛の治療に用いられている。最近、NTPの抗酸化作用による様々な臓器保護効果の報告が散見される。そこで本研究ではNTPにおける抗酸化作用をin vitroにおいて評価するとともに、片側尿管結紮 (UUO) モデルラットを用い、腎保護効果を検討した。

【方法】各種活性酸素種 (ROS) に対するラジカル消去能を検討した。またヒト近位尿細管上皮細胞 (HK-2) を用いて尿毒症物質誘発酸化ストレスに対するROS抑制効果を評価した。さらにUUOモデルを用いてNTPを2週間連日経口投与後、腎線維化の評価を行った。

【結果】

NTPは濃度依存的にスーパーオキシドアニオンラジカルやペルオキシナイトライト消去能を有しており、ヒドロキシラジカル消去能は高濃度のNTPで観察された。HK-2を用いた検討ではNTPの9時間プレインキュベーションによりROS産生抑制効果が認められた。UUOモデルラットの検討ではNTP投与により腎組織中ヒドロキシプロリン量の低下が認められた。また線維化と関連するタンパク発現を評価したところ、UUO群で上昇したHIF1 α 、Collagen1 α 、TGF- β のタンパク質発現はNTPにより抑制され、NTPの腎線維化抑制効果が観察された。【考察】本研究よりNTPの抗酸化作用は直接作用に加え、細胞内での酸化ストレスシグナル分子に対する抑制機構が働いていると考えられる。またこれらの抗酸化作用とともにHIF1 α を介した抗線維化作用により腎保護効果が発揮されることが示唆された。

● 一般演題(ポスター) ●

P3-01~P3-78

5月16日(土)

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
(2F シビックホール)

P3-01

界面活性剤による皮膚刺激性に関する簡易評価手法の開発

○後藤 裕¹、寺山 涼子²、深水 啓朗¹

¹明治薬科大学、²株式会社ミロット

Development of Simple Evaluation Method for Skin Irritation by Surfactants

○Yutaka Goto¹, Suzuko Terayama², Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²Milott Cosmetic Corporation

【目的】界面活性剤は皮膚に作用し、角層の細胞間脂質(IL)を溶出させることで、皮膚乾燥を引き起こす。そのため、界面活性剤の刺激性評価が行われており、その評価にはヒトおよび動物皮膚などが用いられている。しかしながら、これらは多種成分で構成されており、ILのみに着目した分析が困難である。本研究では、単純組成のILモデルを調製し、界面活性剤の刺激性を簡便に評価する手法について検討した。【方法】セラミドNP、コレステロールおよびパルミチン酸からなるILモデルを調製した。ILモデルに界面活性剤(5wt%)を添加し、HPLCで経時的な脂質溶出率の差異を評価し、粉末X線回折測定(PXRD)を用いてモデル脂質の構造変化を評価した。【結果・考察】界面活性剤の種類によって脂質の溶出挙動の差異が認められた。また、用いた脂質の中でセラミドNPの溶出率が最も低いことが確認された。このことより、角層にはセラミドが残存しやすいと考えられた。PXRDの結果から、調製したILモデルにおいて21および24°付近に直方晶および六方晶由来のピークが認められた。界面活性剤を添加することで21°付近におけるピークの積分強度が、24°付近のピークと比較して増加した。このことは、直方晶に比べて流動性の高い六方晶の割合が増加したことに起因すると考えられた。したがって、界面活性剤の添加によってILモデルの充填構造が変化し、流動性が上昇することで、脂質の溶出が促されたと推察された。以上の結果より、本法を用いることで界面活性剤によるILの溶出挙動および構造変化、ひいては皮膚に対する刺激性を評価できることが示唆された。

P3-02

小児用製剤として顆粒封入ゼリーキット剤の開発

○盛本 修司、野崎 雅男、川崎 浩延

株式会社モリモト医薬

Development of jelly kits in granular form for pediatric preparations

○Shuji Morimoto, Masao Nozaki, Hironobu Kawasaki

MORIMOTO-PHARMA CO., LTD.

日本国内に於いて小児に投薬される医薬品の約70%が適用外使用されており、成人用を粉碎などして用量を調整しているとの報告がある。また、子供に服薬させる母親には、飲ませるのに数時間もかかり非常に大きな労力がかかっているとの報道がある。こうした背景から昨年11月に薬機法が改正され、小児用量が設定されていない医薬品など医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品を「特定用途医薬品」として薬機法に位置づけ、優先審査などの対象となり、小児用製剤の開発に弾みがつくと考えられる。

当社では、これまでミニタブレットを封入したゼリーキット剤を当会に於いて発表をしたが、新しい剤形を開発するのが困難な希少難病用の医薬品で顆粒しか選択肢がない場合を想定して、顆粒を封入したゼリーキット剤の開発を試みたので報告する。ゼリーキット剤は、錠剤やカプセルを粉碎せずにそのまま服薬できる事を前提に開発したもので、顆粒は想定していなかった。顆粒の場合は、錠剤に比べて①苦味が口腔内に広がりやすい ②顆粒の量が多いとゼリーで包み込む事が困難 などの点で検証が必要であった。そこで、従来のゼリーキット剤を ①マスキング効果を高める ②包み込みやすい形態・形状に見直す などの改良を試みた。結果は当日発表予定。

希少難病に罹患した小児に、このゼリーキット剤での服薬でアドヒアランスの向上につながれば幸いである。

P3-03

クルクミン誘導体の物性改善を目的とした共結晶の探索

○岩浦 敏久¹、小山 遼太郎¹、津野 直哉¹、Varin Titapiwatanakun²、Pornchai Rojsitthisak²、
深水 啓朗¹

¹明治薬科大学 薬学部、²チュラーロンコーン大学

Exploring novel cocrystal of curcumin diethyl disuccinate to improve its physicochemical properties

○Toshihisa Iwaura¹, Ryotaro Koyama¹, Naoya Tsuno¹, Varin Titapiwatanakun²,
Pornchai Rojsitthisak², Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²Chulalongkorn University

【目的】クルクミンは抗がん作用などが期待されている化合物であるが、体内で不安定かつ難水溶性のため生物学的利用能が低いという問題がある。そこで本研究では、安定性を向上させたクルクミン誘導体(CDD)を用いて、物性の改善を目的とした結晶形態の網羅的な探索スクリーニングを行った。【方法】CDDと118種類のカウンター物質をモル比1:1でそれぞれ混合し、物理的混合物(PM)とした。各PMを溶媒添加共粉碎(LAG)法で処理した前後で粉末X線回折(PXRD)測定を行い、結晶状態の変化を評価した。結晶形の変化が示唆された組み合わせについては、熱重量示差熱分析(TG-DTA)、赤外分光法(IR)およびによる評価を行った。

【結果・考察】エタノールを用いたLAG法により、4種類の組み合わせでPXRDパターンの変化が認められたが、そのうち2種類はカウンター物質の結晶転移によるものであった。一方、ヒドロキノン(HYQ)およびサリチル酸フェニル(PNS)とCDDの組み合わせにおいては、PMと比較して僅かながら新規の回折ピークが認められた。スラリー法においても3～7日間程度で同様の結晶転移が認められた。TG-DTA測定では低温での質量減少が認められなかったことから、エタノール等の溶媒和物は形成されていないと考えられた。またIRの結果、いずれの組み合わせにおいてもCDDのカルボニル基に由来する1700cm⁻¹付近のピークがシフトしていたことから、結晶形態の変化にともなう水素結合ネットワークの変化が示唆された。

P3-04

医薬品開発及び製造における知識及び技術伝承手法の検討

望月 勢司

製剤技師の会 技術伝承チーム

A study on method to hand down technology and knowledge on pharmaceutical development and manufacturing

Seiji Mochizuki

Association of the senior scientist of pharmaceutical technology of APSTJ, Technology handing down team

【背景・目的】近年、企業の開発・生産現場では、組織の人員構成が変化し、熟練者が有する高度な専門知識や技術を確実に次世代へ継承することが難しくなっている。すなわち、熟練者が培った技術や知識を如何に残し、如何に次世代が活用していくかは、各社共通の課題でもある。そこで、製剤技師の会に技術伝承チームを発足し、知識及び技術伝承の考え方及び手法について検討した。

【方法】まず、チームメンバー(10名)が、各社の技術伝承及び知識管理に関する取り組み状況や課題を共有した。さらに取り組み状況や課題を精査し、理想的な技術伝承・知識管理の循環イメージを具体化した。また、各社の実際の取り組み事例を基に暗黙知の見える化及び知識の整理・活用について検討した。

【結果・考察】知識伝承は単に熟練者から未習熟者への一方的な伝達ではなく、知識の見える化→伝承→活用→創造→…の循環サイクルを回しながら組織全体の技術レベルを高めていくことが重要であり、組織文化がそのサイクルを回すドライビングフォースとなっていることが理想である。暗黙知の見える化については、PERT図、動線解析などを活用することにより、未習熟者が熟練者の考え方を学ぶことができる。また、知識の整理・活用については、データベース等を用いた知識の蓄積や定型化による知識整理を推進することにより、組織全体が知識を活用しやすくなることことができる。成功のポイントは、組織の管理者が、組織全体に知識管理手法を利用・活用することのモチベーションを与えることである。本発表では、これらの事例を紹介し、現場で実現できる知識・技術伝承について活発な意見交換を実施したい。

P3-05

グリチルリチン酸アンモニウムのミセル形成とゲル化に及ぼす酵素処理ステビアの影響

○内山 博雅、南岡 咲希、門田 和紀、戸塚 裕一

大阪薬科大学 製剤設計学研究室

The effect of α -glucosyl stevia addition on a micellization and gelation of monoammonium glycyrrhizinate

○Hiromasa Uchiyama, Saki Minamioka, Kazunori Kadota, Yuichi Tozuka

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

甘草から抽出されるグリチルリチン酸アンモニウム (Monoammonium Glycyrrhizinate; MAG) は、ミセル形成およびゲル化する性質を持つ。本研究では、界面活性剤として臨界ミセル濃度以下の酵素処理ステビア (α -glucosyl stevia; Stevia-G) をMAG溶液に添加した際の、MAGのミセル形成およびゲル形成に与える影響を検討した。さらには難溶性化合物であるCurcumin (CUR)の溶解性改善が可能か検討した。

MAG単独およびMAG/Stevia-G混合溶液の臨界ミセル濃度は、導電率測定により算出した。またゲルの硬度は、MAG溶液あるいはMAG/Stevia-G溶液を試料高さ15 mmとなるよう容器に充填し、4 °Cで24時間保存することでゲル化させた後、Texture Profile Analysisによる2バイトテクスチャー試験で評価した。CURの溶解度評価は、MAGおよびStevia-G単独、MAG/Stevia-Gの物理混合物を用いて、37 °C条件下、蒸留水中で振とうすることで行った。

導電率の測定から臨界ミセル濃度を測定したところ、MAG/Stevia-G混液の臨界ミセル濃度は、MAG溶液の臨界ミセル濃度に比べて低下し、MAGとStevia-Gの間での混合ミセル形成が示唆された。MAG濃度が0.8%の際のゲルの硬度は、Stevia-Gを0.5%添加することでMAG単独時に比べて約2倍となり、Stevia-Gの添加は、MAGのゲル化を促進した。CURの溶解度は、MAGの添加量とともに伴い上昇した。さらにMAGにStevia-Gを0.5%添加することで、MAG単独に比べCURの溶解度が2倍に増大した。これは、MAGにStevia-Gを添加することで形成される混合ミセル中に、CURが可溶化されたためであると推察された。

P3-06

凍結溶液と凍結乾燥におけるタンパク質と高分子添加剤の相分離：低分子量ゼラチンを用いた検討

○伊豆津 健一、臼井 明子、阿部 康弘、吉田 寛幸

国立医薬品衛生研究所 薬品部

Phase separation of gelatin and polymer excipients in frozen solutions and freeze-dried solids

○Kenichi Izutsu, Akiko Usui, Yasuhiro Abe, Hiroyuki Yoshida

National Institute of Health Sciences

【はじめに】当研究室では、用時溶解型タンパク質凍結乾燥製剤の製造において、水溶液凍結により氷晶間に高度に濃縮された主薬や添加剤の一部が相分離を起こすこと、および成分の混合性が固体形成や主薬の安定性に影響を与えることを明らかにしてきた。本研究ではモデルタンパク質として低分子量ゼラチンを用い、凍結溶液の熱測定で得られる最大濃縮相ガラス転移温度(T_g')を指標として、高分子添加剤との混合性を検討した。

【結果】ハイグレードゼラチン (Type AP, Av. MW: 8,000, Nippi) と高分子添加剤およびリン酸緩衝液を含む単相の試料溶液 (20 μ L) をアルミセルに密封し-70°Cまで冷却後、5°C/minで昇温測定した。一部の試料は-5°Cで昇温を止め同温度で保持後、再度-70°Cから昇温測定した。

【結果・考察】検討に用いた低分子量ゼラチンは高濃度溶液の保存でゲル化を示さず、熱測定で明確な転移(T_g')が-12°C付近に観察された。PVPまたはFicollとゼラチンを含む凍結溶液の熱測定では、熱転移が-24°C付近と-12°C付近に現れ、凍結濃縮により個別成分を中心とした非晶質相に分離することが示された。一方で T_g' が近く転移が重複するデキストランとの混合溶液では、混合性に関する情報は得られなかった。また低分子量ゼラチンと水溶液の水溶性2層分離抑制作用を持つNaSCNなどHofmeister系列の塩溶塩がPVPとの混合性に与える影響、および単独で結晶化傾向を持つポリエチレングリコール (PEG) との混合性についても検討した。一般的な球形タンパク質では熱転移の温度幅が広く明確な T_g' が得られないことから、低分子量ゼラチンは混合性評価に有用と考えられた。

P3-07

レーザーラマン顕微鏡によるミダゾラム含有顆粒圧縮物における形態学のおよび定量評価

○石井 巧真¹、内田 信也¹、井本 淳子^{1,2}、田中 紫茉莉¹、柏倉 康治¹、並木 徳之¹

¹静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座、²ユーロフィン分析科学研究所株式会社

Morphological and quantitative evaluation of compressed granules containing midazolam by laser raman microscope

○Takuma Ishii¹, Shinya Uchida¹, Jyunko Imoto^{1,2}, Shimako Tanaka¹, Yasuharu Kashiwagura¹, Noriyuki Namiki¹

¹Department of Pharmacy Practice and Science, Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, ²Eurofins Analytical Science Laboratories, Inc.

【目的】高活性薬物が増加し、それに伴い低用量で投与される医薬品が増加している。低含量の薬物顆粒を使用し錠剤を作製する際に含量均一性の確保が困難な場合がある。ラマン分光法により製剤内の添加物の形状や偏析状態を非破壊で観察することは有効と考えられる。本研究では、ミダゾラムをモデル薬物として、レーザーラマン顕微鏡を用いた顆粒圧縮物の形態観察と添加物の定量性について検討を行った。

【方法】ミダゾラム含有顆粒を顆粒径ごとに5つに分画し顆粒圧縮物を作製した。レーザーラマンイメージング図により顆粒圧縮物について形態観察を行い、またラマンスペクトルのdirect classical least squares (DCLS)解析より顆粒圧縮物の添加物ごとの含量を算出した。ラマンDCLS解析およびHPLCを用いて顆粒圧縮物内のミダゾラム含量を定量した。

【結果・考察】レーザーラマンイメージング図から、分画された顆粒より作製したそれぞれの圧縮物において添加物の分布に違いが認められた。DCLS解析により添加物の含量組成を算出したところ、添加物の物理混合物より得た圧縮物における組成は処方と近似した。一方、各顆粒圧縮物における添加物の含量組成は、各分画で異なり顆粒の特徴を示すものであった。さらに、顆粒圧縮物内のミダゾラム含量では、DCLS解析による値と顆粒中薬物含量からの算出値との間に有意な正の相関が認められた。本研究により、レーザーラマン顕微鏡を用いた顆粒圧縮物の観察は、主薬および添加物の偏析および組成を評価でき、錠剤の評価に応用できる手段と期待される。

*日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

P3-08

レーザーラマン顕微鏡による低含量ミダゾラム含有造粒物の形態学的評価

○井本 淳子^{1,2}、内田 信也²、石井 巧真²、田中 紫茉莉²、柏倉 康治²、並木 徳之²

¹ユーロフィン分析科学研究所株式会社、²静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 実践薬学講座

Morphological studies of Midazolam granule by Raman microscopy

○Junko Imoto^{1,2}, Shinya Uchida², Takuma Ishii², Shimako Tanaka², Yasuharu Kashiwagura², Noriyuki Namiki²

¹Eurofins Analytical Science Laboratories, Inc., ²Department of Pharmacy Practice & Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【目的】高活性薬物が増加し、低用量で投与される医薬品が増加傾向にある。薬物 (API) 含量が低い顆粒を作成する場合、含量均一性の確保が困難であることが課題であり、製造法検討および製造管理において、造粒工程を理解することは、重要である。ラマン分光法は、原薬や添加剤の分布を非破壊・非接触で観察ができる有効な手法である。近年、高速マッピング、自動フォーカス機能の充実により、凹凸のある試料についても、広い領域を対象とした測定が可能となってきた。そこで、ミダゾラムをモデル薬物として、レーザーラマン顕微鏡を用いた顆粒形態評価の有用性について検討した。

【方法】流動層造粒により、ミダゾラム含有顆粒を製した後、造粒物を篩過により、5つの分画に分級した。さらに、各分画についてHPLC分析を行い、ミダゾラム含量を測定した。また、レーザーラマンイメージング図より、各分画顆粒について、形態観察を行い、処方成分の偏析評価、及び、顆粒に付着しているミダゾラム成分の粒子径を求めた。

【結果と考察】HPLC分析の結果、分画によって、ミダゾラム含量は異なっていた。また、含量値と顆粒サイズに相関は認められなかった。レーザーラマンイメージング図から、造粒物は、5つの形態を示す顆粒から構成されており、分画により顆粒形態および含有成分に違いがあることが明らかとなった。本検討により、顆粒の含量偏析には、ミダゾラム粒子の粒子径、および、ミダゾラム粒子のマニトールに対する付着性が影響していると推察され、レーザーラマン顕微鏡を用いた顆粒形態観察は、造粒物評価を行う上で有用な手段と考えられた。

P3-09

統計解析ソフトJMPを活用したQuality by Design アプローチ検討

○有坂 昌也¹、田中 力²、梅田 加奈¹、高山 幸三³

¹Meiji Seikaファルマ株式会社 CMC研究所 創剤研究室二G、

²Meiji Seikaファルマ株式会社 CMC研究所 創剤研究室一G、³城西大学 薬学部

Investigation of Quality by Design approach by JMP

○Masaya Arisaka¹, Chikara Tanaka², Kana Umeda¹, Kozo Takayama³

¹Meiji Seika Pharma Co., Ltd. Formulation Research Lab. Group2, ²Meiji Seika Pharma Co., Ltd. Formulation Research Lab. Group1, ³Josai University Faculty of pharmacy and pharmaceutical sciences

【目的】サクラ開花錠P2モックではQuality by Design (QbD) の方法論に従ったEnhanced Approachが例示されている。具体的には、Critical Process Parameters (CPP) の特定及びCritical Material Attributes (CMA) の管理戦略に統計解析及びデザインスペースを用いた事例が紹介されている。一方でデザインスペースの活用は必須事項ではなく、活用方法に関しても多くの議論がなされている。今回、統計解析ソフトJMPを活用した経口製剤の製法検討を行い、製剤開発における統計解析及びデザインスペースの有用性について検証を行った。【方法】乳糖水和物及びデンプンをベースとした標準処方で行った。造粒法は乾式造粒法を採用した。品目の特性上、製造バッチ間で溶出性の変動が大きく、溶出性に寄与するCMA、CPPを特定することが出来ていなかった。以上の背景より、Critical Quality Attributes (CQA) を溶出性に設定し、CQAに寄与するCMA、CPPの特定を試みた。【結果、考察】応答曲面計画にて、30分間溶出率(CQA)に対する造粒条件、中間品物性値の影響度、関連性を評価した。ロール圧縮条件が強い程、重質なフレーク、顆粒物性となり、ステアリン酸マグネシウム分散工程での溶出性低下の影響度が増すことを確認した。また、同一のJP100号ふるい通過率 (CMA) 値を示しても、造粒条件が変わることで異なる溶出性を示すことが示された。CMAの管理と併せ、ロール圧縮条件をCPPと設定し、管理する方針とした。従前の一回一因子検討法と比較し、少ない検討数で網羅的な情報を得ることが出来、明確な根拠のもと、重要管理項目を設定することが出来ると考えた。

P3-10

薬物放出に伴う貼付剤中の薬物結晶サイズ変化のX線CTによる観察

○宮崎 玉樹¹、武田 佳彦²、菅野 仁美¹、山本 栄一¹、伊豆津 健一¹、合田 幸広¹

¹国立医薬品食品衛生研究所、²株式会社リガク

X-ray CT observation of changes in crystal size of the drug in patches during the drug release test

○Tamaki Miyazaki¹, Yoshihiro Takeda², Hitomi Kanno¹, Eiichi Yamamoto¹, Ken-ichi Izutsu¹, Yukihiro Goda¹

¹National Institute of Health Sciences, ²Rigaku Corporation

持続的な放出制御を可能とした経皮吸収型製剤には、膏体中に薬物結晶を分散させ、皮膚吸収により膏体中の薬物濃度が低下すると結晶の溶解が進行する現象を利用した製品がある。膏体中の結晶サイズと分布状態は、薬物の放出挙動に影響を及ぼす因子と考えられる。そこで、硝酸イソソルビドを有効成分とする経皮吸収型製剤をモデルとし、放出試験中の結晶形状と分布の変化を、X線CTにより三次元的に観察した。ミリポアPVDFフィルターとポリエステルフィルムで挟んで調製した試料のX線CT画像では、検出限界である40 μ m以上の薬物結晶が、膏体の組成である添加物との密度の違いにより周囲とは区別して観察された。製剤からの薬物放出は、40%ポリエチレングリコール溶液中では約5時間で頭打ち(約92%)となる。0、30、90、180および300分にX線CT画像を撮影したところ、30分時点で約17%の薬物が放出していたにもかかわらず、X線CT画像には顕著な変化が認められなかった。試験開始直後は、元々膏体に溶解していた薬物あるいは40 μ m以下の微小結晶の溶解による放出が優先して起こったと考えられた。30分以降は経時的に結晶サイズが減少し、小さいサイズの結晶から先に消滅する様子が観察された。放出試験結果と関連付けたX線CT画像の解析は、意図する放出速度を有する製剤の設計に活用できる可能性が示唆された。

P3-11

薬物過飽和溶液からの結晶化に及ぼす疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース/シクロデキストリンの影響

○赤星 裕紀¹、庵原 大輔^{1,2}、安楽 誠^{1,2}、上釜 兼人¹、平山 文俊¹

¹崇城大学 薬学部、²崇城大学 DDS研究所

Effect of hydrophobically modified hydroxypropylmethylcellulose/cyclodextrin on the crystallization of a drug from supersaturated solutions

○Hiroki Akahoshi¹, Daisuke Iohara^{1,2}, Makoto Anraku^{1,2}, Kaneto Uekama¹, Fumitoshi Hirayama¹

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

疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HM-HPMC) は HPMC のヒドロキシプロピル基にステアシル基を導入したセルロース誘導体であり、ゲル化剤・増粘剤として化粧品や医薬品外用剤に使用されている。本研究では HM-HPMC の薬物結晶化抑制効果に対するシクロデキストリン (CD) の影響および薬物/CD/HM-HPMC 固体分散体の溶出挙動を検討した。HM-HPMC/CD 溶液中での薬物の結晶化は、リン酸緩衝液 (pH 8.0) にインドメタシン (IM) 2 mM および HM-HPMC と CD を溶解し、1.0M 塩酸を滴下することで溶液の pH を約 5.0 に調整し、薬物濃度を経時的に測定することで評価した。固体分散体は IM と CD および HM-HPMC を混合粉碎することで調製した。上記方法により、IM 溶液の pH を低下させると、速やかな IM の結晶化が生じ、溶液の IM 濃度は、初期の 2 mM から約 0.22 mM まで低下した。一方、0.1% HM-HPMC 存在下では、薬物単独の場合と比較して、高い IM 濃度を示した。この HM-HPMC 溶液に、 α -CD を添加すると、IM 濃度は HM-HPMC 単独よりも高い値を示した。 α -CD のみでは、IM 濃度は低値を示したことから、HM-HPMC と α -CD の組み合わせは薬物の過飽和状態の維持に有用なことが示唆された。混合粉碎により調製した各種固体分散体の溶出挙動を比較すると、60L HM-HPMC/ α -CD 固体分散体は溶出試験開始 1 ~ 3 時間まで高い過飽和度 (約 12) を示した。以上の結果より、HM-HPMC/ α -CD は薬物の溶解性改善および過飽和状態を維持し、難水溶性薬物のバイオアベイラビリティの向上に有用であると考えられる。

P3-12

高い分散性を有する造粒キトサン錠の崩壊性評価

○安楽 誠¹、庵原 大輔¹、水飼 康之²、前崎 祐二²、上釜 兼人¹、小田切 優樹¹、平山 文俊¹

¹崇城大学 薬学部、²日本化薬フード

Evaluation of disintegrating ability of granulated chitosan tablet with high dispersibility

○Makoto Anraku¹, Daisuke Iohara¹, Yasuyuki Mizukai², Yuji Maezaki², Kaneto Uekama¹, Masaki Otagiri¹, Fumitoshi Hirayama¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, ²Nippon Kayaku Food Techno Co., Ltd.

【目的】カニ殻などに含まれるキトサンは、脂質吸着作用、抗酸化作用などを有するため、機能性食品だけでなく医薬分野にも応用されている。機能性食品としてのキトサンの用量と服用の容易さを考慮すると、高含量キトサンの錠剤化が望まれている。しかし、キトサンは嵩密度が小さくかつ粉体流動性が悪いいため、錠剤化に不向きである。そこで、本研究では水で造粒加工することにより水中での崩壊性が向上した造粒キトサン錠を調製し、その特性および崩壊性や薬物放出特性について未造粒キトサン錠と比較検討した。

【方法】造粒キトサンはある一定の水と攪拌混合した後、乾燥処理により調製した。ファモチジン含有造粒キトサン錠を調製し、錠剤の崩壊性、溶出性について未造粒キトサン錠と比較した。錠剤の接触角等の物理化学的特性についても未造粒キトサン錠と比較した。

【結果と考察】水中における各粉体を光学顕微鏡で観察した結果、未造粒キトサンは凝集していたのに対して造粒キトサンは各粉末が凝集することなく分散して存在していた。打錠した造粒キトサン錠と未造粒キトサン錠の接触角を測定した結果、未造粒キトサン錠と比較して造粒キトサン錠は接触角が小さいことが示された。錠剤の崩壊性を検討した結果、未造粒キトサン錠は崩壊せずに形態を保持していたのに対して造粒キトサン錠は水に接触直後から接触面より崩壊が始まり、試験開始後数秒で完全に崩壊した。また溶出試験を行った結果、造粒キトサン錠は第1液及び第2液でも数秒で崩壊し、速やかにファモチジンを放出した。以上より、造粒キトサン錠は崩壊性の高いサプリメント錠としてだけでなく速崩性製剤の基剤としての利用も期待される。

P3-13

ハイブリッド型実験計画法による楕円錠の処方および製造工程の最適化

○茂木 麻実¹、藤堂 浩明¹、杉林 堅次^{1,2}、高山 幸三¹

¹城西大薬、²城西国際大

Optimization of oval tablet formulation and manufacturing process by direct compression

○Asami Mogi¹, Hiroaki Todo¹, Kenji Sugibayashi^{1,2}, Kozo Takayama¹

¹Fac. Pharm. and Pharm. Sci. Josai Univ, ²Josai International Univ

【目的】楕円錠は、円形錠に比べて高用量の主薬含有が可能であり、また識別性を向上できるという利点がある。しかし、楕円錠の製剤設計や製造工程に関する詳細についてはほとんど報告例がない。そこで本研究では、混合系の実験計画と要因配置実験計画をハイブリッドさせた新たな実験計画法を導入し、直接打錠法による楕円錠の処方および製造工程の最適化を試みた。

【方法】テオフィリン、ラクトース(LAC)、コーンスターチ(CS)、結晶セルロース(MCC)、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを用いて、混合系実験計画と要因配置計画のハイブリッド型実験計画を導入し、合計48種類の錠剤を調製した。流動性の指標としてHausner比を、錠剤特性として引張強度、崩壊時間、摩損度を求めた。また、多目的同時最適化法を適用し、最適解を推定し、実験的検証を行った。

【結果・考察】応答曲面より、Hausner比はMCC量の減少および混合時間の延長とともに低下した。引張強度は長径短径のいずれもMCC量の増加、打力の増加、混合時間の減少とともに増加した。崩壊時間はCS量の増加とともに延長する傾向を示した。CSによる崩壊時間を遅延させるメカニズムの詳細は不明ながら、CSとテオフィリンが何らかの相互作用を起こす可能性が示唆された。また、多目的最適化法を適用した結果、最適解として、LAC : CS : MCC = 0.3765 : 0 : 0.6235、打力10 kN、混合時間24 minが推定された。最適解は実験値と高度に一致したことから、主薬含量の多い楕円錠の定量的最適化を達成することができたと考えられた。

P3-14

新規タキサン化合物DS80100717の化学的安定性評価及び分解経路

○田村 幸介^{1,3}、小野 誠²、川邊 武史¹、大原 求¹、米持 悦生³

¹第一三共株式会社 分析評価研究所、²第一三共株式会社 品質保証部、³星薬科大学

Degradation Pathway of a Taxane Derivative DS80100717 Drug Substance and Drug Product

○Kousuke Tamura^{1,3}, Makoto Ono², Takefumi Kawabe¹, Motomu Ohara¹, Etsuo Yonemochi³

¹Analytical and Quality Evaluation Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ²Quality Assurance Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³Hoshi University

【背景及び目的】医薬品開発において、長期保存期間中に生成しうる分解生成物を把握・予測することは製品設計をする上で重要である。本研究では新規タキサン化合物DS80100717について強制劣化試験を実施し、主要な分解生成物の同定及び化学構造を確認した。さらに、本化合物の分解経路について、上市済みのタキサン系抗がん剤(Paclitaxel, Docetaxel, Cabazitaxel)と比較する事で、化学構造の違いが安定性に及ぼす影響について考察した。

【方法】試料にはDS80100717原薬及び凍結乾燥製剤を用いた。強制劣化試験として、酸・塩基加水分解、酸化分解、光照射を溶液及び固体状態について評価した。得られた主な分解生成物はLC/MS及びNMRを用いて構造決定した。

【結果及び考察】溶液強制劣化試験の結果、主要な分解生成物として酸性加水分解物5種、塩基性加水分解物2種、及び酸化分解物1種類が認められた。原薬固体分解物として加熱条件下において酸化分解物(*N*-オキシド体)が認められ、凍結乾燥製剤においては、主分解生成物として酸性分解物(側鎖C2'位のエピマー体)を認めた。これらは他のタキサン系抗がん剤とは異なる新規の分解経路であり、側鎖構造の立体障害の違いに起因すると考えられた。

P3-15

Eudragit[®] Eナノ構造が薬物溶解性に与える影響

○東 顕二郎、岡本 裕太、植田 圭祐、森部 久仁一
千葉大学大学院 薬学研究院

Effect of Eudragit[®] E nanostructure on drug solubility

○Kenjirou Higashi, Yuta Okamoto, Keisuke Ueda, Kunikazu Moribe
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

【目的】本研究ではpH及び添加剤saccharin (SAC) がEudragit[®] E (EUD-E) の構造及び薬物可溶化作用に及ぼす影響を評価した。

【方法】pH 4.0及び6.5の各EUD-E、EUD-E/SAC溶液に対して、小角X線散乱 (SAXS) 測定により水溶液中におけるEUD-Eナノ構造を評価した。また、難水溶性薬物のモデルとしてnaringenin (NAR)を用いて、EUD-E、EUD-E/SAC溶液におけるNAR可溶化作用を評価した。さらに、¹H NMR測定により各水溶液中のNARの分子状態を評価した。

【結果・考察】EUD-E溶液のSAXS測定の結果、pH 4.5及び6.5ではEUD-Eはそれぞれrandom coil構造及びpartially folded構造を、EUD-E/SAC溶液ではいずれのpHにおいてもpartially folded構造を形成することが示された。NAR溶解度は、EUD-E添加によりpH 4.5で6.5倍、pH 6.5で15.2倍向上した。EUD-E/SAC溶液においては、NAR溶解度はpH 4.5で9.8倍、pH 6.5で11.4倍向上した。¹H NMR測定の結果、pH 4.5のEUD-E溶液におけるNARの運動性は高い一方、pH 6.5ではNAR運動性が顕著に抑制されたことが示された。pH 4.5のEUD-E/SAC溶液ではNARの運動性はEUD-E溶液と同様であった。しかし、pH 6.5のEUD-E/SAC溶液ではEUD-E溶液と比較してNARの運動性が増加した。Fig.1にpH及びSAC添加に伴うEUD-Eナノ構造の変化がNAR可溶化作用に及ぼす影響を考察した結果を示す。

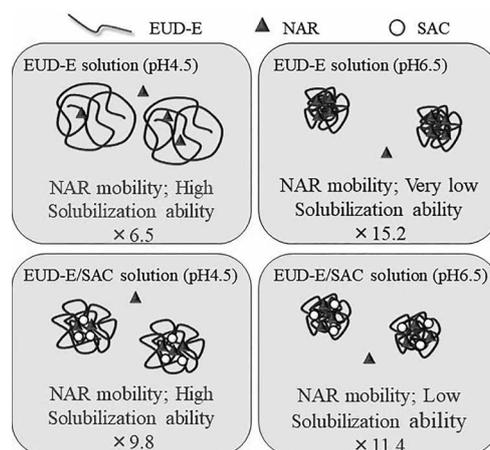


Fig. 1 Proposed EUD-E nanostructure and solubilization state of NAR

P3-16

*in-silico*結晶形予測の医薬品開発への適用 (2)

○長田 裕臣¹、朝倉 希里生²、岡田 興昌³、Nessler Aaron⁴、Schnieders Michael J.⁴

¹田辺三菱製薬株式会社 SC本部 プロセス研究部、²田辺三菱製薬株式会社 SC本部 分析研究部、

³田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 創薬基盤研究所、⁴University of Iowa Biomedical Engineering

Prospects for applying *in-silico* crystal structure prediction to drug development (2)

○Hiroomi Nagata¹, Kiryu Asakura², Okimasa Okada³, Aaron Nessler⁴, Michael J. Schnieders.⁴

¹Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ²Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

³Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ⁴University of Iowa Biomedical Engineering

医薬品の設計や品質管理における重要な要素の一つに原薬の結晶多形がある。結晶多形は吸収性や安定性など医薬品の品質に影響を及ぼすことがある。個々の製品にとって最適な結晶形を選択するために、結晶多形スクリーニング実験が実施される。しかし、全ての条件を完全に網羅したスクリーニング実験は現実的に実施困難であり、時として突然の新規結晶形の出現によるトラブルが起こる。

*in-silico*による結晶多形予測は、結晶形スクリーニング実験の補完する有力な手段となり得る。量子化学計算で求めた分極力場を用いて、運動性を加味した分子動力学計算により、数種の低分子モデル化合物について分子パッキングの予測を試みている。得られた多数の候補結晶構造から計算した格子エネルギーと密度で安定性の比較を行っている。また、製薬会社数社およびアカデミアの有志によるコンソーシアムを結成し、本技術の有用性に関する議論や研究過程で生じる各種課題の解決を試みている。

以上、結晶形スクリーニング実験の補完を目的とした*in-silico*結晶形予測の適用可能性と各種課題について、本発表を議論の場としたい。

P3-17

マイクロな有効成分の走査電子顕微鏡・カソードルミネッセンスによる解析

○應本 玉恵¹、池谷 綾美¹、朝比奈 俊輔¹、秋山 久²、真鍋 法義³

¹日本電子株式会社、²株式会社堀場製作所、³東北医科薬科大学

Micron active ingredient analyzed using SEM-CL

○Tamae Omoto¹, Ayami Iketani¹, Shunsuke Asahina¹, Hisashi Akiyama², Noriyoshi Manabe³

¹JEOL Ltd., ²HORIBA, Ltd., ³Tohoku Medical and Pharmaceutical University

薬剤において添加剤や有効成分の分布を正確に観察・分析することは、薬効や溶出過程の制御に重要な情報となる。光学顕微鏡では難しいナノスケールの構造が観察できる手法として、走査電子顕微鏡 (SEM: Scanning Electron Microscopy)がある。さらにSEMは、各種分光器を搭載することで各成分の元素や状態分析も可能となる。今回、SEMにカソードルミネッセンス (CL: Cathodoluminescence)分光器を搭載し、市販顆粒剤に含まれる有効成分の識別を試みた。図1左に顆粒剤中に含まれていた2つの粒子のSEM像を示す。また、2つの粒子と顆粒剤の原末のCLスペクトルを図1右に示す。顆粒剤の原末のCLスペクトルは、470 nmをピークトップとし380～700 nm程度に幅広なスペクトルを示した。粒子①のCLスペクトルは、顆粒剤の原末とスペクトル形状が類似していた。一方、粒子②のCLスペクトルは約380 nmにシャープなピークを示し、有効成分とは異なるスペクトルが得られた。このことから、粒子②は有効成分とは異なる成分であることが示唆された。本発表は、SEM-CLとエネルギー分散型X線分光器 (EDS: Energy Dispersive X-ray spectrometer)による元素分析を併用し、顆粒に含まれるマイクロサイズの有効成分の解析を試みたので報告する。

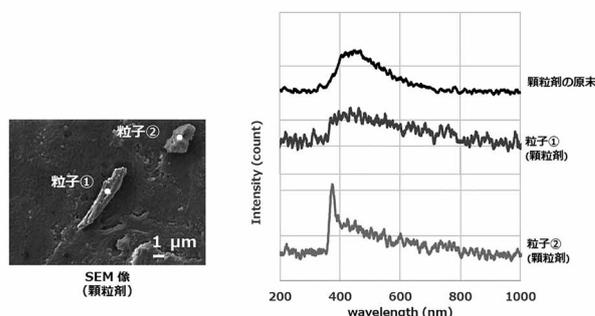


図1 顆粒剤のSEM像とCLスペクトル

P3-18

スプレードライヤーを用いた医薬品原薬の苦味マスキング

○我妻 杏美、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治

東邦大学 薬学部

Taste Masking of Active Pharmaceutical Ingredient Using Spray Dryer

○Ami Wagatsuma, Masataka Ito, Hironori Suzuki, Shuji Noguchi

Pharmaceutical Sciences, Toho University

【目的】口腔内崩壊錠の開発においては医薬品原薬の粒子に対して苦味マスキングを行う場合がある。現在、苦味マスキングには微粒子コーティング等の技術が汎用されているが、調製に時間を要する欠点がある。本研究では、スプレードライヤーを用いた迅速なマスキング粒子の作製および評価を目的とした。

【方法】アセトアミノフェン (APAP) をモデル原薬とした。ポリマーはカルボキシビニルポリマー (CBP) およびエチルセルロース (ETH)、ヒプロメロース (HPMC)、POVACOAT (POVA) を用い、精製水またはエタノールを溶媒とした。APAPとポリマーの質量比は1:0.25から1:4の間で調製した。APAPを溶解または懸濁させたポリマー溶液を噴霧乾燥し、マスキング粒子を得た。各粒子のマスキング能は、簡易的な溶出試験により、溶出したAPAPの濃度が苦味閾値1.08 w/v%を下回るか否かで評価した。また、粉末X線回折測定 (PXRD) にて結晶化度を、走査型電子顕微鏡 (SEM) にて粒子の形状と粒度を評価した。

【結果・考察】SEM画像から、各粒子の平均粒子径はCBP粒子 (6.72-30.43 μm)、ETH粒子 (16.29-28.56 μm)、POVA粒子 (46.41-53.50 μm)、HPMC粒子 (24.74-30.39 μm) であった。マスキング能は、ポリマーの質量比1:3のCBP、ETH、およびPOVA粒子のAPAP濃度は0.27, 0.54, 0.91w/v%、1:4のHPMC粒子では0.80w/v%と閾値を下回った。溶出への粒子径の影響はあまり大きくないと考えられた。結晶転移等は見られなかった。CBP粒子は他の粒子に比べ、ポリマーの比率の低い1:2の段階でもマスキングが可能であったが、これはCBPが溶出試験の際に他のポリマーより強固なゲルを形成してAPAPの溶出が抑制されたためと考えられる。

P3-19

メタクリル酸コポリマー S100 ナノファイバー含有キトサンゲル製剤のラット *in vivo* 評価

○坂東 結葵、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

Transdermal administration and evaluation of ketoprofen as formulations of chitosan gel including methacrylic acid and methyl methacrylate copolymer S100 nano-fiber to rats

○Yuki Bando, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

Doshisha Women's College of Liberal Arts

【目的】本研究では、経皮吸収製剤(TTS)における薬物の貯蔵層として、メタクリル酸コポリマー S100 ナノファイバー (NF_{mac}) を用い、それを含有する経皮吸収のためのリザーバー型ゲル製剤を設計し、その製剤評価をラット *in vivo* により評価した。【方法】モデル薬物にはケトプロフェン (KPF) を用いた。1%キトサンゲル (CS_{gel}: 10%グリセリンと2%コハク酸含有、pH 4) にKPFを懸濁した。KPF含有NF_{mac}はエレクトロスピンニング法により作製し、遊星ボールミルにより粉碎した。CS_{gel}とKPF含有NFの粉碎粒子を適宜の割合で混合し、CS_{gel}とNF中のKPF含有率が異なるゲル製剤を調製した。脱毛したラット腹部にマイクロダイアリシス (MD) プローブを通したのち、被検ゲル製剤 (KPF100mg) を25mm以内の円状に貼付してフィルムシートで覆った。ゲル製剤の投与と同時にMDプローブにはpH6.8の緩衝液を還流した。経時的にヘパリン添加にて経静脈血と透析液を採取した。血漿中および透析液中KPF濃度はそれぞれHPLC法、吸光度法 (λ 254nm) により測定した。【結果・考察】CS_{gel}のみからなるゲル製剤投与後の血漿中KPF濃度は急な立ち上がりを見せ、NF_{mac}を含有するゲル製剤投与後の血漿中KPF濃度推移は徐放性を示し、かつNF_{mac}にKPFが多く含有されるほど徐放化持続時間が長くなった。また、透析液中KPF濃度の比較からNF_{mac}を含有するゲル製剤では、KPFが等速度で体内に供給されていることが分かった。NF_{mac}含有CS_{gel}製剤は、NF中とCS_{gel}中のKPFの含有割合を変えることにより、即放性と徐放性を制御できるリザーバー型のTTS製剤として有用であることが示唆された。

P3-20

メタクリル酸コポリマー S100 ナノファイバー含有キトサンゲルからの *in vitro* 薬物溶出挙動

○稲原 美幸、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

In vitro dissolution profiles of ketoprofen from chitosan gel including methacrylic acid - methyl methacrylate copolymer S100 nano-fiber as a storage matrix

○Miyuki Inahara, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

Doshisha Women's College of Liberal Arts

【目的】経皮吸収製剤(TTS)におけるリザーバー型製剤は、全身作用を目的とした薬物を等速度で体内へ供給することができるドラッグデリバリーシステム(DDS)である。本研究では、薬物の貯蔵層としてメタクリル酸コポリマー S100 ナノファイバー NF_{mac}を用い、それを含有する経皮吸収のためのリザーバー型ゲル製剤を設計し、その製剤評価を *in vitro* Franz拡散セル法により評価した。【方法】ゲル成分には1%キトサンゲル (CS_{gel}: 10%グリセリンと2%コハク酸含有、pH 4) を用いた。モデル薬物にはケトプロフェン (KPF) を用いた。KPF含有NF_{mac}はエレクトロスピンニング法により作製し、遊星ボールミルにより粉碎した。CS_{gel}とKPF含有NFの粉碎粒子を適宜の割合で混合し、CS_{gel}とNF中のKPF含有率が異なる製剤を調製した。被検ゲル製剤 (KPF50mg) からのKPFの溶出挙動は人口膜 (Smart-M®) を装着したFranz拡散セルを用いて行った (pH6.8)。試料中KPF濃度は吸光度法 (λ 254nm) により求めた。【結果・考察】CS_{gel}からのKPFの溶出はNF_{mac}からの溶出に比べて速くなり、NF_{mac}からのKPFの溶出は等速度であった。また、CS_{gel}中とKPF中のKPFの含有割合を変えることにより、即放性と徐放性を制御できるリザーバー型のTTS製剤として有用であることが示唆された。

P3-21

X線吸収端近傍構造解析によるファモチジンとその共結晶の性状解析

○田邊 優衣、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治

東邦大学 薬学部

X-ray absorption near-edge structure analyses of the Famotidine and its cocrystals

○Yui Tanabe, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi

Toho University

【目的】医薬品原薬は結晶多形などその形態の違いにより体内での吸収特性や薬効が変化する場合がある。これらを理解し定量的に評価することは、製剤の品質管理において極めて重要である。本研究では、特定の元素の化学状態や構造に関する情報が得られるX線吸収端近傍構造解析(XANES)に着目し、S原子のK吸収端XANESスペクトル測定によって医薬品原薬結晶多形とその共結晶の性状解析を行った。

【方法】S原子を3個含むファモチジン(FMT)をモデル医薬品として、FMTとcoformerを再結晶法により共結晶化スクリーニングを行い、得られた試料について粉末X線解析測定(PXRD)と熱重量示差熱分析(TG-DTA)を行った。また、FMT単体および共結晶が得られた試料について、XANES測定を行った。XANES測定はいちシンクロトロン光センターBL6N1において、He置換雰囲気下で実施した。XANESスペクトル解析にはAthenaを利用した。

【結果・考察】PXRDおよびTG-DTAの結果、ニコチン酸、マロン酸をcoformerとして用いた場合に、FMTとの共結晶化が示唆された。FMT単体および共結晶におけるS原子のK吸収端エネルギーは同一の2473 eVであった。一方で、吸収端の高エネルギー側のXANESスペクトルは、試料ごとに特有の形状を示した。各共結晶のスペクトルは、FMT単体と比較して、2474-2479 eVにおいてピーク強度が低く現れ、他方、2484-2489 eVにおいては、高エネルギー側にシフトした。この違いは結晶内におけるS原子周辺の化学的環境の違いを反映していると考えられた。このことから、FMTのように3つのS原子を含有する医薬品原薬においても、XANESスペクトルによって性状解析できることが示唆された。

P3-22

精密マイクロ波照射による凍結乾燥促進技術

○保谷野 つくし¹、渡邊 宰子¹、椿 俊太郎²、米持 悦生¹

¹星薬科大学、²東京工業大学

Freeze-drying acceleration technology by precise microwave irradiation

○Tsukushi Hoyano¹, Saiko Watanabe¹, Shuntaro Tsubaki², Etsuo Yonemochi¹

¹Hoshi University, ²Tokyo Institute of Technology

【目的】凍結乾燥工程は、一般的に所要時間が長く高いエネルギーを消費するプロセスであるため、効率化が求められている。誘電加熱は電磁波と物質の相互作用によって発熱が生じ真空中でも試料の直接加熱が可能であるため、凍結乾燥時間の短縮に有効である。本研究では、マイクロ波による凍結乾燥プロセスの効率化のため、試料の複素誘電率測定、さらに、半導体式マイクロ波装置を用いた乾燥速度の精密制御方法を検討した。

【方法】試料にはデキストラン40の濃度30mg/mLの水溶液を用いた。試料溶液の複素誘電率を測定し、照射最適周波数を検討した。ベクトルネットワークアナライザにより凍結乾燥時の周波数変化量を測定した。マイクロ波の照射条件を検討した。

【結果】試料溶液について広帯域複素誘電率の温度依存性を検討した結果、水のみを励起できる最適周波数は、915MHzであった。凍結乾燥過程における、試料の共振周波数は、凍結直後の922 MHzから乾燥終了後925.7MHzに変化した。この周波数変化量であれば、乾燥状態を非接触でモニターできることが明らかとなった。さらに、空洞共振器に試料を設置でき、共振周波数をフィードバックできるマイクロ波凍結乾燥装置を作成した。被照射試料の形状を検討した結果、中空状が氷の昇華に最適であった。さらに、マイクロ波の照射条件を検討したところ、連続波よりもパルス波の方が、試料の崩壊を防止できることが明らかとなった。本検討により、2mL程度の試料に対して、6W程度までの高周波の入力が可能となり、乾燥の効率化が達成できた。

P3-23

カルメロース類を用いた苦味マスキングの検討

○鈴木 航、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
東邦大学 薬学部

Examination of bitterness masking using carmellose

○Wataru Suzuki, Masataka Itou, Hironori Suzuki, Shuji Noguchi
Toho University, Faculty of Pharmacy

【目的】 口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに崩壊することから、嚥下機能が低下した患者でも服用しやすい。しかし、口腔内崩壊錠は原薬が口腔内に触れるため苦味を感じやすく、コンプライアンスの低下が懸念される。本研究では、添加剤として汎用されるカルメロース類 (CMC) の膨潤を利用した苦味マスキング粒子の調製を検討した。

【方法】 先行研究から苦味閾値が0.108 w/v%と判明しているアセトアミノフェン (APAP) をモデル原薬として用いた。添加剤はカルメロースナトリウム (CMC-Na)、カルメロースカルシウム (CMC-Ca)、クロスカルメロースナトリウム (CCMC-Na) を用い、他にCMCとメグルミン (MEG) の組み合わせ (CMC-MEG) やCMCのみを用いた。粒子の作製方法は、CMC塩及びCMCとMEGをそれぞれ精製水内で攪拌し、減圧乾燥機で30時間乾燥した後、粉碎し粒子を得た。得られた粒子はSEM観察の後に、CMCの重量比が60、100、150、200%となるようにAPAPと混合した。混合したものを簡易的な溶出試験により評価した。

【結果・考察】 粒子の形状はCMC-MEGのみ多孔質性の粒子であった。APAPとの重量比100%のCMC-MEG及びCMC-Naの処方系で簡易的な溶出試験を行ったところ、溶出したAPAP濃度はそれぞれ0.079、0.099w/v%とAPAPの苦味閾値を下回りマスキング効果が得られた。これらは簡易的な溶出試験において粒子の膨潤が確認された。一方で、CMC-Ca、CCMC-Na、CMCのみを用いた処方系ではマスキング効果を得られず、粒子の膨潤も確認できなかった。以上から、CMCが水溶性の塩を形成していることと多孔質性であることで水が速やかに浸透し、CMCが膨潤することでAPAPを覆い、初期溶出が抑制されたと考えられる。

P3-24

カルバマゼピン共結晶粒子表面における溶媒媒介転移：各種Co-formerの影響

○大森 まあや、渡部 智寛、井上 大輔、菅野 清彦
立命館大学大学院 薬学研究科

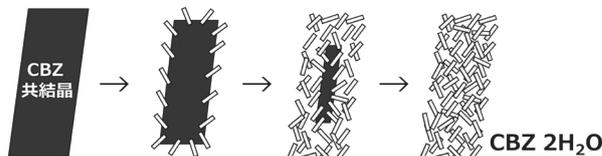
Solution mediated phase transformation of carbamazepine co-crystals at particle surface: effect of co-formers

○Maaya Omori, Tomohiro Watanabe, Daisuke Inoue, Kiyohiko Sugano
Graduate school of Pharmacy, Ritsumeikan University

【緒言】 非解離性難水溶性薬物の共結晶化による経口吸収改善は、主に消化管内での過飽和形成に起因する。しかし、共結晶粒子表面における速やかな溶媒媒介転移が原因で、過飽和が誘導されない場合がある (1)。本研究では、粒子表面における溶媒媒介転移と過飽和誘導特性にCo-formerが与える影響を検討した。

【方法】 モデル薬物として、カルバマゼピン (CBZ) を用いた。Co-formerとしてマロン酸 (MLN)、コハク酸 (SUC)、グルタル酸 (GLA)、アジピン酸 (ADP)、ニコチンアミド (NCT)、サッカリン (SAC) を選択した。pH 6.5 リン酸緩衝液およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 溶液中 (0.1 %) での溶出試験を non-sink 条件で行った。また、各溶液中における共結晶粒子の溶媒媒介転移を偏光顕微鏡下で観察した。

【結果・考察】 pH 6.5 リン酸緩衝液中における溶出試験では、すべての共結晶で過飽和は誘導されなかった。一方、HPMC 溶液中では CBZ-GLA および CBZ-MLN 以外は過飽和を示した。過飽和を誘導しない共結晶では、CBZ 2H₂O への溶媒媒介転移が粒子表面で瞬時に起こり、短時間で粒子全体に進行した。一方、過飽和を誘導する共結晶では、溶媒媒介転移が比較的緩やかに進行した。Co-former により、共結晶粒子表面での溶媒媒介転移速度が異なり、それが過飽和誘導特性に影響を与えることが示された。



(1) Omori M et al., J. DrugDeliv. Sci. Technol. 2020, 4.

過飽和を誘導しない共結晶でのCBZ 2H₂Oへの溶媒媒介転移

* 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受領

P3-25

共結晶化によるピリドスチグミン臭化物の潮解性改善

○大桑 星、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治

東邦大学 薬学部

Improved hygroscopicity/deliquescence of pyridostigmine bromide by co-crystallization

○Akari Okuwa, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuuji Noguchi

Faculty of Pharmacy, Toho University

【目的】重症筋無力症の治療薬であるピリドスチグミン臭化物 (PB) は、臨界相対湿度 (CRH) が35%であり製剤の取扱いに注意を要する。本研究では、化学修飾せずに原薬の物性を改善することが可能な共結晶化により、PBの潮解性を改善することを目的とした。さらに、X線吸微細構造 (XAFS) スペクトル測定を行い、共結晶の構造と物性の評価を行った。

【方法】PBと各コフォーマーをモル比1:1でメタノールに溶解し、再結晶法により共結晶化スクリーニングを行った。得られた試料を粉末X線回折測定 (PXRD) にて評価し、共結晶化が示唆された試料については、熱重量示差熱分析 (TG-DTA)、動的水蒸気吸着測定 (DVS)、単結晶X線構造解析を行った。XAFS測定はあいちシンクロトロン光センター BL11S2において実施し、スペクトル解析にはAthenaを利用した。

【結果】PXRDとTG-DTAより、4-アミノ安息香酸エチル (E4B) をコフォーマーとして用いた場合にPBとの共結晶化が示唆された。DVS測定より、共結晶のCRHは80%となりPBと比較して潮解性が改善した。XAFS測定より、得られた共結晶にはBrイオンが含まれており、塩共結晶であると考えられた。さらに、PB単体および塩共結晶のBr-K吸収端エネルギーは同一の13,478 eVであったが、吸収端よりも高エネルギー側のスペクトルのピーク強度が異なっていた。このことは Brイオン周辺環境が塩結晶化により変化したことを示唆している。単結晶X線構造解析より、塩共結晶のBrイオン周辺にはE4Bのアミノ基が近接していることが確認できた。XAFSスペクトルの違いは、このBrイオン周辺環境の違いに起因していると考えられる。

P3-26

用時懸濁を目的とした粉末化レバミピド含嗽剤の調製と評価

○石井 直子^{1,2}、河野 弥生²、花輪 剛久²

¹柏市立柏病院 薬剤科、²東京理科大学 薬学部

Preparation and characterization of powdered rebamipide mouth wash for suspending when using

○Naoko Ishii^{1,2}, Yayoi Kawano², Takehisa Hanawa²

¹Dep. Pharm., Kashiwa City Hp., ²Dep. Pharm., Tokyo Univ. Sci.

【背景・目的】がん化学療法等の副作用である口内炎は、口腔粘膜のびらんにより疼痛を伴い、患者のQOLを低下させる。現在、医療現場において口内炎の予防・治療に、レバミピド (RB) 含嗽液が院内製剤として調製されているが、懸濁液であるためその分散性は低い。我々はこれまでに RB結晶と種々の水溶性高分子および界面活性剤の混合粉碎により、RB結晶の非晶質化および高分子との相互作用を示唆する結果と、その溶液の分散安定性の向上を報告している。しかし現実には、医療現場においてRB結晶を用いた院内製剤の調製は難しい。そこで、本研究では従来の調製法に従い RB錠を粉碎し、水溶性高分子を添加後、混合粉碎を行い、その物理化学的性質について評価し、院内製剤への適応の可能性を検討した。**【方法】**RB錠を錠剤粉碎機により、種々の粉碎時間により粉碎した後、水溶性高分子 (HPC-LおよびPVP K30) を重量比1:5になるよう添加し、卓上型ボールミル (MM400, Retsch社製) を用いて振動回数30回 /min、粉碎時間30分で混合粉碎した。得られた試料の物理化学的性質を、PXRD、FT-IR、粒子径測定等により評価した。**【結果・考察】**錠剤粉碎時間によるRBの結晶性の変化は認められなかった。しかし、卓上型ボールミルによる粉碎では、RBの結晶性は著しく低下した。また、いずれの高分子を添加して混合粉碎した場合にも、そのPXRDの回折ピークはハローパターンを示し、非晶質化が考えられた。資料の懸濁液の平均粒子径は、いずれの高分子を用いた際にも500~600 nmと微粒子化したものの、粒度分布は多峰性を示し、粒子の凝集が考えられた。今後は粉碎試料の長期安定性の評価を行う予定である。

P3-27

シメチジン結晶多形のX線吸収端近傍微細構造解析

○松島 将仁、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治

東邦大学 薬学部

X-ray absorption near edge spectroscopy analyses of cimetidine crystal polymorphs

○Masahito Matsushima, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi

Faculty of Pharmaceutical Science Toho-University

【目的】X線吸収端近傍微細構造 (XANES) スペクトルから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。医薬品原薬は結晶形ごとに物理化学的性質が異なる。これらを理解し定量的に評価することは製剤の品質管理において重要である。本研究ではシメチジン (CIM) に含まれるS原子に着目し、そのK吸収端XANESスペクトルを測定することにより、CIM結晶多形の構造と物性の評価を行った。

【方法】CIMの四つの結晶形 (Form A-CおよびE) を再結晶法により調製した。結晶形は粉末X線回折測定 (PXRD) と熱重量示差熱分析 (TG-DTA) により確認した。Form Eは単結晶X線構造解析により構造を決定した。XANES測定はいちシンクロトロン光センター BL6N1にて、He置換雰囲気下の室温で実施した。スペクトルの解析にはAthenaを利用した。

【結果と考察】PXRDおよびTG-DTAより、目的とする各試料が調製できたと判断した。Form A-Cは無水物であり、Form Eのみ一水和物であった。またForm Eは結晶構造を新規に決定した。CIMの四つの結晶形のS-K吸収端エネルギーは2472 eVであり、結晶形が異なっても同一の吸収端エネルギーであった。一方で吸収端よりも高エネルギー側のXANESスペクトルは同一の化学構造にも関わらず、結晶形ごとに特有の形状を示した。Form BとCは2477 eVに吸光度の異なる極大ピークをもつ。Form AとEはForm BおよびCとは異なりそれぞれ2476 eV、2478 eVになだらかなピークが観測された。この違いは、各結晶中においてCIMのS原子が形成している非共有結合性相互作用の違いに起因すると考えられた。本研究によりXANESスペクトル測定が医薬品原薬の結晶形の評価に利用できることが示唆された。

P3-28

潰瘍性大腸炎モデルマウスにおけるラクトフェリンナノ粒子の治療効果

○田口 和明^{1,2}、橋本 麻衣²、中山 真雪²、榎木 裕紀¹、西 弘二²、松元 一明¹、
瀬尾 量²、小田切 優樹²、山崎 啓之²

¹慶應義塾大学 薬学部、²崇城大学 薬学部

Therapeutic efficacy of lactoferrin nanoparticles on experimental colitis model mice

○Kazuaki Taguchi^{1,2}, Mai Hashimoto², Mayuki Nakayama², Yuki Enoki¹, Koji Nishi²,
Kazuaki Matsumoto¹, Hakaru Seo², Masaki Otagiri², Keishi Yamasaki²

¹Keio University, ²Sojo University

【目的】ラクトフェリン (Lf) は抗炎症作用などの多彩な生理作用を有し、潰瘍性大腸炎に治療効果を示す。しかしながら、ペプシンなどの消化酵素によって分解を受けるLfを潰瘍性大腸炎治療に用いるには、大量投与が必要となる。そのため、Lfを基盤とする潰瘍性大腸炎治療薬の開発には、消化酵素による分解を克服した製剤加工が求められる。これを実現する方策として、我々はLfをナノ粒子化することで消化酵素耐性を付加できると考えた。本研究では、脱溶媒法で作製したLfナノ粒子 (Lf-NP) の消化酵素耐性及び潰瘍性大腸炎に対する治療効果について検討した。【方法】ウシLf溶液にイソプロパノール及びグルタルアルデヒドを添加し、Lf-NPを調製した。潰瘍性大腸炎モデルマウスは、2%デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を自由飲水させることで作製した。【結果および考察】グルタルアルデヒドにより架橋したLf-NPの物理化学的特性を動的散乱法及び透過型電子顕微鏡で評価したところ、Lf-NPは粒子径が約150 nmの均一な粒子であった。そこで、LfとLf-NPの消化酵素 (ペプシン) 耐性を比較した結果、Lfは20分後にほとんど分解されたのに対して、Lf-NPはペプシン混合60分後においても分解されなかった。次に、DSS誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスに生理食塩水、Lf、Lf-NPを経口投与して治療効果を比較したところ、Lf投与群と比較してLf-NP投与群では大腸の短縮及び組織傷害が抑制されていた。以上の結果より、Lf-NPは消化酵素耐性を有し、潰瘍性大腸炎に対してLfより高い治療効果が期待できる。

P3-29

Evaluation of the crystal polymorphs of bromhexine hydrochloride by X-ray absorption fine structure spectroscopy

○黄 珍妮、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治

東邦大学 薬剤部

Evaluation of the crystal polymorphs of bromhexine hydrochloride by X-ray absorption fine structure spectroscopy

○Zhenni Huang, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi

Graduate School of Pharmaceutical Science, Toho University

【Purpose】X-ray absorption fine structure (XAFS) spectroscopy provides information about the chemical state and the structure in the vicinity of specific elements. We focused on Br atom and measured the Br-K absorption edge XAFS spectra to evaluate the structures and properties of the crystal polymorphs of bromhexine hydrochloride.

【Method】Forms I-IV were prepared by the recrystallization method. Characterization of the polymorphs were performed by powder X-ray diffraction method and single crystal structure analyses. XAFS measurements were performed at 25°C by the transmission method at Aichi Synchrotron Radiation Center BL5S1 and BL11S2. Software package Athena was used for analyses.

【Result and Discussion】Single crystal structure analyses showed form I, III and IV were hydrochloride salt whereas form II was bromhexine alone. Forms I and III transformed to form V by grinding. The Br-K absorption edge energies in the XAFS spectra of forms II, IV and V were the same values of 13.469 keV. However, above the absorption edge, 13.470–13.519 keV, of the spectra showed unique shapes for each form which indicates XAFS spectra would differ basing on the environment in each crystal lattice where the Br atoms are placed. The result suggests that XAFS spectroscopy can be applied to evaluate the crystalline polymorphs of drugs in the formulations.

P3-30

塩原薬粒子表面におけるフリー体析出挙動にポリマーが与える影響

○植草 大河、井上 大輔、菅野 清彦

立命館大学大学院 薬学研究科

Effect of polymer on precipitation of free form on particle surface of poorly soluble drug salt

○Taiga Uekusa, Daisuke Inoue, Kiyohiko Sugano

Graduate school of pharmacy, Ritsumeikan University

難溶性薬物の経口吸収性改善技術として、塩や共結晶などの過飽和原薬が注目されている。過飽和原薬の溶出は”spring and parachute”と表現され、過飽和原薬としての高い性能を発揮するためには、parachute過程のみでなく、spring過程においてフリー体析出を抑制する必要がある。これまで、析出抑制効果の検討には、parachute過程を反映したsolvent shift法が主に用いられてきた。しかし、spring過程である粒子表面でフリー体が析出する薬物が存在するため、表面析出の評価が重要と考えられる。本研究では、塩原薬粒子表面における析出にポリマーが与える影響について検討した。

モデル薬物としてピオグリタゾン塩酸塩を用いた。偏光顕微鏡を用いて、ポリマー (0.1% (w/v) HPMC, PVP, PEG) を含んだリン酸緩衝液 (pH 6.5) 中での原薬の析出挙動を観察した。Non-sink溶出試験 (30 mg, 500 mL)、及びpH shift法による析出試験を行った。偏光顕微鏡観察下、HPMCではフリー体の表面析出が抑えられた一方で、PVP及びPEGでは析出が観察された (HPMC>PVP≒PEG)。また、溶出試験の結果から、HPMC及びPVPでは過飽和が見られたが、PEGでは認められなかった (HPMC>PVP>PEG)。さらに、pH shift法では、HPMC及びPVPで析出抑制効果が得られた一方で、PEGでは効果がなかった (HPMC≒PVP>PEG)。HPMCでは、偏光顕微鏡下で表面析出が抑えられ、溶出試験では過飽和が見られた。一方、PVP及びPEGでは、偏光顕微鏡下で表面析出したため過飽和しないと考えられた。しかし、溶出試験の結果、PEGでは過飽和しなかったが、PVPでは過飽和が認められた。PVP中での析出挙動については、今後、更なる検証を進める予定である。

P3-31

X線吸収端近傍構造スペクトル解析によるクロピドグレル結晶多形の評価

○太田 寧々、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治

東邦大学

X-ray absorption near edge spectroscopy analyses of clopidogrel in three different crystal polymorphs

○Nene Ota, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi

Toho Univ.

【目的】医薬品原薬は結晶形ごとに体内での吸収特性や薬効が変化する場合がある。これらを理解し評価を行うことは、製剤の品質管理において重要である。X線吸収端近傍構造解析(XANES)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。本研究では医薬品原薬に含まれるCl原子およびS原子に着目し、そのK吸収端XANESスペクトルを測定することで、医薬品原薬の結晶多形の構造と物性の評価を行った。

【方法】ClおよびS含有医薬品原薬として、クロピドグレル硫酸塩(CLO)を用いた。CLOについて最安定形のII型からI型とIV型を調製した。XANES測定はあいちシンクロトロン光センターBL6N1において実施した。XANESスペクトル解析にはAthenaを利用した。

【結果と考察】CLOの各結晶形のCl-K吸収端エネルギーは同一の2823 eVであったが、吸収端の高エネルギー側のXANESスペクトルは試料ごとに固有の形状を示した。2825-2835 eVの領域において、I型は2830 eVにのみピークが見られた。一方で、II型とIV型ではそれぞれ2829 eVおよび2830 eVに主たるピークが見られるが、2827 eVにもピークが見られた。S-K吸収端エネルギーも各結晶形で同一の2472 eVであり、かつ2481 eVにSO₄由来のピークが見られた。吸収端よりも高エネルギー側の2479-2498 eVの領域において、I型とII型では2497 eVにピークが見られるが、形状は明らかに異なっていた。IV型は2495 eVにもピークが見られた。これらの違いは結晶内におけるCl原子およびS原子の置かれた化学的環境の違いを反映していると考えられた。以上より、XANESスペクトル測定によりCLOの結晶多形をS原子およびCl原子の両面から評価できることが示唆された。

P3-32

長期持続性を目的とした銅錯体封入マイクロスフェアの調製

○北澤 遥佳¹、菅野 有香¹、明石 大希¹、伊藤 清美²、高橋 秀依³、深水 啓朗¹

¹明治薬科大学 薬学部 薬学科 分子製剤学研究室、²武蔵野大学、³東京理科大学

Preparation of Microsphere Containing Copper Complex for Long-term Persistence

○Haruka Kitazawa¹, Yuka Sugano¹, Taiki Akashi¹, Kiyomi Ito², Hideyo Takahashi³,
Toshiro Fukami¹

¹Meiji Pharmaceutical University, ²Musashino University, ³Tokyo University of Science

【目的】銅輸送ATPase遺伝子異常により重度の中樞神経障害を伴うメンケス病は、現在有効な治療法が確立されていない。本研究では悪性脳腫瘍に対する治療が行われている銅錯体Cu-ATSMに着目し、徐放性マイクロスフェア(MS)の製剤設計ならびに収率・封入率等の向上を目的とする調製条件の最適化について検討した。

【方法】乳酸-グリコール酸共重合体(PLGA)のジクロロメタン溶液にCu-ATSMの懸濁液を注入し、s/oエマルションを得た。外水相であるポリビニルアルコール(PVA)溶液の高速攪拌下、その乳濁液を注入しs/o/wエマルションを調製した。これを減圧濾過・凍結乾燥することでMSを得た。製剤学的な評価として顕微鏡観察ならびに収率と封入率の比較を行った。

【結果・考察】MS調製の原液となるCu-ATSM懸濁液について検討した結果、薬物濃度および液量の増加にともない、MSの収率およびCu-ATSMの封入率は低下するものの、MS中に含まれるCu-ATSM濃度は増加する傾向が認められた。これはs/o/wエマルションの調製時に外水相へと流出して損失する薬物量が増加する一方、最終的に得られたMS中の薬物量は維持されたためと考えられた。また、この傾向はs/oエマルションをPVA水溶液に注入する際の注入速度と高速攪拌機の回転数を減少させた条件においても認められたことから、生成するs/o/wエマルションの粒子径を適切な範囲に制御することで、ろ過処理時の損失を回避できると考えられた。現状、収率と薬物濃度はトレードオフの関係にあるため、溶出挙動の検討から適切な製剤処方を選択する必要性が示唆された。

P3-33

多孔質担体を活用したプロポリス固体分散体の設計

○野村 篤広、田原 耕平

岐阜薬科大学 製剤学研究室

Design of solid dispersion for propolis extract using porous carriers

○Atsuhiko Nomura, Kohei Tahara

Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University

【目的】機能性食品のプロポリス中には、多くの難水溶性の成分が混在しており、プロポリスのエタノール抽出液を固形製剤化したものは経口での吸収性が低いことが懸念される。プロポリス成分の溶解性改善法も報告されているが、多量の賦形剤が必要で製造工程も複雑なことが多い。本研究では、吸油能を有する多孔質物質を担体とした固体分散体を調製することにより、プロポリス有効成分の溶解性改善を試みた。【方法】プロポリスの吸着担体として多孔質ケイ酸カルシウム(フローライト)など多孔質シリカや吸油能を有する食品添加剤を用いた。プロポリスのエタノール抽出液を各担体粉末と混合し、これを一定時間乾燥させることで固体分散体粉末を調製した。各担体に対する吸着のスクリーニングを行い、電子顕微鏡による形状観察と比表面積を測定することでプロポリス成分の担体への吸着状態を確認した。また粉末X線回折測定と熱分析により担体中の各成分の結晶性を評価し、溶出試験により溶出性を検討した。【結果】各種多孔質担体に対し、単純なプロセスでプロポリスのエタノール抽出液の吸着及び粉末化が可能であった。大きな細孔径を有するフローライトが最も吸着能が高く、担体量以上のプロポリス成分を保持することができた。固体分散体中に含まれるプロポリス成分は非晶質状態で存在していることが明らかになった。溶出試験を行ったところ、プロポリス抽出液中に含まれる難溶性成分(アルテピリンC)の溶解性改善を確認した。

P3-34

自転・公転式ミキサーを用いた軟膏調剤における混合均一性の定量的評価

○榮西 真菜、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

Quantitative evaluation of mixing uniformity in ointment preparations using a rotation/ revolution mixer

○Mana Einishi, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

Doshisha Women's College of Liberal Arts

【目的】自転・公転式ミキサー(ミキサー)は、容器の公転による強い遠心力と容器の自転による試料の流動性を利用して、短時間で均一な混合が実現できる。近年、本ミキサーは臨床現場において、軟膏の混合調剤に使用されているが、その混合状態に与える要因や混合均一性の評価方法についての検討は少ない状況にある。今回我々はミキサーを用いた軟膏基剤と粉末試薬、および軟膏基剤どうしの混合について、その均一性を定量的に評価し、混合状態に影響する要因について検討した。【方法】試料の混合には、自転・公転式ミキサー〔なんこう錬太郎NR-500(株式会社シンキー製)〕を用いた。試料は、白色ワセリンにアクリノール粉末を混合した製剤と、アクリノールを混ぜ込んだ亜鉛華軟膏とアズノールを混合した製剤の2種類とした。混合条件として、本調製前の予調製(基剤のみをミキサーで公転1,000rpm, 60秒攪拌)、混合容器への軟膏基剤の充填の順番、基剤保管温度を変化させた。各々の製剤について容器内部の試料を数か所から採取し、アクリノール含量を定量し変動係数を算出することで、試料の混合均一性について比較した。【結果・考察】今回の検討において、予調製を行うことで本調製時の混合均一性が大きく改善されることが分かった。これは、軟膏基剤の予調製によって、攪拌による基剤の温度上昇と基剤中の脱泡により、基剤自体の流動性が改善されることが一因であると考えられた。また、このように混合均一性を定量的に評価することで、均一性に数値として一定の基準を設けることができ、均一性の比較が可能と考えられる。さらに、目視による判断が難しい試料の均一性についても評価可能であると考えられた。

P3-35

連続乾式ナノコーティング法による医薬品原薬の粉体物性改善

○山田 大暉、田原 耕平

岐阜薬科大学 製剤学研究室

Improvement of powder properties for active pharmaceutical ingredients by continuous dry nano-coating method

○Daiki Yamada, Kohei Tahara

Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University

【目的】錠剤など固形製剤の製造は粉体プロセスであり、原薬粉体に十分な流動性や圧縮特性がなければ高品質な錠剤を製造することは難しい。シリカナノ粒子を少量添加することで粉体流動性が改善されるが、原薬粒子に均一に付着させる（ナノコーティング）には一定の機械的せん断力が必要であることが報告されている。本研究では、連続乾式整粒機（コーミル）を乾式ナノコーティングへ適用することを試み、錠剤の直接打錠において適切な粉体物性を有する複合粒子の設計を行った。【方法】モデル薬物としてアセトアミノフェンとイブプロフェン、シリカナノ粒子として親水性のAerosil 200と疎水性のAerosil R972を用いた。原薬とシリカナノ粒子を一定時間混合したものをコーミル処理して複合粒子を調製した。非荷重下の粉体流動性はパウダーテスターによって測定し、安息角・圧縮度を評価項目とした。荷重下の粉体流動性及び圧縮特性は粉体層せん断力測定装置NS-Sによって測定した。また、複合粒子の表面自由エネルギー測定を逆相ガスクロマトグラフィーを用いて行った。【結果】コーミルを用いることで複合粒子の調製を連続的に行うことができた。シリカナノ粒子との複合化による原薬粉体の安息角や圧縮度の改善が確認された。粉体層せん断試験において、複合粒子化による応力緩和率や粉体動摩擦角の増大が確認され、応力下の粒子再配列や圧縮特性が向上することを明らかにした。シリカナノ粒子の種類や添加量が複合粒子の物性に影響を及ぼすことを明らかにした。表面自由エネルギーは複合粒子化することで増大することから、複合粒子間の相互作用が粉体圧縮特性に影響を及ぼすことが示唆された。

P3-36

各種アクリル系ポリマーを用いた貼付剤の製剤設計

○我藤 勝彦^{1,2}、藤井 美佳¹、加藤 秀¹、深水 啓朗¹

¹明治薬科大学 分子製剤学研究室、²大塚製薬株式会社 製剤研究所

Formulation Design of adhesive patches using acrylic polymers

○Katsuhiko Gato^{1,2}, Mika Fujii¹, Suguru Kato¹, Toshiro Fukami¹

¹Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University, ²Formulation Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

【目的】経皮ルートをターゲットとした貼付剤は、嚥下困難な患者に投与する際の利便性および投与管理の簡便性等の利点から注目されている。当研究室では、これまで市販貼付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、経皮吸収性の改善効果を有する添加剤の配合による、主薬とポリマーの相互作用に加え、製剤特性への影響について評価した。

【方法】主薬には消炎鎮痛作用を持つ4-Biphenylacetic acidを用いた。膏体部には化学構造や粘度が異なる5種類のアクリル系ポリマーを用い、添加剤としてミリスチン酸イソプロピルおよびセバシン酸ジエチルの2種を用いた。支持体にはPET製のニット布を使用し、模擬貼付剤を調製した。模擬貼付剤の膏体部中における主薬の存在状態については、偏光顕微鏡および顕微ラマン分光法により評価した。また、粘着力試験、溶出試験および*in vitro*皮膚透過試験により、模擬貼付剤の製剤学的特性を評価した。

【結果及び考察】模擬貼付剤の膏体部中に含まれる主薬は、添加剤の有無にかかわらずポリマーの種類に依存した結晶化を認めた。一方、添加剤の配合により、膏体部に析出した主薬の結晶形が変化することに加え、貼付剤の剥離性および主薬の皮膚透過性が亢進すること明らかとなった。これらの製剤学的特性は、ポリマーおよび添加剤の組み合わせにより変化するため、貼付剤の設計においては、ポリマーと添加剤の相互作用を加味した最適な選択が求められる。

P3-37

透過型テラヘルツ分光による製剤中のエゼチミブ水和反応の観測

○小野 統矢、志村 啓、茂原 瑞希、愛甲 健二

株式会社日立ハイテク

Transition from ezetimibe anhydrate to hydrate observed with THz spectroscopy

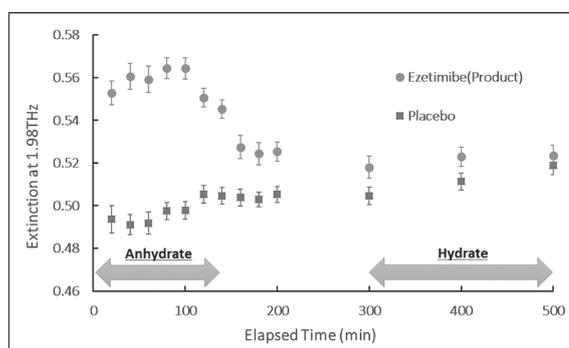
○Touya Ono, Kei Shimura, Mizuki Mohara, Kenji Aiko

Hitachi High-Tech Corporation

【目的】医薬品の有効成分には、製造工程や保存環境により無水物または水和物へと変化するものがある。両者の違いは薬物溶出性に影響するため、有効成分の水和状態を知ることは重要である。本研究では、テラヘルツ分光による製剤中有効成分の水和状態を観測する。

【方法】高出力かつ安定なテラヘルツ波を発生する、is-TPG方式の透過型分光分析装置を用いて、錠剤の吸収スペクトルを取得した。モデル薬物には、湿度変化に応じて、室温で水和・脱水和することが報告されているエゼチミブを用いた。エゼチミブ試薬から無水・水和物を生成し、吸収スペクトルから両者を識別した。市販製剤では相対湿度 (RH) 3%と55%で長時間測定を行った。市販製剤は吸湿により崩壊を起こすため、55% RHではこれを粉砕して高圧力で再打錠した製剤を用いた。2種の製剤において吸収スペクトルの時間変化を取得することで、エゼチミブの水和状態を観測した。

【結果・考察】エゼチミブ無水物は1.98THzに吸収を示した。水和物は1.24THzおよび1.88THzに吸収を示したため、両者が識別可能であった。市販製剤は1.98THzに吸収を示し、3% RH環境下では吸収スペクトルに時間変化がなく、無水物と考えられる。55% RH環境下では、無水物由来と考えられる1.98THzの吸収が時間経過とともに減少し、500分後には消失する結果を得た。製剤中において、有効成分の水和反応がテラヘルツ分光で観察できることを確認した。



Transition from Ezetimibe Anhydrate to Hydrate under 55%RH

P3-38

Penetratin併用経鼻投与を介したExendin-4脳移行促進経路の評価

○坂東 秀美¹、松本 淳志¹、諏訪部 晋¹、有銘 兼史¹、亀井 敬泰¹、金沢 貴憲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静岡県立大学 薬学部 創剤科学分野

Elucidation of the Transport Mechanisms Associated with Effective Nose-to-Brain Delivery of Exendin-4 via Coadministration with Penetratin

○Hidemi Bando¹, Atsushi Matsumoto¹, Susumu Suwabe¹, Kenji Arime¹, Noriyasu Kamei¹, Takanori Kanazawa², Mariko Takeda¹

¹Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University,

²Pharmaceutical Engineering Laboratory, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

当研究室ではこれまでに、細胞膜透過ペプチド (CPPs) の一種であるpenetratinを併用することにより、経鼻投与を介したペプチド薬物の脳送達効率を向上できることを明らかにしてきた。また、本戦略に基づきペプチド薬物であるExendin-4を脳に繰り返し送達することにより、老化促進マウスの認知機能障害を改善できることを見出した。そこで本研究では、CPP併用経鼻投与を介したExendin-4の脳移行促進メカニズムを解明することを目的として、以下の検証を行った。

まずマウスを用いて薬物動態学的に評価した結果、L-penetratin併用経鼻投与時に脳内Exendin-4濃度が飛躍的に増大したのに対し、皮下投与時にはExendin-4が血中に同程度吸収されたにもかかわらず、脳内濃度の上昇は認められなかった。つまり、L-penetratin併用経鼻投与によるExendin-4の脳移行性の増大は、血中へのExendin-4の吸収増大に起因する間接的な促進効果ではなく、鼻腔から脳への直接輸送経路を介して達成されたことが示唆された。一方、ラットを用いたin vivo蛍光イメージング解析の結果、Cy7標識Exendin-4経鼻投与後の三叉神経への分布がL-penetratin併用時に低下したことから、三叉神経経路はL-penetratin併用によるExendin-4脳移行促進作用に寄与しないことが示唆された。つまり、L-penetratin併用経鼻投与時には、主として嗅粘膜経路を介してExendin-4は脳に到達することが示唆された。

P3-39

肝臓やがんを標的としたソノポレーション法における多色深部観察法と免疫組織染色による組織内遺伝子発現分布特性の解析

○川口 真帆、植木 郁花、小川 昂輝、麓 伸太郎、川上 茂

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

Analysis of distribution characteristics of transgene expression in liver and cancer tissue by multicolor deep imaging and immunostaining in gene transfer using sonoporation

○Maho Kawaguchi, Ayaka Ueki, Koki Ogawa, Shintaro Fumoto, Shigeru Kawakami

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

【目的】難治性肝疾患や癌の治療法として遺伝子治療が期待されている。遺伝子治療薬の開発に向けては、高効率かつ組織選択的な遺伝子導入法が求められている。ナノバブルと超音波照射を組み合わせるソノポレーションでは、超音波照射部位を制御することで、組織選択的な遺伝子導入が可能である。そこで、本研究ではマウスの肝臓またはマウスの移植癌への選択的な遺伝子導入法を開発した。一方、遺伝子治療戦略を構築するためには、組織内遺伝子発現分布・発現細胞などの遺伝子導入特性を評価することが必要である。そこで、多色深部観察法を用いて、組織内遺伝子発現分布の空間的評価を行った。

【方法】正常マウスおよび2種の担癌マウス（大腸がん：Colon26細胞、悪性黒色腫：B16F10細胞）の尾静脈より、プラスミドDNAとナノバブルを投与し、肝臓あるいは腫瘍に超音波照射することで、それぞれの組織に遺伝子を導入した。その後、ルシフェラーゼ活性測定による遺伝子発現の定量、および組織透明化と共焦点レーザー顕微鏡による遺伝子発現分布の評価を行った。

【結果・考察】超音波照射部位であるマウス肝臓あるいは固形がん組織において有意に高い遺伝子発現が得られた。また、多色深部イメージングによって血管との位置関係を観察したところ、発現組織においては、血管周囲に遺伝子発現が観察された。免疫染色により遺伝子発現細胞の同定を行ったところ、肝臓においては、類洞内皮細胞での発現が確認された。今後、多色深部観察法を利用した遺伝子発現の詳細な空間分布について明らかにしていく予定である。

P3-40

シクロデキストリン複合体化による抗線維化薬ニンテダニブの肺内動態および肺線維症治療効果の改善

○戸上 紘平、岩田 健嗣、小笠原 安理沙、入江 沙世、山口 広太郎、多田 均、
丁野 純男

北海道科学大学 薬学部

Improvement of pulmonary pharmacokinetics and anti-fibrotic effects of cyclodextrin-nintedanib complex in bleomycin-induced pulmonary fibrosis mice

○Kohei Togami, Kenji Iwata, Arisa Ogasawara, Sayo Irie, Kotaro Yamaguchi, Hitoshi Tada, Sumio Chono

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science

【目的】ニンテダニブは、肺線維芽細胞のチロシンキナーゼ受容体を阻害し、抗線維化作用を示す肺線維症治療薬である。しかしながら、ニンテダニブは経口投与すると下痢や悪心などの副作用が高頻度で発現する。肺投与は薬物を病巣への直接送達、血液を介した他臓器への分布の回避が可能である。本研究では、塩溶液に難溶であるニンテダニブの溶解度を高める目的でヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン (HP- γ -CyD) の複合体を調製し、肺線維症モデルマウスに肺投与した際の肺内動態および治療効果を評価した。

【方法】ICR雄性マウスに、Microsprayerを用いてプレオマイシンを肺投与し、14日間飼育することで肺線維症モデルマウスを作成した。20 mM HP- γ -CyD溶液にニンテダニブを1 mg/mLとなるよう加え、25°Cで24時間攪拌することで複合体を調製した。肺線維症モデルマウスにニンテダニブ-HP- γ -CyD複合体を肺投与 (0.625 mg/kg)、またはニンテダニブ水溶液を経口投与 (60 mg/kg) し、肺中および血漿中濃度を求めた。また、14日間連続肺投与し、線維化の指標となる肺中ヒドロキシプロリン量を測定した。

【結果および考察】ニンテダニブの肺中濃度は、水溶液を経口投与した場合よりもニンテダニブ-HP- γ -CyD複合体を肺投与した場合の方が高い値で推移した。一方、血漿中濃度は複合体を肺投与した場合の方が低い値で推移した。また、ニンテダニブ-HP- γ -CyD複合体を繰り返し肺投与した後の肺中ヒドロキシプロリン量は、コントロール群と比較して有意に低下した。以上の結果は、ニンテダニブ-HP- γ -CyD複合体の肺投与は、高い肺線維症治療効果を示すと共に、全身性副作用を回避できる可能性を示唆している。

P3-41

PEG修飾siRNAリポプレックスのPEGアンカー部の違いが及ぼす*in vitro*遺伝子発現抑制効果とマウス生体内分布の影響

○服部 喜之¹、玉置 響子²、逆井 勝¹、尾崎 恵一³、大西 啓²

¹星薬科大学 薬剤学研究室、²星薬科大学 医療薬剤学研究室、
³同志社女子大学 薬学部 医療薬学科 病態分子制御学研究室

Effect of PEG-anchor in PEG-modified siRNA lipoplexes on *in vitro* gene silencing effect and siRNA biodistribution after intravenous injection into mice

○Yoshiyuki Hattori¹, Kyoko Tamaki², Sho Sakasai¹, Kei-ichi Ozaki³, Hiraku Onishi²

¹Department of Molecular Pharmaceutics, Hoshi University, ²Department of Drug Delivery Research, Hoshi University, ³Department of Molecular Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts

【目的】正電荷リポソームとsiRNAを混合して調製したリポプレックスを静注すると、血液成分と凝集体を形成し肺の毛細血管に捕捉されるため、一般に正電荷リポソームにPEG修飾が施される。本研究では、PEG修飾siRNAリポプレックスの*in vitro*遺伝子発現抑制効果とマウス生体内分布に及ぼすPEGアンカー部の影響について検討した。【方法】PEG修飾リポソームは、正電荷脂質とDOPEの組成にPEG-DSPE、PEG-DSGまたはPEG-Cholを添加して薄膜法により調製した。PEG修飾リポプレックスは、siRNAとPEG修飾リポソームを混合して調製した。また、PEG未修飾リポプレックスにPEG-コンドロイチン硫酸(CS)を添加してPEG修飾3元複合体も調製した。各PEG修飾リポプレックスをヒト乳がんMCF-7細胞のルシフェラーゼ安定株に添加し、48時間後にルシフェラーゼ発現量を調べた。siRNAの生体内分布は、蛍光標識siRNAを用いて調製したPEG修飾リポプレックスをマウス静注1時間後に調べた。【結果・考察】PEG未修飾リポプレックスにおいては、siRNAによる高い遺伝子発現抑制効果と肺でのsiRNAの集積が観察された。一方、PEG-DSPEで正電荷リポソーム修飾すると、遺伝子発現抑制効果は減弱し、肺でのsiRNAの集積性も減少した。しかしながら、PEG-DSG、PEG-CholまたはPEG-CSで修飾すると、リポプレックスによる遺伝子発現抑制効果はあまり減弱しないにも関わらず、肺でのsiRNAの集積性は減少した。いずれのPEG修飾リポプレックスにおいても静注後の血液成分との凝集は回避できたが、PEG-DSPEと比較してPEG-DSGやPEG-Chol、PEG-CSはリポプレックスから脱離しやすかったため、遺伝子発現抑制効果が減弱しなかったものと考えられた。

P3-42

多色深部観察法を用いた脳内移行型ペプチド修飾リポソーム製剤の開発

○山田 咲良¹、加藤 直也²、小川 昂輝²、麓 伸太郎²、川上 茂²

¹長崎大学 薬学部、²長崎大学 医歯薬学総合研究科

Targeted delivery in the brain by ligand grafted liposomes using multi-color deep imaging method in mice

○Sakura Yamada¹, Naoya Kato², Koki Ogawa², Shintaro Fumoto², Shigeru Kawakami²

¹School of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University, ²Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University

脳は、血液-脳関門が障壁となり、脳内への薬物移行を著しく制限される。リポソーム製剤は、すでに実臨床で用いられており低分子から核酸まで封入可能な優れたDDSキャリアである。我々は、リポソームに対して高い標的指向性を付与できる高機能・高品質な脂質 (High functionality and quality: HFQ脂質) の開発体系^{1,2}や脳の血管とDDSの相対的位置関係の空間分布を評価できる多色深部観察法³を報告している。本研究では、多色深部観察法による評価により、優れた脳内移行性を示すことを見いだしたペプチドXをリガンドとするHFQ脂質を新たに合成し、ペプチドX修飾リポソームをマウス尾静脈内投与後の脳内移行性を評価した。

既報のペプチド8種の比較検討の結果から、マウス脳内へ高効率に移行し得るペプチドXを見だし、多色深部観察法により脳血管からペプチドが漏出していることを空間的に明らかにした。そこでペプチドXをリガンドとしたHFQ脂質を固相上で合成し、ペプチドX修飾リポソームをマイクロ流体装置を用いて調製した。ペプチドX修飾リポソームの粒子径は92.5nm、 ζ 電位は-0.96mV、PDIは0.20であり、未修飾リポソームと同程度の値を示した。マウス脳内移行性を評価したところ、ペプチドX修飾リポソームは未修飾リポソームに比べて高い脳内移行性を示した。

¹T. Suga et al., *Int. J. Pharm.*, 2017, ²T. Suga et al., *Mol. Pharm.* 2018, ³K. Ogawa et al., *Int J Nanomed.*, 2018

P3-43

がん組織内環境とDDSキャリアの多色深部観察によるPEG修飾リポソームの粒子径が固形腫瘍内の空間分布に及ぼす影響の解析

○増田 智成¹、菅 忠明²、麓 伸太郎²、川上 茂²

¹長崎大学 薬学部、²長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

Elucidation of the effect of PEGylated liposomes size on spatial distribution of liposomes in solid tumor by multicolor deep imaging of DDS carrier and tumor microenvironment

○Tomonari Masuda¹, Tadaharu Suga², Shintarou Fumoto², Shigeru Kawakami²

¹Faculty of Pharmacy, Nagasaki University, ²Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

【目的】がんは血管や間質などの微小環境が不均一であるため、DDS製剤の腫瘍内分布は部位差を生じやすく、DDS開発においては製剤と微小環境の空間分布に関する情報が重要である。間質が豊富な腫瘍がんではDDS製剤の到達性が低下するが、60 nm以下の微小なDDS製剤は到達性が向上する可能性が報告されている。一方で、がん間質とPEG修飾リポソームの粒子径の関連性は明らかとなっていない。本研究では、組織透明化を利用したがん組織内環境の多色深部観察法を開発し、がんの間質とPEG修飾リポソーム粒子径がPEGリポソームの腫瘍内空間分布に及ぼす影響について解析した。【方法】間質の少ないモデルとしてマウス大腸がん由来細胞Colon-26を、豊富なモデルとしてヒト膵がん由来細胞PANC-1をマウスに皮下移植した。PEG修飾リポソームを投与して血管とコラーゲンを染色して組織透明化処理をおこない、共焦点レーザー顕微鏡により観察を行った。【結果・考察】マウス大腸がんモデルではコラーゲンがほとんど観察されず、平均粒子径100 nmのPEG修飾リポソームは腫瘍組織で観察された。ヒト膵がんモデルではコラーゲンが豊富に認められ、平均粒子径100 nmのPEG修飾リポソームは腫瘍血管周辺に局在していた。したがって、平均粒子径100 nmのPEG修飾リポソームの腫瘍深部への到達性は、間質におけるコラーゲンにより著しく妨げられる可能性が示された。一方、平均粒子径50 nmのPEG修飾リポソームは腫瘍深部で観察され、粒子径縮小により腫瘍内への到達性が向上する可能性が示された。

P3-44

ヘアレスラットにおける低経皮吸収性化合物に対するPassPort Systemの効果

○土屋 俊太郎、天野 信之

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 薬物動態分析

Effect of PassPort System on compounds with low transdermal absorption in hairless rats

○Shuntarou Tsuchiya, Nobuyuki Amano

Axcelead Drug Discovery Partners, Inc. Drug Disposition&Analysis

【目的】PassPort Systemは、熱エネルギーにより皮膚角質層に微細な孔を開けるマイクロポレーション技術と、薬物を含む粘着テープを皮膚に貼付するパッチ製剤技術を組み合わせた能動的薬剤経皮投与技術である。本システムを使用することにより、親水性低分子化合物、ペプチドや核酸などの中分子医薬品、タンパク質や抗体などの高分子バイオ医薬品など、これまで静脈内投与や皮下投与などに限定されていた薬物を低侵襲に投与することが可能となる。一方、ヘアレスラットは経皮投与時のヒトの薬物動態予測に有用であることが近年報告された¹⁾。そこで本研究の目的は、同動物における経皮吸収に対する本システムの有用性を検討することとした。

【方法】評価対象として、分子量が多様な4化合物 (furosemide、exenatide acetate、insulinおよびhuman IgG) を選択した。各化合物をヘアレスラットに皮下投与、あるいはマイクロポレーション未処置下あるいは処置後に経皮投与し、血漿中の化合物濃度を測定した。

【結果・考察】溶液塗布による経皮投与では血漿中化合物濃度が非常に低かったfurosemideは、マイクロポレーション処置により顕著に血漿中化合物濃度が増加し、皮下投与と同等のAUCを示した。本結果により、ヘアレスラットにおけるPassPort Systemによる本化合物の経皮吸収改善効果が示唆された。本発表では、他の中高分子化合物の検討結果もあわせて報告する。

1) Yamamoto S., et al., Xenobiotica, (2019)

P3-45

Doxorubicin含有二層型シート製剤の担癌マウスにおける体内動態と抗腫瘍効果

○西田 孝洋、胡 蝶、松本 真由子、村上 優衣、坂口 美也子、宮元 敬天、麓 伸太郎
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

Disposition and anticancer effect of doxorubicin two-layer sheet in tumor-bearing mouse

○Koyo Nishida, Hu Die, Mayuko Matsumoto, Murakami Yui, Miyako Sakaguchi,
Hirotaka Miyamoto, Shintaro Fumoto
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

【目的】化学療法では、全身や非病巣部位への薬物分布による副作用が克服すべき重点課題となる。当研究室では、病巣部位選択的な薬物送達を可能にする臓器表面投与法の開発研究を展開してきた。次の段階として、臓器表面投与法の化学療法への臨床応用を目指し、抗がん薬doxorubicin (DOX) および添加剤を含有した二層型シート製剤を作製し、皮下担癌モデルマウスに適用した際の薬物動態と抗腫瘍効果を検証した。

【方法】シート製剤の基剤には、生分解性高分子poly (D, L-lactide-co-glycolide) (PLGA) を用い、添加剤としてpolyethylene glycol (PEG) を選択した。PLGA溶液をガラス製の円筒に滴下し一層目とし風乾させた。続いてDOX、PLGAおよびPEGの混合液を滴下し二層目とし、乾燥後、直径12 mmの半円に切り取りPLGAのみのカバー（薬物非含有シート）と重ね合わせ、二層型とした。C57BL/6J雄性マウスの皮下あるいは腫瘍にシート製剤を貼付し、1, 3, 6日後のDOXの貼付部位、肝臓、腎臓、脾臓、肺、心臓、血漿中濃度を分光蛍光光度計により定量した。

【結果・考察】DOXを含有したシート製剤にPEGを15% (w/w) 併用することで、シート製剤からのDOX放出に徐放性が見られた。皮下担癌モデルマウスへシート製剤を適用したところ、腫瘍部位選択的にDOXが分布し、他の臓器への移行はほとんど認められなかった。さらに、シート製剤の処置群は未処置群と比較して約9倍に腫瘍体積が低下し、シート製剤貼付による抗腫瘍効果が確認できた。したがって、シート製剤貼付により、腫瘍部位への選択的な移行および副作用軽減が期待される。

P3-46

薬物の角層および毛嚢内分布に及ぼす塗擦方向の影響

○鈴木 宏宙¹、雨海 沙矢香¹、齋藤 美幸¹、阿部 晃也^{1,2}、板倉 祥子¹、藤堂 浩明¹、
杉林 堅次^{1,3}

¹城西大学 薬学部、²大正製薬株式会社・セルフメディケーション開発研究所、³城西国際大学

Effect of rubbing on the distribution of topically applied drugs in the stratum corneum and hair follicles

○Hiromichi Suzuki¹, Sayaka Amagai¹, Miyuki Saito¹, Akinari Abe^{1,2}, Shoko Itakura¹,
Hiroaki Todo¹, Kenji Sugibayashi^{1,3}

¹Fac. Pharm. and Pharm. Sci. Josai Univ., ²Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., ³Josai International Univ.

【目的】局所皮膚適用製剤には効能・効果が同一である種々剤形がある。剤形ごとに塗布、塗擦、貼付と適用方法が異なっても、生物学的同等性試験ガイドラインでは皮膚適用することでは同一用法であると解釈されている。しかしながら、塗擦により薬物の皮膚透過性が増大することがすでにいくつかの研究グループより報告されており、塗擦による薬物の皮膚透過促進率の把握は、安全性や有効性に優れた皮膚適用製剤を開発する上でも重要である。そこで本研究では、経角層ルート評価法としてtape stripping (TS) 法、経毛嚢ルート評価法としてcyanoacrylate biopsy (CB) 法を用いて、薬物の角層内および毛嚢中薬物動態に及ぼす塗擦方法の影響について調査した。

【方法】水溶性のカフェイン (CAF) および脂溶性のロドデノール (RD) をモデル薬物として用いた。塗擦は、円を描く塗擦、毛流れに沿う塗擦、および毛流れに逆らう塗擦を行った。ブタ耳介皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過試験にて皮膚透過量を、またTSおよびCB法にて薬物の角層および毛嚢内薬物移行量を評価した。さらに、毛嚢を介して皮膚深部に移行した薬物を評価するためにTS、CB処理後の皮内薬物量を測定した。

【結果・考察】毛流れに逆らい塗擦することで水溶性のCAF皮内移行量は、他の塗擦方向と比較して著しく増大し、短時間でCAFが毛嚢深部まで送達されることがわかった。一方、脂溶性のRD皮内移行量はCAFと異なり、塗擦方向による差は認められなかった。以上より、毛嚢ルートの寄与が高い水溶性薬物の場合、薬物移行量は塗擦方向の影響を受けることが示唆された。

P3-47

貼付剤とマイクロニードルの特長を併せ持つ新規マイクロニードルシート

○西村 真平¹、道中 康也¹、寺原 孝明²

¹久光製薬株式会社 研究開発本部 TDDS研究所、²久光製薬株式会社 研究開発本部

A new microneedle sheet having advantages of both microneedles and TDDS patches

○Shinpei Nishimura¹, Yasunari Michinaka¹, Takaaki Terahara²

¹TDDS Research Laboratories, R&D Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc, ²R&D Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc

マイクロニードル(MN)は新たなTDDS(経皮吸収技術)として広く研究されており、従来の受動拡散に基づいた経皮吸収剤では透過が困難であった薬物でも皮膚への吸収が可能となってきている。しかしながら、MN製剤は貼付剤というよりむしろ注射剤に近い特長を有しており、TDDSの特長を活かした製剤とは言い難い。また、MNアレイの製造には高度な微細加工技術が必要であることから、量産性やコストに課題を残している。

我々が開発したMNシートは柔軟なフィルムを加工して調製したシンプルな構造である。柔軟なシートを折り曲げながら皮膚に密着させることで、MNが皮膚を穿孔する。MNシートに薬物を含有させると、皮膚からの蒸散水やMNによって形成された微小孔から生じる滲出液によって薬物が溶解し、吸収される。動物を用いた薬物動態評価は持続的なプロファイルを表すことを示しており、そのプロファイルは従来の貼付剤と類似していた。また、経皮吸収性の低い薬物でも高い吸収性を示した。

MNシートは、高い皮膚透過性と幅広い分子量の薬物の吸収性から、TDDS製剤としての薬物選択の幅を広げる。また、MNシートのシンプルな構造と適用方法により、量産性とユーザビリティを向上する。新しく開発したMNシートは、経皮吸収剤の有望な選択肢となることが期待される。

P3-48

ナノDDS製剤のサイズ・形態および表面特性の評価手法に関する調査研究

○原矢 佑樹¹、伊豆津 健一¹、加藤 くみ子²

¹国立医薬品食品衛生研究所 薬品部、²北里大学

Study on the analytical methods for size, morphology and surface properties of nanoparticle drug carriers

○Yuki Takechi-Haraya¹, Ken-ichi Izutsu¹, Kumiko Sakai-Kato²

¹Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, ²Kitasato University

多様な医薬品モダリティに対するドラッグデリバリーシステム(DDS)確立を目的として、ナノ粒子を利用した先端的DDS製剤(ナノDDS製剤)の研究開発が進行している。しかし、ナノDDS製剤の品質評価に必要なとされる標準的な分析手法は、一部の「サイズ・形態」評価法を除き十分に確立されておらず、適切な評価手法を検討する、または新規評価手法を開発することが必要になる。本課題の解決方策として、ナノDDS製剤の特性評価法の標準化を推進することが有効であるが、そのためには、ナノDDS製剤に適用可能な各種評価手法の利点と欠点を含む現状を整理し、さらなる標準化に向けた課題を抽出することが必須である。

本研究では、ナノDDS製剤の品質として特に重要である事が広く認知されている粒子特性としての「サイズ・形態」および「表面特性」に着眼し、これらの評価手法の現状と課題を明らかにするべく情報の収集・整理を行った。サイズ・形態評価手法および表面特性評価手法について調査し、各種評価手法を抽出した。さらに各種評価手法の利点と欠点について、機器メーカーや学術論文等の情報に基づき整理を行い、現状と課題について検討を行った。また、アメリカ国立医学図書館の運営するMEDLINEに登録されている2020年までの文献を情報源とし、各評価手法の「最初に報告された年」と「現在までの検索ヒット数」のプロットを行い、評価手法の普及度合いについて調査を行った。本発表では、これらの情報をもとに、ナノDDS製剤の品質評価手法の現状と課題について議論したい。

P3-49

プロバイオティクス由来細胞外小胞が有する特性の比較検討

○森下 将輝、堀田 真帆、松山 基輝、勝見 英正、山本 昌
京都薬科大学 薬剤学分野

Comparison of the characteristics of probiotic-derived extracellular vesicles

○Masaki Morishita, Maho Horita, Motoki Matsuyama, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto
Department of Biopharmaceutics Kyoto Pharmaceutical University

【目的】有用微生物（プロバイオティクス）は生体の免疫機能の調節や腸管防御能の増強に寄与しており、医薬品や機能性食品として広く実用化されている。近年、プロバイオティクスにも細胞外小胞（Extracellular vesicles; EVs）の分泌能があることが報告された一方で、その特性に関しては不明な点が多い。そこで本研究では、3種類のプロバイオティクスからEVsを回収し、EVsの物理化学的性質や免疫細胞に与える影響、体内動態について評価した。

【方法】プロバイオティクスとしてビフィズス菌 (*Bifidobacterium*)、酪酸菌 (*Clostridium*)、乳酸菌 (*Lactobacillus*) を選択した。培養液を超速心処理し、各細胞外小胞 (B-EVs, C-EVs, L-EVs) を回収した。粒子径、ゼータ電位はゼータサイザーを用いて測定した。各種EVsをマウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 及びマウス樹状細胞株 DC2.4 に添加した。その後、細胞が分泌したサイトカインのタンパク質量をELISA法で評価した。別途、EVsを近赤外蛍光試薬で標識後、マウス皮下に投与した。EVsの体内動態はIVIS Imaging Systemを用いて評価した。

【結果・考察】得られたEVsの粒子径は約100～150nmであり、弱い負電荷を有した。免疫細胞に与える影響を評価したところ、RAW264.7が分泌する炎症性サイトカインは3種のEVs処理により増大した。一方、EVs処理後の抗炎症性サイトカインの産生増大は軽微であった。DC2.4についても同様の傾向が見られた。また、体内動態評価では皮下投与したB-EVsがマウスの鼠径リンパ節に集積する様子が観察された。以上の結果より、本研究で用いたEVsは類似の性質を示すことが明らかとなった。

P3-50

間葉系幹細胞由来細胞外小胞のDDS応用に向けた基礎的検討

○西村 春香、松本 淳志、浅野 莉穂、村中 香奈恵、藤田 真紘、武田 美依奈、
橋本 寛、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

A Basic Study on the Methods to Collect the Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells

○Haruka Nishimura, Atsushi Matsumoto, Riho Asano, Kanae Muranaka, Mahiro Fujita,
Miina Takeda, Hiro Hashimoto, Noriyasu Kamei, Mariko Takeda
Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University

近年、骨髄や脂肪、臍帯血由来の間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell: MSC) を疾患治療に応用する試みが注目されている。循環血中に投与されたMSCは、障害部位に集積することによりそれ自身が損傷した組織細胞へと分化しうるだけでなく、未分化の状態ですいトカインを分泌して組織修復に働くことが示唆されている。また、認知機能障害マウスにMSCを静脈内投与しただけで、その症状が改善されることも報告されている。一方、これらの治療効果には、MSCから分泌される細胞外小胞が密接に関与している可能性が考えられ、また、これが種々の障害部位への薬物送達キャリアとしても有用になりうることを期待される。そこで本研究では、MSC由来の細胞外小胞をDDS応用することを旨として、3種の回収方法 (ポリマー沈殿法、PSアフィニティ法、サイズ排除クロマトグラフィ法) に基づき、高純度に多量の細胞外小胞を回収する最適な方法を確立することを目的とした。

タンパク定量、ウエスタンブロット法、および、動的光散乱法に基づき、各種方法により回収した細胞外小胞の生物学的および物理的特性を評価した。また、細胞の培養条件によるサンプル回収効率への影響についても検証した。さらに、細胞外小胞サンプルに蛍光標識処理を施した後、フローサイトメトリーおよび共焦点顕微鏡観察に基づきbEnd.3細胞への取込み特性を評価した。本発表では、これらの比較検証結果を報告する。

P3-51

均一性の高いsiRNA搭載高分子微小ミセルの開発とその静脈投与によるがん・リウマチ治療効果

○金沢 貴憲^{1,2}、白石 俊介²、中田 颯²、入山 友輔³、大塚 敬一郎³、茨木 ひさ子²、高島 由季²

¹静岡県立大学 薬学部、²東京薬科大学 薬学部、³日産化学株式会社

Development of siRNA loaded-polymeric small micelles with uniform physical properties and their treatment effects for tumor and rheumatoid arthritis by intravenous administration

○Takanori Kanazawa^{1,2}, Shunsuke Shiraiishi², Ei Nakata², Yusuke Iriyama³, Keiichiro Otsuka³, Hisako Ibaraki², Yuuki Takashima²

¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ³Nissan Chemical Corporation

本研究では、核酸医薬の血中滞留性、標的組織内浸透性と細胞質内送達性を有する静脈投与型核酸ナノキャリアの開発を目的とし、ポリエチレングリコール-ポリカプロラクトン (PEG-PCL) ブロックポリマーとステアリン酸修飾塩基性ペプチドからなる混合ミセルにsiRNAを搭載させた新規高分子微小ナノミセルを作製し、その生物活性を評価した。高分子微小ナノミセルは、水溶性有機溶媒に溶解したPEG-PCLとペプチド水溶液を混合後、有機溶媒の希釈除去により作製した。その結果、均一性の高い約30 nmの高分子微小ナノミセルを再現性よく作製することができた。また、高分子微小ナノミセルは、腫瘍細胞やマクロファージへの高い細胞内導入率とサイレンシング効果を示した。次に、スフェロイドにおける高分子微小ナノミセルの組織内浸透性について蛍光標識siRNAを用いて検討した結果、約200 μmのスフェロイド内の深部まで蛍光が観察された。さらに、コラーゲン誘発関節炎モデルマウスに、炎症性サイトカインの調節因子であるRelA標的siRNA搭載高分子微小ミセルを静脈投与した結果、炎症四肢におけるRelAの発現ならびに炎症性サイトカインの産生を顕著に抑制した。最後に、ヒト膀胱癌細胞株 (BxPC-3) 皮下移植マウスにPLK-1標的siRNA搭載高分子微小ミセルを静脈投与した結果、腫瘍体積の増大を顕著に抑制した。このとき、体重減少や血液生化学的毒性は見られなかった。以上より、新規高分子微小ナノミセルは有用な静脈投与型siRNAキャリアとなることが示唆された。

P3-52

血液網膜関門カチオン性薬物輸送に対するリソソーム内薬物取り込みの影響

○久保 義行、山田 未希、赤沼 伸乙、細谷 健一
富山大学

Effect of lysosomal trapping on cationic drug transport at the blood-retinal barrier

○Yoshiyuki Kubo, Miki Yamada, Shin-ichi Akanuma, Ken-ichi Hosoya
University of Toyama

【目的】近年、血液網膜関門 (blood-retinal barrier; BRB) を介した網膜への薬物送達提唱され、神経保護作用を有するカチオン性薬物は、BRBのカチオン性薬物輸送機構を介して網膜内に輸送されることが示唆されている。一方、細胞内に移行した一部のカチオン性薬物がリソソーム内に蓄積することも知られ、これがBRBを介した薬物輸送に影響を及ぼす可能性が考えられた。本研究では、調製したリソソーマル濃縮画分を用いて、リソソーマルトラッピングがBRBを介したカチオン性薬物輸送に及ぼす影響を検証した。

【方法】リソソーム濃縮画分は、BRBモデル細胞株から密度勾配遠心法によって調製した。リソソーム濃縮画分を用いて、蛍光標識カチオン性薬物の取り込み解析を行った。リソソームトラッピングを受ける典型的化合物としては、LysoTracker[®] Red (LTR) やquinacrineを用いた。

【結果・考察】リソソーム濃縮画分によるLysoTracker[®] Red (LTR) やquinacrineの取り込みが類似する物理化学的特性を有するカチオン性薬物によって阻害されたことから、BRBモデル細胞株から調製したリソソーム濃縮画分はリソソーマルトラッピングの評価に有用であることが示唆された。Verapamilの蛍光標識体 EverFluor FL Verapamil (EFV) を用いた解析では、リソソーマル濃縮画分によるEFV取り込みにリソソーマルトラッピングとは明確に異なる輸送特性が示された。以上の結果から、BRBのカチオン性薬物輸送機構によるverapamil輸送において、リソソーマルトラッピングの影響は小さいことが示唆された。

P3-53

核内受容体の活性化によるマウス肝臓におけるNa⁺依存性クエン酸トランスポーター (NaCT) の発現変動の評価

○大野 寛太¹、後藤 真耶¹、森野 聡文²、根来 亮介²、河野 裕允³、藤田 卓也^{1,2,3}

¹立命館大学大学院 薬学研究科 分子薬物動態学研究室、²立命館大学 薬学部、³立命館大学 R-GIRO

Evaluation of the change of Na⁺-dependent citrate transporter (NaCT) expression by the activation of nuclear receptors in murine liver

○Kanta Ohno¹, Maya Goto¹, Akifumi Morino², Ryosuke Negoro², Yusuke Kono³, Takuya Fujita^{1,2,3}

¹Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ²College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, ³Ritsumeikan-Global Innovation Research Organization

【目的】Na⁺依存性クエン酸トランスポーター (NaCT) は、血液中から肝実質細胞内へのクエン酸の輸送を担っており、近年ではその発現変動が脂肪肝等の代謝性肝疾患の発症・進行に関与していることが示唆されている。NaCT の発現変動については、核内受容体 pregnane X receptor (PXR) の活性化により、ヒト肝初代培養細胞において発現が上昇することが報告されているが、他の核内受容体の関与については明らかにされていない。そこで本研究では、PXR に加えて constitutive androstane receptor (CAR) の活性化に伴うマウス肝臓における NaCT の発現変動について検討を行った。

【方法】C57BL/6J マウスに、PXR およびCAR の activator としてそれぞれ rifampicin (RIF: 200mg/kg, p.o.)、phenobarbital (PB: 80mg/kg, i.p.) を3日間連続で投与し、その後3日毎にさらに2週間投与した。投与終了後、肝臓を摘出し、NaCT の発現を real-time PCR、Western blotting および免疫染色により確認した。また、血液中、および肝臓の脂質量を市販のキット、およびoil red O 染色により測定・評価した。

【結果・考察】RIF、PB いずれの投与群においても、マウス肝臓中 NaCT mRNA およびタンパク発現量の減少傾向が認められた。本結果より、NaCT の発現調節には PXR だけでなくCAR も関与しており、その機構はマウスとヒトで異なる可能性が示された。一方、血液中および肝臓中の中性脂肪、総コレステロール、および遊離脂肪酸量は、RIF、PBのいずれの投与によっても有意な変化は認められず、本実験スケジュールでは肝臓における代謝異常は生じていないことが確認された。

P3-54

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Ⅳ～培養細胞上での溶解速度の頭打ちの検出～

○古林 呂之¹、田中 晶子¹、森山 圭²、井上 大輔³、坂根 稔康¹

¹神戸薬科大学 製剤学研究室、²就実大学 薬学部 医薬品構造解析学講座、³立命館大学 薬学部 分子薬剤学研究室

Evaluation of dissolution profiles of powdery drugs by Raman spectroscopy and its application to the prediction of nasal drug absorption IV ~ Detection of a plateau of the dissolution rate of the powdery drugs on the cultured cell membrane ~

○Tomoyuki Furubayashi¹, Akiko Tanaka¹, Kei Moriyama², Daisuke Inoue³, Toshiyasu Sakane¹

¹Laboratory of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University, ²Analytical Chemistry and Formulation Development, School of Pharmacy, Shujitsu University, ³Molecular Pharmaceutics Laboratory, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

【目的】鼻粘膜表面の水分量は少なく、粉末状製剤の鼻腔内投与では、主薬の溶解が経鼻吸収率を決定する要因の一つとなる。我々は、鼻粘膜上での固体粒子の溶解特性を評価するために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きた。今回、本手法により得られた培養細胞表面における各種粉末状薬物の溶解プロファイルの解析から、溶解速度の頭打ちの検出及び経鼻吸収率との関係について検討を試みた。

【方法】Calu-3 細胞層は、12 well-type 多孔質フィルター上で気-液界面培養法により14日間培養し、作成した。Calu-3 細胞層上にモデル薬物の粉末を噴霧し、顕微ラマン分光光度計により、経時的に各薬物粒子をモニターした。各時間における粒子の撮像画像を、画像解析ソフトを用いて解析し、各粒子の投影面積から溶出率を算出した。

【結果・考察】Atenolol (溶解度 13 mg/mL) の溶解速度は速く、5分から徐々に溶解速度は低下したものの、20分までに完全に溶解した。また、levofloxacin (同 11 mg/mL) 及びacyclovir (同 1.6 mg/mL) は、測定開始25分後には 94.3% 及び 85.8% が溶解し、溶解速度の低下及び頭打ちは観察されなかった。一方、溶解度が低い indomethacin (同 0.61 mg/mL)、norfloxacin (同 0.28 mg/mL) 及び griseofulvin (同 0.0086 mg/mL) では、それぞれ、20分、15分及び20分に溶解速度の頭打ちが観察された。現在、これらモデル薬物の溶解性及びその改善とラット経鼻吸収率との関係についての解析を進めている。

P3-55

薬物の消化管吸収に対する消化管内容物の影響：人工膜を用いた *in vitro* 実験系による評価

○金山 裕孝、田中 晶子、古林 呂之、坂根 稔康

神戸薬科大学 製剤学研究室

Effects of gastrointestinal contents on the membrane permeation of drug : Evaluation by *in vitro* study using artificial membrane

○Hirotaka Kanayama, Akiko Tanaka, Tomoyuki Furubayashi, Toshiyasu Sakane

Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University

【目的】薬物の消化管吸収は、消化管内環境の影響を除外するために絶食条件で評価される場合が多い。しかし、医薬品は食後に服用される場合が多く、薬物の吸収は消化管内容物の影響を受ける可能性が高い。*in vitro*で薬物透過性を評価する場合、細胞単層膜が用いられるが、消化管内容物のpHや浸透圧は様々で、細胞層が消化管内容物と接触する状況では、そのintegrityの維持は困難である。そこで、本研究では人工膜を用いて、薬物の膜透過に対する消化管内容物の影響を評価した。

【方法】theophylline (TP)、furosemide (FUR)、indomethacin (IND)を用いた。通常の固形試料を与えたラットの小腸より内容物を取り出した。内容物を薬物の溶液 (TP) または懸濁液 (FUR、IND) で希釈して、薬物を含む小腸内容物希釈液を調製した。人工膜apical (A) 側に希釈液を添加し、basal (B) 側への薬物透過を測定した。

【結果】TPの人口膜透過は水溶液からの透過と比べて、相違は観察されなかった。対照的に、IND、FURの透過は顕著に低下し、消化管内容物が両薬物の人工膜透過を阻害することが示された。IND、FURの希釈液中では薬物が懸濁状態にあることから、両薬物の懸濁剤を用いて、透過の方向性を評価した。その結果、方向 (A to B、B to A) により顕著な透過性の相違が観察された。本知見は両薬物の透過に固体薬物が関与する可能性を示しており、*in vivo*においても、消化管内容物により吸収が阻害される (摂食時よりも絶食時に吸収が良好である) 可能性が示された。

P3-56

種々のポリマーを用いて調製したナノフィルムの薬物透過性評価

○鈴木 貴大、関 智宏、関 俊暢

城西大学 薬学部

Evaluation of drug permeability through nanofilms prepared using various polymers

○Takahiro Suzuki, Tomohiro Seki, Toshinobu Seki

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University

【目的】薬物の経皮吸収性評価における *in vitro* 膜透過試験では、皮膚モデル膜が利用される。ポリマーナノフィルム (PNF) は、用いるポリマー種類、その混合比等の膜構成要素の変化による膜透過パラメータの制御が可能であり、またその膜厚に起因した PNF 特有の薬物透過性を示す可能性がある。今後、皮膚モデル膜として PNF を利用するためには、PNF の調製方法と薬物透過性の関係の評価が重要であるが、ポリマーの性質やそれらを混合する影響については明らかにされていない。本研究では、ポリ乳酸 (PLLA)、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA) 等を用いて PNF を調製し、薬物透過性を評価した。

【方法】PNF の調製：PLLA (M_w ~90,000)、PLGA (M_w 30,000~60,000)、及びポリエーテルスルホン (PES) 系ポリマーを用いて、各種ポリマー溶液を調製後、spin-coat 法にて PNF を調製した。*In vitro* 膜透過試験：フランチ型拡散セルのドナー側にフルルビプロフェン懸濁溶液 (pH 7.4) を、レセプター側にリン酸塩緩衝液 (pH 7.4) をそれぞれ加え、皮膚モデル膜として各種 PNF (支持体：グラスファイバーフィルター、GS-25) 及び Strat-M[®] を用いて透過試験を行った。

【結果】PLLA/PLGA (1:3) と PES (ビスフェノールA (BisPA)) の PNF は、みかけの透過係数 ($P \pm SD$) が $2.17 \pm 0.54 \times 10^{-4}$ cm/min と $2.22 \pm 0.59 \times 10^{-4}$ cm/min、ラグタイム ($T_{lag} \pm SD$) が 16.73 ± 4.34 min と 16.31 ± 4.09 min であり、Strat-M[®] ($P : 3.37 \pm 0.20 \times 10^{-4}$ cm/min、 $T_{lag} : 153.97 \pm 31.16$ min) と P の値は近く、 T_{lag} は 1/10 の値を示した。現在、他のポリマーについても PNF の調製・特性評価を行っており、本発表で併せて報告する。

P3-57

てんかん重積発作抑制を目的とした鼻腔内適用型ジアゼパム含有マイクロエマルジョン製剤の調製とラットにおける痙攣抑制評価

○渡邊 一理¹、大島 香保²、間 祐太郎^{1,2}、木村 聡一郎^{1,2}、森本 雍憲³、上田 秀雄^{1,2}

¹城西大学大学院 薬学研究科、²城西大学 薬学部、³ティ・ティ・エス技術研究所

Preparation and evaluation of diazepam-containing microemulsion formulations for treatment of status epilepticus by intranasal administration in rats

○Kazutoshi Watanabe¹, Kaho Oshima², Yutarō Hazama^{1,2}, Soichiro Kimura^{1,2}, Yasunori Morimoto³, Hideo Ueda^{1,2}

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University, ²Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, ³Research Institute of TTS Technology

【目的】我々は、速やかなてんかん重積発作 (SE) の痙攣抑制に対して、ラットにおけるdiazepam (DZP) 注射液の鼻腔内 (i.n.) 投与がDZPの全身循環への吸収、脳移行および痙攣抑制の点で優れていることを明らかにした。しかし、ヒトにおいて静脈内 (i.v.) 投与の代替法としてi.n.投与する場合、DZP注射液の容量は鼻腔内容量を上回る。本研究では、高濃度でDZPを含有するマイクロエマルジョン (ME) 製剤を調製し、i.n.投与したときの体内動態及び痙攣抑制効果について検討した。【方法】油相にtriacetin:benzyl alcohol (1:1, O_{mix})、界面活性剤及び補助界面活性剤としてそれぞれLabrasol:dipropylene glycol (1:1, S_{mix}) を用い、水を加えた三分系相の相図を作成した。MEを形成した組成の中から製剤学的に優れた組成を選択し、50 mg/mLでDZPを溶解した試験製剤ME50を調製した。麻酔下、Wistar系雄性ラットに試験製剤0.01 mL/kg (DZP 0.5 mg/kg) でi.n.投与し、180分までの血漿中濃度 (C_p) および投与5分後の脳組織中濃度 (C_b) を測定した。また、pentylenetetrazol誘発SEモデルラットを用い、製剤投与後の痙攣抑制開始時間をモニターした。なお、コントロールには5 mg/mL DZP注射液を用いた。【結果・考察】ME50のi.n.投与容量は、コントロール条件の10分の1であり、吸収に寄与する粘膜の領域は非常に小さいと考えられる。それにもかかわらず、ME50を投与したときの C_p の経時推移および投与5分後の C_b はコントロールに匹敵し、痙攣抑制効果も認められた。以上の知見より、ME化したi.n.投与製剤は少量適用でDZPの高い吸収性および脳移行性を期待できる有用性の高い製剤であると示唆された。

P3-58

OATP2B1の基質輸送に対するグァバ茶の影響

○高野 修平、高瀬 志帆、伊藤 智夫

北里大学 薬学部

Effect of guava leaf tea on OATP2B1-mediated estrone-3-sulfate uptake

○Shuhei Takano, Shiho Takase, Tomoo Itoh

Kitasato University School of Pharmacy

【目的】Organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1) は、小腸上皮細胞に発現しており、種々のアニオン性薬物の消化管吸収に関与していると考えられている。OATP2B1を介した基質輸送は、フルーツジュースや緑茶で阻害され、ナリンギンやカテキン類などのポリフェノール類が阻害の主成分であることが明らかになっている。グァバ (*Psidium guajava* L.) の葉を乾燥させて熱湯抽出するグァバ茶は、種々のポリフェノール類を豊富に含むことが明らかとなっているが、OATP2B1の輸送活性におよぼす影響に関しては明らかではない。そこで本研究は、OATP2B1の基質輸送に対するグァバ茶抽出物の影響について検討した。【方法】HEK293細胞にOATP2B1を安定発現させたOATP2B1-HEK293細胞およびMock細胞を実験に用いた。OATP2B1の輸送活性は、プロトン濃度勾配存在下 (pH 6.0) における³H標識estrone-3-sulfate (E3S) の細胞内取り込み量を液体シンチレーションカウンターで測定して評価した。グァバ茶抽出物は、乾燥グァバ葉を熱湯抽出し、凍結乾燥後、HBSSで種々の濃度に調製した。

【結果】OATP2B1を介した10 nM E3Sの取り込み量は、グァバ茶抽出物の共存下および60分間の前処理で濃度依存的に阻害された。

【考察】グァバ茶抽出物の共存下および前処理によりOATP2B1を介したE3Sの輸送が阻害されたことから、OATP2B1の基質薬物の服用時あるいは服用前にグァバ茶を飲用すると、薬物の消化管吸収が阻害される可能性が示された。輸送活性の阻害に関与するグァバ茶抽出物の主成分の同定や、前処理による阻害のメカニズムについて現在検討中である。

P3-59

PCFTを介した葉酸輸送におけるカフェインレスコーヒーの影響

○奈良輪 知也、村松 良基、伊藤 智夫

北里大学 薬学部 薬剤学研究室

Effect of caffeine-free coffee on transport of folic acid by PCFT

○Tomoya Narawa, Yoshiki Muramatsu, Tomoo Itoh

Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Kitasato University

経口投与された葉酸(Folic Acid, FA)は葉酸トランスポーター(Proton-coupled folate transporter, PCFT)を介して小腸から吸収される。FAを緑茶で服用すると、水での服用に比べて吸収が低下することが報告されている。FAは胎児の成長と発育に大きく関わることから、妊娠を計画する女性に対しては、食事に加えてサプリメントからFAを摂取することが推奨されるが、その際に水以外の飲料でFAを摂取することが考えられる。嗜好品であるコーヒーにはカフェインが含まれ妊産婦への影響を懸念する意見があることから、カフェインレスコーヒーを飲用する可能性が高い。そこで本研究では、FAのPCFTを介した輸送に対するカフェインレスコーヒーおよび含有する成分の影響について検討した。

ヒトPCFT(hPCFT)を安定発現させたHEK293細胞(hPCFT-HEK293細胞)を用いて、プロトン濃度勾配存在下(pH6.0)における ^3H -FAの取り込みに対する阻害実験を行った。

PCFT-HEK293細胞を用いて阻害剤共存下での取り込み阻害実験を行ったところ、カフェインレスコーヒーの濃度依存的に取り込み量が低下した。また、カフェインレスコーヒーを細胞に添加し一定時間後に除いてFAの取り込み実験を行ったところ、共存下に比べると阻害の程度は小さいものの濃度依存的な阻害がみられた。含有する成分である3-Caffeoylquinic Acid、Caffeic Acid、Nicotinic Acid、Trigonellineの共存下における影響を検討したところ、阻害は見られなかった。

P3-60

脂溶性薬物の細胞膜透過性に及ぼす糖タンパク質の影響

○小林 花衣、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

Glycoproteins affect membrane permeability of lipophilic drugs

○Hanai Kobayashi, 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】腸管上皮細胞を覆う粘液層は、外来異物に対する生体防御機構を有している。粘液層の主な構成成分であるmucinは、分子量の50%以上を糖鎖が占める糖タンパク質であり、糖鎖がもたらす高い水分保持能や立体障害性によって、脂溶性薬物の腸管吸収を抑制することが指摘されている。Mucinは、約20種類の遺伝子が同定されており、発現パターンおよび分子サイズが多様であるため、粘液層の分子構造は極めて複雑である。したがって、薬物の腸管吸収に対する粘液層の影響を理解するためには、糖鎖および個々のmucin分子種の特性について精査する必要がある。本研究では、mucin分子の糖鎖および代表的なmucin分子であるMUC1に着目し、それらの薬物の細胞膜透過性に対する影響を評価した。

【方法】糖鎖合成阻害剤としてtalinflumateを選択し、イヌ腎臓尿管由来細胞であるMDCKII細胞におけるrosebengalの細胞内取り込みに対する糖鎖合成阻害剤の影響を評価した。CRISPR/Cas9システムを用いてMUC1ノックアウト(KO)MDCKII細胞を作製し、単層培養系におけるpaclitaxelおよびgriseofulvinの細胞透過を評価した。

【結果・考察】Rosebengalの細胞内取り込み量は、talinflumate作用群において有意に増加した。Paclitaxelおよびgriseofulvinの細胞膜透過性は、MUC1-KO細胞において有意な上昇が認められた。以上より、薬物の細胞膜透過機構において、糖鎖修飾されたタンパク質の関与が示され、MUC1が重要な因子である可能性が示唆された。

P3-61

腎有機カチオントランスポーター OCT2の発現調節を担う遺伝子変異および転写因子の探索

三宅 健之、水野 忠快、○楠原 洋之
東京大学大学院 薬学系研究科 分子薬物動態学教室

Investigation of intronic polymorphisms and transcription factors responsible for the OCT2 expression

Takeshi Miyake, Tadahaya Mizuno, ○Hiroyuki Kusuhara

Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Organic Cation Transporter 2 (OCT2) は有機カチオンの尿細管分泌において中心的な役割を果たす薬物トランスポーターである。メタボローム-GWAS解析で、OCT2の内在性基質であるN1-メチルアデノシンのヒト血清中濃度が、OCT2のSNPsとのみ有意に相関することがわかっている。当該の22個のSNPsは連鎖不平衡の関係にあり、ほぼ全てイントロン中の変異であったことから、そのいずれかを含む領域がOCT2のエンハンサーとなっていると仮説を立て、当該領域の同定のために研究を行った。

まず、ChIP-seqのデータベース (ChIP-Atlas) を参照し、当該のSNPsを含み、かつDNaseI感受性およびエンハンサー様ヒストン修飾が認められる遺伝子領域を探索した。条件に合致した7つの領域を各々ルシフェラーゼレポーターベクターに挿入し、細胞にトランスフェクションした際のルシフェラーゼ活性を比較した。その結果、HepG2細胞およびHeLa細胞において、5つのSNPsを含む1171bpの領域がルシフェラーゼ活性を上昇させ、それらのSNPsのうちrs315987がマイナーアレルであるとき、ルシフェラーゼ活性が顕著に低下した。rs315987を含む領域に認識モチーフをもつ転写因子をTRAP Webtoolにより検索したところ、数多くの遺伝子のプロモーターやその上流のGC-boxに結合し、転写を制御するSp1がヒットした。実際、上記の領域からSp1の認識配列を削除したベクターでは、ルシフェラーゼ活性が顕著に低下した。さらに、OCT2を内因性に発現する786-O細胞にSp1阻害剤Mithramycin Aを処理すると、OCT2のmRNA発現量が顕著に減少した。以上より、rs315987の周辺領域がOCT2エンハンサーとして機能し、その活性をSp1が担っていることが示唆された。

P3-62

Caco-2細胞／ユッシングチャンバーシステムを用いたトリアシルグリセロール代謝と膜透過の連関評価システムの構築

○溝井 健太¹、本間 洋子¹、中村 健太郎²、荻原 琢男¹

¹高崎健康福祉大学 薬学部、²株式会社明治 乳酸菌研究所

Construction of a linkage evaluation system for between triacylglycerol metabolism and membrane-permeating using Caco-2 cells/Ussing chamber system

○Kenta Mizoi¹, Yoko Homma¹, Kentaro Nakamura², Takuo Ogihara¹

¹Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, ²Food Microbiology and Function Research Laboratories, Meiji Co., Ltd.

【背景・目的】食品中に含まれるトリアシルグリセロール (TAG) は、加水分解されることで、グリセロール (GOL) および遊離脂肪酸 (FFA) として消化管から吸収されることが知られている。しかしながら、ヒトの小腸上皮細胞におけるTAGの吸収過程を評価する手段は乏しい。本研究では、TAGの消化管管腔内での代謝および小腸上皮細胞の透過を考慮した評価系を構築することを目的とした。

【方法】Caco-2細胞をsnapwell上で22日間培養し、ユッシングチャンバーに装着した。またチャンバー内をO₂/CO₂ガスで穏やかにバブリングし、apical側 (A側) の培地に被験乳飲料、胆汁酸およびブタ腭リパーゼ (PPL) を加えた。A側におけるTAGの加水分解の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて追跡し、またbasal側 (B側) の培地中に透過したGOLおよびFFAを定量した。

【結果・考察】A側にPPL無添加の場合、TAGの加水分解はTLCにおいて確認されず、この条件時のB側においてもGOLが検出されなかった。一方、A側にPPLを共存させた場合、A側におけるTAGの加水分解の進行が確認され、この条件時のB側においてGOLおよびFFAが検出された。すなわち、消化管管腔内でリパーゼによって加水分解されたTAGが、小腸上皮細胞を透過し、血液側へと到達したことが示唆された。本研究より、ヒトの消化管環境を模した新規連関評価システムが構築された。本システムは消化管管腔内の代謝および代謝物吸収を連続的に評価できるため、新規医薬品や新規食品の開発研究に大きく貢献するものと期待される。

P3-63

小腸細胞で2段階代謝される*p*-アミノ安息香酸エステルのCaco-2細胞内動態の解析

○伊佐坂 柁成¹、大浦 華代子²、黒川 敬介³、薬師寺 悠太³、今井 輝子³

¹熊本大学大学院 薬学教育部、²熊本大学 大学教育統括管理運営機構、³熊本大学 薬学部

Intracellular kinetic analysis of *p*-aminobenzoic acid esters metabolized by hydrolysis and sequential N-acetylation in Caco-2 cells

○Masanari Iasaka¹, Kayoko Ohura², Keisuke Kurokawa³, Yuta Yakushiji³, Teruko Imai³

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ²Headquarters for Admissions and Education, Kumamoto University, ³School of Pharmacy, Kumamoto University

【目的】経口投与される薬物の中には、小腸細胞内で2段階代謝を受けるものがあるが、このような薬物の小腸細胞内挙動を詳細に検討した例は少ない。本研究では、*p*-アミノ安息香酸 (PABA) エステルをモデル薬物に選択し、加水分解とそれに引き続くN-acetyl抱合化代謝、さらに、各代謝物の膜輸送について、Caco-2細胞を用いて検討した。

【方法】1) PABAエステルの加水分解およびPABAのN-acetyl抱合化 (1mM Ac CoA存在下) はCaco-2細胞 S9画分で行った。2) Caco-2細胞単層膜にPABAエステルおよびN-acetyl PABAを添加し、経時的にAPおよびBL側の薬物濃度を測定した。

【結果】1) PABAエステルはアルキル鎖長に従って加水分解速度が低下し、速度論解析の結果、Vmaxの低下に起因することが示された。PABAのN-acetyl化に関する固有クリアランスは加水分解の9倍以上であった。2) Caco-2細胞単層膜において、Ethyl-およびButyl-PABAは未変化体として、同様の速度でBL側へ透過した。一方、代謝物を含む総薬物透過速度は、加水分解の速いEthyl体の方が速かった。3) 細胞内で生成したPABAは細胞外へ排出されやすく、N-acetyl PABAの生成量は極めて少なかった。また、PABAはAP側へ、N-acetyl PABAはBL側へ移行する速度が速かった。4) N-acetyl PABAのAP→BLおよびBL→APの透過係数から、N-acetyl PABAのBL膜輸送には担体の関与が示された。

P3-64

薬物誘発性胆汁うっ滞における密着結合分子claudinの役割

○荒川 大、勝山 智充、玉井 郁巳

金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬物動態学研究室

Role of tight junction protein claudin in drug-induced cholestasis

○Hiroshi Arakawa, Tomomichi Katsuyama, Ikumi Tamai

Faculty of Pharmaceutical Science, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

【緒言・目的】薬物誘発性胆汁うっ滞は、薬物による胆汁酸排泄の阻害や胆管形成の障害により引き起こされる。しかし、その発症に関わる分子メカニズムは、不明な点が多い。本研究では細胞密着結合に参与するclaudin (CLDN)に着目し、胆汁うっ滞誘発薬物が胆管腔形成とCLDNタンパク質の発現及び細胞内局在に及ぼす影響を調べた。

【方法】ヒト肝がんHepG2細胞に各CLDNに対するsiRNAを導入し、胆管腔形成への影響を調べた。さらにHepG2細胞及びサンドイッチ培養ラット初代肝細胞 (SCRH) に胆汁うっ滞誘発薬物を作用させ、胆管腔形成への影響およびCLDN発現量及び局在への影響を調べた。

【結果・考察】CLDNの発現低下が及ぼす肝胆管腔の形成への影響について、CLDNのノックダウン試験を行った。その結果、12種類中2種のCLDNのノックダウンにより肝胆管腔形成数が減少した。また、胆汁うっ滞誘発性薬物をHepG2細胞に作用させたところ、azathioprine及びimipramineにより胆管腔形成数が有意に減少し、azathioprineでは4分子、またimipramineでは3分子のCLDNのタンパク質発現量が低下した。さらに、SCRHにおいて、azathioprine 及びimipramineの曝露により毛細胆管の縮小が観察され、また同時にCLDNタンパク質発現量の低下あるいは局在の変化が観察された。以上より、azathioprine及びimipramineは、CLDNのタンパク質発現量あるいは細胞内局在を変化させることで、胆汁うっ滞を引き起こすことが示唆された。

P3-65

腎再吸収に関与する新規 pH 依存性輸送担体を介した腎障害性有機アニオン化合物の輸送

○滝口 貴晴¹、増田 雅行^{1,2}、杉尾 和昭^{1,2}、佐々木 将太郎¹、宮内 正二¹

¹東邦大学 薬学研究科、²東邦大佐倉病院

Transport of nephrotoxic organic anion via a novel pH-dependent transporter involved in renal reabsorption

○Takaharu Takiguchi¹, Masayuki Masuda^{1,2}, Kazuaki Sugio^{1,2}, Shotaro Sasaki¹, Seiji Miyauchi¹

¹Toho University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Toho University Sakura Medical Center

【目的】腎臓における薬物の排泄には、尿細管に発現する輸送担体が関わっている。一方で、腎臓に蓄積し腎障害を惹起するアニオン性薬物が知られており、輸送担体を介した上皮細胞への濃縮による腎毒性の惹起というメカニズムが示唆されている。これまでに我々は、新規 pH 依存性有機アニオン輸送担体が尿細管上皮細胞の管腔側膜に機能発現し、fluorescein やインドール酢酸 (IAA) といった構造の異なる有機アニオン化合物を輸送する能力を有していることを明らかにしてきた。本研究では、腎障害を引き起こす有機アニオン化合物として、NSAIDsに焦点を当て、NSAIDs の輸送に新規 pH 依存性有機アニオン輸送担体が関与するか否か検討を行ったので、その結果を報告する。【方法】ヒト近位尿細管由来HK-2細胞における [³H] IAA輸送の速度論的評価と、腎障害性を有する有機アニオン化合物共存下におけるIAAの輸送活性を評価した。【結果・考察】HK-2細胞におけるIAAの取り込み活性は、低pH条件下において有意に高かった。この取り込みは、既知の有機アニオン輸送担体の基質であるPAH、BSP、estrone-sulfate等による阻害を受けなかった。Indomethacin、ibuprofen、salicylate共存下では、IAAの取り込みが有意に阻害された。更に、これらNSAIDs存在下では、IAAの排出促進効果が見られた。よって、今回機能同定した pH 依存性有機アニオン輸送担体は NSAIDs の尿細管からの再吸収に関与し、腎障害を引き起こす一因であることが示唆された。現在、腎毒性を惹起する様々なアニオン性薬物における本輸送担体の関与についても検討を進めており、本発表ではこの結果も交えて報告する予定である。

P3-66

Comparison of Predictions of Drug-drug Interaction by Static and Dynamic Pharmacokinetic Models and Usefulness of CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 Cells in These Analyses

○浅野 聡志^{1,2}、吉友 葵²、保月 静香²、小澤 直可¹、景山 倫治¹、梅田 晋¹、
香月 康宏³、佐藤 洋美¹、樋坂 章博¹

¹帝人ファーマ株式会社 薬物動態研究部、²千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学研究室、
³鳥取大学 染色体工学研究センター

Comparison of Predictions of Drug-drug Interaction by Static and Dynamic Pharmacokinetic Models and Usefulness of CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 Cells in These Analyses

○Satoshi Asano^{1,2}, Aoi Yoshitomo², Shizuka Hozuki², Naoka Ozawa¹, Michiharu Kageyama¹,
Shin Umeda¹, Yasuhiro Kazuki³, Hiromi Sato¹, Akihiro Hisaka¹

¹DMPK Development Research Group TEIJIN PHARMA LIMITED, ²Clinical Pharmacology and Pharmacometrics Graduate School of Pharmaceutical Sciences Chiba University, ³Chromosome Engineering Research Center Tottori University

Both static and dynamic pharmacokinetic models have been used to analyze drug-drug interactions (DDIs) for the sake of each advantage, however, their consistency is obscure. In this study, the consistency was elucidated by using recently developed static and dynamic models; i.e. STADAM (STatic Drug Absorption Models) and ATOM (Advanced TranslOcation Model). STADAM is a series of static models for predicting various DDIs with the Markov chain Monte Carlo method by using in vitro and in vivo information of many drugs simultaneously. Numerous changes in AUC and half-life time can be comprehensively estimated for various DDIs that are caused by hepatic inhibitions of multiple CYPs and intestinal inhibitions of P-gp and CYP3A. ATOM mimics natural drug flow in the intestinal lumen by micro-mixing and convection with a partial differential equation, and it can estimate time-dependent and nonlinear changes in plasma or tissue drug concentrations. It was shown that these two models provided similar estimates for various DDIs in linear conditions although ATOM considers realistic contents flow in the intestine and STADAM assumes a simpler analytical solution. In this study, the integrated DDI prediction results with each model and usefulness of a new tool for in vitro experiments, CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 cells which co-express CYP3A4 and NADPH-cytochrome P450 reductase will be reported.

P3-67

直接経口抗凝固薬の血漿中濃度同時定量法の確立

○市川 祐依、田中 紫茉莉、砂川 由香理、柏倉 康治、内田 信也、並木 徳之
静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野

Development of LC/MS method for simultaneous determination of direct oral anticoagulants in human plasma

○Yui Ichikawa, Shimako Tanaka, Yukari Sunagawa, Yasuharu Kashiwagura, Shinya Uchida, Noriyuki Namiki

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

【目的】直接経口抗凝固薬 (DOAC) は、定期的な凝固能検査が不要であり、服用後速やかに効果が発現するという利点を有し、臨床で広く用いられている。しかし、現在DOACは治療効果を判定する上で有用な指標が存在しないため、血中薬物濃度を測定し治療効果や副作用の判定に用いる治療薬物濃度モニタリング (TDM) が、DOACにおいても有用となる可能性がある。TDMでは薬物の血中濃度を網羅的かつ簡便に定量できる手法が望ましい。そこで本研究では、DOACのTDM実施のためにLC-MSを用いたDOACの同時定量法を検討した。

【方法】血漿サンプル0.3 mLに内部標準物質としてapixaban-d3 (10 ng) を添加し、OASIS μ Elution plateで固相抽出後、測定サンプルとした。移動相は5 mM ammonium acetate (A) 及びacetonitrile (B) を用い、流速0.3 mL/min とし、A/Bの組成を8分間で3/1から1/9に直線的に変化させた。カラムはZORBAX Eclipse Plus C18を使用した。検量線は内部標準法を用いて5回測定し、真度、精度及び直線性について評価した。回収率及びマトリックス効果の評価は、Quality control サンプルを用いて行った。

【結果・考察】DOAC4剤 (apixaban, edoxaban, dabigatran, rivaroxaban) はそれぞれ保持時間3.8, 4.1, 1.0及び3.9分に検出された。検量線はいずれの薬物においても治療濃度域の範囲で良好な直線性を示し、定量値の真度及び精度はそれぞれ理論値の $\pm 11\%$ 及び $< 8\%$ であった。また回収率及びマトリックス効果はバリデーションガイドラインにおける基準に合致した。以上より、本研究で確立した同時定量法はDOACのTDMに用いることができると考えられる。

P3-68

フルニトラゼパムとエリスロマイシンとの薬物相互作用の生理学的薬物速度論モデル解析

○弓削田 祥子、大久保 健二郎、河本 琉那、石本 麻帆、山岸 喜彰、工藤 敏之、
伊藤 清美
武蔵野大学 薬学部

Physiologically based pharmacokinetic modeling analysis of drug-drug interaction between flunitrazepam and erythromycin

○Sachiko Yugeta, Kenjiro Okubo, Runa Kawamoto, Maho Ishimoto, Yoshiaki Yamagishi, Toshiyuki Kudo, Kiyomi Ito

Faculty of Pharmacy, Musashino University

【目的】ベンゾジアゼピン系睡眠薬フルニトラゼパムはCYP2C19、CYP3A4およびCYP1A2により代謝されることが報告されているが、それらの寄与率は明らかとなっていない。臨床試験において、エリスロマイシンの併用によりフルニトラゼパムの血中濃度時間曲線下面積および消失半減期がそれぞれ25%および100%増加したことが報告されている。本研究では、この相互作用について、エリスロマイシンによるCYP3A4阻害を組み込んだ生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析を実施した。

【方法】フルニトラゼパムの単独投与時の血中濃度推移を再現できる薬物動態パラメータを文献情報および当てはめ計算により見積もった後、エリスロマイシン併用時の血中濃度推移をシミュレーションした。フルニトラゼパムの肝代謝におけるCYP3A4寄与率は5段階 (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0) に設定した。PBPKモデル解析には薬物相互作用シミュレーションソフトDDI Simulator[®] (Ver. 2.6; 株式会社 富士通九州システムズ) を使用し、エリスロマイシンの体内動態パラメータおよびCYP3A4阻害パラメータは同ソフトの搭載値を用いた。

【結果・考察】フルニトラゼパムの単独経口投与時の血中濃度推移は良好に再現された。エリスロマイシン併用時の血中濃度推移のシミュレーションより、臨床における相互作用を定量的に再現できるCYP3A4寄与率は40%未満であることが推定された。今後、in vitro代謝試験により各CYP分子種の寄与率を算出するとともに、それらの活性変化に伴う体内動態変動について解析を行う予定である。

P3-69

B型肝炎ウイルス新規治療候補薬の健常ラット及び腎障害モデルラットにおける体内動態解析

橋本 麻衣¹、田口 和明²、山崎 啓之¹、井本 修平¹、満屋 裕明^{3,4,5}、○小田切 優樹¹

¹崇城大学 薬学部、²慶應大学 薬学部、³国際医療研究センター、⁴アメリカ国立衛生研究所、⁵熊本大学 医学部

Pharmacokinetic analysis of novel hepatic B virus candidate drugs in healthy rats and in renal injury model rats

Mai Hashimoto¹, Kazuaki Taguchi², Keishi Yamasaki¹, Shuhei Imoto¹, Hiroaki Mitsuya^{3,4,5},
○Masaki Otagiri¹

¹Sojo University Faculty of Pharmaceutical Sciences, ²Keio University Faculty of Pharmacy, ³National Center for Global Health and Medicine, ⁴National Institutes of Health, ⁵Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences

【目的】B型肝炎ウイルス（HBV）感染症患者数は全世界で約3億人と推定されている。現在、エンテカビルなどの数種のHBV治療薬が使用されているが、これらのHBV治療薬に対する薬剤耐性株の出現等により十分な治療効果を示さない症例が増加しており、新規HBV治療薬の開発が望まれている。本研究では、新規HBV治療薬としてエンテカビル耐性株に対しても高い抗HBV活性を示す4'-CN-2'-deoxyguanosine (CdG)の健常及び腎障害モデルラットにおける体内動態特性について評価した。

【方法】腎障害モデルラットとして、慢性腎臓病モデルである5/6腎摘ラットを用いた。雄性SDラットに1 mg / kgの用量でCdGを静脈内及び経口投与した。血液、臓器及び尿サンプルは、CdG投与後の規定時間に回収した。生体内サンプルのCdG濃度は定量用質量分析計 Xevo G2 TOF システムを用い測定した。各薬物動態パラメータの計算には、ノンコンパートメントモデルを用いた。

【結果・考察】CdG静脈内投与時において、健常ラットと慢性腎臓病モデルラット間で血漿中濃度推移に顕著な変化はなく、また各薬物動態パラメータにも大きな差はなかった。一方、経口投与時においては健常時と比較して慢性腎臓病モデルラットでは t_{max} が遅延しており、さらに半減期も延長していることから吸収及び消失の過程に何らかの影響を受けていることが推察された。また、臓器内CdG濃度は健常時と比較して、肝臓及び腎臓ともに減少していた。本研究で得られた知見は、至適投与設計などCdGの開発に関しての有用な基盤情報になるものと考えられる。

P3-70

とろみ剤による錠剤の溶出遅延に対するコーティング剤の効果

○加藤 七菜、高橋 伸幸、藤田 吉明、原田 努、中村 明弘

昭和大学 薬学部 基礎医療薬学講座薬剤学部門

Effect of Film-coating on the Thickener-induced delays in the Dissolution of Tablets

○Nana Kato, Nobuyuki Takahashi, Yoshiaki Fujita, Tsutomu Harada, Akihiro Nakamura

Division of Pharmaceutics, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, School of Pharmacy, Showa University

【目的】嚥下困難者の薬の服用時、誤嚥防止を目的としてとろみ調整食品（以下とろみ剤と略す）が利用されるが、錠剤の崩壊や溶出が遅延するといった問題が存在する。一方、我々はコーティングした錠剤ではそのような影響が少ないことを見出し報告した。そこで、本研究ではモデル錠剤に各種コーティングを施し、錠剤におけるとろみ剤による溶出遅延に対するコーティング剤の効果について検討した。

【方法】つるりんこQuickly®（クリニコ）をとろみ剤として使用した。モデル錠剤としてアセトアミノフェン錠（L.N.K.International, Inc）を用い、4種類のコーティング（3% ポリビニルアルコール（PVA）、1% ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）および3% HPMC/PVAおよび3% PVA-ポリエチレングリコールグラフト共重合体）を施した。とろみ剤に各種錠剤を1分間浸漬後、直ちに第1液を用いた溶出試験を行った。

【結果・考察】とろみ剤に浸漬したアセトアミノフェン素錠は溶出開始5分後において、コントロールの25%と溶出率の著しい低下が認められた。一方、3% HPMC/PVAの場合を除きコーティングを施した錠剤では、とろみ剤浸漬後もコントロールと同等の溶出率を示した。本研究により、コーティングした錠剤では溶出に及ぼすとろみ剤の影響が少ないことが明らかとなった。しかしながら、コーティング剤の種類によっては軽減できないものが存在することから、コーティング剤の有するどのような性質がこの軽減に寄与するか検討する必要がある。

P3-71

表皮langerin発現に対する超音波周波数と適用エネルギーの影響

○遠城 聡子¹、平松 江梨²、宮澤 睦²、五十嵐 結月²、間 祐太郎²、木村 聡一郎^{1,2}、森本 雍憲³、上田 秀雄^{1,2}

¹城西大学大学院 薬学研究科、²城西大学 薬学部、³ティ・ティ・エス技術研究所

Effect of applied ultrasonic frequencies and energies on epidermal langerin expression

○Satoko Enjo¹, Eri Hiramatsu², Mutsuki Miyazawa², Yudoku Igarashi², Yutaro Hazama², Soichiro Kimura^{1,2}, Yasunori Morimoto³, Hideo Ueda^{1,2}

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University, ²Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, ³Research Institute of TTS Technology

【目的】我々は、ソノフォレシスに利用される超音波(20 kHzおよび1 MHz)による皮膚への物理的刺激が、生きた表皮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。適用エネルギーが一定の超音波条件では、適用時間依存的にlangerin発現が増大する傾向が認められたが、適用周波数や、エネルギーの影響については明らかになっていない。そこで、本検討では種々の周波数の超音波を用い、langerin発現に対する適用エネルギーの影響について検討することとした。【方法】ヘアレスラットの腹部にチャンバーを装着し、周波数20 kHz、1および3 MHz、強度0.1 ~ 1.0 W/cm²の超音波を1 ~ 20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腹部をコントロールとした。カロリメトリー法を用いて測定した適用強度(W/cm²)に適用時間を乗じて超音波適用エネルギー(J/cm²)を算出した。【結果および考察】200 J/cm²を超えた条件と比較すると、3 MHzよりも20 kHzでlangerin発現が著しく増加した。一方、100 J/cm²までの条件下では、各周波数で差は認められず、超音波エネルギーの閾値が存在すると考えられた。今回試験した1および3 MHzの治療域周波数に比べ、低周波数域での20 kHzは、キャビテーション作用による強い物理作用が発生することが知られている。そのため、超音波エネルギーが大きくなったときのlangerin発現強度に対して、低周波数域でのキャビテーション作用が関係している可能性があると考えられた。

P3-72

血中サリドマイド測定時の抽出操作における問題点と体内動態

○利川 奈未、羽森 真美、西村 亜佐子、芝田 信人

同志社女子大学 薬学部

Problems in conditions of extraction for thalidomide in blood specimens and its pharmacokinetics

○Nami Toshikawa, Mami Hamori, Asako Nishimura, Nobuhito Shibata

Doshisha Women's College Of Liberal Arts

【目的】サリドマイド(TM)はアザラシ奇形の薬害を齎した薬だがその物性の特異性から薬物体内動態の様相は不明な点が多い。我々はサリドマイドの新規製剤化を目指した研究をしているがその過程の製剤評価時には血中濃度測定を行う必要がある。だがTMは生体試料中で加水分解され易く弱アルカリ条件でも不安定な事が報告されておりTMを含む生体試料の取扱い如何によっては正確な動態パラメータを測り知る事は不可能だ。そこで血中濃度測定を行う場合の血液試料の取扱いの条件を検討した。【方法】①標準溶液の安定性：メタノール、エタノール、アセトニトリル、イソプロパノール、酢酸エチルの各々の有機溶媒によりTM濃度が10、50、100μg/mLとなるよう標準液を作製し室温(24 ~ 26℃)或いは冷所(10℃)で1か月保存した時の濃度変化を調べた。②血液試料中での安定性：プール血漿試料又は全血試料に①の検討で最も安定だった有機溶媒の標準液を加えて20μg/mLの濃度に調製し室温で経時的に保温した後の試料中濃度を調べた。③1%カルボポール溶液に懸濁させたTM又は高分子でアモルファス状態にしたTMをラットに経口投与し体内動態を調べた。標準液中及び血液試料中TM濃度は逆相HPLC法で測定した。【結果・考察】血液試料からのTMの抽出はワンステップ除タンパク法を採用した。血液試料に既知濃度でTMを添加し経時的に採取し抽出後HPLCで分析した結果TMは1次分解反応を示し24時間後はピークは検出されなかった。除タンパク後のTMはほぼ安定に存在した。よって体循環コンパートメントはTMの消失コンパートメントであり、生体内での血中濃度を反映させる為には試料採取後直後に除タンパクする事が必要と判明した。

P3-73

医療ビッグデータを用いた心房細動患者の出血の有害事象発症に及ぼす多剤併用の影響

○百 賢二¹、金子 真紀子²、山中 菜詩²、大戸 祐治¹、田中 克巳¹、濃沼 政美³、
佐々木 忠徳¹

¹昭和大学 統括薬剤部 薬学部 病院薬剤学講座、²株式会社JMDC、³帝京平成大学 薬学部 医薬品安全性評価学ユニット

Predictive factors associated with bleeding in atrial fibrillation patients treated with anti-coagulant drugs using a large claims database

○Kenji Momo¹, Makiko Kaneko², Nauta Yamanaka², Yuji Oto¹, Katsumi Tanaka¹,
Masayoshi Koinuma³, Tadanori Sasaki¹

¹Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University, ²JMDC. inc., ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

【目的】心房細動は、血栓予防を目的とした抗凝固薬の投与が必須であるものの、出血の有害事象の発症に十分注意が必要である。最近になり、複数の大規模臨床試験のサブ解析の結果から、多剤併用状態の患者において、出血の有害事象の発症率が高いことが報告された。しかしながら、これらの患者は臨床試験に組み入れられた患者を対象とした解析であり、実際の臨床における状況を必ずしも反映しているわけではない。そこで本研究では、医療ビッグデータを利用し、多剤併用と出血の有害事象の関連について調査した。

【方法】医療ビッグデータはJMDCより提供を受けた。対象は心房細動治療を目的として抗凝固薬の投与を受けていた患者2796名を対象とした。出血の有害事象は抗凝固薬投与後に出血の病名が付与された患者とした。脳血管疾患の有無で層別化し、出血に及ぼすリスク因子についてロジスティック回帰分析を用いて評価した。

【結果】対象のうち、観察期間中に出血を認めた患者は371名(13.3%)であり、非出血群と比べ、出血群において投与薬剤数が多かった(4 [1-18] vs. 5 [1-18], $p < 0.0001$)。既往歴として脳血管疾患を有する患者とそれ以外の患者にわけてリスク因子を解析したところ、共通して認められた因子として、多剤併用、過去の出血歴および交互作用項として“投与薬剤数×年齢”であった。

【考察】本研究では、多剤併用が心房細動患者の出血に及ぼす影響因子であることをリアルワールドデータにおいても確認することができた。さらに、交互作用項の解析により若年者において多剤併用の影響が大きく、高齢者で小さいことを明らかにした。

P3-74

OATP2A1を介した胎盤PGE₂代謝制御が分娩誘発に果たす役割

稲垣 舞^{1,2}、○登美 斉俊¹、中西 猛夫³、島田 絃明⁴、野口 幸希¹、赤沼 伸乙⁵、
立川 正憲²、細谷 健一⁵、玉井 郁巳⁶、中島 恵美¹、西村 友宏¹

¹慶應義塾大学 薬学部 薬剤学講座、²徳島大学大学院 医歯薬学研究所、³高崎健康福祉大学 薬学部、⁴近畿大学 薬学部、
⁵富山大学大学院 医学薬学研究部、⁶金沢大学 医薬保健研究域薬学系

Role of placental OATP2A1 on PGE₂ metabolism and labor induction

Mai Inagaki^{1,2}, ○Masatoshi Tomi¹, Takeo Nakanishi³, Hiroaki Shimada⁴, Saki Noguchi¹,
Shin-ichi Akanuma⁵, Masanori Tachikawa², Ken-ichi Hosoya⁵, Ikumi Tamai⁶, Emi Nakashima¹,
Tomohiro Nishimura¹

¹Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Keio University, ²Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, ³Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare,

⁴Faculty of Pharmacy, Kindai University, ⁵Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ⁶Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

【目的】プロスタグランジン (PG) はプロゲステロン産生を抑制するなど、分娩誘発因子として働く。本研究は胎盤に高発現するPG輸送体OATP2A1/SLCO2A1が、分娩に及ぼす影響を解明することを目的とした。

【方法】*Slco2a1* (+/-) マウス雌雄を交配させ、胎盤中PG濃度を測定した。*Slco2a1* (+/-) 雌マウスと*Slco2a1* (-/-) あるいは野生型の雄マウスを交配した際の妊娠期間、プロゲステロン濃度等を比較評価した。

【結果・考察】胎盤においてOATP2A1は着床連結帯に発現し、妊娠15.5日目の*Slco2a1* (-/-) 着床連結帯ではPG代謝の抑制が示された。さらに、PGE₂を添加した着床連結帯ではPL-IIの産生が亢進し、妊娠18.5日目の*Slco2a1* (-/-) 着床連結帯ではplacental lactogen (PL) -II濃度が上昇していた。*Slco2a1* (+/-) 雌マウスに*Slco2a1* (-/-) 雄マウスを交配すると、野生型雄との交配時と比較し、妊娠18.5日目の母体血中プロゲステロン濃度は上昇し、妊娠期間も延長した。この妊娠期間の延長は妊娠18.5日目のプロゲステロン受容体拮抗薬RU486の投与、および妊娠15.5日目のインドメタシンの投与でそれぞれ解消した。インドメタシンが投与された*Slco2a1* (-/-) 着床連結帯でのPL-II濃度は、野生型と同程度に低下していた。以上から、マウス胎盤でのOATP2A1を介した細胞内取り込みによるPGE₂代謝促進は、PL-II産生を低下させ、プロゲステロン濃度の低下を促すことで、分娩誘発に関与することが示唆された。

P3-75

CNT2及びCNT3に対するフラボノイド類の阻害作用

○田中 雄大、矢嶋 陽菜、黒田 大祐、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 薬物動態制御学分野

Inhibitory effect of flavonoids on CNT2 and CNT3

○Yudai Tanaka, Hina Yajima, Daisuke Kuroda, Yutaro Shinoda, Tomoya Yasujima,
Takahiro Yamashiro, Hiroaki Yuasa

Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

【目的】各種トランスポーターに対するフラボノイド類の阻害作用が関心を集めているが、プリンヌクレオシド類(プリン体)及び関連医薬品の腸管吸収(小腸上皮細胞取込)に関わるトランスポーターとして知られている、concentrative nucleoside transporter 2 (CNT2/SLC28A2) 及びCNT3/SLC28A3への影響の評価は十分になされていない。そこで、本研究では、両トランスポーターに対するフラボノイド類の作用を検討し、プリンヌクレオシド類等の吸収低下につながる要因となる可能性を探ることとした。

【方法】ヒトのCNT2及びCNT3の安定発現系MDCKII細胞を用い、 $[^3\text{H}]$ adenosineの細胞内初期取り込みに及ぼす各種フラボノイド類(100 μM)の影響を評価した。 $[^3\text{H}]$ adenosine濃度は、最大輸送速度(V_{max})/Michaelis定数(K_m)を評価できる低濃度と V_{max} を評価できる高濃度の2水準とした。

【結果・考察】低adenosine濃度では、CNT2による取込に対して、luteolin、luteolin-7-o-glucoside、fisetinが阻害率90%程度以上の強い阻害作用を示した。CNT3による取込に対しては、naringin、luteolin-7-o-glucoside、fisetinが同様の強い阻害作用を示した。これらのフラボノイドの阻害作用は、高濃度にもみられた。そのうち、fisetinのCNT2に対する作用は高濃度及び低濃度で同等であったことから、 K_m の変化はなく、 V_{max} が低下している可能性が示唆された。それ以外では、高濃度で阻害率が低下していた事から、 K_m の上昇の可能性が示唆された。以上より、CNT2及びCNT3の両者を強く阻害するluteolin-7-o-glucosideとfisetinは、プリンヌクレオシド類等の腸管吸収を大きく低下させる可能性が考えられる。

P3-76

新規ヒアルロン酸誘導体の膝関節腔内注射による変形性膝関節症治療効果の評価

○福井 優希¹、伴野 拓巳¹、鶴川 真実¹、松田 真実¹、宮田 康平²、飛田 悦男²、
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

Treatment of osteoarthritis by a novel hyaluronic acid derivative injected intra-articularly

○Yuki Fukui¹, Takumi Tomono¹, Masami Ukawa¹, Masami Matsuda¹, Kohei Miyata², Etsuo Tobita²,
Shinji Sakuma¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Life Science Materials Laboratory, ADEKA Co, Ltd

【目的】現在、変形性膝関節症(OA)の治療法の一つとしてヒアルロン酸の膝関節腔内注射が用いられており、膝関節腔内での粘弾性や潤滑作用向上を目的として高分子のヒアルロン酸を有効成分とする製剤の開発が進められている。一方、高分子化することによる粘性の上昇から、投与時に太い注射針を用いる必要があり、患者のQOLが問題となっており、高分子化とは異なる方法によるヒアルロン酸製剤の改良が求められている。本研究では、新規ヒアルロン酸誘導体としてヒアルロン酸にジグリシン-L-ジアルギニンを固定化した正電荷のジグリシン-L-ジアルギニン固定化ヒアルロン酸(HA-G2R2)を開発し、本ヒアルロン酸誘導体がOA治療に資するものであるか否かを評価した。

【方法】本研究では、マウスの右膝関節の内側半月板脛骨靭帯を切断し、内側半月板不安定化(DMM)を誘発させたDMMモデルマウスを使用した。モデル作製から3週間後に右膝関節内に生理食塩液、HA-G2R2(分子量12万及び15万)あるいは医療用ヒアルロン酸製剤(アルツ[®]:分子量50万~120万)を毎週または隔週投与し、5回目の投与の翌週にマウスを屠殺した。それぞれの治療効果は膝軟骨の損傷度の指標であるMankin Scoreにより評価した。

【結果・考察】各溶液を投与したDMMモデルマウスの右膝関節軟骨の損傷度を評価した結果、生理食塩液投与群と比較し、投与スケジュールに関わらず、HA-G2R2投与群およびアルツ投与群では有意に軟骨損傷を抑制することが示された。アルツと比較して低分子量のHA-G2R2はアルツと同等の軟骨損傷抑制作用を示しており、HA-G2R2はOA治療に資する新規のヒアルロン酸誘導体となり得ることが示唆された。

P3-77

変形性膝関節症患者の関節液における血漿由来加水分解酵素の活性と病態進行との関係

○倉田 誠子¹、遠藤 恵¹、アカツイジュカ ダニエル¹、大浦 華代子²、寺崎 久泰³、
今井 輝子¹

¹熊本大学 薬学部、²熊本大学 大学教育統括管理運営機構、³寺崎内科・胃腸科クリニック

Evaluation of the activities of plasma esterases in the synovial fluid of knee osteoarthritis

○Tomoko Kurata¹, Megumi Endo¹, Daniel Akatwijuka¹, Kayoko Ohura², Hisayasu Terazaki³,
Teruko Imai¹

¹School of Pharmacy, Kumamoto University, ²Headquarters for Admissions and Education, Kumamoto University, ³Terazaki-Internal medicine and Gastroenterology Clinic

【目的】変形性膝関節症 (OA) の病態進行度はX線やMRIにより診断されるのが一般的であり、血液や尿中のバイオマーカーは未だ見出されていない。OAでは滑膜の炎症に伴う毛細血管透過性の亢進により、関節液に多くの血漿成分が移行する。我々は、OAの病態進行度の把握に関節液に浸潤した血漿成分を利用できないかと考えた。これまでに、患者関節液中のParaoxonase I (PON1)、Butyrylcholinesterase (BChE)、Albuminの存在を明らかにしており、簡便に測定可能な加水分解酵素であるPON1やBChEに着目した。本研究では、OA患者の関節液および血清のPON1活性とBChE活性を測定し、X線診断による病態グレードI-IV (Kellgren-Lawrence分類) との関係を検討した。

【方法】寺崎内科・胃腸科クリニックを受診したOA患者 (女性47名、男性19名、57-98歳) の検体 (各グレード10-26名) を用いた。関節液はHyaluronidase前処理 (0.045U/mL, 20min) により低粘度化した。PON1活性はParaoxonとPhenyl acetateを基質として、BChE活性はButyrylthiocholineを基質として測定した。

【結果】血清のParaoxonase (PO) 活性 (各グレード平均値0.19-0.26U/mL)、Arylesterase (AE) 活性 (100-111U/mL)、BChE活性 (5.8-7.6U/mL) は病態グレード間で差がなかった。関節液では、初期のグレードIのPO活性は0.08 U/mL、AE活性は36U/mLであったが、ともにグレードIIに進行した際に約40%低下する傾向を認めた。一方、BChE活性 (1.0-1.3U/mL) は病態グレード間で差がなかった。BChEは血清では4量体で存在する。現在、関節液での会合状態を検討している。さらに、PON1はHDL上に存在することから、PON1活性とHDL-cholesterol量との関係もあわせて発表する予定である。

P3-78

抗原を安定可能なワクチンアジュバントとしてのシクロデキストリンポリ擬口タキサンハイドロゲルの可能性評価

○中川 文馨¹、林 智哉²、大野 孝高^{2,3}、鈴木 優佑²、堀内 愛子⁴、坂口 奈央樹⁴、
島村 佳久⁴、小野寺 理沙子²、東 大志^{2,5}、本山 敬一²

¹熊本大学 薬学部、²熊本大学大学院 薬学教育部、³熊本大学リーディング大学院 HIGOプログラム、⁴テルモ株式会社、⁵熊本大学大学院 先端機構

Feasibility study of cyclodextrin polypseudorotaxane hydrogels as a vaccine adjuvant and a stabilizer of antigen

○Fumika Nakagawa¹, Tomoya Hayashi², Yoshitaka Ohno^{2,3}, Yusuke Suzuki², Aiko Horiuchi⁴,
Naoki Sakaguchi⁴, Yoshihisa Shimamura⁴, Risako Onodera², Taishi Higashi^{2,5}, Keiichi Motoyama²

¹School of Pharmacy, Kumamoto University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ³Program for Leading Graduate Schools "HIGO Program", Kumamoto University, ⁴Terumo Corporation, ⁵Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University

近年、シクロデキストリン (CyD) のアジュバント活性が報告され、水酸化アルミニウム塩 (Alum) に代わるワクチンアジュバントとして期待されている。一方、多くのワクチンは冷所保存が必要であり、輸送および保存に多大なコストを要するため、アジュバントの添加による有効性の改善のみならず、安定性の向上も求められている。

我々はこれまで、シクロデキストリン (CyD) とポリエチレングリコール (PEG) から成るポリ擬口タキサン (PPRX) ハイドロゲルにモデル抗原のオプアルブミン (OVA) を封入し、C57BL/6 マウスに皮下投与すると PPRX ハイドロゲルがアジュバントとして機能することを明らかにした (日本薬剤学会第34年会)。さらに、CyD PPRX ハイドロゲルは抗原の安定性も改善した。しかし、本ハイドロゲルの最適処方 (CyD 濃度、PEG 濃度) は不明である。

そこで本発表では、様々な CyD と PEG の濃度で PPRXハイドロゲルを調製し、最適処方の検討を行った。その結果、a-CyD 100 mg/mL、PEG 13.1 mg/mL、g-CyD 232 mg/mL、PEG 26 mg/mLで調製したハイドロゲルが最も高いアジュバント効果を示した。さらに、免疫したマウスの脾臓を培養しサイトカインの産生を測定したところ、本ハイドロゲルは CyD 単独と同様に Type-2 免疫を誘導した。また、本ハイドロゲルは最適処方においても局所刺激性が少なく、かつ OVA の振とう安定性を改善可能であった。以上の結果より、a- および g-CyD PPRX ハイドロゲルは、抗原の安定性を改善可能なワクチンアジュバントとして可能性を有することが示唆された。

● 索 引 ●

索引

【アルファベット】

Abina Crean	年会企画シンポジウム 1
Arto Urtti	
タケル・アヤ・ヒグチ記念荣誉講演賞受賞講演	
Chan Hak-Kim	2-5-13
Frizzell Jamie	
	ランチョンセミナー 2-5
Jessica Anindita	2-5-07
Jian Qing Peng	P1-43
Koji Yamamoto	
	ランチョンセミナー 3-3
Lu Hoang D.	2-5-13
Michael Leane	基調講演, 年会企画シンポジウム 1
Nessler Aaron	P3-16
Pornchai Rojsitthisak	P3-03
Prud'homme Robert K.	2-5-13
Ristroph Kurt D.	2-5-13
Robert K. Prud'homme	3-6-09
Roman Messerschmid	P1-22
Schnieders Michael J.	P3-16
Tatu Lajunen	1-5-11*
Thomas Durig	
	ランチョンセミナー 3-3
Titapiwatanakun Varin	1-4-11
Varin Titapiwatanakun	P3-03
Vivian Yunxia Bi	
	ランチョンセミナー 3-3
Wu Wei	2-5-13
Yuji Shimizu	ランチョンセミナー 3-3

【あ】

愛甲 健二	P1-25, P3-37
相原 梨沙	P1-22
青枝 大貴	3-5-04
青山 隆彦	2-6-05, P1-65
赤木 亮之	P1-29
明石 大希	P3-32
阿形 寿規	2-5-12
アカツイジュカ ダニエル	P3-77
赤沼 伸乙	学術シンポジウム 4, P1-54, P1-55, P3-52, P3-74
赤星 裕紀	P3-11
秋田 英万	
	ラウンドテーブルセッション 3, 1-4-07*, 1-5-05*, 1-6-21*, 2-5-03, 2-5-07
秋山 紗和子	2-4-16

秋山 久	P3-17
赤穂 由望奈	2-6-05
吾郷 由希夫	1-5-02*, 3-6-03
浅井 知浩	学術シンポジウム 5, 2-5-12
浅井 藍人	
	学生主催シンポジウム SNPEE2020, 1-4-15*
朝倉 希里生	P3-16
浅野 聡志	P3-66
浅野 莉穂	P3-50
朝比奈 俊輔	P3-17
浅見 亜紀子	2-6-06, 3-5-07
浅山 涼	2-6-06, 3-5-01
芦原 まいか	1-6-15
阿部 晃也	P3-46
阿部 康弘	2-6-18, 2-6-19, P1-27, P3-06
雨海 沙矢香	P3-46
天野 信之	P3-44
網藤 惇	P1-69
雨宮 里沙	P1-10
荒居 玖志	1-4-09
荒川 大	P3-64
有坂 昌也	P3-09
有澤 光弘	2-4-09, 2-4-10
有銘 兼史	P3-38
阿波 君枝	P1-23
安藤 秀一	
	ラウンドテーブルセッション 1, P1-34
安藤 大介	P1-71
安藤 徹	P1-16
安藤 英紀	1-5-03*, 1-6-07*, 2-5-09
安藤 弘宗	1-5-20*
安楽 誠	P3-11, P3-12

【い】

飯岡 真吾	1-6-05*, 3-5-02
飯田 奏子	P1-63
家中 悠輔	2-5-01
庵原 大輔	P1-76, P3-11, P3-12
五十嵐 結月	P3-71
生嶋 千菜美	1-6-17, 2-6-11
池内 皓亮	P1-28
池上 孝明	1-6-12*
池上 咲枝里	2-4-09, 2-4-10, 2-4-11
池上 珠未	1-5-02*
池田 有佳里	1-5-10*
池田 瑠璃	1-6-13

池谷 綾美	P3-17
伊佐坂 柁成	P3-63
石井 巧真	P3-07, P3-08
石井 直子	P3-26
石井 美有	1-6-14
石倉 幹大	1-5-18*
石田 竜弘	1-5-03*, 1-5-17*, 1-6-07*, 2-5-09
石田 尚之	2-4-08
石野 和成	2-4-06
石原 比呂之	2-5-01
異島 優	1-5-03*, 1-5-17*, 1-6-07*, 2-5-09
石丸 智基	1-6-01*
石本 憲司	3-6-03
石本 尚大	2-6-15
石本 麻帆	P3-68
出石 陽希	1-4-13
伊豆津 健一	2-6-18, 2-6-19, P1-71, P3-10, P3-48
和泉 沙希	1-6-21*
泉 美穂	1-6-24*
板倉 祥子	1-4-22*, P1-49, P3-46
市川 秀喜	P1-16
市川 祐依	P1-68, P3-67
伊豆津 健一	P1-27, P3-06
井出村 泰明	P1-33
出森 大登	1-6-05*, 3-5-02
伊藤 彰彦	P1-19
伊藤 清美	
	ラウンドテーブルセッション 6, P1-67, P3-32, P3-68
伊藤 慎悟	1-6-22*, 2-6-04, P1-64
伊藤 貴章	2-5-06
伊藤 智夫	P3-58, P3-59
伊藤 遥	P1-66
伊藤 雅隆	P1-33, P1-35, P1-37, P3-18, P3-21, P3-23, P3-25, P3-27, P3-29, P3-31
伊藤 祐子	特別企画シンポジウム
伊東 祐二	学術シンポジウム 3
伊藤 涼	1-6-21*
稲原 美幸	P3-20
乾 直輝	P1-68
犬伏 紗和子	1-6-08
井上 勝央	P1-62, P1-63, P1-75, P3-60
井上 隼輔	2-5-04
井上 大輔	1-5-09*, P1-40, P1-56, P3-24, P3-30, P3-54

小田切 優樹	1-6-19*, 2-5-18, 3-5-08, P1-76, P3-12, P3-28, P3-69	門脇 美季	2-4-08	木村 峻輔	1-6-08
小田切 圭一	P1-68	金川 基	1-5-15*	木村 聡一郎	P3-57, P3-71
小田原 拓海	2-6-12	金沢 貴憲	学生主催シンポジウム SNPEE2020, 1-5-07*, 1-6-05*, 2-6-06, 3-4-06, 3-4-07, 3-5-01, 3-5-02, 3-5-06, 3-5-07, P1-04, P1-06, P3-38, P3-51	木村 丈司	ラウンドテーブルセッション 6
鬼木 健太郎	P1-78	金森 大誠	1-6-20	木村 光	P1-51
小野 滉太	1-5-06*	金山 裕孝	P3-55	木村 優花	2-5-14
小野 多佳子	P1-23	金尾 義治	P1-50, P1-51	久野 彰史	P1-59
小野 統矢	P3-37	金子 真紀子	P3-73	喜里山 暁子	1-6-08
小野 誠	P3-14	金子 由依	P1-64	<hr/> 【く】 <hr/>	
尾上 誠良	1-4-01*, 2-5-13, 3-6-09, P1-72	金田 彩花	3-6-07, 3-6-08	草森 浩輔	学生主催シンポジウム SNPEE2020
小野寺 理沙子	学術シンポジウム 5, 1-5-18*, P3-78	鎌田 春彦	2-5-04	久志 祐樹	2-5-06
小俣 大樹	2-5-16, 3-5-04	神谷 武志	2-6-01	楠瀬 直喜	学生主催シンポジウム SNPEE2020, 1-6-23*
小俣 裕司	学生主催シンポジウム SNPEE2020, 1-6-09*	神谷 千明	P1-68	楠原 洋之	P1-75, P3-61
親泊 安基	ランチョンセミナー 1-3	亀井 謙一郎	学術シンポジウム 5	葛原 清和	ランチョンセミナー 1-4
折橋 正浩	3-4-12	亀井 敬泰	日本薬剤学会奨励賞受賞講演, 1-6-06*, P1-39, P3-38, P3-50	工藤 夏雅奈	1-4-21*
<hr/> 【か】 <hr/>		加留部 善晴	P1-48	工藤 敏之	ラウンドテーブルセッション 6, P1-67, P3-68
垣野 由佳理	1-4-13, 1-4-14*, P1-73	河合 美典	2-5-11	久保 義行	学術シンポジウム 4, P1-54, P1-55, P3-52
影山 慎二	1-6-16*	川上 茂	P3-39, P3-42, P3-43	久保田 耕司	3-5-11
景山 倫治	P3-66	川岸 貴博	3-4-12	久保田 雅弥	P1-51
梶 紬美	3-4-08	川北 美帆	1-6-08	久保田 洋	ランチョンセミナー 1-5
柏倉 康治	1-4-16*, 1-6-15, 1-6-16*, P3-07, P3-08, P3-67	川口 晋也	P1-05	熊田 俊吾	1-4-02*, 1-4-17*, 2-4-04
葛生 仁	ランチョンセミナー 1-5	川口 真帆	P3-39	倉田 誠子	P3-77
片岡 誠	1-4-13, 1-4-14*, 1-6-02*, 2-6-12, 2-6-18, 2-6-19, 3-6-06, P1-22	川崎 浩延	P3-02	藏野 匠	学生主催シンポジウム SNPEE2020, 2-6-06, 3-5-01, 3-5-06, 3-5-07
片桐 文彦	1-5-15*, 2-5-14	川瀬 美紀	特別企画シンポジウム	栗崎 卓	3-4-12
片山 直紀	P1-68	河野 弥生	3-4-01, 3-4-05, P3-26	栗野 泰大	1-6-18*
片山 理沙	2-4-16	川端 健二	P1-75	栗林 亮佑	ラウンドテーブルセッション 2
香月 康宏	P3-66	川邊 武史	P3-14	黒川 敬介	P3-63
勝見 英正	1-5-04*, 1-5-09*, 3-6-07, 3-6-08, P1-40, P1-41, P3-49	川見 昌史	2-6-10	黒崎 友亮	2-5-05
勝山 智充	P3-64	河本 琉那	P3-68	黒澤 俊樹	2-6-04, P1-75
加藤 くみ子	P3-48	金沢 貴憲	2-4-15	黒田 大祐	P3-75
加藤 健太郎	学術シンポジウム 1	菅野 仁美	P3-10	桑島 京香	P1-32
加藤 秀	P3-36	上林 敦	日本薬剤学会旭化成創剤開発技術賞受賞講演, ラウンドテーブルセッション 1	<hr/> 【け】 <hr/>	
加藤 隆史	P1-34	<hr/> 【き】 <hr/>		源田 亮二	3-4-05
加藤 菜穂	2-4-17	菊池 寛	2-5-01	見目 晃平	P1-31
加藤 直也	P3-42	菊間 史也	P1-06	<hr/> 【こ】 <hr/>	
加藤 七菜	P3-70	木崎 泰士	2-4-06	胡 蝶	P1-43, P3-45
加藤 大雅	3-6-01	岸本 久直	P1-62, P1-63, P3-60	小池 彩花	2-6-15
加藤 瑞基	1-4-06*	北尾 洋之	ランチョンセミナー 2-2	小出 達夫	2-4-03, 2-4-13
加藤 基浩	P1-58	北澤 遥佳	P3-32	小出 裕之	学術シンポジウム 5
加藤 容崇	2-5-16	北村 啓太	1-6-21*		
加藤 将夫	2-6-15	北村 慎平	1-5-16		
加藤 陸	P1-43	吉川 明良	2-6-05		
我藤 勝彦	P3-36	吉川 大和	1-5-15*, 2-5-14		
門田 和紀	1-4-04*, P1-70, P3-05	木戸 康人	学術シンポジウム 3		
門脇 大介	3-6-02, P1-80	木下 遼	2-5-17		

濃沼 政美	P3-73	齋藤 美幸	P3-46	志波 公平	P1-20, P1-21
合田 篤	2-4-05	齋藤 素子		芝 大	年会企画シンポジウム 2
合田 ひとみ	P1-67		ラウンドテーブルセッション 6	斯波 真理子	学術シンポジウム 3,
合田 幸広	P3-10	西道 隆臣	P1-64		P1-78
河野 光智	3-5-08	佐伯 結衣	P1-43	柴田 啓智	ランチョンセミナー 1-2
河野 裕允	2-5-15, 2-6-03, 2-6-07,	酒井 宏水	2-5-18, 3-5-08	芝田 信人	P1-02, P3-19, P3-20,
	3-6-05, P1-61, P3-53	酒井 佑佳	1-6-17, 2-6-11		P3-34, P3-72
古賀 允久	P1-46, P1-47, P1-48	境 理那	P1-47	柴田 侑裕	1-6-11*
小暮 健太郎	3-5-05	坂口 奈央樹	P3-78	渋市 梨子	3-5-06
古後 徹也	学術シンポジウム 5	坂口 真菜	1-6-04	渋谷 瞳	P1-30
小島 穂菜美	2-4-09, 2-4-10, 2-4-11	坂口 美也子	P3-45	嶋崎 摩耶	P1-10
小菅 康弘	3-5-01, 3-5-06, 3-5-07	逆井 勝	P3-41	島崎 優奈	2-5-09
兒玉 幸修	2-5-05	坂根 稔康	1-5-04*, 1-5-09*, P1-40,	島田 紘明	P3-74
後藤 将太郎	P1-46, P1-47, P1-48		P3-54, P3-55	島村 佳久	P3-78
後藤 真耶	P3-53	坂本 知昭	P1-23, P1-25	清水 広介	2-5-12
後藤 裕	P3-01	佐久間 信至		清水 太郎	1-5-03*, 1-6-07*, 2-5-09
後藤 諒平	1-5-13*, 1-6-10*		ラウンドテーブルセッション 5,	清水 菜央	3-5-09
小西 聡	2-6-07		1-5-14*, 2-5-10, P3-76	志村 可奈恵	P1-63
古西 修希	2-6-04	櫻井 遊	1-4-07*, 1-5-05*, 2-5-03,	志村 啓	P1-25, P3-37
小濱 博信	医薬品包装シンポジウム		2-5-07	志村 健二	医薬品包装シンポジウム
小林 一樹	1-5-19*	迫田 翔悟	P1-59	下野 和実	2-6-14
小林 政太	1-4-14*	佐々木 愛理	2-5-14	謝 晉頤	1-4-04*
小林 花衣	P3-60	佐々木 恵太	P1-38	謝 智奇	1-5-02*
小林 紘子	2-6-16	佐々木 健次	P1-23	首藤 誠	P1-73
小林 真子	1-5-12*	佐々木 将太郎	2-6-02, 2-6-14,	庄子 雅人	P1-44
小林 政彦	P1-73		P1-66, P1-74, P3-65	城野 博史	特別企画シンポジウム
小林 由果	P1-42	佐々木 大輔	2-5-08	ジョーンズ	ヘイリー さくら 1-6-18*
小松 絵美	P1-73	佐々木 忠徳	P3-73	白石 俊介	P3-51
河村 奈緒子	1-5-20*	佐々木 均	学術シンポジウム 4,	白坂 善之	P1-62, P1-63, P3-60
小森 高文	1-6-21*		2-5-05	白根 大貴	1-4-07*, 2-5-07
小柳 悟		佐々木 優子	1-6-03*	白水 翔也	1-6-23*
学生主催シンポジウム SNPEE2020,		笹倉 大督	2-5-20, P1-05, P1-11	神野 淳一	P1-29
1-6-09*, 1-6-23*		佐多 真由美	P1-59	榛葉 繁紀	3-5-01
小山 正平	3-5-04	佐塚 泰之	1-4-21*, 3-6-04		
小山 遼太郎	1-4-11, P3-03	佐藤 孝幸	P1-05		
近藤 啓太		佐藤 匠	P1-23		
学生主催シンポジウム SNPEE2020,		佐藤 英明	1-4-20, 2-4-05	末吉 美優	3-6-02, P1-80
1-4-06*, 1-4-15*, 2-4-19, 3-4-11,		佐藤 秀行	2-5-13, 3-6-09, P1-72	須賀 広道	ランチョンセミナー 1-5
3-4-13		佐藤 瞳	P1-28	菅 忠明	P3-43
近藤 啓	ランチョンセミナー 2-4,	佐藤 洋美	1-6-11*, P3-66	菅野 清彦	P1-56, P3-24, P3-30
3-4-02, P1-04, P1-06, P1-08		佐藤 佑悟	1-4-18*	菅野 有香	P3-32
近藤 昌夫		佐藤 悠介	2-5-11	菅原 麻衣	3-5-03
ラウンドテーブルセッション 5, P1-71		佐野 友彦	3-4-08	杉尾 和昭	2-6-14, P1-66, P1-74,
近藤 里紗	P1-26	猿渡 淳二	P1-78		P3-65
今野 源	P1-69	澤田 真侑		杉田 和也	P1-07
		学生主催シンポジウム SNPEE2020,		杉林 堅次	1-4-22*, 3-4-08, P1-49,
			1-4-15*		P3-13, P3-46
		三城 智人	1-5-13*	杉原 宏和	学術シンポジウム 1
				杉原 正久	P1-36
				杉本 崇至	P1-38
				杉山 育美	1-4-21*, 3-6-04
				杉山 千晶	P1-39
		シェア ケネス	学術シンポジウム 5	鈴木 淳史	学術シンポジウム 5
		篠田 裕太郎	P3-75	鈴木 一博	2-4-07, 3-4-04
		篠原 久仁子	薬学教育シンポジウム		

【さ】

三枝 愛理	2-4-19
齋田 佳菜子	P1-79
齋藤 聖純	1-5-06*
齋藤 慎一	1-4-01*
齋藤 貴志	P1-64
齋藤 秀之	特別企画シンポジウム

【し】

シエア ケネス	学術シンポジウム 5
篠田 裕太郎	P3-75
篠原 久仁子	薬学教育シンポジウム

【す】

末吉 美優	3-6-02, P1-80
須賀 広道	ランチョンセミナー 1-5
菅 忠明	P3-43
菅野 清彦	P1-56, P3-24, P3-30
菅野 有香	P3-32
菅原 麻衣	3-5-03
杉尾 和昭	2-6-14, P1-66, P1-74,
	P3-65
杉田 和也	P1-07
杉林 堅次	1-4-22*, 3-4-08, P1-49,
	P3-13, P3-46
杉原 宏和	学術シンポジウム 1
杉原 正久	P1-36
杉本 崇至	P1-38
杉山 育美	1-4-21*, 3-6-04
杉山 千晶	P1-39
鈴木 淳史	学術シンポジウム 5
鈴木 一博	2-4-07, 3-4-04

鈴木 大輔	2-6-05
鈴木 貴大	P3-56
鈴木 敏幸	P1-45
鈴木 豊史	
学生主催シンポジウム SNPEE2020,	
1-4-10, 1-6-05*, 2-4-15, 2-6-06,	
3-4-06, 3-4-07, 3-5-01, 3-5-02,	
3-5-06, 3-5-07	
鈴木 直人	1-4-10, 1-6-05*, 2-4-15,
	2-6-06, 3-4-06, 3-4-07, 3-5-01,
	3-5-02, 3-5-06, 3-5-07
鈴木 信行	薬学教育シンポジウム
鈴木 寛	1-6-16*
鈴木 浩典	P1-33, P1-35, P1-37,
	P3-18, P3-21, P3-23, P3-25, P3-27,
	P3-29, P3-31
鈴木 博文	年会企画シンポジウム 1
鈴木 宏宙	P3-46
鈴木 博元	1-6-18*
鈴木 実	P1-16
鈴木 優佑	P3-78
鈴木 亮	2-5-16, 3-5-04
鈴木 亮介	P1-59
鈴木 航	P3-23
鈴野 健也	P1-13
隅田 泰生	招待講演 1
須藤 浩孝	特別企画シンポジウム
砂川 由香理	P3-67
住本 真一	P1-73
諏訪部 晋	P3-38

【せ】

勢力 諒太郎	1-6-14
瀬尾 量	3-6-02, P1-76, P1-80,
	P3-28
関 俊暢	P3-56
関 智宏	薬学教育シンポジウム,
	P3-56
瀬田 康生	1-5-07*, 1-5-11*, 3-5-09
世戸 孝樹	2-5-13, 3-6-09, P1-72
瀬戸川 陸	1-6-16*
瀬戸口 修一	P1-46, P1-47, P1-48
妹尾 俊祐	1-6-24*
妹尾 遼太郎	P1-57

【そ】

宗宮 加奈	2-5-08
園田 陽	ランチョンセミナー 1-6,
	P1-59
孫 紅昕	2-5-19

【た】

高尾 昌樹	1-5-13*, 1-6-10*
高木 千聖	1-5-04*
高木 敏英	
ラウンドテーブルセッション 2	
高木 宏基	1-5-18*
高倉 喜信	
ラウンドテーブルセッション 4, 1-5-16,	
	3-5-10
高島 由季	1-5-07*, 1-5-10*, 1-5-11*,
	3-5-09, P3-51
高島 梨恵	P1-41
高杉 昇平	2-5-12
高杉 裕太	1-5-01*
高瀬 志帆	P3-58
高田 定樹	3-5-11
高田 二郎	P1-46, P1-47, P1-48
高田 奈依	1-4-07*
高田 則幸	P1-07
高田 清人	学術シンポジウム 2
高取 和彦	1-4-11
高野 修平	P3-58
鷹野 遥	P1-62
高野 幹久	1-6-24*, 2-6-10
高野 類斗	3-4-06
高橋 紗織	P1-77
高橋 伸幸	P3-70
高橋 秀依	P1-67, P3-32
高橋 有己	1-5-16, 3-5-10
高橋 葉子	1-5-06*, 1-5-15*, 2-5-14
高山 健太郎	P1-40
高山 幸三	P3-09, P3-13
高山 幸也	
学生主催シンポジウム SNPEE2020	
滝口 すみれ	1-5-07*
滝口 貴晴	P3-65
瀧澤 太聖	3-4-02, P1-04
田口 晃弘	P1-63
田口 和明	2-5-18, 3-5-08, P1-76,
	P3-28, P3-69
田口 博之	P1-24, P1-26, P1-28,
	P1-30, P1-32
宅見 信哉	P1-31
竹石 明日香	P1-67
竹内 妃奈	1-5-13*, 1-6-10*
竹内 洋文	3-4-10
竹内 淑子	3-4-10
武田 充人	2-5-08
武田 真莉子	
日本薬剤学会永井記念国際女性科学者賞受賞講演,	
	1-6-06*, P1-39, P3-38, P3-50
武田 美依奈	P3-50
武田 佳彦	P3-10

竹林 裕美子	2-5-19
竹村 悠哉	P1-32
田嶋 孝亮	P1-55
多田 均	P3-40
多田 遥子	2-5-04
立川 正憲	P1-69, P3-74
立花 雅史	1-5-02*
龍岡 宏孝	1-6-03*
龍口 万里子	P1-68
立山 直希	P1-79
田中 晶子	1-5-09*, P1-40, P3-54,
	P3-55
田中 雅久	3-6-02
田中 克巳	P3-73
田中 紫菜子	1-4-16*, 1-6-15,
	1-6-16*, P1-68, P3-07, P3-08, P3-67
田中 章太	3-5-03
田中 力	P3-09
田中 哲郎	P1-50, P1-51
田中 利憲	2-4-20
田中 浩揮	
ラウンドテーブルセッション 3,	
1-4-07*, 1-5-05*, 2-5-03, 2-5-07	
田中 元子	3-6-01
田中 佑典	2-6-17
田中 雄大	P3-75
田辺 和也	3-4-09
田邊 優衣	P3-21
谷川 寛明	3-4-07
谷野 忠嗣	1-4-01*, 2-4-18
田野 文音	P1-62
田野 光敏	1-5-13*, 1-6-10*
田畑 泰彦	
学生主催シンポジウム SNPEE2020	
田原 耕平	P1-42, P3-33, P3-35
田原春 徹	1-5-18*
田原 章寛	2-5-10
田渕 翔也	P1-18
玉井 郁巳	P3-64, P3-74
玉川 晋也	1-4-07*, 1-5-05*, 2-5-07
玉置 響子	P3-41
民輪 英之	1-6-06*
田村 幸介	P3-14
田村 大樹	1-5-09*
爲本 雄太	1-6-11*
丹下 耕太	1-4-07*, 1-5-05*, 2-5-07

【ち】

趙 芝菁	1-4-05*
長田 優希	P1-23
丁野 純男	P3-40

【つ】		土岐 浩介	薬学教育シンポジウム	中村 孝司	2-5-11
辻澤 歩未	P1-67	徳永 雄二	P1-36	中村 卓也	ランチョンセミナー 2-5
辻野 博文	2-4-09, 2-4-10	徳吉 泰春	P1-72	中村 忠博	2-5-05
辻村 真里		渡慶次 学	2-5-11	中村 徹也	P1-50, P1-51
	学生主催シンポジウム SNPEE2020	利川 奈未	P3-72	中村 俊之	ランチョンセミナー 3-6
津田 真弘	1-6-03*, 2-6-01	戸塚 裕一	1-4-04*, P1-70, P3-05	中村 友哉	P1-77
土屋 詩織	P1-10	當波 諒	3-6-09	中村 祐子	P1-35
土屋 俊太郎	P3-44	飛田 悦男	1-5-14*, 2-5-10, P3-76	中山 真雪	P3-28
土屋 文人	医薬品包装シンポジウム	苫米地 隆人	P1-63	鍋倉 慎一	P1-21
堤 雅義	3-4-04	稲垣 舞	P3-74	並木 徳之	1-4-16*, 1-6-15, 1-6-16*, P1-68, P3-07, P3-08, P3-67
津野 直哉	1-4-11, P3-03	登美 斉俊	2-6-08, P3-74	檜木 侑子	1-5-15*
角田 賢哉	P1-08	富田 陽介	3-4-09, 3-4-10, 3-6-06	奈良輪 知也	P3-59
角田 慎一	2-5-04	伴野 拓巳		成田 さわな	特別企画シンポジウム
椿 俊太郎	P3-22		ラウンドテーブルセッション 5, 1-5-14*, 2-5-10, P3-76	成田 壮秀	3-4-01
鶴田 朗人		豊田 遼	1-4-16*	成田 勇樹	3-6-02, P1-80
	学生主催シンポジウム SNPEE2020,	鳥井 栄貴	1-6-17, 2-6-11	成田 雄大	2-5-12
	1-6-09*	鳥飼 祐介	P1-38	成光 大紀	P1-73
鶴田 こむぎ	3-5-01	鳥澤 勇介	1-6-03*	難波 莉子	P1-60
				難部 仁美	P1-74
【て】		【な】		【に】	
手賀 悠真	2-6-04, P1-75	中井 悠太	1-4-07*, 1-5-05*, 2-5-07	新居 輝樹	
出口 貴雅	3-6-07, 3-6-08	永井 純也	2-5-19		学生主催シンポジウム SNPEE2020
出口 芳春	2-6-04, P1-75	長井 紀章	学術シンポジウム 4, 1-6-13, 1-6-14, 2-4-16	新津 貴利	P1-49
寺崎 哲也	1-5-13*, 1-6-10*, P1-69	長井 美樹	P1-02	西 弘二	1-6-19*, P1-76, P3-28
寺崎 久泰	P3-77	中内 佳奈	P1-67	西井 恵	P1-39
寺下 敬次郎	2-4-06, 2-4-07	中川 晋作	3-6-03	西川 淳一	2-4-09, 2-4-10
寺島 真惟	1-4-23	中川 知哉	1-4-08*	西川 知花	2-4-09, 2-4-10, 2-4-11
寺島 祐也	3-4-03	中川 弘司	P1-34	西川 元也	
寺田 一樹	P1-48	中川 文馨	P3-78		学生主催シンポジウム SNPEE2020
寺田 勝英	P1-37	永崎 太清	2-5-18	西田 健人	2-5-18
寺田 圭佑	2-6-07, P1-61	中島 恵美	P3-74	西田 孝洋	P1-43, P3-45
寺田 浩人	P1-14	中島 淳志	3-6-02	西田 祥伍	1-5-11*, 3-5-09
寺田 夢菜	3-4-08	中島 準紀	2-6-05	西田 拓実	1-5-18*
寺原 孝明	P3-47	中島 崇樹	1-5-17*	西村 亜佐子	P1-02, P3-19, P3-20, P3-34, P3-72
寺山 涼子	P3-01	中瀬 生彦	1-6-17, 2-6-11, P1-39	西村 真平	P3-47
照井 亜侑	1-6-18*	中瀬 朋夏	1-6-17, 2-6-11	西村 隆	P1-15
照井 裕二	2-4-07, 3-4-04	中田 叡	P3-51	西村 友宏	2-6-08, P3-74
照喜名 孝之	3-4-02, P1-04, P1-06, P1-08	長田 裕臣	P3-16	西村 春香	P3-50
		中立 美穂	P1-65	仁藤 裕也	2-6-06, 3-5-07
		長門 琢也	3-4-09, 3-4-10, 3-6-06	蕪沢 慧	1-5-15*, 2-5-14
		中西 泰規	3-4-05	丹羽 敏幸	
		中西 猛夫	P3-74		学生主催シンポジウム SNPEE2020,
		中西 敏和	P1-23		1-4-06*, 1-4-15*, 2-4-19, 3-4-11,
		中野 愛	P1-65		3-4-13
		中野 美沙	2-6-18, 2-6-19		丹羽 理子
		中野 一也	1-5-17*		1-5-08*
		中村 明弘	P1-10, P3-70		
		中村 夏織	P1-24		
		中村 嘉告也	ランチョンセミナー 1-3		
		中村 健太郎	P3-62		
		中村 淳子	1-4-13, 1-4-14*		
【と】					
土井 隆行	P1-69				
土肥 優史	P1-23				
土井 真奈実	P1-66				
土井 瑞貴	2-5-03				
東城 武彦	P1-49				
東條 遥佳	2-5-01				
藤堂 浩明	1-4-22*, 3-4-08, P1-49, P3-13, P3-46				
戸上 紘平	P3-40				
土岐 衣梨奈	P1-48				

【ね】		濱野 展人	1-5-06*, 2-5-14, P1-44	平山 文俊	P3-11, P3-12
根岸 洋一	ラウンドテーブルセッション 3, 1-5-06*, 1-5-15*, 2-5-14, P1-44	濱本 英利	1-6-07*	蛭川 直哉	1-6-15
根来 亮介	2-5-15, 2-6-03, 2-6-07, 3-6-05, P1-61, P3-53	羽森 真美	P1-02, P3-19, P3-20, P3-34, P3-72	【ふ】	
【の】		早川 道也	ランチョンセミナー 2-6	黄 珍妮	P3-29
野内 俊伸	特別企画シンポジウム	林 沙織	2-4-06	深川 雅史	2-5-18
野口 歩美	P1-74	林 智哉	P3-78	深水 啓朗	1-4-09, 1-4-10, 1-4-11, 2-4-03, 2-4-13, P3-01, P3-03, P3-32, P3-36
野口 勇夢	1-5-19*	林 良雄	P1-40, P1-63	福井 可那子	1-4-10
野口 幸希	2-6-08, P3-74	林 祥弘	1-4-02*, 1-4-17*, 2-4-04	福井 美奈子	1-5-04*
野口 修治	P1-33, P1-35, P1-37, P3-18, P3-21, P3-23, P3-25, P3-27, P3-29, P3-31	林 由浩	2-5-14	福井 優希	P3-76
野口 美穂	1-4-17*	原 樹	1-4-16*	福岡 秀規	ラウンドテーブルセッション 5
野崎 雅男	P3-02	原口 珠実	2-4-09	福岡 結佳	P1-10
野崎 祐介	P1-23	原島 秀吉	2-5-08, 2-5-11	福澤 薫	1-4-18*, 1-4-19*, 2-4-02
野沢 健児	1-4-08*	原田 香織	1-5-10*	福田 達也	3-5-05
野原 悠加	P1-56	原田 努	P1-10, P3-70	福田 沙也伽	3-5-06, 3-5-07
野水 基義	1-5-15*, 2-5-14, P1-63	原矢 佑樹	P3-48	福田 忠久	P1-13, P1-19
野村 篤広	P3-33	治田 俊志	ランチョンセミナー 1-6, P1-38, P1-59	福田 光良	1-6-05*, 3-5-02
野村 鉄也	2-5-04	番匠谷 研吾	P1-50, P1-51	福田 悠花	1-5-17*
【は】		坂東 秀美	P3-38	福永 雅樹	3-6-02, P1-80
袴田 晃央	P1-68	坂東 結葵	P3-19	福原 明華	P1-49
萩原 伸哉	1-4-07*, 2-5-07	【ひ】		福本 航	2-4-16
狭間 研至	薬学教育シンポジウム	檜垣 和孝	1-5-01*, 1-6-01*, 1-6-04, 2-5-01, 2-6-16	房登 広樹	1-4-23
間 祐太郎	P3-57, P3-71	東 颯二郎	1-4-05*, 1-4-12*, 1-4-18*, 2-4-01, 2-4-02, 2-4-14, 2-4-17, P3-15	藤井 ありあ	2-4-03
橋崎 要	3-4-06, 3-5-07, P1-24, P1-26, P1-28, P1-30, P1-32	東 大志	日本薬剤学会奨励賞受賞講演, 学術シンポジウム 5, 1-5-18*, P3-78	藤井 郁雄	招待講演 2
橋爪 隆秀	2-4-07	東野 晴輝	1-4-13, 1-4-14*, 1-6-02*, 2-6-12, 2-6-18, 2-6-19, 3-6-06	藤井 まき子	P1-24, P1-26, P1-28, P1-30, P1-32
橋本 悟	P1-45	樋口 慧	2-6-04	藤井 美佳	2-4-13, P3-36
橋本 寛	P1-39, P3-50	樋口 泰彦	ランチョンセミナー 3-4	藤澤 祐樹	2-4-18
橋本 麻衣	P3-28, P3-69	樋口 ゆり子	1-5-20*	藤田 一星	1-6-12*
橋本 美優	P1-49	樋坂 章博	1-6-11*, 1-6-18*, 1-6-20, 2-6-13, P3-66	藤田 卓也	2-6-03, 2-6-07, 3-6-05, P1-61, P3-53
長谷川 翼	P1-73	久田 浩史	2-4-13	藤田 拓也	2-5-15
長谷田 泰成	3-5-04	菱川 慶裕	1-4-13, 1-4-14*, P1-73	藤田 真紘	P3-50
畠山 浩人	日本薬剤学会奨励賞受賞講演, 1-6-18*, 1-6-20	土黒 一郎	1-4-22*	藤田 友嗣	3-6-04
畠中 祐希	1-5-06*	兵頭 健治	学術シンポジウム 2, 2-5-01	藤田 吉明	P3-70
服部 祐介	1-4-03, 3-4-05, P1-12, P1-14	平井 奈々	P1-68	藤野 寿典	P1-73
服部 喜之	P3-41	平井 信孝	ランチョンセミナー 1-2	藤本 卓也	P1-16
花輪 剛久	3-4-01, 3-4-05, P3-26	平井 真智子	P1-43	藤原 幸一	学術シンポジウム 1
羽石 一輝	2-4-13	開 浩一	2-6-05	藤原 秀安	ランチョンセミナー 2-6
濱 真壱	1-5-03*	平田 純生	3-6-02, P1-80	二木 美香	P1-49
濱田 英里	2-5-05	平田 雄樹	P1-29	船戸 美幸	2-5-20
濱田 圭佑	1-5-15*, 2-5-14, P1-63	平田 快洋	P1-38	舟橋 和毅	2-6-08
浜谷 大地	P1-18	平野 誠巳	1-5-13*	麓 伸太郎	P1-43, P3-39, P3-42, P3-43, P3-45
		平松 江梨	P3-71	降幡 知巳	1-6-21*
		平松 範子	1-6-14	古石 誉之	日本薬剤学会旭化成創剤研究奨励賞受賞講演, 1-4-18*, 1-4-19*
		平村 行慶	P1-11	古澤 一哉	3-4-08
				古田 秀明	1-4-08*

古林 呂之	1-5-09*, P1-40, P3-54, P3-55	松井 千紘	1-6-17, 2-6-11	満屋 裕明	P3-69
		松井 はづき	1-5-01*	南 景子	1-4-13, 1-4-14*, 1-6-02*, 2-6-12, 2-6-18, 2-6-19, 3-6-06, P1-22
<hr/> 【へ】 <hr/>					
別府 拓豪	1-6-19*	松浦 聡予	P1-57	南 実沙	1-6-14
別府 由希	2-4-15	松浦 悟	P1-41	南岡 咲希	P3-05
		松浦 菜々実	3-6-06	南田 剛	P1-14
<hr/> 【ほ】 <hr/>					
		松岡 雅雄	特別企画シンポジウム	皆吉 勇紀	2-5-17
		松下 和孝	3-6-01	宮内 正二	2-6-02, 2-6-14, P1-66, P1-74, P3-65
		松島 将仁	P3-27	三宅 健之	P3-61
		松田 貴邦	学術シンポジウム 2	三宅 正晃	2-6-16
		松田 真実	P3-76	宮崎 歌織	P1-62, P3-60
法元 真紀	P1-12	松田 芳明	1-5-09*	宮崎 玉樹	P3-10
保木本 友香	P1-51	松田 怜子	1-6-18*	宮澤 睦	P3-71
保坂 晶一	P1-36	松永 和久	P1-48	宮島 美穂	学術シンポジウム 1
星井 勇人	P1-28	松永 直哉	学生主催シンポジウム SNPEE2020, 1-6-09*, 1-6-23*	宮田 康平	1-5-14*, 2-5-10, P3-76
星野 友	学術シンポジウム 5			宮田 侑季	1-6-08
星野 悠介	2-6-13	松永 憲和	1-6-21*	宮野 拓也	P1-34
細岡 晶	2-6-09	松永 佳宏	P1-70	三山 亮	1-5-05*
細川 美香	3-5-03	松永 成永	P1-23	宮本 葵	2-6-05, P1-65
細谷 健一	日本薬剤学会賞受賞講演, 学術シンポジウム 4, P1-54, P1-55, P3-52, P3-74	松本 明宏	1-5-16	宮本 晃洋	2-5-15, 3-6-05
保月 静香	1-6-11*, P3-66	松本 淳志	P3-38, P3-50	宮元 敬天	P1-43, P3-45
保谷野 つくし	P3-22	松本 英里香	P1-78	三輪 泰司	1-6-07*
堀 真一郎	ラウンドテーブルセッション 3	松本 健悟	P1-29	<hr/> 【む】 <hr/>	
		松本 真由子	P3-45	向井 啓	P1-73
堀内 愛子	P3-78	松本 宜明	2-6-05, P1-34, P1-65	武藤 進	1-5-10*
堀内 健佑	P1-57	松山 基輝	P3-49	宗像 理紗	3-5-04
堀川 夕維	1-6-20	真鍋 法義	P3-17	村上 優衣	P3-45
堀口 道子	年会企画シンポジウム 2	真野 高司	ラウンドテーブルセッション 1	村瀬 貴代	3-6-02
堀田 泰治	ランチョンセミナー 1-5			村瀬 実希	3-4-03
堀田 真帆	P3-49	丸谷 穂乃花	P1-61	村中 香奈恵	P3-50
本間 洋子	P3-62	丸山 敦也	1-6-07*	村松 良基	P3-59
		丸山 一雄	2-5-16	村山 弘樹	3-5-06
<hr/> 【ま】 <hr/>					
馬 梟寒	1-4-18*, 2-4-02	丸山 徹	1-5-19*, 1-6-12*, 2-5-17, 2-5-18, 3-5-08, 3-6-01, 3-6-02, P1-80	室 高広	2-5-05
真栄城 正寿	2-5-11	丸山 正人	1-5-01*, 1-6-01*, 1-6-04, 2-5-01, 2-6-16	<hr/> 【も】 <hr/>	
前崎 祐二	P3-12	<hr/> 【み】 <hr/>			
前田 仁志	1-5-19*, 1-6-12*, 2-5-17, 2-5-18, 3-6-01, 3-6-02, P1-80	三浦 恭子	年会企画シンポジウム 2	茂木 麻実	P3-13
前田 浩	P1-50	三浦 宗一郎	1-4-11	茂木 麻里奈	1-6-16*
前田 滯	P1-23	三浦 剛	2-5-14	望月 勢司	P3-04
間賀田 泰寛	2-5-12	三浦 尚也	2-5-03	望月 達貴	P1-75
牧野 公子	学生主催シンポジウム SNPEE2020	三浦 佳子	学術シンポジウム 5	茂木 俊作	P1-49
牧野 宏章	P1-67	水飼 康之	P3-12	本橋 秀之	2-5-19
政田 昂人	2-6-18, 2-6-19	水野 忠快	P3-61	本山 敬一	学術シンポジウム 5, 1-5-18*, P3-78
増尾 友佑	2-6-15	水野 渚	1-4-16*	茂原 瑞希	P1-25, P3-37
増田 豪	1-6-22*, 2-6-04, P1-64	三隅 雄一	P1-05	百 賢二	P3-73
増田 智成	P3-43	水元 雅子	P1-36	森川 知彦	1-5-20*
増田 雅行	2-6-14, P1-66, P1-74, P3-65	溝井 健太	P1-77, P3-62	森下 将輝	1-5-04*, 3-6-07, 3-6-08, P1-41, P3-49
松井 一樹	ラウンドテーブルセッション 2	三田村 しのぶ	P1-73	森島 健司	学術シンポジウム 4
		道中 康也	P3-47	森野 聡文	P3-53
		三日市 剛	P1-34		

謝 辞

公益社団法人日本薬学会 第35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

一般財団法人熊本国際観光コンベンション協会 公益財団法人中富健康科学振興財団 公益財団法人永井記念薬学国際交流財団
熊本大学薬学部同窓会 熊薬研究助成会

賛助

株式会社 ADEKA	旭化成ファーマ株式会社	アステラス製薬株式会社
株式会社 池田模範堂	小野薬品工業株式会社	京都薬品工業株式会社
クオリカプス株式会社	株式会社クリニカル・サポート・コーポレーション	興和株式会社
サトーヘルスケア株式会社	沢井製薬株式会社	株式会社シーエムプラス
シグマ紙業株式会社	ゼリア新薬工業株式会社	千寿製薬株式会社
大成化工株式会社	武田薬品工業株式会社	田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社	帝國製薬株式会社	東京医薬紙器株式会社
ニプロ株式会社	日本ケミファ株式会社	日本ジェネリック株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	株式会社ネクスト	株式会社ハートフェルト
株式会社ファーマダイワ	株式会社ファンケル	富士カプセル株式会社
藤森工業株式会社	株式会社マイクロ・テクニカ	持田製薬株式会社
株式会社ユーロテクノ	ロート製薬株式会社	

ランチョンセミナー 共催

アシュランド・ジャパン株式会社	アジレント・テクノロジー株式会社	カプセル・ジャパン株式会社
クオリカプス株式会社	サトーヘルスケア株式会社	株式会社新日本科学
第一三共株式会社	大成化工株式会社	大鵬薬品工業株式会社
日光ケミカルズ株式会社	日本アイリッヒ株式会社	株式会社フクダ
富士カプセル株式会社	藤森工業株式会社	ブルカー・ジャパン株式会社
フロイント産業株式会社	株式会社堀場製作所	株式会社マイクロ・テクニカ

展示会出展

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社	Blacktrace Japan 株式会社	KM バイオロジクス株式会社
SAS Institute Japan 株式会社	株式会社アイビック・リサーチ	アサヒクオリティードイノベーションズ株式会社
医化学創薬株式会社	片山化学工業株式会社	カプセル・ジャパン株式会社
キコーテック株式会社	クオリカプス株式会社	クローダジャパン株式会社
株式会社ケー・エー・シー	サトーヘルスケア株式会社	三洋貿易株式会社
株式会社三和化学研究所	シグマ紙業株式会社	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
ジャパンハイテック株式会社	ジャパนมシナリー株式会社	信越化学工業株式会社
株式会社シンキョー	スペクトリス株式会社 マルバーン・バナリティカル事業部	積水メディカル株式会社
大成化工株式会社	株式会社ダイセル	東京理化学器械株式会社
東芝ナノアナリシス株式会社	凸版印刷株式会社	日光ケミカルズ株式会社
日本アイリッヒ株式会社	株式会社日本サイエンスコア	日本分光株式会社
ネッパジーン株式会社	株式会社ネモト・サイエンス	株式会社パウレック
株式会社畑鐵工所	株式会社フクダ	藤森工業株式会社
ブルカー・ジャパン株式会社	株式会社堀場製作所	ポリプラスチックス株式会社
株式会社マイクロ・テクニカ	メトロームジャパン株式会社	メルク株式会社
株式会社ユーロテクノ	ユーロフィン分析科学研究所株式会社	ロケットジャパン株式会社

広告掲載

旭化成株式会社	京都薬品工業株式会社	協和キリン株式会社
クオリカプス株式会社	株式会社シーエムプラス	株式会社じほう
シミック CMO 株式会社	新製剤技術とエンジニアリング振興基金	スベラファーマ株式会社
正晃株式会社	第一三共 RD ノバーレ株式会社	大正製薬株式会社
テカンジャパン株式会社	東レ株式会社	日油株式会社
株式会社日本サイエンスコア	株式会社廣川書店	武州製薬株式会社
ブルカー・ジャパン株式会社	ポリプラスチックス株式会社	株式会社八尾ムトウ
リバテブ製薬株式会社	レジリオ株式会社	湧永製薬株式会社

(50音順、2020年4月1日現在)

公益社団法人 日本薬剤学会第 35 年会
講演要旨集

2020 年 5 月 8 日 発行

編 集 公益社団法人日本薬剤学会第 35 年会組織委員会
発 行 公益社団法人日本薬剤学会第 35 年会組織委員会
年会長 今井 輝子
事務局 〒 862-0973 熊本市中央区大江本町 5-1
熊本大学薬学部 薬物送達学分野
Tel/Fax : 096-371-4645
制 作 株式会社 MONS