The 47th Conference on Pharmaceutical Technology, Sep 2022

第 47 回製剤・創剤セミナー

創剤には医療を変える力がある

日時：2022年9月8日（木）～9日（金）

会場：セミナーハウス クロス・ウェーブ府中

The Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan

主催：公益社団法人日本薬剤学会 製剤・創剤セミナー実行委員会

The Academy of
Pharmaceutical Science and
Technology, Japan

公益社団法人日本薬剤学会　第 47 回製剤･創剤セミナー

「創剤には医療を変える力がある」

1. 会　　期　2022 年 9 月 8 日(木)～9 日(金)日帰り開催
2. 会　　場　セミナーハウス　クロス・ウェーブ府中（東京都府中市日鋼町 1-40）
   https://x-wave.orix.co.jp/fuchu/
3. 主　　催　公益社団法人日本薬剤学会製剤･創剤セミナー実行委員会
4. 実行委員長　福田　誠人　　スペラファーマ株式会社

第 47回製剤･創剤セミナーへのご案内

次世代の製剤研究者の交流の場としての「製剤･創剤セミナー」

本セミナーは長野県白樺湖畔の昭和薬科大学諏訪校舎でその産声をあげ、わが国の製剤研究、技術開発の進展に、また、大学・企業の若手製剤研究者の育成に半世紀にわたり多大な貢献を果してきました。しかしながら、コロナ禍のため、45 回、46 回本セミナーは中止せざるを得ませんでした。第 47 回セミナーのメインテーマ『創剤には医療を変える力がある』は、このコロナ禍で感じた医療の重要性を考え、製剤・創剤人が医療に対して貢献し、どのように現代医療が抱える課題を解決するかを考える機会をもちたいとの願いから実行委員会で決定し、開催の準備を進めております。未だ開催日 9 月 8, 9 日のコロナの収束状況は予断を許さない状況ではありますが、万全のコロナ対策下での第 47 回セミナー開催を目指しておりますので積極的なご参加をお願いいたします。

プログラムは学会ホームページ上に最新情報を掲載しますが、特別講演、招待講演、フォーラムにおいては、テーマの『創剤には医療を変える力がある』に相応しいその分野を代表する先生方にお願いしております。製剤・創剤を軸とした総論、各論の各講演から、将来の夢とその目標達成へのチャレンジを描けるものと思います。恒例のケースタディ講演においては、各社のご協力の下、様々な剤形に関して最新の情報が満載です。さらに、同じく好評の「製剤技術 Q&A Presentation」と「Q&A 展示コーナー」におきましても、製剤設計を取り巻く周辺技術、素材・機械に関する最先端の情報が得られます。

博士学位論文の顕彰と発表の場である“Postdoctoral Presentation”と「学生ポスタープレゼンテーション」のコーナーを設けておりますが、いずれも、参加者の方々からは好評価を得ています。

コロナ感染リスクを考慮して、初日の夜に開催しておりました意見交換会は中止としています。例年と変わるところは種々、生ずることにはなりますが、コロナ対策を重要視し、安心して参加できる体制を委員一同で構築していきます。

本セミナーでは、製剤・創剤に関わる研究・技術者、学生が一堂に集い、サイエンスとテクノロジーおよび刻々と変化する医薬品開発へのニーズについて議論することを目的としています。大学・研究所、製薬企業、関連産業、医療機関等各分野から多数のご参加を戴きますようお願いいたします。

実行委員長　福田誠人

日本薬剤学会　第 47 回製剤･創剤セミナー

「創剤には医療を変える力がある」

会期:2022 年 9 月 8 日(木)～9 日(金)
会場:セミナーハウス　クロス・ウェーブ府中（東京都府中市日鋼町 1-40）

第 1 日　9 月 8 日（木）

12:00-　一般受付開始･昼食
13:00-13:05　開会挨拶　実行委員長　福田　誠人(スペラファーマ株式会社)

【特別講演 (1)】: 講演 40+質疑 10=50 分
［座長: 有馬　英俊］
13:05-13:55　AI 創薬の未来 ･･･ 1
田中　博（東京医科歯科大学）

【学生ポスタープレゼンテーション概要説明】 各 2 分
［司会:小川　法子 ・ 田崎　弘朗］
13:55-14:35　学生ポスタープレゼンテーション概要説明

【製剤技術 Q&A プレゼンテーション】 1 コマ 3 分
［司会:伊藤　有一 ・ 福田　誠人］
14:35-15:25　製剤技術 Q&A プレゼンテーション　出展企業全 15 社

【招待講演 (1)】: 講演 30+質疑 10=40 分
［座長: 深水　啓朗］
15:25-16:05　臓器再生を目指したバイオ３D プリンタの開発とその応用について ･･･ 9
中山　功一（佐賀大学）

製剤技術 Q&A 展示コーナー　兼　学生ポスタープレゼンテーション(コーヒーブレーク)
16:05-17:45　製剤技術 Q&A 展示コーナー　兼　学生ポスタープレゼンテーション

【フォーラム】 話題提供 15+ディスカッション 15=30 分
［司会/進行:谷野　忠嗣 ・ 中田　雄一郎］
17:45-18:15　社内での技術移転 ･･･ 11
中田　雄一郎（大阪大谷大学）・ 谷野　忠嗣（シオノギファーマ株式会社）

第 2 日　9 月 9 日（金）

【Postdoctoral Presentation】講演 12＋質疑 3＝15 分
［座長: 木村　豪 ・ 金沢　貴憲］
09:00-09:15　時間領域 NMR 法および磁気共鳴画像法を用いた緩和時間測定による製剤物性評価 ･･･ 17
岡田　康太郎（富山大学）
09:15-09:30　表面複製法を用いた打錠障害の定性的かつ定量的評価に関する研究 ･･･ 19
齋藤　慎一（沢井製薬株式会社）
09:30-09:45　口腔内崩壊錠の適用を目指した溶融吸着造粒による放出制御微粒子の設計 ･･･ 21
椎野　甲斐（科研製薬株式会社）
[座長: 加藤　保富 ・ 山田　幸平]
09:45-10:00　効率的な錠剤データベースの構築及び解析による重要品質特性の予測 ･･･ 23
高垣　恵介（塩野義製薬株式会社）
10:00-10:15　ヒアルロン酸を賦形剤に用いた naked pDNA 吸入粉末剤の開発 ･･･ 25
伊藤　貴章（岐阜薬科大学）
10:15-10:30　医薬品製造プロセス中における分子複合体の in situ 形成と挙動解析 ･･･ 27
田仲　涼眞（塩野義製薬株式会社）

表彰式

10:30–10:45　　“Postdoctoral Presentation Award”“ベストポスタープレゼンテーション”

［司会・進行：加藤　保富］

製剤技術 Q&A 展示コーナー（コーヒーブレーク）

10:45-11:30　　製剤技術 Q&A 展示コーナー

【特別講演 （2）】： 講演 40+質疑 10=50 分

［座長:福田　誠人］

11:30-12:20　　日本の医薬品業界について、アナリストの視点による今後の展望と課題 ····· 29

酒井　文義（クレディスイス証券株式会社）

12:20-13:20　　昼食　 製剤技術 Q&A 展示コーナー

【ケーススタディ (1)】： 講演 25+質疑 20=45 分

［座長:坂本　弘一］

13:20-14:00　　アプレピタントカプセル「サワイ」の処方および製造法開発 ····· 33

古田　秀明（沢井製薬株式会社）

【ケーススタディ (2)】： 講演 25+質疑 20=45 分

［座長:柳田　万希子］

14:00-14:40　　経皮吸収型パーキンソン病治療剤「ハルロピ®テープ」の開発 ····· 37

道中　康也（久光製薬株式会社）

【ケーススタディ (3)】： 講演 25+質疑 20=45 分

［座長:藤森　博行］

14:40-15:20　　耐水性被膜製剤（フィルムスキン）の開発 ····· 45

岩倉　泰一郎（日本健康科学研究センター）

【ケーススタディ (4)】： 講演 25+質疑 20=45 分

［座長:福田　正和］

15:20-16:00　　FETROJA®（Cefiderocol）注射剤の製品開発 ····· 49

伊藤 正晃（塩野義製薬株式会社）

16:00–16:10　　休憩

【招待講演 （2）】： 講演 30+質疑 10=40 分

［座長:樋口　ゆり子］

16:10-16:50　　DDS が創る・支える近未来の医療モダリティ ····· 55

武田　真莉子（神戸学院大学）

16:50-16:55　　閉会挨拶　 副実行委員長 深水 啓朗（明治薬科大学）

16:55-　　解散

The 47th Pharmaceutical Technology Seminar

"Innovative Formulation Has the Power to Change Medical Care"

Sep 08-09, 2022 at X-Wave Fuchu

1st Day: Sep 08, Thursday

13:00-13:05 Opening Remarks: Makoto Fukuta, Chair of the O.C. / Spera Pharma, Inc.

Plenary Lecture (40min+Discussion 10min=50min)

13:05-13:55 Future of AI-based Drug Discovery ····· 1
Hiroshi Tanaka, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Students Poster Presentations Overview

13:55-14:35 Short Presentations by Students

Pharmaceutical Technology Q&A (Technical Information from Exhibitors)

14:35-15:25 Presentations by Exhibitors

Invited Lectures (30min+Discussion 10min=40min)

15:25-16:05 Scaffold-free Bio-3D Printing for Solid Organ Fabrication ····· 9
Koichi Nakayama, Saga University, Japan

Pharmaceutical Technology Q&A / Students Poster Presentations

16:05-17:45 Exhibition

Forum (15min+Discussion 15min=30min)

17:45-18:15 【Advice from Masters of Pharmaceutical Technology】
In-house Technology Transfer ····· 11
Yuichiro Nakada, Osaka Ohtani University, Japan
Tadatsugu Tanino, Shionogi Pharma Co., Ltd., Japan

2nd Day: Sep 09, Friday

Postdoctoral Presentation (12min+Discussion 8min=20min)

09:00-09:15 Evaluation of Physicochemical Properties of Pharmaceuticals by Relaxation Time Measurement using Time-domain NMR and Magnetic Resonance Imaging ····· 17
Kotaro Okada, University of Toyama, Japan

09:15-09:30 Qualitative and Quantitative Evaluation on Tableting Failure with Use of the Surface Replication Method ····· 19
Shinichi Saito, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd

09:30-09:45 Design of Controlled-release Fine Particles Prepared by Melt Adsorption for Orally Disintegrating Tablets ····· 21
Kai Shiino, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd

09:45-10:00 Predicting the Critical Quality Attributes via Creation and Analysis of Efficient Tablet Databases ····· 23
Keisuke Takagaki, SHIONOGI & CO., LTD.

10:00-10:15 Development of Naked pDNA Inhalation Powder Using Hyaluronic Acid as Excipient ····· 25
Takaaki Ito, Gifu Pharmaceutical University, Japan

10:15-10:30 *In Situ* Formulation of Molecular Complex during a Pharmaceutical Manufacturing Process ····· 27
Ryoma Tanaka, SHIONOGI & CO., LTD.

10:30-10:45 **Awards Ceremony**

Pharmaceutical Technology Q&A

10:45-11:30 Exhibition

Plenary Lecture (40min+Discussion 10min=50min)

11:30-12:20 From Pharma Analyst and Market Focal Points: What We Should Look for Pharma Industry/Corporate ····· 29
Fumiyoshi Sakai, Credit Suisse Securities (Japan) Limited

12:20-13:20 Lunch / Exhibition

Case Study (25min+Discussion 20min=45min)

13:20-14:00 Formulation and Manufacturing Development of Aprepitant Capsules ····· 33
Hideaki Furuta, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

Case Study (25min+Discussion 20min=45min)

14:00-14:40 Formulation Development of Transdermal Drug Delivery System for Parkinson's Disease, "HARULOPI® TAPE" ····· 37
Yasunari Michinaka, Hisamitsu Pharmaceuticals Co., Inc.

Case Study (25min+Discussion 20min=45min)

14:40-15:20 Development of Water-repellent Coating Agent (Film-skin) ····· 45
Taiichirou Iwakura, Japan Health Science Research Center

Case Study (25min+Discussion 20min=45min)

15:20-16:00 Product development of FETROJA® (Cefiderocol) Injection ····· 49
Masaaki Ito, Shionogi & Co., Ltd.,Japan

16:00-16:10 Break

Invited Lecture (30min+Discussion 10min=40min)

16:10-16:50 Near-future Medical Modality Created and Supported by DDS ····· 55
Mariko Takeda, Kobe Gakuin University, Japan

16:50-16:55 Closing Remarks: Toshiro Fukami, Vice Chair of the O.C. / Meiji Pharmaceutical University

AI 創薬の未来

Future of AI-based Drug Discovery

東京医科歯科大学　統合教育機構　イノベーション人材育成部門
田中　博
Hiroshi Tanaka
Innovative Human Resource Development Division, Institute of Education,
Tokyo Medical and Dental University, Japan

1981 年、東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。1982 年、東京大学工学系研究科より工学博士を受ける。同年、東京大学医学部講師となる。1982 ～ 1984 年、スウェーデン・ウプサラ大学およびリンシェーピング大学客員研究員、1987 年浜松医科大学医学部助教授、1990 年米国マサチュセッツ工科大学（MIT）人工知能・計算科学研究所に客員研究員、1991 年東京医科歯科大学　難治疾患研究所（生命情報学）教授、1995 年　同大学　情報センター・センター長に就任（2010 まで）、2007 年、同大学大学院　生命情報科学教育部　教育部長に就任、同時に大学評議員となる。2015、東京医科歯科大学　名誉教授、同時に東北大学、東北メディカル・メガバンク機構・機構長特別補佐（2022 まで）、2017 年、東京大学医療データ科学推進室・特任教授、現在に至る。この間、2003 年から 2007 年日本医療情報学会　理事長兼学会長。2006 年から日本オミックス医学会理事長、2011 年から地域両福祉情報連携協議会　会長、2019 年、国際医療情報学アカデミー（IAHSI）創設会員 fellow。一貫してゲノムなどの分子生命情報のビッグデータによる未来の医学・医療の実現に力を注ぐ。

AI 創薬の未来

Future of AI-based Drug Discovery

東京医科歯科大学　統合教育機構　イノベーション人材育成部門

田中　博

Hiroshi Tanaka

Innovative Human Resource Development Division, Institute of Education,

Tokyo Medical and Dental University, Japan

1.　はじめに

――創薬をめぐる状況と計算論的アプローチへの期待

近年、医薬品開発を巡っては、バイオ医薬品の急速な進展など、一方では目覚ましい発展があるものの、新薬開発プロセスの効率は依然として「構造的な困難」に遭遇している。新薬の開発費用はますます増大し、現在１つの薬剤が上市するまでに 1000 億円以上の研究開発費で必要とされ，実際に上市に成功するのは２万～３万分の１程度である。特に、動物実験（非臨床試験）からヒト臨床試験に移行する段階での開発過程からの脱落が顕著で、これは、医薬品開発の「死の谷」と呼ばれ（第２相損耗 Phase II attrition）、大きな課題となっている（図１）。

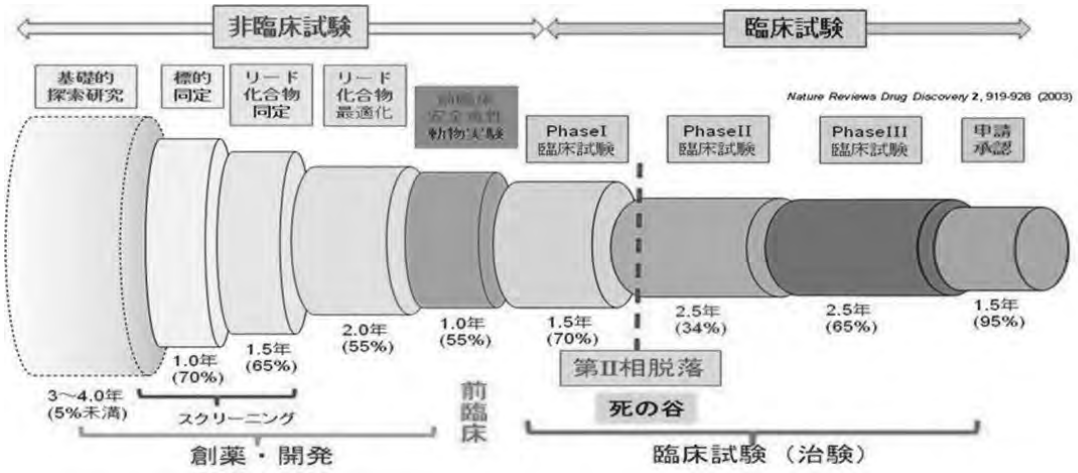


図１　医薬品の研究開発過程と薬剤候補化合物が大量に脱落する「死の谷」

これを克服するためには、医薬品開発過程のできるだけ早い段階で、その候補化合物のヒトに対する有効性・毒性に対する「臨床的予測性」を確立することが望まれる。

計算論的にこれを行うには、大きく分類して、2 つのアプローチがある。１つは、生体分子機構モデルに基づき、有効性や毒性を予測する非学習的アプローチであるが、現段階では薬剤有効性や性に関する、理論や指標がまだ十分でない。それゆえ、これまでの成功薬剤事例から、人工知能などの学習的方法を用いて有効な薬剤標的分子を見出すルールを発見し、それによって医薬品研究開発の飛躍的進展を目指す、「AI 創薬」と呼ばれる学習的アプローチへの期待は大きい。

２. AI 創薬の方法論ー１　バーチャル・スクリーニング

２．１　分子記述子（molecular descriptors）による化合物の表現の利用

２．１．１　AI 創薬の開始

これまでも、計算論的創薬として、標的分子が選択された後、それに対してヒットする化合物を探索する研究は、定量的構造活性相関（QSAR）の課題として、化合物の化学構造から標的分子との活性を予測する問題として考えることもできる。

最近、この状況を一変させたのは、ニューラルネットワーク分野で一大革命を起こした Deep Learning（深層学習）方式の利用である。その最初のインパクトは、「Kaggle」というデータサイエンスの競技会で、問題を提示して、その解決に最も優れた成果を達成した機械学習や人工知能のアルゴリズムを提案した人が優勝する。この会議に米国の製薬会社メルク社が出題者として参加して、15 の標的分子それぞれに対して 2000 種から 5 万種の化合物分子を訓練サンプルとして準備し、有効かどうか、および 5000 種から 10000 種に至る分子記述子（molecular descriptors）の情報を与えて、それをもとに、ほぼ同数の活性の分からないテスト分子の活性を予測する問題である。

この出題に優勝したのが、Deep　learnig を考案した Hinton の研究室のチームで、Hinton の教室の大学院生 Dahl らである。製薬業界は、この結果に衝撃を受け、それ以降、本格的に AI 創薬に関心を示した。

ここで使用された Deep Learning は、マルチタスク型の DL である（図２）。目的となる標的分子の間や化合物に関連性・類似性が存在するなどの理由から、それぞれの標的分子の活性の有無を判定する単一タスクのニューラルネットワークを独立に 15 種類作るのではなく、15 種の標的分子の活性予測に共通する化合物の特性部分を取り出す「共有層 Shared Layer」を構成し、その後に、その後段に、個々の標的分子の活性予測に特異的な化合物の特性を取り出す「タスク特異的層 Task-specific Layer」を配した。タスクは多種類あるわけであるので、最後の出力層は多出力層になる（図２）Kaggle の成果は製薬業界に大

きなインパクトを与えたが、実際の製薬企業で実施する場合に比べデータ数が小規模であったので、懐疑的な意見も存在した。、Kaggle に引き続き多くの研究者がバーチャル・スクリーニングへのマルチタスク DNN の応用に関して研究を行った。

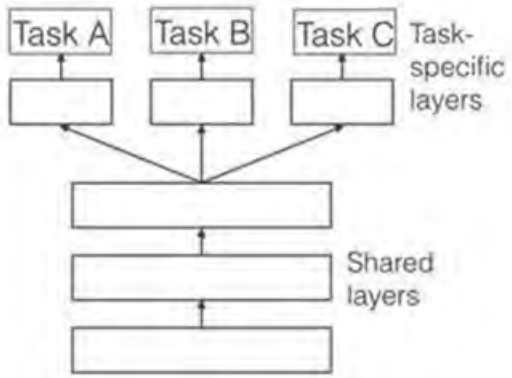


図２　マルチタスク型 DL

まず Unterthiner ら[3] は、化学データベース ChEMBL のデータを使い、1280 種類の標的分子を対象として、130 万化合物、1 千 3 百万種類の ECFP などの記述子(属性特徴量)を扱って、活性を推定した。またスタンフォード大学の Pande らは、扱った標的分子の数は 200 程度であるが、化合物は 4000 万種まで拡張し、マルチタスク NN の優位性を明らかにした

２．２ 化学構造による化合物の表現の利用

２．２．１ 原子立体構造による化合物の表現の利用ー 3DCNN

分子記述子—based な AI バーチャル・スクリーニングに対して、Wallach の ATOMNET[34 など、3 次元分子構造の情報を根拠にした structure-based な AI バーチャル・スクリーニングを開発している。これは「インシリコ創薬」の分野で、受容体などの標的分子の 3 次元分子構造と化合物の 3 次元構造が適切にドッキングするかどうかについて、分子計算によって予測する手法が主であった。しかし、最近は、ディープラーニングの 1 つの手法であるコンボリューション型のディープラーニングは、画像などの空間的近傍関連性や音声などの時間的近傍関連性を取り入れることができる。これを使用すると標的分子の 3 次元構造やそれのポケットに収まる低分子薬剤の構造の特徴を取り入れることができる。AtomNet は、リガンドとなる化合物と生体の標的分子の化学構造の情報の関連性を学習して有効性を判定する。リガンドが標的分子の結合部位での各原子の位置を入力情とする。AtomNet の DL の構成は、最初に入力層があり、次に多数の 3 次元コンボリューション型フィルター層があって、その結果は全結合によって伝達され、最後はロジスティック関数層によって、その化合物が活性か非活性かの確率を出力する。

最初に、標的に結合している低分子の結合サイトの位置を決める。方法は、タンパク質（標的分子）とリガンドの複合体のデータベースである scPDB (screening Protein Data Base)[5]に掲載されている結合リガンドを元にして、標的タンパク質でのポケットを探す LiGSIT[を使用して結合サイトの座標を得る。コンボリューション・フィルター層は 4 つ使っている。非 AI 方法である従来のドッキング法との比較には、現在広くドッキングシミュレーションで用いられている AutoDock Vina 法を修正した手法である Smina を用いた。

検証には３種類のデータ集合が使用されたが、いずれも従来のドッキング研究 Smina を大きく上回った。

２．２．２．化合物のグラフ構造による表現の利用ー GCNN

対象がノードをいくつかの種類の関係性で結合している構造の場合、グラフとして表現されるが、このような対象に対してコンボリューションを適応して予測や分類を行う deep learning に Graph Convolution Network (GCN)がある[6]。いずれにしても、隣接するノードの特徴量を合算して、そのノードの更新値とする。これを繰り返すと、近接して取り込んでいくグラフ上の近接ノードの範囲が広がって、グラフ全体の構造的特性を取り入れたＮＮになる (図３)。

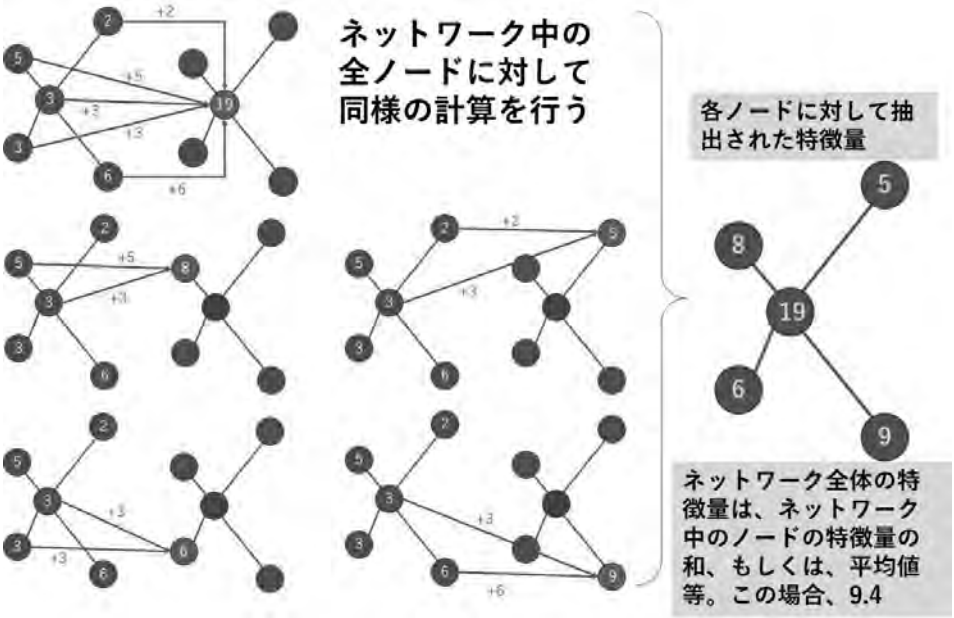


図３　簡単なグラフコンボリューションの例

グラフのエッジの種類が複数ある時は、それぞれを分けて足し合わせ、平均値をとる。詳しくは、次式で与えられる。

$$h_i^{(l+1)} = \sigma\left(\sum_{r\in\mathcal{R}}\sum_{j\in N_i^r}\frac{1}{c_{i,r}}W_r^{(l)}h_j^{(l)} + W_0^{(l)}h_i^{(l)}\right)$$

括弧の内の最後の項は、自分自身の効果で最初の総和が２つある項は、近隣のノード Nir について関係（エッジ）が r の種類の効果の和である。関係が同じ近隣のノードはＣir で平均している。

２．２．３　GCNN に attention 層を加える方法を化合物表現に利用する方法

Attention 層とは特徴量に対して重みを付ける層のことで、特徴量の重みが多きければ大

きいほど、その特徴量に注目して予測をするモデルを作る。この層を深層学習モデルに組み込むことにより、予測精度の向上と、予測に重要な要素の探索が出来る。すなわち、化学結合のエッジに重みを加える DL である。Transformer など最近の自然言語処理の様々なモデルの基盤となっている。この手法は今までの最高の手法を上回る精度を示した。

3. AI 創薬の方法2――標的分子の探索

薬剤の対象疾患が決定すると、その生体における標的分子を決定する方法が必要である。本節では辻―長谷―田中[8]の方法を紹介する。

まず、本方法では標的分子の範囲を、生体のタンパク質相互作用ネットワークに含まれている分子群とした。これまで成功した薬剤の標的分子がタンパク質相互作用ネットワークの上で訓練事例として与える。推論は、他に有効なタンパク質があるかどうかである。深層学習でのネットワーク埋め込み（SDNE: Structural Deep Network Embedding[7]）を使用した。SDNE の縮約の原理は、図４のごとくである。

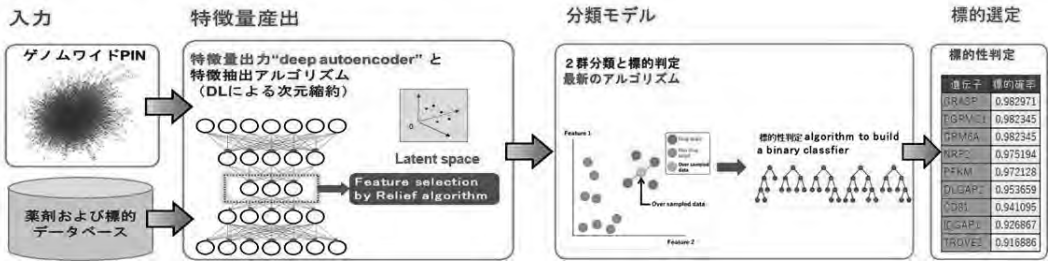


図４　辻―長谷－田中の SDNE を用いた標的探索

真ん中の層が最も次元を縮約したノードによる層で、この層のノードの値を座標変量にした変量空間は、潜在空間（latent space）で、ネットワーク埋め込みされた縮約次元の直交座標系の変量になる（図４）。既知の標的分子の成功例の、縮約した潜在空間での座標を学習して、標的分子の選択ルールを獲得し、さらに広く他の候補分子がその疾患に有効な既成の含まれていないかを調べ、新しいその疾患の標的分子を見出す。このルールによってアルツハイマー病の薬剤標的分子として予測されたタンパク質（図４右端のリスト）は、現在、アルツハイマー病の薬剤標的分子として有望視され、実験によって検討が進められている薬剤候補化合物が多く含まれた。

４．AI 創薬の未来

（！）AI 創薬方法論とシステム生物学の統合

創薬の基本として忘れてはならないのは「生体分子ネットワーク」の機能である。創薬は「生体標的分子」への薬剤の影響作用を通して、疾患関連遺伝子への作用を実現する方法であり、その作用関連を解明するのは「生体分子ネットワーク」という生命の場である。ただ我々は、演繹的にこの作用関連を明確にモデル化して、創薬に活用するまで、「生体分子ネットワーク」の作用関連を認識しえていない。もちろん、今後の生命情報の

研究への期待があるが、その認識論的間隙を埋めるのが、成功した例から帰納的ルールを学習する AI 創薬である。今後は、「生命分子ネットワーク」の増大していく知識とデータから優れた機能的知識を取り出す両方法論の総合的融合が期待される。

（２）製薬企業とアカデミアの統合開発組織の構築への期待

創薬の発展には、製薬各社が保持している「秘匿データ」の統合的利用が大きな開発結果をもたらすと期待される。そのデータは、１つには薬剤治療に関する「生体分子ネットワーク」の知識に関するものであり、他は、薬剤候補の化合物に関する実証的知識である。アカデミアと製薬企業の合同組織を我が国においても確立することによって、創薬の開発力は一層の発展を示すであろう。

文献

[1] Dahl G E, et al., arXiv:1406.1231, 2014

[2] Ma, et al., Deep neural nets as a method for quantitative structure-activity relationships, J. Chem. Inf. Model.; 55, 263-274, 2015

[3] Unterthiner, et al., Multi-Task Deep Networks for Drug Target Prediction, In NIPS Workshop on Deep Learning and Representation Learning (Montreal, QC) https://pdfs.semanticscholar.org/71ee/ff89f265c660a94b588dcb235178ebc66547.pdf, 2014

[4] Wallach I、Dzamba M, et al., AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery, arXiv:1510.02855v1, 2015

[5] Kellenberger ,et al.,. sc-PDB: an annotated database of druggable binding sites from the Protein Data Bank. J Chem Inff, 46(2):7,, (2006)

[6] Gaudelet T., etal., Utilising Graph Machine Learning within Drug Discovery and Development, arXiv:2012.05716v1(2012)

[7] D Wang, et al., Structural Deep Network Embedding, KDD '16 Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, 1225-1234(2016)

[8] Tsuji S,..,Tanaka H, Artificial intelligence-based computational framework for drug-target prioritization and inference of novel repositionable drugs for Alzheimer’s disease, Alz Res Therapy 13, 92 (2021).

臓器再生を目指したバイオ3D プリンタの開発とその応用について

Scaffold-free Bio-3D Printing for Solid Organ Fabrication

佐賀大学医学部附属再生医学研究センター　センター長・教授

中山　功一

Koichi Nakayama

Department of Regenerative Medicine and Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Saga University, Japan

1997 年　九州大学医学部卒業／九大整形外科入局
福岡日赤病院、九州医療センター、県立宮崎病院、九大病院など関連病院を約4年間勤務

2005 年　九州大学医学系学府機能制御医学専攻博士課程修了

2009 年　佐賀大学大学院工学系研究科先端融合工学講座 教授

2015 年　佐賀大学医学部臓器再生医工学講座 教授

2019 年　佐賀大学医学部附属再生医学研究センター センター長

2019 年　キングモンクット大学（タイ国）客員教授

2020 年　琉球大学 客員教授

臓器再生を目指したバイオ3D プリンタの開発とその応用について

Scaffold-free Bio-3D Printing for Solid Organ Fabrication

佐賀大学医学部附属再生医学研究センター　センター長・教授

中山　功一

Koichi Nakayama

Department of Regenerative Medicine and Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Saga University, Japan

我々は細胞だけで任意の立体構造体を出力するバイオ３Ｄプリンタを用いて様々な器官・臓器の再生を試みており、肝臓や軟骨、心筋など様々な細胞を用いて各種立体構造体を作成、評価をすすめ良好な成果が得られつつある。特に管腔構造を持った細胞構造体は様々な応用が考えられ、血管、気管、食道、尿道など地味ではあるが医療現場では確実に高いニーズが存在する分野への応用が期待されている。

なかでも血液透析に用いるブラッドアクセスとしてこのバイオ３Ｄ プリンタで作成した“細胞製人工血管“は動物実験で非常に良好な結果が得られ、昨年から患者さん自身の皮膚から採取した細胞だけでプリントされた細胞チューブを人工血管としてご本人に移植を行う臨床研究を開始している。またほぼ同等の”レシピ“によって作られた末梢神経再生の技術は京都大学で医師主導治験が開始されている。本講演では現在臨床応用が開始しているプロジェクト以外にも心臓や肝臓など動物実験で良好な結果が出始めている様々な PJ の現状およびこの技術の応用を紹介したい。

社内における技術移転

In-house Technology Transfer

大阪大谷大学
中田　雄一郎
Yuichiro Nakada
Osaka Ohtani University, Japan

1983 年岡山大学大学院薬学研究科修士課程修了。鐘紡㈱に入社、1990 年薬学博士（九州大学）。1994 ～ 1995 年パリ XI 大学でナノパーティクルの体内動態研究に従事。1999 年日本オルガノン（株）に転籍、薬物動態研究室長。2004 年参天製薬（株）入社、処方開発、分析開発、生産技術（バリデーション）を担当、2014 年品質マネージメント GM として全社のバリデーション、品質管理、品質保証業務を統括。2016 年大阪大谷大学薬学部医薬品開発学講座教授。2020 ～ 2022 年薬学部長。2001 年日本薬剤学会「薬剤学」第 6 回最優秀論文賞、2012 年「製剤の達人」。

シオノギファーマ株式会社
谷野　忠嗣
Tadatsugu Tanino
Shionogi Pharma Co., Ltd., Japan

1979 年京都大学工学部工業化学科卒業、1996 年薬学博士（千葉大学）。1979 年塩野義製薬（株）入社、2004 年摂津工場長、その後 CMC 製剤研究センター長、2015 年沢井製薬（株）理事技術部長、2021 年シオノギファーマ（株）シニアアドバイザー。1995 年日本薬剤学会優秀論文賞受賞、2005 年「製剤の達人」、2016 年粉体工学会「製剤と粒子設計部会」学術賞受賞。

社内における技術移転

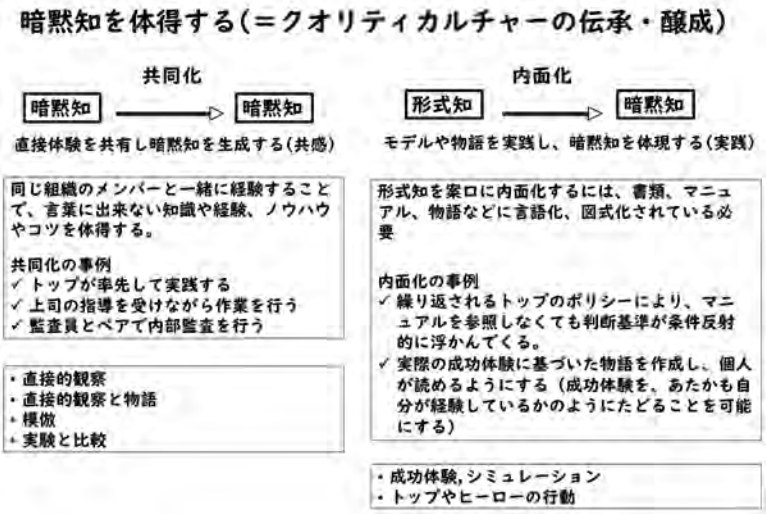
In-house Technology Transfer

大阪大谷大学
中田 雄一郎
Yuichiro Nakada
Osaka Ohtani University, Japan

シオノギファーマ株式会社
谷野 忠嗣
Tadatsugu Tanino
Shionogi Pharma Co., Ltd., Japan

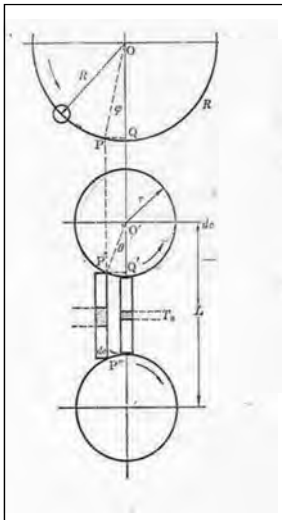
１．はじめに

技術移転とは、高度な技術を持っている組織（国や公的機関、企業など）が他の組織（発展途上国やベンチャー企業など）に対して技術提供や技術協力、指導することを示す。技術移転を構成する要素は知識・情報・技術で、実際の技術移転に際してはこの３つの要素を理解し、進めて行く必要がある。一方、社内での技術移転は同一組織に属し、IT の進化で情報の共有化も進み、また人事交流もあるために一般的な技術移転とは異なる部分で注意が必要である。そのひとつが「暗黙知を体得する（クオリティカルチャーの伝承・醸成）」である。



２．製剤技術の移転・伝承

製剤技術は、日々発展向上しているが、それらの移転・伝承は非常に重要である。その過程においては、先に触れたように、経験にもとづく「暗黙知」を文書などの「形式知」へ変換して共有する取り組みが重要となる。製剤技術における学術論文もその一環と理解できる。すなわち、それまで経験的な理解であったものを実験により得られたデータに基づき科学的な解析を行って考察した学術論文の意義は非常に大きい。たとえば、1965 年ころに登場した 2 段圧縮錠剤機における圧縮成型理論は、発表されてすでに 50 年以上が経過したが、錠剤機の基本構造は 1965 年当時と全く同一であり、当時と異なる点と言えば、錠剤の質量自動制御機構や外部滑沢装置などの周辺装置である。従って、図 1 に示すような 1970 年ころの圧縮成型理論は、それを上回る理論が現在までに出ていないことを勘案すると、依然として最先端の理論のままであると言える。したがって、これらの理論を再度復習し、理解を深めておくことは、これから議論する技術移転以前に重要であると言える。



つぎに圧縮停滞時間とは，動圧縮の終点で，杵が杵の底面径だけ水平に移動する時間をさし，de を杵の底面径，t を圧縮停滞時間とすると，de は t 時間にターンテーブルが回転した距離に等しく，式 (2.91) を得る。

$$de=\frac{2\pi RNt}{60} \tag{2.91}$$

すなわち，式 (2.92)

$$t=\frac{30\cdot de}{\pi RN} \tag{2.92}$$

図 1．圧縮成型理論の一部

（医薬品開発基礎講座 18　製剤工学　地人書館（1971 年）から引用）

その上で、概念として理解されている「造粒度」など、形式知への変換が困難で、現在でも感覚的な評価が継続されていて、しかも、最終製剤品質に重大な影響をおよぼす物性値は、その技術移転をどうするかなども興味深い議論点である。つまり、「造粒度」は学術用語ではなく、また科学的な定義もなされていない物性値であり、このことが形式知への変換を阻害し、長年の経験やノウハウ、熟練担当者の勘やコツを受け継ぐといった状況に結びついているのであるが、「造粒度」が ICH－Q8 で定義されている CQA もしくは慣用的に CMA に該当することは明らかであり、ICH-Q8 の主旨を具現化する意味においても重要な議論点であると考える。

３．薬事上における技術移転

事務連絡　平成 18 年 10 月 13 日「厚生労働科学研究の成果の配布について」においては、技術移転とは、移転の対象となる技術情報（関連する品質に係る情報を含む）を文書化し、移転当事者間において情報を共有化すること、とある。また、研究開発から製造への技術移転では、開発段階における枢要な（pivotal）試験バッチと実生産バッチ（バリデーションバッチ）との製造品質の一貫性が重要であるとあり、その枢要な試験バッチとは、以下のものとされている。

①第三相臨床試験に係るもの
②生物学的同等性試験に使用された治験薬に係るもの
③申請用安定性試験に使用された試料に係るもの

また、更に平成 26 年 4 月 大阪府健康医療部薬務課「バリデーションの考え方と実施例」では、技術移転では、単に確立された製造手順等を渡すのではなく、製造手順等の根拠等も含めた技術を移転する必要がある、とされている。実効性を持たせてこれらを実施するためには、やはり繰り返しになるが、経験にもとづく「暗黙知」を文書などの「形式知」へ変換して共有する取り組みが必要となるが、ここで重要なことは、「形式知」に変換された文書類を移管するにしても、作成側と受け側とで製剤技術的なスキルが同等またはそれ以上でなければ、文書による正確な移転はできないという点である。それに加えて、実際の技術移転に際しては、文書に網羅できない多くの項目が存在しており、実地での立ち合が必須であることが多い。技術移転は、医薬品を恒常的に製造する上で重要な要件であり、これらに対するアプローチ方法が重要である。

４．おわりに

以上、述べてきたように一口に技術移転と言っても、研究部門内での技術移転、研究部門から製造部門への技術移転、製造部門内での技術移転と様々な phase があり、薬事行政上のものから、企業内での取り組みまで幅も広い。今回は、その中でも、特に製剤・創剤セミナーに参加している、研究部門、製造部門、原材料関連、製造機器関連の皆様に最も関連の深い研究部門内での技術移転、研究部門から製造部門への技術移転を中心に、冒頭はじめに述べたように「暗黙知」の実際と「形式知」への変換の具体的な戦略について議論を進めたいと思う。

時間領域 NMR 法および磁気共鳴画像法を用いた緩和時間測定による製剤物性評価

Evaluation of physicochemical properties of pharmaceuticals by relaxation time measurement using time-domain NMR and magnetic resonance imaging

富山大学　学術研究部　薬学・和漢系　製剤設計学研究室
岡田　康太郎
Kotaro Okada
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Japan

2010 年、富山大学　大学院医学薬学教育部　博士前期課程修了。同年、富山化学工業（株）入社、医薬品の製剤化研究に従事。2013 年、富士フイルム（株）出向、製剤化研究に従事。2019 年、富山大学にて博士号取得（「時間領域 NMR 法および磁気共鳴画像法による ^{1}H NMR 緩和測定を利用した製剤物性評価」）。同年、富山大学　医薬薬学研究部　製剤設計学講座に着任後は、一貫して、NMR の緩和時間測定を用いた製剤物性の評価を研究テーマとし、現在に至る。同年、日本薬剤学会　APSTJ Global Education Seminar Presentation Award 2019 を受賞。

表面複製法を用いた打錠障害の定性的かつ定量的評価に関する研究

Qualitative and quantitative evaluation on tableting failure with use of the surface replication method

沢井製薬株式会社　研究開発本部　技術部
齋藤　慎一
Shinichi Saito
Pharmaceutical Technology Department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd

2014 年、大阪大学 理学部卒業。2016 年、大阪大学大学院 生命機能研究科 生命機能専攻 修士課程修了。同年、沢井製薬株式会社に入社。研究開発本部 技術部にて経口固形製剤の工業化業務に従事し、現在に至る。2021 年 9 月、静岡県立大学（指導教官：尾上誠良教授）にて博士（薬学）の学位を取得（表面複製法を用いた打錠障害の定性的かつ定量的評価に関する研究）。

口腔内崩壊錠の適用を目指した溶融吸着造粒による放出制御微粒子の設計

Design of controlled-release fine particles prepared by melt adsorption for orally disintegrating tablets

科研製薬株式会社　CMC センター製剤部
椎野　甲斐
Kai Shiino
Formulation Department, CMC center, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd

2011 年 3 月、静岡県立大学大学院薬学研究科修士課程修了。同年 4 月、科研製薬（株）入社、総合研究所製剤研究部（現在の CMC センター製剤部）にて主に内服固形製剤に関する製剤開発に従事し、プレフォーミュレーションからスケールアップ検討に至るまで幅広い製剤研究に携わる。2018 年 3 月、静岡県立大学大学院（創剤工学研究室）にて薬学博士号取得。

効率的な錠剤データベースの構築及び解析による重要品質特性の予測

Predicting the critical quality attributes via creation and analysis of efficient tablet databases

塩野義製薬株式会社 研究本部 製剤研究所
高垣　恵介
Keisuke TAKAGAKI
Formulation R&D Laboratory, Research Division SHIONOGI & CO., LTD.

2010 年、星薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。同年田辺三菱製薬（株）入社、2019 年、塩野義製薬（株）入社、製剤研究所にて、経口固形製剤の研究開発を担当。近年では、小児製剤、連続生産、PAT、製剤開発効率化に関わるアプリ開発（Python）等に従事。その傍ら、星薬科大学（指導教官：高山幸三教授、小幡誉子教授）にて、DB 解析、統計解析、シミュレーション研究に取り組む。2020 年、同大学にて博士（薬学）取得。日本薬剤学会認定製剤技師、日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討 FG 委員（2017 年～）、日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会 連続生産 PJ メンバー（2021 年～）、AMED 医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究 研究協力者（2021 年～）。

ヒアルロン酸を賦形剤に用いた naked pDNA 吸入粉末剤の開発

Development of Naked pDNA Inhalation Powder Using Hyaluronic Acid as Excipient

岐阜薬科大学 薬物送達大講座 製剤学研究室
伊藤　貴章

Takaaki Ito
Gifu Pharmaceutical University, Japan

2020 年 3 月名城大学大学院 薬物動態制御学研究室（岡本 浩一教授 主宰）にて博士課程修了。博士（薬学）（「ヒアルロン酸を賦形剤に用いた naked pDNA 吸入粉末剤の開発」）。2020 年 4 月岐阜薬科大学 製剤学研究室（田原 耕平 教授主宰）助教に着任、現在に至る。着任後は注射など侵襲的な方法でのみ投与される薬剤に対し、吸入剤および点眼剤として開発する製剤設計に取り組む。「ヒトにやさしい製剤設計」をモットーに製剤研究に没頭している。

医薬品製造プロセス中における分子複合体の *in situ* 形成と挙動解析

In Situ Formulation of Molecular Complex during a Pharmaceutical Manufacturing Process

塩野義製薬株式会社 製剤研究所
田仲　涼眞

Ryoma Tanaka
Formulation Laboratory, SHIONOGI & CO., LTD.

2018 年 4 月武蔵野大学大学院 博士後期課程に入学し、製剤学研究室の大塚誠教授に師事。同年 9 月より、日本学術振興会若手研究者海外挑戦プログラムによる助成を受け、米国 University of Minnesota の客員研究員として 1 年間留学する。 Prof. Raj Suryanarayanan のもと、結晶性あるいは非晶質の分子複合研究に注力。2019 年 4 月日本学術振興会 特別研究員（DC2）を経て、2021 年 3 月博士後期課程を修了。同年 4 月から塩野義製薬株式会社製剤研究所に入社後、固形製剤の製剤設計を担当し、現在に至る。振動分光や X 線回折、熱分析などの測定法とケモメトリックスを駆使した解析を専門とする。これまでに 10 報の原著論文と 4 報の解説・総説を公表し、2020 年に Journal of Pharmaceutical Sciences への投稿論文が Virtual Issue: Most Original and Most Significant Scientific Findings に選出される。

時間領域 NMR 法および磁気共鳴画像法を用いた緩和時間測定による製剤物性評価

Evaluation of physicochemical properties of pharmaceuticals by relaxation time measurement using time-domain NMR and magnetic resonance imaging

富山大学　学術研究部　薬学・和漢系　製剤設計学研究室

岡田　康太郎

Kotaro Okada

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Japan

近年の医薬品の候補化合物として、難水溶性の薬物の割合が増加しており、溶解性を向上させるために様々な手法が利用されている。例えば、固体分散体（SD）による薬物の非晶質化は、薬物の溶解性を向上させる代表的な製剤技術である。非晶質は結晶と比べて熱力学的に不安定であるため、その結晶性の評価は重要な検討項目である。本研究では、核磁気共鳴（NMR）緩和によって固形製剤に含まれる薬物の結晶性を評価することとした。

最初に、難溶性薬物のインドメタシン（IMC）をモデル薬物として選択し、その結晶および非晶質粉末の T_1 および T_2 緩和について、低磁場 NMR 装置を用いた時間領域 NMR 法にて測定した。それぞれの緩和の時定数である T_1 緩和時間（T_1）および T_2 緩和時間（T_2）を算出した結果、いずれのパラメータも結晶性を区別するのに有効であることが明らかになった（図 1）。特に T_1 緩和挙動では結晶および非晶質に大きな差が認められ、結晶の T_1 は非晶質のそれと比べて著しく延長した [1)]。一方、T_2 緩和挙動はわずかな差であるものの、結晶の T_2 は非晶質のそれと比べて有意に短縮した [3)]。

続いて、非晶質 IMC を任意の割合でポリビニルピロリドン（PVP）に配合した物理混合物（PM）および SD を調製し、それらの固形製剤に含まれる薬物の結晶性を時間領域 NMR 法よって評価した。T_1 緩和の場合、PM は IMC と PVP の緩和曲線を重ね合わせた二相性の挙動を示した [1)]。一方で、SD は試料の組成によって変化したものの、PM とは異なり、単相性の挙動を示した（図 2）[1,2)]。これらの結果から、T_1 緩和挙動では、PM 中の IMC と PVP 粒子は別々のドメインとして区別されるのに対し、SD は IMC と PVP がナノメートルレベルで均一に混和した単一の構造物と見なされることが明らかになった。

最後に、試料に含まれる IMC において非晶質から結晶への転移を評価するため、PM[1)]および SD[2)]について高温保存（60ºC）による苛酷試験を実施した。経時的に試料の T_1 緩和挙動および粉末 X 線回折を測定した結果、試料中の IMC が非晶質から結晶へ転移するにつれて、T_1 の延長が観察された（図 3）。

以上の結果から、時間領域 NMR による T_1 および T_2 緩和測定は、固形製剤に含まれる薬物の結晶性を評価する上で有用であることが示された。

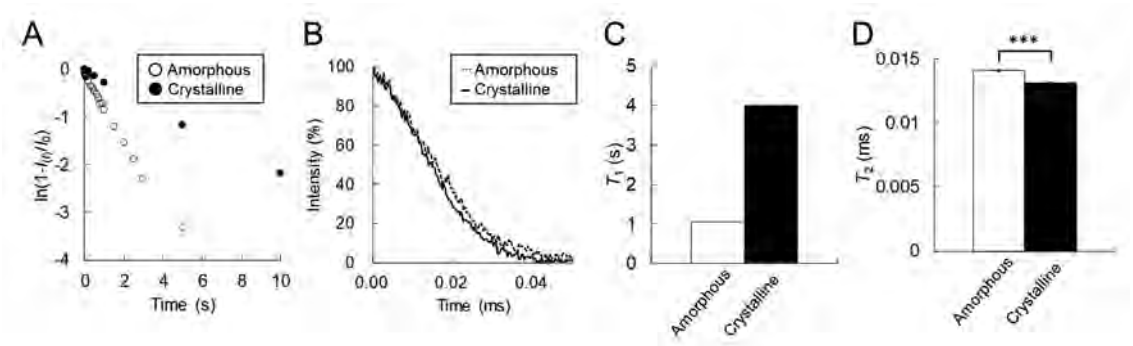


図 1.　非晶質および結晶インドメタシンの NMR 緩和挙動（A）T_1 および（B）T_2 緩和挙動、（C）T_1 および（D）T_2 緩和時間

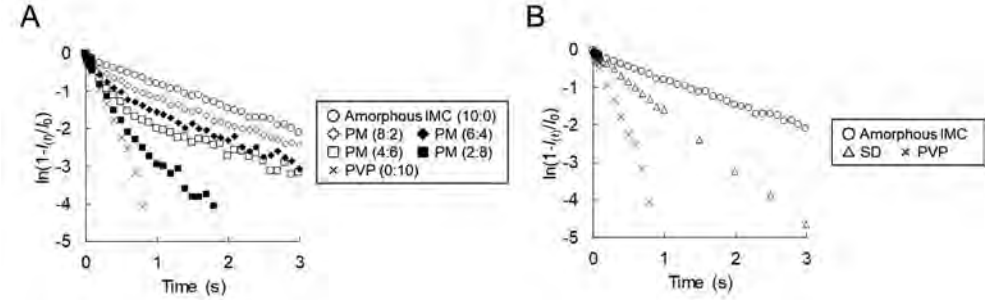


図 2.　（A）物理混合物（PM）および（B）固体分散体（SD）の T_1 緩和挙動

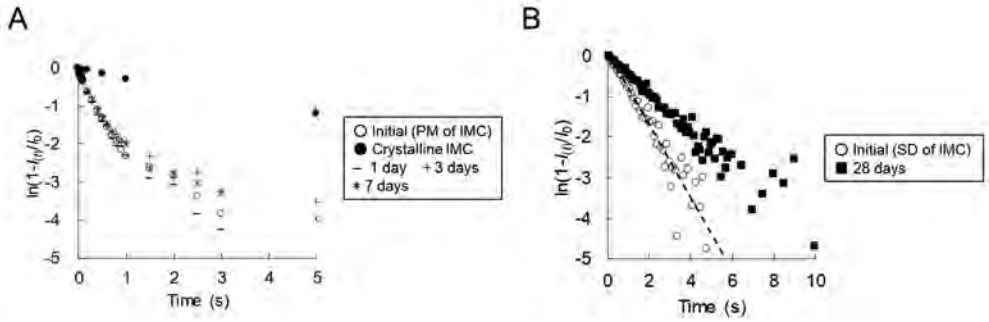


図 3.　（A）物理混合物（PM）および（B）固体分散体（SD）の高温保存（60ºC）に伴う経時的な T_1 緩和挙動変化

参考文献

1)　Okada K., Hirai D., Kumada S., Kosugi A., Hayashi Y., Onuki Y., *J. Pharm. Sci.*, **108**, 451–456 (2019).

2)　Okada K., Hirai D., Hayashi Y., Kumada S., Kosugi A., Onuki Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 265–270 (2019).

3)　Okada K., Hirai D., Hayashi Y., Kumada S., Kosugi A., Onuki Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 580–586 (2019).

表面複製法を用いた打錠障害の定性的かつ定量的評価に関する研究

Qualitative and quantitative evaluation on tableting failure with use of the surface replication method

沢井製薬株式会社　研究開発本部　技術部
齋藤　慎一
Shinichi Saito
Pharmaceutical Technology Department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd

緒言

医薬品製造の打錠工程において，杵先に粉末が付着するスティッキングや錠剤側面に傷ができるバインディング等の打錠障害が生じる場合がある．打錠障害は程度に依らず錠剤の品質や商品価値を損なう要因となる．その為，打錠障害の発生しない処方設計及び製造方法，表面加工処理臼選定の検討が研究段階から数多く行われている．

従来のバインディングの評価方法である錠剤や臼内壁の目視観察及び押上圧の測定ではバインディングの程度を定性的かつ定量的に評価することは容易ではない．本研究では打錠後の臼内壁の粉末付着状態を従来よりも定性的かつ定量的に評価することを目的とした．そこで，表面複製法及び画像解析ソフトを用いたバインディング評価方法の開発を試み，その妥当性及び適用性を検証した．

表面複製法を用いた新規なバインディング評価法の構築

レプリカ製作システム (RepliSet) を用いた表面複製法 (SR method) に着目し，打錠後の臼内壁の複製物を得ることで臼を破壊することなく粉末付着を観察することができた (Fig. 1)．そこで，表面複製法及び画像解析ソフトを用いた新規なバインディング評価方法“Binding Identification for Net Detriment (BIND) 法”を提唱した．BIND 法は臼内壁の粉末付着を定性的かつ定量的に評価できることが期待されるものの，その適用性や信頼性についてはまだ完全には検証できていない．ラロキシフェン塩酸塩 (RH) をモデル薬物とし，滑沢剤含有率が異なる処方や製造方法の異なる製剤に対して BIND 法の適用性を検証した．従来のバインディング評価方法である目視観察ではバインディングの程度を定量的に評価することができず，押上圧の測定では常に定量的に評価することは容易ではなかった．BIND 法は臼内壁の粉末付着を粉末圧縮部と錠剤排出部で定性的かつ定量的に評価することができた．これらより，　従来の評価方法と比較して

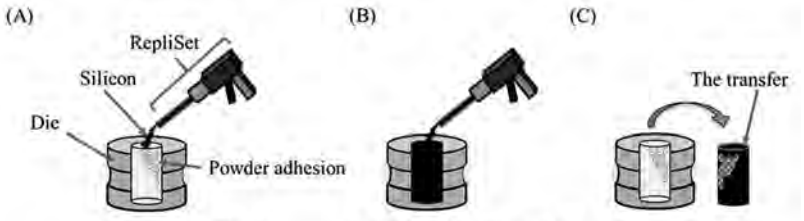


Fig. 1　Procedure for SR method

BIND 法はバインディングの程度をより定性的かつ定量的に評価できることを示唆した.

BIND 法による滑沢剤が臼内壁粉末付着に与える影響の評価

BIND 法によって様々な種類の滑沢剤がバインディング性に与える影響を評価できることを検証した．モデル化合物には RH を用い，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，ステアリン酸カルシウム，ステアリン酸マグネシウム (Mg-St) を用いた．また，Mg-St は粒子径が異なるグレードである一般、特製、軽質の 3 種についても検証した．従来の評価方法である目視観察や押上圧の測定ではバインディングの程度を定性的かつ定量的に評価することは容易ではなかった．BIND 法ではいずれの滑沢剤に対しても臼内壁の粉末付着を粉末圧縮部と錠剤排出部で定性的かつ定量的に評価できた．これらより，BIND 法はバインディングの程度を評価するのに有効な手技であり，最適な滑沢剤を選定するための処方設計にも適用できることを示唆した.

BIND 法による臼内壁の表面加工処理が粉末付着に与える影響の評価

BIND 法を用いて臼内壁の表面加工処理がバインディングに及ぼす影響を評価できることを検証した．モデル化合物にはロサルタンカリウム (LP) を用いた．臼内壁の表面加工処理として硬質クロムメッキ (HCr) 臼，窒化クロムコーティング (CrN) 臼，下地処理で鏡面とし、表面に CrN 処理をした (CTOP/CrN) 臼を用意し，テーパー処理した臼も評価した．その結果、LP 処方では CTOP/CrN 処理をしたテーパー臼がバインディングを最も防止した．従来のバインディング評価方法である目視観察と押上圧ではバインディング性を定性的かつ定量的に評価することはできなかったが，BIND 法ではいずれの臼に対しても評価できた．BIND 法はバインディングの程度を評価する有望な評価法であり，バインディングリスクの小さな臼内壁の表面加工処理の選定に適用できることを示した.

総括

本研究により，新たに構築した BIND 法は打錠工程で生じる臼内壁の粉末付着を定性的かつ定量的に評価できることを明らかにした．本評価方法が処方設計や製造方法の選定，臼内壁の表面加工処理の選定といった研究段階における製剤設計での貢献だけでなく，実生産での製造トラブル改善のためのバインディングの評価にも寄与できることが期待される.

[1] S. Saito, T. Osamura, H. Kikuoka, T. Tanino, S. Onoue, BIND, a novel analytical approach for monitoring powder adhesion at the die wall with use of the surface replication method, Int J Pharm. 567 (2019) 118467.

[2] S. Saito, T. Osamura, T. Tanino, S. Onoue, BIND (II), characterization of die wall surface modifications for good manufacturing using the surface replication method, J Drug Deliv Sci Technol. 61 (2021) 102175.

[3] S. Saito, T. Osamura, T. Tanino, S. Onoue, Analytical approach for lubricant characterization of excipients using the surface replication method, Drug Dev. Ind. Pharm. 47 (2021) 694-698.

口腔内崩壊錠の適用を目指した溶融吸着造粒による放出制御微粒子の設計

Design of controlled-release fine particles prepared by melt adsorption for orally disintegrating tablets

科研製薬株式会社 CMC **センター製剤部**

椎野　甲斐

Kai Shiino

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

【背景】溶融造粒法は、有機溶媒等を使用せず、乾燥工程が不要であり、短時間且つ低コストで固形製剤を製造できる利点を有する。また、基剤として用いる低融点ワックスによる徐放性や機能性高分子による pH 依存性を活用することにより、放出制御製剤を製造することも可能となる [1)]。しかし、溶融液の粘性や付着力が製造プロセスに影響するため、造粒工程における造粒物の粒子径コントロールが課題であり、口腔内崩壊錠に求められる 100 µm～200 µm 程度の微小球形粒子の製造には適さない。これまでの研究において、多孔性球形粒子であるメタケイ酸アルミン酸マグネシウム［ノイシリン US2（平均粒子径 : 91 µm）、以下 US2 と略す］に溶融液を吸着させることで、造粒物の凝集抑制が可能であることを確認し、放出制御微小粒子の製造法として有用であることを報告した（**Fig. 1**）[2)]。そこで、本研究では、口腔内崩壊錠の製剤設計を目指し、US2 を用いた溶融吸着造粒（Melt Adsorption）における製造条件の最適化検討を行った。

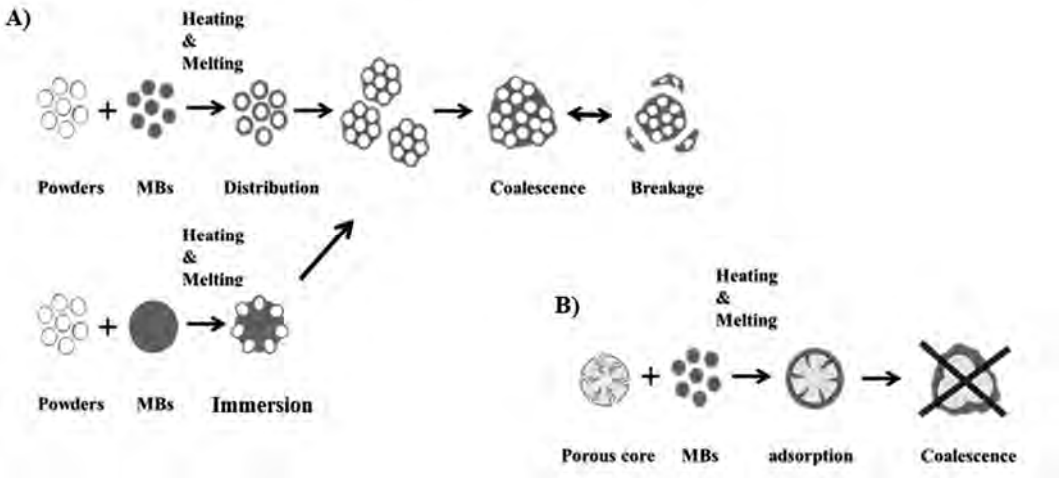


Fig. 1　The mechanisms of particle size growth in melt granulation and melt adsorption.

A); Granulation process of melt granulation. B); Granulation process of melt adsorption.

【方法】核粒子としてUS2、モデル薬物としてアセトアミノフェン、低融点基剤としてグリセリン脂肪酸エステル（ポエムTR-FB、以下TR-FBと略す）を用いた。高速撹拌型混合造粒機［VG-01、（株）パウレック］に、薬物及び添加剤の全てを一括で投入した後、TR-FBの融点に達するまで加温しながら、一定時間撹拌造粒した。得られた溶融造粒物に崩壊剤を加えて混合し、ロータリー式全自動打錠機［HT-AP15SS-II、（株）畑鐵工所］にて打錠した（錠剤直径：9 mm、重量：215～225 mg、厚み：3.3～3.7 mm）。上記製造過程における造粒時の撹拌時間、打錠時の打錠圧及び崩壊剤の添加量を3因子としたBox-Behnken計画を立案し、目標製剤特性（①溶出試験30分時の溶出率：30%～50%、②錠剤引張強度：0.5MPa以上、③錠剤崩壊時間：30秒未満）を満たす製造条件を探索した。

【結果・考察】溶融造粒物を評価した結果、4分～28分という幅広い撹拌時間においても平均粒子径200 μm以下の微小球形粒子を製造することが可能であった。また、撹拌時間が長いほど、TR-FBが展延し、滑らかな粒子表面を形成していることが確認できた。上記①～③の製剤特性に及ぼす各因子の影響について、重回帰分析及び応答曲面法により解析した結果、撹拌時間の延長に伴い、薬物放出速度は有意に低下した。これは、粒子の圧密化とワックスの展延によるものと考えられた。また、打錠圧が高いほど、溶出速度が有意に速くなった。これは粒子表面が打錠時に破壊されたためであると考えられた。これらの結果より、目標製剤特性を満たす最適条件を、撹拌時間28 分、崩壊剤の添加量24 mg／錠、打錠圧184 kgfに設定した。この条件にて実際に製造を行ったところ、得られたOD錠の製剤特性の実測値は予測値とよく一致し、全ての目標製剤特性を満たした[3)]。

【総括】以上より、溶融吸着造粒は凝集物の形成を抑制し、平均粒子径200 μm以下の徐放性微粒子を単一製造装置内で調製可能な技術であることが明らかとなった。さらに、溶融造粒物の放出制御能を維持したまま、十分な強度と速やかな崩壊性を持つOD錠を製造できたことから、本技術は、患者の服薬アドヒアランス向上に寄与する様々な機能性OD錠の開発に役立つものと考えられる。

【引用文献】

1. K. Shiino, Y. Iwao, Y. Fujinami, S. Itai, Preparation and evaluation of granules with pH-dependent release by melt granulation, Int. J. Pharm., 431 (2012) 70–77.

2. K. Shiino, Y. Fujinami, S. Kimura, Y. Iwao, S. Itai, Melt adsorption as a manufacturing method for fine particles of wax matrices without any agglomerates, Chem. Pharm. Bull., 44 (2017) 187-191.

3. K. Shiino, T. Oshima, R. Sonoda, S. Kimura, S. Itai, Y. Iwao, Controlled-Release Fine Particles Prepared by Melt Adsorption for Orally Disintegrating Tablets, Chem. Pharm. Bull., 67 (2019) 1152-1159.

効率的な錠剤データベースの構築及び解析による重要品質特性の予測

Predicting the critical quality attributes via creation
and analysis of efficient tablet databases

塩野義製薬株式会社 研究本部 製剤研究所
高垣 恵介
Keisuke TAKAGAKI
Formulation R&D Laboratory, Research Division SHIONOGI & CO., LTD.

1. はじめに

製剤開発では，創薬された主薬毎に，その特性や配合量に応じて，数多ある添加剤の中から最適な種類と量を探索したり，複数の製造工程の中から最適な製造方法を探索したりする必要がある．しかし，要求される項目全てを満足する最適な処方，製造条件を確立するには，研究者の経験と勘といった暗黙知に頼る部分が多く，多くの時間，コスト，リソースが必要となる．製剤開発の高度化，効率化を実現するためにも，Quality by Design の考え方に基づき，サイエンス及びリスクに基づく知識や物性・製造データを蓄積・評価し，従来の経験的な判断に加えて，統計学的手法の利用が推奨されている．本研究では，原薬物性，製剤処方を含む錠剤データベースを構築し，これをアンサンブル化した人工ニューラルネットワーク (EANN) に学習させることで，全く未知の開発候補化合物の基本情報のみから最適な製剤処方及び製造工程を提案可能な予測システムを構築することを試みた．また，錠剤データベースの拡充及び効率的な構築方法についても評価を試みた．

2. 錠剤データベース構築と EANN による CQA 予測 [1)]

5 つの物性の異なる薬物を主薬とする錠剤データベースの構築を試みた．添加剤として，結晶セルロース，ステアリン酸マグネシウム及び乳糖・コーンスターチ (7:3) 混合物を用いた．中心複合実験計画 (CCD) に従って，結晶セルロースとステアリン酸マグネシウムの添加量を割りつけ，合計 50 処方の多種多様な錠剤を調製した．CQA として，調製時及び 30 日間の加速試験適用後の硬度及び崩壊時間 (Fig. 1) を測定した．次に，このデータベースを EANN に学習させ，錠剤中の主薬物性及び処方因子から CQA を高精度に予測し得る可能性について検討した．また，感度分析や寄与度の推算プロットによって，CQA に及ぼす処方因子や主薬物性の影響を定量的に調査した．その結果，EANN により調製時並びに加速試験後の硬度及び崩壊時間は高精度に予測された．感度分析の結果，処方因子に加えて主薬物性も CQA 予測に大きく寄与することが認められた．さらに寄与度の推算プロット結果から，各処方因子の増加減が，CQA に与える影響を定量的に評価できた．今後さらに錠剤データベースを拡充させることにより，主薬物性のみで優れた錠剤処方を提案するシステムを構築し得る可能性が示唆された．

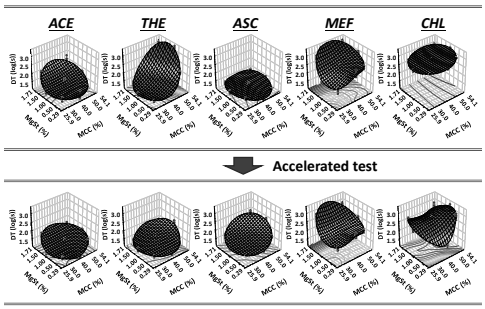


Fig. 1 Ten response surfaces of disintegration time

3. 錠剤データベースの拡充と SOM，GRNN によるデータベース評価と CQA 予測 [2)]

主薬物性データの拡充が予測結果に与える影響を調査することを目的にデータベースの拡充を試みた. プラセボ処方を基剤とする, 14 種類の薬物を 10～80%配合した多種多様な錠剤を調製し，錠剤データベースを構築した．CQA として，調製時硬度及び崩壊時間を測定した. 自己組織化マップ (SOM) により錠剤データベースの内部構造を解析した結果, 主薬物性によりいくつかの特徴的なクラスターに分類することができた (Fig. 2)．また，このデータベースを一般回帰人工ニューラルネットワーク (GRNN) に学習させ，錠剤中の主薬物性，含量から CQA の予測を試みた結果，CQA は高精度に予測された．データ数は限定されているが，実用化に耐える優れたデータベースと, 原薬物性から CQA を高精度に予測するシステムが構築された.

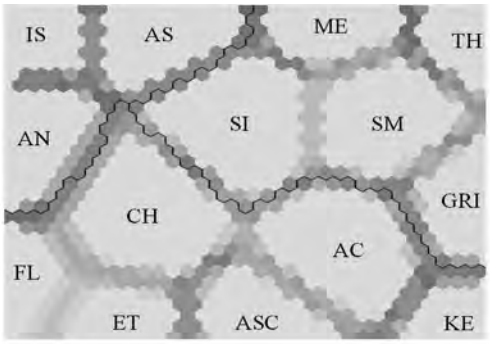


Fig. 2 Evaluation of the basic characteristic bias of the APIs using SOM

4. 錠剤データベース拡充を効率化する DSD の有用性評価と CQA 予測 [3)]

錠剤データベースを拡充する上で, 実験計画法 (DOE) は欠かせない基盤技術であるが，多因子で水準数が多い場合は，その性質上，実験数が膨大になる. より少ない実験数でより多くの因子を効率的に探索可能な決定的スクリーニング計画 (DSD) をデータベース構築の DOE に採用すべく, DSD の有用性を評価した. その結果, DSD は少ない実験数にも関わらず，L8, L16, DSD から選ばれた上位 3 因子は一致し，また予測能力も L16 とほぼ同程度であった．さらに，DSD は少ない実験数にも関わらず，CCD と DSD の応答曲面は同形状であり，CQA が最も妥当となる操作条件は，CCD とほぼ一致した (Fig. 3)．以上より，DSD を錠剤データベースの拡充に適用することで，より効率的なデータベース化を促進し得る可能性が示唆された.

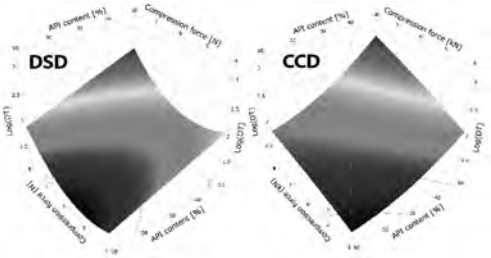


Fig. 3 Response surfaces of disintegration time estimated by DSD and CCD

本発表では，統計学的手法を用いて，全く未知の開発候補化合物の基本情報のみから最適な製剤処方及び製造工程を提案可能な予測システムを構築できる可能性を報告した．今後，センシング技術及び情報工学の更なる発展が見込まれるため，物性・製造データの蓄積及びそれらの利活用が，QbD に則した製剤開発をより効率的に，高度に発展させることを期待したい.

5. 参考文献

1) K.Takagaki, H.Arai, and K.Takayama, J. Pharm. Sci., 99, 4201-4214, (2010)
2) Y.Onuki, S.Kawai, H.Arai, J.Maeda, K.Takagaki, and K.Takayama, J. Pharm. Sci., 101, 2372-2381, (2012)
3) K.Takagaki, T.Ito, H.Arai, Y.Obata, K.Takayama, Y.Onuki, Chem. Pharm. Bull., 67, 1144-1151, (2019)

ヒアルロン酸を賦形剤に用いた naked pDNA 吸入粉末剤の開発

Development of Naked pDNA Inhalation Powder Using Hyaluronic Acid as Excipient

岐阜薬科大学 薬物送達大講座 製剤学研究室

伊藤 貴章

Takaaki Ito

Gifu Pharmaceutical University, Japan

【背景】

遺伝子治療は、生体に外来遺伝子を導入・発現させて治療を行う戦略であり、致死性・難治性の疾患に対する画期的な治療法として期待されている。一方で治療用遺伝子は、分子量の大きさと水溶性の高さから細胞内移行性が低いという欠点があるため、遺伝子治療の投与経路は注射投与が主で、患者に通院の負担と侵襲性を与える。このような背景の下発表者は、「吸入投与による自己治療可能な遺伝子治療」実現のため、有効かつ安全な遺伝子発現を達成する賦形剤や非ウイルス性導入剤の種類、製剤化技術の最適化を試みてきた。その過程で、対照群として調製した、導入剤不含かつ賦形剤にヒアルロン酸を用いた plasmid DNA (naked pDNA)吸入粉末剤が肺局所的に高い遺伝子発現を示すという興味深い結果を得た。そこで本研究では、naked pDNA 吸入粉末剤の開発を最終目標に、賦形剤組成の最適化および naked pDNA 吸入粉末剤の長期安定性を評価した。

【Naked pDNA 吸入粉末剤の組成最適化の検討】

賦形剤の異なる 9 つの naked pDNA 吸入粉末剤を、吸入に適した低密度・中空多孔な球形の粉末微粒子を調製可能な噴霧急速凍結乾燥法を用いて調製し、マウス肺における遺伝子発現を評価した [1]。その結果、遺伝子発現は賦形剤の種類に依存することを明らかにし、その中でも、分子量 5 kDa 未満のヒアルロン酸 (L-HA)を賦形剤に用いた naked pDNA 粉末剤において最も高い遺伝子発現を示した (図)。L-HA を賦形剤に用いた naked pDNA 粉末剤の遺伝子発現は導入剤 (ポリエチレンイミン：PEI)含有 pDNA 液剤より優れていた。Naked pDNA 製剤の粉末剤・液剤・粉末後溶解液剤をマウス肺内に投与し遺伝子発現を比較した結果、粉末剤において最も高い遺伝子発現を示し、naked pDNA 吸入剤が高い遺伝子発現を達成するためには粉末剤としての投与が肝要であることを明らかにした。粉末剤の肺障害性は超純水と同等で、優れた安全性を確認した。アンダーセン型カスケードインパクターを用いた吸入特性評価の結果、空気力学的質量中央径は約 5 μm と吸入剤に適した空気力学径を示した。

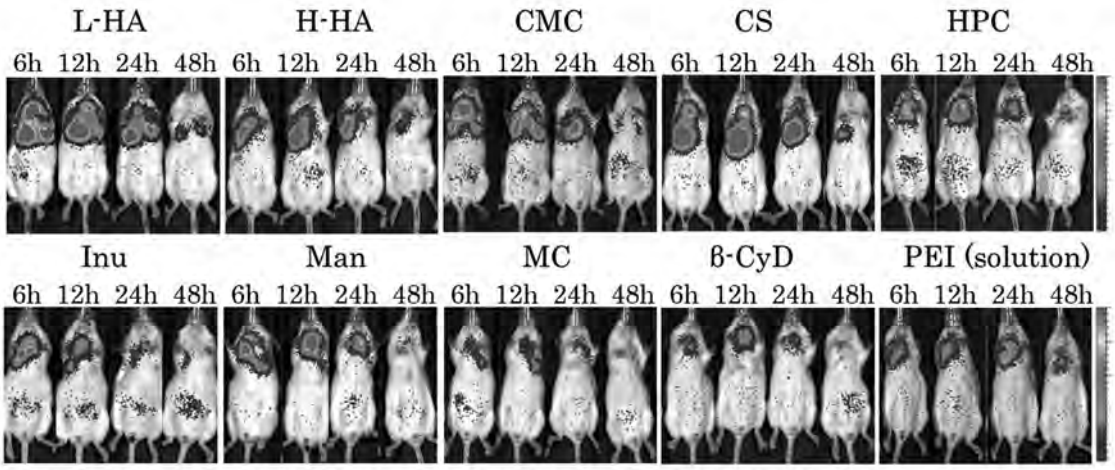


図 賦形剤の異なるpDNA製剤マウス肺内投与後の遺伝子発現量の時間推移
L-HA: 分子量5 kDa未満のヒアルロン酸、H-HA:分子量50～110 kDaのヒアルロン酸、CMC: カルボキシメチルセルロース、CS: コンドロイチン硫酸、HPC: ヒドロキシプロピルセルロース、Inu: イヌリン、Man: マンニトール、MC: メチルセルロース、β-CyD: βシクロデキストリン、PEI: ポリエチレンイミン

【Naked pDNA 吸入粉末剤臨床応用を志向した長期保存安定性評価】

Naked pDNA 吸入粉末剤の臨床応用を見据え、naked pDNA 粉末剤を温度・湿度・期間を変えて保管することで、その長期保存安定性を評価した [2]。賦形剤に L-HA またはマンニトールを用いて naked pDNA 粉末剤を調製し、冷蔵保存(5℃/Dry)、密閉容器内で 25℃±5℃に管理された部屋で保存 (25℃/Dry)、飽和塩化ナトリウム溶液で相対湿度 (RH)を 75%にした密閉容器内で 25℃±5℃に管理された部屋で保存 (25℃/75%RH)の 3 つの保管環境および保管期間が製剤に及ぼす影響を評価した。その結果、5℃/Dry および 25℃/Dry で保管した naked pDNA 粉末剤は粒子構造や pDNA 構造安定性、遺伝子発現を低下させることなく長期間その機能を維持可能であることを確認した。その一方で、25℃/75%RH で保管された naked pDNA 粉末剤は吸湿に伴う製剤の劣化が顕著であり、厳密な湿度管理が必要であることが推察された。対照群の、PEI 含有 pDNA 液剤は長期間の保管によって pDNA 構造が変化・分解し、遺伝子発現は有意に低下した。以上より、pDNA 製剤は naked の状態で粉末製剤化し乾燥条件下に置くことで長期保存が可能であることを証明した。

【まとめ】

Naked pDNA 製剤は導入剤を用いないため、導入剤と治療用遺伝子の相互作用や導入剤由来の組織障害性の懸念がないなど大きな利点を有していると考えられる。本研究で得られた知見は安全で優れた遺伝子発現効果を達成する可能性を示すもので、今後、更なる検討の必要性と価値がある。

【引用文献】

[1] *Mol. Pharmaceutics* **2019**, *16*, 489−497.

[2] *Int. J. Pharm.* **2020**, *574*, 118880.

医薬品製造プロセス中における分子複合体の *in situ* 形成と挙動解析

In Situ Formulation of Molecular Complex
during a Pharmaceutical Manufacturing Process

塩野義製薬株式会社 製剤研究所

田仲 涼眞

Ryoma Tanaka

Formulation Laboratory, SHIONOGI & CO., LTD.

背景・目的

分子複合製剤の製造プロセスでは，造粒や打錠工程における溶媒や添加剤の付加，温度や湿度，pH などの環境変化に起因し，複合体の解離や非晶質化，原薬の再結晶化や結晶多形転移等が起こる欠点が報告されている．筆者らは発想を転換し，プロセス中の原薬と添加剤との相互作用や反応過程の挙動を調査することで，機構に関わる因子を特定し，最終的に複合製剤を *in situ* 形成させることを目指した．本発表では，撹拌造粒中に共結晶を形成させるため，ラマン分光法 (Raman) を用いて原料の分子状態変化について調査した事例を紹介する．仮説として考えられるのは，処方中原薬の結晶形 (thermodynamic state) を変えたとき，その共結晶反応の挙動も変化することである．本研究の目的は，(i) 造粒プロセスにおける共結晶顆粒の *in situ* 形成を試みること，(ii) 原薬の状態による反応過程変化をモニターし，速度論的解析を行うことでメカニズムを明らかにすることである．

方法

難溶性の indomethacin (IND) と saccharin (SAC) からなる共結晶 (INDSAC) を目的化合物とした．IND の結晶形としては Table 1 記載の 3 種類とした．乳糖一水和物 1.26 g，微結晶セルロース 0.54 g，ヒドロキシプロピルセルロース 0.20 g，IND 1.32 g，および SAC 0.68 g (計 4.00 g) を撹拌造粒機 (55 mL; 30°C) に加え，結合液を滴下しながらの練合を 10 分とその後の粉砕を 50 分で，合計 60 分の造粒を行った．流動する粉体試料の表面において，1 分ごとに Raman の後方散乱測定測定を行った ($P^{h}AT$ system analyzer, Kaiser, Lansing, MI).

Table 1 Compositions and granulation conditions of the run samples (R1−R4).

Batch	Form of IND	Granulation Liquid	Rate μL/min
R1	γ-form	H_2O	60
R2	γ-form	EtOH	80
R3	α-form	EtOH	80
R4	Amorphous	EtOH	80

結果・結論

造粒工程の Raman において，結合液に水を使用した R1 では変化が見られなかった．一方で，EtOH を使用した R2–R4 では INDSAC 共結晶のカルボン酸ダイマーにおける C=O 伸縮振動 (1713 cm^{-1}) およびベンゾイル基 C=O 伸縮振動 (1680 cm^{-1}) に関するピークが上昇した．これは EtOH に可溶な IND と SAC が，分子表面において溶解と共結晶反応を繰り返すことが考えられる．また，R3 および R4 は造粒の進行に伴い，γ 型のベンゾイル基 C=O 伸縮振動 (1696 cm^{-1}) に関するピークも増加することが分かった．従って R2−R4 ではそれぞれ共結晶化の挙動が異なる可能性がある．多変量スペクトル分離法 (MCR-ALS) により，スペクトルを純成分ごとに分離した結果を Figure 1A に示す．成分 1 が α 型 IND，成分 2 が INDSAC 共結晶，成分 3 が γ 型 IND，成分 4 が amorphous の IND に関する特徴的なピークを捉え，物理的な意味を持つスペクトル分離であることを確認した．この純成分データの濃度推移をプロットすると，R2−R4 は造粒の進行に伴って共結晶濃度が上昇しており，反対に原料の濃度は減少していることが示された．共結晶の形成過程は異なり，95%以上に到達する順は R4 < R3 < R2 になった．等温速度論的解析を行うため，共結晶の濃度推移を反応モデル式へ供し，最小二乗法により適合性を確認した結果を Figure 1B に示す．R2 と R3 は Avrami-Erofeev model (A3)，対して R4 は Ginstling-Brounshtein model (D4) に最良適合した．つまり γ 型あるいは α 型 IND を出発原料とする R2 と R3 では，多くの結晶核が 3 次元ランダム形成および成長しており，対して低密度で熱力学的に不安定な amorphous の IND を使用した R4 では，少ない核が 3 次元拡散により大きな結晶へと成長している．詳細な考察については当日報告する．以上より，ワンポットで共結晶顆粒の形成を実現し，さらに処方に含まれる原薬の熱力学的状態に依存して結晶化メカニズムが異なることが分かった．

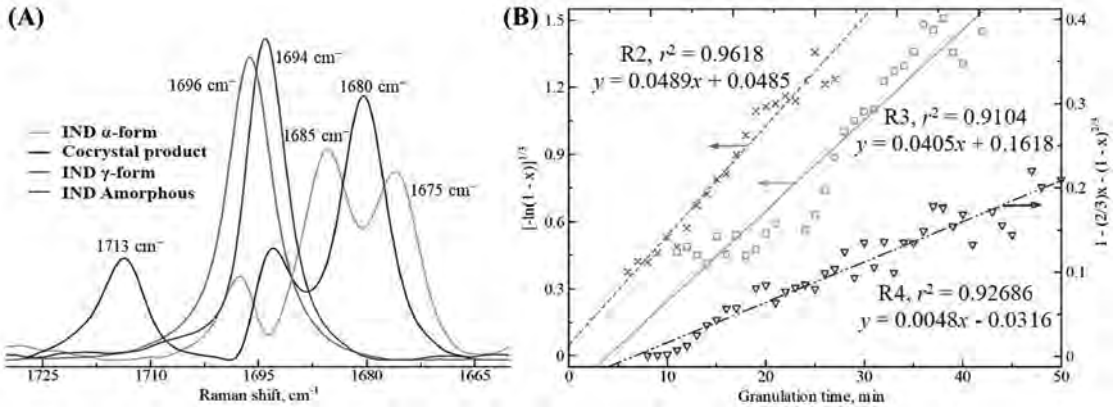


Figure 1. (A) Calculated component Raman spectra of the α-form IND (1: light red), INDSAC cocrystal product (2: black), γ-form IND (3: red), amorphous IND (4: blue) by MCR-ALS. (B) Plots of g(x) vs granulation time for A3 model of R2 and R3, D4 model of R4. The value of x is the cocrystal concentration. The red crosses with dotted line, light red rectangles with solid line, and blue inversed triangles with broken line describe the curve fitting results of R2−R4, respectively.

日本の医薬品業界について、アナリストの視点による今後の展望と課題

From pharma analyst and market focal points: what we should look for pharma industry/corporate

クレディスイス証券株式会社　株式調査部

酒井　文義

Fumiyoshi Sakai

Credit Suisse Securities (Japan) Limited

アリゾナ州立大学財務学部卒、英国化学会社 ICI（インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ジャパン）で 5 年間日英勤務後、山一證券経済研究所企業調査部、ソシエテ・ジェネラル証券調査部、ドイツ証券株式調査部、2005 年 7 月よりクレディ・スイス証券株式会社で株式調査部ディレクター、シニアアナリスト、一貫して医薬品セクターアナリストを務める。日本証券アナリスト協会検定会員、ディスクロージャー研究会医薬品専門部会委員。
著書に「よくわかる医薬品株」化学工業日報社、「医薬品業界 2010 年の衝撃」かんき出版、共著に「世界の薬価・医療制度早引き書」、「バイオシミラー・バイオベターの開発・事業化支援マニュアル」ともに技術情報協会。

日本の医薬品業界について、アナリストの視点による今後の展望と課題

From pharma analyst and market focal points: what we should look for pharma industry/corporate

クレディスイス証券株式会社　株式調査部

酒井　文義

Fumiyoshi Sakai

Credit Suisse Securities (Japan) Limited

はじめに：医薬品は知的集約産業の結晶です。生命関連性の高さゆえにさまざま様々な困難と規制の中なかで新薬の開発を行っています。一方で誤解されやすいことも事実です。高い価格（薬価）をつけて高収益を上げていることに対する批判や、副作用問題などで世の中を騒がしてしまうこともあります。

いずれにしても新薬の開発が病気の治療に多大な貢献をしてきたことは間違いないでしょう。例えば昭和 40 年ごろ頃は胃潰瘍は手術が治療の一番目の選択肢でししたが、H2 ブロッカーの登場で経口での治療が可能になりました。日本で代表的な H2 ブロッカーとなった山之内製薬（現アステラス製薬）のガスターは今でも一般用医薬品「ガスター10」として第一三共ヘルスケアが販売しています。

医薬品企業の社会的使命は必要とされる新薬を開発して、人々の健康な生活に貢献することです。新薬の開発には 10 年単位の時間が必要ですが、その間に医学は進歩します。医学の進歩についていけずに開発が失敗することも多々あります。開発に成功すれば市場（患者）は世界中にいるので、高いリターンを得ることができます。もちろん医薬品企業は新薬/新製品開発に投入した研究開発費を回収し、切れ目のない新薬開発を目指します。新薬開発に失敗すると投入した研究開発費を回収できないだけではなく、株式市場からも手厳しい評価を受けることになります。医薬品業界は安定的で堅実という印象とは裏腹に、実は谷あり山ありの業界といえるでしょう。

筆者は証券アナリストして医薬品業界を 30 年近くにわたってカバーしてきました。ちょうど新薬開発のサイクルを 3 回くぐったことになります。この間、国内企業の合併や経営統合、ゲノム相場や 2010 年問題など大きなイベントが発生しました。医薬品業界の環境は海外では急速に変化し、国内でも変化の波が高く予見性が低下しています。すでに欧米のグローバルメガファーマに規模では周回遅れになってしまったことは厳然たる事実ですし、今からグローバルメガファーマを目指すことは現実的ではありません。

日本の医薬品企業は自らの強みを活かすような身の丈にあったビジネスモデルを追求す

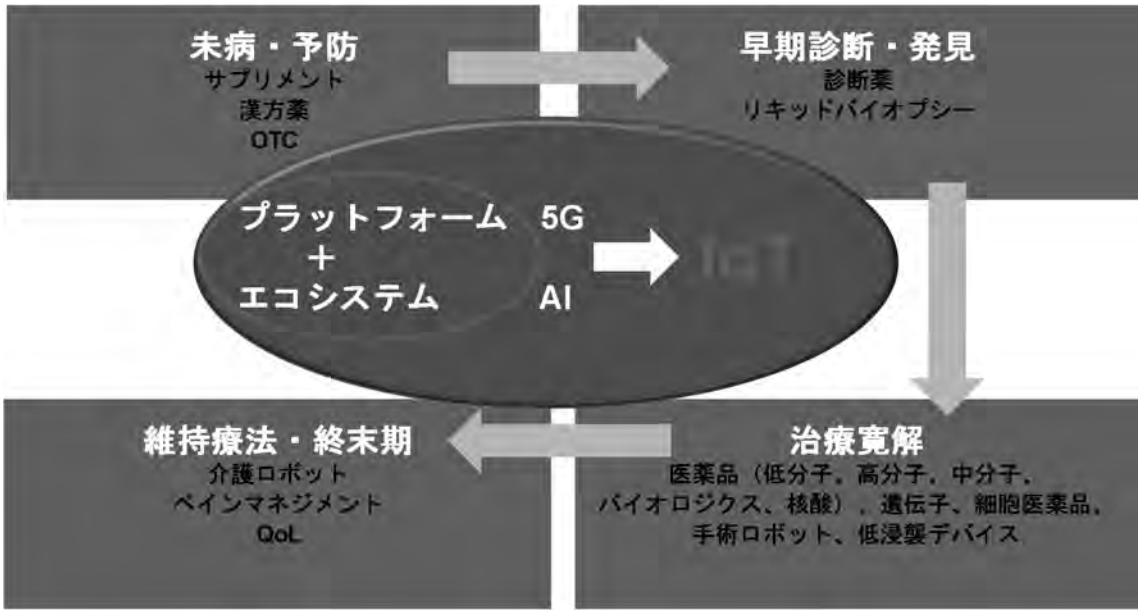
べきです。それは間違いなく正しい選択肢ですといえるでしょう。ただし小手先の変革ではこれからのグローバル大競争時代を勝ち抜くことはできません。今後の各社の取り組みが注目される所以です。

コロナ禍で失速、低迷した株価パフォーマンス：いきなり株価を語るようなサブタイトルで恐縮ですが、株式市場における医薬品セクターの株価パフォーマンスは 2020 年初に新型コロナウイルスの感染拡大が確認されてから低迷していました。意外と思われるかもしれません。新型コロナウイルスのワクチンや治療薬の開発で 1 丁目 1 番地であるべき医薬品業界は圏外に置き去られました。これは言うまでもなく欧米企業と比較して、日本はワクチンと治療薬開発に出遅れ、開発に取り組むスピード感も乏しかったためです。現在もそのギャップは埋まっていません。塩野義製薬が尽力した新型コロナウイルス経口治療薬 S-217622 の緊急承認は見送られました。日本の創薬力や開発力は大丈夫かと問われても仕方ありません。一方で足元の医薬品企業の株価は底堅く推移しています。業績面では大型製品や新製品の有無によって企業間格差は拡大しています。やはり海外市場の中なかでも米国で収益を上げている企業の業績は好調です。株価面では 2022 年に入ってからのインフレ・金利上昇懸念やウクライナ情勢などの地政学リスクの高まりなどから、安定感のある医薬品企業（銘柄）が注目されるという皮肉な現象が起きています。投資家は医薬品企業の将来を全面的に有望視しているわけではなく、引き続き厳しく評価していくでしょう。

将来展望：筆者は医薬品業界の将来展望を悲観視してはいませんが、今のままでは縮小均衡です。欧米企業をキャッチアップするどころか、中国や新興国企業群に追い越されてしまう可能性すらあります。いやすでに資金面や人材の供給で追い越されている所もあります。コロナ禍渦の教訓は、政府のワクチン調達の遅れに始まり、厚生労働省/PMDA の認可手続きの硬直性が問題であり、デジタルトランスフォーメーション（DX）や人工知能（AI）の推進と、働き方改革やテレワークなどの実効性が問われたことです。医薬品企業にとってより現実的な問題としては人員配置の適正化、MR や研究員の削減や配置転換などが浮き彫りにされました。経営資源の再配分は迫られて実施するのではなく、経営体力があるうちに取り組むべきです。今後 5 年間で医薬品企業が取り組んでいるモダリティーの変化・変換と表現している、新たな治療法や新薬開発に活路を求める動きが成功するかどうかに注目しています。創薬力や開発力は一石では高まりませんが、新薬開発のハードルはサイエンスとコスト両面から高まっています。そうした中なかで重要なのは新薬を開発するための技術力です。その代表例は ADC（Antibody-drug conjugate、抗体薬物複合

体)、抗体改変技術、核酸医薬、血液脳関門通過技術（J-Brain Cargo)、であると考えます。これらはすでに新薬開発の成功に結び付いた技術です。今後もこれらの技術を応用した新薬候補が生み出されていきます。日本発の技術が世界の創薬・新薬開発をリードしていく可能性はまだあります。

図表：医療・医薬品ビジネスモデルのパラダイムシフト



アプレピタントカプセル「サワイ」の処方および製造法開発

Formulation and Manufacturing Development of Aprepitant Capsules

沢井製薬株式会社　研究開発本部　製剤研究部　製剤Ⅳグループ
古田　秀明
Hideaki Furuta
Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.
Pharmaceutical Development Department Formulation IV Group

2015 年東邦大学大学院薬学研究科修士課程修了。同年、沢井製薬株式会社に入社。製剤研究部にて固形製剤の製剤設計を担当し、現在に至る。

アプレピタントカプセル「サワイ」の処方および製造法開発

Formulation and Manufacturing Development of Aprepitant Capsules

沢井製薬株式会社　研究開発本部　製剤研究部　製剤Ⅳグループ

古田　秀明

Hideaki Furuta

Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

Pharmaceutical Development Department Formulation IV Group

1、はじめに

本製剤は化学療法誘発性の悪心・嘔吐の予防に用いられる医薬品である。有効成分のアプレピタントは BCS ClassIV に分類され、溶解性および膜透過性の低い薬物であることから、市販製剤は NanoCrystal®技術を用いて原薬をナノ粒子化して吸収性を向上させていることが報告されている。

ナノ粒子化は比表面積増大による溶解速度の向上のみならず、消化管粘膜への薬物付着の促進により吸収性の改善が期待される手法である。このため、本製剤のジェネリック医薬品を開発するにあたり生物学的同等性(BE)のリスクを低減するには自社製剤においても原薬をナノ粒子化する必要があると考え、製剤設計を行った。

2、製剤設計コンセプト

まず、BE リスク低減の観点から、先述のとおり原薬のナノ粒子化により市販製剤と原薬粒子径を合わせた自社製剤の開発が必須であると考えた。そこで、市販製剤の粒子径を動的光散乱法にて分析したところ、D_{50}=約 220nm であることが示唆された。この結果より、自社製剤の目標粒子径は D_{50}=220nm とした。

また、本製剤の効能効果は悪心・嘔吐の抑制であることを考慮すると、製剤の小型化は患者さんの服薬アドヒアランスの向上に繋がることが期待された。そのため自社製剤は市販製剤からカプセルの小型化を目標に検討を進めることとした。

3、製造法および処方検討

本製剤はカプセル内容物中の有効成分濃度が約 40%と高く、ナノ粒子化工程に時間を要することが予測された。また、原薬、高分子ポリマーおよび界面活性剤から構成される粉砕液は、原薬の粒子径が細かくなるにつれて粘度が急激に上昇することが確認された。そのため優れた粉砕能力を有し、かつ粉砕液粘度の影響を受けづらい装置を選定する必要が

あった。以上の経緯より、本製剤で用いるナノ粒子化装置として「湿式ビーズミル」を選択した。湿式ビーズミルは循環型の湿式粉砕装置であり、粉砕対象物を含有した液体を目標となる粒子径になるまで循環させて粉砕する装置である。

ビーズミルの粉砕にはジルコニア製ビーズを用い、ビーズ径および周速の最適化を検討した。結果として、使用するビーズ径は 0.1mm かつ周速は 14m/s の条件の時に目標粒子径への到達時間が最も早くなり、かつビ―ズのコンタミネーションも十分に抑制できることを確認した。

ナノ粒子を調製する際に最も留意する点が、粉砕後の再凝集である。粒子径が小さくなるほど静電気力や分子間相互作用により粉砕粒子の凝集性が高まるため、ナノ粒子を調製する際は再凝集を防止する分散剤を選択する必要がある。本製剤の検討においても分散剤として高分子ポリマーや界面活性剤をスクリーニングし、分散安定性が良好な添加剤の組み合わせを見出した。その中で、患者さんが安心してジェネリック医薬品に切り替えができるように市販製剤と同一の添加剤を用いることとした。

本製剤のカプセル内容物は、ナノ粒子化したアプレピタントを、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウムおよび白糖とともに核粒子であるセルフィア®にコーティングした薬物含有顆粒である。開発コンセプトで掲げた小型化を達成するためには、内容物の量およびサイズを小さくする必要があると考え、セルフィア®のサイズダウンおよび白糖の減量を行った。その結果、各含量 1 号ずつのカプセルサイズの小型化を達成し、市販製剤との生物学的同等性も検証できた。

4、工業化検討

ビーズミルは粉砕室容量により粉砕能力が決まるため、製造スケールの大きい実生産では、より処理能力の高いビーズミルを選定する必要があった。そのため、ビーズミルの工業化を行うにあたり、生産スケールおよび処理時間との兼ね合いから、粉砕室容量が 2L の装置を選定した。生産スケールにあった装置を選定することで、ラボスケールと同様の製造条件にて製造が可能であった。またビーズのコンタミネーションに関しても、市販製剤と同程度であり、限度値よりも十分に低いことが確認された。

5、おわりに

市販製剤と生物学的に同等であり、かつ臨床の場で使いやすく、品質にも優れたジェネリック医薬品を設計することがジェネリック医薬品メーカーの使命である。今回、我々は製剤の小型化を達成し、これにより患者さんが服薬しやすくなることが期待される。そのほかにも医療従事者が識別しやすい印字デザインや、実際に投薬状況に合わせた包装形態にする

など患者さん、医療従事者が扱いやすい製剤設計を目指した。本製品が患者さん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。

経皮吸収型パーキンソン病治療剤「ハルロピ®テープ」の開発

Formulation Development of Transdermal Drug Delivery System for Parkinson's Disease, "HARULOPI® TAPE"

久光製薬株式会社　研究開発本部　TDDS 研究所

道中　康也

Yasunari Michinaka

R&D Division, TDDS Research Laboratories
Hisamitsu Pharmaceuticals Co., Inc.

2003 年、広島大学大学院先端物質科学研究科博士課程修了（工学博士）。同年、久光製薬（株）入社、TDDS 研究所配属。2008 年より University of California, Santa Barbara に留学し、Samir Mitragotri 教授に師事。2010 年に帰国後、同じく TDDS 研究所に配属。2012 年より TDDS 研究所 主任研究員、2016 年より TDDS 研究所 所長（現職）。入社後、一貫して経皮吸収製剤の製剤設計に従事。2015 年より九州大学大学院薬学研究院薬物送達システム学分野客員准教授、2019 年より同客員教授。2020 年 公益社団法人日本薬剤学会「製剤の達人」称号を受章。

経皮吸収型パーキンソン病治療剤「ハルロピ®テープ」の開発

Formulation Development of Transdermal Drug Delivery System for Parkinson's Disease, "HARULOPI® TAPE"

久光製薬株式会社　研究開発本部　TDDS 研究所
道中康也
Yasunari Michinaka
R&D Division, TDDS Research Laboratories
Hisamitsu Pharmaceuticals Co., Inc.

１．はじめに

パーキンソン病（PD）は無動、振戦、筋強剛、姿勢保持障害を 4 大運動症状として呈する進行性の神経変性疾患であり、多くの患者で病状進行に伴って摂食・嚥下機能に障害を来す。加えて消化管の筋層間に存在する神経叢の変性により、胃排出時間の延長などの上部消化管運動機能障害を高率で合併し、レボドパの消化管吸収が遅延することが報告されている 1)。このような疾患特性から経ロルートでの薬物治療は必ずしも最適ではないが、依然として PD 治療薬は経口剤が大半を占めている。

一方でテープ剤に代表される経皮吸収型製剤は、皮膚に適用して薬物を吸収させるため、上述のような PD 患者特有の嚥下機能障害や消化管吸収のバラつきを回避して投薬することができる。PD 患者にとってユーザビリティが高い剤形であると考え、経皮吸収型パーキンソン病治療剤の製剤開発に着手した。

２．薬物選択について

PD における薬物治療では、レボドパを中心にドパミンアゴニストやモノアミン酸化酵素 B（MAOB）阻害剤が症状改善の優先度や患者年齢を考慮して適宜選択されている。ドパミンアゴニストや MAOB 阻害剤は、レボドパよりも薬効はマイルドではあるが、レボドパの長期投与時に発生しやすいウェアリングオフやジスキネジアを回避する目的で、65 歳未満の早期 PD 患者への積極的な使用が推奨されている 2)。MAOB 阻害剤としてはセレギリン塩酸塩が使用されていたが、すでに米国でセレギリンを主薬とするうつ病適応の経皮吸収型製剤が開発されていたため、ドパミンアゴニストからの選択を行った。

製剤開発着手当時、臨床現場で使用されていたドパミンアゴニストを表 1 に示す。ドパミンアゴニストは、麦角アルカロイドに共通のエルゴリン骨格を有する麦角系と、エルゴリン骨格を有さない非麦角系薬剤とに大きく二分される。このうち麦角系であるペリゴリドが心弁膜症を引き起こすリスクがあることが報告され 3)、PD 治療における

薬剤の選択に影響があるものと考えられた。またドパミンアゴニストを用いた PD 治療において、ギャンブルに没頭する病的賭博、買い物依存症や性行動の亢進といった問題行動が生じることがあり、これらはドパミン D3 受容体への親和性との関連が示唆されていた。以上のことから、非麦角系薬剤であること、ドパミン D3 受容体への親和性がマイルドであることの 2 点に加えて、その他の副作用頻度や薬剤自身の経皮吸収性などを考慮してロピニロールを選択した。

表 1　各種ドパミンアゴニストの受容体親和性

アゴニスト	麦角系/非麦角系	pKi値（mean±S.E.）			選択性	
		hD_2	hD_3	hD_4	hD_3/hD_2	hD_4/hD_2
ロピニロール	非麦角系	5.8 ± 0.1	7.1 ± 0.1	5.4 ± 0.1	20	0.4
ブロモクリプチン	麦角系	8.5 ± 0.1	8.7 ± 0.1	6.6 ± 0.1	2	0.01
ペルゴリド	麦角系	8.1	8.8	6.9 ± 0.1	5	0.06
プラミペキソール	非麦角系	6.0 ± 0.1	7.8 ± 0.1	6.4 ± 0.1	63	3
タリペキソール	非麦角系	5.8 ± 0.2	7.0 ± 0.1	5.2 ± 0.1	16	0.3
ドパミン	-	6.1	7.4	6.1 ± 0.1	20	1

文献 4)より改変

３．製剤設計

３－１．粘着剤の選定

一般的にテープ製剤においては、使用される添加剤のうち粘着剤成分が最も多く配合される。機能面においても、主薬および添加剤を安定に保持できること、主薬を角質層に分配・移行させること、皮膚刺激を惹起させることなく必要時間に渡って付着することなど多様かつ多数の重要機能が粘着剤には求められる。そのため、製剤設計の端緒として粘着剤の選定に着手した。医療用テープ製剤に使用される粘着剤は、ゴム系、アクリル系およびシリコーン系の 3 種類が代表的である（表 2）。これら 3 種類の粘着剤に対して、ロピニロールをそれぞれ配合したテープ製剤を試作して皮膚透過性と薬物安定性を評価した。なおアクリル系粘着剤には、無官能基タイプ、ヒドロキシルタイプ、カルボキシルタイプの 3 種を試用した。結果としては、ゴム系基剤で最も高い皮膚透過性が得られ、次いでシリコーン系粘着剤であった（図 1）。カルボキシルタイプのアクリル系粘着剤では、塩基性を示すロピニロールとカルボキシル官能基間での相互作用のためかほとんど皮膚透過しなかった。また薬物安定性の観点においてもゴム系粘着剤で良好な結果であったため、ゴム系粘着剤を選定した。

表２　各種粘着剤の特徴

基剤種類	特性	使用されている製剤
ゴム系粘着剤	・エラストマー、粘着付与樹脂、軟化剤をブレンド ・薬物、添加剤溶解性は低い ・安価	NSAIDs貼付剤、ホクナリンテープ、フェントステープ、ビソノテープ（処方変更前）、アレサガテープ、ハルロピテープ、ジクトルテープなど
アクリル系粘着剤	・アクリル側鎖の修飾により、主にカルボン酸タイプ、ヒドロキシルタイプ、無官能基タイプに分けられる ・薬物、添加剤溶解性は高い ・ゴム系粘着剤よりは高価	デュロテップMTパッチ、ワンデュロパッチ、フランドルテープ、ビソノテープ（処方変更後）、ロナセンテープなど
シリコーン系粘着剤	・ポリジメチルシロキサンをベースとする ・フッ素系コートのライナーを使用 ・薬物、添加剤溶解性は低い ・最も高価	ニュープロパッチ、ラフェンタテープなど

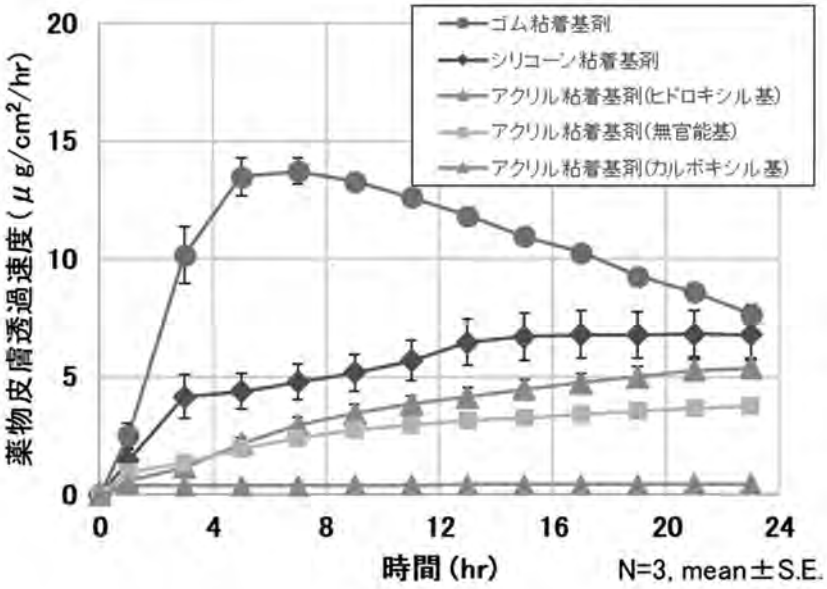


図１　各種粘着剤製剤のヘアレスマウス皮膚透過性

３－２．吸収促進剤の選定

ゴム系基剤において良好な皮膚透過性が確認できたものの目標吸収量に対しては不足していたため、経皮吸収促進剤の探索を試みた。吸収促進作用が期待できる脂肪酸類、脂肪酸エステル類、脂肪族アルコール類、界面活性剤の中から、医薬品添加剤としての使用前例がある添加剤 18 種を選定してスクリーニングを行った。その結果、14 種の添加剤において非添加と比較して高い皮膚透過性が得られ、最適であった添加

剤を選定した。

３－３．製剤評価

経皮吸収型製剤では紅斑や掻痒感といった適用部位反応が大きな課題となる。適用部位反応が生じる原因には、化学的刺激と物理的刺激とが考えられる。化学的刺激は主薬による細胞障害性に起因し、物理的刺激は製剤剥離時に角質層を除去してしまうことや体動に対する粘着剤からの応力ストレスに起因する。当社では DermaLight® Technology と呼称する製剤処方ノウハウを有しており、製剤剥離時の角質除去を少なくするような設計を行っている。本剤においても本技術を取り入れているため角質除去について評価を行った。摘出ヒト皮膚の角質層をあらかじめアミドブラックで染色したうえ製剤を 24 時間貼付し、剥離時に製剤粘着剤に付着した角質層を評価した。その結果、他社上市品と比較して本剤では製剤に付着する角質層が相対的に少なく、意図した通りの性能となっていることを確認した。

経皮吸収型製剤がその薬効を適切に発揮するためには、定められた適用時間に渡って皮膚に付着する必要がある。粘着剤組成や添加剤種類およびその配合量によっては、通常環境下では問題なく付着する製剤であっても、汗などを吸水したときに添加剤が粘着剤から滲み出ることで付着性が著しく損なわれることがある。そのような現象が起きないことを確認するために、製剤に吸水させてプローブタックテスターで粘着力を測定した。吸水により粘着力の著明低下を示す対照製剤と比較して、本剤では粘着力の低下は限定的であり、夏場などの発汗時においても安定した付着性が期待された（図 2）。

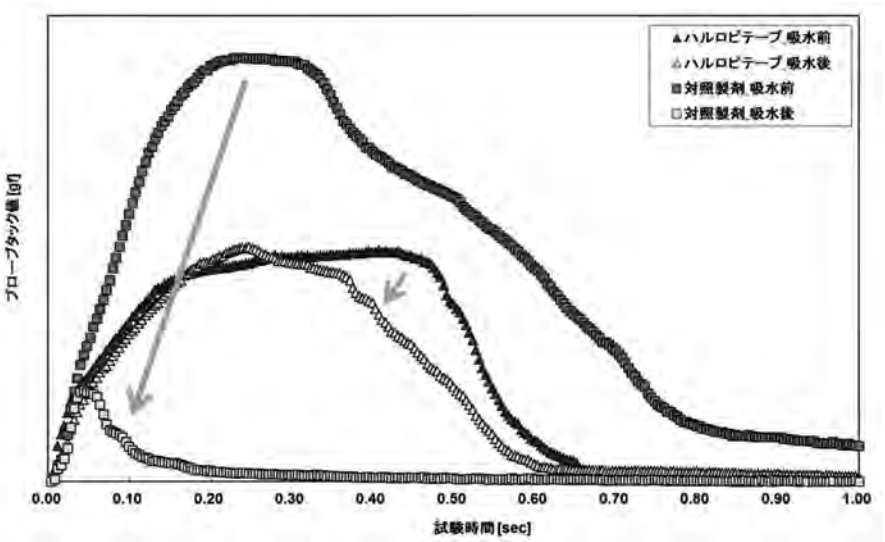


図 2　吸水前後の粘着力評価

４．血漿中濃度

設計した候補製剤において良好な経皮吸収性、安定性、付着性が確認されたため、第一相臨床試験に供した。主薬をそれぞれ 1.2mg、 4.8mg 含有するテープ製剤（以下、本剤 1.2mg、本剤 4.8mg）と、比較対象としてレキップ錠 0.25mg（ロピニロール塩酸塩として 0.285mg 含有）をそれぞれ単回投与する計 3 群を設定した。本剤群は 1 日ごとに貼りかえる用法を想定して、投与開始 24 時間後に製剤を剥離した。なお本試験実施当時は徐放製剤（レキップ CR 錠）が国内未承認であったため、通常製剤であるレキップ錠を用いた。結果としては、2 つの本剤群においてレキップ錠群と比較して血漿中濃度の緩やかな立ち上がりと持続が確認され、経皮吸収型製剤の特徴が良く表れたプロファイルが得られた（図 3）。また半減期はレキップ錠群で 5.7 時間であったのに対して、本剤 1.2mg 群で 8.4 時間、本剤 4.8mg 群で 16 時間と、本剤群で延長する傾向が認められた。経皮吸収型製剤では製剤除去したのちも皮膚内に移行した薬物が吸収され続けるため、経口剤と比べて半減期が延長したと考えられた。

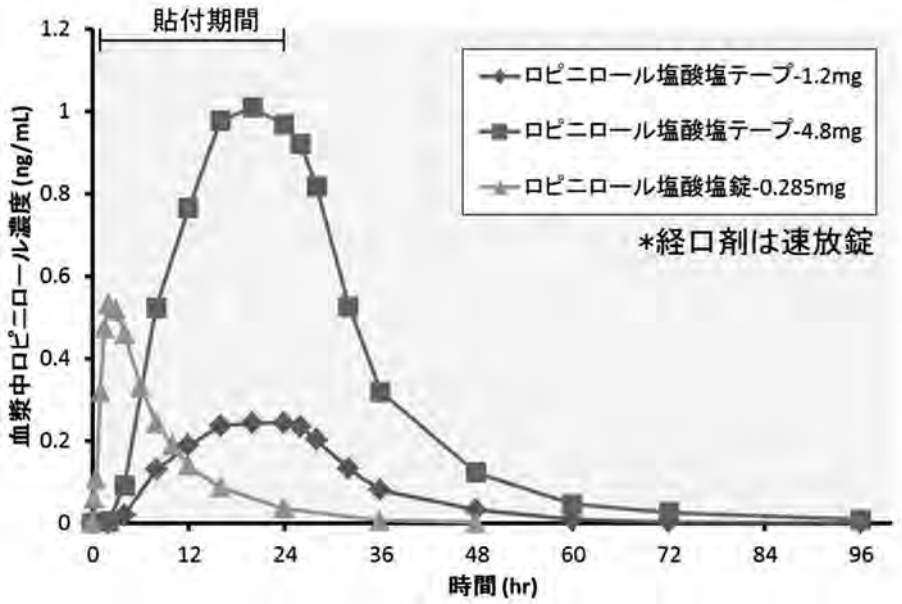


図 3　ロピニロールの血漿中濃度推移

米国で実施した PD 患者対象の反復投与試験にて、本剤と RequipXL（徐放経口製剤）との薬物動態を比較した。定常状態における Cmax と Cmin との比率（Cmax/Cmin 比）は本剤群で 1.5 前後であったのに対して RequipXL 群では 3.0 前後であり、本剤群でより安定的な血漿中濃度推移を示した。半減期が短いレボドパを用いた PD 治療において、間欠的にドパミン受容体が刺激されることでジスキネジアなどの運動症状が出現しやすいことが指摘されている 5)。これを回避するために比較的に半減期が長いドパミンアゴニストを用いた PD 治療方針（Continuous Dopaminergic

Stimulation; CDS）が浸透しつつある。本剤の持続的な血漿中濃度プロファイルはCDSの達成に寄与するものと考える。

５．おわりに

PDは65歳以上の高齢者に罹患者が多く、国内では20万人程度の患者数と見積もられているが、高齢化社会の進展に伴ってPD患者のさらなる増加が予測される。本剤は血漿中濃度の持続化に加えて、本稿冒頭で示したように嚥下機能が低下した患者でも問題なく投与できるという剤形的な特長も有することから、PD治療における有用な選択肢になるものと考える。

参考文献

1) 土井啓員ほか：臨床神経, 53, 1382-1385 (2013)
2) 日本神経学会, パーキンソン病診療ガイドライン2018, 医学書院, 103-109 (2018)
3) Camp GV et al., *Lancet,* 363, 1179-1183 (2004)
4) Coldwell MC et al., *Br. J. Pharmacol.*, 127, 1696-1702 (1999)
5) Wright BA and Waters CH, *Expert Rev. Neurother.*, 13(6), 719-729 (2013)

耐水性被膜製剤（フィルムスキン）の開発

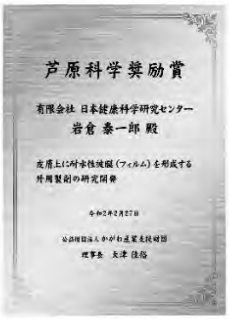
Development of Water-repellent Coating Agent(Film-skin)

日本健康科学研究センター
岩倉　泰一郎
Taiichirou Iwakura
Japan Health Science Research Center

1974 年京都薬科大学卒業、1991 年徳島大学医学部皮膚科専攻課程修了、帝国製薬（株）研究開発部、製剤開発研究所を経て、2003 年日本健康科学研究センター設立。新しい外用製剤の研究開発に取り組み、次世代外用製剤フィルムスキン製剤の開発と事業展開に従事し現在に至る。
1987 年星薬科大学にて薬学博士号を取得
1991 年年徳島大学にて医学博士号取得
1987 年第 26 回日本薬学会中四国支部大会にて栄誉銀メダル受賞
2002 年愛媛県知事賞受賞（福祉用具の開発）
2020 年第 27 芦原科学賞　奨励賞受賞
2020 年第 24 回四国産業技術大賞　優秀技術功績賞受賞

W90×H137.6mm

W130×H170mm



耐水性被膜製剤（フィルムスキン）の開発

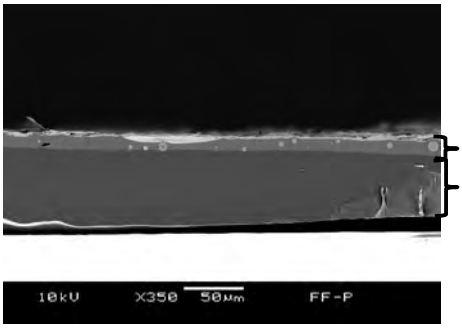
Development of Water-repellent Coating Agent(Film-skin)

日本健康科学研究センター
岩倉泰一郎
Taiichirou　Iwakura
Japan Health Science Research Center

外用剤にはパップ剤、硬膏剤、軟膏剤、ローション剤、坐剤、眼軟膏剤等の多様な製剤学的特性を持った製剤がある。特に皮膚に適用する外用製剤はパップ剤、プラスター剤等の固形製剤、軟膏剤、クリーム剤、ジェル剤といった半固形製剤、更にローション剤、スプレー剤のような液製剤がある。固形製剤は用法が簡便であるが、貼付の維持固定と衣服付着、低い有効成分の利用率、更に使用後の不燃性医療廃棄物としての環境負荷等の問題点がある。半固形製剤は膏体による衣服汚染、投与量の維持困難性に伴う頻回投与の必要性といった問題点がある。液製剤は一定の投与量の維持が難しいといわれている。固形製剤の利点は投与の簡便性、半固形製剤の利点は外皮の細部への投与が可能であること、液製剤の利点は簡便性に加えて使用感の良さがあげられる。
固形製剤、半固形製剤及び液製剤の長所を生かし、上記の種々の欠点を解決する新しい外皮適用製剤の開発を志向し、種々の製剤化の検討を経て、「フィルムスキン製剤』を完成させることが出来た。本製剤は、投与前は液剤又は半固形製剤であり、投与後は固形製剤になる製剤的特徴を有する。
フィルムスキン製剤の特徴を下記に列記する。
① 皮膚に塗布すると皮膚上に約３０秒で透明被膜を形成する。
② 形成被膜は耐水性であり、汗、水洗、衣服との擦過で取れ難い。
③ 上記効果によって種々の持続的効果が期待できる。
④ 塗布時に含有エタノールで除菌し、アルコール揮散後は除菌被膜を形成する。
⑤ 形成被膜が角質層に浸透し、角質層を保護・修復する人工角質の機能を有する。
⑥ 形成被膜が患部を被覆保護し、細菌感染、物理的侵襲を防ぐ。
⑦ 形成被膜は ODT 効果を有し、湿潤療法を可能とする。
⑧ 防腐剤を使用せずに品質を維持できる。
⑨ 使用後に廃棄物を出さないために環境負荷が極めて少ない。
　これらの特徴を活かした人工角質ともいえるフィルムスキン製剤は、次世代の外用剤として医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野で種々の製品開発が大いに展開され、社会に貢献できる製剤に発展することを期待したい。

FF-P断面SEM観察結果

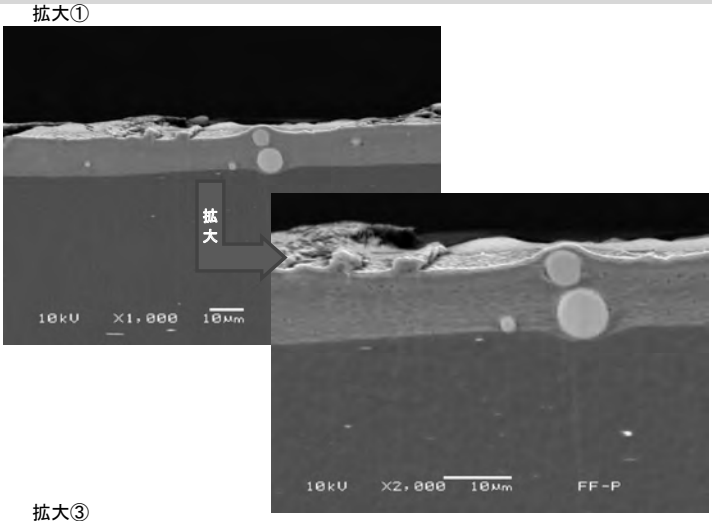
装置名：JSM-5600LV（日本電子㈱製W-SEM）
観察条件：加速電圧10kV、WD=17mm、反射電子像
前処理：SEM観察用断面試料作製機（IB-09010CP）による断面作製



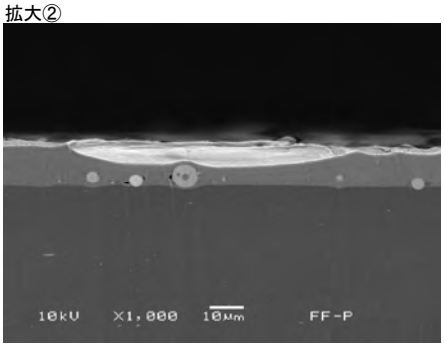
塗布剤層

PE層

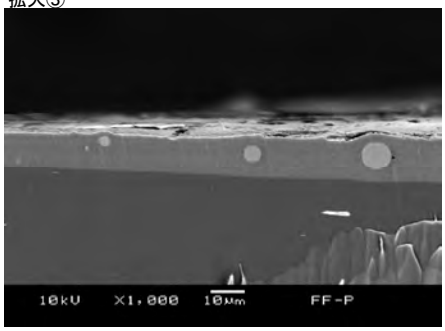
拡大①



拡大②

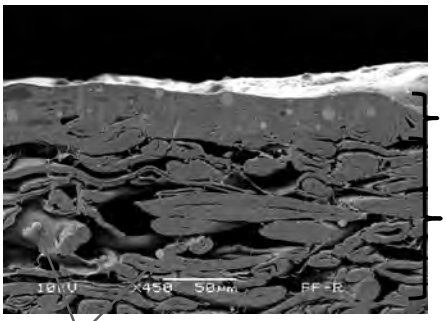


拡大③



FF-R断面SEM観察結果

装置名：JSM-5600LV（日本電子㈱製W-SEM）
観察条件：加速電圧10kV、WD=17mm、反射電子像
前処理：SEM観察用断面試料作製機（IB-09010CP）による断面作製

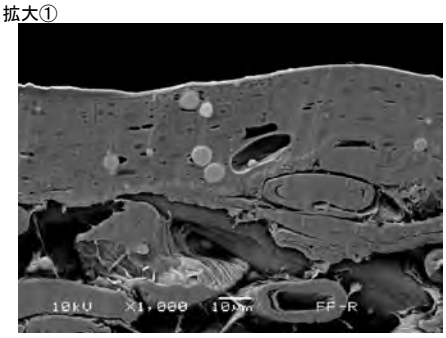


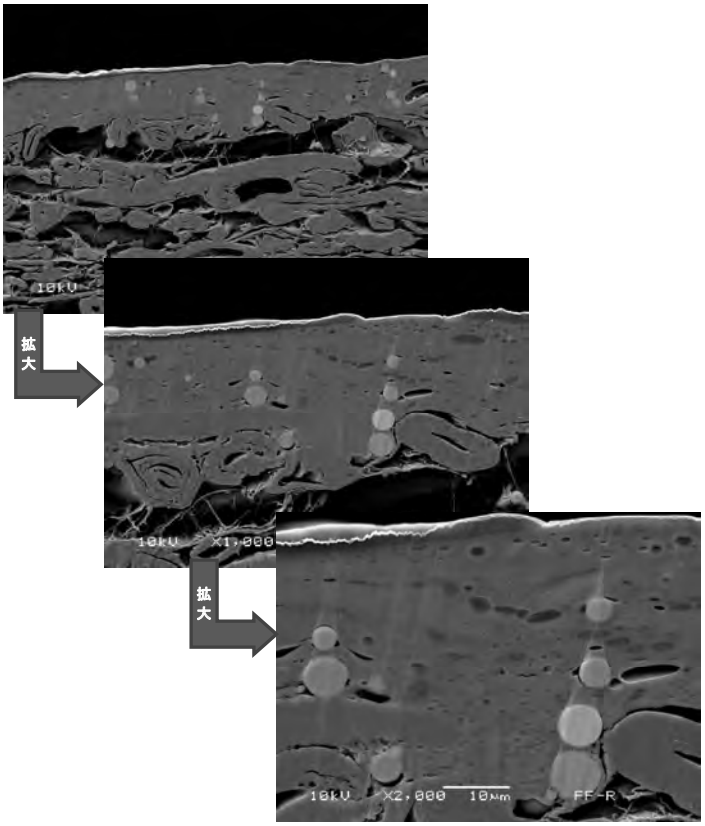
塗布剤層

ろ紙層

粒子がろ紙層に確認できることから、
浸透していることがわかる

拡大①





FETROJA® (Cefiderocol) 注射剤の製品開発

Product development of FETROJA® (Cefiderocol) injection

塩野義製薬株式会社 製剤研究所

伊藤　正晃

Masaaki Ito

Formulation R&D Laboratory, SHIONOGI & CO., LTD., Japan

2017 年、東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻修士課程修了。同年、塩野義製薬株式会社入社、製剤研究センター（現製剤研究所）に配属。配属後は、低分子の経口固形製剤、低分子及び中分子の注射製剤の製剤開発を担当。プロセス設計と工業化の業務を中心に従事し現在に至る。

FETROJA®（Cefiderocol）注射剤の製品開発

Product development of FETROJA® (Cefiderocol) injection

塩野義製薬株式会社 製剤研究所
伊藤 正晃
Masaaki Ito
Formulation R&D Laboratory, SHIONOGI & CO., LTD., Japan

1　概要

医薬品の製品としてのライフサイクルは製造、保管、及び投与のステージを経て患者様に届けられ、薬効を発揮できるように目標製品品質を設定し、造りあげなければならない。我々は FETROJA®の製品開発にもこの考えを反映させることを意識し、各ライフサイクルステージを想定した適切なアセスメントを実施することで、単体では極めて不安定な薬物に対して市場流通に耐えうる製剤として開発することに成功した。一般的な貯法条件と使用期限を持ち、良好な品質を維持できる FETROJA®を製品化することで、本剤を必要としている患者様及び医療関係者に貢献することが出来た。本ケーススタディーでは、製品価値最大化に寄与した製品開発研究に関わるアクティビティーについて紹介する。

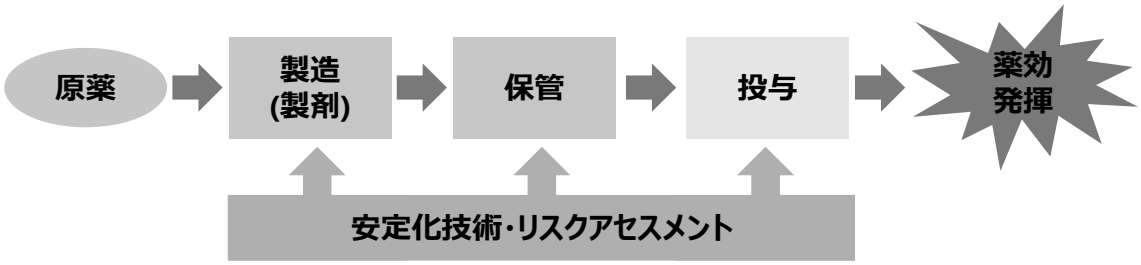
2　FETROJA®の製品概要と原薬の課題

FETROJA®は多剤耐性菌を含むグラム陰性菌の外膜を効果的に通過して抗菌活性を発揮する、新規のシデロフォアセファロスポリン抗菌薬である。2019 年に米国で承認取得、2020 年に欧州で承認取得 (製品名 FETCROJA®) し、2022 年には日本国内で承認申請を実施した。点滴静注を投与方法とすることに加え、製剤の安定性の目標として冷蔵保管及び使用期限 3 年以上とすることを目標製品品質プロファイルとして設定し製品開発に取り組んだが、有効成分である Cefiderocol 原薬 (以下、原薬) が化学的に不安定であることが大きな課題であった。原薬単体では冷凍での貯法が必要であったことから粉末充てん製剤での開発を選択することができなかった。また、溶解すると容易に加水分解するため、液剤での開発も選択することができないと判断した。そこで、本剤を必要としている世界中の患者様に必ず本化合物を製品化し、お届するという強い使命感を持ち、市場流通に耐えうる安定性を有した凍結乾燥製剤の製品開発に取り組んだ。

3　各ライフサイクルステージを見据えた製品開発

Figure 1 に示すように、医薬品は製品ライフサイクルとして製造、保管、投与の 3 つのステージがある。患者様に対して充分な有効性及び安全性を発揮し，安心して使用頂くために、各ステージにおいて原薬の化学的安定性に影響を及ぼす項目を洗い出し、種々の安定化技術によるアプローチとリスクアセスメントに基づく管理戦略構築により FETROJA®の製品化に成功した。

Figure 1　医薬品のライフサイクルステージ



3.1　保管

医薬品の使用期限は一般的に 3～5 年であり、貯法と合わせてその医薬品の製品価値に直結する項目である。不安定な本原薬をいかに市場流通に耐えうる安定性を持たせるかが本化合物の製品化の最大のミッションであった。

Figure 2 に製品化に向けたアプローチを示す。本原薬は原薬製造における結晶化が難しいことが課題であったが、網羅的な塩の探索によりトシル酸及び硫酸塩とすることで高純度の結晶生成に成功した。また、製剤工程において水酸化ナトリウムによる中和溶解でナトリウム塩に変換することで、フリー体および p-トルエンスルホン酸 (トシル酸) 塩の水に対する溶解度の低さを改善し、注射剤としての目標製品品質を達成した。

原薬の安定性を改善するため、糖類、酸、塩、ポリマー、及び pH 調整用の緩衝液など、多岐にわたる添加剤について安定性改善効果を確認した結果、糖類と塩化ナトリウムの組み合わせが安定性改善の効果が高いことを見出した。Table **1** に示すように、糖類の中で最も安定性改善効果の高いスクロースを選択し、原薬に対して 90%配合した。また、Table **2** に示すように、塩化ナトリウムは配合量が多いほど安定性改善効果を示す一方で、配合量の増加に伴いガラス転移点が下がり、後述する凍結乾燥を実施した際に安定なガラス状態を形成できなくなると考えたため、塩化ナトリウムの配合量は原薬に対して 21.6%とした。Table **3** 上述の検討により最適化した製剤処方における製剤の安定性を評価した結果 (Table 3)、原薬単体に対して経時後の原薬残存率の大幅な改善が見られたことから、これら添加剤による高い安定化効果を確認することができた。

本原薬は加水分解を受けやすい特徴を有することから、液剤としての開発は困難であったため、水分を昇華して固形化する凍結乾燥プロセスを製造法として選択した。Table **4** に示すように、水分除去による安定性改善だけでなく、原薬とともに中和溶解で塩となったトシル酸が、原薬の安定性に寄与することを見出した。また、凍結乾燥中のアニーリングによって、中和溶解で生成した硫酸塩の結晶化をエレガントな凍結乾燥ケーキ形成に利用し、製品良品率 100%のプロセスを設計することができた。

以上に示した原薬の構造、製剤処方、及び製造法の総合的な安定化技術によって、我々は、FETROJA®に対して冷蔵 (2～8℃) 保管で 4 年の使用期限を設定することに成功した。

Figure 2　製品化に向けたアプローチ

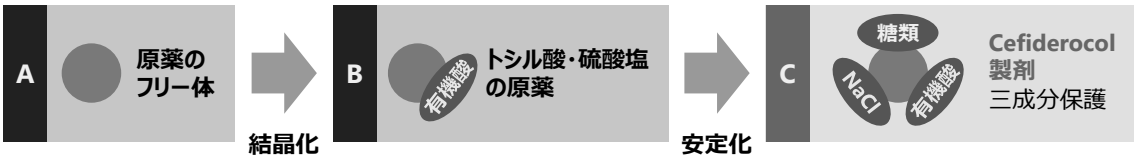


Table 1　糖の種類の検討結果
(保存条件 40℃75%RH、保存期間 2W における類縁物質の増加量)

糖の種類 [a]	スクロース	トレハロース	D-マンニトール
類縁物質の増加量(%)	0.3	0.4	2.3

a　原薬 (凍結乾燥後のナトリウム塩として) と糖の配合比 = 1:0.9

Table 2　塩化ナトリウムの配合量の検討結果
(保存条件 40℃75%RH、保存期間 2W における類縁物質の増加量)

塩化ナトリウムの配合割合 (%) [a]	0.0	5.0	10.0	21.6	30.0	40.0
類縁物質の増加量 (%)	0.7	0.6	0.5	0.3	0.3	0.3
ガラス転移 (℃)	－26	－29	－32	－37	－40	－43

a　原薬 (凍結乾燥後のナトリウム塩として) を 100%としたときの割合

Table 3　製剤処方の添加剤の配合比率と安定性検討結果
(保存条件 40℃75%RH、保存期間 2W における原薬の残存率)

添加剤の種類	添加剤あり	添加剤なし
原薬 [a]	1	1
スクロース	0.9	—
塩化ナトリウム	0.216	—
原薬の残存率 (%) [b]	96.1	76.8

a　凍結乾燥後のナトリウム塩として

b　残存率 = (40℃75%RH で 2W 保管後の検体の含量) ÷ (製造直後の検体の含量) × 100

Table 4　製剤中の塩の比率と安定性検討結果
(保存条件 40℃75%RH、保存期間 2W における原薬の残存率)

化合物の種類	検討 1	検討 2	検討 3	検討 4
原薬 [a]	1	1	1	1
p-トルエンスルホン酸ナトリウム	—	0.2582	0.2582	—
硫酸ナトリウム	—	0.0944	—	0.0944
原薬の残存率 (%) [b]	57.1	76.8	74.5	61.8

a　凍結乾燥後のナトリウム塩として

b　残存率 = (40℃75%RH で 2W 保管後の検体の含量) ÷ (製造直後の検体の含量) × 100

3.2 製造

医薬品を市場に供給し続けるためには、目標製品品質を満たす製品を安定的に製造可能な製剤製造プロセスの確立が必要である。FETROJA®の製剤製造プロセスは中和溶解、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥，巻締から成るが、特に中和溶解工程以降は徐々に加水分解が進むため、適切な工程管理をしないと目標製品品質を満たさないリスクがあった。我々はこの課題をクリアするため、ICH Q8 及び Q9 に基づく品質リスクアセスメントを実施した。各工程において、本剤の CQA (Critical Quality Attribute) に影響を及ぼし得る CPP (Critical Process Parameter) を特定し、管理戦略を立てることによって、堅牢な製造法を設定することに成功した。例えば、中和溶解から凍結乾燥機への搬入までの製造工程では、原薬の加水分解による含量低下、及び類縁物質増加を抑制することを目的として、商用生産設備を用いてワーストケースを想定した実験を実施し、最大工程時間を設定した。また、凍結乾燥工程においては、バイアルへの伝熱と製剤液の特性の情報をもとに管理幅も含めた堅牢な凍乾プログラムを設定し、水分や外観などの CQA をクリアすることに成功した。

3.3 投与

FETROJA®は投与方法が点滴静注であり、凍結乾燥製剤を再溶解した後、生理食塩液またはブドウ糖液の輸液バッグに投入して希釈する。投与中の数時間であっても原薬の分解は徐々に進むため、In-use の安定性試験を実施し、各類縁物質の増加について評価した。

また、使用する輸液バッグと、チューブなどの輸液セットはプラスチック製であるため、抽出物 (Extractables, 以下 Ex) 及び溶出物 (Leachables, 以下 Le) のリスクについて懸念があった。より安全性の高い製品を提供するため、我々は製造設備や一次容器だけでなく、投与資材も含めて Ex/Le のリスクアセスメントを実施した。リスクアセスメント手法は FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) を利用し、評価結果で特にリスクの高かった部材に対して Le 試験 (一部の部材は Ex 試験を追加) を実施した。Ex/Le 試験の実施にあたっては，経時品の製剤についても合わせて評価することで、一次容器に由来する溶出物の影響に関しても確認した。

上記のアプローチで投与資材も含めた Ex/Le 評価を実施し、安全性に対する重大な懸念がないことを確認した。

4 まとめ

我々は、極めて安定性が低い Cefiderocol 原薬に対して、製造から投与に至るまで有効性及び安全性を失わずに薬効を発揮可能な FETROJA®の製品化に成功し、本剤を必要としている患者様へ届けることに貢献することが出来た。本取り組みは今後の注射剤の製品化に活用していくことが期待できる。

5 参考文献

1) 特許 国際公開番号：WO 2016/035846 A1 [カテコール基を有するセファロスポリン類を含有する製剤]
2) 特許 国際公開番号：WO 2016/035845 A1 [セファロスポリン誘導体の塩、その結晶性固体およびその製造方法]

DDS が創る・支える近未来の医療モダリティ

Near-future medical modality created and supported by DDS

神戸学院大学薬学部

武田　真莉子

Mariko Takeda

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

1984 年、星薬科大学大学院修士課程修了。1993 年、博士（薬学）学位取得、同年、星薬科大学助手。2000 年、Thomas Jefferson Univ. 医学部 Assistant Professor、2001 年、Drexel Univ. 工学部 Assistant Professor、2002 年、星薬科大学専任講師、2005 年、星薬科大学助教授、2012 年、神戸学院大学教授、現在に至る。専門分野はバイオ医薬の薬物送達システム学。2020 年、日本薬剤学会永井記念国際女性科学者賞受賞。所属学会：日本学術会議（連携会員）、日本薬剤学会（理事）、日本 DDS 学会（理事）、日本くすりと糖尿病学会（理事）。

DDS が創る・支える近未来の医療モダリティ

Near-future medical modality created and supported by DDS

神戸学院大学薬学部

武田真莉子

Mariko Takeda

Laboratory of Drug Delivery Systems, Faculty of Pharmaceutical Sciences

Kobe Gakuin University, Japan

創薬のパラダイムシフトと DDS が担う役割

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（中分子）薬、抗体医薬を含むタンパク質医薬、核酸医薬へと急速にパラダイムシフトすると共に、薬の概念を超える細胞医薬や再生医療の研究開発も活発化している。まさに“30 年前には夢だった医療”が患者に届く時代になった。従来の低分子医薬に加わるこれらの革新的治療法において、その治療コンセプトを具現化する“治療薬（手段）としての能力”を最大限に引き出し、医療モダリティとして臨床で有効活用させるには DDS の技術が必須である。今般、人類が直面した新型コロナウイルスの脅威に対しては、科学者達は mRNA 医薬という新しいモダリティで速やかに応戦したが、この Project Lightspeed（光速プロジェクト）と呼ばれているワクチン開発を現実の医薬品として成功に導いたのも高度 DDS 技術：pH 応答性カチオニック脂質を使ったナノ粒子である。このように、創薬において DDS が担う役割は今後も益々大きくなっていくに違いない。

バイオ医薬というモダリティを支える DDS

100 年前、Frederick G. Banting 氏に発見された世界初のバイオ医薬であるインスリンは多くの人命を救い、糖尿病患者の生活の質も劇的に向上させてきた。現在ではバイオテクノロジーの進歩に伴い、さまざまな体内動態特性を有する皮下注射剤が誕生し、患者の生活スタイルやニーズに応じて、よりきめ細やかに治療方法が選べる時代となった。

バイオ医薬の非注射剤については、2015 年に、MannKind Corporation（米国）が 1 型糖尿病治療薬であるインスリンの経肺吸入型粉末製剤 Afrezza®の市場開発に成功した。最難関である経口製剤開発についても、2019 年、2 型糖尿病を適応症とする GLP-1 受容体作動薬セマグルチド（Rybelsus®, Novo Nordisk, A/S）および先端巨大症治療薬であるソマトスタチン受容体作動薬オクトレオチド（Mycapssa®, Chiasma, Inc.)が米国 FDA から承認された。

Rybelsus®は日本でも 2020 年 6 月に製造販売が承認された。それぞれの製剤には代表的な DDS 技術である「吸収改善」を担う添加剤 sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) aminocaprylate および sodium caprylate が含有されている。半世紀近くを経ても実用化には至らなかったバイオ医薬の経口製剤化の成功は、同じ研究分野にいる演者にとっても大変嬉しいニュースであった。一方で、Rybelsus®のその小さな 1 錠には、吸収促進剤が単に含有されているだけではなく、従来の常識を超えて生み出された高度な製剤化のサイエンス[1)]が詰まっていることにも驚く。処方する医師や服薬指導にあたる薬剤師が、分子量約 4,100 のセマグルチドの粘膜透過のメカニズムと体内動態特性を十分に深く理解してこそ、その優れた臨床効果が最大限に発揮され、患者の治療に真に貢献できるものと考える。

次世代医療モダリティの課題

次世代医療モダリティを開発するにあたって、大きな課題が 2 つある。その 1 つが生体膜透過性の克服である。上記に述べたように、粘膜吸収促進剤はそれを解決できる手段の一つではあるが、万能ではない。また、モダリティ自身による薬効発現の観点においても、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。さらに昨今のナノテクノロジーの進化により、多彩な機能を搭載した高機能性ナノ製剤が多数誕生しているが、これらにとっても非注射剤化や標的細胞内への送達は簡単ではない。低分子医薬においても、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 Class III）に分類される新薬候補化合物が少なくない。すなわち、次世代モダリティ開発の鍵を握るのは、生体膜透過障壁の克服であり、DDS の力を結集して突破できることを願っている。

演者らは、次世代モダリティの生体膜透過を改善する方法として、従来より生体膜透過性ブースティング素子、細胞膜透過ペプチド：Cell-penetrating peptides (CPPs)の利用を提案し、その基盤技術開発を進めてきた。CPPs は、アミノ酸 5-40 残基程度のカチオン性ペプチドで、膜透過性を改善したい対象物質（バイオ医薬のみならず、BCS Class III に属する低分子薬や、送達キャリア等）と混合するだけで、高い生体膜透過促進効果を示すことを *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[2)]。今後も、これまでに得られた知見を基に、更に高機能で実用可能な生体膜透過性ブースティング技術となることを目指している。

2 つ目の課題としては、新規モダリティの生体膜透過・内在化を予測できる適切な評価系の構築である。実用化を目指し、吸収促進ツールとしての有用性を確立するためには、それらの吸収促進機構に基づき安全性や有効性を詳細に検証することが重要である。しか

しながら、*in vivo* で認められる CPPs の吸収促進活性は、Caco-2 細胞単層膜を用いた経細胞輸送解析では再現ができない、あるいは乖離が大きく、*in vitro* から *in vivo* への経口 BA 予測や、作用機序解明が困難な状況にある。例えば、*in vitro* 膜透過実験で得られた CPPs ：L-および D-penetratin 併用によるメトトレキセートの透過促進効率は、それぞれ 1.16 倍および 1.30 倍であったのに対し、*in situ* 吸収実験では 19.3 倍および 33.5 倍となり、促進効率が著しく異なっていた [3)]。インスリン等のペプチド薬物を用いて評価した場合も同様の傾向が示されており、この乖離は、*in vitro* 条件下では、*in vivo* の消化管管腔や粘膜の構造・機能・生理的環境を完全には再現できないためであると推察される。

近年開発される新薬候補化合物は、複雑で多様な構造を有し、また、それを支える DDS 技術も複雑化していることから、従来から行われていた薬物吸収性予測法が、次世代の化合物に適さなくなっているのが現状であろう。例えば、消化管粘膜適用 DDS を考える時には関連する消化管生理環境の理解が必須である。消化管に分泌される胆汁酸や食事成分の影響 [4)]、さらに機能性タンパク質（トランスポーター/代謝酵素）活性、エンドサイトーシス等の膜動輸送活性、抗原や微粒子等の取り込みに寄与する M 細胞の存在、また近年報告されている薬物の局所濃度に関わる消化管内水分動態変動 [5)]など、これら要因を考慮した *in vitro* 実験系の確立がぜひとも必要である。

新規医療モダリティの可能性

経口バイオ医薬送達分野では、消化管壁に注射可能な経口アプリケーターなどの研究開発を米国 MIT の Langer 博士のグループが精力的に進めている [6,7)]。Langer 博士らの開発コンセプトは、吸収促進剤を併用するのではなく、経皮吸収では良く使われている物理的促進法のマイクロニードルを用いるもので、デバイスに仕込まれたマイクロニードルが消化管内の環境により消化管粘膜に接触し、粘膜に直接ニードルが刺さるといった経口アプリケーターが開発されている。

近年、演者はバイオ薬物の経粘膜吸収性を改善できる新しい素材としてナノサイズのバブル（NanoGAS®）に着目し、新規 DDS としての活用を検討している。ナノバブルは水と気体のみで構成されているので SDGs のコンセプトにも合致する、生体に優しい素材である。各種気体（H_2、O_2 や O_3 等)が 100〜300nm の大きさのバブルに封入されており、体積が極めて小さいため浮上せず、ブラウン運動しながら水中に長時間存在することが知られている。負電荷を有するコロイド粒子であるため、正電荷を有する生体成分と相互作用したり、気体に特有の効果を生体組織や細胞にもたらすことができる [8)]。例えば、水素の還元力を使って生体の酸化ストレスを軽減させることも可能である。このような観点におい

ては、ナノバブルは生体に生理活性作用を発現させることができる気体送達システムであり、“新たな医薬モダリティ”と位置付けられる可能性を秘めている。実際、高度に濃縮したナノバブルは消化酵素阻害作用を有し、消化管粘膜局所および経口投与においてもバイオ医薬インスリンの吸収を著明に増加させ、血糖値を低下させるという新知見が得られている。

最後に

インスリン分子の発見から 100 年が経ち、科学がこれほど進歩しても、経口インスリンという夢—Holy Grail(聖杯)—は未だ誰も手にできていない。いつかその夢が叶い、必要とする方々の副音になるその日が来ることを願って、演者自身も研鑽を積み、今後も DDS の基礎研究に貢献したいと考えている。本講演では、演者らの基礎研究の成果を含めて、近未来の医療モダリティの進展と課題、展望を述べたい。

References

1) Buckley T.S., *et al*: Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Sci. Transl. Med., 10: eaar7047, 2018

2) 武田真莉子: バイオ医薬の経粘膜デリバリーにおける細胞膜透過ペプチド（CPPs）の有用性, シーエムシー出版, 東京, 221-231, 2017.

3) Kamei N., *et al*: Evaluation of cell-penetrating peptides as versatile, effective absorption enhancers: relation to molecular weight and inherent epithelial drug permeability. Pharm Res. 37:182. 2020.

4) Kamei N., *et al*: Effect of different intestinal conditions on the intermolecular interaction between insulin and cell-penetrating peptide and on its contribution to stimulation of permeation through intestinal epithelium. Eur. J. Pharm. Biopharm 94: 42-51, 2015.

5) 白坂善之:薬物吸収予測の高精度化を志向した消化管生理機能の定量的解析, YAKUGAKU ZASSHI 140: 599-608, 2020.

6) Abramson A., *et al*: An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. Science. 363: 611-615, 2019.

7) Abramson A., *et al*: A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules. Nat Med. 25:1512-1518, 2019.

8) Morishita R., *et al*: Evaluation of bactericidal effects of H_2- and O_3-filled ultrafine bubbles water. Biocontrol Science, in press.

学生ポスタープレゼンテーション

01） マイクロ流体デバイス法による各種ブロックコポリマーナノ粒子の調製と物性および脳内移行性の評価

青木　駿典　　静岡県立大学

02） 多孔性ポリ乳酸・グリコール酸共重合体マイクロ粒子を用いたバイオ医薬品の封入・放出制御技術と生理活性評価

上田　峻　　名古屋市立大学

03） 調製時に用いる溶媒が非晶質 cyclosporine A の分子状態に及ぼす影響

内田　みず穂　　千葉大学

04） エマルション製剤における過飽和溶解 fenofibrate の相分離挙動評価

江寺　理紗　　千葉大学

05） 戦略的大腸送達を指向した beclomethasone dipropionate-loaded microsphere の開発

木原　翼　　静岡県立大学大学院

06） プローブ型ラマン分光器を用いたリポソームの調製工程における薬物リアリタイム定量

佐藤　匠　　明治薬科大学大学院

07） Fenofibrate Nanosuspension の製造と眼科薬領域への展開：点眼による網膜疾患治療

出口　粧央里　　近畿大学

08） クリック反応を利用した細胞膜への VHH 修飾

富田　一德　　京都大学

09） 2 液混合型スプレーノズルを用いたシロスタゾール Cocrystal ナノコンポジット粒子の調製

西山　侑　　名古屋市立大学

10） イオン間相互作用を介した非晶質複合体の薬物溶解度と膜透過性の関係性評価

畑中　友太　　大阪医科薬科大学大学院

11） アクリル系ポリマーを用いたプロプラノロール塩酸塩貼付剤の開発

原口　七海　　明治薬科大学大学院

12） リポソームの物性・形態に及ぼすマイクロ流体デバイス調製条件および組成の影響

真野　結奈　　静岡県立大学

13） 難溶性薬物の溶解性改善を目的としたエレクトロスピニング法による PVA ナノファイバーの設計

三木　彩楓　　岐阜薬科大学

14） 連続式球形晶析法によるアルテミシニン粒子設計に関する研究

宮澤　奈央　　岐阜薬科大学

15） デカン酸/アルギニン系超分子ヒドロゲルの経皮吸収製剤への応用

望月　隆一郎　　日本大学大学院

マイクロ流体デバイス法による各種ブロックコポリマーナノ粒子の調製と物性および脳内移行性の評価

発表者氏名　青木　駿典

所属・学年　静岡県立大学薬学部　創剤科学分野　4 年

共同発表者・所属 金沢貴憲[1], 吉田圭輝[1], 飯岡真吾[1], 照喜名孝之[1], 東顕二郎[2], 近藤啓[1]
[1] 静岡県大薬, [2] 千葉大院薬

【目的】我々はこれまでマイクロ流体デバイス（MF）法によるポリエチレングリコール-ポリカプロラクトンブロックコポリマー（PEG-PCL）からなるポリマーナノ粒子（PNP）の調製を試み，流速条件が PNP の粒径や分散均一性（多分散指数 ; PDI）といった物性に影響を及ぼすことを報告している。本研究では，MF 法により調製した PNP の物性および経鼻投与後の脳内移行性に及ぼす PEG-PCL の分子量の影響について検討することを目的とした。
【方法】テトラヒドロフランに溶解させた分子量の異なる 4 種の PEG-PCL 溶液を、混合効率の高いバッフル構造の MF を用いて，PBS と混合後，PBS で透析することにより PNP を調製し，粒子径と PDI を動的光散乱法により経日的に測定した。また，PNP の粒子の均一性・分散性を Cryo-TEM により観察した。PNP の脳内移行性は，DiD で蛍光標識した PNP をマウスに経鼻投与し一定時間後に摘出した脳を蛍光 in vivo イメージングで観察することで評価した。
【結果・考察】PEG-PCL からなる 4 種の PNP の物性を比較した結果，PDI と物性の安定性は，疎水ポリマーの分子量が大きいほど向上した。これらは，ポリマー濃度や疎水性ポリマー分子量の増大により，ナノ粒子形成の駆動力の 1 つと考えられる疎水性ポリマー同士の相互作用が向上したことが考えられる。また，Cryo-TEM 観察により，いずれの PNP も均一で分散性が高かった。さらに粒子径の異なる PNP を調製し，経鼻投与による脳内移行性を評価した結果，いずれも Nose-to-Brain 経路に関与する嗅球，脳幹部を中心に脳内に分布したものの，粒子径の違いによって，脳内移行時間および脳内からの消失時間は異なった。

多孔性ポリ乳酸・グリコール酸共重合体マイクロ粒子を用いたバイオ医薬品の封入・放出制御技術と生理活性評価

発表者氏名　上田　峻

所属・学年　名古屋市立大学　薬学部　4 年

共同発表者氏名・所属　小川　昂輝, 田上　辰秋, 尾関　哲也
名古屋市立大学　大学院薬学研究科

各種タンパク製剤をはじめとするバイオ医薬品は高度かつ複雑な機能を持っており的確な治療効果を示す一方で、血中半減期の短いものも存在することから、バイオ医薬品を徐放する DDS は必要な技術として認識されている。本研究では、徐放基剤であるポリ乳酸・グリコール酸共重合体（通称 PLGA）を用い、バイオ医薬品を含有したマイクロ粒子を作製した。従来のエマルジョン法（W/O/W）で薬物含有 PLGA 粒子を調製する場合、調製工程で有機溶媒を使用するため、有機溶媒によるバイオ医薬品の変性が課題であった。これを解決するため、我々は多孔性の PLGA 粒子をあらかじめ作製し、その後バイオ医薬品を孔内に吸着してから穏やかな条件で加温して孔をふさぐことにより薬物を封入する方法を考案した。今回多孔性 PLGA マイクロ粒子はカチオン性ポリマーと発泡剤を併用することで作製を行ったが、主な知見としてマイクロ粒子の孔および粒子の形成は、一次乳化および二次乳化の速度に大きく影響を受けることがわかった。また本研究は、アルブミンとインフリキシマブバイオシミラー（Mb、TNF-α抗体）をバイオ医薬品のモデルとして用いたが、薬物の孔への吸着（封入）は pH に依存しており、等電点をもつバイオ医薬品の荷電が PLGA 粒子との静電相互作用に関係することがわかった。TNF-α で傷害を受ける細胞株に対し、有機溶媒との接触過程を含む従来法で調製した PLGA マイクロ粒子から放出された Mb を用いると、傷害を防ぐことができなかったのに対し、本方法で調製した PLGA マイクロ粒子から放出した Mb を用いると TNF-α による細胞傷害が顕著に減少した。以上より、本方法の多孔性 PLGA マイクロ粒子はバイオ医薬品を徐放する DDS として有用であると考えられる。

調製時に用いる溶媒が非晶質 cyclosporine A の分子状態に及ぼす影響

発表者氏名　内田　みず穂

所属・学年　千葉大学　6 年

共同発表者氏名・所属　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

【目的】環状ペプチドである cyclosporine A (CyA)は、溶媒に依存して溶解状態におけるコンフォメーションが変化することが知られている。そのため、溶媒蒸発法や凍結乾燥等を用いて溶解状態から乾燥処理により非晶質 CyA を調製する場合では、乾燥前の溶媒により非晶質 CyA の分子状態が変化する可能性がある。本研究では、非晶質 CyA 調製時に用いる溶媒の種類を変えて、各種非晶質 CyA を調製し、その分子状態を評価した。

【実験】溶媒としてメタノールを用いた溶媒蒸発法により、evaporated CyA (EVP CyA)を調製した。また、溶媒として水を用いた凍結乾燥法により、freeze-dried CyA (FD CyA)を調製した。

【結果・考察】温度変調示差走査熱量（MDSC）測定によりガラス転移温度（T_g）を評価した結果、EVP CyA は 124.3 ºC であったのに対して、FD CyA は 85.9 ºC であり 40 ºC 近く T_g が異なった。熱重量測定(TG)測定の結果、EVP CyA 及び FD CyA 中の残留溶媒はいずれも数%程度と少なく、T_g の違いは両試料の残留溶媒の影響ではなく、CyA 分子状態の違いを反映したものと考えられた。^{13}C 固体 NMR 測定の結果、FD CyA のスペクトルでは、EVP CyA のスペクトルでは認められなかった新規ピークが観察され、CyA の 1 位のアミノ酸残基(MeBmt)における α 炭素周辺の電子環境が変化したことが示された。過去の報告において、メタノール及び水中に溶解した CyA のコンフォメーションが異なることが示されており、乾燥前の液中構造の違いが乾燥処理後の非晶質 CyA のコンフォメーションの変化に寄与していることが示唆された。

エマルション製剤における過飽和溶解 fenofibrate の相分離挙動評価

発表者氏名　　江寺　理紗

所属・学年　　千葉大学薬学部　6 年

共同発表者氏名・所属　　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

【目的】難水溶性薬物の経口吸収性改善を目的として過飽和形成型のエマルション製剤が近年検討されている。一方、過飽和溶解した薬物は非晶質溶解度以上の濃度において薬物が水相から液-液相分離を起こし、薬物濃縮相を形成する。本研究では、エマルション構成成分が薬物の相分離挙動に及ぼす影響について評価を行った。

【実験】Labrafac PG(PG)及び Labrafil M1944CS(M1944)の 2 種類の oil について、fenofibrate(FFB)封入エマルションを調製し、^{1}H NMR 及び cryo-TEM により評価した。

【結果・考察】FFB が過飽和溶解した PG エマルションの NMR スペクトルにおいて、エマルション液滴に可溶化された FFB 及び FFB 濃縮相由来のピークが観測され、エマルション液滴及び FFB 濃縮相の共存が示唆された。また、PG 濃度の増加に伴う FFB 濃縮相ピークの低磁場シフトが認められ、これは FFB 濃縮相への PG 分子の分配によるものと考察した。Cryo-TEM 画像においては、PG 濃度の増加に伴い FFB 濃縮相のサイズが小さくなることが示唆された。FFB が過飽和溶解した M1944 エマルションの NMR スペクトルにおいては、M1944 濃度が低い場合にはエマルション液滴に可溶化された FFB 及び FFB 濃縮相由来のピークが認められた。しかし、M1944 濃度が高い場合では FFB 濃縮相に由来するピークが認められず、ほとんどの FFB 分子がエマルション液滴中に可溶化されたと考察した。また、M1944 濃度に関わらず FFB 濃縮相ピークのケミカルシフトは一定であり、M1944 分子は FFB 濃縮相へ分配しないことが示唆された。以上の結果より、エマルション中の oil 成分に依存して FFB の相分離挙動が変化することが示された。

戦略的大腸送達を指向した beclomethasone dipropionate-loaded microsphere の開発

発表者氏名　木原　翼

所属・学年　静岡県立大学大学院 2 年

共同発表者氏名・所属　林勇寿[1]，山田幸平[1]，内田淳[1,2]，河田圭司[2]，佐藤秀行[1]，尾上誠良[1]
[1]静岡県大院薬，[2]山梨大学附属病院薬剤部

【目的】大腸炎治療薬の beclomethasone dipropionate (BDP) は難水溶性であり，効果的な薬物治療のためには溶解性改善が必須である．しかし，上部消化管での溶出とそれに伴う吸収は BDP の大腸到達率低下に繋がるため大腸局所的な薬物溶出が望まれる．本研究では BDP の戦略的大腸送達を目的に BDP-loaded microsphere (MS/BDP) を開発した．【方法】BDP および Eudragit® S 100 を *n*-butanol に溶解させてエマルション溶媒拡散法により MS/BDP を調製し，各種物性およびラットへ経口投与 (5 mg-BDP/kg) した際の体内動態を精査した．Trinitrobenzenesulfonic acid 誘発大腸炎モデルラットに MS/BDP を反復経口投与 (50 μg-BDP/kg/day, 3 days) した際の組織保護作用を評価した．【結果・考察】X 線結晶構造解析より，MS/BDP 中の BDP は大部分が非晶質状態で存在することを認めた．溶出試験第 1 および 2 液において MS/BDP 中の BDP はほとんど溶出せず，pH7.4 液中では BDP 原薬と比し MS/BDP は顕著な溶出挙動の改善を示した．ラットへ経口投与された BDP 溶液は速やかに吸収および代謝された一方，MS/BDP 投与群における BDP とその代謝物の全身曝露は極めて限定的であった．大腸炎モデルラットにおける結腸組織中 myeloperoxidase (MPO) activity の上昇は原薬および溶液反復投与群と比し MS/BDP 反復投与群において有意に抑制され ($P<0.01$)，MPO activity は健常群と MS/BDP 反復投与群でおよそ同値であった．これは溶液投与群と比し MS/BDP 投与群で上部消化管における BDP の溶出とそれに伴う吸収が抑制され，大腸への BDP 到達率が向上したためと推察する．以上より，MS/BDP は経口大腸炎治療を念頭に置いた BDP の戦略的大腸送達に有用であろう．

プローブ型ラマン分光器を用いたリポソームの調製工程における薬物リアルタイム定量

発表者氏名　佐藤　匠

所属・学年　明治薬科大学　博士課程前期 1 年

共同発表者氏名・所属　藤井　美佳[1]，久田　浩史[1]，井上　元基[1]，小出　達夫[2]，深水　啓朗[1]
[1]明治薬科大学，[2]国立医薬品食品衛生研究所

【目的】リポソーム製剤の品質管理において，調製過程をリアルタイムで評価する手法は確立されていない．本研究では，リポソーム製剤の品質評価項目のうち，有効成分の薬物封入率および放出性についてラマン分光法でリアルタイムモニタリングを行い，品質評価手法としての有用性を検討した．【方法】封入薬物としてシプロフロキサシン塩酸塩（CPFX）を用いて，薄膜法およびリモートローディング法によりリポソーム（それぞれ TFL および RLL）を調製した．プローブ型ラマン分光器（All-In-One, MarqMetrix 社製）により，透析膜内において各リポソームに未封入の薬物を除去する過程，ならびに RLL から薬物が放出される過程におけるラマンスペクトルを取得した．透析膜外の放出液については経時的に採取を行い，UV 測定により吸光度を測定した．ラマンスペクトルからは部分最小二乗法（PLS）を用いて検量モデルを作成し，未封入薬物の除去率および薬物放出率を算出した．【結果及び考察】未封入の薬物を除去する過程で取得した TFL のラマンスペクトルにおいて CPFX に由来する 1390 cm^{-1} の顕著なピーク強度減少が経時的に観測されたのに対し，RLL では僅かな減少しか観測されなかったことから，調製法による薬物封入率の違いをリアルタイムで評価できると考えられた．また，RLL からの薬物放出過程においては，1390 cm^{-1} のピーク強度が顕著に減少したことから，薬物放出をモニタリングできることが示された．また，PLS を用いた定量では，両過程において UV 測定と同程度の結果を示したことから，予測性能が十分なレベルにあることが示された．以上より，ラマン分光法のプローブ測定と PLS 解析を組み合わせることで，薬物の封入率および放出率のリアルタイム定量が可能であった．

Fenofibrate Nanosuspension の製造と眼科薬領域への展開：点眼による網膜疾患治療

発表者氏名　出口　粧央里

所属・学年　近畿大学　博士課程 3 年

共同発表者氏名・所属　後藤 涼花 [1]，大竹 裕子 [1]，花栗 潤哉 [2]，横田 陽匡 [2]，山上 聡 [2]，長岡 泰司 [2]，長井 紀章 [1]
[1] 近畿大学薬学部，[2] 日本大学医学部

【目的】フィブラートは、内服により網膜血管新生抑制効果を有することが知られているが、スタチンとの併用による副作用のため、実臨床では眼疾患治療として使用できない。このため点眼による薬物網膜移行が達成できれば臨床において非常に有用な効果を発揮するものと考えられる。そこで今回、フェノフィブラート（FEN）ナノ結晶を基盤とした新規点眼製剤（FEN-NPs）を調製するとともに、後眼部への薬物送達能について評価した。

【方法】薬物ナノ結晶化には湿式ビーズミル法を用いた。FEN-NPs 点眼後の網膜移行性評価には糖尿病モデル db/db マウスを用い、点眼 1 時間後に網膜を摘出した。また、雄性日本白色種ウサギに FEN-NPs を 1 日 1 回 1 週間連続点眼し、各眼組織中の薬物量を HPLC にて測定した。さらに、生後 8 週齢から 14 週齢 db/db マウスに対し 1 日 2 回 FEN-NPs 点眼した際の、網膜血流及び網膜電図（ERG）を測定することで網膜神経機能を評価した。

【結果・考察】本法により粒子径 50-200 nm の FEN-NPs が得られた。これら FEN-NPs をマウスに点眼したところ、局所的な薬物網膜移行が認められた。点眼 1 時間後に最も高値を示し、その際網膜においても薬物滞留が認められた。また、FEN-NPs を点眼することで病態モデルの血流障害及び ERG 異常が有意に改善された。さらに、FEN-NPs は、VEGF と GFAP の発現の活性化を抑制し、AQP4 の発現と PPAR のリン酸化を増加させたことから、FEN-NPs が PPAR のリン酸化を介して網膜グリア機能障害を予防していることが示唆された。以上、本技術は、点眼により網膜への十分量な薬物送達及び治療を可能とするものであり、眼科領域の製剤開発において有用な知見である。

クリック反応を利用した細胞膜への VHH 修飾

発表者氏名　富田　一德

所属・学年　京都大学　6 年

共同発表者氏名・所属　樋口ゆり子、市川雄大、山下富義
京都大学

細胞治療や細胞工学において、細胞膜に低分子抗体を導入して特定の細胞との細胞間接着を増強することは、細胞の配置固定や体内動態制御に有効である。低分子抗体を細胞膜に化学修飾する場合、抗原結合能を有効に利用するために配向性を揃えて結合する必要がある。本研究の目的は、アジド基を有する非天然アミノ酸の挿入により低分子抗体（VHH）を部位特異的に細胞膜に修飾することである。まず、蛍光タンパク質 mCherry に対する VHH の抗原結合サイトから離れた箇所である C 末端にアジドフェニルアラニン(Az)を導入した。大腸菌で VHH を発現させ精製した。GST-tag を介して mCherry をレジンに結合し VHH を添加した後、未結合画分およびグルタチオンの添加により得られた結合画分をそれぞれ SDS-PAGE で分析した。結合画分に mCherry および VHH のバンドが認められたが、未結合画分にはバンドは認められなかった。これにより VHH の mCherry への結合を確認した。次に、HeLa 細胞に Ac_4ManNAl を含有する培地中で 48 時間培養した後、細胞に Az-Texas Red を添加して反応し未反応の Az-Texas Red を除去して蛍光顕微鏡で確認した。Ac_4ManNAl を未処置の HeLa 細胞には蛍光シグナルが認められなかったが、処置した細胞では蛍光シグナルが認められ、細胞膜上のアルキニル基の表出を確認した。アルキニル基を表出させた細胞を PBS に分散し、VHH(Az)を加えて転倒混和し 2 時間反応させた。その溶液に mCherry を加えさらに 1 時間反応させた後蛍光観察すると、VHH(Az)非添加の場合は蛍光シグナルが観察されないが、添加した細胞ではシグナルが観察された。以上、非天然アミノ酸を介してクリック反応により VHH を細胞表面に修飾できた。

2 液混合型スプレーノズルを用いた シロスタゾール Cocrystal ナノコンポジット粒子の調製

発表者氏名　西山 侑

所属・学年　名古屋市立大学　薬学部　4 年

共同発表者氏名・所属　廣間　彩花[1], 小川　昂輝[1], 田上　辰秋[1], 深水　啓朗[2], 尾関　哲也[1]
（[1]名古屋市立大学　大学院薬学研究科, [2]明治薬科大学 分子製剤学研究室）

近年創出されている候補化合物の約 7 割が難水溶性であり、医薬品開発では、溶出性・消化管吸収性を改善することが重要な課題となっている。これまでに原薬の微細化技術、固体分散体技術、そして共結晶（Cocrystal）など様々な製剤技術が研究されてきた。我々の研究グループは、スプレードライヤーを用いた粉体製剤に関する研究を幅広く行っており、難水溶性薬物のナノ化に関する特殊なスプレードライ技術として、2 液混合型スプレーノズルを用いた薬物ナノ粒子含有マイクロ粒子（通称：ナノコンポジット粒子）をワンステップで作製できる技術や、抗血小板薬シロスタゾールの Cocrystal に着目し、スプレードライ法が Cocrystal 形成に与える影響について検討を行ってきた。本研究では、上記の研究を発展させ、2 液混合型スプレーノズルを用いてシロスタゾール Cocrystal ナノ粒子を含むナノコンポジット粒子の調製を行った。側管にはシロスタゾールと 4-ヒドロキシ安息香酸をアセトン・メタノール混液に溶解した有機溶媒溶液を送液し、主管には HPMC を水に溶解したものを送液したのち、2 液混合スプレーノズル内で混合することで粒子を得た。スプレードライ温度は 140℃に設定し、側管と主管の溶液濃度の比率を変化させることによる影響を検討した。また、得られた粒子を水に溶解・分散し、動的光散乱法により形成されたシロスタゾール Cocrystal ナノ粒子の粒子径を調製した。条件を検討した結果、スプレードライ条件を検討することにより、ナノ粒子を得ることに成功した。今後は、スプレードライ条件が製剤の物理的性質に与える影響を調査していく予定である。

イオン間相互作用を介した非晶質複合体の薬物溶解度と膜透過性の関係性評価

発表者氏名　畑中　友太

所属・学年　大阪医科薬科大学大学院　博士課程 3 年

共同発表者氏名・所属　内山　博雅[1], 門田　和紀[1], 戸塚　裕一[1]
[1]大阪医科薬科大学大学院

[目的]シクロデキストリンやミセル形成による可溶化は薬物の溶解性を改善可能な一方、膜透過性を低下させるケースもあり、膜透過性への影響を考慮した製剤設計が求められる。非晶質複合体化技術は、化合物間の分子間相互作用を利用して両化合物を非晶質化することで溶解性改善が可能になるが、溶解後の膜透過性に関する報告は少ない。本研究では、イオン間相互作用に基づいた Telmisartan (TEL)と Amlodipine (AML)間での非晶質複合体形成が化合物の膜透過性に及ぼす影響について検討した。

[方法] TEL-AML の非晶質複合体製剤は乾式粉砕法により調製した。水中での分子複合体の存在を評価するために、オクタノール/リン酸緩衝液分配係数を算出した。並行人工膜透過性試験により、非晶質複合体からの各薬物の溶解度と膜透過性の相関を評価した。また、μFlux システムを用いて生体内を模擬した条件で溶解性/膜透過性を評価した。

[結果] TEL 及び AML の分配係数は、原末に比べて非晶質複合体では増大し、水中でも固体状態で形成される非晶質複合体が維持されていることが示唆された。非晶質複合体製剤では、添加量の増大にともない両薬物の溶出量および膜透過量は増大したが、原末と比較して膜透過係数は低下した。実際の臨床投与量を考慮した μFlux システムによる溶解性/膜透過性の評価では、原末に比べ TEL の溶解度および膜透過量は増大したが、AML の溶解性/膜透過性はほとんど変化しなかった。以上から、TEL-AML 間の非晶質複合体形成は、濃度に依存して各薬物の膜透過性に影響するものの、臨床投与量では膜透過性にほとんど影響せず、TEL の膜透過量増大に有効であることが明らかとなった。

アクリル系ポリマーを用いたプロプラノロール塩酸塩貼付剤の開発

発表者氏名　原口　七海

所属・学年　明治薬科大学　修士 1 年

原口　七海[1]，浦松　俊治[2]，岡本　憲明[2]，藤井　美佳[1]，深水　啓朗[1]
[1]明治薬科大学，[2]大同化成工業

【目的】乳児血管腫の治療にはβ遮断薬であるプロプラノロール塩酸塩（PR-Cl）の経口製剤が第一選択とされているが，全身曝露による副作用が懸念されている．一方，貼付剤は薬物の滞留性を最大化し局所的な治療を行うことが可能である．本研究では，基剤にアクリル系ポリマーを用いた PR-Cl 含有テープ剤（PRtp）の開発について検討した．また．院内製剤として臨床で用いられている PR-Cl 含有クリーム（PRcrm)と比較した．

【方法】官能基・分子量が異なる 5 種のアクリル系ポリマーを基剤として 2w/w% PRtp を調製し，薬物放出試験および in vitro 皮膚透過試験で評価した．また，ポリマー中における PR-Cl の結晶状態を偏光顕微鏡で，ポリマーの分子状態を示差走査熱量測定（DSC）で評価した．

【結果・考察】各 PRtp における薬物放出試験において，ピロリドン骨格を有するアクリルポリマー（AV1）を用いた PRtp は，他と比較して 3～5 倍程度，高い放出性を示した．また，in vitro 皮膚透過試験においても 2～3 倍の優れた透過性が認められ，PRcrm と比較しても高い値を示した．AV1 を用いた PRtp について，偏光顕微鏡を用いて経時観察を行ったところ，21 日後においても PR-Cl を含む粘着ポリマー層中に析出物は観察されなかった．また，DSC 測定においては AV1 に PR-Cl を含有させることで，ガラス転移温度が約 5℃上昇したことから，両成分間における相互作用の形成が示唆された．これらの結果から，PR-Cl－AV1 分子間においては両者の親和性が向上し，薬物分子の適度な溶解性，ひいては分子運動性が保持されることから，皮膚透過性が向上したものと推察された．

リポソームの物性・形態に及ぼすマイクロ流体デバイス調製条件および組成の影響

発表者氏名　真野　結奈

所属・学年　静岡県立大学薬学部　創剤科学分野　5 年

共同発表者氏名・所属　金沢貴憲[1]，尾熊貴之[1]，照喜名孝之[1]，東顕二郎[2]，近藤啓[1]
[1]静岡県大薬, [2]千葉大院薬

【目的】マイクロ流体デバイス（MF）法によるナノ粒子調製は，流速や脂質の種類・組成が物性に影響を及ぼすことが報告されているものの，これら情報は体系的に整理されていないのが現状である。本研究では，組成の異なる 2 種のリポソームを用いて，それらの物性や形態に及ぼす調製条件や組成の影響について検討した。

【方法】実験計画法を用いて，2 種のリポソーム（DOPC・DOPC/Cholesterol）における粒子径と多分散指数（PDI）に影響を与える調製条件因子の探索を行った。MF には，混合効率の高いバッフル構造を配置した iLiNP を用いた。リポソームは，脂質溶液と PBS を異なる総流速，流速比で送液後，PBS で透析することにより調製した。粒子径と PDI は動的光散乱法により測定した。また，各リポソームの分散均一性と形態を Cryo-TEM により観察評価した。

【結果・考察】実験計画法により，DOPC と DOPC/Cholesterol では，濃度の影響は小さく，DOPC では総流速と流速比が粒子径に有意に影響し，DOPC/Cholesterol では総流速が粒子径と PDI の両方に有意に影響することが示唆された。次に，Cryo-TEM 観察の結果，各リポソームの形態や均一性は，組成および総流速によって異なった。DOPC では，総流速 250 μL/min では，多層膜化した粒子像が観察され不均一であったのに対し，総流速 2000 μL/min では，均一に分散した一枚膜の粒子像が観察された。一方，DOPC/Cholesterol では，総流速 250 μL/min に比べ，総流速 2000 μL/min で調製した粒子において，不定形かつ不均一な粒子像が観察された。よって，MF 法によるリポソーム調製において，流速および脂質組成は，物性制御および分散均一性に重要な因子であることが示された。

難溶性薬物の溶解性改善を目的とした エレクトロスピニング法による PVA ナノファイバーの設計

発表者氏名　三木　彩楓

所属・学年　岐阜薬科大学 製剤学研究室・6 年

共同発表者氏名・所属　小林文香[1]，森岡俊文[1]，山添絵理子[2]，伊藤貴章[2]，吉村延能[1]，田原耕平[2,3]
[1]三菱ケミカル株式会社，[2]岐阜薬科大学 製剤学研究室，[3]岐阜薬科大学 ナノファイバー創剤学寄附講座

【目的】エレクトロスピニング (ES) 法は針状ノズル内の高分子溶液に高電圧を加えることによりナノファイバーを形成する技術である。常温処理の ES 法は医薬品製造に有利であり、比表面積が大きいナノファイバー中に薬物を分散させることで医薬品の溶解性改善が期待できる。本研究では、有機溶媒に溶解した薬物溶液とポリビニルアルコール（PVA）水溶液からなる O/W エマルションを ES 法の原料として用いることで、固体分散体として機能し得る難溶性薬物含有 PVA ナノファイバーを調製することを試みた。【方法】難水溶性モデル薬物としてプロブコールを用い、基剤として PVA を、添加剤としてフュームドシリカを使用した。酢酸エチルに溶解した薬物溶液と PVA 水溶液を撹拌混合することで微細な O/W エマルションを調製し、ES により薬物含有 PVA ナノファイバーを調製した。走査型電子顕微鏡によるナノファイバーの形状観察、粉末 X 線回折測定 (PXRD)、示差走査熱量測定 (DSC) による薬物の結晶性評価を行った。溶出試験により PVA ナノファイバーからの薬物溶解性を評価した。【結果・考察】エマルション ES 法により直径が 300 - 600 nm の薬物含有 PVA ナノファイバーを調製することに成功した。PXRD 及び DSC の結果から、ナノファイバー中に存在する薬物は非晶質状態であることが明らかとなり、溶出試験の結果からモデル薬物の溶解性改善効果が確認された。フュームドシリカを添加したナノファイバーは、未添加群と比較して、薬物溶出速度の向上が確認された。以上より、エマルション ES 法により調製した PVA ナノファイバーは難溶性薬物の固体分散体として機能しうることが示唆され、製剤設計に応用できるものと考えられた。

連続式球形晶析法によるアルテミシニン粒子設計に関する研究

発表者氏名　宮澤　奈央

所属・学年　岐阜薬科大学　薬学部　6 年

共同発表者・所属
山添絵理子、伊藤貴章、田原耕平（岐阜薬科大学　製剤学研究室）

【目的】医薬品合成から製剤化にいたるまでには、多くの工程が必要であり、各工程の最適化が求められる。当研究室では医薬品製造を効率化するために、分離精製を目的とした晶析工程に着目し、晶析中に薬物結晶の造粒が可能な球形晶析法（SC）の研究を行ってきた。アルテミシニン（ART）はハンドリングの悪さから、製剤化には複数の工程が必要であり、効率化が求められる。そこで本研究では、ART の効率的な生産を目指し、ART における SC の確立を試みた。さらに、SC は通常の晶析と比較し複雑な機構であるため、スケールアップが困難であり、多くの溶媒や添加剤を必要とする欠点がある。そのため実生産を考慮し、スケールアップ検討を回避できる連続プロセス化を試みた。【方法】まずバッチ条件にて、ART 球形晶析の溶媒、添加剤等の最適化を行った。ART 球形顆粒は、ART 溶液を貧溶媒に撹拌下、添加することにより調製した。連続プロセス化においては、完全混合槽型連続晶析装置（MSMPR）を使用した。バッチ条件で最適化した処方を踏まえ、貧溶媒、良溶媒の送液速度を変化させることにより球形顆粒を連続的に調製可能な条件の確立を試みた。連続 SC の PAT として、収束ビーム反射測定法（FBRM）とダイナミック粒子画像解析装置（PVM）によるリアルタイムモニタリングを行った。【結果】バッチ検討の結果、良溶媒に酢酸エチルとジメチルスルホキシドの混合液、良溶媒への添加剤にメタクリル酸コポリマーS、貧溶媒にポリビニルアルコール水溶液を用いることで、均一な ART 球形顆粒が調製可能であった。そして、バッチ検討で最適化した晶析条件に基づき、連続式 SC を行い最適化した結果、均一な球形顆粒を連続的に調製可能であることを明らかにした。

デカン酸/アルギニン系超分子ヒドロゲルの経皮吸収製剤への応用

望月　隆一郎

日本大学薬学部　大学院　薬学研究科　薬学専攻　博士課程 2 年

田口　博之[1]、大森　春采[1]、伊勢　健一郎[1]、福本　尚之[1]、左京　玲夏[1]、橋崎　要[1]、藤井　まき子[1]
[1]日本大学薬学部

【目的】近年、界面活性剤を代表とする両親媒性物質が水中で分子間相互作用により分子集合体を形成することでできる超分子ヒドロゲルが注目されている。当研究室ではデカン酸(C10)、アルギニン(Arg)、水を撹拌混合することで超分子ヒドロゲル(C10/Arg ヒドロゲル)が容易に調製できることを見出した。インドメタシン(IM)、ヒドロコルチゾン(HC)、蛍光標識デキストラン(FD4)を配合した C10/Arg ヒドロゲルを皮膚に適用すると低分子から中分子薬物の皮膚透過を促進することが明らかになったので報告する。

【方法】C10/Arg ヒドロゲルは、Arg を水に溶解し、C10 を加えて均一に混合した後、薬物を加えて調製した。なお、ヒドロゲルの pH は 7 に調整した。小角 X 線散乱測定、偏光顕微鏡観察およびレオロジー測定によりヒドロゲルの物性を調べた。皮膚透過はヘアレスマウスまたはユカタンミニブタの皮膚を用いた。

【結果・考察】C10/Arg ヒドロゲルは、C10 12%以上かつ Arg 9%未満でラメラ構造を有する透明なヒドロゲルが得られた。レオロジー特性は、弾性が粘性よりも優位で、粘弾性固体としてふるまうことが示された。IM、HC の Flux は、水懸濁液と比べて最大 15 倍の向上がみられた。FD4 の皮膚移行量は、約 18 倍に増大した。これらは C10 の吸収促進効果によるものと考えられる。また、Arg の濃度を増やすと IM の Flux は低下したが、HC の Flux は変化しなかった。Arg と酸性薬物間に生じる酸-塩基相互作用によると考えられる。したがって C10/Arg ヒドロゲルは、経皮吸収型製剤の基剤として期待できる。

公益社団法人日本薬剤学会　第 47 回製剤･創剤セミナー
製剤技術 Q＆A コーナー
出展社リスト

旭化成株式会社

株式会社イーストコア

岡田精工株式会社

株式会社キッツマイクロフィルター

信越化学工業株式会社

スペラファーマ株式会社

株式会社ダイセル

DFE ファーマ株式会社

株式会社テックアナリシス

株式会社日本サイエンスコア

日本曹達株式会社

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社

株式会社パウレック

株式会社樋口商会

フロイント産業株式会社

50 音順

公益社団法人日本薬剤学会　第 47 回製剤・創剤セミナー実行委員会

社名	旭化成株式会社	業種	製剤素材
連絡先	住所: 〒100-0006 東京都千代田区有楽町 1-1-2　日比谷三井タワー Phone: 03-6699-3361　Email: ceolus_1@om.asahi-kasei.co.jp Fax: 03-6699-3467　URL: www.ceolus.com		Q&A 担当者名（所属）: 田中正信(セオラス第一営業部) 藤澤裕貴(セオラス技術開発部)
Q&A 対象製品・技術	セオラスは、そのユニークな特性と卓越した品質により、医薬品添加剤用途に幅広く使用されている結晶セルロースです。粉体として使用される UF・KG・OD・PH グレードと、コロイダル分散体として使用される RC グレードがあります。特に UF・KG・OD グレードは、旭化成独自の粒子設計技術で開発した高機能結晶セルロースです。 ・UF グレード： 特徴：粒子を丸くし、更に内部に空隙を多く持たせ、粒子内部の塑性変形性を高めています。 機能：流動性、成形性 ・KG グレード： 特徴：粒子の繊維長を長くすることで、粒子同士の絡み合いによる塑性変形を促進しています。 機能：高成形性、錠剤小型化（少量添加でも成形可能)、耐摩損性 ・OD グレード： 特徴：微粉化することで比表面積を拡大し、また一次粒子率を高め、適度な吸水性を有しています。 機能：良好な服用感（OD 錠に最適)、最も高い成形性（弊社 MCC グレード中）		
その他製品等	旭化成では、上記 Q&A 対象製品以外にも、以下のような添加剤を取り揃えております。 ・セルフィア：フィルムコーティング型の徐放性製剤あるいは苦味マスキング製剤などの核粒子として開発した結晶セルロース 100%の球形核粒子。 ・PCS：コーンスターチの外郭構造を保持し、物理的に変性された加工デンプン。主に崩壊剤として利用。 ・キッコレート：カルメロースナトリウムを内部架橋した水不溶性の崩壊剤。		

社名	株式会社イーストコア	業種	測定機器
連絡先	住所: 〒108-0074 東京都港区高輪 4-20-10 Phone: 03-3444-9828　Email: mtojo@eastcore.jp Fax: 03-3441-2639　URL: www.eastcore.jp		Q&A 担当者名（所属）: 開発部　東城守夫
Q&A 対象製品・技術	1. フリーズドライ顕微鏡システム FD301 シリーズ サンプルの凍結から乾燥までの全工程を微量サンプルにより短時間で行うことができ顕微鏡下で撮影した画像記録と冷却温度、吸引圧力データから崩壊温度や溶解温度を究明し最適な凍結乾燥工程の確立に貢献します。 2. 水蒸気吸着測定装置 E シリーズ 粉体薬剤やフィルムなどの一定の水蒸気環境下における水蒸気の収脱着を僅か数ミリグラムのサンプルでも高精度な相対湿度調整により吸着等温線などの測定ができます。 3. 温度湿度コントロール顕微鏡ステージ EH10 シリーズ 微小環境の温度湿度を制御し　顕微鏡下の画像記録、FTIR、Raman 分光に接続できる顕微鏡ステージです。サンプルの溶解、水和物の観察、測定など　一般の顕微鏡マウントに　接続が可能です。		
その他製品等	**小型造粒装置** 粉体の顆粒化は製薬工業において不可欠な工程です。 小型造粒装置は薬剤の開発段階において使用するために開発された　微量造粒装置で攪拌および乾燥までを行うことのできる装置です。		

社名	岡田精工株式会社	業種	製剤機械
連絡先	住所: 〒〒157-0062　東京都世田谷区南烏 4-27-8 Phone: 03-3308-1217　Email: yukawa@okadaseiko.co.jp Fax: 03-3326-9678　URL: http://www.okadaseiko.co.jp/	Q&A 担当者名（所属）: 湯川　十三	
Q&A 対象製品・技術	【新型ロードセル式錠剤硬度計 PC-30RW】 「PC-30RW」は従来のロードセル式錠剤硬度計「DC-50」をフルモデルチェンジし、操作性を大幅に向上させた、新しいタイプのポータブル式の錠剤硬度計です。 又、手軽さを追求した「PC-30」の長所も引き継いでおり、小型でありながら、高い機能性を持っています。 統計値も含めた測定データは本体内メモリに保存される他、プリントアウト、PC へのデータ収録等が可能となっています。 【新型微量粉体特性化装置 MPC-200】 新型微量粉体特性化装置「MPC-200」は、従来の「MPC-100」を改良し、機能はそのままで、より操作性が向上しました。 MPC-200 は 1 台のみで、圧縮試験、抜圧力試験、応力緩和試験を行う事が出来る他、成形体の破壊硬度を測定出来る「破壊試験モード」も搭載しております。 必要な粉体量も数十 mg と、大型打錠機で行う試験の数十分の 1 の量で、粉体の圧縮性を把握する事が可能な画期的な装置となっています。		
その他製品等	圧縮成形性測定装置（ニュータブフレックス）、打錠プロセス解析装置（タブオール）、錠剤重量・厚み・硬度複合測定機（WTH-30）、口腔内崩壊錠試験機（トリコープテスタ）、ロードセル式錠剤硬度計（PC-30）、 破砕型造粒整粒機（ニュースピードミル）、高速混合混練造粒機（ニュースピードニーダー）　他		

社名	株式会社キッツマイクロフィルター	業種	測定機器
連絡先	住所: 〒103-0027　東京都中央区日本橋 3-10-5　オンワードパークビルディング 8F Phone: 03-6262-1929　Email: y-shoda@kitzmf.com Fax: 03-6262-1960　URL: https://www.kitzmf.com	Q&A 担当者名（所属）: 正田　賢正（営業部） 井上　博（営業部）	
Q&A 対象製品・技術	□Q&A 対象製品 中空糸膜式湿度制御装置 □製品概要と特長 中空糸膜式湿度制御装置は、グローブボックス内や各種分析時の測定空間など局所空間の湿度制御が可能な装置。圧縮空気を装置に接続するだけで、相対湿度 5～80%まで広範な湿度設定が可能であり、環境試験や測定環境の安定化など様々な分野・用途で採用実績がある。 対象空間の容積が 5～10L 程度であれば、10min 程度で設定の湿度に制御可能である。		
その他製品等	□近未来型環境モニタリングシステム、ワイヤレス対応（温度、湿度、CO2、微差圧） □凍結乾燥機、オートクレーブ対応、リアルタイム温度ロガー □オートクレーブ滅菌受託		

社名	信越化学工業株式会社	業種	製剤素材
連絡先	住所: 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1-4-1 丸の内永楽ビルディング Phone: 03-6812-2441 Email: ishimaru@shinetsu.jp Fax: 03-6812-2443 URL: https://www.metolose.jp		Q&A 担当者名(所属): 伊藤 有一（セルロース部） 石丸 光男（ｾﾙﾛｰｽﾃｸﾆｶﾙｻﾎﾟｰﾄｾﾝﾀｰ）
Q&A 対象製品・技術	◇ セルロース製品を用いた固体分散体の製剤技術 固体分散体は難水溶性薬物の溶解性を改善する技術の一つです。本展示では、固体分散体の代表的な製法であるスプレードライ法に着目した製剤設計技術、及び当社所有のスプレードライヤーによる固体分散体の試作サポートについてご紹介致します。 1. 乾式造粒法（Shin-Etsu AQOAT®, L-HPC®） 乾式造粒は水に不安定な固体分散体を無溶媒で造粒できる為、製剤化工程で汎用される技術の一つです。乾式造粒時に崩壊剤として L-HPC®を添加することによって、打錠後も成形性及び崩壊性に優れる製剤を作製できます。 2. 直打法（Shin-Etsu AQOAT®, L-HPC®） スプレードライ品は流動性に乏しい為、直打法の適用は困難とされますが、スプレードライ工程から固体分散体を適切に作り込むことによって、直打法に耐え得る流動性を付与することができます。 3. パイロット試作サポート（Shin-Etsu AQOAT®, TC-5®, HPMCP®） パイロットスケールのスプレードライヤー（non-GMP）による固体分散体の試作を御受け致します。試作は当社の受入基準を満たす高薬理活性化合物についても承ります。詳細はついては、お気軽にお問合せ下さい。		
その他製品等	・METOLOSE®SR（ヒプロメロース 2208） ：マトリックス型徐放用基剤 ・SmartEx® ：直打用コプロセス型賦形剤 （D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール（完全けん化物）造粒物）		

社名	スペラファーマ株式会社	業種	CMC 研究開発受託
連絡先	住所: 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 17 番 85 号 Phone: 080-4382-7798 Email: yasuhiro.shintani@spera-pharma.co.jp Fax: URL: https://www.spera-pharma.co.jp/		Q&A 担当者名（所属）: 新谷靖弘(CDMO 営業本部)
Q&A 対象製品・技術	■スペラファーマのサービス 経験豊富な CMC エキスパートが、開発初期から申請に至るまで、CMC 関連業務に関するすべての要望にお応えします。 ・原薬の初期合成法検討から各開発段階に応じた品質での原薬製造 ・製剤設計・包装設計から規格に合った治験薬 GMP 製造 ・開発初期から申請までの開発段階に応じた各種分析試験法設定と品質評価 ・高い品質管理能力と当局査察への対応 ・海外開発・申請業務への対応 ・業務提携先ネットワークを構築・管理し、one-stop を実現するプロジェクトマネジメント ■スペラファーマの製剤開発サービス例 ・開発段階に応じて、お客様のニーズを満足する製剤を提案します。 ・スピード重視、コスト重視、リスク低減重視など、開発品の開発フェーズおよびお客様のご要望に応じた提案を行っております。		
その他製品等	2020 年 3 月にアステナグループへ参画。子会社のスペラネクサス株式会社、JITSUBO 株式会社やグループ会社の岩城製薬佐倉工場株式会社と連携することで、商用原薬・製剤の受託製造まで対応することが可能です。 スペラファーマでは、原薬(製薬研究本部)、製剤(製剤技術研究本部)および分析(開発分析研究本部)の 3 つラボが協力・連携しながら、お客様の課題解決の支援を行います。		

社名	株式会社ダイセル	業種	製剤素材
連絡先	住所: 〒108-8230　東京都港区港南 2-18-1 JR 品川イーストビル Phone: 03-6711-8222　Email: daicel-excipients@jp.daicel.com Fax: 03-6711-8228　URL: https://www.daicel.com/	Q&A 担当者名（所属）: 熊本　いづみ(ﾗｲﾌｻｲｴﾝｽ製品営業部) 菅沼　有希子(ﾗｲﾌｻｲｴﾝｽ製品営業部)	
Q&A 対象製品・技術	【OD 錠用コプロセス添加剤のご紹介】 ■GRANFILLER-D（グランフィラーD）　医薬品添加物規格 2018 収載 D－マンニトール、カルメロース、結晶セルロース、クロスポビドンを原料とした直打向け OD 錠用添加剤です。賦形剤と崩壊剤の機能を併せ持ち、成形性と崩壊性を高いバランスで両立する OD 錠が製造できます。API の高含量化、コーティング顆粒なども適用できます。非球形の形状が良好な含量均一性に貢献します。 ■HiSORAD（ハイソラッド） D－マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを原料とした直打向け OD 錠用添加剤です。GRANFILLER-D と同様、高性能な OD 錠の製造に貢献します。HiSORAD の特徴は、成形性の高さです。高含量の難成形性 API を用いた場合においても十分な硬度を発揮し、なおかつ優れた崩壊時間を示します。 ダイセルのコプロセス添加剤は、製剤設計者様の工夫やノウハウが存分に活かされた OD 錠設計の実現を、ゆとりある基本性能で支え、お手伝いします。		
その他製品等	当社は、上記添加剤以外にも、高い分離性能を持った光学分割用カラム、キラル化合物の受託分取サービス、抗体精製用担体「MabXpure™」、薬液を特定の組織内に高速ジェット流で送達する動物実験用無針投与デバイス「アクトランザ™ラボ」など、オリジナル技術をベースとした複数の製品・サービスを提供しております。		

社名	DFE ファーマ株式会社	業種	製剤素材
連絡先	住所: 〒108-0075 東京都港区港南 2-16-2　太陽生命品川ビル 14F Phone: 03-6260-0740　Email: pharma@dfepharma.com Fax: 03-6260-0754　URL: https://dfepharma.com/	Q&A 担当者名（所属）: 李 鑫鵬（営業）	
Q&A 対象製品・技術	乳糖水和物、無水乳糖 Pharmatose®, Lactochem®, SuperTab®, Lactopress® Pharmatose と Lactochem は、篩過・粉砕乳糖（乳糖水和物）で、 SuperTab と Lactopress は、直打用の乳糖製品（乳糖水和物、無水乳糖、無水乳糖ベースのコプロセス品）です。 Pharmacel® 101、102、112、sMCC90 結晶セルロース Pharmacel 101 と 102 は、湿式造粒、乾式造粒、及び直接打錠において結合剤、賦形剤、崩壊剤として汎用されています。Pharmacel 112 は水に不安定な原薬に対する処方設計に役に立ちます。 ケイ酸処理結晶セルロース Pharmacel sMCC90 は、流動性が良好で、粒子の比表面積が大きいため打錠性に優れます。 スーパー崩壊剤 Primojel®、Primellose® 両製品は、錠剤の速やかな崩壊を促進します。 Primojel（デンプングリコール酸ナトリウム）は強力な膨潤により崩壊力を発揮します。 Primellose（クロスカルメロースナトリウム）はウィッキングにより粒子間の結合力を低下させることで崩壊を促します。		
その他製品等	高純度・低エンドトキシンの添加剤: トレハロース（BioHale® Trehalose), スクロース（BioHale® Sucrose） 粉末吸入剤用乳糖キャリアー Respitose®、Lactohale®		

社名	株式会社テックアナリシス	業種	分析機器販売
連絡先	住所: 〒572-0020 大阪府寝屋川市田井西町１８－１０ Phone: 072 380 6245　Email: hisada@tekanalysis.jp Fax: 072 380 6245　URL: http://tekanalysis.jp/		Q&A 担当者名（所属）: 代表取締役 久田浩史
Q&A 対象製品・技術	【当社の特徴】 当社は医薬品原薬の物性、固形製剤の構成粒子の分散状態の評価などの研究開発分野から受入れ試験などの品質管理分野へ利用できるラマン分光法を中心とした振動分光法を使った測定法、解析技術、試験法（分析法）確立をハード、ソフト面から支援する企業です。 【取り扱い製品】 ○Marqmetrix 社製ラマン分光計（製品名：All IN ONE） コンピュータを分光計に内臓するなどした重量約 4kg で持ち運び可能なコンパクトなラマン分光計です．非接触，非破壊の測定を可能にしたラマンプローブには，フロー型，プローブの外径 3mm,6mm そして 12.7mm など測定目的や試料の形状に応じたデザインを取り揃えています．本ラマン装置は，調湿度チャンバー，混合器，造粒器，熱分析，XPRD など製造機や分析装置と組み合わせて利用することが可能です． ○Coherent 社製低波数領域ラマンモジュール 本モジュールと使えば，励起波長付近のラマンシフト（0 cm-1）からのラマンスペクトルを測定することが可能です．原薬の結晶形の評価や晶析反応さらに結晶転移の過程は，低波数領域ラマンスペクトルを用いて評価することが可能になります．		
その他製品等			

社名	株式会社日本サイエンスコア	業種	卸売り
連絡先	住所: 〒650-0046 神戸市中央区港島中町 4-1-1 ポートアイランドビル 2F Phone: 078-593-5880　Email: info-sc@science-core.jp Fax: 078-330-1247　URL: https://science-core.jp/		Q&A 担当者名（所属）: 林　修平 科学機器事業部
Q&A 対象製品・技術	・動的水分吸着測定装置 DVS 動的水蒸気吸着測定装置 DVS は、広い範囲の湿度と温度における吸着・脱着等温線を測定するための装置です。本製品は安定した温度と湿度を提供いたします。また、新しい材料やプロセスの開発に不可欠な試料と水蒸気との相互作用に関する有益な情報を提供いたします。例えば、多くの産業において、原材料の吸水特性は、それらの保管性能、安定性、処理性能および適用性能を決定する際の重要なパラメータとして考えられています。 ・表面エネルギー測定装置 iGC-SEA インバースガスクロマトグラフィー(表面エネルギーアナライザ)、すなわち表面エネルギー測定装置は、15 年以上に渡って、インバースガスクロマトグラフィー（IGC）による Surface Measurement Systems 社のパイオニアであり続けています。 表面エネルギー測定装置 iGC-SEA は、第 2 世代のインバースガスクロマトグラフィー装置です。この装置は、IGC の原則に基づいている世界で唯一の商業用機器です。固有の SMS 注入方式は、比類のない正確さと再現性で広範囲の注入濃度を実現します。		
その他製品等	日本サイエンスコアは、海外サプライヤーとの提携、国内機関との共同により、医薬、ナノテク、次世代エネルギー、新素材などの未来技術に貢献する先進科学機器をお届けしております。　固体表面分析の世界的リーダーである Surface Measurement System 社の製品は水分・有機溶剤吸着、非晶質成分の解析、表面エネルギー、ガラス転移温度、溶解性などの評価に、Biopharma 社、IQ-Mobil 社の製品は凍結乾燥に関わる開発、Vapourtec 社製品はフローケミストリー（マイクロリアクション）技術の応用化に革新的進歩をもたらします。		

社名	日本曹達(株)	業種	製剤素材
連絡先	住所: 〒299-0045　千葉県市原市五井南海岸１２－５４ Phone: －　Email: nissohpc_info@nisso-portal.com Fax: 0436-23-2144　URL: https://www.nissoexcipients.com/hpc-j		Q&A 担当者名（所属）: 岡田佳祐（医薬品普及課） 芹澤里紗（医薬品普及課）
Q&A 対象製品・技術	1. NISSO HPC：高い結合力を発揮する添加剤 ヒドロキシプロピルセルロース NISSO HPC は主に結合剤として使用され、乾式・湿式での使用によらず高い結合力を発揮します。幅広い粘度と 3 つの粒子径を有し、用途や処方によって最適な銘柄の選択が可能です。また、難溶解性薬物の溶解性改善(固体分散体基材への適用など)、連続生産、徐放性製剤、3D プリンターといった技術への適用も可能であり、下記で示す CTAC online より、これらの技術データがダウンロードできます。 2. NISSO HPC-SLC：コーティング基材用の NISSO HPC 新銘柄 コーティング用途向けの新銘柄として NISSO HPC-SLC を 2023 年に上市予定です。既存の NISSO HPC より付着性を低減させており、フィルムコーティングや微粒子レイヤリングに適した銘柄です。NISSO HPC-SLC は柔軟性に優れるため、可塑剤を使用すること無くコーティング基剤としてご使用頂くことができます。 3. NISSO SSF：粒子径の細かな滑沢剤 フマル酸ステアリルナトリウム NISSO SSF は粒径が非常に細かく、かつシャープな粒度分布を有しているため、高い滑沢性を発揮します。分子内に親水基を有しているため、ステアリン酸マグネシウムと比較して、崩壊遅延や溶出遅延の抑制が期待できます。また、NISSO SSF は原薬との相互作用が低いため、幅広い原薬に適用可能です。		
その他製品等	セルローステクニカルアプリケーションセンター(CTAC)：お客様とのコラボレーション施設 弊社では様々な製剤機器や評価機器を有する CTAC を千葉県市原市に開設し、多くのお客様にご活用頂いております。CTAC では立会実験や技術セミナーを実施することが可能です。また、弊社添加剤の使用方法や技術セミナーの動画もご覧頂くことが可能なウェブサイト「CTAC online」も開設しましたので、ぜひご活用ください。　URL: https://www.nissoexcipients.com/hpc-j/ctac/)		

社名	日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社	業種	測定機器
連絡先	住所: 〒343-0816 埼玉県越谷市弥生町 1-4 越谷弥生ビル 2F Phone: 050-3536-1817　Email: sales_marketing@validation.co.jp Fax: 048-964-9930　URL: https://www.validation.co.jp/		Q&A 担当者名（所属）: 清水 裕之（お客様サポート室） 今井 知紘（お客様サポート室）
Q&A 対象製品・技術	＜Technobis 社製品＞ Crystal16, CrystalBreeder, Crystalline 計 3 機種 ・共通の機能としてバイアル内の昇温、降温、攪拌子の回転数の制御がプログラムにより可能で、これらにより再現性の高い試験による結晶多型スクリーニングを実現します。 ・全機種いずれもバイアル毎に濁度センサーを有しており、その Clear Point と Cloud Point とで溶解度の測定が可能です。また、Van 't Hoff の計算式を採用した専用ソフトウェアにより準安定領域を短時間で導き出すことが可能です。 ・CrystalBreeder は減圧オプションを使用することが可能です。 ・Crystalline はバイアル内の様子を動画で記録することが可能です。結晶が生成される工程を視覚情報としても記録することが出来るので、これまでとは違うアプローチでの結晶多型スクリーニングが可能です。また、オプションによりラマン分光光度計との接続も可能です。 [装置別のバイアル数とボリューム] ・バイアル数　Crystal16：16　CrystalBreeder：32　Crystalline：8 ・ボリューム　Crystal16：0.25 - 1.5 ml　CrystalBreeder：0.06 - 0.1 ml　Crystalline：1 - 5ml		
その他製品等	＜Pion 社製品＞ ・in-situ 型 UV モニタリングシステム Rainbow in-situ で UV によるリアルタイムでのモニタリングが可能なシステムです。サンプリングを必要としないため、最短 2 秒間隔で UV による測定が可能です。 サンプリングを必要としないため、小ボリュームでの測定にも大きく貢献します。		

社名	株式会社パウレック	業種	製剤機械
連絡先	住所: 〒664-0837 Phone: 072-778-7304　Email: koenkai@powrex.co.jp Fax: 072-778-7314　URL: www.powrex.co.jp	Q&A 担当者名（所属）: 兒玉（営業本部） 久澄（営業本部）	
Q&A 対象製品・技術	**1. 凍結乾燥システム MERIDION 社製 SprayCon & LyoMotion** 装置特徴：本凍結乾燥装置は、均一な液滴を作り出して瞬時に凍結させ、真空乾燥を行います。 微粉が少なく粒子径が均一かつ真球形であることから流動性が良く、ハンドリング性と 再溶解性に優れた顆粒を作ることができます。 2. 高圧ホモジナイザー（乳化分散装置）　Microfluidics 社製 マイクロフルイダイザー 装置特徴：200MPa 以上の超高圧処理が可能なことに加え、独自の固定形状をもつインターアクションチャンバーにより、安定した圧力プロファイルを得ることができ、乳化分散処理、さらには DDS にも利用可能なナノ粒子製造や細胞破砕において、有効性と再現性の非常に高い処理が実現可能な装置です。		
その他製品等	パウレックは粉粒体の加工技術に関して、独自の技術開発を続け、「造粒」「乾燥」「粒子コーティング」「錠剤コーティング」をコアコンピタンスとし創業以来 70 年以上にわたり、その技術を蓄積してまいりました。近年ではホモジナイズ/乳化技術の開発や注射剤などに適用できる凍結乾燥技術の導入を進め、先進医療分野においても提案の幅を広げております。		

社名	**株式会社 樋口商会**	業種	製剤機械
連絡先	住所: 〒541-0057 大阪市中央区北久宝寺町 4-4-7　VPO 本町セントラル４階 Phone: 06-7711-5051　Email: fuwa@higuchi-inc.co.jp Fax:　06-7711-5052　URL: http://www.higuchi-inc.co.jp/	Q&A 担当者名（所属）: 不破耕治（医薬部）	
Q&A 対象製品・技術	**固形製剤製造用３D プリンター M3DIMAKER™** FabRx 社(University College London よりスピンアウトした製薬/バイオに特化したイギリス企業)より、 オーダーメイド医療にフォーカスした、固形製剤の製造を目的とした３D プリンター。 3 種の異なる方式のノズルが選択可能。海外の様々な研究機関、病院、薬局にてテスト製造されている。 ＜FDM 方式＞ Fused deposition modelling (FDM) 3D printing 熱可塑性フィラメントをノズルから押し出す方式。 ＜DPE 方式＞ Direct powder extrusion (DPE) 3D printing 粉末状の賦形剤と API を直接ノズルに投入できる方式。 フィラメント化する必要性がなく、シングルステップで錠剤の形成が可能。 ＜SSE 方式＞ Semisolid extrusion (SSE) 3D printing ゲル化剤を材料とした、ゲル押出方式。グミ、ソフトチューの形成が可能。		
その他製品等	㈱樋口商会は、医薬品添加剤・打錠用杵臼・シングルユースなどの消耗品・装置類を取り扱っております。 お困りのことがございましたらご相談ください。幅広いネットワークを駆使してご要望の製品を調査・調達のご協力をさせて頂きます。 M3DIMAKER をはじめ、新しい情報へのキャッチアップも続けて参りますので、どうぞよろしくお願いします。		

社名	フロイント産業株式会社	業種	製剤機械・製剤素材
連絡先	住所: 〒431-2103 静岡県浜松市北区新都田１－２－２ Phone: 053-428-4611　Email: a-sato@freund.co.jp Fax: 053-428-4618　URL: http://www.freund.co.jp		Q&A 担当者名（所属）: 佐藤　綾香 （技術開発研究所　化成品開発課）
Q&A 対象製品・技術	１．製剤機械 **卓上型試験機 LAB Microシリーズ（流動層造粒コーティング装置、乾式造粒装置、高速攪拌造粒装置、錠剤コーティング装置）**：少量の原料で試作できるオールインワン試験機のグローバルモデルです。 ＜特長＞　・小さいフットプリント、分解・組み立てが工具レス ・運転データ保存機能を標準搭載（ＵＳＢメモリ付き） ２．医薬品添加剤 a) **グラニュトール® F（ファイン）**：流動層造粒法により作製された D-マンニトール100%の直打用賦形剤です。粒径が細かく、成形性・崩壊性に優れ、口腔内崩壊錠用の賦形剤に適しています。 b) **ダイラクトーズ® F（ファイン）**：流動層造粒法により作製された乳糖を原料とする直打用賦形剤です。粒径が細かく、成形性・崩壊性に優れ、粒径の細かな薬物の含量均一性向上に寄与します。 c) **製剤用新規核粒子（開発段階品）**：製剤用新規核粒子（NP-MM(80)）は平均粒子径約 80 μm のマンニトール・結晶セルロース球状顆粒です。当社製品で最小の核粒子ですが、機械的強度が高く、微粒子コーティング時の粉化抑制や、コーティング時間の短縮が可能です。また、薬物含量均一性も確保できるため Mini-tablet などの小児製剤にも利用可能です。		
その他製品等	製剤機械：連続造粒システム（Granuformer）、流動層造粒機（フローコーター、スパイラフロー、グラニュレックス）、錠剤コーティング機（ハイコーター、アクアコーター）、高速攪拌造粒機（グラニュマイスト）、乾式造粒機（ローラーコンパクター）、シームレスミニカプセル製造装置（スフェレックス）、錠剤印刷装置（TABREX Rev.）など 医薬品添加剤：直打用賦形剤、吸着剤、流動化剤、滑沢剤、光沢化剤、酸化チタン など		

公益社団法人日本薬剤学会　第 47 回製剤・創剤セミナー実行委員会

委　員　長	福田　誠人	スペラファーマ株式会社
副 委 員 長	深水　啓朗	明治薬科大学
委　　員	伊藤　有一	信越化学工業株式会社
	小川　法子	愛知学院大学
	尾上　誠良	静岡県立大学
	加藤　保富	科研製薬株式会社
	金沢　貴憲	静岡県立大学
	木村　豪	塩野義製薬株式会社
	坂本　弘一	エーザイ株式会社
	田崎　弘朗	アステラス製薬株式会社
	中田　雄一郎	大阪大谷大学
	樋口　ゆり子	京都大学
	福田　正和	中外製薬株式会社
	藤森　博行	第一三共株式会社
	柳田　万希子	住友ファーマ株式会社
アドバイザー	有馬　英俊	第一薬科大学
	竹内　洋文	岐阜薬科大学
	谷野　忠嗣	シオノギファーマ株式会社
	永井　恒司	公益財団法人　永井記念薬学国際交流財団

第 47 回製剤・創剤セミナー

創剤には医療を変える力がある

2022 年 9 月 1 日発行
編　集　公益社団法人日本薬剤学会第 47 回製剤・創剤セミナー実行委員会
発　行　公益社団法人日本薬剤学会
〒 113-0032　文京区弥生 2 － 4 － 16　学会センタービル内
印　刷　株式会社野毛印刷社

Copyright© 2022 The Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan
本要旨集の著作権は公益社団法人日本薬剤学会に帰属します。
記事、写真、データ等の無断転載・転用を禁じます。