

第 29 回 講演会報告

29 th Lecture Meeting of JSPME

佐藤 秀行

Hideyuki SATO

静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野

Laboratory of Biopharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

1 はじめに 2021 年 7 月 30 日（金）に、製剤機械技術学会 第 29 回 講演会が開催された。本講演会は、新型コロナウイルスの感染拡大の影響を鑑みて、Zoom を用いたオンラインでの開催となった。このところ、多くの学術集会在オンライン化されており、対面による討論のライブ感やコミュニケーションは失われるものの、開催地までの移動時間がカットできて、通信環境さえ整っていればどこからでも参加ができるというのは非常に大きなメリットではないかと思う。しかしながら、講演者の先生方や参加者の皆様とのお酒を酌み交わしての会食や懇親会は学術集会の醍醐味といっても過言ではなく、COVID-19 の一刻も早い収束を願うばかりである。本講演会は、「粒子設計の最前線と未来予想図」というテーマのもと基調講演 1 演題、特別講演 2 演題、講演 3 演題の全 6 演題により構成されており、当該分野におけるトップランナーの先生方からご講演いただいた。いずれの講演も魅力的で極めて多岐にわたる内容を含むプログラムであり、特に基調講演と特別講演においては、世界中で猛威を振るう新型コロナウイルスに対する吸入型ワクチン開発、多剤耐性菌による呼吸器感染治療を目指したファージ搭載吸入製剤、ナノテクノロジーを用いた画期的な迅速ウイルス検査法等、現在、非常にホットなトピックに関する講演がなされ大変興味深く拝聴させて頂いた。また、	本講演会には 114 名もの参加登録があり新規粒子設計アプローチやそれを達成するための製剤機械開発に対する興味と、未来への応用に対する期待が窺えた。講演会は、製剤機械技術学会 会長 米持 悦生 先生（星薬科大学 薬品物理化学教室 教授）による開会の辞を皮切りにスタートした。簡単ではあるが、以下に各講演の内容について紹介したい。
	2 基調講演 Bacteriophage therapy for difficulty-to-treat respiratory infections シドニー大学 Hak-Kim Chan 先生 シドニー大学の Hak-Kim Chan 先生は、経肺的な薬物送達、特に吸入粉末製剤を用いたドラッグデリバリーの分野における世界的権威である。本講演会においては最新の研究の一つである、呼吸器感染症を対象としたバクテリオファージを用いた新規治療法開発についてご紹介頂いた。バクテリオファージは、細菌に感染するウイルスでありその多くが細菌を殺す性質を有する。近年、多剤耐性菌の発生に対して効果的な殺菌能力を有す抗生物質が枯渇、また革新的な抗生物質の開発が低迷しており、このような背景の下、通常の薬物治療に代わる新規治療法として「ファージセラピー」が期待されている。ファージは宿主に対する特

異性が極めて高いため、抗生物質と比較して治療スペクトルの狭い、言い換えれば精密かつ安全な感染症治療を達成できる可能性がある。Hak-Kim Chan 先生らの研究グループは、呼吸器感染症に対してファージを効率的に感染部位特異的なデリバリーを達成するため様々な手法により吸入用微粒子設計を推進している。特に、噴霧乾燥法による粒子設計に注力しており、熱に不安定なファージを失活することなく、高い保存安定性と良好な吸入特性を有するファージ封入吸入用微粒子設計に成功している。さらに、ファージの一種である PEV20 とニューキノロン系抗生物質であるシプロフロキサシンの合剤を設計し、本吸入製剤が *in vitro* 実験のみならずマウス緑膿菌感染モデルにて合剤化による相乗効果を示すことを明らかにした。本講演で紹介された吸入剤によるファージセラピーおよび抗生物質との吸入合剤は、臨床における投与設計や安全性については薬物動態等の評価によって更なる精査が必要ではあるものの、現在世界的に問題となっている多剤耐性菌による呼吸器感染症に対して有用な新規治療法として期待されるということを述べ、講演を終了した。

3 特別講演 1

標的型微粒子製剤の開発と mRNA 吸入型ワクチンへの応用

長崎大学

佐々木 均 先生

佐々木 均 先生の研究グループは、医薬品やサプリメントなどの生体分解性素材を組み合わせ、臨床応用を目指した標的型微粒子製剤の開発を精力的に行っている。本講演では、微粒子設計の成果として極めて高い標的能力を有する「ナノボール」に関して講演された。低分子医薬による創薬標的が枯渇する昨今、ポスト抗体医薬として、新たなモダリティの中でも核酸医薬品が大きく期待されている。核酸医薬品は、低分子医薬品や抗体医薬品とは異なるメカニズムを持つため、高い特異性および効果を有するものの、臨床応用にあたり生体内での安定性、標的となる臓器への特異的送達かつ効率的な細胞内取り込みが課題として挙げられる。佐々木 均 先生らは、従来の DDS 技術では解決の

難しかったこれらの課題を解決すべく、核酸、ポリカチオン、ポリアニオンから構成される高い安定性・安全性を有する三元複合体を設計した。さらに、開発したナノボールは静注後に脾臓特異的に取り込まれ効率的な遺伝子発現を促すことを明らかにしている。講演では、脾臓特異的なタンパク発現できるというナノボールのもつワクチン応用への有用性について、メラノーマに対する癌ワクチン、マラリアに対する感染ワクチンとしての応用研究を具体例としてご説明頂いた。さらに、現在、世界中で感染拡大が起きている新型コロナウイルスに対する吸入型ワクチンとして、ナノボールの発展的応用についてもお話頂いた。現在、これらの研究結果を基盤に長崎大学熱帯医学研究所と共同で COVID-19 の抗原 mRNA を設計し、有効な吸入ワクチンの開発を進めているとのことであった。

4 特別講演 2

糖鎖ナノテクノロジーを用いたウイルス検査法

鹿児島大学

隅田 泰生 先生

鹿児島大学の隅田 泰生 先生は、分析対象のタンパク質などを標識することなく、糖鎖と結合するターゲットであれば検出可能な新しい検査法を確立すべく、糖鎖をチップ上に固定したシュガーチップや糖鎖をナノ粒子表面に固定した糖鎖固定化金ナノ粒子等を開発し、新規検査法としての応用可能性を精査している。本講演では、ウイルスが細胞に吸着するための最初のレセプターとして細胞表層の糖鎖を利用することを逆手に取った新規ウイルス検査法についてご紹介頂いた。すなわち、標的となるウイルスが結合する糖鎖を固定したチップや金ナノ粒子を設計することで、標的となるウイルスをチップやナノ粒子表面に捕捉してウイルス粒子の濃縮を可能とする。これらを回収して PCR 法によって増幅することで従来法と比較して極めて高感度での検査を行うことができる。インフルエンザの診断には、鼻腔粘膜拭い液を用いた簡易キットが広く用いられているが、このキットでは罹患の超早期（潜伏期や不顕性感染時）ではウイルス濃度が低すぎて検出されず陰性と診断されるケースがある。隅田

先生の考案された新規ウイルス検査法では、採取が簡便な唾液を検体とした極低濃度のウイルスについても、糖鎖固定化金ナノ粒子に捕捉・濃縮することで極めて高感度かつ短時間での検査が可能であり、また、回復期では、病状を反映した偽陽性のない検査診断法であると述べられた。インフルエンザの検査法として確立した本法は、新型コロナウイルスに対しても応用可能であり、非常に高い精度と特異度で検出が可能であることをご説明頂いた。本法のキット化についてPMDA 認可と保険収載に関するお話もあり、非常に興味深く拝聴させて頂いた。高い確度での迅速診断はCOVID-19 の収束に必要な不可欠であると考えられ、本講演にてご紹介頂いた技術の早期応用が期待される。	る素材・処方設計を基盤とした製造技術をもとにCDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) として One-Stop サービスを提供しているという、今後の展望を述べて講演が締めくくられた。
5 講演 1	6 講演 2
リポソーム・脂質ナノ粒子の設計とその製造技術開発	インクジェットヘッドを活用した精密粒子設計技術
富士フイルム株式会社	株式会社 リコー
辻畑 茂朝 先生	森谷 樹 先生
富士フイルム株式会社は、写真フイルム、コスメ・サプリメントおよびデータストレージメディアをはじめとする様々な製品開発で培った粒子設計技術、ナノ分散技術や解析技術、プロセス技術を活かしてリポソーム製剤や脂質ナノ粒子製剤の設計・製造検討を行っている。近年の新たなモダリティ開発へのパラダイムシフトに伴いリポソーム製剤や脂質ナノ粒子製剤は需用が増加しており、これら技術を活用した DDS 医薬品を社会実装していく技術開発がますます重要になっていくとのお話があった。富士フイルム株式会社では、難溶性薬物の溶解性改善、粒子の血中滞留性向上、製造適性の付与ならびに特定細胞への送達等、製剤課題や対象化合物のニーズに応じ、ナノ粒子 DDS 技術の開発をしており、さらにその生産プロセスまで確立している。本講演の中では、これら技術の活用例としてリポソームの粒子径制御と pH 応答性脂質を用いた脂質ナノ粒子の設計についてご説明頂いた。いずれも極めて高い精度での粒子設計を比較的大きなスケールにおいて製造を達成しており、これまでに培われた高い設計能力と製造技術が窺えた。富士フイルム株式会社は、リポソーム・脂質ナノ粒子に関す	森谷 樹 先生からは、株式会社リコーの有するコア技術である印刷工学技術をベースとした非常にユニークな微粒子設計技術に関してご講演頂いた。インクジェットヘッドは、印刷物のクオリティを決定する重要因子であり、極めて均一かつ微細な液滴形成を可能とする。このインクジェットヘッドを微粒子調製時における微細液滴の形成機構として応用した粒子設計技術である Fine Droplet Drying (FDD) 工法についてご紹介頂いた。FDD 工法で使用されるヘッドは、通常プリンターで使用されるヘッドと比較してノズル数が4倍、液滴形成に高周波を利用することで液滴の生産効率が劇的に改善されており、効率的な粉体製造を達成している。本講演の中では、FDD 工法の応用事例としてペプチド含有徐放性吸入用微粒子の設計と、3成分固体分散体による難水溶性医薬品の経口吸収性制御に関してご報告された。吸入用微粒子設計においては、熱に不安定なペプチドに対してもその活性を減弱させることなくマイルドな条件にて高い吸入特性を有する徐放性微粒子設計に成功した。また、3成分固体分散体開発では、粒子中におけるポリマーの相分離現象を応用した機能性微粒子となっており溶解性改善と粘膜付着性の付与により難水溶性医薬品の経口吸収性改善を達成した。いずれの報告も、FDD 工法の有する均一かつ微細な粒子製造能力を最大限活用した粒子設計であり、その高いポテンシャルを示すものであった。

7 講演 3

Flash NanoPrecipitation 法を応用したナノ粒子設計による薬物動態制御

静岡県立大学

佐藤 秀行

僭越ながら、著者の講演についても簡単に紹介させて頂きたい。ナノ粒子を作成する方法はこれまでに様々な方法が報告されているが、大きく top-down 法と bottom-up 法に大別される。本講演にて紹介した Flash NanoPrecipitation (FNP) 法は、bottom-up 法、いわゆる析出法の一つであり、multi-inlet vortex mixer と呼ばれる複数の注入口を有するマイクロミキサーを用いて薬物溶液とその貧溶媒を高速で混合することにより均一なナノ粒子の調製を可能とする。本工法では、ミキサー内で形成される高度の過飽和状態形成が均一なナノ粒子形成に重要な因子となっており、流速や薬物・安定化剤の濃度やその種類に応じて粒子径の制御も可能である。また、析出時に両親媒性のポリマーを共存させることでナノ粒子表面に両親媒性ポリマーの親水部を露出させ、粒子の表面物性を改変した機能性ナノ粒子をシンプルな工程にて作成できる。講演前半では、難水溶性薬物の溶解性改善を

指向したナノ粒子搭載型吸入用微粒子の開発について紹介した。FNP 法によるナノ粒子化によって薬物の溶解性は顕著に改善し、吸入剤として応用することで全身曝露を抑えつつ呼吸器系局所における効率的な薬効発現を達成した。後半では、ナノ粒子表面物性改変による粘液透過・付着ナノ粒子を応用した経口吸入性制御について紹介させて頂いた。本法は処方に応じて柔軟な粒子設計を可能とし、今後、低分子医薬品のみならず様々な化合物の薬物動態制御への応用が期待される。

最後に、尾上 誠良 実行委員長（静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野 教授）の閉会の辞により本講演会は盛会裏に締めくくられた。非常に盛りだくさんの内容で自身の知識の幅を広げるためにより機会となる講演会であり、貴重なご講演を頂きました各講演の演者の先生方に心より感謝申し上げます。また、製剤機械技術学会 第 29 回 講演会は初のオンライン開催であったものの大きなトラブルもなく開始から終了まで非常にスムーズな進行であった。これもひとえに、講演会の入念な準備・円滑な運営に携わって頂いた組織委員の先生方と事務局スタッフの皆様のご尽力があったことと、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

製剤機械と技術の検索サイト

製剤機械技術ハンドブック リニューアル!

<https://handbook.seikiken.or.jp/>

第1章「単位操作と製剤機器」が**PW 不要**でどなたでも、
第2章以降も**PW が簡略化**され、
閲覧しやすくなりました！
＊第2章以降は会員限定です。

✓ 研究の手引きとして！

製剤に携わる方々、特に若い研究者向けに
幅広い範囲の学術情報を掲載。

✓ 広く多くの機器をサクサク検索！

30 社約 300 点の製剤機器情報をフリーワードで検索、
1 機種 1 頁で掲載。

✓ 豊富な解説！

製剤法規制や医薬業界規格など、製剤に関する
豊富な情報を解説。

まずは、
アクセス!!

