

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：高機能性薬物キャリアを利用した医薬品の品質確保に関する研究
2. 研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広
3. 研究開発の成果

本研究の目的は、日本が世界をリードする製剤分野である、ナノテクノロジーを利用した製剤(ナノ医薬品)及び経皮吸収型製剤の品質・安全性確保の方策を確立することであり、製剤特性に影響を及ぼす品質特性の同定と品質特性評価手法の開発、さらにナノ医薬品においては、体内動態・細胞内動態、及び免疫学的応答反応の評価手法の開発を行う。本研究は、大きく分けてナノ医薬品と経皮吸収型製剤の研究グループに分かれる。以下、本年度の成果について、グループ毎に記述する。

ナノ医薬品：走査型プローブ顕微鏡（原子間力顕微鏡：AFM）による、リポソーム(RP)製剤の特性解析システムを立ち上げた。具体的には、本システムにより牛血清アルブミンでコーティングしたガラス基板を用いることで、脂質脂肪酸鎖の不飽和度、コレステロール含量、表面電荷、高分子修飾の有無により測定が制限されず、様々な脂質組成 RP の液中観察が可能な AFM システムの確立に成功した。柔らかい膜を形成する傾向にある不飽和リン脂質や硬い膜を形成する傾向にある飽和リン脂質、RP の安定性を向上させるポリエチレングリコール化脂質、コレステロール等で構成される複数の RP の AFM 観察が可能となり、本成果を論文にまとめ受理された。さらに、牛血清アルブミンをコーティングしたガラス基板上に吸着させた様々な脂質組成の複数の RP について、AFM によりその膜弾性を解析する手法を構築し、得られた結果についてリポソーム脂質膜の相状態との関連性を精査した。

一方、細胞内動態や安全性に関わる評価手法の開発においては、siRNA 内封モデル RP を作製し、RP 構成脂質と siRNA を異なる蛍光色素により標識し、共焦点顕微鏡システムを用いて細胞内分布を観察する手法を構築した。また、siRNA 内封モデル RP を用い、ヒト細胞を用いたナノサイズ薬物キャリアの免疫応答反応に関する評価手法に関する研究を進めた。具体的には、ヒト末梢血単核細胞等を用い、酵素免疫測定法（ELISA 法）による siRNA 内封モデルリポソームのサイトカイン産生を測定する手法を構築するとともに、フローサイトメトリーにより、 siRNA 内封モデル RP の取り込み及びサイトカイン産生に寄与する主要細胞を同定した。

経皮吸収型製剤：前年度に確立した簡易型のX線回折装置を用いたテープ製剤中の薬物の結晶状態解析法を活用し、市販のツロブテロール(TBL)および硝酸イソソルビド(NIS)経皮吸収型製剤の測定を行った。どちらの製品でも、分子状態と結晶状態の薬物を共存させた「結晶レジボアシステム」を採用したものは、結晶性薬物のX線回折パターンが観察された。TBL製剤では、安定形結晶の原薬とは異なるX線回折パターンが示されたことから、基剤中では異なる多形として存在していることが推察された。NIS製剤では、原薬と同じX線回折パターンが示され、安定形結晶の存在が確認された。その他の製品では、基剤あるいは支持体由来と考えられるハローパターンが示された。非晶質添加剤の例としてポリビニルピロリドンを用いて調製したモデル製剤において、結晶性の主薬の含有率が1%以上であれば、薬物の検出と多形判別が可能であることを明らかにしたが、ハローパターンのみ観察された市販製剤において、極微量な一部の薬物が結晶化している可能性も否定できない。さらに、簡易型装置で確立した評価法の妥当性の確認等を行うため、大型放射光施設(SPring-8)のX線回折ビームを用いた測定計画を追加した。本年度は、20件の製剤について、測定条件検討も含めた予試験的な測定を行った。簡易型X線回折装置で得られた結果は、Spring-8での測定による結果と一致し、実験室レベルの簡易型装置が、経皮吸収型製剤中の薬物の結晶状態の解析に有用であることを明らかにした。