

点鼻ワクチン粉末の処方における抗原安定性と送達効率の最適化

Optimizing Antigen Stability and Delivery Efficiency in the Formulation of Nasal Vaccine Powders

令和 7 年度 論文博士申請者 三枝周平 (Mieda, Shiuhei)

インフルエンザワクチンの点鼻投与は、血清中の IgG 抗体だけでなく、分泌型 IgA 抗体も誘導するため、ウイルスの感染そのものを抑制する投与方法として注目されている。現在販売されている経鼻インフルエンザワクチンには弱毒生ワクチンが使用されているが、病原性の回復リスクがあるため、2 歳未満や妊婦へ投与には制限が設けられている。このため、不活化ワクチンを使用することが理想である。不活化ワクチンは病原性のリスクを回避できるものの、自己増殖能力がないため、効果的な免疫反応を誘導するための工夫が必要である。この課題に対処するため、アジュバントや粘膜粘着性賦形剤を用いて、免疫原性を高める研究が進められているが、商業化には至っていない。点鼻ワクチンの標的部位は鼻腔後方であり、鼻腔の構造が障害となり、抗原を鼻腔後方へ効率的に送達することが課題である。成功する点鼻用不活化ワクチンの鍵は、抗原を鼻腔内の標的部位に直接届けるための技術の開発にあると考えられる。

点鼻ワクチンの剤型は、液剤と粉末剤の 2 つの選択肢がある。液剤は、シリンジ等で鼻腔へ噴霧するが、抗原が鼻前庭近くに局所化しやすく、標的部位への供給が困難である。一方、粉末剤は、投与デバイスから発生される適度な気流に乗って鼻腔の奥にある標的部位へ到達することが可能

である。さらに粉末剤は、室温保存が可能であるため、どこでも手軽に自己投与が可能となり、特にパンデミック時に有用である。このため、我々は点鼻ワクチンの投与形態として粉末剤を選択した。

製造時および室温保存で抗原活性を安定に維持できる粉末の処方設計¹⁾

点鼻粉末ワクチンを製造するにあたり、噴霧乾燥法は非常に有用な技術である。この方法は、液体を微細な霧状に噴霧し、高温の空气中で瞬時に乾燥させるため、製造プロセスが迅速であり、大量生産が可能である。さらに、噴霧乾燥法によって得られる粉末は均一な粒子径をもつ傾向があり、これにより点鼻投与時の均一性が向上する。また、異なる原料や添加物に対して柔軟に対応できるため、製剤の設計において多様な選択肢を提供する。しかし、噴霧乾燥法にはいくつかの課題が存在する。特に、抗原のようなタンパク質は熱に敏感であり、高温での噴霧乾燥法においては変性するリスクがある。加えて、タンパク質の安定化剤としてスクロースなどの二糖類が使用されるが、噴霧乾燥法で製造された粉末は製造時に空気に曝されるため、二糖類が空気中の水分によって溶けたり、室温保存時に水分の影響で結晶化したりするリスクがある。これらの課題を克服するためには、処方や製造方法に工夫が求められる。本研究では、セルロース誘導体である水溶性高分子のヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を添加剤として加えることで、噴霧乾燥法のデメリットを解決できるかを検討した。

初めに、開放条件下 25℃、30%RH で 7 日間放置した後の粉末の外観を観察した。モデル抗原を含んだ噴霧乾燥スクロース粉末は固結したのに対し、モデル抗原を含んだ HPC-L（分子量 140,000）とスクロースの共噴霧乾燥粉末は、変化なしであった。スクロースに HPC-L を添加することで、スクロースの潮解を抑制できることが示された。次に噴霧乾燥スクロース粉末と噴霧乾燥 HPC-L 粉末の物理的混合物、共噴霧乾燥 HPC-L/スクロ

ース粉末の状態を顕微ラマンイメージングにて観察した。Fig. 1 にラマンマッピングの重ね合わせを示す。これにより、HPC-L とスクロースの分布を可視化することができた。

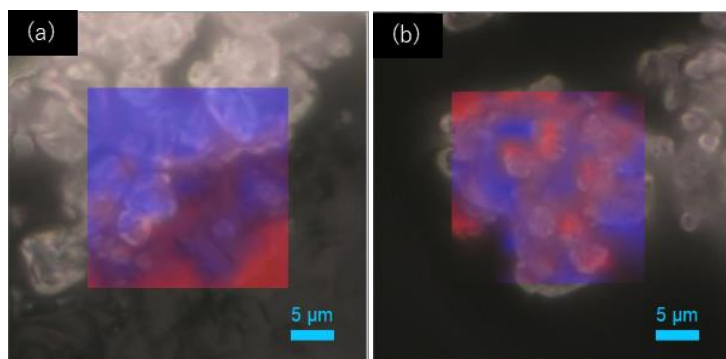


Fig. 1. Superposition of Raman mapping of HPC-L (blue) and sucrose (red): (a) The spray-dried HPC-L/spray-dried sucrose powder mixture, (b) the co-spray-dried HPC-L/sucrose powder.

噴霧乾燥 HPC-L 粉末と噴霧乾燥スクロース粉末の物理的混合物 (a) では、スクロース (赤) が潮解し、HPC-L (青) から分離していることが観察された。一方、共噴霧乾燥 HPC-L/スクロース粉末 (b) は、両成分が近密に混在し、球状の粒子形状が保持されている様子が観察された。なお、走査電子顕微鏡でも、球状の粒子形状が保持されている様子が観察された。

次に、スクロースの結晶状態を粉末 X 線回折法で評価した。Fig. 2 に試験開始時と 25℃、

30%RH で保存され

た粉末の粉末 X 線回

折を示す。測定開始

時には、いずれの粉

末にも回折パターン

は観察されず、非晶

質であることが示さ

れた。25℃、30%RH で

20 日間保存した後、再

測定を行ったところ、噴霧乾燥スクロース粉末が特徴的な回折ピークを示し、スクロースの結晶化が認められた。噴霧乾燥 HPC-L 粉末と噴霧乾燥

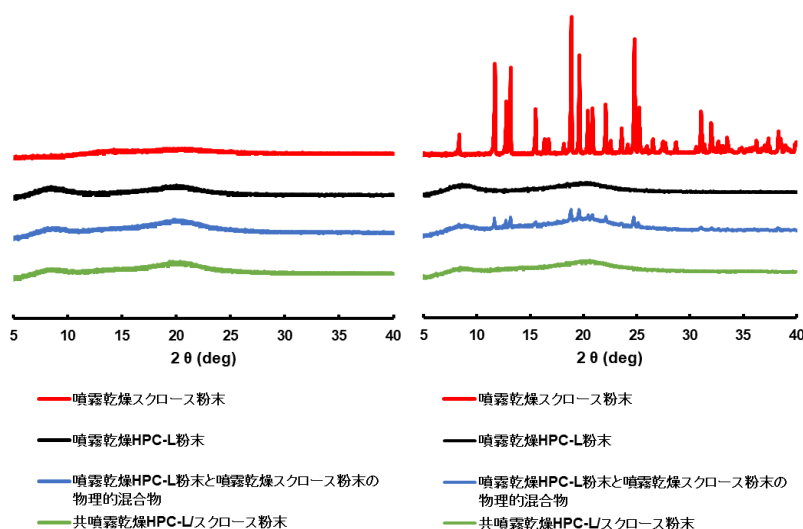


Fig. 2. Powder X-ray diffractograms of the powders stored at 25℃ and 30% RH. The initial sample (Left), and after 20 d storage (Right).

スクロース粉末の物理的混合物でも特徴的な回折ピークが示され、スクロース成分が結晶化している様子が認められた。対照的に、噴霧乾燥 HPC-L 粉末は特徴的なハローパターンを示し、共噴霧乾燥 HPC-L/スクロース粉末も同じハローパターンを示した。以上の結果から、HPC-L とスクロースを共噴霧乾燥することで、25℃、30%RH 条件下でスクロースの非晶質状態を維持できる粉末を製造および保存できることが示唆された。なお、水分吸脱着測定においても、HPC-L とスクロースを共噴霧乾燥することで、スクロースの結晶化を抑制できることが示唆された。さらに、抗原を含む粉末の長期保存後の抗原活性はマウスに投与した後の免疫原性により評価した。その結果、共噴霧乾燥 HPC-L/スクロース粉末（乾燥剤入り）において、抗原活性は 30℃、60%RH で 6 箇月、25℃、60%RH で 15 箇月まで維持されることが示された。以上の結果から、HPC とスクロースの共噴霧乾燥は抗原を含む粉末の安定性を向上させる効果的な処方および製法であることが示唆された。

標的部位送達率向上のための粉末物性とデバイス設計の最適化²⁾

インフルエンザワクチンは通常シーズンごとに 1 回または 2 回しか投与されないため、デバイスのコストは使い捨てに適したレベルに抑える必要がある。また、粉末がデバイスに直接充填される使い捨てデバイスの設計も考慮されるが、特化した充填装置が必要であり、感染拡大のリスクを考慮すると望ましくない。そのため本研究では、粉末がカプセルに充填されるカプセルベースのデザインを選択した。インフルエンザワクチンの標的部位は鼻腔の後方に位置している。抗原を標的部位に効果的に届けるためには、非標的領域との接触を最小限にすることが重要である。我々は、シリコンキャストモデルを用いて、投与デバイスから排出されたモデル抗原粉末の標的部位へ送達率を測定し、噴霧性に影響を与える粉末物性の特定

と送達効率の最適化を行った。はじめに、市販のデバイスを一部利用したプロトタイプデバイス（デバイス A）を用いて、デバイスからの噴霧性に対するモデル抗原粉末と担体粉末の物性の影響を評価した。その結果、モデル抗原粉末の HPC の種類や組成、および担体粉末の材質よりも、モデル抗原粉末の粒子径（X50：体積基準のメジアン径）がデバイスからの排出率に大きな影響を与えることが認められた。また、排出率が高いほど、標的部位への送達率も高いことも認められた。つまり、モデル抗原粉末を標的部位に届けるには、まずは粉末がデバイスから排出されることが重要であることが示唆された。次に、気流パターンを改良して排出率を改善したデバイス（デバイス B）を設計し、抗原粉末と担体粉末の最適な組み合わせを検証した（Fig.3）。

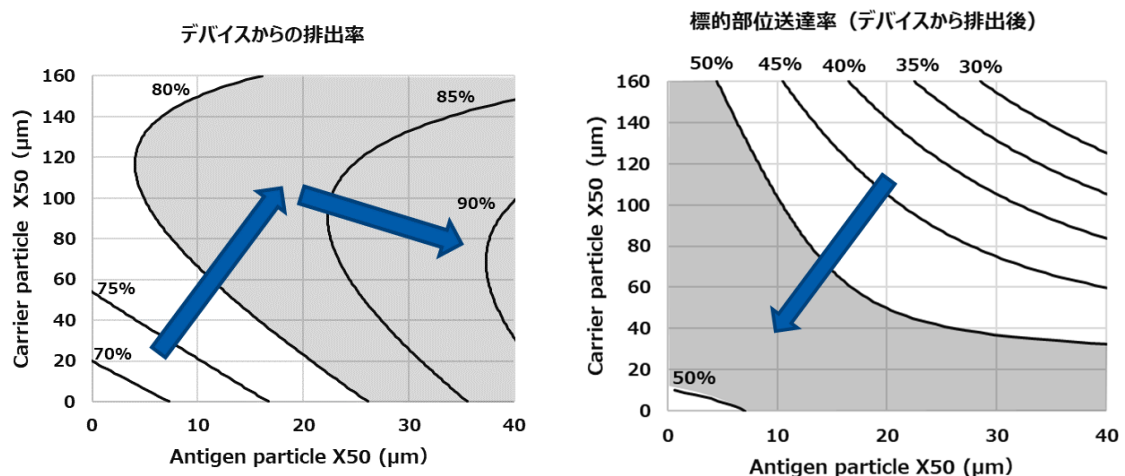


Fig. 3 The contour plots of the discharge rate from the device or those of the target delivery efficiency

排出率が 80% 以上確保される領域（左図：灰色）では、抗原粒子のサイズが固定されている場合、特定の担体粒子のサイズで最大に達し、抗原粒子のサイズが 5 μm から 40 μm に増加するとともにピーク位置が 120 μm から 60 μm にシフトした。また、標的部位送達率は 50% 以上の区間（右図：灰色）で最大に達し、その後、担体粒子と抗原粒子のサイズがこの領域から離れるにつれて減少することが示唆された。

さらに、気道や気管支への安全性を考慮し、抗原粒子の X50 を $13.7\ \mu\text{m}$ 以上、担体粒子の X50 を $37.7\ \mu\text{m}$ 以上に調整することで、微細粒子（空気力学径 $5\ \mu\text{m}$ 以下の粒子量）を 1% 未満に抑えられることが確認された。これらの領域を重ねることで、排出率が 80% 以上、標的送達効率が 50% 以上、すなわち標的部位への送達率が 40% 以上確保され、かつ安全に投与できる粉末特性の範囲（灰色）が定められた（Fig. 4）。

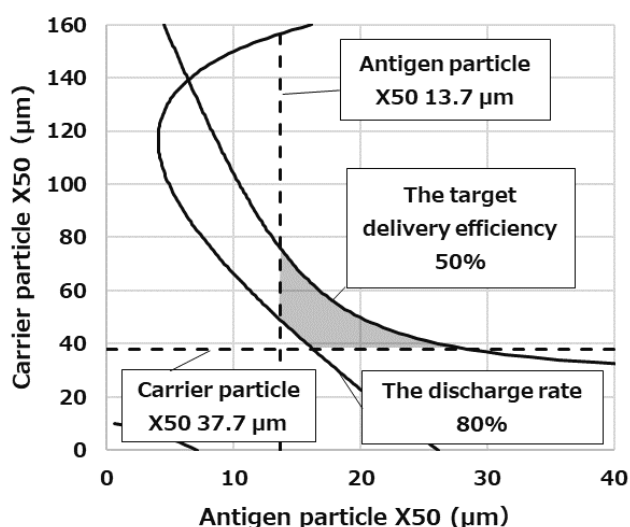


Fig. 4 Optimal range of powder properties to ensure more than 40% delivery rate to the target site and less than 1% of the fine particle fraction of both antigen powder and carrier powder

総括

抗原活性を安定に保つ粉末を製造するには、HPC とスクロースの共噴霧乾燥が有効であることが示唆された。また投与デバイスに最適な粉末の粒子径を組み合わせることで、標的部位送達率を最大限に引き出せることが示唆された。本研究で得られた知見は、点鼻ワクチン粉末の製剤設計において有益であり、点鼻粉末ワクチン製剤の効率的な開発や革新的なコンビネーション製品の創出に寄与することが期待される。

参考文献

- 1) Mieda S., Inoue K., Ito A., Yada S., Miyajima M., Fukami T., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **69**, 103165 (2022).
- 2) Mieda S., Inoue K., Ito A., Yada S., Miyajima M., Fukami T., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **104**, 106454 (2025).