

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 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。点鼻ワクチンの標的部位は鼻腔後方であるが鼻腔構造が障害となり、抗原を鼻腔後方へ効率的に送達することが課題である。そこで申請者は、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検討を行った。

第 1 章では、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を目的として研究を行った。まず、25℃、30%RH、7 日間の保存条件下、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。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 とスクロースの共噴霧乾燥粉末は変化しなかったことから、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ところ、HPC-L とスクロースの分布を可視化することができた。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ではスクロースが潮解し、HPC-L 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。さらに、スクロースの結晶状態を粉末 X 線回折法で評価したところ、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、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された。

第 2 章では、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を行った。インフルエンザワクチンの標的部位は鼻腔後方に位置しており、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。市販のデバイスを一部利用したプロトタイプデバイス 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ところ、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がデバイスからの排出率に大きな影響を与えることが示され、排出率が高いほど、標的部位への送達率も高いことが認められた。次に、気流パターンを改良した改良型デバイス 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ところ、排出率が 80% 以上確保される領域では、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増加するとともにピーク位置がシフトした。また、標的部位送達率は 50% 以上の区間で最大に達し、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。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が定められた。

本研究で得られた知見は、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され、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された。上記の結果から、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。本研究内容は学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 7 年 7 月 8 日

主査 明治薬科大学 教授

下 川 健 一 印

副査 明治薬科大学 准教授

野 地 匡 裕 印

副査 明治薬科大学 准教授

安 武夫 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 7 月 8 日

主査（自署）：