

物性薬学部門 製剤学研究室（１）・（２）

研究グループの構成員（２０１３年６月現在）

教授：福森義信（製剤学研究室（１））： 2013年度配属４年次生は全員演習です。

教授：市川秀喜（製剤学研究室（２））： 2013年度配属４年次生は全員実習が可能です。

なお、2013年度の配属は、研究室（１）と研究室（２）別々の募集となります。

配属生：大学院博士課程２年生１名，学部６年次生１４名，５年次生１４名，４年次生１２名

研究員：植村俊信（ファーマポリテック），浦松俊治（大同化成工業），高乗亜香音，林 優佑（日新化成），Job Olivier (Ecole Des Mines, 外国人研究員 2013.3～)，大門 功，蟹江美佐，山田悠衣（日新薬品工業），吉野廣祐（元田辺製薬製品研究所長），増田弘昭（京都大学名誉教授）



研究内容

世界的な共同研究，世界をリードする製剤技術，基礎から臨床に密着した研究までを標榜しています。流動層によるコーティング技術の中核とした様々な粒子製造技術を駆使したマイクロからナノサイズにいたる高機能性微粒子製剤の製造・加工技術や製剤素材の研究開発が当研究室の特色です。特に当研究室で独自に開発した微粒子コーティング技術は，多くの製薬メーカーから高く評価され，その一部は OD 錠などの実製品の製造に応用されています。これらのマイクロ・ナノパーティクルテクノロジーを応用し，国内外の多方面の専門家との共同研究を通じて，環境の温度

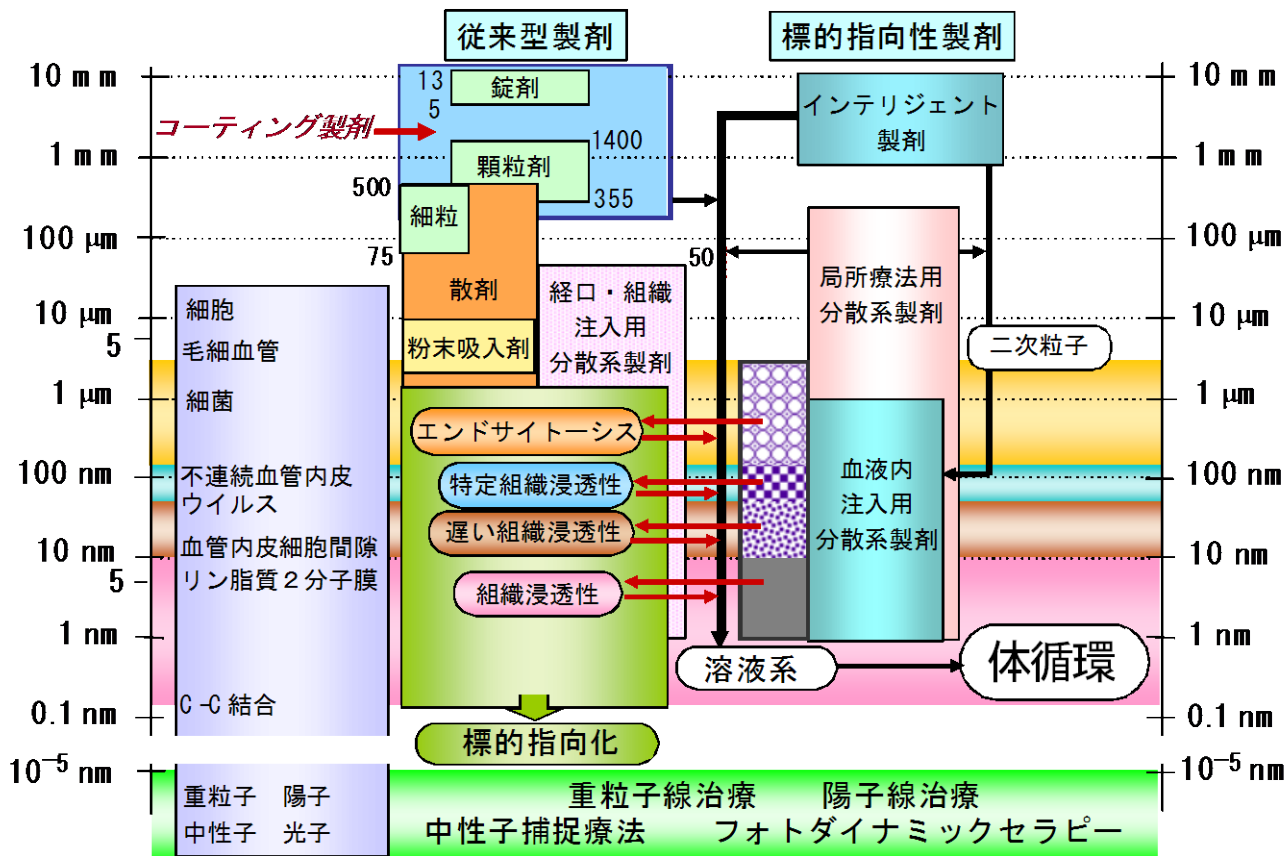


図. 微粒子製剤の粒子径と生体側のサイズ

や pH に応じて膨潤したり収縮したりするユニークな特性を持つスマート高分子ゲルなど新規な材料の創製やそれらを巧みに利用した生理活性ペプチドや抗がん剤を含有する医療用機能性放出制御型マイクロ・ナノ粒子の開発に挑戦しています。また、経済産業省、文部科学省、日本学術振興会、独立行政法人科学技術振興事業（JST）をはじめとする研究助成のもと、がんの中性子捕捉療法の実用化を目指して、種々のナノ粒子製剤の開発に取り組んできています。いずれも中性子との核反応によって放射線や電子線を放出する増感元素（B や Gd）を内蔵し、B や Gd をがん病巣部へ送達・蓄積させ、体外から照射した中性子の捕捉により起こる核反応によってがん細胞を殺傷させる役割を担っています。今までに、これらの製剤を用いた中性子捕捉療法の動物実験で本治療法の可能性を切り拓く有用な成果を得ることに成功しています。

最近の主な研究プロジェクトは以下の通りで、実習の人は、スタッフの指導のもとでこれらの研究を分担することになります。

1. 創剤・創薬・創材支援を企図した医用ナノパーティキュレートシステム基盤研究拠点の形成
文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（ライサイエンス産学連携研究センター）、平成 24-

28

「ナノ粒子製造技術の基盤整備と DDS への展開研究」および「ナノ構造制御技術の基盤整備と DDS への展開研究」が当研究室の分担課題で、以下の 2~7 を包括した総合研究プロジェクトです。

2. がんのガドリニウム中性子捕捉療法 (GdNCT) の統括的治療診断を可能にするナノ粒子製剤の創製

当研究室で独自に開発した Gd 含有ナノ粒子製剤を用いた GdNCT の実用化を目指しています。骨軟部腫瘍 (兵庫県立がんセンター整形外科・藤本医長らと共同研究) や乳がん (久留米大学医学部外科・岩熊医師らとの共同研究) をターゲットにしています。最近、Florida 大学微粒子工学研究センターの B. Moudgil 教授, P. Sharma 博士と共同で、新たに Gd 含有無機ナノ粒子の創製と培養がん細胞あるいは担がん動物における動態に関して基礎的な研究も行っています。Gd は MRI 造影能を有しているため、がんのイメージングによる病巣診断技術へも展開しています。

3. がんのホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 用製剤の研究開発

BNCT 用の新規なホウ素含有微粒子製剤の開発を目指しています。現在は、主に難治性の明細胞肉腫に対する BNCT に向けて、兵庫県立がんセンター・藤本医長らと共同でホウ素含有製剤の腫瘍集積性や細胞取込挙動、中性子捕捉反応による抗腫瘍効果などの基礎的・前臨床的評価を行っています。ごく最近、この共同研究により動物を使った骨軟部腫瘍の治療実験に成功しました。この結果を踏まえて、臨床での治療に向けた準備研究を進めています。

ホウ素中性子捕捉療法は、ホウ素と中性子の核反応の結果として発生する α 線の、局所的で強力な細胞殺傷作用を利用したがん治療法です。

Table 1. Characteristics of ^{10}B and ^{157}Gd as Neutron Capture Elements in Neutron Capture Therapy

	Neutron-capture element ^{10}B
Reaction	$^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$
Thermal neutron cross-section (σ)	3833 barn (1)
Emitted radiation	α -rays, ^7Li
Range of emitted radiation	10 μm
To induce cell inactivation	intracellular

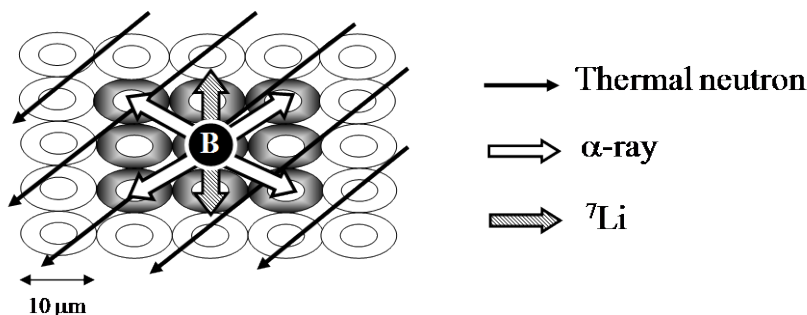


Fig. 1. Scheme of Boron (B) Neutron Capture Therapy

4. 難吸収性医薬品の微粒子製剤化に関する研究

水に難溶であったり、インスリンのように消化管内ではすぐに分解されるため体内へ吸収されにくいなどの問題を抱える医薬品に対して、有効性を高め、かつ患者に易しい投与を可能にするために、ナノパーティクルテクノロジーを駆使して新規な微粒子製剤の設計を試みています。現在、阪大・接合科学研究所、東京農工大・大学院、同志社大・理工学部、Texas大学の研究グループとそれぞれ共同で以下のプロジェクトを進めています。

- ナノクリスタルテクノロジーに基づく難水溶性医薬品の速溶性微粒子製剤化技術
- 高圧ジェットインジェクターによる皮下埋込投与型タンパク性医薬品含有徐放性微粒子製剤
- ペプチド性医薬品の経口送達のための刺激応答性コアシェル型ナノゲル粒子製剤

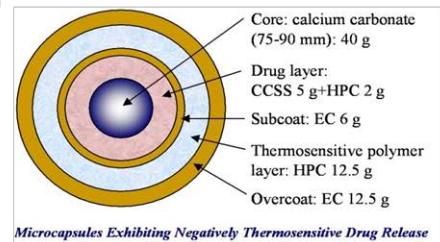
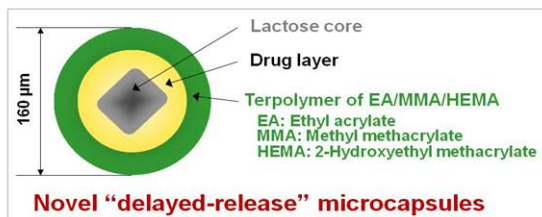
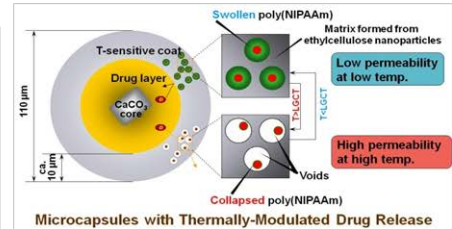
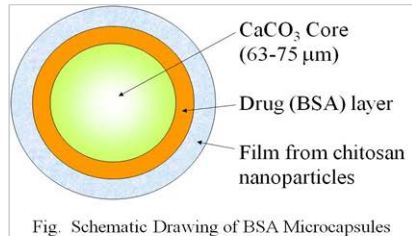
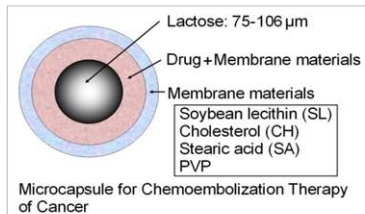
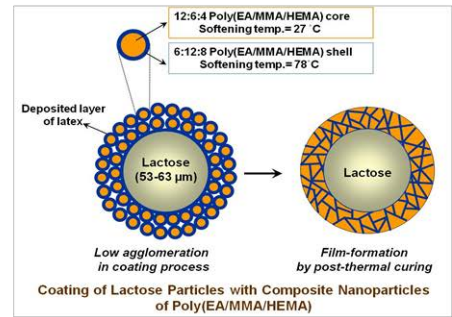
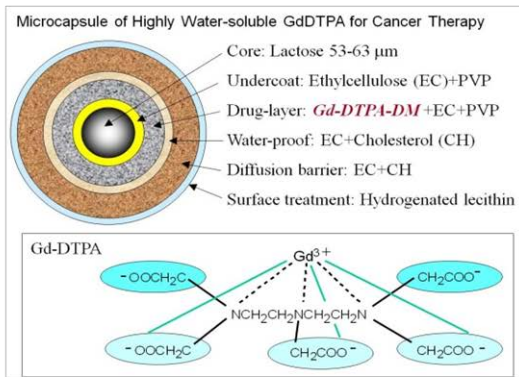
5. 注射剤の安全性評価に関する研究

注射剤の配合変化による微粒子の発生やアンプルカット時のガラス片の混入などによって引き起こされる生体への障害性は少なからず見受けられます。臨床での安全で有効な注射剤の使用に貢献することを目標として、微粒子科学の多様な技術を導入して、その安全性の評価法に関する研究を進めています。

6. 新しい製剤技術・製剤添加物の開発に関する研究

製薬メーカー、製剤機械メーカー、素材メーカーと共同で以下の研究に取り組んでいます。臨床現場での特殊製剤の微量調製から工業規模の生産にわたる幅広い領域への技術応用を目指しています（いくつかは特許出願中）。

- 微少量流動層による微粒子コーティング技術
- 微粒子のドライコーティング法の開発とその放出制御製剤への応用
- PVA copolymer[®]の新規製剤への応用研究
- 医薬品製剤用新規水溶性高分子添加剤の開発研究



微粒子コーティング技術を駆使して、多くの新規製剤を開発してきました。市販製剤の開発にも大きな貢献をしてきました。「神戸学院大学の微粒子コーティング技術」なしでは製剤開発は考えられないといわれるまでになっています。

薬 剤 学, 67 (5), 288-296 (2007)

《 R & D 》

乾式粉体コーティングによるマイクロカプセル化

市 川 秀 喜 Hideki Ichikawa

福 森 義 信 Yoshinobu Fukumori

神戸学院大学薬学部・ライフサイエンス産学連携研究センター

1. は じ め に

周知のように、流動層や噴流層を用いた湿式スプレーコーティング技術は多くの微粒子性放出制御製剤を生み出してきている。既に完成された技術と思われることも多いが、それはあくまで200 μmを超える大きさの製品においてであり、100 μm以下の粒子径の製品は未だ世に出ていない。本稿では、そのような微粒子コーティング技術の研究開発の経緯と、その課題を克服すべく検討されている乾式粉体コーティング技術について紹介する。

2. コーティング法の適用粒子径範囲

Fig. 1は代表的なコーティング・表面処理技術の適用範囲の粒子径別分類を示す。医薬品では、粒子径の大きい方から錠剤(5~11 mm)、顆粒剤(355~1,400 μm)、細粒(75~500 μm)、散剤(500 μm以下)が流動層コーティングの対象になる。錠剤は単分散粒子であるが、他の微粒子製剤も可能な限り粒子径を揃え、その粒子径に最適な方法でコーティングが行われる。それぞれの方法には、単核被覆が可能な下限粒子径および流動化による磨損・破

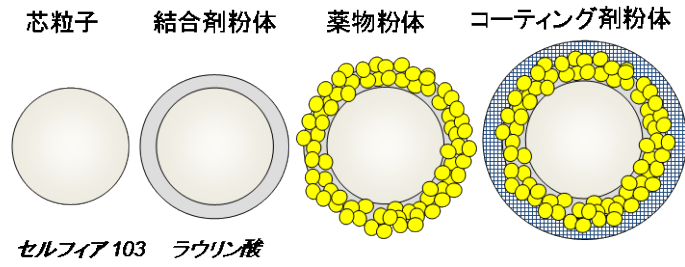


図. 乾式粉体コーティングによる多粒子層の多層構造の構築

7. その他：保護アミノ酸ナノ粒子を用いたペプチドの水中固相合成法の開発について北條恵子先生と，高分子医薬品の分析技術について平野裕之先生と一部共同研究しています。

研究室の運営と方針

International, Liberal, Creative をモットーに教育・研究活動を展開しています。

配属は個別となりますが、教育・研究指導は全般にわたり福森・市川が共同で行います。従って、研究室におけるほとんどの活動・行事は合同で実施します。卒業研究テーマは配属学生の希望に準じて決定します。福森教授の配属生は演習コースのみです。市川教授の配属生は実習または演習コースを取ることができます（実習・演習の人数配分枠は設けていませんが、これまでの配属生の大半は実習コースを選択しています）。実習・演習コース生ともに週1回のゼミに出席し、自分の卒業研究テーマに関する学術論文紹介を行います（年4回程度）。演習の人は、ゼミと研究室内研究発表会の出席以外は自由です。実習の人は、指導者と相談しながら実験の進捗状況に応じて実習時間を決めます。

学業成績は問いませんが、対外的な共同研究を多く実施している関係で、何事にも積極的に取り組める方、労を厭わず実験できる方、物事に集中できる方、知識欲の旺盛な方の参画を期待します。

CBT や国家試験対策は、原則として各自が自主的に行っていますが、自習のための環境（演習室、パソコン、専門書・参考書等）は整えてあります。

年間を通じての定例行事は、ゼミ（英語学術文献紹介、週一回）、研究室内研究発表会（年10回程度）、英語勉強会（希望があれば、前期、毎朝8:00-8:45、大学院、研修生希望者などを対象）、神戸学院製剤セミナー（卒業生との合同セミナー、毎夏）などです。また、機会がある毎に、共同研究を実施している Florida 大学、Texas 大学をはじめ、海外から研究者を招聘し、英語での研究発表会を開催しています。その他、ゼミ旅行を含めて各種イベントは学生が随時自由に企画しています。

卒業生の進路（4年制制度時を含む）

学部卒業：神戸学院大学・国立大学等（阪大、九大、岡大、京大）の大学院、九大医学部附属病院等の研修生、病院薬剤部、調剤薬局、日医工（研究）、沢井製薬（研究）、武田薬品等の製薬会社 MR、CRO、食品添加物メーカー研究職など

大学院卒業：（財）JFCC（研究）、日本ケミカルリサーチ（研究）、東レ（医薬研究）、エーザイ（研究）、小野薬品（研究）、明治製菓（医薬生産技術）、ウェルファイド（研究）、積水化学（医薬研究）、沢井製薬（研究、開発）、中外医薬生産（研究）、富山化学（医薬研究）、味の素（医薬研究）、藤本製薬（研究）、兵庫県赤十字血液センター（生産）、GSK（開発）、ノバルティス（開発）、ヤンセンファーマ（開発）、シスメックス（開発）、東京 CRO（開発）、沢井製薬（開発）、神戸徳州会病院、阪大医付属病院研修生、市立伊丹病院、兵庫県職員、博士課程進学など

次ページには当研究室から出した代表的な論文です。右端の数字は、これらの論文を引用している論文の数です。(From SciFinder)

- 1. Hydrogels in pharmaceutical formulations** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H.
 From European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2000), 50(1), 27-46. | Language: English, Database: CAPLUS ~1183
- 2. A novel positively thermosensitive controlled-release microcapsule with membrane of nano-sized poly(N-isopropylacrylamide) gel dispersed in ethyl cellulose matrix** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Ichikawa, H.; Fukumori, Y.
 From Journal of Controlled Release (2000), 63(1-2), 107-119. | Language: English, Database: CAPLUS ~135
- 3. Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Tokumitsu, Hiroyuki; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu
 From Pharmaceutical Research (1999), 16(12), 1830-1835. | Language: English, Database: CAPLUS ~90
- 4. A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 Text
 By Jono, K.; Ichikawa, H.; Miyamoto, M.; Fukumori, Y.
 From Powder Technology (2000), 113(3), 269-277. | Language: English, Database: CAPLUS ~70
- 5. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Fukumori, Yoshinobu; Ichikawa, Hideki
 From Advanced Powder Technology (2006), 17(1), 1-28. | Language: English, Database: CAPLUS ~61
- 6. In vitro cellular accumulation of gadolinium incorporated into chitosan nanoparticles designed for neutron-capture therapy of cancer** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Shikata, Futoshi; Tokumitsu, Hiroyuki; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu
 From European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2002), 53(1), 57-63. | Language: English, Database: CAPLUS ~58
- 7. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Tokumitsu, H.; Hiratsuka, J.; Sakurai, Y.; Kobayashi, T.; Ichikawa, H.; Fukumori, Y.
 From Cancer Letters (Shannon, Ireland) (2000), 150(2), 177-182. | Language: English, Database: CAPLUS ~56
- 8. Preparation of stable insulin-loaded nanospheres of poly(ethylene glycol) macromers and N-isopropyl acrylamide** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Leobandung, William; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu; Peppas, Nicholas A.
 From Journal of Controlled Release (2002), 80(1-3), 357-363. | Language: English, Database: CAPLUS ~48
- 9. Monodisperse nanoparticles of poly(ethylene glycol) macromers and N-isopropylacrylamide for biomedical applications** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Leobandung, William; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu; Peppas, Nicholas A.
 From Journal of Applied Polymer Science (2003), 87(10), 1678-1684. | Language: English, Database: CAPLUS ~41
- 10. Use of ion-exchange resins to prepare 100 µm-sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Ichikawa, H.; Fujioka, K.; Adeyeye, M. C.; Fukumori, Y.
 From International Journal of Pharmaceutics (2001), 216(1-2), 67-76. | Language: English, Database: CAPLUS ~31
- 11. Tumor accumulation of gadolinium in lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Watanabe, Tetsuya; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu
 From European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2002), 54(2), 119-124. | Language: English, Database: CAPLUS ~31
- 12. Preparation of gadopentetic acid-loaded chitosan microparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer by a novel emulsion-droplet coalescence technique** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Tokumitsu, Hiroyuki; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu; Block, Lawrence H.
 From Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1999), 47(6), 838-842. | Language: English, Database: CAPLUS ~29
- 13. Preparation of gadolinium-containing emulsions stabilized with phosphatidylcholine-surfactant mixtures for neutron-capture therapy** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Miyamoto, Masahito; Hirano, Kaoru; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu; Akine, Yasuyuki; Tokuyue, Koichi
 From Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1999), 47(2), 203-208. | Language: English, Database: CAPLUS ~28
- 14. Gd nanoparticulates: from magnetic resonance imaging to neutron capture therapy** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Sharma, Parvesh; Brown, Scott C.; Walter, Glenn; Santra, Swadeshmukul; Scott, Edward; Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu; Moudgil, Brij M.
 From Advanced Powder Technology (2007), 18(6), 663-698. | Language: English, Database: CAPLUS ~28
- 15. Design of prolonged-release microcapsules containing diclofenac sodium for oral suspensions and their preparation by the Wurster process** [🔍](#) [📄 Full Text](#)
 By Ichikawa, Hideki; Fukumori, Yoshinobu; Adeyeye, Christianah Moj
 From International Journal of Pharmaceutics (1997), 156(1), 39-48. | Language: English, Database: CAPLUS ~27