

Title	Development of a novel one-step production system for injectable liposomes under GMP
Author(s)	荒木, 亮
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/61543">https://hdl.handle.net/11094/61543</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	荒木 亮
論文題名 Title	Development of a novel one-step production system for injectable liposomes under GMP (リポソーム注射剤の新規GMP対応ワンステップ製造システムの開発)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>リポソームは、リン脂質が二重膜構造をとった中空ナノ粒子であり、疾患部位特異的に薬物送達ができるドラッグデリバリーシステムの一つである。その優れた特性から、イメージング、ワクチン、遺伝子送達といった様々な用途へも応用されている。パンガム法により初めてリポソームが作製されて以来、様々なリポソーム製造方法が開発されてきたが、1)リポソーム形成、2)粒子径制御、3)有機溶媒除去、4)リポソーム濃度調整、5)滅菌、といった複雑で多段階の工程が必要となるため、スケールアップや再現性、無菌性の維持等が困難となる。そのためリポソーム注射剤のGMP製造は未だ一部の方法に限定されており、このことがリポソーム剤の基礎から臨床へのトランスレーションを困難にする要因の一つとなっている。そこで我々は、これらの製造工程を一体化した新規GMP対応ワンステップ製造システムを開発した。さらに本システムを用いて、急性心筋梗塞の再灌流傷害抑制を目的としたリポソーム化シクロスポリンの製造を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>本システムは、インラインリポソーム形成装置と向流透析モジュールから構成されている。リン脂質、薬剤、有機溶媒、水からなる原料を加熱、溶解させ、インラインリポソーム形成装置に送液する。インラインリポソーム形成装置では、連続的に加熱および冷却を行うことで、リン脂質の溶解度に変化し、リポソームが形成される。さらに加熱工程の途中でフィルター濾過滅菌を行う。また原料中のイソプロパノール濃度を調節することで粒子径を制御できる。次に中空糸膜を用いた向流透析モジュールにて有機溶媒を除去するとともに、透析入口部および出口部の送液ポンプの流速を調節することで、所望のリポソーム濃度へ調整することができる。このシステムは製造工程を一体化させたワンステップ製造システムであるため、原料および透析液をセットすれば、自動的かつ連続的に無菌リポソームを製造することができる。また、インラインによる連続的製造のためスケールアップが容易である点、フィルター濾過滅菌を組み入れた閉鎖系ディスプレイシステムであるため無菌性の維持が容易である点、原料中のイソプロパノール濃度により粒子径を制御でき、透析工程でリポソーム濃度調整も可能であることから製造ロット間のばらつきが小さい点、が特徴として挙げられる。本システムを用いて、大阪大学医学部附属病院薬剤部治験薬製造施設にてリポソーム化シクロスポリンを製造し、さらに長期保存のため無菌的に凍結乾燥を行った。リポソーム化シクロスポリンは平均粒子径が約115nmの単層膜リポソームであった。4Lスケールで3回連続製造し、粒子径、シクロスポリン含量、類縁物質、pH、水分含量、イソプロパノール残量等の品質規格試験において規格値の範囲内であることを確認した。さらに40℃、湿度75%の条件下で3カ月間の加速試験を行い、長期安定性を確認した。無菌注射剤としての規格試験である無菌性試験、エンドトキシン、不溶性微粒子、不溶性異物、微量金属においても日本薬局方(または米国薬局方)の定める基準範囲内であることを確認した。これらのことから、本システムはリポソーム注射剤のGMP製造に対応していると考えられた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>我々はリポソーム注射剤の新規GMP対応ワンステップ製造システムを開発した。本システムにより、リポソーム剤の基礎から臨床へのトランスレーションが促進されることが期待される。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 荒木 亮	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 坂田 寿史
	副 査 大阪大学教授 高 島 太 二
	副 査 大阪大学教授 王 井 克 人
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>リポソームはドラッグデリバリーシステムの一つであり、様々な用途へ応用されている。これまで多くのリポソーム製造方法が開発されてきたが、複雑で多段階の工程の必要性等から、リポソーム注射剤のGMP製造は未だ一部の方法に限定されている。本研究では、製造工程を一体化させた新規GMP対応ワンステップ製造システムを開発した。さらに本システムを用いて、急性心筋梗塞の再灌流傷害抑制を目的としたリポソーム化シクロスポリンの製造を行った。インラインリポソーム形成装置と向流透析モジュールから構成されている本システムは、自動的かつ連続的に無菌リポソームを製造でき、スケールアップや再現性、無菌性の維持が容易である特徴がある。本システムを用いて製造したリポソーム化シクロスポリンの品質規格試験の結果等から、本システムはリポソーム注射剤のGMP製造に対応していると考えられた。リポソーム剤の基礎から臨床へのトランスレーションを促進することが期待される新規リポソーム製造システムを開発した本研究は、学位の授与に値すると考えられる。</p>	