

令和 4 年 4 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07170

研究課題名(和文)3Dプリンター技術を用いたオーダーメイド医薬品の製造に関する基盤研究

研究課題名(英文)Basic study about the fabrication of tailored medicine through 3D printing technology

研究代表者

田上 辰秋 (Tagami, Tatsuaki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・准教授

研究者番号：10609887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、従来法ではできない(もしくは製造困難な)オーダーメイド医薬品のモデルを3Dプリンターで製造し、複数の具体例を通して3Dプリンターで作製した製剤の特性に関する情報を明らかにし、3Dプリンター技術の有用性や応用性を数多く発信することを目的とする。3Dプリンターの種類を使い分けることにより様々な材料に適用することが可能であるため、錠剤だけでなく、様々な剤形の調製にも応用できることを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、産業分野(主に工学)で先行して発展してきた3Dプリンター技術および方法論を積極的に取りいれて医学薬学分野に適用していく、分野横断型の研究として位置づけられる。3Dプリンターでオーダーメイド医薬品を調製することにより、従来の医薬品では満たすことが困難な患者のニーズを満たすことができる。将来医療機関で薬剤師が3Dプリンター医薬品を製造するための基盤となる研究を行った。

研究成果の概要(英文)：The objective of current study is to fabricate the models of tailored medicine which is hard to manufacture by conventional methods. We tried to clarify the information about the drug formulation for 3D printing through the several examples and to provide the usefulness and application of 3D printing technology. As many kinds of material and excipient were applicable by using different types of 3D printer, we reported not only 3D printed tablets but also other dosage forms.

研究分野：製剤学

キーワード：3Dプリンター オーダーメイド医薬品 小児製剤 錠剤 坐剤 フィルム剤 グミ剤 眼科用貼付剤

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

3D プリンターで製造した錠剤が米国 FDA に認可されて以降、3D プリンターのもつ特徴を利用した画期的製剤の誕生が望まれており、世界中で 3D プリンターを用いたオーダーメイド医薬品の研究が開始されている。その一方で、どのような医薬品が 3D プリンター製造に適しているのか、また従来法と比較してどのような製剤組成が 3D プリンティングに適しているかほとんど明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、従来法ではできない(もしくは製造困難な)オーダーメイド医薬品のモデルを 3D プリンターで製造し、複数の具体例を通して 3D プリンターで作製した製剤の特性に関する情報を明らかにし、3D プリンター技術の有用性や応用性を数多く発信することを目的とする。

3. 研究の方法

3DCAD ソフトを用いて目的の医薬品の形状を 3D デザインした。次に 3D スライサーソフトを用いてプリンター条件を設定した。熱溶解積層(FDM)方式、半固形材料押し出し(PAM)方式、光造形(DLP)方式の 3D プリンターを用いて造形を行い、必要に応じて造形物の乾燥を行った。その後調製した製剤の評価を行った。

4. 研究成果

3D プリンター医薬品のモデルとなる研究の成果として、以下のものを作製することができた。

FDM 方式 3D プリンターを用いたユニークな坐剤外殻の作製：坐剤外殻のデザインを工夫して、穴の大きさ、穴の位置、穴の数を変えたポリビニルアルコール製(水溶性)の外殻を作製することで、内部に充填したプロゲステロンの放出速度を自在に変化させることができることを明らかにした。また坐剤外殻を多層構造にしたマトリョーシカ型の坐剤外殻を作製することで、間欠型の薬物放出を実現させることができた。FDM 方式 3D プリンターを用いることにより、比較的容易にかつ精度よく作製することができることを明らかにした。

PAM 方式 3D プリンターを用いた口腔内付着フィルムの作製：ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を基剤とするハイドロゲルが、プリンターインクにおけるレオロジー的性質(塑性)に優れていることを見出した。カテキンを含有するフィルム形状のものを 3D プリンターで造形し、凍結乾燥することで綿状で取り扱いやすいフィルムが得られ、さらに HPMC 特有の薬物徐放を確認した。本フィルムは、口内炎や口腔粘膜炎に対する口腔内付着フィルムとして優れていると考えられる。

FDM 方式 3D プリンター錠剤に用いる難溶性薬物含浸ポリマーフィラメントの調製：FDM 方式 3D プリンターでは、プリンターインクとしてフィラメント状のポリマーが用いられている。医療用グレードのポリビニルアルコールフィラメントを難水溶性薬物(クルクミン)を溶解した有機溶媒溶液に浸すことで、薬物含浸ポリマーフィラメントを作製し、評価を行った。ポリビニルアルコールのガラス転移温度や薬物の飽和溶解度、そして有機溶媒の選択が薬物含浸量に影響することを発見し、薬物含浸法の欠点である薬物含浸量の低さを改善できることを報告した。

PAM 方式 3D プリンターを用いたナノメディシン徐放ゲルパッチの作製： 生体適合性の高い 3D プリンター用の新しい機能性インク材料として魚由来のゼラチンからなる半合成ポリマー（F-GelMA）を合成した。次に F-GelMA の粘性の低さを補うため、粘性のある安全性が高い医薬品添加剤（CMC）を添加し、ナノメディシンのモデルとしてドキシソルピシン封入りリポソームをインクに含有した。上記の 3 種のハイブリッドインクを用いて 3D プリンターで造形後、光重合させてパッチを作製した。このパッチはがんの外科手術の際に体内に埋め込むことを想定しており、リポソームの徐放デバイスとして期待される。

FDM 方式 3D プリンターを用いた薬物イオン液体含有中空坐剤の作製：前年度の坐剤外殻のアイデアを発展させて院内製剤として検討されてきた中空坐剤に焦点をあてた。プリンター条件のパラメータ（密度や外殻の層数）を調製することで、外殻の強度や薬物の放出速度が制御できることを見出した。材料力学的性質を調査したところ強度に異方性があることを明らかにした。また、薬物イオン液体（常温溶融塩）を用い、イブプロフェンイオン液体とドンペリドンを含んだ小児用坐剤を考案した。

PAM 方式 3D プリンターを用いた小児用グミ製剤の作製：半固形押し出し方式 3D プリンターはハイドロゲル・ペースト状のものをインクとして使用できることから、ゼラチンを基剤とした抗てんかん薬を含有する小児用グミ製剤を作製した。小児が好むような様々な形状や色のグミ製剤を作製することに成功した。既報との違い・改善点は、医薬品添加剤（HPMC）をインクに添加することで室温でも作製が可能となったことである。

DLP 方式 3D プリンターを用いたゴーストタブレット錠剤の作製と機械学習による薬物放出予測：検討例が少ない DLP 方式の 3D プリンターを用いて、生体適合性の高いポリエチレングリコール（PEGDA）を光重合した錠剤を作製し、水溶性の異なる 3 種の原薬を用いて薬物放出について調査を行った。PEGDA をベースとした錠剤は、薬物を放出しても自身は崩壊しないゴーストタブレットであり、見かけ上 Higuchi モデルに従った薬物放出を示した。重回帰分析とサポートベクトルマシンを組み合わせることで薬物放出挙動を予測するモデルを考案した。

PAM 方式 3D プリンターを用いた眼科用パッチの作製：これまでにない剤形として、眼球の下部に貼付し、涙液で薬物を放出できるような凍結乾燥パッチの作製を行った。白内障手術や眼内レンズ交換手術の後は、複数の点眼剤を数か月にわたって投与する必要があるため、患者のコンプライアンスの低下につながる。市販の複数の点眼剤を一つのパッチにし、適用することにより、患者の負担軽減につながると考えた。

以上より、3D プリンターのもつ高い柔軟性を活かすことにより、既存の製剤の製造法では困難な、新しい医薬品を創出できる可能性が強く示唆された。引き続き、3D プリンターでオーダーメイド医薬品の可能性を情報発信していくことにより、新しい医薬品の創出に貢献できるのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tagami Tatsuaki, Goto Eiichi, Kida Risako, Hirose Kiyomi, Noda Takehiro, Ozeki Tetsuya	4. 巻 617
2. 論文標題 Lyophilized ophthalmologic patches as novel corneal drug formulations using a semi-solid extrusion 3D printer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 121448 ~ 121448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2022.121448	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tagami Tatsuaki, Morimura Chisa, Ozeki Tetsuya	4. 巻 604
2. 論文標題 Effective and simple prediction model of drug release from “ghost tablets” fabricated using a digital light projection-type 3D printer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120721 ~ 120721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Liu J, Tagami T, Ozeki T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Fabrication of 3D-printed fish-gelatin-based polymer hydrogel patches for local delivery of PEGylated liposomal doxorubicin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md18060325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tagami T, Ito E, Hayashi N, Sakai N, Ozeki T.	4. 巻 589
2. 論文標題 Application of 3D printing technology for generating hollow-type suppository shells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Pharm	6. 最初と最後の頁 119825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tagami T, Ito E, Kida R, Hirose K, Noda T, Ozeki T.	4. 巻 594
2. 論文標題 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an HPMC-based hydrogel for pediatric use.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Pharm	6. 最初と最後の頁 120118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.120118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tagami T, Yoshimura N, Goto E, Noda T, Ozeki T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Fabrication of Muco-Adhesive Oral Films by the 3D Printing of Hydroxypropyl Methylcellulose-Based Catechin-Loaded Formulations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1898-1905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tagami T, Kuwata E, Sakai N, Ozeki T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Drug Incorporation into Polymer Filament Using Simple Soaking Method for Tablet Preparation Using Fused Deposition Modeling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1753-1760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tagami T, Hayashi N, Sakai N, Ozeki T.	4. 巻 568
2. 論文標題 3D printing of unique water-soluble polymer-based suppository shell for controlled drug release.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Pharm	6. 最初と最後の頁 118494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.118494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田上 辰秋, 尾関 哲也
2. 発表標題 3Dプリンター技術が もたらす新たな製剤・医薬品
3. 学会等名 第29回静岡DDS カンファランス（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田上 辰秋
2. 発表標題 3Dプリンターを用いた医薬品作製
3. 学会等名 CELLINK LIFESCIENCES ライブウェビナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田上 辰秋
2. 発表標題 3Dプリント技術を活用した新しい製剤技術
3. 学会等名 第56回薬剤学懇談会研究討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田上 辰秋
2. 発表標題 3Dプリンター技術を用いた様々な剤形への医薬品応用
3. 学会等名 令和元年度 第3回「メディシヨナルナノテク研究会」（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	尾関 哲也 (Ozeki Tetsuya) (60277259)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------