

令和 元年 6 月 18 日現在

機関番号：23903

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2018

課題番号：15KK0352

研究課題名（和文）炎症性肺疾患に対する温度応答DDSの基盤技術に関する研究（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Thermosensitive drug delivery against inflammatory pulmonary diseases(Fostering Joint International Research)

研究代表者

田上 辰秋 (Tagami, Tatsuaki)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師

研究者番号：10609887

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、個別化医療に向けた高機能性リポソームの吸入剤の開発および開発に有用な情報を収集することを目的とした。吸入剤の世界的権威であるシドニー大学のKim教授のラボに留学し、スプレードライヤーによるリポソーム吸入剤の調製を行った。また、日本が超高齢化社会を迎えるにあたり、患者一人一人に向けた吸入剤開発を行うにあたって、高齢化の影響は重要であるといえる。このため、これまでほとんど知られていない、高齢化が吸入剤の体内動態に与える影響について調査を行った。また、高機能性リポソーム粉末吸入剤に調製すると有用であることが期待されるリポソーム懸濁剤の調製も検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナノカプセルとして知られているリポソームを肺に吸入することにより、薬物が比較的長期にわたって滞留するため、薬物放出および治療効果を持続させることが期待できる。また、特定部位（感染部位）に目的の薬物（抗菌薬）を放出させる工夫を持たせることにより、顕著な治療効果ができる。機能性のリポソーム吸入剤に関する研究はリポソーム注射剤と比較してまだ少なく、上記のリポソーム吸入剤に関する開発を行うことは重要であると思われる。また肺炎は高齢者の死因の多くを占めるため、高齢者における吸入剤（薬物）の体内動態を理解することは重要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：I focused on the development of functional liposomes for inhalation formulation and the collection of useful information about the inhalation formulation. Liposomal powder was prepared by using spray dryer. Then, Japan become super-aging society. The influence of aging on the human pharmacokinetics of inhalation formulation was investigated because it is not well known. The functional liposomal solution formulation was prepared for the development of future liposomal powder formulation.

研究分野：薬剤学

キーワード：ドラッグデリバリーシステム(DDS) リポソーム 刺激応答性リポソーム 吸入剤

1. 研究開始当初の背景

申請者は、薬物を効率的に目的部位に送達することのできる革新的な DDS 技術として、超高度の温熱感受性リポソーム製剤の開発に取り組んできた。これは、脂質ナノカプセルであるリポソームの膜中に特殊な界面活性剤やポリマー（PEG 系界面活性剤）を含有させると、相転移温度付近（40-42℃）で熱に応答してリポソーム表面にナノサイズの穴を形成するため、短時間の間に大量の内部薬物を目的部位に放出し、先行する温熱感受性リポソーム製剤よりも、高い治療効果を発揮することができるというものである。

リポソーム技術をさらに発展させるため、炎症性肺疾患（肺がん・肺炎など）に対するリポソームの「吸入剤」の開発に着手した。これまでの検討により、肺組織に対する毒性・急性炎症に対して安全性の高い温熱感受性リポソーム製剤を開発することに成功しており（Tagami et al., JPS. 2015）、リポソーム吸入剤に関する基礎研究を基課題において行ってきた。

2. 研究の目的

本研究では、個別化医療に向けた高機能性リポソームの吸入剤の開発および開発に有用な情報を収集することを目的とした。吸入剤の世界的権威であるシドニー大学の Kim 教授のラボに留学し、スプレードライヤーを用いてリポソーム吸入剤の調製を行った。また、日本が超高齢化社会を迎えるにあたり、患者一人一人に向けた吸入剤開発を行うにあたって、高齢化の影響は重要であるといえる。このため、高齢化が吸入剤の体内動態に与える影響について調査を行った。また、高機能性リポソーム粉末吸入剤に調製すると有用であることが期待されるリポソーム懸濁剤の調製も検討した。

3. 研究の方法

リポソーム吸入剤の調製は、まずリン脂質を有機溶媒に溶解し、エバポレーションすることにより、リン脂質の薄膜フィルムを得た。その後、緩衝液を加えることにより、多重膜のリポソームを得た。その後、エクストリュージターを通すことによりリポソームの粒子径を 100 nm に調節した。リポソームを調製する別法として、リン脂質を有機溶媒に溶解した溶液と水溶液を混合することにより、リポソームを得た。リポソーム溶液を送液し、スプレードライヤーを用いて噴霧乾燥した。回収率を測定した後、デシケーター内に保存した。リポソームの粒子径は、動的光散乱法により作成した。

4. 研究成果

スプレードライヤーを用いたリポソーム吸入剤の開発

筆者は、リポソーム吸入剤に適した医薬品添加物、薬物およびスプレードライなどの条件について、海外の研究室で網羅的に検討を行った。スプレードライヤーは、製剤を製造する単位操作の工程でよく使用される製剤機械であり、スケールアップ可能な実用的な機械である。今回は、吸入剤の医薬品添加物として、乳糖、マンニトール、スクロース、キシリトールなどの糖・糖アルコールを用い、スプレードライ前後のリポソーム粒子径を測定することにより評価した。その結果、医薬品添加物の種類および混合比率が重要であることが分かった。スプレードライヤーについて、流速、リポソームおよび医薬品添加物の濃度、スプレードライヤーの温度が得られるリポソーム吸入剤の粒子径に影響することが分かった。薬物に関しては、薬物の量が多くなった場合、薬物の晶析が起き、リポソームの安定性・粒子径に影響することが分かった。また、検討を重ねるにつれて、リポソーム吸入剤をスプレードライで作製する場合、リポソームの薬物漏出が大きな課題となることが明らかとなった。このため、高機能性のリポソーム吸入剤を開発するためには、薬物をリポソーム内に保持するための工夫が必要であることが分かった。

高齢者患者に向けた吸入剤の開発

吸入剤に関する高齢者の体内動態・治療効果については、調査の結果、ほとんど知られていないことが分かった(Wallin and Tagami et al., ADDR 2018)。これは、臨床試験の被験者のほとんどは、若い成人ボランティアであるためであると考えられる。しかし、その中でも、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、パーキンソン病のように、加齢により発症する疾患に対しては、高齢者患者に対して検討が行われている。加齢が吸入剤の体内動態に与える影響については、加齢に

よる呼吸機能の低下、肝機能・腎機能の低下、脂肪組織の増加などの身体変化のほか、加齢によって引き起こされる併存疾患の影響や、それらの治療により服用・投与される薬物がもたらすポリファーマシーなどの影響が考えられている。

肝機能・腎機能に障害のある高齢者患者においては、吸入剤を投与した後、薬物血中濃度やAUCの増加が報告されている。一方で吸入量が低くなったCOPDの高齢者患者では、肺組織内における薬物の分布に影響を与えているといえる。また、比較的吸入剤と近い分野である、吸入麻酔の研究（麻酔医学）では、高齢により脂肪組織が増加することにより、脂溶性の麻酔ガスが蓄積しやすいことが知られている。麻酔ガスと直接結びつけることはできないが、高齢者は、脂溶性薬物がクリアランスされにくく、リポソーム吸入剤においても同様のことが言えるのではないかと筆者は考察している。

吸入剤のシーズとなる機能性リポソームに関する研究

海外共同研究先とのディスカッションにより、吸入剤に適したMini-Depofoamに関する吸入剤の開発を起案した。Depofoamはもともと注射剤用の多胞性リポソームからなるリン脂質ベースのキャリアであり、薬物を徐放するための製剤のキャリアとして米国などで製剤が市販されている。肺組織においても徐放できるような機能性のリポソーム吸入剤としてDepofoam技術について研究を行った。Depofoamは、大きさが数十 μm ほどの大きな粒子であるため、吸入剤にするためには、シングルミクロンサイズまで小さくする必要がある。このため、乳化技術を駆使して、数ミクロンのDepofoam (Mini-Depofoam)の作製を検討した。検討の結果、乳化した後の有機溶媒を蒸発させる過程が重要で、多胞性を維持したまま、有機溶媒を蒸発させることが重要であることが分かった。またMini-Depofoamの組成によって徐放する能力が異なることが分かった。現在は、共同研究の内容である粉末吸入剤の調製の前段階であるMini-Depofoam溶液の調製を行っている段階である。

海外の共同研究でリポソーム吸入剤をスプレードライヤーにより調製を試みた際、リポソーム内に封入させた水溶性薬物をスプレードライによる操作によっていかにリポソームから漏出させないかが重要であることが明らかとなった。漏出させないための工夫として、スプレードライヤーの実験条件だけでなく、医薬品添加物の選択、さらにリポソーム内に薬物を強固に保持させるといった工夫が重要であるという認識に至り、海外でこのことを学んだ。

リポソーム粉末吸入剤を作製するための前衛の研究として、乾燥操作によるリポソームからの薬物漏出に強いと思われる環状オリゴ糖であるシクロデキストリンを吸入剤の添加物として使用し、さらにリポソーム膜の内外に薬物をローディングするためのドナーとしてもシクロデキストリンを使用した。シクロデキストリンをスクリーニングした結果、アミノ基修飾シクロデキストリンを用いて抗結核薬であるリファンピシンをシクロデキストリンに包接した場合、多くのリファンピシンがリポソーム内にローディングされることが分かった。今後は、得られた特殊なリポソームを用いて、スプレードライヤーを用いて現在も継続して検討を行っている。

3Dプリンターを用いたリポソーム吸入剤および吸入デバイスの開発

3Dプリンター（半固形押し出し方式）を用いて、患者1人1人に適した量の高機能性リポソーム吸入剤用の処方、ディスペンサーのように小分けして作製するシステムについて検討を行った。製剤処方を凍結乾燥して粉末ケーキ状にすることにより、吸入剤に適した粒子にすることが期待できる。また、難易度が高い吸入剤の開発に先立ち、3Dプリンターを用いて錠剤用処方の調製を基礎検討している（Tagami et al., JPS 2019）。その結果、従来法で使用されている用途の医薬品添加剤（例：崩壊剤）が3Dプリンターで調製した場合、機能を発揮しないことを見出した。このため、吸入剤で上記に検討を行った場合、医薬品添加剤の従来の役割を再点検する必要があると考えている。また3Dプリンター（熱溶融積層方式）を用いて、吸入するためのデバイスについて設計を現在に引き続き行っている。調査の結果、デザインだけでなく、デバイスの材質（リポソームが付着しない材質が望ましい）、デバイスが圧力損失による影響を受けにくい構造であることを考慮することが必要であることが考えられる。

5. 主な発表論文等
（研究代表者は下線）

〔雑誌論文〕（計2件）

Wallin M, Tagami T, Chen L, Yang M, Chan HK. Pulmonary drug delivery to older people. Adv Drug Deliv Rev. (2018) 135:50-61.

Tagami T, Ando M, Nagata N, Goto E, Yoshimura N, Takeuchi T, Noda T, Ozeki T. Fabrication of naftopidil-loaded tablets using a semi-solid extrusion-type 3D printer, and the characteristics of the printed hydrogel and resulting tablets. J Pharm Sci. (2019) 109:907-913.

〔学会発表〕(計2件)

中村和哉, 田上辰秋, 尾関哲也: Depofoam 技術を用いた機能性吸入剤の調製に関する基礎的検討, 第64回日本薬学会東海支部総会大会, 愛知県名古屋市, 2018年6月30日.

太根将史, 田上辰秋, 尾関哲也: アミノ基導入シクロデキストリンを用いたリポソーム内薬物封入技術に関する検討, 第34回シクロデキストリンシンポジウム, 愛知県名古屋市, 2017年8月31日.

〔図書〕(計1件)

田上辰秋. 個別化医療に向けた機能性吸入剤-高齢者における吸入剤の体内動態- Pharm Tech Japan. 34(9): 141-143.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ

URL: <http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/dds/>

6. 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名: Hak-Kim Chan

ローマ字氏名: Hak-Kim Chan

所属研究機関名: シドニー大学

部局名: Advanced Drug Delivery Group, Sydney School of Pharmacy

職名: 教授

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、研究者個人に帰属されます。