

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07212

研究課題名(和文) 吸入粉末剤プラットフォームの構築によるプレシジョンメディシンの実現化

研究課題名(英文) Realization of precision medicine by constructing platform of dry powder inhaler formulation

研究代表者

門田 和紀 (KADOTA, Kazunori)

大阪医科薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50709516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、このキャリア法の問題解決を図るため、安全性の高い添加剤と薬物を同時に噴霧乾燥法により作製する技術の検討を進めた。具体的には、生体適合性が高い水溶性多糖類および糖などを利用して、低密度で大きな比表面積を有し、空気力学的特性に優れた中空粒子や複合粒子の設計に成功した。さらに、熱処理やアルカリ処理といった、環境負荷がかかる方法ではなく、液体窒素を利用した凍結噴霧乾燥法を利用し、自然界に存在する多糖類によって、自在に空気力学的粒子径を制御した技術を確立することに成功した。また、in silicoシミュレーションによって、各患者の肺構造及び肺内部で粒子挙動の違いについて確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、生体適合性が高い多糖類により様々な空気力学的粒子径を有する粒子を設計することに成功した。この技術は、低分子医薬品の吸入粉末剤だけでなく、中分子や抗体医薬といった様々なモダリティへの応用も期待できる点で非常に重要である。また、in silico技術によって確認した患者毎の肺の違いやその中での粒子挙動については、これまでin vitroでの評価しかなかった吸入粉末剤について、新たな適正評価に関する可能性が期待できる。また、AI技術の発達に伴い、肺モデルの作製をより潤滑にして、肺内部での粒子挙動について把握できれば、患者の特性に応じた粒子設計情報を得ることも可能となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, the composite particles between drugs and biocompatible excipients were prepared by spray-drying to have better advantages to carrier techniques. Specifically, sugars have advantages like cheap in cost and have low probability to trigger toxicity in the human body. Their building blocks are usually monosaccharides which have excellent biocompatibility. We succeeded in preparing composite particles with low density and large surface areas. Also, we succeeded in preparing particles of polysaccharides with desired aerodynamic diameters via spray-freeze drying. In addition, the differences in pulmonary morphology and particle behavior among patients were compared using in silico simulations.

研究分野：物理薬剤学

キーワード：数値シミュレーション 機能性素材 吸入粉末剤 粒子設計 噴霧乾燥法 水溶性多糖類 金属有機構造体 シクロデキストリン

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

吸入粉末剤の適用において、粒子の肺内移行率向上と、各肺疾患に対する治療薬剤の目的部位への送達は重要な課題である。各患者に対して肺内に効率的に移行する吸入粉末剤を設計し、肺内部での沈着場所を予測するという一連のプラットフォームを構築することができれば、目的部位以外に到達する薬剤を減らすことができ、患者の副作用軽減につながる。すなわち、プレシジョン・メディシンの実現に大きく近づく。

従来、肺内部移行性を高めるための吸入粉末剤設計の成功例の多くは、吸入用乳糖の粒子表面に医薬品を付着させた「キャリア法」によるものであった。しかし、肺疾患を持つ患者では少量の薬物を効率的に吸入する必要があるが、キャリア法で作製した製剤は薬物の肺内目的部位到達効率が悪く、未だ効率的に経肺投与できる製剤設計はない。さらに、肺に適用できる添加剤は当局により厳しく規制されているため新たな素材を利用した開発は難しく、既存の添加剤のみで肺内目的部位への移行率を向上させることができれば極めて有用である。また、肺内部は気管支が分岐を繰り返しながら細くなる複雑な構造であり、従来のカスケードインパクターでは正確な到達部位までの評価はできない。

### 2. 研究の目的

本研究では、個々の患者の肺構造と機能に対応し、ターゲットとする場所で高い薬剤効果を得る技術の確立を目指した。そのために、所望の空気力学的粒子径を制御した粒子設計・作製法の確立、及び肺疾患の構造や機能、ならびに呼吸パターンなどを考慮した肺内部での粒子挙動の予測精度を向上することで、必要な部位に適切な薬剤を届け、薬剤を作用させるために、in silico シミュレーションにより肺内部における薬剤中に含まれる粒子の挙動について把握する。さらに、既存の添加剤・薬物のみを利用して物性を制御した高含量の吸入粉末剤の粒子設計を実現し、患者毎の肺内部粒子沈着部位の予測精度を向上させ、最終的に患者別に最適な治療部位への粒子到達率を高めるための粒子設計を行う。

### 3. 研究の方法

本研究では以下の2つの方法で研究を実施した。

#### (1) 噴霧乾燥技術を用いた最適粒子調製条件のアルゴリズム構築

噴霧乾燥法を用いて、既存の添加剤・薬物のみを利用し空気力学的粒子径を自在に制御した粒子作製を行うために、特に噴霧前の溶液前駆体物性に着目した。その際、実験を効率的に実施するために、実験計画法を用いて実施した。特に、粒子設計についてはその移流と拡散の比で示されるペクレ数に基づいた、最適化を確立する。また、噴霧乾燥法による粒子作製の一つとして、熱的処理を用いずに実施できる凍結噴霧乾燥法を代替粒子作製法として適用する。

#### (2) 患者別の気管支モデルによる粒子の肺内沈着位置の比較

今回特定の患者として、特に慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease : COPD)をモデルとして肺を作成した。特に3名のCOPD患者を取り上げ、その肺を三分岐モデルにより分割作成し、Generationを用いて気管支上部から順にG1, G2, G3・・・と表し、G10までの各気管支径を求めた。さらに、患者毎で、いくつかの粒子物性を变化させたときの各粒子と到着する場所やその挙動について比較し、各者毎で最適な粒子設計の情報を得た。

### 4. 研究成果

#### (1) 応答局面法による肺深部への送達性を高めた吸入粉末剤の粒子設計

抗菌薬として幅広い疾患に適応を持つレボフロキサシン(Levofloxacin Hydrate: LVFX)を用いて、肺胞への送達性を高める粒子設計を実施するために実験計画法 (Design of Experiments: DoE) に基づき噴霧乾燥パラメータを変化させ、応答曲面法により製剤の最適化を行った。吸入特性に最も影響を及ぼすパラメータは Gas flow rate であり、最も影響の小さいパラメータは Inlet temperature であることが分かった。さらに、Inlet temperature 及び Feed rate は製剤の水分含量とデバイスからの放出率及び肺内送達率に相关联していることが確認できた。水分含量の減少により粒子間の水分架橋に伴う凝集は下がるが、静電気が発生しやすくなりカプセルやデバイスへの付着は起こりやすくなることが原因と考えられる。Inlet temperature を 120℃に固定し、Feed rate、Gas flow rate の最適値は応答により変化した。以上の結果より噴霧乾燥製造工程のパラメータにより、各種疾患に応じた粉末吸入剤設計が可能であることが示唆された。

## (2) 機能性素材による吸入粉末製剤の開発

経肺投与製剤への使用可能な添加剤は糖類、でんぷん、アミノ酸、界面活性剤など非常に制限されている。そのため、これまで特に吸入粉末製剤については主に、主薬を微細化して、キャリア粒子の乳糖に付着させて、肺送達性を向上させる粒子設計が行われてきた。しかし、この方法では、主薬成分の肺への送達性が十分でなく、新たな製剤設計が求められていた。そこで、比較的安全性が高く、糖類をベースとした機能性素材を基剤として、その粒子中や粒子間に医薬品の分子あるいは微結晶を複合化させた、マトリックス型の機能性微粒子(コンポジット粒子)を設計することで肺への薬物送達性を高めた粒子設計を目指した。フィトグリコーゲンは、ヒト肺癌上皮細胞を用いて、フィトグリコーゲンの細胞内において MTS 試験による細胞障害性評価を行った結果、A549 細胞の生存率はフィトグリコーゲンの添加による影響を受けず、高濃度溶液中でもフィトグリコーゲンによる細胞障害性はほとんど認められなかった。さらに、このフィトグリコーゲンはエタノール高濃度下において噴霧すると、その粒子形態がリンクル構造を示した。薬物共存下において、このフィトグリコーゲンを噴霧することで、微粒化した薬物がフィトグリコーゲン表面に付着した。この製剤について、吸入特性評価を行った結果、肺深部への送達性が25%以上となった。

## (3) 患者別の気管支モデルによる粒子の肺内沈着位置の比較

COPD の患者についての肺モデルを使って、数値流体力学により空気の流れおよび粒子沈着挙動について計算した。特に3名の COPD 患者を取り上げ、その肺を三分岐モデルにより分割作成し、Generation を用いて気管支上部から順に G1, G2, G3・・・と表し、G10 までの各気管支径を求めた。通常、*in vitro* 評価では、製剤の空気力学的粒子径でその粒子が到達する場所をおおよそ予測することができると言われていたが、患者毎でその気管支径が大きく異なっていた。そこで、肺を5つの肺右上葉 (RUL), 右中葉 (RML), 右下葉 (RLL), 左上葉 (LUL), 左下葉 (LLL) に分類し、3名の COPD 患者に対して吸入した空気の流れの通過した割合を比較した。気管支径が異なっていたため、患者毎で空気の通過する割合が肺内部で異なっていることも確認できた。実際の肺ではカスケードインパクターなどのような一定の空気量で各肺を同じように通過しないことが確認できる。この3名の COPD 患者における肺への粒子沈着についてそれぞれの各粒子径で比較した。その結果、COPD の炎症好発部位である G5 付近の沈着率に着目すると、モデル1の82歳 COPD 患者において、沈着率が他の患者モデルと比較して高い沈着率を示した。粒子沈着率の高いモデル1は他の気管支と比較して、G4-G6の平均断面積が小さいことが確認された。それに伴い、空気の流速が大きくなり、粒子にかかる慣性力が大きくなり粒子沈着割合の差に繋がったと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tse Jun Yee, Koike Atsushi, Kadota Kazunori, Uchiyama Hiromasa, Fujimori Ko, Tozuka Yuichi	4. 巻 167
2. 論文標題 Porous particles and novel carrier particles with enhanced penetration for efficient pulmonary delivery of antitubercular drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 116 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2021.07.017	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 Tse Jun Yee, Kadota Kazunori, Nakajima Toshiki, Uchiyama Hiromasa, Tanaka Shunsuke, Tozuka Yuichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Crystalline Rearranged CD-MOF Particles Obtained via Spray-Drying Synthesis Applied to Inhalable Formulations with High Drug Loading	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.1c01091	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 Tse Jun Yee, Kadota Kazunori, Imakubo Tetsuya, Uchiyama Hiromasa, Tozuka Yuichi	4. 巻 156
2. 論文標題 Enhancement of the extra-fine particle fraction of levofloxacin embedded in excipient matrix formulations for dry powder inhaler using response surface methodology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 105600 ~ 105600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2020.105600	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 Kadota Kazunori, Tanaka Moe, Nishiyama Hikaru, Tse Jun Yee, Uchiyama Hiromasa, Shirakawa Yoshiyuki, Tozuka Yuichi	4. 巻 376
2. 論文標題 An effective approach to modify the inhalable betamethasone powders based on morphology and surface control using a biosurfactant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Powder Technology	6. 最初と最後の頁 517 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.powtec.2020.08.063	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 Kamarainen Tero, Kadota Kazunori, Tse Jun Yee, Uchiyama Hiromasa, Yamanaka Shinya, Tozuka Yuichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Modulating the Pore Architecture of Ice-Templated Dextran Microparticles Using Molecular Weight and Concentration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 6741 ~ 6751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.2c00721	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 Kadota Kazunori, Matsumoto Koichi, Uchiyama Hiromasa, Tobita Satoshi, Maeda Munehiro, Maki Daisuke, Kinehara Yuhei, Tachibana Isao, Sosnowski Tomasz R., Tozuka Yuichi	4. 巻 174
2. 論文標題 In silico evaluation of particle transport and deposition in the airways of individual patients with chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 10 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2022.03.010	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 該当する

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松本功一、内山博雅、門田和紀、飛田哲志、立花功、戸塚裕一
2. 発表標題 数値流体力学による慢性閉塞性肺疾患患者の肺気管支モデル内での粒子沈着評価。
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 入船三奈子、謝晉頤、小池敦資、内山博雅、門田和紀、藤森功、戸塚裕一
2. 発表標題 新規キャリア粒子による肺深部への高効率な到達性を実現した抗結核薬吸入粉末剤の設計
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 謝晉頤、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一、中島稔生、田中 俊輔
2. 発表標題 噴霧乾燥法による薬物含有シクロデキストリン金属有機構造体の創製及び経肺製剤への応用
3. 学会等名 粉体工学会2021年度春期研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本功一、内山博雅、門田和紀、飛田哲志、立花 功、戸塚裕一
2. 発表標題 In silico 技術による慢性閉塞性肺疾患患者の肺内粒子沈着解析 COPD 患者毎の肺内粒子挙動評価
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazunori Kadota, Jun Yee Tse, Toshiki Nakajima, Shunsuke Tanaka, Hiromasa Uchiyama, Yuichi Tozuka
2. 発表標題 Application of spray-dried particles of drug-containing cyclodextrin metal-organic framework to pulmonary drug delivery
3. 学会等名 8th Asian Particle Technology Symposium APT 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazunori Kadota, Hiromasa Uchiyama, Yuichi Tozuka
2. 発表標題 Difference in particle morphology of betamethasone by the addition of bio-surfactant between spray-drying and freeze-drying
3. 学会等名 21st International Symposium on Industrial Crystallization (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門田和紀
2. 発表標題 in silico技術を利用した吸入粉末製剤の気管支内での粒子沈着挙動の解析と予測
3. 学会等名 日本薬学会第36年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門田和紀
2. 発表標題 in silico 技術を利用した個別化医療を目指した吸入粉末剤の開発
3. 学会等名 第 1 2 回 粉末吸入剤研究会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門田和紀、斎藤香菜子、内山博雅、戸塚裕一
2. 発表標題 デキストランを基剤とした二成分の医薬品を含む吸入粉末剤の設計.
3. 学会等名 粉体工学会 2020年度 春期研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松永佳宏、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 吸入速度および吸入パターン変化が与える気管支内での粒子挙動への影響.
3. 学会等名 日本薬学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 謝晉頤、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 Evaluation of dry powder inhaler formulations with enhanced extra-fine particle fraction using phytoglycogen as an excipient for adhesive mixtures.
3. 学会等名 日本薬学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門田和紀
2. 発表標題 機能性微粒子を利用した吸入粉末剤の設計
3. 学会等名 第 35 回 CES21 講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kamarainen Tero, Tse Jun Yee, Uchiyama Hiromasa, Kadota Kazunori, Tozuka Yuichi
2. 発表標題 Ice templated dextran microparticles by spray freeze drying: Influence of molecular weight and concentration
3. 学会等名 粉体工学会2022年度春期研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kamarainen Tero, Uchiyama Hiromasa, Kadota Kazunori, Tozuka Yuichi
2. 発表標題 Image analysis routines toward pore characterization of spray freeze dried dextran microparticles
3. 学会等名 粉体工学会第56回技術討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 門田 和紀, 謝 晉頤, Kamarainen Tero, 内山 博雅, 戸塚 裕一
2. 発表標題 噴霧乾燥法による新規キャリア粒子による吸入粉末製剤の設計
3. 学会等名 粉体工学会第56回技術討論会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 戸塚裕一、門田和紀 他多数	4. 発行年 2021年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 401
3. 書名 医薬品におけるDDS技術開発と製剤への応用	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 呼吸器系医薬品粉末及びその製造方法	発明者 戸塚裕一、門田和紀、内山博雅	権利者 キユーピー株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-075983	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

製剤設計学研究室 <a href="https://www.ompu.ac.jp/class/pharm/fd.html">https://www.ompu.ac.jp/class/pharm/fd.html</a>
---

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

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			
ポーランド	Warsaw University of Technology			