

氏 名	杉 浦 元 紀
国 籍 ・ 本 籍	愛知県
学 位 の 種 別	博士（薬学）
学 位 の 番 号	甲399
学位授与の日付	令和8年3月17日
学位授与の要件	名城大学学位規程第3条第3項該当
学位論文題目	セルロース誘導体を用いた肺滞留性に優れた吸入粉末剤の開発
論文審査委員	主 査 岡 本 浩 一
	副 査 灘 井 雅 行
	副 査 丹 羽 敏 幸
	副 査 奥 田 知 将

論文内容の要旨

吸入剤は薬物を効率的かつ非侵襲的に肺へ送達できる剤形であり、現在、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患などの肺局所性疾患の治療に用いられている。また、肺は、肺胞を含めた表面積が大きいこと、高分子薬物に対して高い透過性を示すこと、酵素活性が低いことなどの特性から、肺局所性疾患だけでなく、全身性疾患においても吸入療法が注目されている。一方で、呼吸器系には気道内の異物を粘液で捕捉し、線毛運動によって除去する「粘液線毛クリアランス」という防御機構が存在する。本来このクリアランスは、細菌やウイルスの体内侵入を防ぐために不可欠であるが、吸入剤にも影響を及ぼし、気道上から薬物を除去するため、吸入療法の有効性を妨げる可能性がある。

本課題点に対して、吸入剤に粘膜付着剤を応用するアプローチを考えた。粘膜付着剤は薬剤の粘膜層への付着を促進し、薬剤の滞留時間を延長、またはバイオアベイラビリティを向上させる目的で用いられる。例として、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）やメチルセルロース（MC）などのセルロース誘導体は、薬剤の滞留時間を延長する目的で点鼻粉末剤（ベクロメタゾン鼻用パウダー）や点眼剤（リズモン®TG）において、臨床で応用されている。したがって、吸入剤へのこれらの粘膜付着剤の応用は、粘性によって吸入薬物の気道上皮への付着性を高め、粘液線毛クリアランスを回避し、肺内の薬物滞留時間を延長させることにより吸入療法を改善することが期待できる。

臨床で使用されている吸入剤において吸入粉末剤は、吸入液剤や吸入エアゾール剤と比較して取り扱いが容易で、製造コストが低く、環境に優しいといった、多くの利点を有している。しかしな

がら、肺へ効率良く薬物を送達するために粉末剤の粒子設計を精密に行う必要がある。これまでに著者が所属する研究室では、噴霧急速凍結乾燥 (spray-freeze-drying: SFD) 法を用いて粉末剤を調製し、吸入に適した低密度・多孔質な球形粒子の設計を行ってきた。その過程で、分散補助剤として L-ロイシン (Leu) や、二つの Leu が結合したジペプチドであるジロイシン (diLeu) を用いることで、SFD 粉末剤の肺送達性が向上することを見出している。セルロース誘導体を用いて作製した SFD 粉末剤は、セルロース誘導体固有の高い粘性や保水性によって、粒子サイズや凝集性、吸入特性に負の影響を及ぼすことが懸念されるが、SFD 粉末剤の組成の一部を分散補助剤に置換することで改善できると思われる。

そこで本研究では、「肺滞留性に優れた吸入粉末剤の開発」を目標として、賦形剤に肺滞留性の向上を目的とした粘膜付着剤としてセルロース誘導体、分散補助剤として Leu や diLeu を用いて SFD 粉末剤を調製し、製剤組成の最適化を試みた。肺滞留性評価では、モデル薬物として近赤外蛍光色素であるインドシアニンググリーン (ICG) を用い、*in vivo* 蛍光イメージングに基づく体内動態評価を行った。吸入薬物の従来の動態評価では、各時点において気管支肺胞洗浄液 (BALF) を回収するほか、肺組織を摘出して各部位における薬物を定量することが求められるが、多数のマウスが必要であり、また、マウスの自発呼吸による影響で肺への薬物送達量に個体差が生じやすくなるため、薬物動態を正確に評価できていない問題がある。一方で、本研究で行った *in vivo* 蛍光イメージングに基づく体内動態評価は、マウスに分布した対象薬物の位置と量を非侵襲的に評価できる利点があり、同一マウスを用いた薬物動態解析が可能であるため、最小限のマウスを用いた信頼性の高い評価方法であると考えられる。本研究では粘膜付着剤として第 1 章では HPC、第 2 章では MC をそれぞれ適用した SFD 粉末剤を作製し、吸入剤適用性ならびに肺滞留性を検証した。

第1章 ヒドロキシプロピルセルロースの分子量及びジロイシンの添加が吸入粉末剤の気中分散性及び肺滞留性に及ぼす影響

本章では粘膜付着剤として異なる分子量の HPC、分散補助剤として diLeu を用いて、SFD 法により粉末剤を調製し、HPC の分子量や diLeu の添加が SFD 粉末剤の気中分散性や肺滞留性に及ぼす影響を評価した。HPC の比較として、粘膜付着性を示さないトレハロース (Tre) を含む SFD 粉末剤を調製した。その結果、SFD 粉末剤への diLeu の添加は、大きな空隙を有する粗い表面構造をもたらし、気中分散性を向上させた。また、用いる HPC の分子量が低いほど、より高い気中分散性を持つ SFD 粉末剤となることが明らかとなった。一方で、HPC と diLeu を含む SFD 粉末剤は HPC の分子量にかかわらず、吸入デバイスからの放出後、Tre と diLeu を含む SFD 粉末剤と同様の粒子径分布を示した。マウスへの肺内投与による肺滞留性評価では、HPC と diLeu を含む SFD 粉末剤は、ICG 溶液や Tre と diLeu を含む SFD 粉末剤と比較して ICG の肺滞留時間が長く、また、分子量約 100,000 の HPC (HPC100) が SFD 粉末剤の肺滞留性を最も高めることが明らかになった。しかし、吸入特性評価より、HPC100 と diLeu を含む SFD 粉末剤は吸入デバイスからの高い放出性を示したものの、肺送達性は低かった。

本章の結果は、含有 HPC の分子量が SFD 粉末剤の解凝集性と肺滞留性の両方に顕著な影響を与える因子であることを強く示唆しており、使用する HPC の選択が重要であることを示すと共に、diLeu の添加によって SFD 粉末剤の気中分散性を向上できることを示すものである。一方で SFD 粉末剤の

さらなる処方最適化が必要であった。

第2章 肺送達性及び肺滞留性に優れたメチルセルロース含有吸入粉末剤の開発

第1章にて、肺滞留性に優れた吸入粉末剤の設計に成功したものの吸入特性が乏しく、SFD 粉末剤のさらなる処方最適化が必要であった。本課題の改善策として、肺送達性の向上のために分散補助剤の含量を増加することが効果的である一方で、相対的に粘膜付着剤の含量が減少するため肺滞留性が減弱することが考えられた。そこで、新たな粘膜付着剤として MC に着目した。MC は溶液中で熱可逆的なゲル形成能力を有しており、肺へ沈着・溶解後に体温によってゲルを形成することで肺滞留性を向上することが期待でき、粘膜付着剤の含量を低下させても優れた肺滞留性を維持できると考えた。そこで本章では MC、分散補助剤として Leu と diLeu を用いて、SFD 粉末剤を調製した。その結果、MC のみを含む SFD 粉末剤は、高い凝集性、低い吸入特性を有する一方で、Leu や diLeu の添加によって気中分散性と吸入特性が顕著に改善され、肺送達性が第1章で調製した SFD 粉末剤よりも高く、市販されている吸入粉末剤に匹敵するまでに達した。分散補助剤の種類による影響は粉末剤の吸湿性評価で見られ、Leu が耐吸湿性の向上に優れていた。また、第1章で調製した SFD 粉末剤よりも粘膜付着剤の含有率が低い条件でも、MC を含有する SFD 製剤は分散補助剤の種類にかかわらず、高い肺滞留性を示すことが明らかとなった。

本章の結果は MC を用いることで、SFD 粉末剤における粘膜付着剤の含量を低下させた場合でも良好な肺滞留性を示しつつ、Leu や diLeu などの分散補助剤をより高含量にすることで市販の吸入粉末剤に匹敵する肺送達性を示す SFD 粉末剤を作製できることを示すものである。

本研究で得られた知見は、より効果的な吸入療法に貢献できる吸入粉末剤開発において、高い肺送達性と肺滞留性を両立する機能性吸入粉末剤の新たな製剤設計に有用な知見を提供するものである。