

新概念創剤研究によるユーザーフレンド リーな薬物療法開発を目指して

静岡県立大学 薬学部

教授 尾上 誠良

2021年10月26日

従来技術とその問題点 (1)

- 多くの種類の剤形が実用化されている。
- ほとんどの薬剤は経口固形製剤として開発される。
- 経口剤のメリット
 - 優れた服用性・携帯性
 - 低い製造コスト
 - 投与量を調整しやすい



従来技術とその問題点 (2)

- ・経口剤のデメリット

食事の影響による吸収性変化

消化管コンディションの影響も

全身性の副作用リスク

局所投与より投与量が多くなる

効果発現までに時間を要する

意識がない場合、介護者が投薬不可

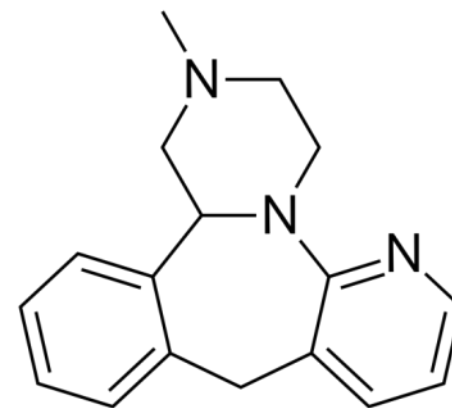
→必ずしも全ての薬にとって経口剤が最適ではなく、薬剤の特性や用途によって変える必要性

臨床での課題事例

・ミルタザピン

効能：うつ病，うつ状態

用法：就寝前に経口投与



ミルタザピン

【同種同効薬の病院内での他用途】

効能：不眠・せん妄，幻肢痛

用法：坐薬（院内処方）

課題：患者が暴れるので坐薬として利用

医療従事者や介護者の大きな負担に

新技術の特徴・従来技術との比較

・作業仮説

ミルタザピンの点鼻剤を新規に開発する



安全な薬物療法の提供が可能になる

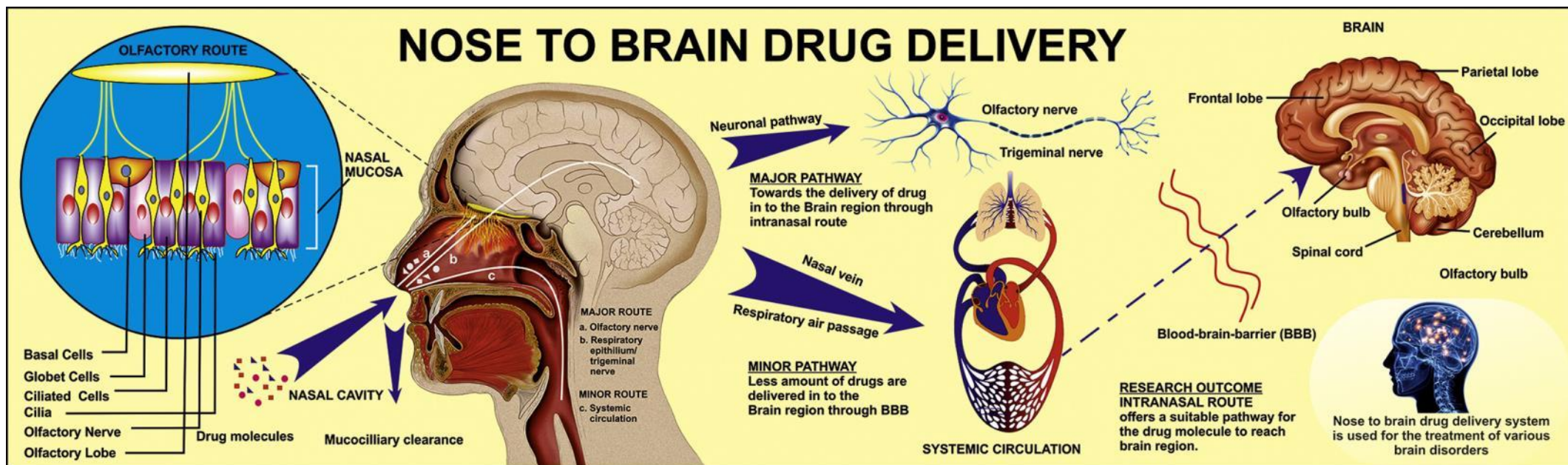
【期待できる効果】

- 1) 速やかな薬効発現が期待できること
- 2) 医療従事者や介護者が投与しやすいこと
- 3) 在宅治療を可能にすること



点鼻剤：魅力ある投与ルート

- 鼻から局所投与する製剤形態.
- 注射と違って痛みを伴わない非侵襲的投与ルート.
- 近年では, 中枢作動薬に対しても有用と報告される
(Nose-to-brain drug delivery の概念)

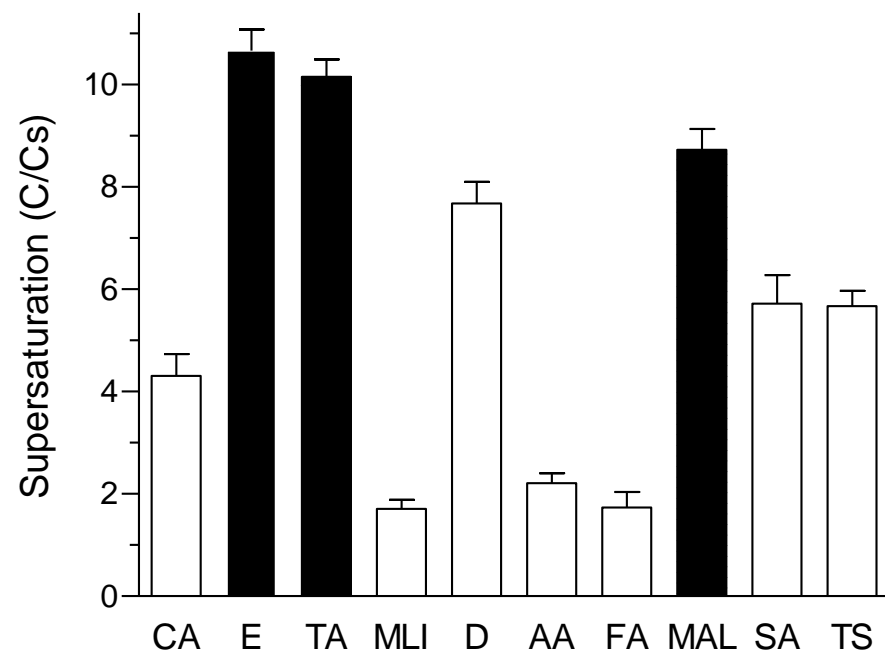
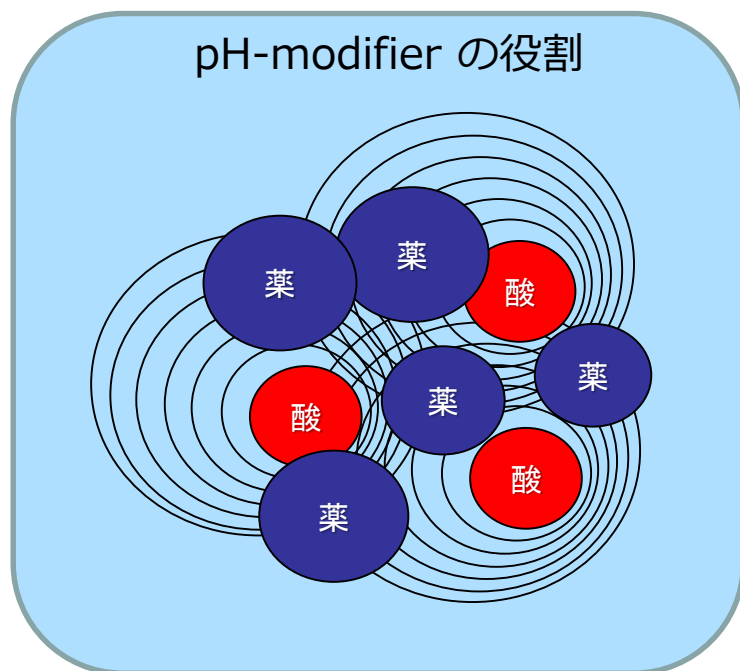


点鼻粉末製剤の特徴

	物理薬剤学的な観点	生物薬剤学的な観点
メリット	<ul style="list-style-type: none"> 保存安定性が高い 室温保存が可能 液性特有の不快感がない 	<ul style="list-style-type: none"> 経口時よりも吸収が早い 肝初回通過効果を回避出来る
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> デバイス利用のトレーニングが必要 処方検討が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 経口時よりも最高血中濃度が高くなることがある 鼻炎による膜透過性変化

課題：溶解性を向上させる

適切な pH-modifier 選択

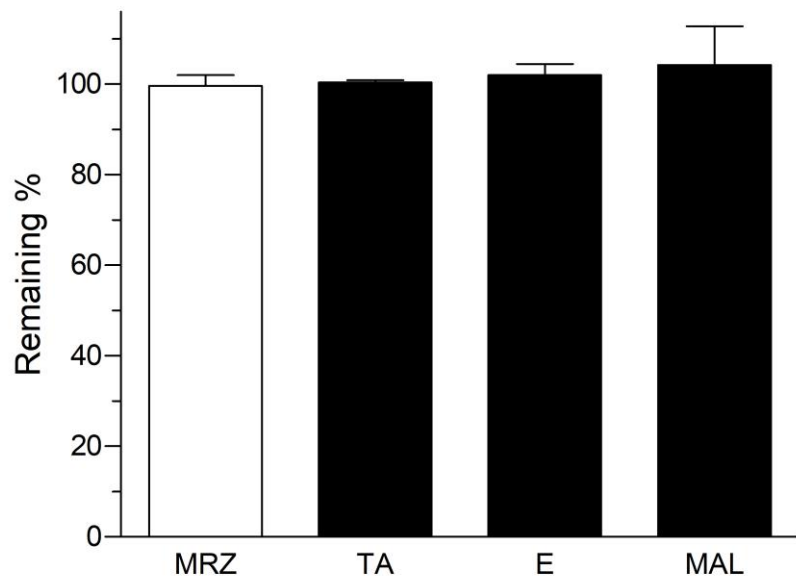


Mean \pm S.D. ($n=3$).

CA: クエン酸, E: グルタミン酸, TA: 酒石酸, MLI: リンゴ酸,
D: アスパラギン酸, AA: アジピン酸, FA: フマル酸, MAL: マレイン
酸, SA: コハク酸, TS: トルエンスルホン酸.

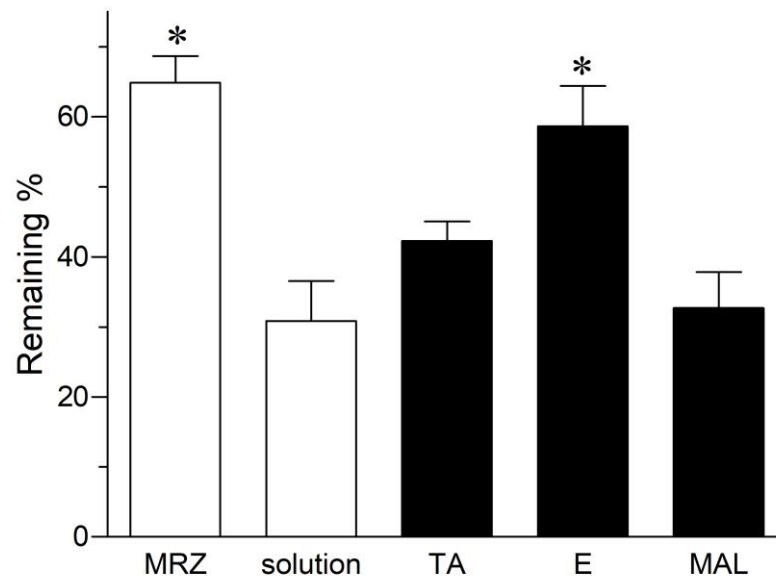
安定性を検証する

加速試験



Mean \pm S.D. ($n=3$).

光安定性試験



Mean \pm S.D. ($n=3$).

*, $P < 0.05$ with respect to MRZ solution.

試験条件:
40°C, 75% RH, 2 weeks

試験条件:
250 W/m², 45 min

MRZ: ミルタザピン原薬, TA: 酒石酸を加えたミルタザピン顆粒, E: グルタミン酸を加えたミルタザピン顆粒, MAL: マレイン酸を加えたミルタザピン顆粒, solution: ミルタザピン水溶液

流動性の高い粉末を得る

・製法 1

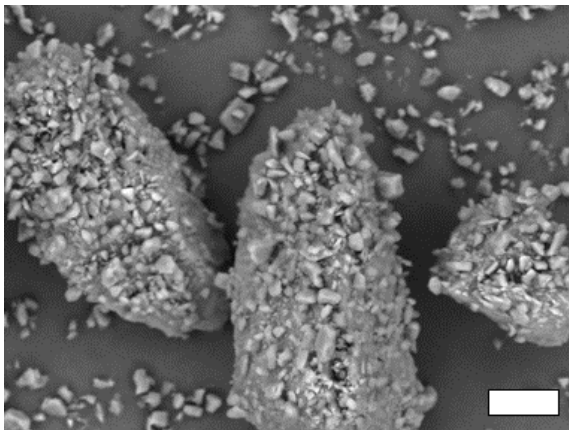
(1) ジェットミルによる粉砕

(2) 5 倍量の Respitose (DMV Japan) と混和

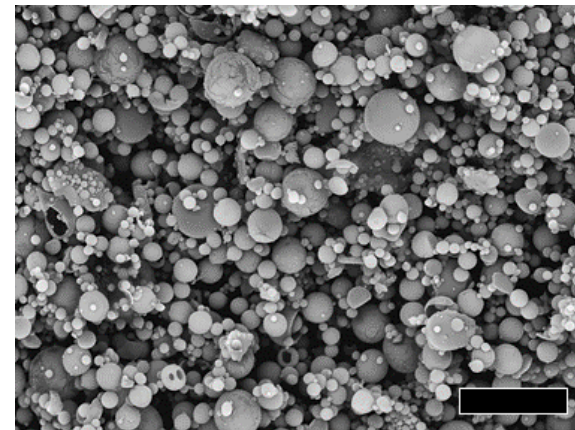
・製法 2

スプレードライや FDD (後述) による粉末化

製法 1 による製剤



製法 2 による製剤

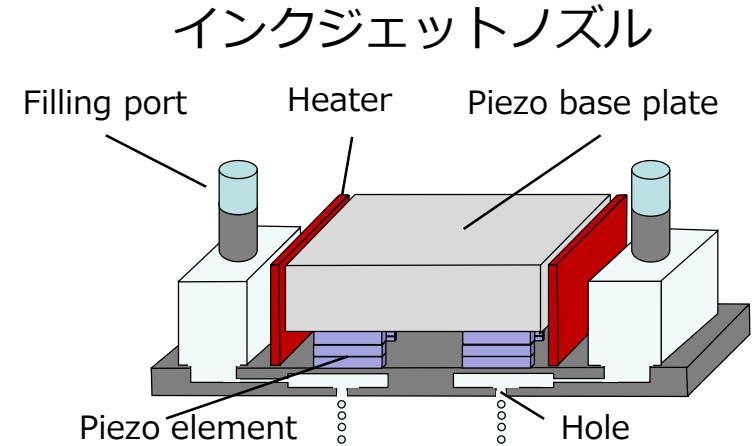


新しい粒子設計技術開発 (1)

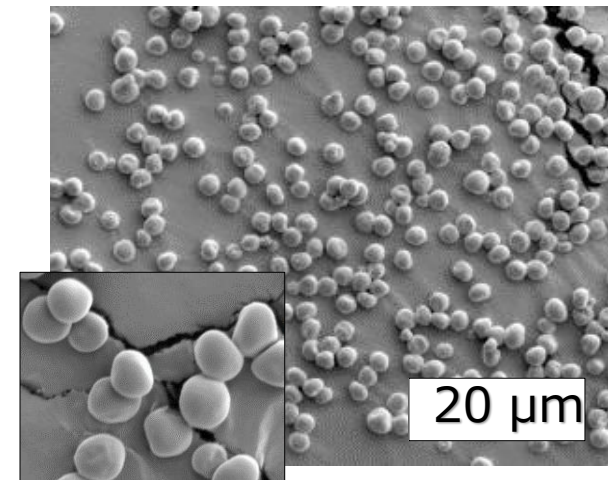
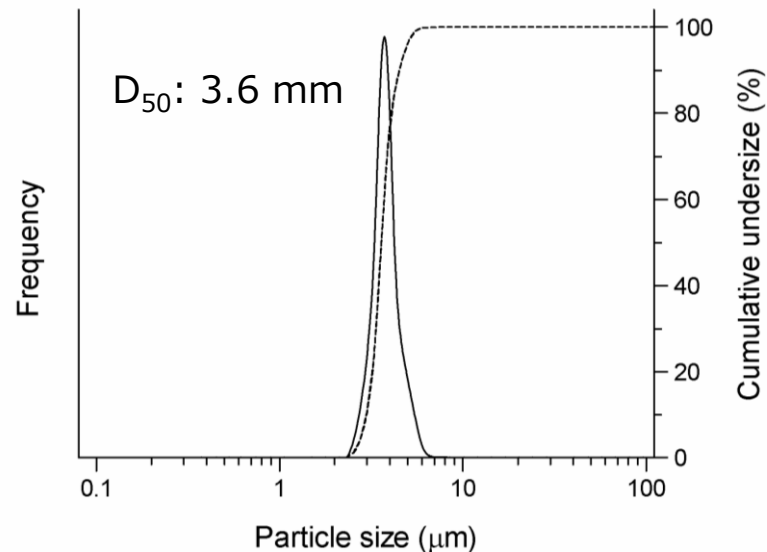
Fine droplet drying (FDD) process

FDD の特徴

- ・ インクジェットノズルを用いた粒子設計
- ・ 連続生産が可能, スケールアップも容易
- ・ 均一な粒子を作成可能



FDD による粒子作成の一例

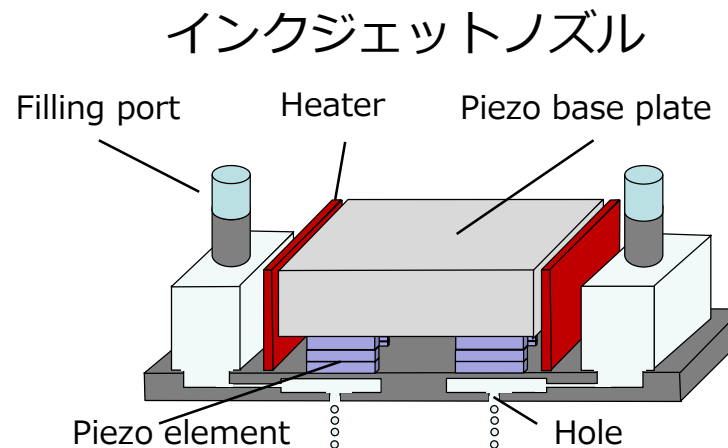


新しい粒子設計技術開発 (2)

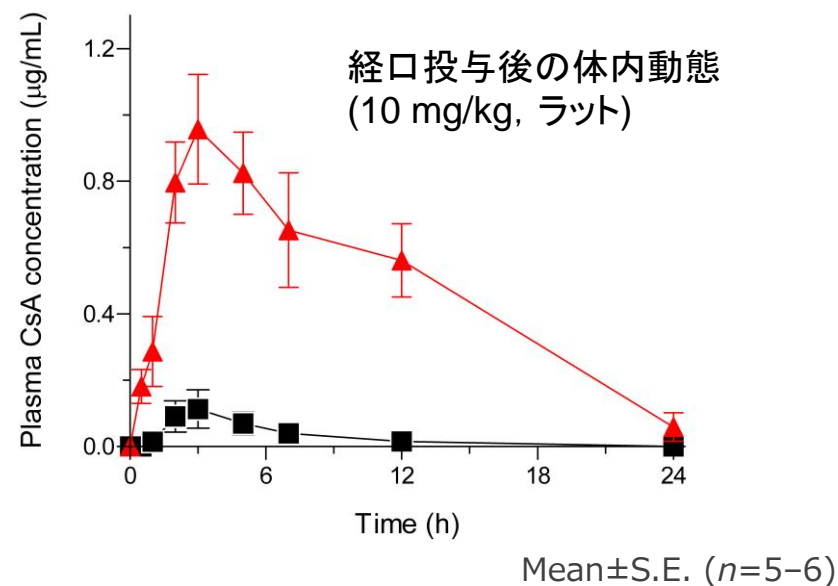
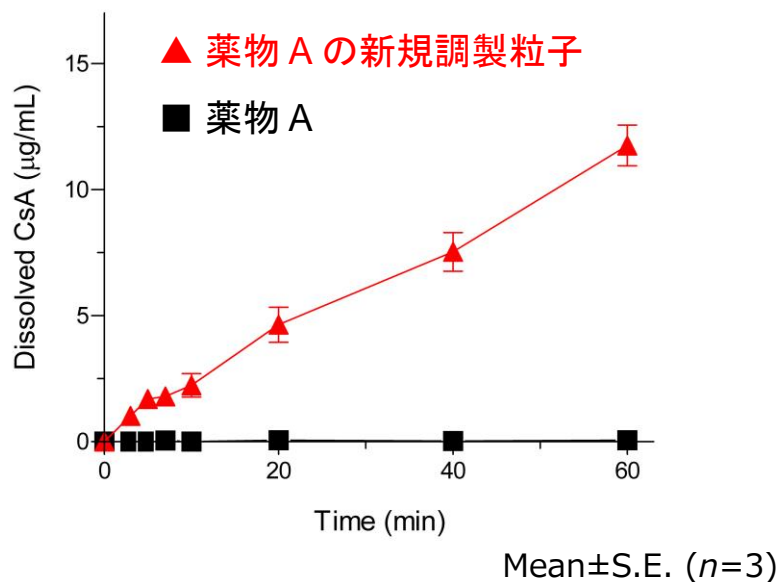
Fine droplet drying (FDD) process

FDD の特徴

- ・ インクジェットノズルを用いた粒子設計
- ・ 連続生産が可能, スケールアップも容易
- ・ 均一な粒子を作成可能



FDD による粒子作成の一例



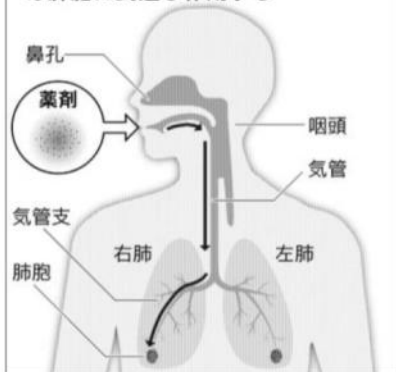
新しい粒子設計技術開発 (3)

日本経済新聞(2017/8/18)

日経産業新聞(2017/8/23)

インクジェット技術で医療機器

直径5マイクロメートルの吸入薬剤は肺胞に到達し作用する



リコーは自社のインクジェット技術を使った医療機器の開発に乗り出した。薬剤を微細な均一の粒子とすることで呼吸器内に効率よく届ける。静岡県立大と共同で数年内の実用化を目指す。県の健康医療産業振興を図る「ファルマバレープロジェクト」の一環で、医療分野への参入を進めるリコーの静岡での取り組みとして期待される。

呼吸器、効率よく吸入



リコーは静岡県立大と開発を進めている「同大草薙キャンパス」

インクジェット技術で、薬物が肺の奥にある肺胞まで精度よく到達し、効果的に作用する直径5ミクロン(ミクロンは100万分の1)ほどの粒子を均一に生成する。これにより薬剤を、気管や肺、肺胞など呼吸器内の特定の場所に届け、作用させることができる。

リコー、静岡県立大と連携

薬剤微細粒子、均一に生成

で、薬物が肺の奥にある「例えば骨粗しょう症の」

「例えは骨粗しょう症の」

「静岡県立大と共同で数年内の実用化を目指す。県の健康医療産業振興を図る「ファルマバレープロジェクト」の一環。リコーは2025年までに医療分野で500億円の売り上げを目指す。」

「吸収性が安定、溶解性も一定にできる」(リコー)のため、注射でしか使えなかった薬剤の吸入も可能になる。共同で研究開発する静岡県立大薬学部の尾上誠良教授は「数年以内に実用化できるだろう」とみている。

「静岡県立大と共同で数年内の実用化を目指す。県の健康医療産業振興を図る「ファルマバレープロジェクト」の一環。リコーは2025年までに医療分野で500億円の売り上げを目指す。」

「吸収性が安定、溶解性も一定にできる」(リコー)のため、注射でしか使えなかった薬剤の吸入も可能になる。共同で研究開発する静岡県立大薬学部の尾上誠良教授は「数年以内に実用化できるだろう」とみている。

【静岡】リコーは自社肺胞まで精度よく到達薬を吸入用に使えば通常のインクジェット技術より、効果的に作用する直院しなくても投薬ができるようにする」とする。

薬剤、微細な均一粒子に

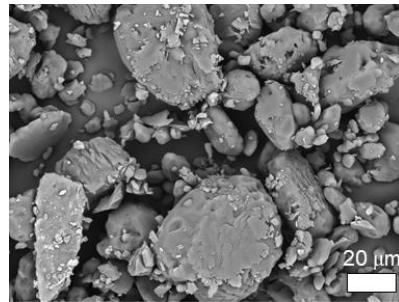
インクジェット技術で医療機器

リコーと
静岡県立大

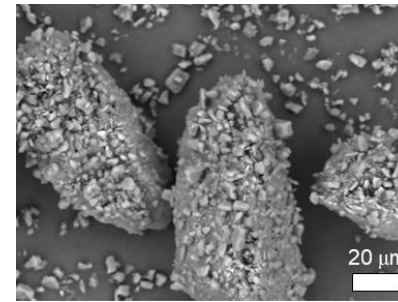
点鼻剤の物理化学的特性を評価する

走査型電子顕微鏡 (SEM) による観察像

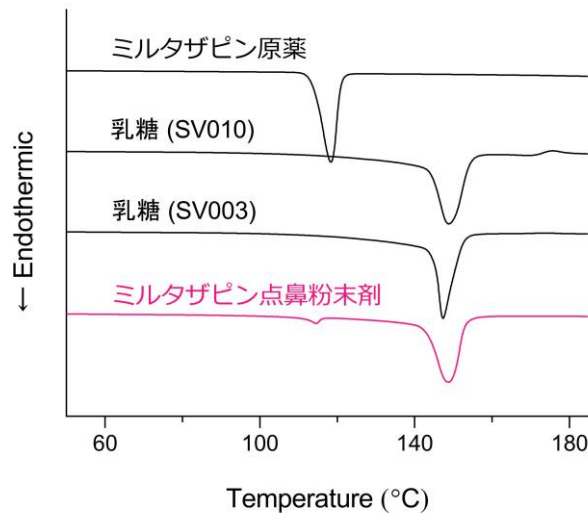
ミルタザピン原薬



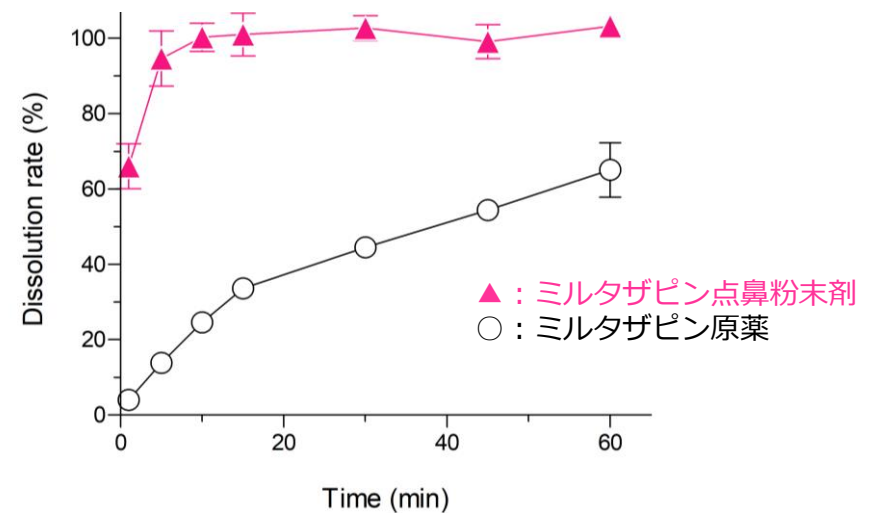
ミルタザピン点鼻粉末剤



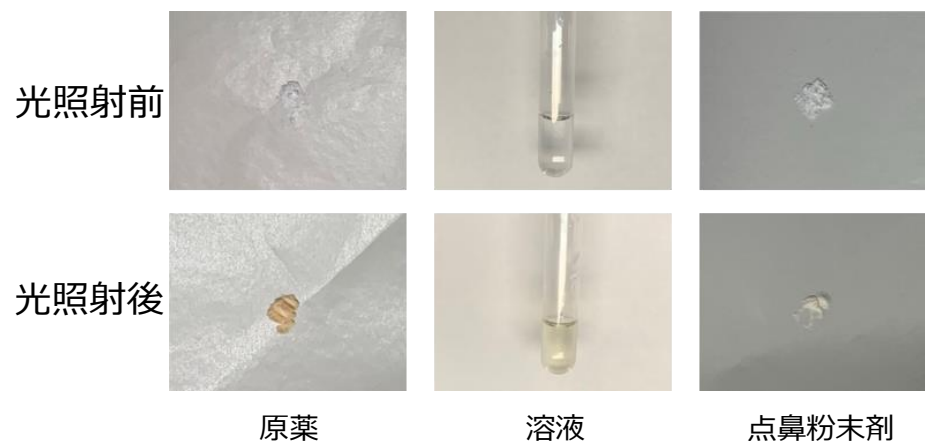
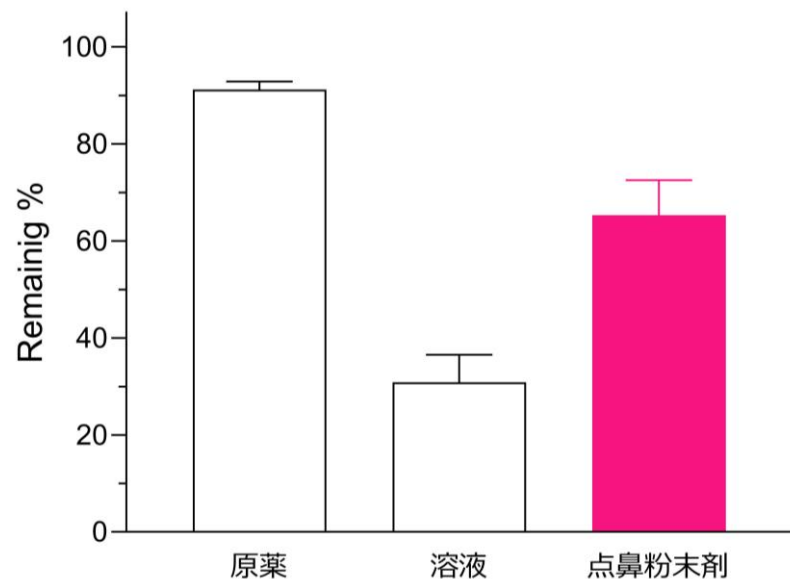
結晶性



溶出挙動



点鼻剤の光安定性を検証する



光安定性試験 条件

光 : 250 W/m² 時間 : 45 min 温度 : 25°C

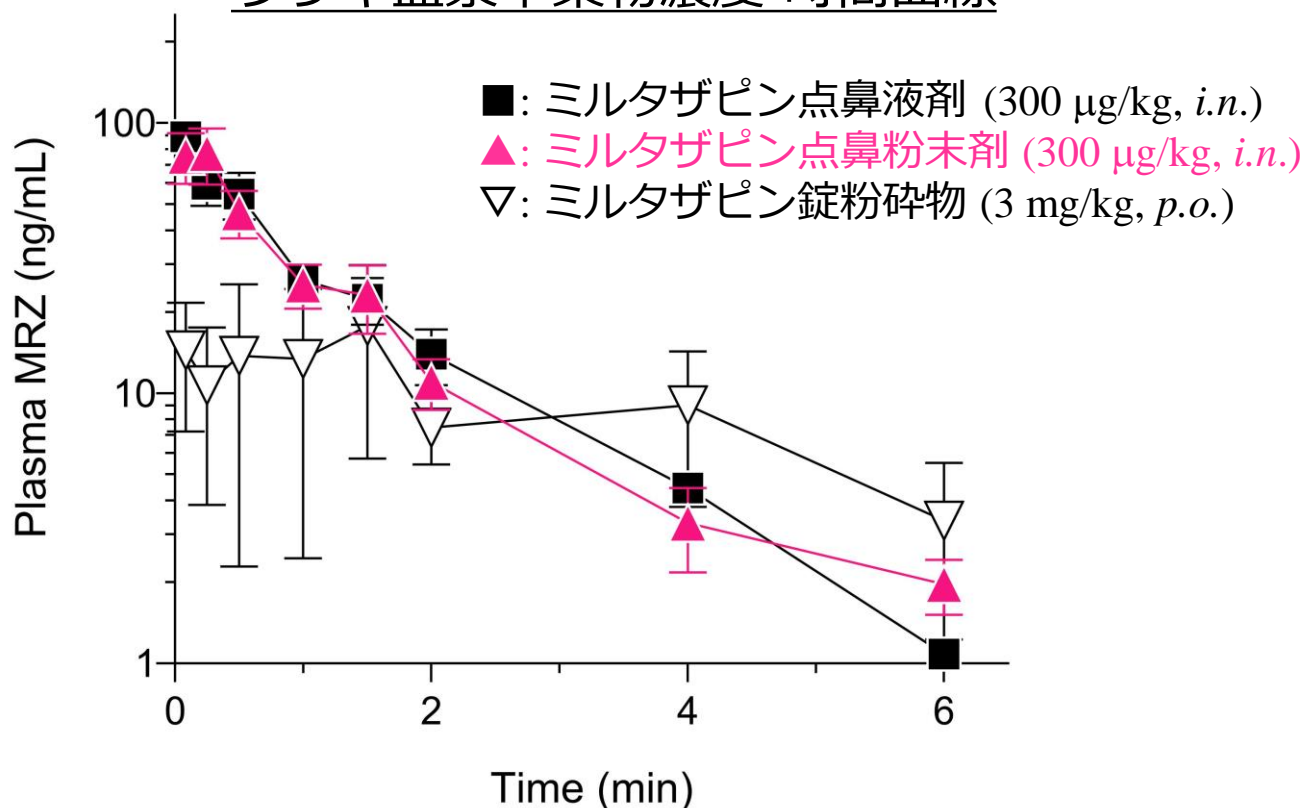
分解速度パラメータ

製剤名	ミルタザピン原薬	ミルタザピン溶液	ミルタザピン点鼻粉末剤
分解速度定数 (h ⁻¹)*	0.096	1.188	0.396

*Timepoint を 3 点設定し, 実験値から算出

点鼻剤の体内動態を明らかにする

ウサギ血漿中薬物濃度-時間曲線



薬物動態学パラメータ

製剤名	C_{initial} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng.h/mL)	BA (%)
ミルタザピン点鼻液剤 (<i>i.n.</i>)	89 ± 10	2.3 ± 0.1	96 ± 16	98.4
ミルタザピン点鼻粉末剤 (<i>i.n.</i>)	75 ± 36	2.5 ± 0.1	92 ± 31	94.8
ミルタザピン錠粉砕物 (<i>p.o.</i>)	14 ± 8	—	45 ± 20	5.1

研究結果のサマリー

- ミルタザピンや他の同種同効薬に対して適切な pH-modifier を探索し、薬物毎に最適な物質を特定した。
- 各種製法により高分散性の点鼻用粉末を得た。pH-modifier による安定性への影響は軽微であった。
- pH-modifier を含有する製剤は原薬と比して顕著に優れた溶出特性を認めた。
- 新規に調製した点鼻用粉末をラットに投与した際、経口投与時よりも顕著に高い吸収性を認めた。

想定される用途

- せん妄・幻肢痛患者に対して医療従事者が簡便に投薬できるようになり、負担が軽減する。
- これまで通院を余儀なくされていた薬物療法を在宅で実施できるようになる。
- 他の薬物にも適用可能であり、経口投与よりも投与量減少ならびに迅速な薬効発現が期待できる。

実用化に向けた課題

- ヒトにおける坐薬の効果は既に検証できているが、点鼻剤としての効果はまだ検証できていない。ヒトでのデータ取得を計画している。
- 局所投与である点鼻剤の場合には投与量の減少が期待できる。しかし、期待する効果がえられる適切な投与量についてはまだ検証できていない。

企業への期待

- せん妄・幻肢痛治療薬に留まらず，既存薬あるいは新薬の新規投与ルートとして点鼻剤に興味を有する企業との共同研究・開発を希望する。
- 物理薬剤学的特性（安定性，溶解性）や生物薬剤学的特性（吸収性，効果発現時間）に課題のある点鼻用医薬品を有する会社への技術導出に期待する。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称： 粉末製剤
- 出願番号： 特願2021-169147
- 出願人： 静岡県公立大学法人
静岡県立静岡がんセンター
- 発明者： [静岡県立大学]
尾上 誠良, 山田 幸平, 佐藤 秀行
[静岡県立静岡がんセンター]
新里 馨, 安井 博史, 篠 道弘

お問い合わせ先

**本発明を製造販売に向けて開発していただける
製薬企業等を募集しております。
ご連絡をお待ちしております。**



静岡県立大学

教育研究推進部 地域・産学連携推進室

T E L 054-264-5124

e-mail renkei@u-shizuoka-ken.ac.jp