

【目的】吸入粉末剤（DPI）は吸入剤開発の第一選択である。粉末粒子が肺深部に到達するには粒子径を約 $1\sim 6\mu\text{m}$ と微細に制御する必要があるが、シングルミクロンの粒子は付着凝集性が高いため吸入デバイスからの放出が難しい。また、既存の DPI 調製法は薬物を粉末固化するために熱を用いる。しかし、熱処理による乾燥は熱に弱い薬物を分解または失活させてしまうため、タンパク医薬を DPI へ応用する際のボトルネックとなっている。本研究では、高分子ポリマー溶液を室温以下でファイバー固化可能なエレクトロスピンニング（ES）法に着目し、薬物含有ファイバーを微粒子化することで、DPI に応用することを目指した。装置のノズルから放出された試料溶液は、コレクターに捕集される過程で溶媒が蒸発するため、熱を必要とせずあらゆる薬物を粉末固化できる。

【方法】ナノファイバーマットの賦形剤としてポリビニルアルコールおよび D(-)-マンニトール（Man）、モデル薬物として α -キモトリプシンを用いた。ES 法を用いてナノファイバーマットを調製し、それを凍結粉碎することにより乾燥粉末を得た。薬物安定性評価として α -キモトリプシンの基質である *p*-ニトロフェニル酢酸を添加し、加水分解物を定量することで ES 法 DPI 製剤化後の α -キモトリプシン活性を評価した。肺送達性評価として、カスケードインパクトターを用いて ES 法 DPI の肺到達率を測定した。

【結果】ナノファイバーマットは直径数百ナノメートルの均一な繊維構造を有していた。Man を添加することで、短い粉碎時間（0.5 分未満）でナノファイバーマットを微細化することに成功した。粉碎時間依存的に α -キモトリプシン活性は低下したものの、短時間で粉碎した ES 法 DPI の α -キモトリプシン活性は、粉末製剤化前と同等の活性を維持していた。対照群である、ネブライザー処理した吸入液剤の α -キモトリプシン活性は 57% まで低下したため、ES 法 DPI のタンパク医薬に対する有用性が示された。さらに、0.5 分未満で粉碎した Man を含む ES 法 DPI は、高い分散性と優れた *in vitro* 肺送達性を示した。*in vitro* 肺送達性評価の結果、Man を含む ES 法 DPI は解砕性の程度によって分級され、15% の Man を含む 0.25 分間粉碎された ES 法 DPI が最も高い肺送達率（58%）を示した。ES 法 DPI 調製技術は、タンパク質を安定かつ効率的に肺へ送達する新規調製技術となる可能性がある。

エレクトロスピンニングファイバーの吸入粉末剤の製剤コンセプトおよびその成果

