リザーバー式吸入粉末剤における 振とう操作と薬物放出量に関する検討

吉田寛幸*, 伊豆津健一, 柴田寛子, 桑名明美, 合田幸広
国立医薬品食品衛生研究所薬品部

Effect of Shaking on the Emitted Dose of Reservoir Dry Powder Inhaler

Hiroyuki Yoshida*, Ken-ichi Izutsu, Hiroko Shibata, Akemi Kuwana and Yukihiro Goda
Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

〔 Received July 29, 2014
Accepted November 6, 2014 〕

The emitted dose and mass median aerodynamic diameter of active ingredients from dry powder inhaler (DPI) are reported to be affected by the type of device, procedure and the inhalation flow rate of the patients. The purpose of this study was to clarify the effect of device shaking on the emitted dose of active ingredient from reservoir DPI by using Dosage Unit Sampling Apparatus (DUSA). A procaterol hydrochloride (PH) -containing DPI, Meptin® Clickhaler®, was used as a model DPI requiring shaking before use. After shaking by 7 test collaborators following the patient instructions, the amount of PH emitted into the DUSA using a vacuum pump was determined by high-performance liquid chromatography. Without device shaking, the emitted dose of PH was markedly low and varied widely, and the result suggested that device shaking was prerequisite for the efficient emission of active ingredient from DPI. The amount of PH emitted after shaking of the device varied largely between 7 test collaborators, while their averages were more than 80% of the labeled amount. In one collaborator, the ratio of emitted dose varied up to 30% among 4 experiences. Tapping the device before use also enabled the efficient emission of PH. Smaller particles were observed in Meptin® Clickhaler® compared to those in other reservoir DPIs that do not require shaking may explain the importance of shaking before use. These results confirmed the relevance of advice including the shaking methods by health-care personnel for appropriate use of the DPI formulations.

Key words — reservoir dry powder inhaler, shaking, emitted dose, procaterol hydrochloride

緒言

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患の治療を目的として使用される吸入剤は、微細化した薬物粒子を吸気により肺深部に送達することで、薬理作用を発揮する。第16改正日本薬局方において、吸入剤は気管支・肺に適用する製剤として新たに明記され、吸入粉末剤 (dry powder inhaler: DPI)、吸入液剤、そして吸入エアゾール剤 (metered-dose inhaler: MDI) の3剤形が収載されている。吸入剤が目的の治療効果を発揮するためには、(1) 製剤から一定量の薬物が測り取られること、(2)

デバイスから一定量の薬物が放出されること、そして(3) 放出された薬物が適切な粒子径を有し、目的の部位に到達するという、3つのステップが適切に達成されることが必要である。日本薬局方においても DPI と MDI について、上記(2)および(3)に関する製剤特性が医薬品の品質管理をするうえで重要とされている。¹⁾

DPI は、予め肺内への送達に適したサイズに微細化した薬物粒子を吸入用デバイス中に充填した製剤であり、吸入前にデバイス操作をすることで1吸入量を測り取るリザーバー式 DPI と、1吸入量ずつ分けて充填されているプレディスペンス式 DPI

* 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1

の2種類がある。MDIと比較して、DPIは吸気と薬物放出操作を同期させる必要がないことや、フロンガスの問題がないこと、また粉末製剤であることから保存安定性に優れていることなど、多くのメリットを有する。一方で、服用時に患者の吸入操作で生じる乱気流により粒子同士が乖離することで目的の薬物送達が可能となることから、十分量の薬物量を吸入するためには一定量以上の流速で吸入する必要がある、また必要とされる吸入流速はデバイスにより異なるため、²⁾ 高齢者や小児への適用時には注意を要する。さらに、メーカー各社によりデバイスの操作方法が異なるため、製剤に応じた適切な使用方法について、医療従事者による患者への吸入指導が重要とされる。^{3,6)}

メプチン® クリックヘラー® は、プロカテロール塩酸塩水和物を主薬とするリザーバー式 DPI である。1 吸入ごとに、一定量の薬物を薬物充填スペースへ充填するため、患者自身によるデバイスの振とうおよび押ボタン操作を要する。⁷⁾ 国内で販売されているリザーバー式 DPI は、ほかにアズマネックス® ツイストヘラー® (MSD(株), 東京) やパルミコート® タービュヘイラー® (アストラゼネカ(株), 大阪) などがあり、これらの製剤は吸入前の振とう操作を必要とせず、現在のところ振とう操作を要するリザーバー式 DPI は、メプチン® クリックヘラー® のみである。同じく使用前の振とう操作を要する吸入剤として懸濁液充填型の MDI があるが、これは噴射剤中に懸濁している薬物粒子を噴射前に分散させるために必要な操作であり、この振とう操作が薬物放出量に影響を与えることが報告されている。⁸⁾ 一方で、薬物充填のために使用時に振とう操作を要するリザーバー式 DPI において、振とう操作が薬物放出量に与える影響については十分に知られていないのが現状である。

そこで本研究では、DPI の適切使用を目的とし、振とう操作を要するリザーバー式 DPI について、振とう操作の薬物放出量への影響を検討した。

方 法

1. 試薬、製剤

使用時に振とう操作を要するリザーバー式 DPI

のモデル製剤として、プロカテロール塩酸塩水和物を主薬とするメプチン® クリックヘラー® 10 µg (Lot#2F74CH2, 大塚製薬(株), 東京) を用いた。プロカテロール塩酸塩はシグマ アルドリッチ ジャパン合同会社 (東京) より購入した。メプチン® クリックヘラー® の添付文書に記載の用法・用量は、プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人 1 回 20 µg (2 吸入) である。

2. デバイスの振とう操作

本剤の使用経験を持たない 7 名の試験協力者 (A-G) に対し、試験の目的の説明を行い、試験への協力を依頼、了承を得た。デバイスの振とう操作は、試験協力者に対して製品に添付された患者用使用説明書 (http://www.otsuka-elibrary.jp/di/prod/product/file/mph/mph_if.pdf, 平成 25 年 8 月 2 日参照) を提示し、記載に従い上下にデバイスを 3, 4 回振とうすることとした。1 回の試行につき、振とうおよび放出の操作を 2 回繰り返し、1 回用量 (20 µg) の薬物を回収した。メプチン® クリックヘラー® は、振とうすることで、ホッパー (薬物貯留スペース) の下部で上向きに開放された薬物充填スペースに薬物が充填され、振とう後の押しボタン操作で定量コーンが回転し、充填された薬物粒子の吸入が可能となるシステムを有する (図 1)。そこで、試験協力者による振とう操作との比較のため、下方向に偏るように振とうする群 (下向け振とう)、振とう操作に代えてデバイスを卓上で軽くタッピングする群 (卓上タッピング)、および全く振とうしない群を加えた。前群の試行

図 1 メプチン® クリックヘラー® の簡易構造図

による薬物の偏りの影響を避けるため、リセット操作として各群の試行前にデバイスを横に倒し4回、逆さに倒し4回振とうした。なお、下向け振とう群、卓上タッピング群、振とうなし群およびリセット操作はいずれも、試験責任者が実施した。各試験協力者および各群につき4回の試行を実施し、試行の順番はランダムに割り付けた。

3. 薬物の放出およびサンプリング

吸入デバイスからの薬物放出量の検討には、米国薬局方に収載の Apparatus B である Dosage unit sampling apparatus for DPI (DUSA, Copley Scientific Ltd, Nottingham, England) を用いた。⁹⁾ 流量計は TPK2000 (Copley Scientific Ltd), 吸引ポンプは HCP5 (Copley Scientific Ltd) を用いて、薬物放出時の流速を制御した。また、デバイスと DUSA 間の気密性を保つため、シリコン製のマウスピースアダプター (Copley Scientific Ltd) を用いて、デバイスと DUSA を接続した (図 2)。ポンプ流量は、デバイス内の圧力損失が 4.0 kPa となる流量を予め測定し、53.6 L/min に設定した。

振とう操作後のデバイスを、振動に注意しながらマウスピースアダプターを用いて DUSA に接続した。デバイスのボタンを1回押し、薬物を吸入可能な状態でポンプ吸引を開始し、体積流量として 4 L となる時間 (4.5 秒間) 吸引することで1回吸入量の薬物を DUSA 内に放出した。デバイスを取り外し、再度振とうおよび放出操作を行った後、高速液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography: HPLC) 用の移動相 (50 mM 1-オクタンスルホン酸 / 8%酢酸 / アセトニトリル = 49 / 38 / 13 (v/v/v)) を用いて DUSA 内のプロカテロー

図 2 薬物放出試験に用いる装置の外観図
(A) 吸入デバイス (B) マウスピースアダプター (C) Dosage unit sampling apparatus

ール塩酸塩を洗い込み、PTFE 製 0.45 μm シリンジフィルター (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) でろ過したものを試料溶液とした。

本研究においては、振とう操作のみ試験協力者を替えて実施し、振とう操作を除く定量までの一連の過程を試験責任者が単独で実施することで、得られた薬物放出量の差異は、振とう操作の差異を反映するものとして考察した。

4. プロカテロール塩酸塩の定量

試料溶液中のプロカテロール塩酸塩量は、HPLC により定量し、Wright らの方法¹⁰⁾ を一部改変し、実施した。装置は Agilent1260 Infinity バイナリ LC システム (アジレント・テクノロジー(株), 東京) を使用した。カラムは Mightysil RP18 GP ODS column (75mm - 4.6 mm, 3 μm) (関東化学(株), 東京) を使用し、カラム温度は 30 $^{\circ}\text{C}$ とした。移動相に 50 mM 1-オクタンスルホン酸 / 8%酢酸 / アセトニトリル = 49 / 38 / 13 (v/v/v) を用いて、流速を 1.0 mL/min とし、試料 100 μL を注入した際の波長 260 nm における吸光度を測定した。プロカテロール塩酸塩の保持時間は約 22 分であった。

5. 光学顕微鏡観察

デバイス内より薬物粒子を取り出し、少量をスライドガラスに載せ、明視野顕微鏡 (CKX41, オリンパス(株), 東京) および顕微鏡デジタルカメラ (DP12, オリンパス(株)) にて撮影した。

結 果

1. 試験協力者による振とう操作後の薬物放出量

7 名の各試験協力者により振とうされたデバイスからの薬物放出量、および 20 μg (表示量 10 $\mu\text{g} \times 2$ 吸入) に対する薬物放出率の 4 回の試行の平均値を図 3 に示した。デバイスを振とうしない群においては、4 回の試行のいずれにおいても薬物放出量が少なく、Test 1 と Test 3 で薬物放出量が 10 μg を下回り、また Test 2 と Test 4 における薬物放出量も低値を示した。一方、各試験協力者による振とう操作後のデバイスからの薬物放出率の平均値は、いずれにおいても 80% 以上と良好

図3 試験協力者（A-G）と各操作における薬物放出量と薬物放出率（n = 4）

な薬物放出を示した。このことから、振とう指示のあるメプチン® クリックヘラー® において、薬物放出における振とう操作の重要性が確認された。

試験協力者間の比較では、平均値で20%近い差が認められた。また、同じ試験協力者における個々の試行内においても表示量比で10~30%の差が確認され、特に、試験協力者FのTest 3においては、回収された薬物量が表示量比で65%程度と低値を示し、それぞれ同じように振とうしているにもかかわらず、薬物放出量にバラつきが生じることが明らかとなった。

2. デバイスの構造を考慮した操作によるデバイスからの薬物放出量

上向きに開放された薬物充填スペースへの効率的な薬物の充填のため、薬物を下方向へ押し固めるように振とう（下向け振とう）したところ、4回の試行において100%近い効率的な薬物放出が可能となった（図3）。さらに、より簡便かつ効率的に薬物を充填する方法として、デバイスを卓上で軽くタッピングする方法（卓上タッピング）を検討した。その結果、下向け振とう時と同様に表示量比で100%近い良好な薬物放出が可能であった（図3）。また、下向け振とう、卓上タッピングともに、標準偏差が小さく、試験協力者による振とう時よりもバラつきが少なかったことが確認された。

3. デバイス内の薬物粒子の比較

今回、振とう時の薬物充填スペースへの薬物充

填量に差が生じた原因として、薬物粒子の流動性の低さが考えられたことから、メプチン® クリックヘラー® に充填されている薬物粒子を取り出し、顕微鏡下で観察したところ、おおよそ数十μm程度の粒子径を有する粒子の存在が確認された（図4A）。一方、同じくリザーバー式DPIであり、使用前の振とう操作を要しないアズマネックス® ツイストヘラー® やパルミコート® タービュヘイラー® に含有されている薬物粒子を、同様にデバイスより取り出し観察したところ、その粒子径は200~600μm程度とメプチン® クリックヘラー® 内の粒子と比較して明らかに巨大な粒子径を有していることが確認された（図4B, 4C）。

考 察

吸入剤は、経口固形製剤などのほかの剤形と異なり、薬物のデバイスへの残留や口腔内への付着のため、表示量と実際の服用量が必ずしも一致しない¹¹⁾。そのため、肺における局所作用を目的としたDPIにおいて十分な治療効果を発揮するためには、デバイスから一定以上の吸入流速で薬物粒子を吸入する必要がある。さらに、デバイスからの薬物放出の準備段階としての吸入前のデバイス操作もデバイスにより異なることから、患者に対する十分な吸入指導が望まれる。吸入前に必要となる操作として、デバイスをひねる、デバイスを振る、ボタンを押す、薬物の入った容器をセットする、それらに穴を開けるなどがあり、いずれも一定量

図4 リザーバー式 dry powder inhalers : DPIに含有される薬物粒子. スケールバーは約 500 μm を示す.
(A) メブチン® クリックヘラー® (B) アズマネックス® ツイストヘラー® (C) パルミコート® タービュヘイラー®

の薬物を放出するための操作として重要である。本研究では、リザーバー式 DPI の使用前におけるデバイスの振とう操作に着目し、デバイスからの薬物放出量との関係について検討を行った。本研究におけるデバイスからの薬物放出量の評価方法として、欧州薬局方や米国薬局方に記載されている試験法^{9, 12)}を採用した。この送達量均一性試験は、本来、吸入デバイスの性能を評価するための方法であり、吸入デバイスから放出される薬物量が、一定の範囲に収まっていることを確認するものである。その試験条件は、デバイス内の圧力損失 (4 kPa) に基づく試験流量の設定や、体積流量 (4 L) に基づくポンプ吸引時間の設定など、実際のヒトによる吸入を考慮した試験条件が規定されており、吸入デバイスの構造や使用方法が与える影響の評価に適していると考えられた。

今回試験を実施した7名の試験協力者間において、振とう操作後にデバイスから DUSA 内に放出された薬物量は、一定の偏りを示したものの平均値として 80~100% に収まっていた。振とう時の様子を観察したところ、デバイスの振り幅は、試験協力者により異なり、おおよそ 15 cm から 40 cm 程度と様々であったが、薬物放出量との相関は認められなかった。薬物放出量が少なかった試験協力者 F における Test 3 の振とう操作は、真っ直ぐ上下方向ではなくやや斜め方向に振とうしており、振とう時のデバイスの振とうの向きも薬物放出量に影響する可能性が示唆された。メーカーのホームページには、動画にてデバイスの使用法も紹介されており、吸入指導を行う際、医療従事者によるデバイスを用いた操作の実演や映像等を使用することで、よりよい吸入指導が可能になると考えられた。

薬物充填スペースに一定量の薬物を充填するために、振とう操作とともに検討した卓上タッピング操作は、衝撃力による薬物の均一な充填により、効率的な薬物放出が可能であった。デバイスの特性を考慮した吸入方法として、横山らは、フルチカゾンプロピオン酸エステル DPI であるフルタイドロタディスクについて、1 回吸入後にデバイスをタッピングしてから再度吸入を行うことで、デバイスへの薬物の付着残存量を大きく低減できることを報告している。^{5, 6)} デバイスの特性や操作の意味を理解し、吸入操作を行うことで、効率的なデバイスからの薬物放出が実現できると考えられた。

今回の検討により、メブチン® クリックヘラー® に充填されている粉末粒子は、数十 μm 程度の粒子径を有し、振とう操作を要しないほかのリザーバー式 DPI であるアズマネックス® ツイストヘラー® やパルミコート® タービュヘイラー® に充填されている粒子よりも細かい粒子径を有していることが確認された。一般に、粉末粒子の粒子サイズが小さくなるほど粒子同士の凝集性が高まり、流動性が低下することが知られている。粉末粒子の流動性改善を目的として、アズマネックス® ツイストヘラー® およびパルミコート® タービュヘイラー® は、肺深部への送達に適したサイズに微細粒子化した薬物を造粒し、2 次粒子を形成して充填している (アズマネックス® ツイストヘラー® 医薬品インタビューフォーム改訂第 5 版、パルミコート® タービュヘイラー® 医薬品インタビューフォーム改訂第 10 版、ともに平成 26 年 7 月 24 日参照)。一方、メブチン® クリックヘラー® は、微細粒子化した主薬粒子を比較的粒子径の大きい乳糖粒子と混合し付着させることで、製造時

のハンドリングを改善している。吸入剤の開発にあたっては、デバイスと薬物粒子特性の適切な組み合わせが、肝要であると考えられた。また、吸入時の薬物放出量のバラつきや誤操作などのリスク低減のため、個人差が生じにくい簡便な操作で吸入可能となるデバイスの開発が望まれる。同製剤については、押しボタン操作のみで吸入が可能となる DPI が新たに開発されており、誤操作や薬物放出量のバラつきの低減など、利便性と有効性・安全性の確保につながることを期待される。

吸入剤の有効性を左右する気管支・肺における薬物の沈着量は、デバイスから放出される薬物粒子の量と、その粒度分布に依存する。今回、検討の対象としたメプチン® クリックヘラー® では、振とう操作が吸入前の薬物の定量（量り取り）に影響することが確認された。振とう操作は、主薬および添加物の粒度分布とその混合状態を直接的に変化させる可能性は低いと考えられるものの、有効性・安全性に影響を与える重要なパラメータとして、デバイスから放出された後の粒度分布についても、今後の検討が必要と考えられる。

本研究により、振とう指示のあるリザーバー式 DPI でも、懸濁液充填型の MDI と同様、振とう方法によって薬物放出量に差が生じることが示された。DPI の使用方法はデバイスにより様々であり、また使用患者の背景も千差万別であることから、必ずしも添付されている使用説明書だけで正確にデバイスを操作し、期待された量の薬物を吸入できるとは限らない。¹³⁾ 目的の治療効果を得るためには、デバイスの特性を十分に理解したうえで、デバイスに応じた患者への吸入指導を行う必要があると考えられた。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省, 日本薬局方, 2011, 第16改正版, p15.
- 2) Lee SL, Adams WP, Li BV, Conner DP, Chowdhury BA, Yu LX, In vitro considerations to support bio-

equivalence of locally acting drugs in dry powder inhalers for lung diseases, *AAPS J*, 2009, **11**, 414-423.

- 3) 松本一彦, 西川三喜男, 橋本久邦, 吸入ステロイド治療における薬剤師による吸入指導の意義, アレルギー, 1998, **47**, 404-412.
- 4) 倉田洋子, 岸 里奈, 山田真之亮, 長谷川雅哉, 山田清文, 久米裕昭, 長谷川好規, 鍋島俊隆, 野田幸裕, 外来喘息教室における薬剤師の役割とその効果について, 医療薬学, 2009, **35**, 145-151.
- 5) 横山晴子, 高柳理早, 山村喜一, 大関健志, 山田安彦, 伊賀立二, プロピオン酸フルチカゾン・ディスクヘラー使用時のデバイスへの薬物残存に及ぼす因子の解析, 薬学雑誌, 2006, **126**, 1163-1169.
- 6) Yokoyama H, Yamamura Y, Abe T, Ohkawa S, Ozeki T, Iga T, Yamada Y, Relationship between amount of drug delivered to lungs and amount released from Diskhaler by inhalation with tapping, *Biol Pharm Bull*, 2007, **30**, 1167-1170.
- 7) 五十里良信, 【製剤の工夫で患者ベネフィットを上げる 外用剤編】 注目の製剤技術 メプチン クリックヘラー, 薬事, 2009, **51**, 1293-1297.
- 8) Everard ML, Devadason SG, Summers QA, Le Souef PN, Factors affecting total and “respirable” dose delivered by a salbutamol metered dose inhaler, *Thorax*, 1995, **50**, 746-749.
- 9) The United States Pharmacopeia and National Formulary USP37-NF32, The United States Convention, Inc, Rockville, MD, 2014, 273-295.
- 10) Wright DS, Pachla LA, Gibson DM, Jordan RA, Sensitive high-performance liquid chromatographic method for procaterol in human urine, *J Chromatogr*, 1987, **417**, 223-228.
- 11) de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 2: Effect of peak flow rate (PIFR) and inspiration time on the in vitro drug release from three different types of commercial dry powder inhalers, *Int J Pharm*, 1996, **138**, 45-56.
- 12) European Pharmacopoeia, 7th edition, European Directorate for the Quality of Medicine & Healthcare, Council of Europe, Strasbourg, France, 2011, 3825-3829.
- 13) 大林浩幸, 目でみるページ 吸入デバイス操作のピットホール 添付説明書だけで本当に的確な吸入ができるのか?, 喘息, 2012, **25**, 110-114.