

プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーインヘラー使用後の
口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果

横山晴子, 山田安彦,* 山村喜一, 中村 均, 伊賀立二
東京大学医学部附属病院薬剤部

**Effect of Mouth Wash on the Removing Fluticasone Propionate Delivered
by Dry Powder Inhaler in Mouth**

Haruko YOKOYAMA, Yasuhiko YAMADA,* Yoshikazu YAMAMURA,
Hitoshi NAKAMURA, and Tatsuji IGA
Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

(Received September 20, 2000; Accepted December 6, 2000)

The effect of mouth wash on the removal of drug residues in both mouth and pharynx after the use of fluticasone propionate dry powder inhaler (FP-DPI) was studied. The concentration of FP in mouth wash after sprinkle and inhalation of Flutide® 50, 100, 200 Rotadisk® was determined by HPLC-UV. The total amount of the removed FP was measured by the sum of the concentration of FP in 5 times of mouth washes. The mouth wash procedures removed totally $79.3 \pm 4.4\%$ (50 μg), $68.5 \pm 3.6\%$ (100 μg), $69.3 \pm 3.4\%$ (200 μg) of sprinkled amount of FP and $29.5 \pm 11.1\%$ (50 μg), $35.6 \pm 6.6\%$ (100 μg), $31.6 \pm 8.3\%$ (200 μg) of inhaled, respectively. It was required for the removal of 90% of the totally recovered FP to do two times of mouth washes in each case. These data suggest that the mouth wash is an effective precaution for candidiasis induced by FP delivered by DPI.

Key words—dry powder inhaler; fluticasone propionate; drug residue; mouth wash; effective precaution

緒 言

気管支喘息の治療にステロイドの定量噴霧式吸入剤 (metered-dose inhaler: MDI) であるプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) エアゾールが 1978 年より臨床で用いられている。その後、1998年に新しい剤形の薬剤として、プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーインヘラー (FP-DPI) が臨床に導入され繁用されている。BDP エアゾールと同様に FP-DPI 使用においても、口腔内カンジダ症又は嗄声などの副作用が報告されている。¹⁾ これらの副作用の防止には、吸入後の含嗽が簡便かつ効果的な方法であると考えられ、プロピオン酸フルチカゾン (FP) ドライパウダーの医療用医薬品添付文書²⁾の使用上の注意に、吸入後にうがいの実施を患者に指示する旨が記載されている。BDP エアゾール使用後における口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果については、既に我々が報告している³⁾が、FP-DPI に関しての定量的な検討はなされていない。

そこで、本研究では FP ドライパウダー吸入後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果について、定量的に検討を行った。

実験の部

1. 試料 FP-DPI として、フルタイド® 50, 100, 200 ロタディスク® (日本グラクソ株式会社, 50 ロタディスク® Lot No. 101, 100 ロタディスク® Lot No. 355, 200 ロタディスク® Lot No. 234) を使用した。ロタディスク®は 4 個のブリスターから成り、各ブリスター中に FP を各々 50 μg , 100 μg , 200 μg 含有するドライパウダーを 25 mg 充填した製剤である。標品として、同社の FP 原末 (Lot No. B009886), 内標準物質として *trans*-stilbene (和光純薬株式会社, 和光特級 Lot. CKF 0537) を使用した。

2. FP の定量 FP の定量は、HPLC-UV 法により行った。含嗽液 20 ml に内標準物質の *trans*-stilbene (0.1 mg) を含むクロロホルム 5 ml を加え、

5分間攪拌したのち遠心分離（3000 rpm, 5分間）した。その後、上層の水相を除去し、クロロホルム相を別の遠沈管に移し、再度遠心分離した。混在する少量の水相を除去後、クロロホルム相 3 ml を別の遠沈管に移し減圧留去した。その残渣に移動相（アセトニトリル：10 mM リン酸二水素カリウム＝7：1）1 ml を加え、その 20 μ l を HPLC カラムに注入した。

測定には、島津高速液体クロマトグラフ LC-9A, 検出器は島津分光光度計 SPD-6A を使用した。カラムは、株式会社センシューのセンシューパック（型名：PEGASIL-B ODS, 4 ϕ ×250 mm）を使用した。検出波長 239 nm, カラム温度は 40 $^{\circ}$ C, 流速は 0.8 ml/min に設定した。検量線は、含嗽液と水で傾きに変化のないことを確認した上、水 20 ml と既知濃度の FP を用い同様の抽出操作を行い作成した。

3. FP-DPI ロタディスク®の 1 プリスター中の FP 含量の測定 フルタイド® 50, 100, 200 ロタディスク®に含有されている FP 含量をあらかじめ測定した。測定は、各ロタディスク®の 1 プリスターを遠沈管に空け、水 20 ml を用いて残薬を洗い込み、その試料を用いて上記定量法により行った。

4. 試験法 被験者は本研究について、事前に内容を説明し同意が得られた健常成人 3 名（平均年齢 38.3 \pm 9.3 才）を対象に以下の検討を行った。(1) フルタイド® 50, 100, 200 ロタディスク®の 1 プリスターを口腔内に直接散布し、直ちに含嗽を行いその含嗽液中の FP 含量を測定した。(2) フルタイド® 50, 100, 200 ロタディスク®をディスクヘラーに装着し、吸入した後に直ちに含嗽を行い、その含嗽液中の FP 含量を測定した。吸入は、ディスクヘラーを水平に保ち、息を十分に吐き出した後、すばやく吸入し、ゆっくり息を吐くという標準的操作法により行った。^{4,5)} ただし、ロタディスク®及びディスクヘラーへの薬物の残存を最小かつ一定にするため、同様の操作を 3 回繰り返した。上記(1)及び(2)における含嗽の方法は、既に我々が報告した BDP エアゾール使用後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果について検討した時と同様の方法で行った。³⁾ すなわち、水 20 ml を用いて上を向いて行う嗽（gargling）と正面を向いて行う口腔内洗浄（rinsing）を各々 5 秒間行うこととし、それらを繰

り返し 5 回行った。また、含嗽の効果の個人間変動を少なくするため、各試験の前には口腔内をあらかじめ水ですすいでから行った。³⁾ 口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果の評価は、各含嗽液中の薬物量を定量することにより行った。

5. 口腔内付着薬物の除去に必要な含嗽回数の検討 口腔内に付着した薬物量とカンジダ症発生との関係についての報告はないが、各試験法で含嗽により除去可能な総 FP 量の 90% 以上を除去できる含嗽の回数を、副作用防止のために必要な回数として評価した。³⁾

これらの口腔内付着薬物の除去に対する含嗽効果の評価は、FP の総回収率（1 プリスター中の FP 含量を 100% としたときの、全含嗽液中の FP 含量の割合）と、除去率（除去可能な総 FP 量に対する含嗽 1 回あたりの除去量の割合）により行った。

結 果

1. FP の定量法

本研究で開発した HPLC 条件によるクロマトグラムにおける保持時間は、FP が 4.8 分、内標準物質 (I.S.) *trans*-stilbene が 8.4 分であった (Fig. 1)。

内標準物質に対する FP のピーク高さ比により作

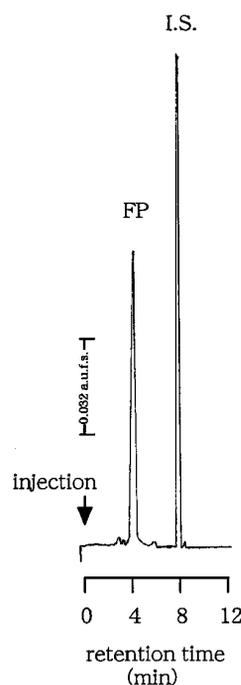


Fig. 1. Chromatogram of Fluticasone Propionate (FP) and *trans*-Stilbene (I.S.)

成した検量線は、FP 濃度 $2 \mu\text{g} \sim 220 \mu\text{g}$ の範囲内で直線性を示した (Fig. 2).

また、この検量線と同濃度の試料を用いて 4 回測定を行った場合の測定値の変動係数 (CV) は 3.3 % 以下であり、良好な再現性を示した。添加回収率は $103.6 \pm 1.7\%$ であった。定量限界は、S/N 比を 10 としたとき $1.5 \mu\text{g}$ であった。

2. FP-DPI ロタディスク®の1ブリスター中のFP 含量の測定

フルタイド® 50, 100, 200 ロタディスク®の1ブリ

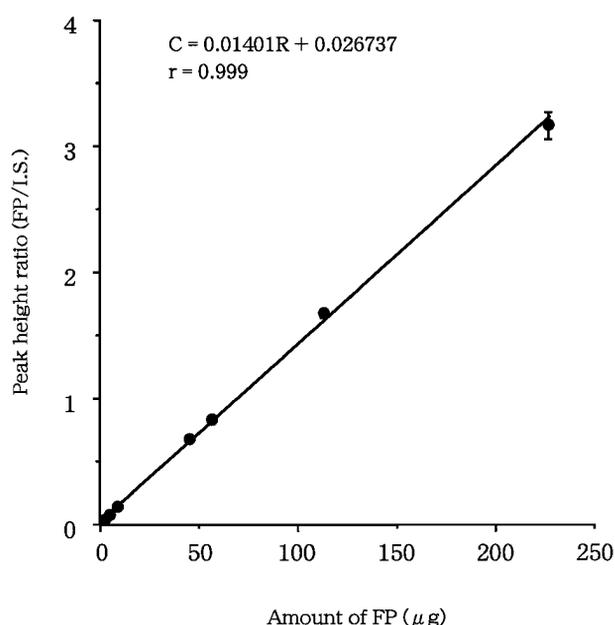


Fig. 2. Calibration Line for Determination of FP Concentration (mean \pm S.D., $n=4$)

スター中の含量を測定した結果、Table 1 に示すように規格含量とほぼ同等であった。

3. FP ドライパウダーを口腔内に直接散布後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果

フルタイド®50, 100, 200 ロタディスク®の1ブリスター中のFP ドライパウダーを直接散布後の含嗽液中FP 量を Fig. 3 に示した。パネル A にはノーマルスケールで、パネル B には除去速度の変化を見るために、これらの結果を片対数プロットした図を示した。5 回の含嗽によるFP の総回収率は、 $50 \mu\text{g}$ で $79.3 \pm 4.4\%$ 、 $100 \mu\text{g}$ で $68.5 \pm 3.6\%$ 、 $200 \mu\text{g}$ で $69.3 \pm 3.4\%$ であった。

4. FP ドライパウダーを吸入後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果

上記 3 と同じ 1 ブリスターをディスクヘラーより吸入後の含嗽液中FP 量を Fig. 4 に示す。Fig. 3 と同様にパネル A にはノーマルスケールで、パネル B には片対数プロットした図を示した。5 回の含嗽によるFP の総回収率は、 $50 \mu\text{g}$ で $29.5 \pm 11.1\%$ 、 $100 \mu\text{g}$ で $35.6 \pm 6.6\%$ 、 $200 \mu\text{g}$ で $31.6 \pm 8.3\%$ であった。

Table 1. FP Content in One Blister of Flutide® 50, 100, 200 Rotadisk® (mean \pm S.D., $n=4$)

Sample	Lot No.	Content
50 Rotadisk®	101	$51.7 \pm 2.8 \mu\text{g}$
100 Rotadisk®	355	$106.0 \pm 8.5 \mu\text{g}$
200 Rotadisk®	234	$189.7 \pm 9.7 \mu\text{g}$

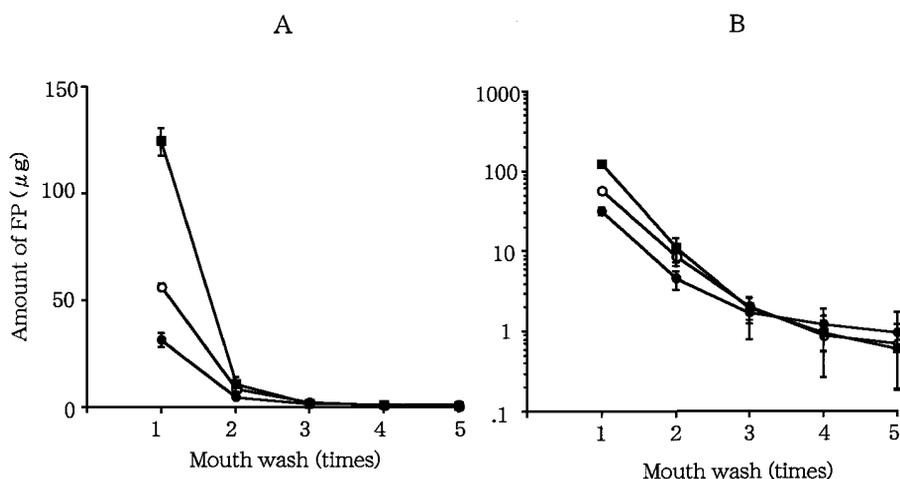


Fig. 3. Amount of FP in Mouth Wash after a Sprinkle of FP Dry Powder in Mouth Plotted on a normal scale (A), plotted on a semilogarithmic scale (B), (mean \pm S.D., $n=3$), ●: $50 \mu\text{g}$, ○: $100 \mu\text{g}$, ■: $200 \mu\text{g}$.

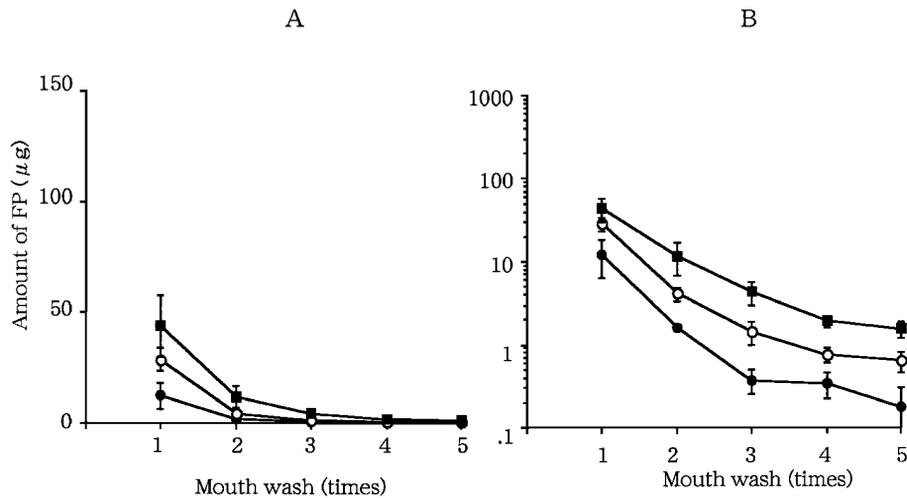


Fig. 4. Amount of FP in Mouth Wash after FP Dry Powder Inhaler after a Inhalation
Plotted on a normal scale (A), plotted on a semilogarithmic scale (B), (mean \pm S.D., $n=3$), ●: 50 μg , ○: 100 μg , ■: 200 μg .

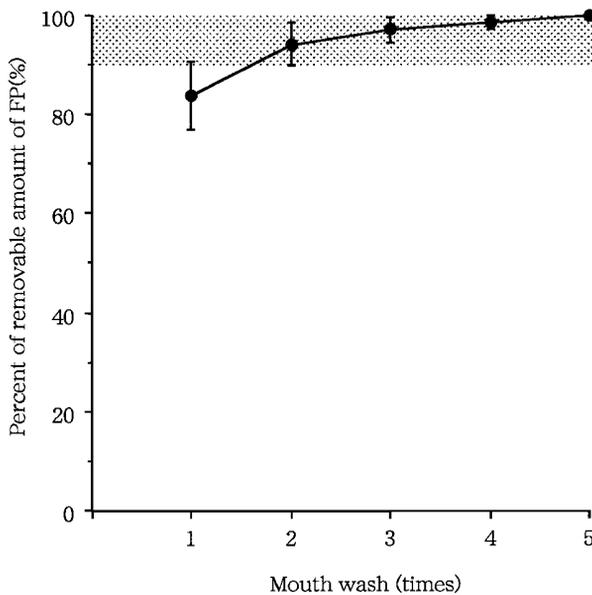


Fig. 5. Cumulative Amount of FP in Mouth Wash after a Sprinkle of FP Dry Powder in Mouth (mean \pm S.D., $n=9$)

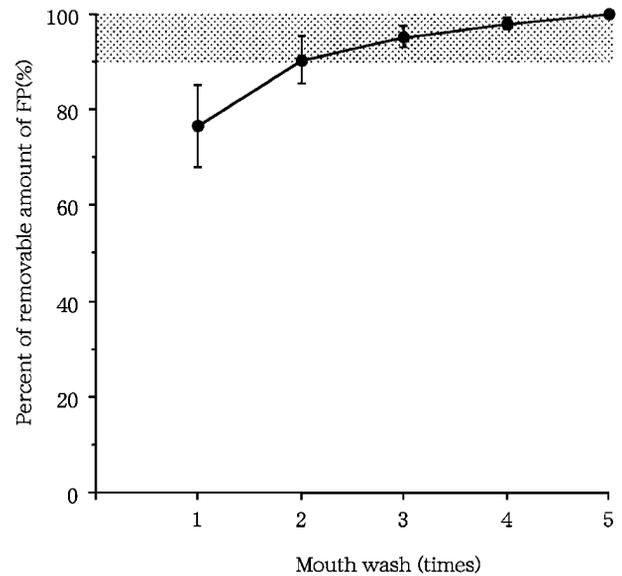


Fig. 6. Cumulative Amount of FP in Mouth Wash after FP Dry Powder Inhaler after a Inhalation (mean \pm S.D., $n=9$)

5. FPの口腔内付着薬物の除去に必要な含嗽回数 の検討

FPの口腔内付着薬物除去に必要な含嗽回数の検討を行うために、1ブリスターを口腔内に直接散布した場合と吸入した場合において、FPの総薬物回収量に対する累積除去率を示した (Figs. 5, 6).

累積除去率は、フルタイド® 50, 100, 200 ロタディスク®の各々の値の平均値で示した。1ブリスターを口腔内に直接散布した場合 (Fig. 5) では、1回の含嗽により除去可能な平均除去率は、83.8 \pm

6.8%、2回は 94.2 \pm 4.3%、3回は 97.1 \pm 2.7%、4回は 98.7 \pm 1.3%であった。また、吸入後の含嗽による平均除去率は、1回の含嗽では 76.5 \pm 8.6%、2回は 90.5 \pm 5.0%、3回は 95.3 \pm 2.2%、4回は 98.0 \pm 1.2%であった。

考 察

ステロイド剤の吸入による薬物送達法として、従来から BDPの加圧式MDIが用いられていたが、新規薬物送達法としてFP-DPIが臨床に導入された。このFP-DPIにおいて、BDPエアゾールと同

様に、吸入後に口腔内に付着した薬物による局所副作用として、嘔声や口腔内カンジダ症が報告されている。¹⁾ また、ステロイド吸入剤の場合、口腔内の局所副作用のみならず、それらを嚥下することにより全身性副作用を惹起する危険性がある。したがって、口腔内付着薬物を除去することは、副作用の軽減に有効であると考えられる。既に、我々はBDPエアゾールを対象に吸入後の口腔内付着薬物の除去に含嗽が有効な手段であることを報告している。³⁾ 本研究では、FPドライパウダー吸入後の口腔内付着薬物の除去に対する含嗽の効果について検討を行った。

FPドライパウダーを口腔内に直接散布した後、5回の含嗽による総回収率は、50 μg 、100 μg 、200 μg の各濃度において平均72%であり、含嗽が口腔内の薬物の除去に効果的な方法であることが示唆された。回収率が100%とならない要因として、散布時において飛散した薬物、5回の含嗽で除去不可能な薬物、嚥下してしまった薬物などの存在が考えられる。一方、FPドライパウダー吸入後に関しては、50、100、200 μg の各々において、約32%が含嗽により回収された。FPドライパウダーを直接散布したときの含嗽液による回収率が約70%であり、吸入したときには約30%が含嗽液中より回収されたことから、吸入時には約40%が含嗽で回収出来なかったことになる。ディスクヘラーを用いたFPの肺への沈着率が約15%程度であるという報告^{6,7)}を考慮すると、約25%の薬物が含嗽では除去不可能な気道などへ付着及びディスクヘラーに残存したものと推定された。

口腔内付着薬物の除去に必要な含嗽回数に関しては、直接散布した場合と吸入した場合、含嗽による累積除去率は1回の含嗽で各々83.8 \pm 6.8%、76.5 \pm

8.6%であり、2回の含嗽で各々94.2 \pm 4.3%、90.5 \pm 5.0%であり、両群に有意差は認められなかった。しかし、吸入した場合の方が直接散布した場合よりも除去効率が悪い傾向が見られ、これは、実際に吸入した場合には、直接散布した場合よりも咽頭部などへ付着する率が高く、除去効率が低下するものと考えられた。しかし、いずれの場合においても、2回以上の含嗽により、除去可能薬物の90%以上を除去することが出来ることが示唆された。

以上の結果より、新規ドライパウダーディスクヘラーであるフルタイド[®]吸入後の口腔内付着薬物による嘔声や口腔内カンジダ症の副作用の予防法として、従来のBDPエアゾールと同様、含嗽が効果的であることが示され、「吸入後に適量の水(20 ml程度)で10秒程度(がらを5秒とくちゅくちゅを5秒)のうがいを2回以上行う」という患者への服薬指導が重要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Fairfax A. J., David V., Douce G., *Thorax*, **54**, 860–861 (1999).
- 2) Flutide[®] Rotadisk[®] Packaging Information, GlaxoWellcome K.K (Sep, 1998).
- 3) Yamada Y., Hosokawa M., Yamaguchi N., Santa T., Kotaki H., Sawada Y., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **119**, 436–443 (1999).
- 4) Fujimura N., *Kokyu*, **15**, 502–508 (1996).
- 5) Kondo T., Tazaki I., Hirokawa Y., Tanigaki S., Ono Y., Ota Y., *Allergy*, **48**, 621–625 (1999).
- 6) Steckel H., Muller B. W., *Int. J. Pharm.*, **154**, 19–29 (1997).
- 7) Thorsson L., Dahlstrom K., Edsbacker S., Kallen A., Paulson J., Wiren J. E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 155–161 (1997).