

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

横山晴子,^{*,a} 山村喜一,^b 大関健志,^c 高柳理早,^a 伊賀立二,^d 山田安彦^c**Analysis of the Factors Associated with Drugs Remain in the Diskhaler Following Inhalation of Fluticasone Propionate**Haruko YOKOYAMA,^{*,a} Yoshikazu YAMAMURA,^b Takeshi OZEKI,^c
Risa TAKAYANAGI,^a Tatsuji IGA,^d and Yasuhiko YAMADA^c

^aDepartment of Clinical Drug Evaluation, and ^cDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji City 192-0392, Japan, ^bDepartment of Hospital Pharmacy, Yokohama Postal Service Agency Hospital, 1-13-10 Nishikanagawa, Kanagawa-ku, Yokohama City 221-8798, Japan, and ^dInternational University of Health and Welfare, 2600-1 Kitakanemaru, Ohtawara, Tochigi 324-8501, Japan

(Received May 26, 2006; Accepted August 3, 2006; Published online August 22, 2006)

Because it is well known that drug remains in the fluticasone propionate Diskhaler (FP-DH) following a single inhalation, the following patient information is recommended. "Please inhale more than once or twice if any drug remains in the device after inhalation". It is believed the inspiratory flow rate of the individual patient has an influence on the amount of drug that remains in the device. If the dosing performance of FP-DH is dependent on inspiratory effort, establishment of a method of inhalation that makes it independent of inspiratory flow rate is important in clinical practice. In the present study, we investigated the influence of various methods of inhalation of drug remaining in the FP-DH. No significant differences were observed regarding the drug remaining in the device among the inhalation times examined (range, 0.5—2.5 s) or the number of inhalations (range, 1—3 times). On the other hand, the amount of drug remaining in the device did decrease by tapping the device before the second inhalation. The results suggest that the amount of drug remaining in the device can be decreased by tapping the device after the first inhalation if the patient's inspiratory flow rate is low.

Key words—Diskhaler; device tapping; drug remaining device; fluticasone propionate; lung deposition

緒 言

ステロイド吸入剤は気管支喘息の治療薬として繁用されており、その中の1つであるプロピオン酸フルチカゾン (FP) は、ドライパウダー吸入剤としてディスクヘラー及びディスクカスの2種類のデバイスを用いた製品が市販されている。ディスクカスはディスクヘラーを改良した製剤であるが、デバイスがコンパクトである、吸入したことを実感できることなどにより、臨床においてはディスクヘラーを好んで用いる例も多く、いまだディスクヘラーの処方頻度は高い。ディスクヘラーは4個の薬剤の入ったブ

リスターで構成されているロタディスクをディスクヘラーに装着して、そのブリスターにディスクヘラーで穴を開けることによって、薬剤を吸入するデバイスである。プロピオン酸フルチカゾン・ディスクヘラー (FP-DH) は、吸入時に薬物がデバイスに残存することが認められており、本邦では製薬企業から提供されている患者用説明シートに「吸入後、薬が吸入器に残るようであれば、1—2回繰り返して薬を吸い込んでください」と記載されている。そのデバイスへの薬物残存には、主に吸入力などが影響を及ぼしていると考えられ、^{1,2)} 吸入力に係らず吸入後にデバイスに薬物が残存しない吸入方法の構築が臨床上重要であると考えられる。

そこで本研究では、FP-DH 使用時のデバイスへの薬物残存に及ぼす因子の解析を目的として、種々の吸引速度で FP-DH を吸引した場合の吸入時間、

^a東京薬科大学薬学部臨床医薬品評価学教室, ^c同臨床薬効解析学教室, ^b横浜通信病院薬剤部, ^d国際医療福祉大学薬学部

*e-mail: yokoyama@ps.toyaku.ac.jp

吸入回数，吸入前にデバイスを叩く操作（タッピング）が及ぼすデバイスへの薬物残存の影響について，*in vitro* 実験系を用いて定量的に検討を行った。

方 法

実験装置は，デバイスを硬質のプラスチック容器で覆い密封系として，その容器の左右に吸引ポンプとスパイロメータを装着して用いた。さらに，スパイロメータにコンピュータを連動させ，波形処理を行った（Fig. 1）。スパイロメータには Vitalograph® 2170 Hand Held Storage Spirometer を，解析ソフトには Vitalograph® Spirotrac® IV を使用した。ロタディスク®としては，吸入練習用（GlaxoSmithKline K.K. Lot No. 056）及びフルタイド®100 ロタディスク®（GlaxoSmithKline K.K. Lot No. 355）を用いた。ロタディスク®吸入練習用は1ブリスター当たり乳糖のみで25 mg とした製剤であり，フルタイド®100 ロタディスク®は，1ブリスター当たりプロピオン酸フルチカゾンを含み乳糖で25 mg とした製剤である。吸入練習用におけるデバイスの薬物残存量は，微量天秤にて吸引前と吸引後のデバイスの重量を測定し，その差より算出し，1ブリスター中のドライパウダー量（25 mg）に対する割合として求めた。微量天秤は LA230S（Sartorius）を用いた。フルタイド®100 ロタディスク®におけるデバイスの薬物残存量は，吸引後にデバイスに残存した薬物をメタノール：水：アセトニトリル（10：7：3）混液を用いて洗い流して50 ml にメスアップし，その溶液を試料溶液として FP を HPLC-UV 法にて定量した。³⁾ 吸引速度は，10—90 l/min の範囲内で可変して検討を行った。なお，安定期の気管支喘息患者31名を対象に，FP 吸入用のアダプターを装着したインチェック®を用いて吸入速度を測定し

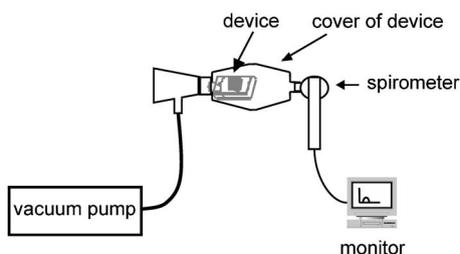


Fig. 1. System for Measurement of Peak Inspiratory Flow Rate and Emitted Doses from Device

たところ，40—130 l/min に分布していたとの報告がある。⁴⁾ また，ツインインピンジャーを用いて，60 l/min と 90 l/min の吸引速度で吸引した研究において，ステージ2に到達した薬物量は，吸引速度の影響を受けなかったとの報告がある。⁵⁾ これらの報告を考慮して，本研究では吸引速度範囲を10—90 l/min に設定した。ロタディスク®吸入練習用とフルタイド®100 ロタディスク®で得られた結果に同等性が確認されたときは，以後の検討はロタディスク®吸入練習用を用いて行った。

1. ロタディスク®吸入練習用とフルタイド®100 ロタディスク®との同等性 種々の吸引速度において，フルタイド®100 ロタディスク®使用時のデバイスへの薬物残存量を HPLC-UV 法により測定した値から求めたドライパウダーの残存量と，吸入練習用を用いて微量天秤で測定したドライパウダーの残存量との同等性について検討を行った。吸引時間は2秒間とした。吸引時間については，本剤は，「はやく深く」吸入することと患者用説明シートに記載されており，ヒトがそのように吸入した場合，2秒間という吸入時間が予備試験から妥当であると考えられたため，この時間に設定した。サンプル数は20とした。

2. 吸引時間と薬物残存率の関係 デバイスを固定した状態で吸引時間を0.5, 1, 1.5, 2, 2.5秒間に变化させて，種々の吸引速度にて，ロタディスク®を装着した DH を1回吸引したのちのデバイスの薬物残存量を測定し，吸引時間の影響を検討した。なお，吸引時間の設定に関しては，上述のように健康成人にて予備試験を行ったところ，60 l/min の吸入速度で吸入した場合の吸入可能時間は約2秒間であった。また，*in vitro* にて20—60 l/min の吸引速度でカスケードインパクトを用いた検討では，吸引時間は0.5, 1.5, 2秒間で検討している。¹⁾ さらに，健康成人の肺活量は男3—4 l，女2—3 lであり，90 l/min で吸入した場合1.3—2.7秒となるため，2.5秒以下で検討を行った。サンプル数は50とした。

3. デバイスを固定した状態での吸引回数と薬物残存率の関係 デバイスを固定した状態で吸引時間は2秒間に固定して，種々の吸引速度にて，ロタディスク®を装着した DH を1回，2回及び3回吸引したのち，各々の場合におけるデバイスの薬物残存量を測定した。サンプル数は50とした。3回ま

でとした理由は、患者用説明シートに薬が吸入器に残るようであれば、1—2回繰り返して吸入するように記載されているためである。

4. 吸引を繰り返す前のデバイスのタッピング回数と薬物残存率との関係 吸引時間は2秒間に固定し、ロタディスク®1ブリスターを1回目吸引後、デバイスを3回又は10回タッピングしてから2回目の吸引を行ったのち、デバイスの薬物残存量を測定した。サンプル数は50とした。吸引速度は、種々の吸引速度にて行い、1ブリスターにつき繰り返し吸引する場合は同じ速度で行った。なお、デバイスのタッピング方法は、薬剤の飛散に注意を払い、デバイスの後方上部を爪ではじくように軽く叩く操作に統一した。

5. 吸引を繰り返す前にデバイスをタッピングした場合の吸引回数と薬物残存率の関係 吸引時間は2秒間に固定し、ロタディスク®1ブリスターを1回目吸引後、デバイスを3回タッピングしてから2回目を吸引した場合（吸引回数2回）と、1回目吸引後、2回目及び3回目の吸引前にデバイスを3回タッピングしてから吸引した場合（吸引回数3回）について、種々の吸引速度における薬物残存量の測定を行った。サンプル数は50とした。

6. デバイスの薬物残存率の解析方法 吸引速度とデバイスへの薬物残存率の関係式(1)に、上記の2—5の検討で得られた結果を非線形最小二乗法で当てはめて解析し、 R_0 、 K_R を求めた。

$$D=100-D_{\max} \cdot (R-R_0)/K_R+(R-R_0) \quad (1)$$

ここで D は薬物残存率、 D_{\max} は最大薬物放出率、 R は吸引速度(l/min)、 R_0 はデバイスからドライパウダーが放出され始めるときの吸引速度(l/min)、 K_R は放出速度定数(薬物の半分を放出するのに必要な吸引速度)(l/min)を示している。今回の解析では、 D_{\max} は100%と設定した。また、薬物残存率については、製剤量を100%とした場合の各条件下の薬物放出率の差として求めた。

7. 統計処理方法 統計処理は、student's-*t*-testを用いて行った。有意水準は $p<0.01$ とした。さらに、有意差が認められた場合の多重比較の補正にはBonferroni法を用いた。

結 果

1. ロタディスク®吸入練習用とフルタイド®100ロタディスク®との同等性 ロタディスク®吸入練習用とフルタイド®100ロタディスク®を対象に種々の吸引速度におけるデバイスへの薬物残存率の結果をFig. 2に示した。ロタディスク®吸入練習用の K_R 値は 12.1 ± 1.8 、 R_0 値は 19.4 ± 1.4 であり、フルタイド®100ロタディスク®ではそれぞれ K_R 値は 13.2 ± 2.8 、 R_0 値は 20.7 ± 2.9 であった。これら K_R 値及び R_0 値において、両者に有意差は認められず、両者の吸引速度とデバイスへの薬物残存率の関係はほぼ同等であった。よって、以下の検討ではロタディスク®吸入練習用を用いて検討を行った。

2. 吸引時間と薬物残存率の関係 デバイスを固定した状態で吸引時間を0.5、1、1.5、2、2.5秒間に変化させて、1回吸引した結果と解析より得られた当てはめ曲線をFig. 3に示した。また、解析より得られたパラメータも示した。吸引後のデバイスへの薬物残存率は吸引速度の増加に伴い、非線形的に減少する傾向が示された。しかし、0.5—2.5秒間の吸引時間において、 K_R 値及び R_0 値に有意差はみられなかった。吸引時間が0.5秒間以上であれば、デバイスへの薬物残存率は吸引時間に依存しないことが示された。

3. デバイスを固定した状態での吸引回数と薬物残存率の関係 デバイスを固定した状態で吸引時間を2秒間に固定して、1ブリスターにつき1回、

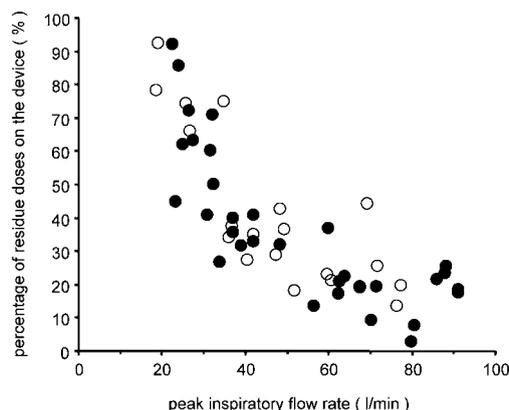


Fig. 2. Percentage of Residue Doses on the Device at Various Inspiratory Flow Rate after Inhalation of Fluticasone Propionate Dry Powder Inhaler with 100 μ g, Compared with Placebo

○ : fluticasone propionate, ● : placebo.

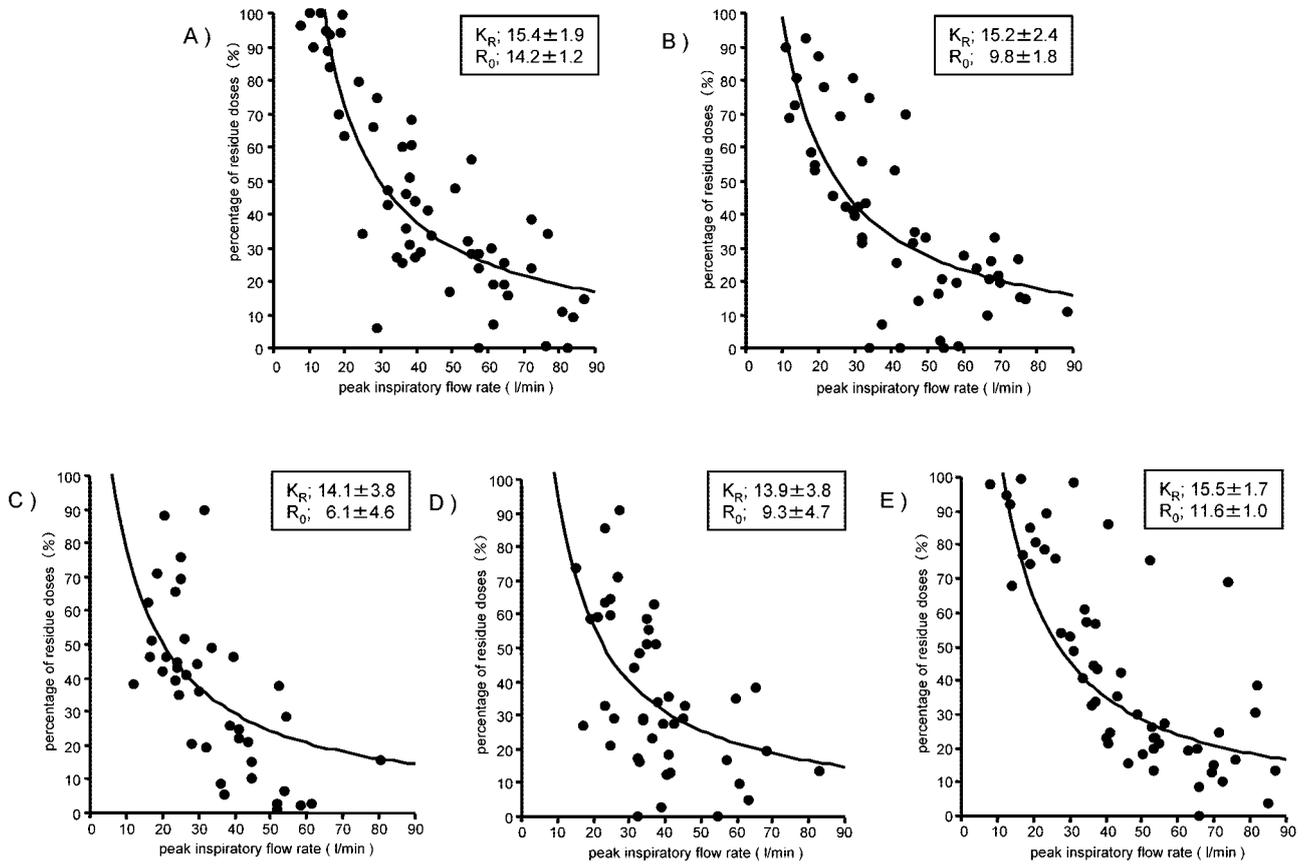


Fig. 3. Percentage of Doses on the Device Remained Following Various Durations of Inhalation
 A) 0.5 seconds, B) 1 second, C) 1.5 seconds, D) 2 seconds, E) 2.5 seconds.

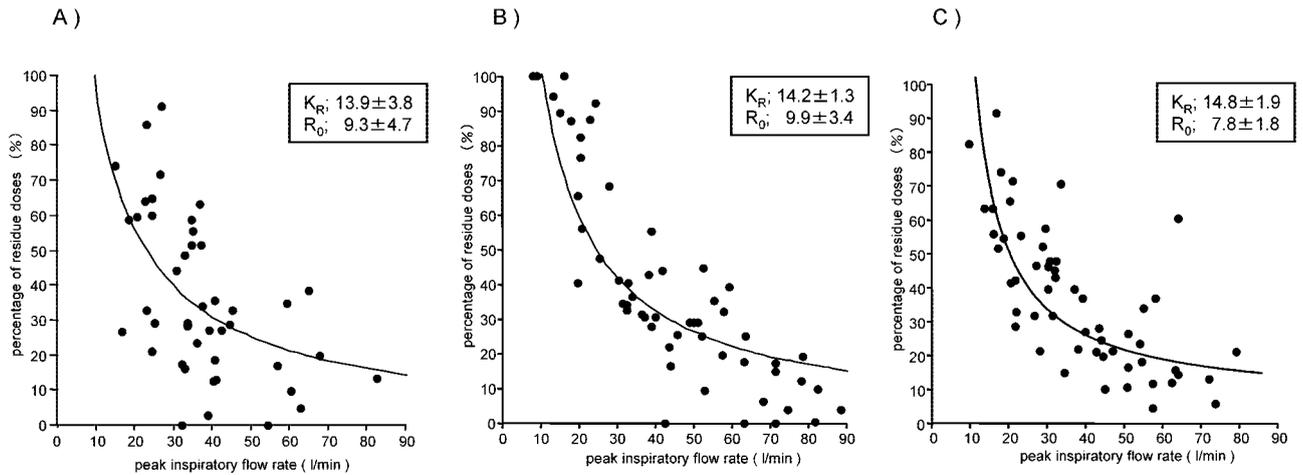


Fig. 4. Percentage of Doses on the Device Remained Following Various Times of Inhalation with the Unmoving Device
 A) once, B) twice, C) three times per 1 blister.

2回、及び3回吸引した場合の各々の結果と解析より得られた当てはめ曲線を Fig. 4 に示した。また、解析より得られたパラメータも示した。デバイスを固定した状態では、吸引回数を増加させても、 K_R 値及び R_0 値に有意差はみられなかった。デバイ

スを固定した状態ではデバイスへの薬物残存率は吸引回数に依存しないことが示された。

4. 吸引を繰り返す前のデバイスのタッピング回数と薬物残存率との関係 Figure 5 の A) には、コントロールとして、デバイスを固定した状態で、

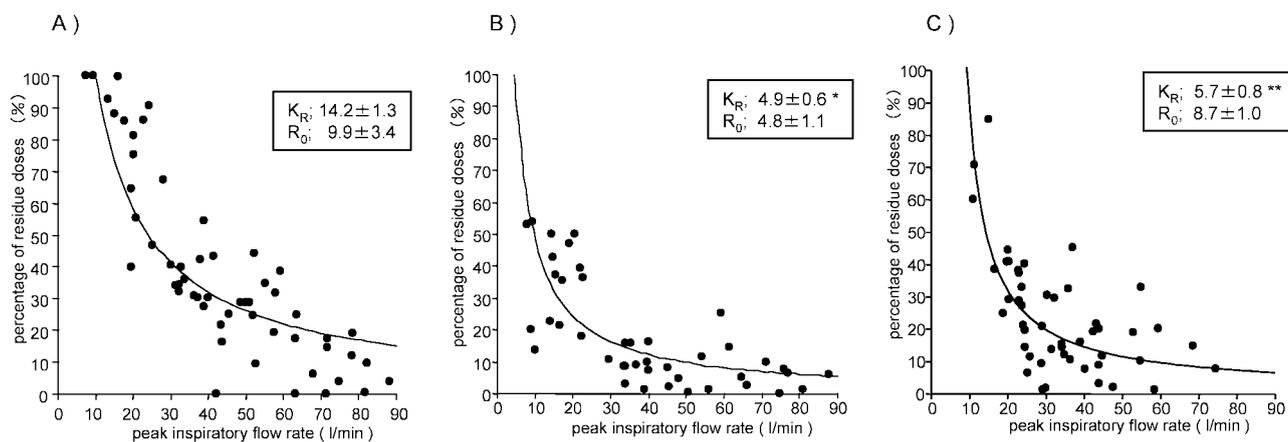


Fig. 5. Percentage of Doses on the Device Remained Following Various Tapping Times of Device after Once Inhalation per 1 Blister A) non-tapping, B) three times, C) ten times. * $p < 0.01$ (A vs. B), ** $p < 0.01$ (A vs. C).

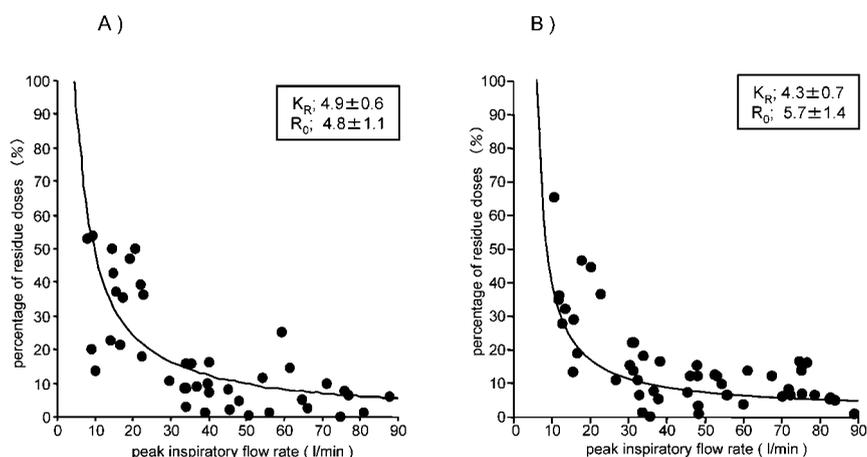


Fig. 6. Percentage of Doses on the Device Remained by Relation between Twice Inhalation and Three Times of Inhalation before Three Times of Device Tapping A) twice, B) three times.

2回吸引を行った場合の結果と、解析より得られた当てはめ曲線を示した。B), C)には、1回目吸引後デバイスを3回 (Fig. 5(B)) 又は10回 (Fig. 5(C)) タッピングし、吸引時間を2秒間に固定して、1ブリスターにつき2回吸引した結果と解析より得られた当てはめ曲線を示した。また、解析より得られたパラメータも示した。1回目吸引後、2回目吸引前にデバイスをタッピングした場合、 R_0 値には有意差が認められなかったが、 K_R 値は有意に低下した ($p < 0.01$)。一方、3回と10回の間においては K_R 値に有意差は認められなかった。

5. 吸引を繰り返す前にデバイスをタッピングした場合の吸引回数と薬物残存率の関係 吸引時間を2秒間に固定して、1回目吸引後にデバイスを3回タッピングして2回吸引した場合と、2回目及び

3回目吸引前にデバイスを3回タッピングしてから吸引を行った結果と解析より得られた当てはめ曲線を Fig. 6 に示した。また、解析より得られたパラメータも示した。吸引を繰り返す前にデバイスを3回タッピングしてから、2秒間2回又は3回吸引した場合、 K_R 値、 R_0 値ともに有意な差は認められなかった。

6. デバイスの薬物残存率のシミュレーション 2—5の結果より、デバイスへの薬物残存率は、1回吸引において、吸引時間の影響を受けなかったため、患者が行う通常の吸入方法としては、デバイスを固定した状態で2秒間1回吸引する方法であると考え、この方法をスタンダードな吸入方法とした。今回検討した中で、簡便でかつデバイスへの薬物残存率が少ない吸入方法は、1回目吸引後にデバイス

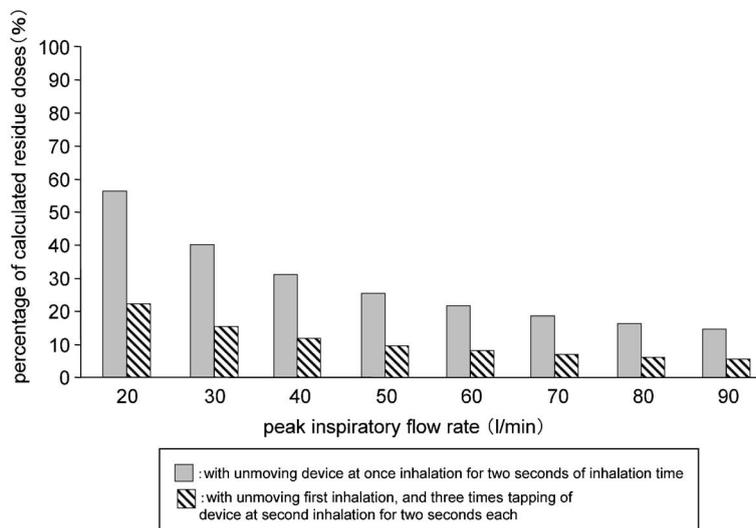


Fig. 7. Relationship between Peak Inspiratory Flow Rate and the Calculated Residue Doses by Each Inhalation Procedure

を3回タッピングしてから2回目を吸引する方法であり、これをタッピング法とした。この2種類の吸引方法を用いて各吸引速度で吸引した場合の、デバイスの薬物残存率をシミュレーションし、Fig. 7に示した。各吸引速度における薬物残存率は、各解析で得られた R_0 , K_R 値より Eq. (1) によって算出した。

吸引速度が推奨速度の 60 l/min 以上の場合では、吸引方法に係わらずデバイスへの薬物残存率を約 20% 以下にできることが示された。しかし、60 l/min 未満の場合、スタンダードな吸引方法では、デバイスの薬物残存率は吸引速度の影響を強く受けることが示された。一方、タッピング法では、吸引速度の増加により、デバイスへの薬物残存率は低下する傾向にあるものの、吸引速度の影響を受け難いことが示された。さらに、20 l/min の吸引速度の場合、スタンダードな吸引方法では、デバイスへの薬物残存率は 50% を超えたが、タッピングを行った場合では、20 l/min の吸引速度でもデバイスの薬物残存率を約 20% に抑えることが可能であった。

また、60 l/min の吸引速度でスタンダードな吸引方法を用いて吸引した場合、デバイスへの薬物残存率は 21.5% であった。一方、20 l/min の吸引速度でタッピング法を用いて吸引した場合、デバイスへの薬物残存率は 22.4% であり、両者に差は認められなかった。

考 察

現在、ステロイド吸入剤は、様々な薬剤とデバイスを組み合わせて製品化されており、各々利点・欠点が異なる。プロピオン酸フルチカゾンの場合 FP-DH はディスクスと比較し、薬剤の肺への到達率が吸入速度に依存しており、²⁾ デバイスに薬剤が残存し易いことが認められている。しかし、患者によってはディスクヘラーの方が吸入したことを実感できるなどの理由から、今でも処方量が多い。そこで、本研究では、FP-DH 吸入時のデバイスへの薬物残存に及ぼす因子について検討を行った。

まず、種々の吸引速度における吸引時間と薬物残存率の関係について検討した結果、0.5—2.5 秒間の吸引時間において、 K_R 値に有意差がみられなかった。この K_R 値は、薬物の半分を放出するのに必要な吸引速度で、この値が低いほど吸引効率が高いと考えられる。したがって、薬物残存率は 0.5 秒以上の吸引時間であれば、吸引時間に依存しないことが示唆された。次に、デバイスを固定した状態での吸引回数とデバイスへの薬物残存率の関係について検討した結果、デバイスを固定した状態では、吸引回数を増加させても、 K_R 値に有意差が認められなかった。よって、デバイスを固定した状態において、デバイスの薬物残存率は、吸引回数に依存しないことが示唆された。この結果は、FP-DH を用いて吸入を繰り返した場合、デバイスに残存する薬物量を減少させることができたとの臨床報告⁴⁾ と矛盾して

いるが、これらの報告は患者データであるため、デバイスが少なからずとも動いていると思われ、振動により薬剤の移動性が向上した可能性が考えられる。

そこで、吸入を繰り返す前にデバイスを軽く叩くことによって、ブリストア部分の薬剤をデバイスに落とし、滞留していた薬剤が吸入できるのではないかと考えた。まず、吸引を繰り返す前のデバイスのタッピング回数とデバイスへの薬物残存率との関係について検討した結果、1回吸引後にデバイスをタッピングして2回目を吸引した場合、 K_R 値が大きく低下した。タッピング回数は、3回と10回で同等の効果が得られたため、3回以上であれば K_R 値にほとんど影響を及ぼさないことが示された。よって、吸引前にデバイスをタッピングする方法は、薬物残存率を減少させるために有用であることが示された。また、吸引を繰り返す前にデバイスをタッピングした場合の吸引回数と薬物残存率の関係について検討した結果、吸引を繰り返す前にデバイスを3回タッピングしてから、2秒間2回又は3回吸引した場合、 K_R 値は2回吸引と3回吸引では差は認められなかった。これらの結果より、1回目吸引後にデバイスを3回タッピングしてから2回目を吸入することによって、吸入効率が大きく改善されることが示され、このタッピング法が最も有効で簡便なデバイスの薬物残存を減少させる方法であることが示唆された。

さらに、様々な吸引方法における吸引速度と、シミュレーションにより得られた薬物残存率との関係 (Fig. 7) では、吸引速度が60 l/min未満の場合には、吸引速度はデバイスの薬物残存率に大きく影響を及ぼし、吸引速度が60 l/min以上であれば、吸引方法に係わらず薬物残存率を約20%以下にできることが示された。また、PDRには*in vitro*試験において、60 l/minで吸引した場合、デバイスへの薬物残存率は約12%と記載されており、⁶⁾ 本研究の結果とほぼ対応するものであった。一方、20 l/minの吸引速度でタッピング法を用いた場合と、60 l/minで1回吸引した場合には、デバイスの薬物残存率はほぼ同量であったことから、タッピング法を用いた場合、20 l/min以上の吸引速度であれば、デバイスの薬物残存率を約20%以下にできることが示唆された。また、フルタイド®ロタディスク®使用者 (COPD合併症患者18名を含む) 70名において、

FP用アダプターを装着したインチェック®を用いて吸入速度を測定したところ、21名の患者が60 l/min未満の吸入速度であり、残存率も高い傾向にあった。⁷⁾ 本検討結果と臨床報告より、60 l/min以上の吸入速度であれば、デバイスの薬物残存量を少なくすることが可能であるが、60 l/min未満の吸入速度の場合では、通常の1回吸入方法ではデバイスの薬物残存が認められる。デバイスへの薬物残存率を最小にするために、今回の検討結果より、タッピング法を用いることが有用であると考えられた。

また、われわれの方法とは異なるデバイスを叩く方法を考案している報告があり、⁷⁾ その方法は吸入しながらデバイスを持っていない手で数回突付きながら3回吸入していた。この方法では、患者は吸入時の約2秒間の間にデバイスを水平に保ちつつ、デバイスを叩きながら吸入することになるので、患者の吸入時の負担が大き過ぎることが考えられた。治療効果においては、このデバイスを叩く方法を導入して3ヵ月後に、有意なピークフロー値の改善効果が認められたと報告されている。よって、本研究によって考案したタッピング法は、より簡便で有効な吸入方法であると考えられた。

以上の結果より、FP-DH使用時のデバイスへの薬物残存率を最小にするには、60 l/min以上の速度で吸入することが望まれるが、それ以下の速度では1回吸入後、デバイスをタッピングしてから吸入する方法が有用であることが示唆された。

REFERENCES

- 1) Boer A. H., Gjaltema D., Hagedoorn P., *Int. J. Pharm.*, **138**, 45-56 (1996).
- 2) Newman S. P., Busse W. W., *Respir. Med.*, **96**, 293-304 (2002).
- 3) Yokoyama H., Yamada Y., Yamamura Y., Nakamura H., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 233-237 (2001).
- 4) Fujimori K., Suzuki E., Gejyo F., *Jpn. J. Allergol.*, **50**, 551-554 (2001).
- 5) Steckel H., Muller B. W., *Int. J. Pharm.*, **154**, 19-29 (1997).
- 6) "Physician's Desk Reference," 59th ed., Thomson PDR, Montvale, New Jersey, 2005.
- 7) Ohbayashi H., Yamase H., *Jpn. J. Allergol.*, **51**, 544-551 (2002).