

●原 著

新規ドライパウダー吸入器の性能

田村 弦^a 栄 宏和^b 藤野 聡^b

要旨：オーキシス[®]タービュヘイラーとオンブレス[®]ブリーズヘラー，レルベア[®]100 エリプタのエアロゾル粒度分布とエアロゾル化率を測定した。すべてのデバイスが1峰性の粒度分布を示したが，ピークはタービュヘイラー[®]が2~3 μm ，ブリーズヘラー[®]が3~4 μm ，エリプタ[®]がほぼ4 μm であった。エアロゾル化率では，タービュヘイラーが最も高く，エリプタが最も低かった。オーキシスタービュヘイラーはシムビコート[®]タービュヘイラーと同等であり，エリプタはディスカス[®]と同程度であった。ブリーズヘラーはエリプタに近い性能を示した。

キーワード：タービュヘイラー[®]，ブリーズヘラー[®]，エリプタ[®]，エアロゾル粒度分布，エアロゾル化率
Turbuhaler[®]，Breezhaler[®]，Ellipta[®]，Particle size distribution of aerosol，
Percentage of aerosolization

緒 言

気道疾患である気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の治療において，吸入療法は最も重要な治療法である。現在，吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA) の配合剤としては，アドエア[®]とシムビコート[®]，レルベア[®]がドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) で使用され，アドエア[®]エアゾールとフルティフォーム[®]は metered-dose inhaler で使用されている。一方，COPDの薬物療法において長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic agonist : LAMA) のみが第一選択薬と位置づけられてきたが，我が国のCOPDガイドライン第4版¹⁾において初めてLABAも薬物療法の第一選択薬と位置づけられた。

これまで我々は，DPI用デバイスとして，ディスカス[®]とタービュヘイラー[®]のエアロゾル粒度分布とエアロゾル化率をすでに報告²⁾しているが，エリプタ[®]やブリーズヘラー[®]のエアロゾル粒度分布やエアロゾル化率を評価した報告はない。また，タービュヘイラーは，シムビコートやオーキシス[®]でデバイスとして使用されている

が，含有する薬物によってエアロゾル化が影響されるか否かを検討した報告はない。そこで，本研究では，タービュヘイラーとブリーズヘラー，エリプタのエアロゾル粒度分布とエアロゾル化率を，時間的・空間的に同一の方法で測定したので，報告する。

方 法

1. エアロゾルのサンプリング

薬剤エアロゾル粒子のサンプリングは，以前報告^{2,3)}したとおりである。粒子径測定サンプル流量は5 L/minで固定されているため，補助吸引ポンプで30 L/minと60 L/minの目的とする吸引流量を確保した。すべての実験は，ガラス分流通管内を各吸引流量が定常的に流れている状態で行った。エアロゾル粒子付着を少なくするため，ガラス分流通管の吸入口にはカーボンを練りこんだシリコン製のエアロゾル測定用チューブを装着し，各デバイスのノズルをこの導電性チューブ内にウェッジさせた状態で，測定を実施した。

2. 粒子径の測定

薬剤エアロゾルの粒子径は，以前報告^{2,3)}したように，Aerodynamic Particle Sizer (APS) Spectrometer (TSI Incorporated, MN, USA) Model 3321で測定した。APS SpectrometerはTime-of-Flightという計測原理を用いた装置で，2つの離れたレーザーを通過する個々の薬剤エアロゾルの通過時間より個々のエアロゾルの粒子径を算出し，粒度分布をリアルタイムで計測する。Model 3321が計測できる粒子径の範囲は0.5~20 μm で，空気動力学径として求められる。本spectrometerの測定データは

連絡先：田村 弦

〒980-0871 宮城県仙台市青葉区八幡 4-2-11

^a(株) 仙台気道研究所

^b東京ダイレック (株)

(E-mail: tamura@airway-sendai.com)

(Received 19 Jan 2015/Accepted 19 Feb 2015)

個数ベース (個/ml) であり, 比重 1 g/ml 球径等価の空気動力学径で評価するために, APSで測定した空気動力学径からソフトウェアで体積を求め, 比重と個数から質量に換算した. また, 各デバイスを比較するために各粒子径チャンネルの質量値を分率で示し, 頻度分布を表示した. また, 空気動力学の中央粒子径 (mass median aerodynamic diameter: MMAD) は積算分布より求めた.

3. エアロゾル化率の測定

次いで, エアロゾル化できずに分流管内に残った粗大凝集物の割合を測定する目的で, 以前の報告²³⁾と同様にアンダーセンノンバブルサンプラーモデル AN-200 (東京ダイレック, 東京) の第0段プレートとバックアップフィルターを使用した. この測定では, 分流管のような障害物を一切用いず, 約 20 cm のまっすぐな導電性チューブを介してサンプルを導入した. この第0段プレートは, 吸引流量が 28.3 L/min の場合には 11 μm 以上, 60 L/min の場合には 7.6 μm 以上のエアロゾルを捕集する⁴⁾. なお, 第0段プレートに一度衝突した粒子が捕集されずに再飛散を起こす場合がある⁵⁾ので, 再飛散を防ぐ目的で第0段プレートとしてステンレススチール捕集板を使用し, さらに表面にグリースを塗布して使用した.

4. 対象としたデバイス

タービュヘイラーとしてはオーキシスタービュヘイラーを, プリーズヘラーとしてはオンプレス® プリーズヘラーを, そしてエリプタとしてはレルベア 100 エリプタを対象とした.

成 績

1. エアロゾル粒度分布

0.5~20 μm の質量空気動力学径における, タービュヘイラー, プリーズヘラー, エリプタが発生するエアロゾルの粒度分布を図1 (吸引流量 30 L/min の場合) に示した. 結果には示さないが, 吸引流量 60 L/min の場合もほぼ同じ結果が得られた. 各デバイスが発生するエアロゾル粒度分布の比較を容易にするため, 縦軸を分率で示した. いずれのデバイスも1峰性の粒度分布を示したが, そのピークは異なり, タービュヘイラーが2~3 μm で, プリーズヘラーが3~4 μm , そしてエリプタがほぼ 4 μm であった.

表1にMMADを示したが, タービュヘイラーは30 L/min の吸引流量で 2.30 μm , 60 L/min の吸引流量で 2.17 μm であり, プリーズヘラーは 3.75 μm と 3.55 μm , エリプタは 3.74 μm と 3.86 μm であった. したがって, タービュヘイラーやプリーズヘラーは吸引流量の増加でMMADが小さくなったが, エリプタは逆で, 吸引流量

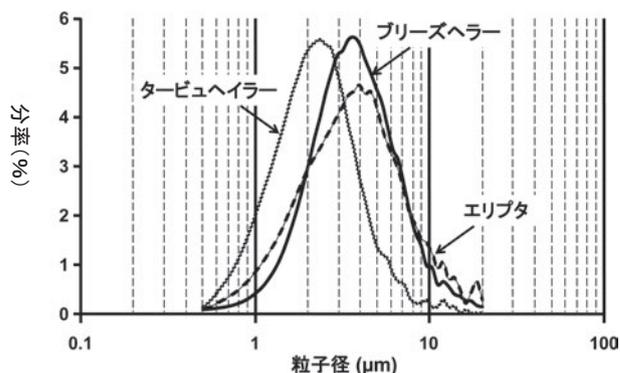


図1 吸引流量が 30 L/min の場合のエアロゾル粒度分布. 縦軸を分率で表示した.

表1 30 L/min と 60 L/min の吸引流量における MMAD

吸引流量	MMAD (μm)		
	タービュヘイラー®	プリーズヘラー®	エリプタ®
30 L/min	2.30	3.75	3.74
60 L/min	2.17	3.55	3.86

MMAD: mass median aerodynamic diameter (空気動力学の中央粒子径).

表2 28.3 L/min と 60 L/min の吸引流量におけるエアロゾル化率

吸引流量 (粒子径)	エアロゾル化率 (%)		
	タービュヘイラー®	プリーズヘラー®	エリプタ®
28.3 L/min (<11 μm)	40.9	12.8	6.8
60 L/min (<7.6 μm)	86.6	10.7	7.2

の増加でMMADが大きくなった.

2. エアロゾル化率

エアロゾル化率は, 吸入デバイスの性能評価に我々が新規に導入した指標であり, デバイスによって大きな違いが出る. 表2に示すように, タービュヘイラーの場合には 28.3 L/min の吸引流量で 40.9%, 60 L/min 吸引流量で 86.6% であり, プリーズヘラーでは 12.8% と 10.7% で, エリプタでは 6.8% と 7.2% であった.

考 察

サルブタモールを吸入させた場合, 薬剤エアロゾルの粒子径によって気道沈着部位や気管支拡張効果が異なることを Usmani らは報告⁶⁾している. したがって, 吸入薬の薬剤エアロゾル粒子径を把握することは吸入療法の基本と考え, この測定方法で種々のデバイスが発生する薬

剤エアロゾルの粒度分布やエアロゾル化率を測定し、報告^{2,3)}してきた。本研究は、タービュヘイラーとブリーズヘラー、エリプタを時間的・空間的に同一の方法で比較検討した初めての報告である。

今回評価したオーキシスタービュヘイラーは、シムビコートで使用されているタービュヘイラーと同じバージョンである。以前報告²⁾したようにシムビコートタービュヘイラーのMMADは30 L/minの吸引流量で2.36 μm 、60 L/minの吸引流量で2.20 μm であり、エアロゾル化率は28.3 L/minの吸引流量で37.5%、60 L/minの吸引流量で86.7%であり、いずれの指標においても今回のオーキシスタービュヘイラーの結果とほぼ同等であった。つまり、含有する薬物によらず、タービュヘイラーはほぼ同じ性能を発揮すると結論づけられるとともに、本測定系の再現性が示されたと考ええる。

エリプタの内部構造をみると、ディスクスが2つ内包されたデバイスと推測される。エリプタは、現在LABA/LAMA配合剤であるアノロ[®]にも適用されているが、今回はレルベア100エリプタにて検討を行った。我々はアドエアディスクスのエアロゾル粒度分布とエアロゾル化率をすでに報告²⁾している。今回のエリプタのMMADはディスクスより大きい、エアロゾル化率はほぼ同様であると評価される。エリプタは1回吸入あたりの乳糖含有量が25 mgとディスクスの2倍含まれているので、上気道に対する刺激は多くなる可能性が推測される。しかしながら、レルベア100エリプタとアドエアディスクスを直接比較した臨床治験⁷⁾では、エリプタ群の方が上気道感染症や咳嗽、口腔咽頭痛、湿性咳嗽が数値的に若干多かったのみである。

ブリーズヘラーは、現在3種類の薬剤を吸入する際のデバイスとして使用されている。今回はオンプレスを含有するブリーズヘラーを評価した。今回評価した他の2つのデバイスと比較すると、エリプタに近いデバイスと評価されるが、エリプタと比べると30 L/minの吸引流量でのMMADは同じであるが、60 L/minでのMMADはやや小さく、エアロゾル化率は1.5~1.9倍高かった。本剤も1回吸入あたりの乳糖含有量が25 mgと多いが、咳嗽や口腔咽頭痛が数値的に若干多いのみであることが報告⁸⁾されている。

吸入薬が本来の効果を発揮するためには有効成分の効果に加え、薬剤が病変部位に適切に到達することが重要

である。そのためには、デバイスの性能が優れていることは必要条件である。各デバイスの長所と短所を総合的に考慮したうえで、吸入方法を適切に指導することが臨床効果を適切に発揮させるために重要である。具体的には、エリプタやブリーズヘラーのようにエアロゾル化率が低いデバイスの場合は、粗大粒子が多く含まれているので、咽喉頭部への刺激に注意を払うように吸入指導することが重要である。また、タービュヘイラーの場合は、吸入流量が30 L/minと60 L/minでエアロゾル化率が大きく異なるので、吸入時には十分な吸気流量を確保するように患者指導することが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会. COPD診断と治療のためのガイドライン第4版. 2013; 64-9.
- 2) Tamura G, et al. In vitro evaluation of dry powder inhaler devices of corticosteroid preparations. *Allergol Int* 2012; 61: 149-54.
- 3) 田村 弦, 他. 吸入ステロイド薬の各デバイスが発生する薬剤エアロゾルの研究. *アレルギー* 2009; 58: 790-7.
- 4) 日本工業規格. JIS K 0302¹⁹⁸⁹. 排ガス中のダスト粒径分布の測定方法. 東京：日本規格協会. 1989; 8-9.
- 5) 藤野 聡. ナノ粒子の有害性評価とリスク対策. 東京：技術情報協会. 2007; 327-34.
- 6) Usmani OS, et al. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497-504.
- 7) Woodcock A, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma. *Chest* 2013; 144: 1222-9.
- 8) Donohue JF, et al. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 477-92.

Abstract**Performance of new dry powder inhalers**Gen Tamura^a, Hirokazu Sakae^b and Satoshi Fujino^b^a Airway Institute in Sendai Co., Ltd.^b Tokyo Dylec Corp.

We measured the particle size distribution of aerosol and the percentage of aerosolization of Oxis[®]-Turbuhaler, Onbrez[®]-Breezhaler, and Relvar[®]100-Ellipta. Although all devices showed a single peak, the peak particle size of Turbuhaler[®] was from 2 to 3 μm ; that of Breezhale[®] was from 3 to 4 μm ; and that of Ellipta[®] was approximately 4 μm . Turbuhaler had the highest percentage of aerosolization and Ellipta had the lowest. The quality of Turbuhaler for Oxis was equal to that for Symbicort[®]. The performance of Ellipta was similar to that of Diskus[®]. In the performance, Breezhaler was nearer Ellipta than Turbuhaler.