

●原 著

エアロスフィア[®]製剤の加圧式定量噴霧吸入器と
エリプタ[®]製剤の3剤配合薬のエアロゾル産生能田村 弦^a 栄 宏和^b 藤野 聡^b

要旨：ビレーズトリ[®]とビベスピ[®]，テリルジー[®]の粒度分布とエアロゾル化率を測定した。すべて1峰性の粒度分布を示したが，空気動学的中央粒子径では，ビレーズトリ[®]は30L/minの吸引流量で2.51 μm ，60L/minの吸引流量で2.53 μm ，同様にビベスピ[®]は2.26 μm と2.66 μm ，テリルジー[®]は3.76 μm と3.87 μm であった。エアロゾル化率では，エアロスフィア[®]製剤は28.3L/minの吸引流量で約98%，60L/minの吸引流量で約93%であり，エリプタ[®]製剤は同様に9%と8%であった。

キーワード：ビレーズトリ[®]，ビベスピ[®]，テリルジー[®]，エアロゾル粒度分布，エアロゾル化率

Breztri[®]，Bevespi[®]，Trelegy[®]，Particle size distribution of aerosol，
Percentage of aerosolization

緒 言

気道疾患である慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) や気管支喘息の治療において，吸入療法は最も重要な治療法¹⁾²⁾と位置づけられている。

長期管理用の吸入薬としては，単剤では吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid : ICS) や長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA)，長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) が使用され，また2剤の配合剤では，ICS/LABAとLABA/LAMAが使用されてきたが，さらに2019年にはICS/LABA/LAMAの3剤配合薬が2種類発売された。

これまで我々は，各種のドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) や加圧式定量噴霧吸入器 (pressurized metered-dose inhaler : pMDI)，そしてレスピマット[®]ソフトミスト吸入器の粒度分布とエアロゾル化率を測定し，報告^{3)~7)}してきた。

本研究では，エアロスフィア[®]製剤のICS/LABA/LAMAの3剤配合薬 (以下，ビレーズトリ[®]) とLABA/

LAMAの配合薬 (以下，ビベスピ[®])，さらにエリプタ[®]製剤のICS/LABA/LAMAの3剤配合薬 (以下，テリルジー[®]) の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。

研究対象，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^{3)~7)}したとおりである。粒子径測定サンプル流量は5L/minで固定されているため，補助吸引ポンプにより目的とする30L/minと60L/minの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た。DPIの場合は測定用チューブにノズルを確実にウェッジさせ，測定を行った。またpMDIの場合はノズルをウェッジさせずにチューブ内で噴霧し，測定を行った。

2) 粒子径の測定

薬剤エアロゾルの粒子径は，以前報告^{3)~7)}したように，Aerodynamic Particle Sizer[®] (APS) Spectrometer (TSI Incorporated, MN, USA) Model 3321⁸⁾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の測定データは個

連絡先：田村 弦

〒980-0871 宮城県仙台市青葉区八幡4-2-11

^a 仙台気道研究所

^b 東京ダイレック株式会社

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

(Received 7 Oct 2020/Accepted 18 Nov 2020)

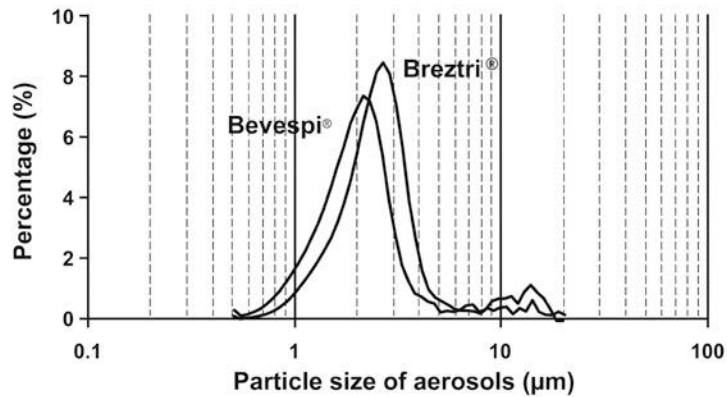


Fig. 1 Distribution of the particle size of aerosols generated from the Breztri® Aerosphere® and the Bevespi® Aerosphere® at a suction flow rate of 30L/min. The mass concentration for each particle size channel (Y-axis) is shown as a percentage relative to the sum total of the mass concentration for aerosols of each drug (100%).

数ベース（個/cc）であり，比重1g/cc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．なお，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^{3)~7)}と同様にアンダーセンノンバー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20cm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28.3L/minの場合には11μm以上，そして60L/minの場合には7.6μm以上のエアロゾルを捕集する⁹⁾．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¹⁰⁾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・薬剤

pMDIとして，エアロスフィア®製剤であるビレーズトリ®とビベスピ®を，そしてDPIとして，エリプタ®製剤のテリルジー®を対象とした．

ベスピ®が発生するエアロゾルの粒度分布をFig. 1に示した．エアロゾルの粒度分布の比較を容易にするため，縦軸を分率で示した．Fig. 1に示したようにいずれのデバイスも1峰性の粒度分布を示し，両デバイスともに5μm以下の微粒子の割合がビレーズトリ®は約93%で，ビベスピ®は約89%であった．

吸引流量が60L/minの場合における，ICS/LABA/LAMAの3剤配合薬であるビレーズトリ®とテリルジー®が発生するエアロゾルの粒度分布をFig. 2に示した．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，ビレーズトリ®が2~3μmで，テリルジー®が3~4μmであった．また，5μm以下の粒子の割合はビレーズトリ®が約90%で，テリルジー®が約68%であった．

Table 1にMMADを示した．ビレーズトリ®は30L/minの吸引流量で2.51μm，60L/minの吸引流量で2.53μmであり，ビベスピ®は同様に2.26μmと2.66μm，またテリルジー®は同様に3.76μmと3.87μmであった．したがって，3剤ともに吸引流量の増加でMMADが若干大きくなった．

2) エアロゾル化率

Table 2にエアロゾル化率を示した．ビレーズトリ®のエアロゾル化率は28.3L/minの吸引流量で97.8%，60L/minの吸引流量で93.7%であり，ビベスピ®は同様に98.6%と92.8%で，テリルジー®は同様に9.0%と7.9%であった．したがって，3剤ともに吸引流量の増加でエアロゾル化率が低下した．

成 績

1) エアロゾル粒度分布

吸引流量30L/minの場合におけるビレーズトリ®とビ

考 察

吸入薬の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，種々のデバイスが発生する薬剤エアロゾ

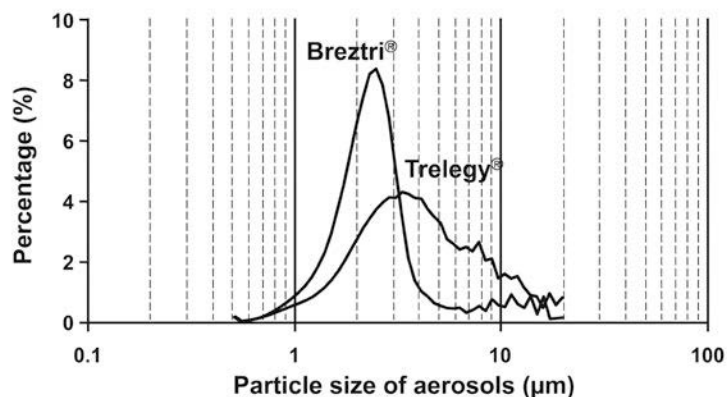


Fig. 2 Distribution of the particle size of aerosols generated from the Breztri[®] Aerosphere[®] and the Trelegy[®] 100-Ellipta[®] at a suction flow rate of 60 L/min. The mass concentration for each particle size channel (Y-axis) is shown as a percentage relative to the sum total of the mass concentration for aerosols of each drug (100%).

Table 1 Mass median aerodynamic diameter for each device at suction flow rates of 30 and 60 L/min

Devices	Suction flow rate	
	30 L/min	60 L/min
	MMAD (μm)	MMAD (μm)
Breztri [®] Aerosphere [®]	2.51	2.53
Bevespi [®] Aerosphere [®]	2.26	2.66
Trelegy [®] 100 Ellipta [®]	3.76	3.87

Table 2 Percentage of aerosolization of devices at suction flow rates of 28.3 and 60 L/min

Devices	Suction flow rate	
	28.3 L/min	60 L/min
	(<11 μm)	(<7.6 μm)
Breztri [®] Aerosphere [®]	97.8	93.7
Bevespi [®] Aerosphere [®]	98.6	92.8
Trelegy [®] 100 Ellipta [®]	9.0	7.9

ルの粒度分布やエアロゾル化率を測定し、報告^{3)~7)}してきた。本研究は、エアロスフィア[®]製剤のpMDIであるビレーズトリ[®]とビベスピ[®]、さらにエリプタ[®]製剤のDPIであるテリルジー[®]を時間的・空間的に同一の方法で比較検討した世界で初めての報告である。

薬剤エアロゾルの粒度分布を測定する機器の一つであるNext Generation Impactorを用いて測定したビベスピ[®]の粒度分布は報告¹¹⁾されているが、我々の結果はこの結果と非常に近似していた。また同時にビレーズトリ[®]とはICSが異なるエアロスフィア[®]製剤の粒度分布も報告されているが、その粒度分布は今回のビレーズトリ[®]の結果とほぼ同等であった。つまり、エアロスフィア[®]製剤はICSの種類によらずほぼ同等の粒度分布を示すことが示唆された。エアロスフィア[®]製剤は、代替フロンであるHFC-134aにリン脂質である担体が懸濁しており¹²⁾、その担体に各種の薬剤が共懸濁している¹³⁾。これまで報告してきた種々のpMDI製剤とほぼ同等の粒度分布を示し、またエアロゾル化率も他のpMDI製剤とほぼ同等であった。

さらにアルコールや酸を添加したpMDIでは、エアロ

ゾルの噴霧速度が低下していることを報告⁶⁾¹⁴⁾してきたが、最近、エアロスフィア[®]製剤も同等にエアロゾルの噴霧速度が低下していることを報告¹⁵⁾した。つまりエアロスフィア[®]製剤はアルコールや酸を添加せずに、エアロゾル産生能を確保すると同時に噴霧速度を低下させることが確認され、COPD治療薬としてのエアロスフィア[®]製剤の今後の展開が注目される。

テリルジー[®]のDPIデバイスはエリプタ[®]であるが、ICS/LABA配合薬であるレルベア[®]のDPIデバイスもエリプタ[®]である。我々が以前報告⁷⁾したように、レルベア[®]のMMADは30 L/minの吸引流量で3.74 μm、60 L/minの吸引流量で3.86 μmであり、またエアロゾル化率は28.3 L/minの吸引流量で6.8%、60 L/minの吸引流量で7.2%であり、いずれも今回のテリルジー[®]の結果と近似していた。すなわちエリプタ[®]は、含有薬剤がICS/LABAの2剤であってもICS/LABA/LAMAの3剤であってもほぼ同等のエアロゾル産生能を示すことが確認された。

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。そのためにさまざまなデバイスが工夫され、各デバイスの長所や短所を比較した総説¹⁶⁾がある。エアロスフィア®製剤は全く新規のpMDI製剤であるが、本研究により、気道疾患の治療薬として十分なエアロゾル産生能を保持することが示された。また、テリルジー®の結果はエリプタ®製剤がDPIとして一定したエアロゾル産生能を保持することが示された。いずれにしろ、吸入薬の臨床効果を十分に発揮させるためには、各デバイスの長所と短所を考慮したうえで吸入方法を適切に指導することが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田村 弦；講演料 (アストラゼネカ株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)。栄 宏和；社員 (東京ダイレック株式会社), 藤野 聡；社員 (東京ダイレック株式会社)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会編. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン2018 [第5版]. 2018.
- 2) 「喘息予防・管理ガイドライン2018」作成委員. 喘息予防・管理ガイドライン2018. 2018.
- 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) Tamura G, et al. *In vitro* evaluation of dry powder inhaler devices of corticosteroid preparations. *Allergol Int* 2012; 61: 149-54.
- 5) 田村 弦, 他. チオトロピウム吸入デバイス, ハンディヘラーとレスピマットの性能比較. 呼吸 2012; 31: 1065-9.
- 6) 田村 弦. 喘息用配合剤に用いられる metered-dose inhaler の性能. 呼吸 2013; 32: 1075-80.
- 7) 田村 弦, 他. 新規ドライパウダー吸入器の性能. 日呼吸会誌 2015; 4: 223-6.
- 8) Stein SW, et al. Evaluation of a new Aerodynamic Particle Sizer® Spectrometer for size distribution measurements of solution metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 2003; 16: 107-19.
- 9) 日本工業規格 JIS K 0302:1989. 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.
- 10) 藤野 聡. カスケードインパクター. 黒田哲司編. 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.
- 11) Vehring R, et al. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir* 2012; 28: 15015-23.
- 12) Doty A, et al. Drug delivery from an innovative LAMA/LABA co-suspension delivery technology fixed-dose combination MDI: evidence of consistency, robustness, and reliability. *AAPS Pharm Sci Tech* 2018; 19: 837-44.
- 13) Lechuga-Ballesteros D, et al. Novel cosuspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Future Med Chem* 2011; 3: 1703-18.
- 14) Tamura G. Comparison of the aerosol velocity of Respimat® soft mist inhaler and seven pressurized metered dose inhalers. *Allergol Int* 2015; 64: 390-2.
- 15) Tamura G, et al. Aerosol velocity of two pressurized metered-dose inhalers using Aerosphere® Delivery Technology. *Respir Investig* 2021; 59: 153-4.
- 16) Rogliani P, et al. Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices. *Respir Med* 2017; 124: 6-14.

Abstract**Comparative performance of two pressurized metered-dose inhalers using Aerosphere[®] delivery technology and of the Ellipta[®] to administer combined triple therapy ICS/LABA/LAMA**Gen Tamura^a, Hirokazu Sakae^b and Satoshi Fujino^b^aAirway Institute in Sendai^bTokyo Dylec Corp.

We measured the particle size distribution of aerosols and the percentage of aerosolization of the Breztri[®] Aerosphere, the Bevespi[®] Aerosphere, and the dry-powder inhaler Trelegy[®] 100-Ellipta[®]. Although all devices showed a single peak, the mass median aerodynamic diameter of the Breztri[®] is 2.51 μm at 30 L/min flow rate and 2.53 μm at 60 L/min flow rate, that of the Bevespi[®] is 2.26 μm and 2.66 μm , and that of the Trelegy[®] is 3.76 μm and 3.87 μm , respectively. Percentages of aerosolization of the pressurized metered-dose inhalers are about 98% at 28.3 L/min flow rate and about 93% at 60 L/min flow rate. Those of the dry powder inhaler are about 9% and 8%, respectively.