

呼吸器疾患の個別化医療を目指した吸入粉末剤の開発

門田和紀

Development of dry powder inhaler formulations for personalized medicine in respiratory disease

Kazunori KADOTA

*Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacy,
Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology; 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan.*

(Received November 21, 2018; Accepted December 6, 2018)

— Review for award —

呼吸器疾患の個別化医療を目指した吸入粉末剤の開発

門田和紀

Development of dry powder inhaler formulations for personalized medicine in respiratory disease

Kazunori KADOTA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacy, Laboratory of Formulation Design and Pharmaceutical Technology; 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan.

(Received November 21, 2018; Accepted December 6, 2018)

Abstract Dry powder inhaler (DPI) formulations have been popular because of many advantages compared to the other inhaled formulations. In addition, the therapeutic effect of DPI formulations may be enhanced by understanding several factors which control the behavior or deposition of inhaled particles in the airways. Computational fluid dynamics (CFD) simulation was performed to predict behavior and deposition of the DPI formulation in actual pulmonary airways. Several factors such as airflow rate, flow pattern, and the particle size have been investigated. The effect of breath-holding on the particle behavior and deposition in the airways was examined. As the rate of air flow increased, the different tendency of air flow between right and left bronchus was confirmed. The deposition region of particle was also different by the rate of air flow. The number of particle deposition was decreased in the bronchi by conducting exhalation without breath-holding. The breath-holding was one of important factor for enhancing therapeutic effect of DPI formulations. In the future, the combination of experimental and simulation approaches is expected to improve the ability to obtain maximum lung delivery as well as targeting the site of deposition in the airways.

Key words — computational fluid dynamics; deposition; dry powder inhaler; personalized medicine

1. はじめに

吸入剤は肺局所に直接薬物を送達させることが可能であるため、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD) などの肺局所の疾患を治療する目的で行われることが一般的であった。しかし近年、これらに加えて、全身性疾患の治療を目的として、肺から薬物を投与する事例も出てきている¹⁾。肺から薬物を投与する利点として、肝初回通過効果を避けられること、速やかな治療効果の発現ができることなどが挙げられる。理由として、肺が 40 ~ 100m² と大きな表面積を有していることや、肺胞の上皮

細胞が薄く透過性が良好であること、代謝酵素の活性が低いことなどが考えられている²⁾。

吸入剤には既にネブライザー式吸入剤、加圧定量噴霧式吸入剤 (pressurized Metered Dose Inhaler : pMDI)、吸入粉末剤 (Dry Powder Inhaler : DPI) などが汎用されている。中でも、DPI 製剤は小型なため携帯性に優れている。また、粉末であるため、液体と比較して化学的に安定である。さらに、噴霧と吸気を同調させる必要がなく吸入性に優れるといった利点が挙げられる。

DPI 製剤中の薬物を肺に効率良く送達させるためには、薬物粒子の空気力学的粒子径 (Aerodynamic diameter = 幾何学的粒子径 × (粒子

本総説は、平成 30 年度大阪薬科大学学長特別表彰を記念して記述したものである。

e-mail: kadota@gly.oups.ac.jp

密度／粒子形状係数)^{1/2}が0.5-7 μm であることが望ましい³⁾。基本的に、空気力学的粒子径が小さくなると肺深部への送達性が上昇することが知られている。空気力学的粒子径と肺沈着部位との関係性はICRP (The International Commission on Radiological Protection) モデルとして知られている⁴⁾。しかし、ICRP モデルによると、1-5 μm 程度の空気力学的粒子径を持つ粒子の沈着率は高くなるが、それ以下のサイズである数百 nm 以下になると、呼気による排出のため、沈着率は低下する。また、DPI 製剤として開発した粒子が肺のどの部分に到達するかについての評価は、アンダーセンカスケードインパクターやネクストジェネレーションインパクターによって行われているが、実際に肺のどの部分に到達したかについての詳細は分かっていない。これまで開発した DPI 製剤の肺到達性の理論的予測についてはほとんど行われておらず、これが DPI 製剤の開発が波及していない原因の一つであると考えられる。数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics : CFD) によって、粒子の特性の違いが肺内部の気管支中の沈着や肺に到達するまでの軌跡にどのように影響するのかを推測することでできれば、肺到達性が高い DPI 製剤の開発を支援することが可能となる。本稿では、特に数値シミュレーションを利用した吸入粉末製剤の開発の可能性に関して言及する。

2. 数値シミュレーションを利用した吸入粉末製剤の開発

図1に空気力学的粒子径と呼吸器系への沈着部位の関係性を示す。図1からわかるように空気の粒子径が小さくなると、肺深部へ粒子が到達しやすくなることが分かる。実際に、多くの研究者は空気力学的粒子径を小さくするように、粒子の微細化や粒子密度が小さくなるように中空粒子を開発している⁵⁾。しかしながら、DPI 製剤として開発した粒子が肺のどの部分に到達するかについての評価は、アンダーセンカスケードインパクターによって行われているのが現状であり、複雑な構

造を持つ肺のどの部分を通り沈着しているかの詳細についてはほとんどわかっていない。DPI 製剤による治療効果を向上させるためには、疾患に応じた気管支での最適沈着条件を設定する必要がある。そのための方法として、CFD や離散要素法による数値シミュレーションを用いた気管支内部での吸入粉末剤の沈着挙動に関する研究が行われている⁶⁾。これまでの数値シミュレーションによる肺内部での粒子沈着について計算されていた際に使用されていた肺モデルの多くは、Weibel モデルが代表的である⁷⁾。このモデルは、気管以下の部分については、0次から23次まで対称的に2つ毎に円管として分岐させたモデルを使用したものであった。上記にも記載した通り、実際の肺内部は気管支が分岐を繰り返しながら細くなりつつ肺胞に到達する複雑な構造である。さらに、年齢や疾患など個人によって、分岐する部分の角度や管径などは異なる。近年、医療画像技術が著しく進展し、MRI (Magnetic Resonance Imaging) や CT (Computed Tomography) で得られた肺画像の解像度が向上し、それらの画像から作成された肺を使った数値シミュレーションによる計算が行われている⁸⁾。

まず、ここでは健常人の非対称性肺モデルを用いて、気管支での空気の流れを計算した一例について紹介する。通常、ヒトの気管支径は右側の方が左側に比べて大きくなっており、実際に CT 画

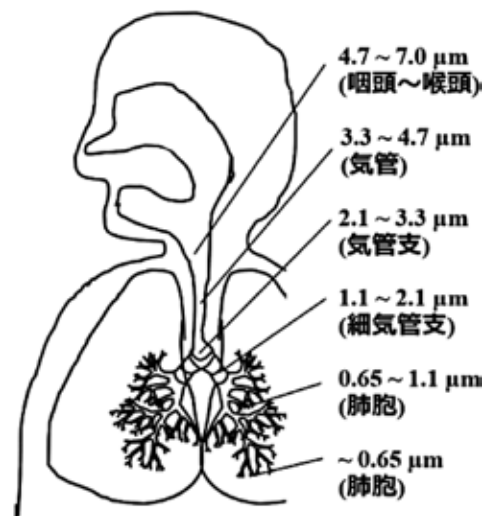


図1 空気力学的粒子径と呼吸器系への沈着部位

像から作成した肺モデルもそのようになっており、機能形態学的にヒト気管支を再現していることが分かる(図2)。肺内部での気流の流速は、重症肺疾患患者による吸入剤治療として28.3L/min、健常人の流速として60.0L/minと設定し、CFDを用いて気管支内の空気の流れに関する解析を行った。肺疾患患者および健常人を想定した流速によって計算された空気の流れを図3に示す。健常人を想定した60.0L/minの流速において、速度分布が右気管支の方が速くなっていることが確認できる。これは、機能形態学的に右気管支の方が太く垂直であると言われていることが原因であると考えられる。

続いて、DPI製剤中の薬物が気管支のどの部分に沈着するかを数値シミュレーションから予測するために、気管支を複数分割した。この時、気管支の分割を表すために、Generationを使用した。このGenerationは三分岐単位(Triple Bifurcation Unit; TBU)で分割するものであり、気管支上部から順にG1, G2, G3・・・と表すこととした。実際に作製したDPI製剤による粒子特性の違いが肺内部における気管支での挙動および沈着について検討した結果を図4に示す⁹⁾。粒子特性の違いとして、空気力学的粒子径が異なる粒子を使って計算した。それぞれの空気力学的粒子径を1.6 μ mと6.2 μ mの粒子で、分割した各肺の位置で

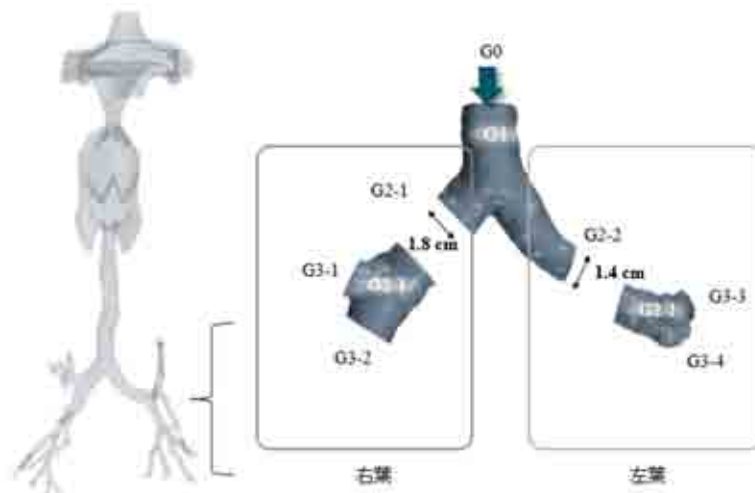


図2 CT画像から作成された気管支モデル

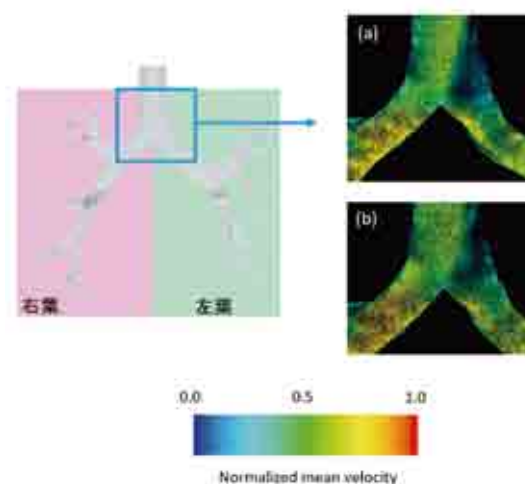


図3 吸入速度の違いによる気管支内の流体の速度分布
(a) 28.3 L/min (b) 60.0 L/min

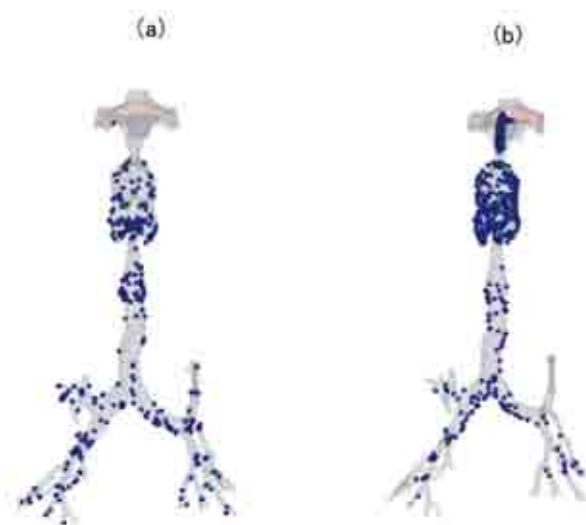


図4 気管支内部での粒子沈着の様子
(a) 平均粒子径：1.6 μm (b) 平均粒子径：6.2 μm

の沈着率を比較すると、粒子径が5 μm 以上になると、気管支より肺深部への粒子沈着率が低下した。これは、空気力学的粒子径が大きくなることで遠心力により喉元に沈着する粒子の割合が大きくなり、結果肺深部への粒子沈着率が低下したことが原因として考えられる。一方、粒子径が小さくなるとより肺深部への粒子の沈着率が増加した。これは、喉元および気管支上部での粒子の沈着率が低下したためである。

また、数値シミュレーションによるDPI製剤の服薬指導を支援するための検討についても紹介する。DPI製剤の吸入動作として、通常薬物吸入後、息止めを行うことが推奨されている。しかし、この息止めによる薬物の沈着効果についての定量的な評価はほとんど行われておらず、指導薬剤師も実際にこの息止めがDPI製剤にとってどれほど重要かについては把握していないと思われる。そこで、DPI吸入後に息止めした場合と息止めなしの場合とで、呼吸による排出を行った際の薬物沈着率に対する比較を数値シミュレーションにより行った¹⁰⁾。その結果、息止めを行うことで、気管支内部で空気の渦が発生し、薬物沈着効率を上昇させることが分かった。

3. おわりに

肺構造および吸入速度や吸入流量などの吸入パターンは患者毎で異なる。したがって、患者毎に異なる肺構造および呼吸パターンを考慮し、肺内部での粒子挙動の解析を行うことで、目的部位以外に到達する薬剤を減らすことができ、患者の副作用軽減につながる。すなわち、プレシジョン・メディシン（精密医療）の実現に大きく近づく。今後、肺疾患患者毎の肺モデルを作成し、肺内部での粒子挙動を把握することで各肺疾患患者に対する最適な粒子設計を目指す。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力いただきました大阪薬科大学薬学部の戸塚裕一教授および内山博雅助教に深謝申し上げます。また、本研究は大阪薬科大学の製剤設計学研究室より実施したもので、協力いただきました学生の皆様に感謝いたします。なお、本研究は科学研究費補助金、ホソカワ粉体工学振興財団、大阪薬科大学同窓会助成金による研究助成金の支援により行われた研究であり、ここに御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Chua F., Saunders P., *Medicine*, **44**, 351-354 (2016).
- 2) D'Arcy P. F., McElnay J. C., *The Pharmacy and Pharmacology of Asthma*, Chichester Ellis Horwood, 1989.
- 3) Adjei A., Garren J., *Pharm Res.*, **7**, 565-569 (1990).
- 4) Taylor D., *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*, IOP Publishing, 1996.
- 5) Hoppentocht M., Hagedoorn P., Frijilink W., de Boer H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **75**, 78-31 (2014) .
- 6) Hofmann W., *J. Aero. Sci.*, **42**, 693-274 (2011) .
- 7) Weibel E. R., *Morphometry of the Human Lung*, Academic Press, New York, 1963.
- 8) Koullapis P. G., Nicolaou L., Kassinos S. C., *J. Aero. Sci.*, **117**, 164-188 (2018) .
- 9) Kadota K., Nishimura T., Nakatsuka Y., Kubo K., Tozuka Y., *J. Pharm. Innov.*, **12**, 249-259 (2017) .
- 10) Kadota K., Imanaka A., Shimazaki M., Takemiya T., Kubo K., Uchiyama H., Tozuka Y., *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, **90**, 44-50 (2018) .

