新しい粉末吸入システム（Otsuka Dry Powder Inhalation System）の開発

大塚製薬(株) 山下親正

1971年に初めて粉末吸入剤が登場してから現在まで、その製剤化には、主にジェットミル法やスプレードライ法を用いて、予め製造工程中で経肺投与に適した $5\mu\text{m}$ 以下の微粒子を設計するものであった。つまり、薬剤を効率良く肺へデリバリーするためには、経肺に適した微粒子を予め調製しなければならないという既成概念に基づいて製剤設計されていた。しかし、患者の立場で考慮すれば、予め製造工程中で微粒子化する必要はなく、吸入時に経肺に適した微粒子を生成させれば良いことは明らかである。

新しく開発したOtsuka Dry Powder Inhalation(ODPI) Systemは、予め製造工程で経肺投与に適した微粒子を設計するという従来の製剤設計から脱却し、不安定な蛋白質やペプチドに適した製造方法である凍結乾燥法と、空気力学的に有利な多孔性を有する凍結乾燥ケーキに着目した新しい概念の粉末吸入システムである¹⁾。このODPIシステムは、吸気と同調して空気がデバイス内に導入され、その空気衝撃により、凍結乾燥ケーキが瞬時に微粒子化し、その微粒子化した薬剤が肺内に効率良くデリバリーされるメカニズムを利用したものである。製剤としては、従来の粉末吸入剤のような微粒子の集合体ではなく、凍結乾燥工程で製造された非粉末状の凍結乾燥ケーキをそのまま使用しているのが特長である。一方、吸入デバイスは、空気の通路と微粒子の排出経路が備わっていれば成立し、主に吸気と同調するBreath-actuated mechanismを採用した自己吸入型デバイスである。

このデバイスを設計する上で重要なことの一つとして、吸入流量により、デバイス性能が変化しないシステムを構築することが重要である。そこで、我々は、吸入流量に依存しないシステムであることを実証するために、ODPIシステムにおける肺内分布量に及ぼす吸入流量の影響について、 γ -シンチグラフィ試験により検討を行った。その結果、健常人を用いて $20\text{L}/\text{min}$ ～ $40\text{L}/\text{min}$ で吸入したところ、肺内分布量は製剤含量の約60%で、いずれの流量においても肺内分布量は50～70%の範囲内であった。このことにより、ODPIシステムが高い肺内分布量を示すことと、肺内分布量に対して吸入流量依存性が殆どないシステムであることが判明した²⁾。

1) C.Yamashita et al; JP 363535(2005), EP 1402913 B1(2006).

2) C.Yamashita et al; *Respiratory Drug Delivery Europe* 2007, 303-306(2007).