

# 肺へのドラッグデリバリー

片山博和、菅家甫子

## Drug delivery to the lung

Hirokazu Katayama and Motoko Kanke

**SUMMARY** Inhalation offers an alternative to injection for new generation proteins and peptides. In this review, basis for inhalation therapy and disposition of drug containing macromolecules absorbed from alveolar region are summarized shortly.

〔はじめに〕

紀元前、ヒポクラテスの熱蒸気による治療から始まった吸入療法は、20世紀に入りエアロゾルとして実際の治療に用いられる様になった。現在、ネブライザー、定量噴霧式吸入器 (metered-dose inhaler ; MDI)、drug powder inhaler など装置の進歩に伴い、主に気道疾患に対してその有用性が、認められている。本総説では、吸入治療の概略と吸入により微粒子として投与された薬物の生体内運命について述べると共に、最近開発の目覚ましいペプチド・タンパク医薬品の吸収部位としての可能性についても触れてみたい。

### 1. 肺・気管支の構造 — 概略 —

気管は、咽頭に続く約10.5cmの管で、左右気管支に分岐して、各々の肺に至る。Fig. 1

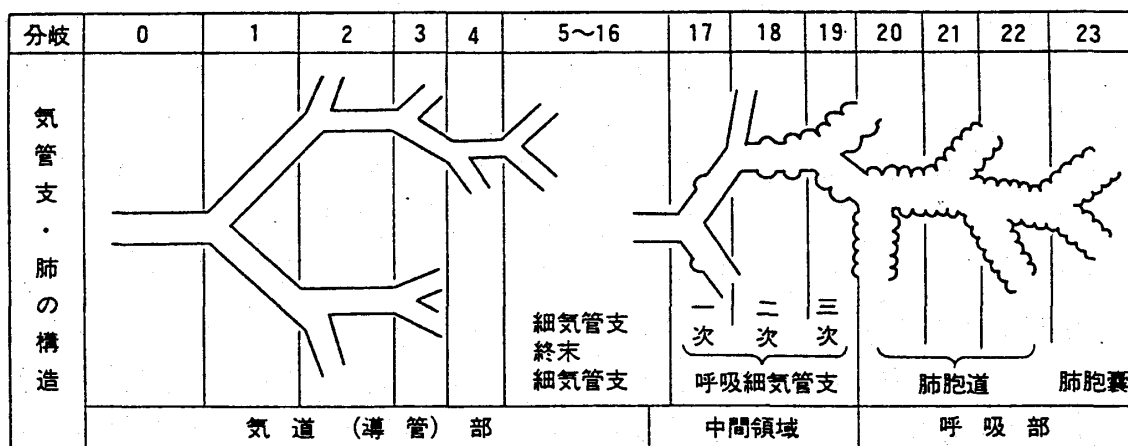


Fig. 1 気管支・肺の構造<sup>1)</sup>

に示す様に、気管支は次々2分岐を繰り返す、枝は次第に細く短くなり、終末細気管支となる。終末細気管支より末梢の気管支は、呼吸細気管支と呼ばれ、その壁が、一部欠如して、そこに複数の薄い壁の深い盃状の突出（細胞）を持つようになる。この呼吸細気管支は、ほぼ3回の分岐を繰り返して肺胞道になる。肺胞道は、目の粗い金網を丸めてつくった管にたとえられる様な構造になっており、その1つ1つの網目が肺胞の入口になっている。肺胞道の末端は、分岐して、同様に全周に肺胞をつけた肺胞嚢となり、袋小路となって分岐を終了する<sup>1)</sup>。

気管・気管支の内腔表面の上皮細胞表面には、線毛が密生しており、これらは気道粘膜を押し進める方向に動く effective stroke と反対の方向へゆっくり動く recovery stroke、そしてその間の休止期を反復するいわゆるむち様、あるいは螺旋状の運動によって、粘膜に付着した異物や分泌物を口側に送りだし、肺外に排除するという重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。

## 2. 吸入粒子の気道内分布・沈着について

エアロゾルとした薬物粒子を吸入する場合、これらの粒子の気道内分布・沈着に影響する因子には、大別して、粒子の物性に基づくものとそれ以外（呼吸の方法・パターン、病態、吸入装置の種類など）の2つがある。

### 1) 粒子の物性

エアロゾル粒子の沈着には、慣性衝突 (impaction)、沈降 (sedimentation)、拡散 (diffusion) の3つの機序が考えられており、沈着効率を左右する物理的因子には、粒子径、粒子速度、気道径及び気道の分岐角などが挙げられる。Impaction による粒子の沈着は、Stokes number ( $=Qd^2V/18nr$ , Q: 粒子の比重 d: 粒子の直径 v: 粒子の平均流速 n: 空気の粘性 r: 気道半径) に依存し、値が大きくなると沈着しやすくなる<sup>1)</sup>。Lampton LM<sup>2)</sup> によると吸入された粒子のうち直径1-2  $\mu\text{m}$  のものは肺胞領域、5-10  $\mu\text{m}$  は細気管支、12-20  $\mu\text{m}$  は気管支、40  $\mu\text{m}$  以上は上気道に多く分布する (Fig. 2)。1  $\mu\text{m}$  以下の粒子の場合、肺末梢領域への沈着は拡散によるため、吸入粒子の25-55%が沈着するが、半分以上は再び呼出される。

エアロゾル粒子の大きさを述べる場合、いくつかの“直径”が使われるが (Fig. 3)、製剤学的な観点から最も重要なパラメーターは、エアロゾルの mass median aerodynamic diameter (MMAD) である。『“aerodynamic diameter (dae)” とは、空気中で該当の液滴や粒子と全く同じ挙動をとる unit density sphere の直径』と定義されている<sup>3)</sup>。言い換えれば、dae は噴霧液滴 (粒子) と同じ沈降速度を有する 1 g/cm<sup>3</sup> の球形粒子の直径である。MMADは、多くの場合、液滴の大きさに応じてエアロゾルを分別し、各フラクションの薬物含量を解析

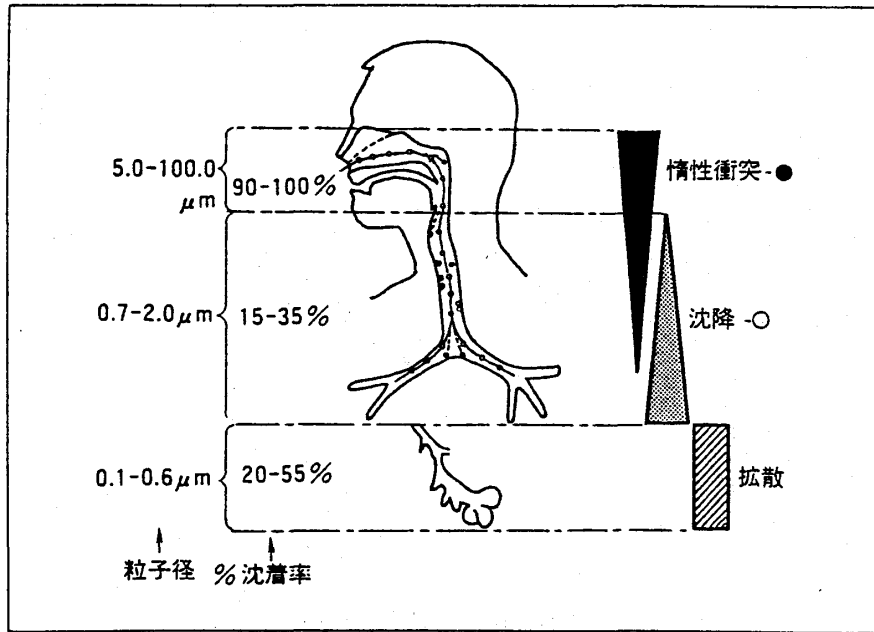


Fig. 2 粒子の大きさと沈着部位<sup>1)</sup>

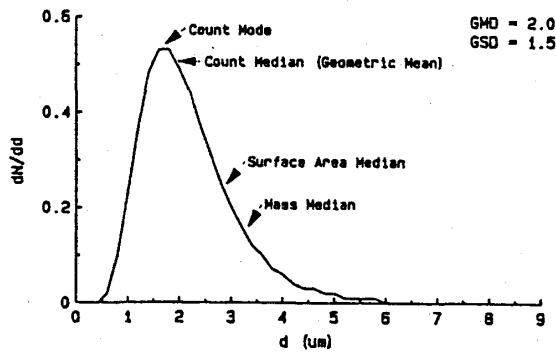


Fig. 3 エアロゾル粒子の対数正規分布<sup>3)</sup>

することにより求める ( $MMAD_{drug}$ )。もし、エアロゾル中の薬物濃度が不均一であれば、 $MMAD_{drug}$  と、 $MMAD_{as}$  (エアロゾルそのものの  $MMAD$ ) は同じにはならない。このような場合には、 $MMAD_{drug}$  の方が、薬物自身の肺沈着に重要であると考えられる。なお、mass median diameter は、幾何学的なもの  $3-4$  倍であると言われている<sup>4)</sup>。結局、幾何学的な直径や表面積より算出する直径も現在使われており、目的に応じて至適な直径を使用すべきである。

次に、エアロゾル粒度分布と呼吸器各部への沈着の関係についての研究を紹介する<sup>5)</sup>。Fig. 4 は健康人に安定なラジオアイソトープで標識された単分散粒子 (均一な粒子径の粒子) を、口から吸入させた時の fractional mass deposition と  $d_{ae}$  の関係である。横軸に  $MMAD$  を

とるとピークが低下するだけでパターンは変わらなかった（多分散エアロゾルを投与した場合に対応）。

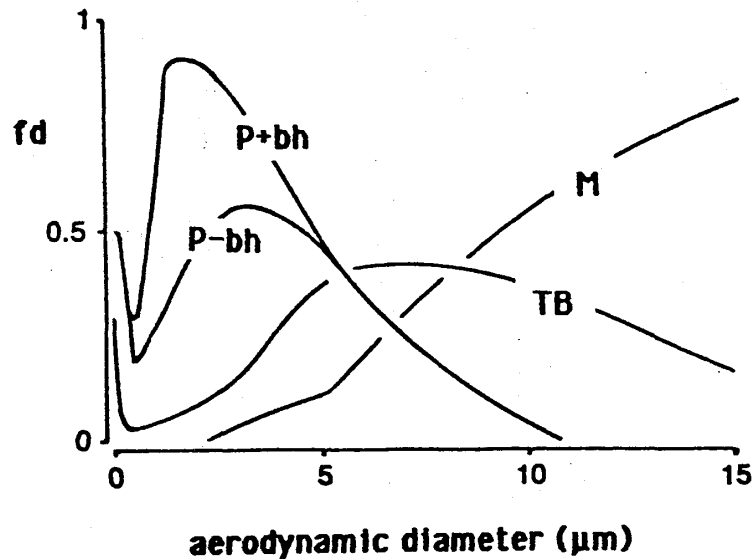


Fig. 4 沈着量のフラクシオンと dae の関係 (シミュレーション)<sup>3)</sup>  
M; 口腔内, TB; 気管・気管支, p+ph; 肺胞 (息止めあり),  
p-bh; 肺胞 (息止めなし)。

## 2) それ以外の因子

呼吸の方法・パターン、病態、器具の種類なども粒子の分布、沈着に影響を及ぼす。例えば、吸入後10秒程度の息止めをすると、粒子の沈着に必要な時間が延長されるため、4秒時に比べて、約2倍の気管支拡張効果が得られるといわれている。また、吸気流量の影響については、一般的に吸入速度が遅い方が、下気道に吸入粒子が沈着しやすく、臨床的にも優れた気管支拡張作用がみられたことが、報告されている<sup>6)</sup>。

病態との関連では、気道の狭窄度などが、重要である。

また、理想的な吸入用装置の持つべき条件として、携帯性、操作の簡便性、投与量の正確さ・再現性に優れていることなどが、挙げられる。現在、治療に使われているエアロゾル発生装置は、主に次の3種類であり、一長一短がある。以下に、各々の装置の特徴についてまとめた。

- a. ネブライザー …… 通常、加圧した空気または酸素により、薬物溶液をエアロゾルにし、患者は、マウスピースやマスクを使用して吸入する。ジェットネブライザー、超音波ネブライザーがあり、前者は粒度分布がやや広いが、後者は均一な1-5 μmの粒子が、大量に発生できる (Fig. 5a, b)。しかし、超音波エネルギーによる水および薬液の物理的・化学的変性が指摘されている<sup>7)</sup>。5-20 cmH<sub>2</sub>O程度の陽圧をかけながら吸入を行い、気管支を拡張させ、肺胞を広げて換気量を増し、呼吸仕事量を減少し、排痰を良

くする方法 (IPPB法; Intermittent Positive Pressure Breathing) が、主に閉塞性肺疾患に使用されている。

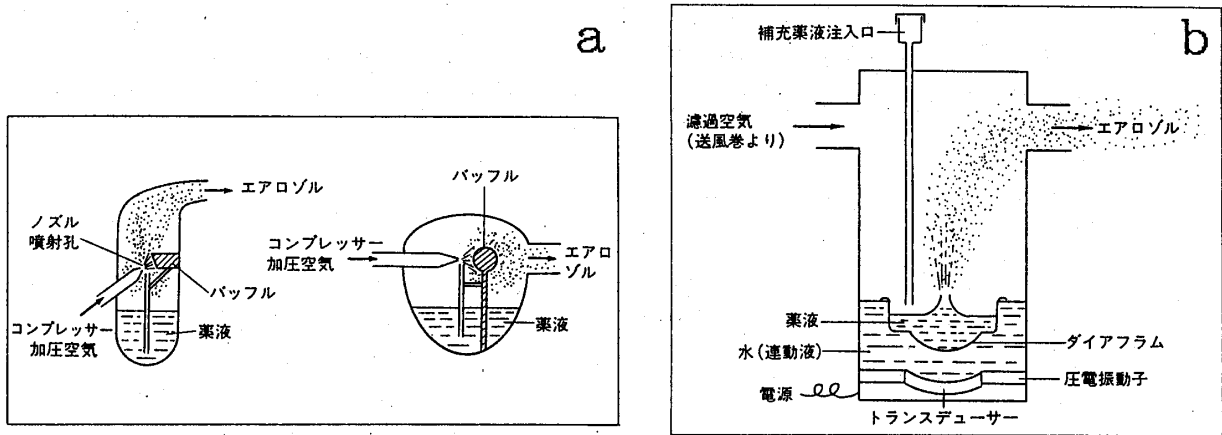


Fig. 5 ネブライザーの原理図<sup>1)</sup>  
 (a) ジェットネブライザー (コンプレッサー加圧方式)  
 (b) 超音波ネブライザー

b. 定量噴霧式吸入器 (Metered-dose inhaler; MDI) …… 薬物および propellant (噴射剤: 液化クロロフルオロカーボン) の溶液あるいは懸濁液を、高圧で容器内に密封したもので、小型で携帯に便利のため、繁用されている。界面活性剤などの製剤添加物を含んでいる場合が多い。Fig. 6 に示す様にアクチュエーターを押すことにより、バルブ

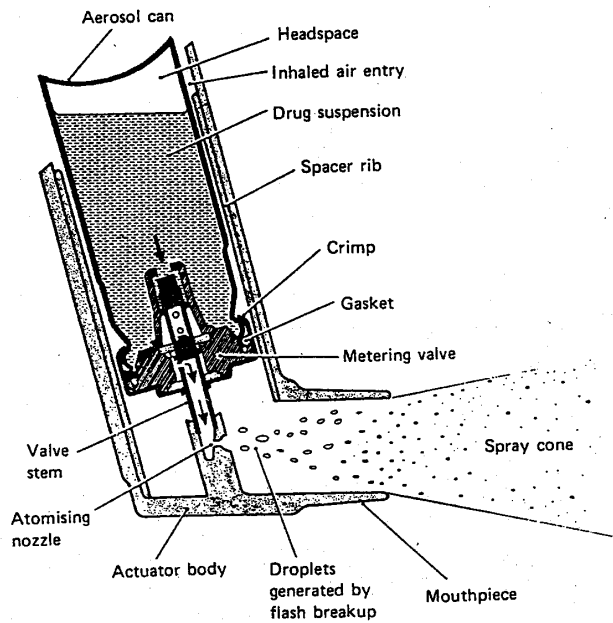


Fig. 6 Metered-dose inhaler  
 (from "Drug Delivery to the Respiratory Tract,"  
 Ganderton D. and Jones T. (ed.), Ellis Horwood  
 Ltd., England and VCH Verlagsgesellschaft mbH,  
 Federal Republic of Germany, p. 88, 1987.)

より、一定量が、噴出する。一方、MDIを使用した経験を持つ人の約半数が、MDIの噴霧と吸気と同調が、困難であると感じているという報告もある<sup>8)</sup>。また、大きな粒子は、口腔内沈着が多く、口腔粘膜から吸収されたり、飲み込んで消化管から吸収される可能性があり、問題となる場合がある。しかし、スパーサーを利用することにより、ある程度はこれらの問題を解決できる (Fig. 7)。現在、より有用なスパーサーの開発が、望まれている。

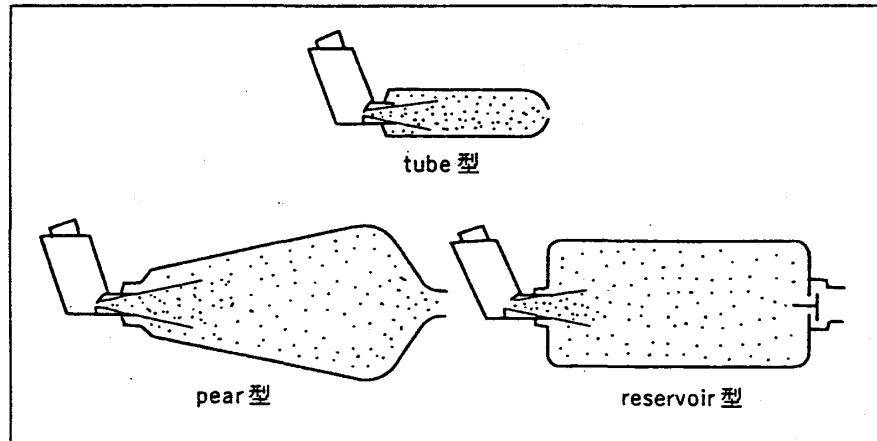


Fig. 7 スパーサー<sup>1)</sup>  
(左はスプレー)

- c. 固体エアロゾル吸入 (Dry powder inhaler) …… Spinhaler (Fison社)、Rotahaler (Glaxo社) などが、知られている。Spinhaler は、微粉化した薬物および賦形剤を含んだカプセルを使用時に壊し、吸入を行うと回転スクリーがまわってエアロゾルが噴出するというものである (Fig. 8)。この装置の利点は、比較的扱い易く、MDIをうまく使えない患者でも使用可能であるという点である。Spinhaler の場合、主薬であるクロモグリク酸 Na の吸湿性が大きいいため、粒度分布の分散が大きくなったり、MMAD が研究者により、かなりバラつくなど、肺深部の適用には、改善すべき点がある様だ。

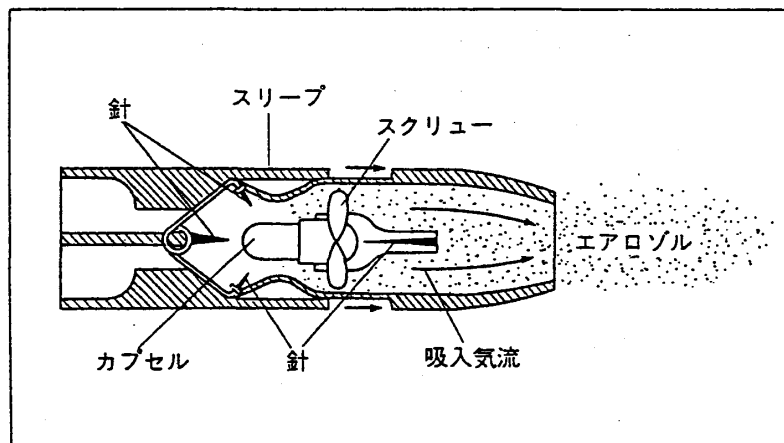


Fig. 8 Spinhalerの模式図<sup>1)</sup>

### 3. 肺からの薬物吸収

19世紀半ば Bernard C. は、curare を犬の気道に投与し、筋肉痙攣が起きることを発見した<sup>9)</sup>。そして、肺胞の透過性が、細気管支に比べ、大きいと結論した。以来、可溶性物質の肺胞-毛細血管バリアーの透過性に関して、数多くの研究が報告されてきた。しかし、現在、吸入療法に用いられている薬物は、副腎皮質ステロイド以外は、主に気管支平滑筋弛緩などの局所作用を期待するものである（勿論、局所用ステロイドもある）。

#### 1) 肺胞-毛細血管の構造

薬物の肺からの吸入（全身作用）を考える場合、肺胞-毛細血管のバリアー能について理解しておく必要がある。肺胞上皮層は、大部分の表面積を占める Type I cell、分泌能を持つ大きな Type II cell そして上皮表面の掃除係肺胞マクロファージより成る（Fig. 9,

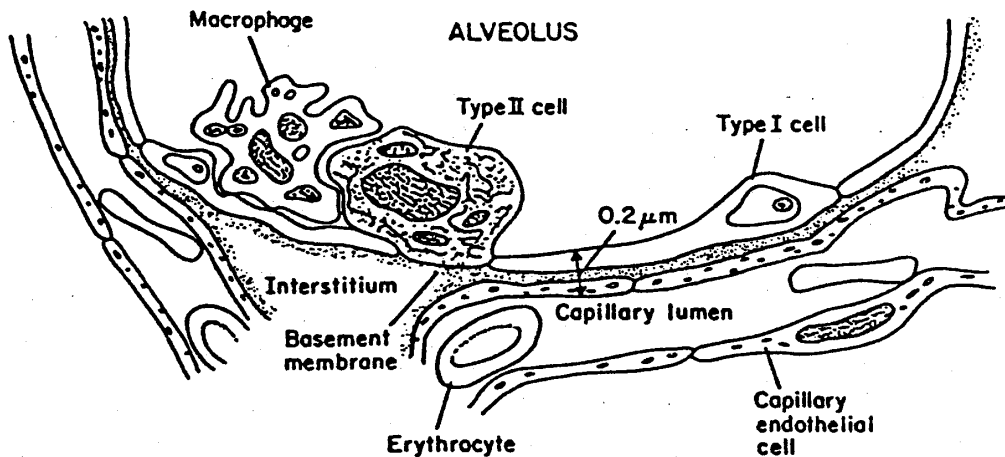


Fig. 9 肺胞-毛細血管の構造

(from Bowman W. C. and Rand M. J., "Textbook of Pharmacology, 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.)

Table 1)。また、Fig. 10に示す様に、肺胞-毛細血管を隔てる膜の厚さは、異なり、薄い方の膜の厚さは、 $0.5\mu\text{m}$ 以下である。この膜は、Type I cellより成る“肺胞上皮細胞”、“血管内皮細胞”、そしてこれら2つの細胞の間に挟まれたかたちで存在する肺胞基底膜よりつながった“基底膜”より構成される<sup>10)</sup>。この構造は、ガス交換に有利である。一方、やや厚めの膜は、“内皮細胞と血管基底膜が付着した膜”と“肺胞基底膜”そしてその間を埋める“間質”より成る。内皮細胞の表面は、マイナスに荷電しているが、Type I cellの肺胞側表面には、荷電はない<sup>11)</sup>。Type II cellはかなりマイナスであるが、肺上皮細胞の表面積の5-10%しか占めていないので（Table 1）、上皮細胞の表面の荷電状態に影響を及

Table 1 肺を構成する主な細胞について (ラット)\*

Cell Type	Compartmental Volume Density	% Total Cells	Cell Volume ( $\mu\text{m}^3$ )	Luminal Surface Area ( $\mu\text{m}^2$ )
Type I	0.126	7.5	915	4518
Type II	0.097	14.5	366	62
Endothelial	0.264	43.0	336	946
Macrophages	0.039	3.2	665	
Interstitial	0.358	31.8	615	

\* (From Haies, D. M., Gill, J., and Weibel, E. R.: Morphometric study of rat lung cells, 1. Numerical and dimensional characteristics of parenchymal cell population. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 123 : 535, 1980.)

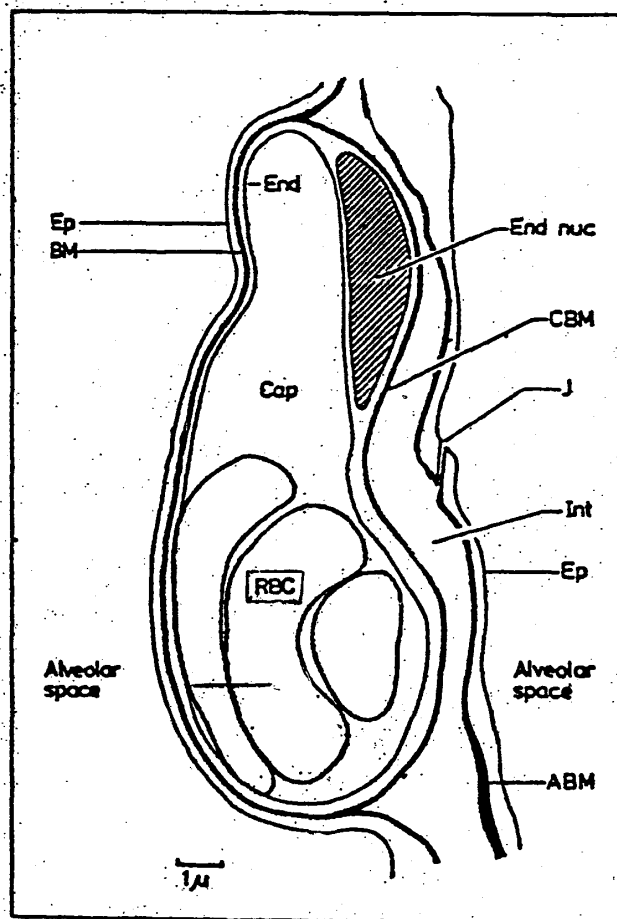


Fig. 10 肺泡-毛細血管の断面図<sup>10)</sup>

Ep; 上皮細胞, BM; 基底膜, End; 内皮細胞, Int; 間質, ABM; 肺泡基底膜, CBM; 毛細血管基底膜, Cap; 血管, End nuc; 内皮細胞核, J; 細胞間接合部, RBC; 赤血球.



ばさない。正常な肺胞の表面は、Type II cell でつくられる肺表面活性物質 (pulmonary surfactant) に覆われている。この活性物質の主成分は、dipalmitoyl lecithin であり、肺胞表面の清浄、損傷の予防などの作用を持つと同時に呼気時に表面張力を減少させ、肺胞の収縮力に対抗して、無気肺 (肺拡張不全) の発生を防ぐといわれている<sup>1)</sup>。物質 (薬物も含めて) の透過性について考える際、この活性物質の関与は、重要と思われる。

## 2) 薬物吸収に関与する因子

### a. 分子量

Schanker らは、種々の分子量の糖 (イヌリン、デキストランなど) と尿素の吸収についてラットを用いて検討した<sup>12)</sup>。その結果、これらの物質の吸収は1次速度過程に従い、速度定数(k)は分子量が大きくなるにつれて小さくなることがわかった (Table 2)。彼らの使

Table 2 分子量と肺吸収速度の関係<sup>3)</sup>

Compound	MW <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup>	k <sup>c</sup>
Guanidine	59	6.3	6.6
Urea	60	4.0	10.4
Erythritol	122	37.0	1.12
TEA <sup>d</sup>	130	63.0	0.6660
Mannitol	182	60.0	0.693
PAH <sup>e</sup>	194	33.2	1.25 <sup>i</sup>
		41.0	1.01
		27.9	1.49 <sup>i</sup>
PAEB <sup>f</sup>	264	45.0	0.924
		70.0	0.594
		38.5	1.08
APAEB <sup>g</sup>	306	38.5	1.08
Benzylpenicillin	334	33.0	1.3
Sucrose	342	87.0	0.479
Tc-DTPA <sup>h</sup>	492	30.9	1.35 <sup>i</sup>
Cyanocobalamin	1,355	180.0	0.231
Inulin	5,250	225.0	0.185
Dextran	20,000	688.0	0.0604
	75,000	1670.0	0.0249

a Molecular weight(Da).

b Half-life(min).

c First-order rate constant(h<sup>-1</sup>).

d Tetraethylammonium.

e P-Aminohippuric acid.

f Procainamide ethobromide.

g N-Acetyl procainamide ethobromide.

h <sup>99m</sup>Techneium diethylenetriaminepentaacetate.

i Calculated from  $k=0.693/t_{1/2}$ .

用した物質は、水溶性なので吸収経路は親水性チャンネル（細孔）あるいは細胞間隙が主であると考えられた。速度定数の分子量依存性を説明するため Schanker は、3つの異なった大きさの細孔を仮定した。つまり、分子量の小さいもの（尿素；60 Daltons,  $k=10.4\text{hr}^{-1}$ ）は、すべての細孔を通過できるが、大きいもの（イヌリン；5,250 Daltons,  $k=0.024^{-1}$ ）は、大きな細孔しか通過できないことになる。Theodoreらも、水溶性の物質（尿素、白糖、イヌリン、デキストラン）が、分子量に依存して吸収されることを報告している<sup>13)</sup>。しかし、Schankerらはその後の研究で、分子量 1,000 Daltons 以下では、吸収速度と分子量の間に相関性はないと報告している<sup>14)</sup>。

#### b. 分配係数

物質の脂溶性が増すと肺胞を透過する速度は、増大すると Schanker は報告している<sup>15)</sup>。みかけの分配係数 Papp [有機層（クロロホルム）/水層（pH7.4）]と分子量 1,000 Daltons 以下の物質の吸収半減期を Fig. 11に示した。Pappが、 $10^8$ 以上であれば、すばやく吸収さ

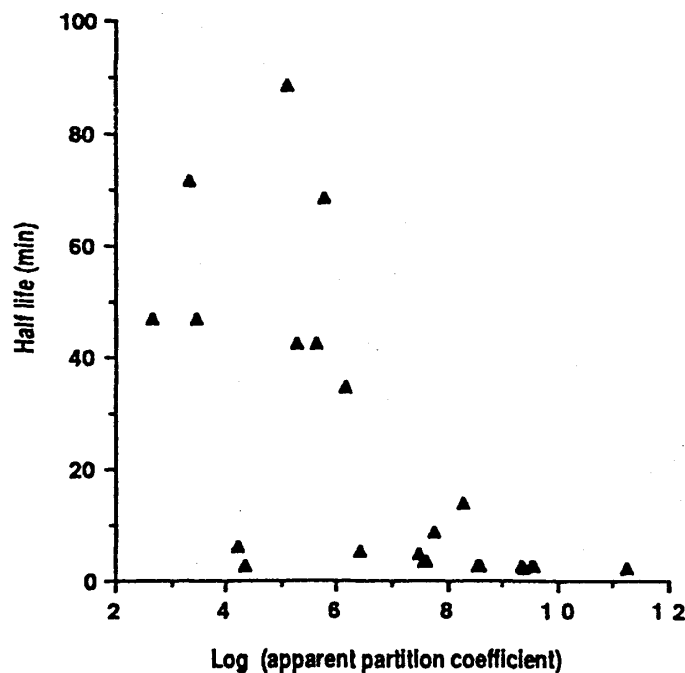


Fig. 11 分配係数と吸収半減期の関係（ラット肺）<sup>3)</sup>  
 (分子量 < 1,000 Daltons 以下)

れ、 $10^6$ 以下では吸収半減期は延長するが、分配係数と吸収半減期の間に相関性を見いだすことはできなかった。そこで、次に分子量と分配係数の両因子より薬物吸収を予測するために考えられた次の様なモデルを紹介する (Fig. 12)<sup>3)</sup>。薬物溶液を肺胞側 (donor) に入れ、

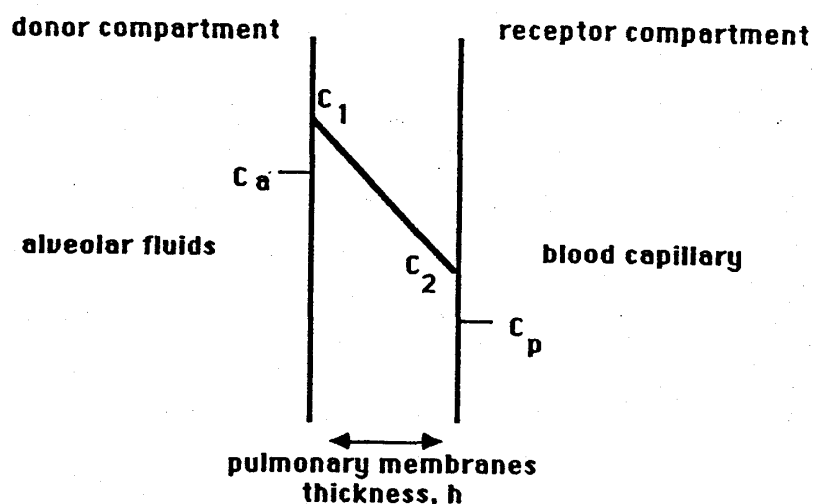


Fig. 12 肺吸収のモデル<sup>3)</sup>

膜を介して血管側 (receptor) に 1 次速度式に従い、吸収されると仮定すると、肺胞側の濃度変化は次のように表される。

$$dC_a / dt = -kC_a \quad (1)$$

$C_a$  ; 肺胞側の薬物濃度

$t$  ; 時間

$k$  ; 1 次速度定数

また、拡散の理論によると、薬物輸送速度 ( $dM / dt$  ;  $M$  は薬物量) は次式のようになる。

$$dM / dt = -[SD(C_1 - C_2)] / h \quad (2)$$

$S$  ; 膜の断面積

$D$  ; 薬物の拡散係数

$C_1$  ; 膜中の薬物濃度 (donor 側)

$C_2$  ; 膜中の薬物濃度 (receptor 側)

$h$  ; 膜の厚さ

$C_1$ ,  $C_2$  は実験的に求めるのが困難であるので、分配係数 ( $P$ ) の関数として表現される。

$$P = C_1 / C_a = C_2 / C_p \quad (3)$$

$C_p$  ; 血液側の薬物濃度

(2) 式を  $C_1$ ,  $C_2$  について解き、(3) 式に代入すると

$$dM / dt = -[SDP(C_a - C_p)] / h \quad (4)$$

となり、 $C_p$  がほぼ 0 に近似できるとすると (循環血の体積が充分大の場合)、(4) 式は

$$dM / dt = -(SDPC_a) / h \quad (5)$$

となる。ここで、(1) 式の両辺に肺胞の液量 ( $V_a$ ) を掛けると ( $C_a \cdot V_a = M$ )、左辺は薬物

量の変化を表し (dM / dt)、(1)式と(5)式の右辺は等しいことになる。その結果、次の(6)式が、導かれる。

$$-kM = -(SDPCa) / (h \cdot Va) \text{ --- (6)}$$

ここで、S, h, Vaが一定であれば、kは(D・P)に比例する。Byronらによれば、DがStokes-Einstein relationshipにより表されるなら、kはP/(MW)<sup>n</sup>に比例すると考えられ、式中のnはStokes-Einstein relationshipが成り立たない分子量1,000 Daltons以下の分子(拡散に関するWilke-Chang equationを使う)では、0.56、それ以外では、0.33となる<sup>16)</sup>。Schankerらの実験データ<sup>15)</sup>を使ってkとP/(MW)<sup>n</sup>の相関性について検討したところ、吸収速度を予測できない薬物もあった(Table 3)。これは、モデルが単純すぎるためであり、エンドサイトーシス、膜との相互作用、細胞間接合部を介しての輸送などを考慮する必要がある。また、Dは自由水中で求められることが多く、膜のtortuosity(ねじれ)や肺胞液などのような粘性の液の場合のDを正確に繁栄していないということも影響してい

Table 3 分子量、分配係数と肺吸収速度の関係(ラット)<sup>3)</sup>

Solute	MW <sup>a</sup>	K <sup>b</sup>	K/(MW) <sup>0.33</sup>	K/(MW) <sup>0.56</sup>	k <sub>obs</sub> <sup>c</sup>
Antipyrine	188	239,000	41,720	12,731	> 41.6
Pentobarbital	226	230,000	37,759	11,052	> 41.6
Phenobarbital	232	25,200	4,101	1,193	> 41.6
Sulfadimethoxine	310	22,450	3,317	904	> 41.6
SMOP <sup>d</sup>	280	14,700	2,247	626	41.6
Isoniazid	137	2,900	563	184	21.9
Chloramphenicol	323	2,460	358	184	21.9
Procaineamide	235	2,000	324	94	13.0
Sulfisoxazole	267	168	26	7.4	12.6
Doxycycline	444	3,769	494	124	5.9
Erythromycin	734	12,578	1,394	312	3.5
Tetracycline	444	1,257	164	41.4	3.0
Benzylpenicillin	334	96	13.8	3.7	1.3
Sulfaguanidine	232	28	4.6	1.3	1.0
Ethambutol	218	12.4	2.0	0.6	1.0
Ouabain	585	37.6	4.5	1.1	0.6
Dihydroouabain	587	8.1	1.0	0.2	0.5
Sulfanilic acid	174	0.2	0.04	0.01	0.9
TEA <sup>e</sup>	130	3.9	0.3	0.25	0.6
PAH <sup>f</sup>	194	0.03	0.01	0.00	0.9

<sup>a</sup> Molecular weight.

<sup>b</sup> Apparent partition coefficient.

<sup>c</sup> Experimentally determined first-order rate constant.

<sup>d</sup> Sulfamethoxypyridazine.

<sup>e</sup> Tetraethylammonium.

<sup>f</sup> P-Aminohippuric acid.

ると考えられている。Dとkの相関性についても報告されているが、注意を払わねばならない<sup>14-a)</sup>。また、Table 3中の吸収が良好な最初の6つの化合物は、いずれもNを含む5あるは6員環を有していた。

吉田等は塩基性薬物の肺移行の機構について詳細に検討し、脂溶性が重要であると報告している<sup>17)</sup>。また、彼らは、塩基性薬物は、ミトコンドリア外膜に多く蓄積し、ミトコンドリアのMAOが塩基性薬物の結合部位であると結論している<sup>18)</sup>。

### c. 投与方法など

動物実験において、一般に薬物をエアロゾルで投与した方が、溶液に比べ、吸収が速いといわれている<sup>19)</sup>。また、薬物をリポソームなどに含有させることにより、薬物の吸収が持続化したという報告もある。一方、強制的な換気法を用いた場合、細胞間接合部の拡張、肺表面積の増大、肺の組織液の体積や性状の変化のためにヒトでも吸収速度が増大するという報告がある<sup>10, 20)</sup>。

## 3) 薬動力学

### a) 初回通過効果

気管支拡張薬イソプロテレノールを使った Davies DS の研究を紹介する<sup>21)</sup>。イソプロテレノール (IP) は、ヒトでは2つの経路により代謝されることが、知られている (Fig. 13)。

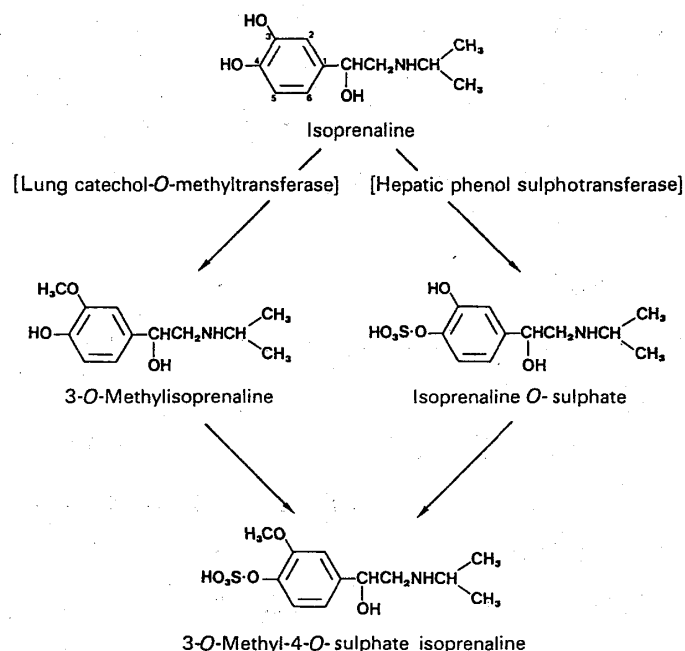


Fig. 13 ヒトでの isoprenaline (イソプロテレノール) の代謝  
 (from "Drug Delivery to the Respiratory Tract,"  
 Ganderton D. and Jones T. (ed.), Ellis Horwood  
 Ltd., England and VCH Verlagsgesellschaft mbH,  
 Federal Republic of Germany, p. 54, 1987.)

つまり、IPは、カテコール骨格の4位の水酸基の硫酸抱合あるいは3位の水酸基メチル化反応により代謝され、尿中に排泄される。投与経路を変えて、トリチウム標識したIPを投与したところ、Table 4 の様な結果を得た。静注後、血漿中には未変化IPとメチル化体しか

Table 4 尿中の isoprenaline (イソプロテレノール) 代謝物<sup>21)</sup>

Route	Dose ( $\mu$ g/kg)	Time (h)	Isoprenaline	% Radioactivity Conjugate	O-methyl isoprenaline *
Intravenous	0.44	22	52	0	46
Intrabronchial	0.03	50	9	6	66
Oral	44.0	48	9	84	4
Inhalation <sup>+</sup>	5.7	48	4	86	7

<sup>+</sup> Pressurized aerosol canister

\* free plus conjugated

検出されず、尿中に排泄された未変化体とメチル化体の比率は、ほぼ1:1であった。一方、経口投与の場合には、血漿および尿中に抱合体しか検出されず、従って経口投与されたIPは、消化管あるいは肝で初回通過効果を受けると考えられた。気管支鏡により薬物を直接気道内に投与すると、尿中の代謝物は、ほとんどメチル化体であり、IPは肺で初回通過効果を受けることが、示された。エアロゾルで吸入した場合には、メチル化体は僅かであり、主に抱合体として尿中に排泄された。これらのことより、吸入されたIPの大部分(約90%)は、飲み込まれ、経口投与したIPと同じ生体内運命をたどったと考えられる。IPに関しては、飲み込まれて血中に入ったものは、不活性型であり、全身作用(または副作用)はほとんど心配ない。しかし、吸入時の血中濃度データを解析する際には、飲み込まれ、消化管より吸収される薬物のことも、考慮しなければならない。

#### b) ペプチド、タンパク医薬品

1971年に、insulinの吸収について報告されているが<sup>22)</sup>、その後最近まで、これら高分子の肺吸収に関する報告は、ほとんどなかった。ところが、近年ペプチド、タンパク医薬品の吸収部位として肺を見直そうという雰囲気が出てきた。その主な理由としては、これら高分子が、バイオテクノロジーの進歩により比較的容易に手に入るようになったことや肺の細胞外ペプチダーゼ活性が、消化管に比べはるかに低いこと、有効吸収表面積が大きいことが挙げられる<sup>23)</sup>。本総説では、合成のポリペプチド poly-(2-hydroxyethyl)-aspartamides (PHEA) と LH-RH agonist である Leuprolide Acetate の肺からの吸収に関する研究について報告する。

PHEA は、dl-アスパラギン酸より合成される水溶性のホモポリマーであり (Fig. 14)、血漿増量剤やドラッグキャリアーとしての用途が<sup>24)</sup>、考えられている。この高分子の特徴は、

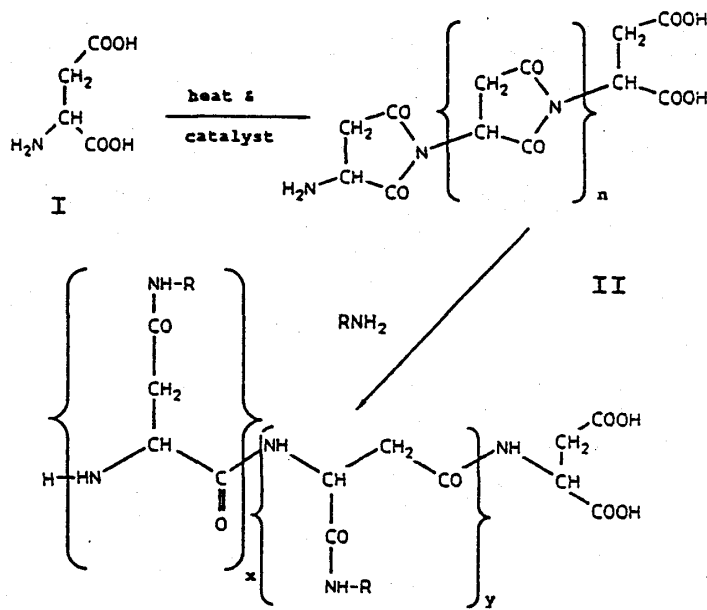


Fig. 14 PHEA の合成経路<sup>25a)</sup>

ペプチダーゼにより分解されないことであり、Byron らは種々の分子量の PHEA を合成し、これらポリペプチドの肺吸収について検討した<sup>25)</sup>。Fluorescein の誘導体である ethyl-carbonyl-6-aminofluorescein により蛍光ラベルした PHEA (F-PHEA) 水溶液をラット摘出灌流肺の気管より、dosing cartridge と MDI を用い、投与した。そして、灌流液中に出現してきた F-PHEA を経時的に測定し、気管側から血管側への移行速度を測定したところ、その速度は分子量に依存しており、低分子量のものの方が速度は大であった (Fig. 15)。

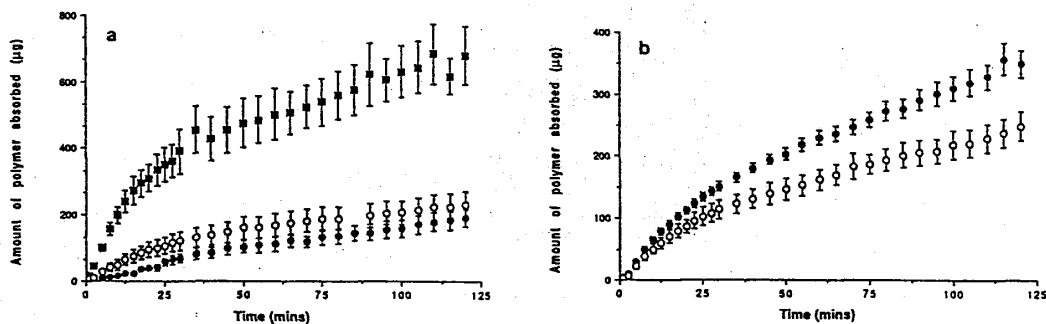


Fig. 15 F-PHEA の肺吸収に及ぼす分子量の影響<sup>25a)</sup>

(a) fluorescein conc. [0.5 w/w%]

■ ; MW 5,175 Da, ○ ; MW 8,230 Da, ● ; MW 11,650 Da.

(b) fluorescein conc. [1 w/w%]

● ; MW 3,980 Da, ○ ; MW 7,200 Da.

Daltons の F-PHEA の場合、灌流液中に出現した（吸収された）ものの低分子化が起こったが、3,980 Daltons のものでは、このような現象はみられなかった (Fig. 16)。灌流液中で

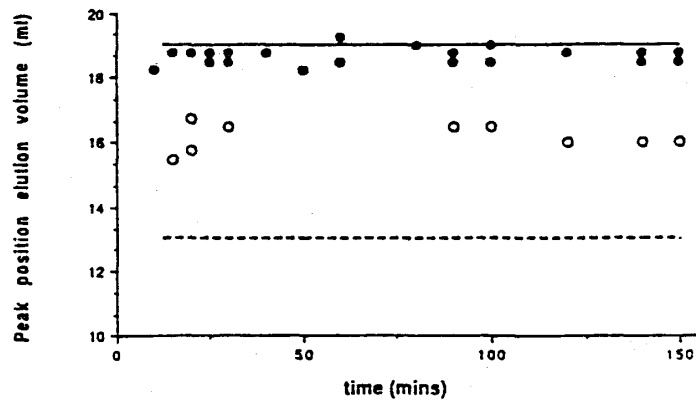


Fig. 16 Elution volume の経時変化 (F-PHEA 分子量の経時変化)<sup>25a)</sup>  
 コントロール — ; MW 3,980 Da, ... ; MW 7,200 Da  
 肺 吸 収 後 ● ; MW 3,980 Da, ○ ; MW 7,200 Da

F-PHEA は、安定であることから、4,000-7,000 Daltons の間に吸収の閾値があると考えられた。また、3,980 Daltons のもので投与量依存性を検討したところ、投与後 100 min における吸収率は、投与量を増すに従い、低下した (Fig. 17)。0.2 mg の投与量では、吸

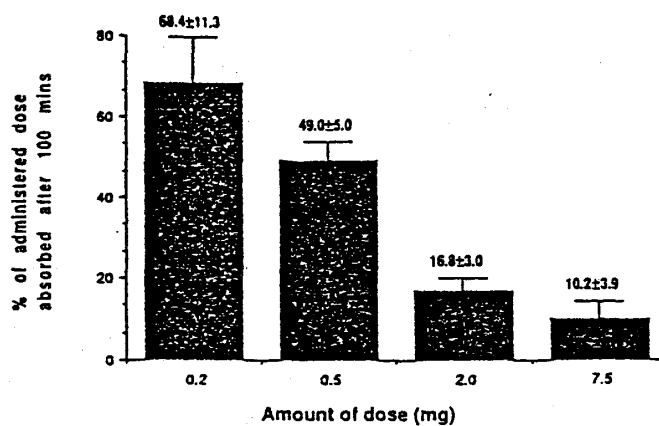


Fig. 17 F-PHEA (MW 3,980 Da) 肺吸収の投与量依存性

収は 1 次とみなすことができ、吸収半減期は、約 14.5 min であった。この値はラベルに使用した fluorescein 自身 (330 Daltons) の吸収半減期とほぼ同じであった。F-PHEA は生理的 pH で負に荷電しており、phenol red や cromolyn sodium の様な負に荷電してい



る薬物でも肺吸収の飽和が、報告されている（ただし、投与量は、エアロゾル治療に用いられる量に比べ、はるかに大）<sup>26)</sup>。

水溶性物質の肺吸収は、前述の様に分子量に反比例することが多く、上皮細胞膜の透過（pore半径6-10 Å）が律速であれば、junctional passive diffusionにより吸収されると多くの研究者は考えている<sup>3), 27)</sup>。高分子医薬品の肺吸収に関しては、エンドサイトーシス、能動輸送の可能性も考えられるが、高分子の大きさ、荷電、コンフォメーションなどが、単純拡散に及ぼす影響についても今後系統的に研究されていくものと思われる。

一方、Adjeiらは、LHRH agonistであるLeuprolide Acetate (LA) 吸入時のbioavailabilityについて健常人を対象に検討した<sup>28)</sup>。LAは、下垂体前葉からの性腺刺激ホルモンの放出を促進するnonapeptideであるが、連続投与すると逆にいわゆる“paradoxical effect”を引き起こす。つまり、LAを連続投与すると逆に性腺刺激ホルモンの血中濃度の低下、副性器の萎縮が観察され、この効果は、前立腺癌などのステロイドホルモン依存性疾患の治療に有効である<sup>29)</sup>。LAは経口投与では、ほとんど吸収されず、皮下注射により投与される。Adjeiらは、注射に代わる方法として吸入を選び、LA溶液あるいは懸濁液をヒトに投与し、in vitroで測定した粒度分布との相関性について検討した。Table 5に彼らが使用した3種のformulationが、まとめられている。また、粒度分布は、Fig. 18に示した装置により測定された。Fig. 18aは、aerodynamic diameter (dae) を測定できるImpaction Methodの装置（The Anderson Sampler）の模式図である。噴霧された粒子は、Anderson Sampler (D) 内のガラス製の“thorax”

Table 5 LAエアロゾルの組成<sup>28)</sup>

Formula composition	Solution, form A, 0.5mg/ spray	Suspension, form B, 0.5mg/ spray	Suspension, form C, 1.0mg/ spray
Water	1.50%		
Decanesulfonic acid, sodium salt	0.56%		
Alcohol, Dehydrated, USP, 200 proof	17.30%		
Leuprolide acetate	0.5mg	0.5mg	1.0mg
Sorbitan monooleate, NF	5.60%		
Sorbitan trioleate		0.5%	0.5%
Propellant 11		28.00%	28.00%
Propellant 12	q.s.	q.s.	q.s.

Propellant 11=trichlorofluoromethane (Du Pont); Propellant 12=dichlorodifluoromethane (Du Pont). Quantities reported in percentages are in terms of % (w/v).

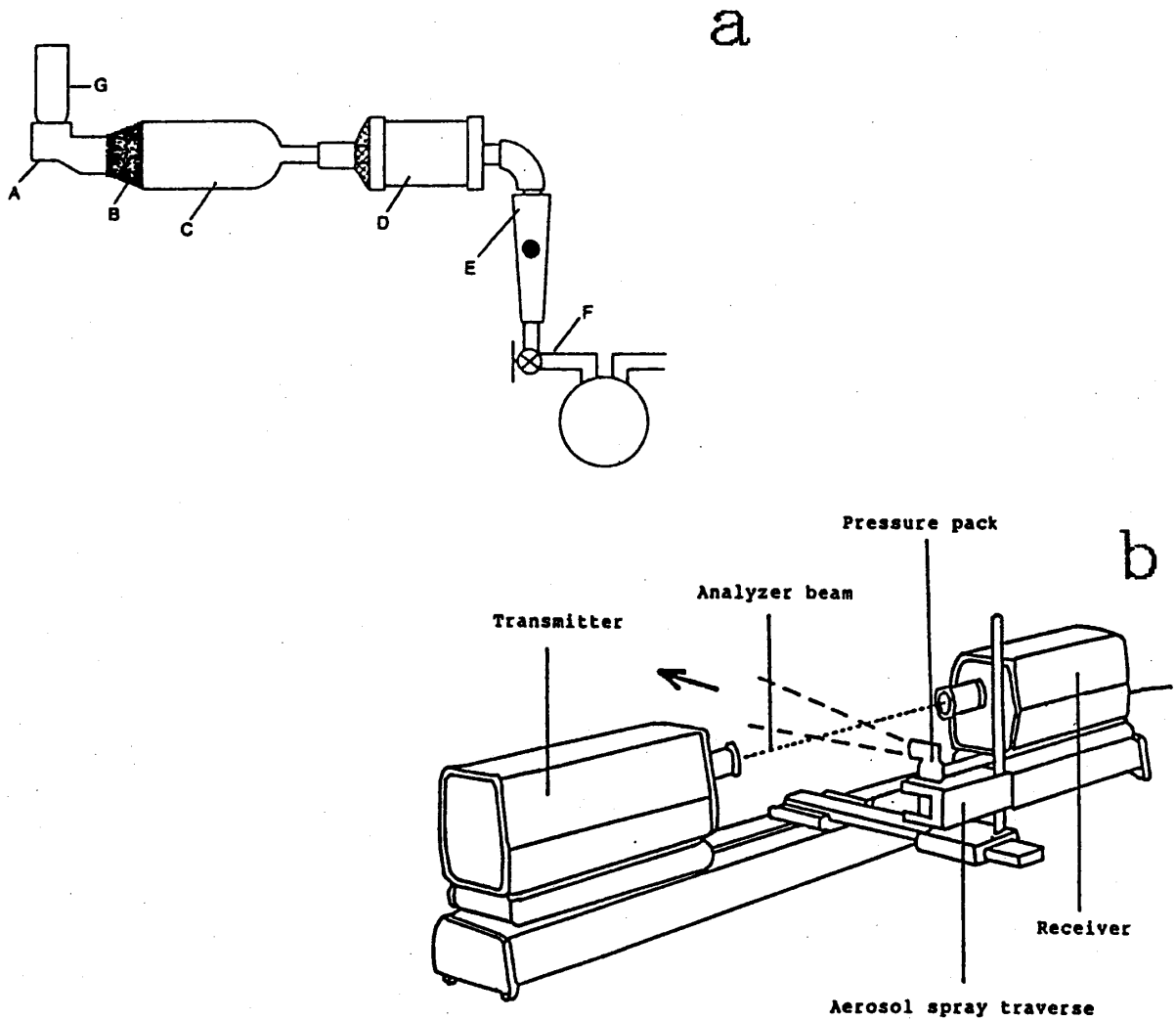


Fig. 18 In vitro 粒子測定装置の模式図

(a) Anderson Sampler

A; actuator, B; intake adaptor, C; Glass intake tube,  
D; Anderson Sampler, E; Flowmeter, G; aerosol vial.

(b) Malvern 2600HSD System (by Dalby R.N., Ph.D., 1988)

まで達し、その後 dae に応じて Sampler 内のプレート上に沈着する。そして、各プレート上の LA を定量することにより、粒度分布が求まる。Adjei らは、最近使われ始めてきた Light-Scattering Method (A Malvern laser diffraction particle sizer, Fig. 18b) によっても粒子径を測定し、両法より得られた結果を比較した。その際、LA 密度 ( $0.956\text{g/cm}^3$ ) を用い、Light-Scattering Method より求めた mean volume diameter を補正した。その結果、Fig. 19 に示す様に  $4.7\ \mu\text{m}$  以下の吸入可能な粒子の割合は、ほぼ同じであり、迅速性と簡便性

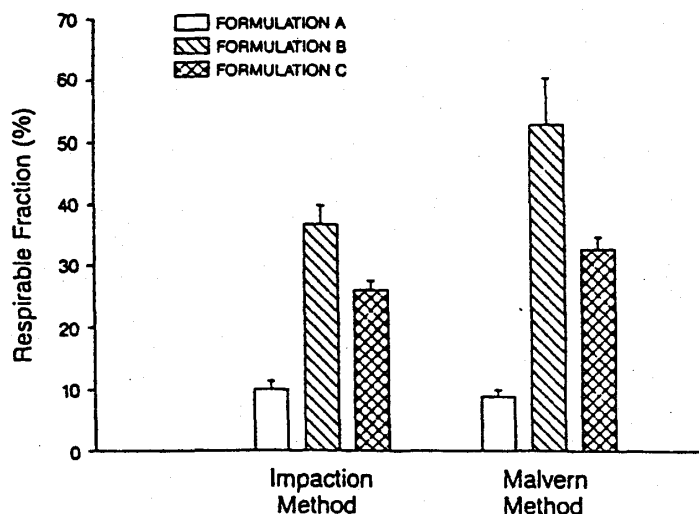


Fig. 19 LAエアロゾルの吸入可能な粒子の割合<sup>28)</sup>

において Light-Scattering Method の方が、優れていると結論した。しかし、Light-Scattering Method を用いる場合には、装置の calibration が難しい、propellant が蒸発する際の蒸気の問題などがあり、改良の余地があるように思われる。また、formulation B については、特に  $2\ \mu\text{m}$  以下での結果について両法で差があると思われるが、彼らは、その点については触れていない。一方、in vivo の結果から (Table 6, 7)、血漿中 LA 濃度より算出した生体利用率 (Table 7 の “Absolute” ; 静脈注射した場合に比べ、どのくらいの割合、吸入により LA が全身循環血に到達したか) は溶液に比べ、懸濁液で高かった。また、懸濁液の投与量を 2 倍にしても生体利用率はほぼ一定であった。更に、実際に吸収部位に到達した粒子を基準にして生体利用率を計算しなおすと (Table 7) 各製剤共、どちらの in vitro 粒子測定法を用いても、ほぼ同じ値となり (34-55%)、formulation の違いによる差はみられなくなった。これらのことより、吸収部位に達した LA は、懸濁、溶液に拘らず、受動的拡散により肺胞から吸収されると考えられた。

Table 6 LAエアロゾル吸入後の薬動力学パラメーター (ヒト) <sup>a, 28)</sup>

Formulation	Dose	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
Form A	1 mg	2.3 (2.2)	0.97 (0.43)	7.80 (3.94)
Form B	1 mg	1.6 (0.8)	4.38 (1.74)	33.14 (10.10)
Form C	2 mg	1.1 (0.8)	11.37 (16.65)	25.95 (10.45) <sup>b</sup>
IV control	1 mg	-	133.22 (7.33)	181.15 (26.92)

<sup>a</sup>Data presented are mean and (standard deviation) for 23 patients.

<sup>b</sup>Dose-corrected AUC.

Table 7 LAエアロゾルの生体利用性 (ヒト)<sup>28)</sup>

Formulation	Absolute	Corrected results <sup>a</sup>	
		Impaction	Malvern
Form A	4.3%	43.0%	47.8%
Form B	18.3%	49.5%	34.5%
Form C	14.3%	55.0%	43.0%

<sup>a</sup>Corrected BIO=(absolute bioavailability/respirable fraction).

結局、高分子ペプチド LA の肺からの吸収は、吸収部位である肺胞近傍にいかにも多く薬物を deliver するかが重要であり、懸濁剤として投与した場合の方が溶液投与に比べ、優っていたのは LA の粒度分布の違いによるものと結論している。

#### おわりに

現在吸入により用いられているのは、気管支喘息治療薬が主であるが、全身作用を目的としたペプチド・タンパク医薬品の投与部位として肺は有望と思われる。肺の薬物分布には粒子径が重要であり、より in vivo に近い条件で粒度分布を測定する方法の開発が望まれる。また、吸入時の bioavailability の改善を図るには、製剤学的な面だけでは、対応できず、患者の教育、吸入装置の改良などについても注意を払う必要がある。

#### 文 献

- 1) 馬場駿吉、後藤幸生、佐藤良暢編、“エアロゾル吸入療法” 南江堂 (1990)。
- 2) Lampton, L. M., “Chronic Obstructive Lung Disease,” Brasher and Rhodes ed., p. 152-168 (1978)。
- 3) Byron P. R., “Respiratory Drug Delivery,” CRC Press. Inc., Florida (1990)。
- 4) Reist P. C., “Introduction to Aerosol Science,” Macmillan, New York, p. 11 (1984)。
- 5) a) Gonda I., J. Pharm. Pharmacol., **33**,692 (1981). b) Lippmann M., “Handbook of Physiology, Sect. 9,” American Physiological Society, Bethesda, p. 213 (1977). c) Byron P. R., J. Pharm. Sci., **75**(5), 433 (1986)。
- 6) 江頭洋祐、宮城征四郎編、“吸入療法の進歩” メディカルレビュー社 (1989)。
- 7) a) 梅田博道等、呼吸、**5**, 128 (1986). b) 安中 寛、麻酔、**22**, 27 (1973)。
- 8) McFadden Jr. E. R., “Inhaled Aerosol Bronchodilators”, Baltimore, Williams and Wilkings, p.29 (1986)。

- 9) Bernard C., Paris : Bailliere, 286 (1857).
- 10) Barrowcliffe M. P. and Jones J. G., *Thorax*, **42**, 1 (1987).
- 11) Simionescu D. and Simionescu M., *Microvasc. Res.*, **25**, 85 (1983).
- 12) Enna S. J. and Schanker L. S., *Am. J. Physiol.*, **222**, 409 (1972).
- 13) Theodore J., Robin E. D., Gaudio R. and Acevedo J., *Am. J. Physiol.*, **229**, 989 (1975).
- 14) a) Schanker L. S. and Burton J. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **152**, 377 (1976). b) Schanker L. S. and Hemberger J. A., *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 2599 (1983). c) Brown R. A. and Schanker L. S., *Drug Metab. Disp.*, **11**, 392 (1983).
- 15) a) Lanman R. C., Gillilan R. M. and Schanker L. S., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **187**, 105 (1973). b) Enna S. J. and Schanker L. S., *Am. J. Physiol.*, **223**, 1227 (1972). c) Burton J. A. and Schanker L. S., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **145**, 752 (1974). d) Burton J. A. and Schanker L. S., *Xenobiotica*, **4**, 291 (1974). e) Burton J. A., Gardiner T. H. and Schanker L. S., *Arch. Environ. Health*, **29**, 31 (1974).
- 16) Byron P. R., Guest R. T. and Notari R. E., *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1265 (1981).
- 17) a) Okumura K., Yoshida H. and Hori R., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **1**, 230 (1978). b) Yoshida H., Okumura K., Kamiya A. and Hori R., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 450 (1989).
- 18) a) Yoshida H., Okumura H. and Hori R., *Pharm. Res.*, **4**, 50 (1987). b) Hori R., Okumura K. and Yoshida H., *Pharm. Res.*, **4**, 142 (1987). c) Okumura K., Yoshida H., Kamiya A. and Hori R., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1109 (1989). d) Yoshida H., Kamiya A., Okumura K. and Hori R., *Pharm. Res.*, **6**, 877 (1989).
- 19) a) Brown R. A. and Schanker L. S., *Drug Metab. Disp.*, **11**, 355 (1983). b) Schanker L. S., Mitchell E. W. and Brown R. A. Jr., *ibid.* **14**, 79 (1986).
- 20) a) Huchon G. J., *Bull. Eur. Physiopathol. Resp.*, **22**, 495 (1986). b) O'Brodvich H. and Coates G., *Lung*, **165**, 1 (1987).
- 21) Davies D. S., *Eur. J. Respir. Dis.*, (Suppl. 119), **63**, 67 (1982).
- 22) Wigley F. M., Londono J. H., Wood S. H., Ship J. C. and Waldman R. H., *Diabetes*, **20**, 552 (1971).
- 23) Gonda I. and Byron P. R., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **4**, 243 (1978).
- 24) a) Neri P., Antoni G., Benvenuti F., Cocola F. and Gazzei G., *J. Med. Chem.*,

- 16, 893 (1973). b) Drobnik J. and Rypacek F., *Adv. Polym. Sci.*, **57**, 1 (1984).  
c) Drobnik J., Saudek V., Vlasak J. and Kalal J., *J. Polym. Sci.*, **66**, 65 (1979).
- 25) a) Niven R. W., Rypacek F. and Byron P. R., *Pharm. Res.*, **7**, 990 (1990).  
b) Byron P. R., Katayama H., Sun Z. and Rypacek F., *Polymer Preprints*,  
**31**, 167 (1990). c) Byron P. R., Katayama H., Sun Z. and Rypacek F., *J.*  
*Bioactive & Compatible Polymers*, **6**, 25 (1991).
- 26) a) Enna S. J. and Schanker L. S., *Life Sci.*, **12**, 231 (1973). b) Gardiner T.  
H. and Schanker L. S., *Xenobiotica*, **4**, 725 (1974). c) Schanker L. S. and  
Hemberger J. A., *Pharmacology*, **28**, 47 (1984).
- 27) a) Bradley S. E. and Purcell E. E., "The Paracellular Pathway," Josiah Macy,  
Jr., Foundation, New York (1982). b) DeFouw Do, *Am. Rev. Resp. Dis.*, **127**,  
s10 (1983).
- 28) Adjiei A. and Garren J., *Pharm. Res.*, **7**, 565 (1990).
- 29) Garnick M. M., Max D. T. et. al., *N. Engl. J. Med.*, **311**, 1281 (1984).