

《特集：吸入による薬剤投与の最適化：適正評価と適正使用》



イントロダクション 特集「吸入による薬剤投与の最適化：
適正評価と適正使用」

平 大 樹^{a,*} Daiki Hira
 奥 田 知 将^b Tomoyuki Okuda
 岡 本 浩 一^b Hirokazu Okamoto
 寺 田 智 祐^a Tomohiro Terada

^a京都大学医学部附属病院 薬剤部, ^b名城大学薬学部 薬物動態制御学研究室

本特集では、『吸入による薬剤投与の最適化：適正評価と適正使用』と題して、吸入薬開発における規制の側面及び新規評価方法などの上流から、実際に使用される臨床現場における課題や関連する臨床研究など患者の手に至る最下流までのそれぞれの場面における研究及び実務の最新知見について、基礎から臨床までを網羅する4名の先生方にご解説頂く。本稿ではそのイントロダクションとして、吸入薬の適正使用・適正評価に関するアウトラインを示す。

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器系疾患治療において、吸入療法が非常に大きな役割を担っている。特に、吸入剤は疾患部位である呼吸器系局所に直接薬剤を送達できるという点で、経口投与や静脈注射投与による全身的な投与に比較して大きなアドバンテージを有する。一方で、患者自身が吸入するという動作によって薬剤が治療標的部位に送達される必要があるため、患者が適正に使用できるかどうか治療の鍵を握っている。したがって、吸入剤の適正使用を推進する上では、図1に示すと

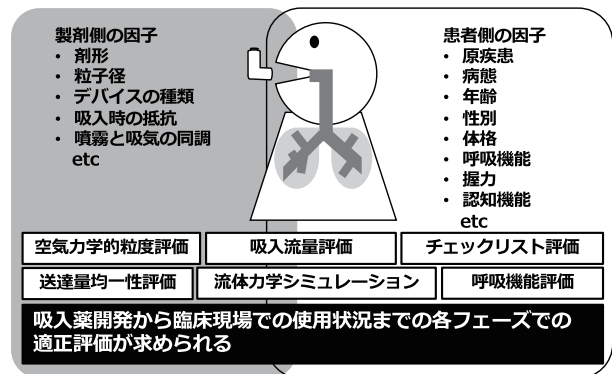


図1 吸入療法の適正使用に関する因子と適正評価のための様々な手法

り、患者側の要因と製剤側の要因のそれぞれを考慮する必要があり、それぞれに対して適正な評価が求められる。

日本薬局方における吸入剤関連試験法は、2017年の第十七改正日本薬局方追補にて初めて整備された。昨年の薬剤学の特集記事に詳細がまとめられているため¹⁾、ここでは割愛する。また、吸入剤の後発医薬品開発時の生物学的同等性評価に関しても指針が示されており、吸入剤の開発における吸入剤の評価法についての情報も整備されつつある。実臨床における適正使用についても国内外で精力的に研究が進められており、患者の不適切な使用による治療効果の低下に警鐘が鳴らされている²⁾。これまでに筆者らも患者の使用状態を考慮した吸入剤の評価を行ってきたので、ここで紹介させて頂く。

実臨床における患者の吸入剤使用状況の評価に

* 京都大学医学部附属病院薬剤部講師。2012年名城大学大学院薬学研究科博士課程修了、博士(薬学)。滋賀医科大学医学部附属病院特任助教、立命館大学薬学部助教を経て、2021年より現所属特定助教、2022年より助教、2023年より現職。研究テーマ：臨床製剤学・薬物動態学・薬理遺伝学を基盤とした薬物療法の最適化。子どもの趣味：特撮ヒーロー全般。連絡先：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
E-mail: hira_d@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(a)	チェックポイント	誤操作率 (%)
セット操作	キャップを回して外し、吸入口を正しく出せる	0
	吸入器をまっすぐに立てて持っている	29.6
	回転グリップを左右に回す	7.4
吸入動作	吸入前に苦しくならない程度に息を吐き出している (吸入口に息をふきかけない)	33.3
	深く早く吸いこんでいる	3.7
	吸入後に口を閉じて5秒程度の息止めができています	33.3
セット操作	ゆっくり息を吐き出している	0
	使用后、キャップを閉める	0
	吸入後うがいができる	7.4
注意事項	吸入前に残薬の回数が確認できる	0
	うがいの重要性・方法を理解している	0
	デバイスの廃棄方法を理解している	0
	デバイスのお手入れ・保管方法を理解している	0
	1回吸入分をセットできる	7.4

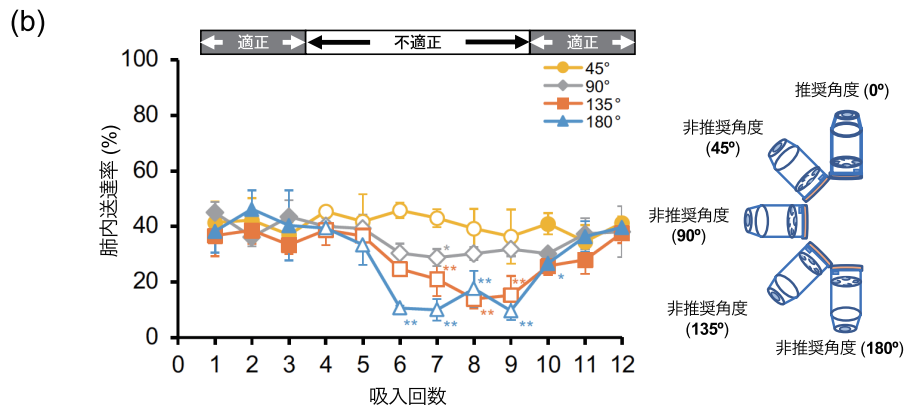


図2 吸入薬使用時のチェックリスト (a) と不適正使用による肺内薬物送達率への影響 (b) 引用文献3を一部改変³⁾

は、チェックリストが頻用されている。図2には吸入粉末薬用デバイスであるタービューハイラー使用患者でのチェックリストの項目とそれぞれの項目における誤操作の発生率を示した。ここでは、「吸入器をまっすぐに立てて持っている」という項目で約3割の誤操作が生じており、更にその誤操作による肺内薬物送達率への影響を評価したところ、薬剤セット時に45°を超える角度で傾けることにより肺内薬物送達率が有意に低下することを見出した³⁾。その他に誤操作が生じやすい項目として、「吸入前の息の吐き出し」と「吸入後の息止め」が約3割検出されているが、これらについても様々な研究からその影響が示されている^{4,5)}。このように、それぞれのチェック項目による治療効果や肺内送達薬物量への影響を明らかにしていくことで、患者に対する吸入薬の使用方法指導時に、より定量的でわかりやすい説明への活用が可能となることが期待される。

一方で、ここまで示した評価系は *in vitro* 評価による間接的な肺内送達量の予測しかできていないため、実際の患者での不適正使用による肺内薬物送達率への影響を正確に評価できていない。その問題点を解消するための新たな評価方法として、吸入薬使

用後の呼気中に排出される薬物量の測定が有用となる可能性が示されている⁶⁾。一般に、全身作用が期待される薬物では全身循環血中の薬物濃度を測定することにより、治療効果や副作用の発現を推定・制御する治療的薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring, TDM) の考え方が広く普及している。しかし、呼吸器系局所での作用を期待する吸入薬では、全身循環血中の濃度と治療効果が相関しないことが問題となる。これまでの検討から、吸入粉末薬使用時に適正な吸入流速が達成できているか否かにより呼気中に排出される薬物量が変化することを見出しており⁷⁾、全身循環血中濃度よりも良好な指標となりうることから、新規評価系としての有用性検証を進めている。

以上、吸入薬の適正使用・適正評価に向けては、依然として多くの課題が残されているが、その分だけ発展の余地があると考えられる。その課題を整理するために本特集においては、吸入薬の適正評価の観点から、(1) 国立医薬品食品衛生研究所 吉田寛幸先生より「吸入剤の適正評価に向けた日米欧の行政的アプローチ」について、(2) 大阪医科薬科大学 門田和紀先生からは「流体力学シミュレーションを

活用した吸入剤適正使用・適正評価への貢献」についてのご解説を頂く。また、実臨床における吸入薬の適正使用の観点から、(3) 京都大学医学部附属病院呼吸器内科 佐藤篤靖先生より、臨床医の立場での「呼吸器疾患領域における吸入療法の重要性と期待」についてご解説頂く。更に、患者の声に耳を傾けた吸入薬選択に関する臨床研究として、(4) 京都桂病院薬剤科 塩飽英二先生より、「治療効果の最大化を目的とした医師から薬剤師へのタスク・シフト：COPD患者の肺機能改善を目的とした薬剤師による吸入デバイス選択」をご紹介頂く。以上、本特集により薬剤学領域の研究者の皆様にとって、吸入薬の適正評価・適正使用についての理解を深めるきっかけになれば幸いである。

引用文献

- 1) 奥田知将, 平 大樹, 岡本浩一, 吸入剤と関連試験法, 薬剤学, **82**, 188–194 (2022).
- 2) D. B. Price, M. Román-Rodríguez, R. B. McQueen, S. Bosnic-Anticevich, V. Carter, K. Gruffydd-Jones, J. Haughney, S. Henrichsen, C. Hutton, A. Infantino, F. Lavorini, L. M. Law, K. Lisspers, A. Papi, D. Ryan, B. Ställberg, T. van der Molen, H. Chrystyn, Inhaler errors in the CRITIKAL study: Type, frequency, and association with asthma outcomes, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, **5**, 1071–1081.e9 (2017).
- 3) K. Suenaga, D. Hira, E. Ishido, H. Koide, S. Ueshima, T. Okuda, M. Yamaguchi, S. Y. Morita, H. Okamoto, T. Okano, Y. Nakano, T. Terada, M. Kakumoto, Incorrect holding angle of dry powder inhaler during the drug-loading step significantly decreases output efficiency, *Biol. Pharm. Bull.*, **44**, 822–829 (2021).
- 4) A. Horváth, I. Balásházy, G. Tomisa, Á. Farkas, Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **104**, 145–149 (2017).
- 5) T. Kondo, M. Hibino, T. Tanigaki, M. Ohe, S. Kato, Exhalation immediately before inhalation optimizes dry powder inhaler use, *J. Asthma*, **52**, 935–939 (2015).
- 6) D. Hira, S. Hamada, T. Terada, Therapeutic drug monitoring of inhaled corticosteroids in exhaled breath for adherence assessment, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, **9**, 4507 (2021).
- 7) S. Hamada, D. Hira, Y. Kobayashi, H. Yasuba, Effect of nasally exhaling budesonide/formoterol dry powder inhaled at “fast” inspiratory flow on eosinophilic chronic rhinosinusitis, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **56**, 539–543 (2018).