

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）吸入薬の有効性・安全性・同等性評価のための非侵襲的肺内送達量推定に関する
研究開発

（英 語） Study of non-invasive estimation of pulmonary drug delivery aiming at
regulatory science of inhalation therapy

研究開発実施期間：令和 5 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）平 大樹
（英 語） Hira Daiki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人京都大学 薬学研究科 准教授
（英 語） Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

II 研究開発の概要

和文：

研究の背景

吸入剤は気管支や肺に直接薬剤を送達できることから、喘息などの呼吸器系局所疾患の治療に重要な役割を担っており、これらの局所疾患の第一選択薬として広く使用されている。さらに低分子医薬に限らず、抗体医薬などの新規モダリティの投与経路としても検討が進められている。局所疾患以外にも、肺内における低い代謝酵素活性や肺泡毛細血管を介した全身循環への高い移行性に着目し、インスリンをはじめとしたペプチド医薬や siRNA などの核酸医薬に代表される新規モダリティの全身循環系への送達経路としても期待が集まっている。一方で、吸入剤は患者の吸入により薬剤が呼吸器系へ送達されるため、患者の使用方法により治療効果や副作用が大きく変動することが問題となる。しかし、現時点においては、呼吸器系へ送達された薬物量を非侵襲的かつ定量的に評価する手法は確立されていない。既に承認されている吸入剤であっても、ロット間で全身血中薬物濃度にばらつきが大きいとする報告もあり、患者の使用方法によるものか、製剤自体の特性によるものかを切り分けて評価することは困難である。今後さらに新規モダリティの投与経路としての応用展開が進む場合には、肺内送達薬物量を推定する客観的なバイオマーカーの確立は必要不可欠である。

本研究では、吸入剤開発時の大きな障壁となる肺内送達薬物量のバイオマーカー確立を目指し、吸入器接続型の粒子放出検出と吸入後呼気中排出薬物量の測定を行う。得られた測定結果を薬物速度論的な手法を用いて解析することで、効率的な吸入剤開発に資する非侵襲的かつ定量的な肺内送達薬物量の予測システムの構築を目指す。

(1) 吸入時の粒子放出シグナルなどの非侵襲的指標から肺内送達薬物量を予測するモデルの作成

研究開発代表者らが開発した人吸入パターン再現装置と *in vitro* 吸入剤評価装置であるツインステーグリキッドインピンジャー (TSLI) またはアンダーセンカスケードインパクト (ACI) を組み合わせ、患者吸入時の肺内送達薬物量および呼気中排出薬物量、粒子放出シグナルの測定を行った。ここでは、呼吸器疾患患者が達成可能な範囲で最大吸入流速 (PFR, peak flow rate) や吸入立ち上がり時の傾き (吸入加速度; FIR, flow increase rate) が異なる複数の吸入パターンを用いた。

(1-1) TSLI を用いた薬剤放出量と粒子放出シグナルの関係評価 (Hatazoe et al., AAPS PharmSciTech, 2024)

ドライパウダー吸入器における肺内薬物到達量を、非侵襲的かつリアルタイムに予測する手法として、光反射法 (PRM) の有用性評価の基盤を確立した。特に、個々の患者の吸入手技 (吸入流速や加速) とそれにより生じる粒子放出シグナルが、肺内送達薬物量に与える影響を可視化できる点に大きな価値があるといえる。モデル薬剤として、シムビコート®タービュヘイラー®を用い、PFR や FIR を変化させた条件下で、粒子放出シグナルと TSLI により評価した *in vitro* 薬物沈着量の相関を評価した。その結果、吸入流速で補正した粒子放出シグナルの積分値 ($AUC_{FR \times PE}$) が、肺内到達量の指標と極めて高い相関を示すことを示した。これは、従来困難であった「実際の吸入動作中」の薬物放出動態を捉えることに成功しており、手技の不良による治療の失敗を回避するための個別化吸入療法や、吸入指導のデジタル化に向けた科学的根拠になりえる。

(1-2) ACI を用いた肺内部位特異的な吸入薬沈着量の予測 (Hatazoe et al., Front Pharmacol, 2026)

(1-1)で確立された粒子放出シグナルに基づく肺内送達薬物量予測をさらに発展させ、呼吸器内の「部位別 (末梢気道 vs. 口咽頭)」な薬物沈着予測を可能にした。吸入ステロイド薬における治療標的である

末梢気道への到達最大化と、口腔カンジダ症等の局所性副作用の原因となる口咽頭沈着量の最小化を両立させるため、部位別の定量的予測が臨床上重要となる。この論文では、空気力学的粒子径に基づく多段階分級が可能な ACI と複数の数理モデルをもちいて、沈着部位ごとに最適な予測因子の同定を行った。この結果、部位別の粒子沈着挙動が異なるメカニズムに起因する可能性を数理的に示した。治療効果の指標となる末梢気道沈着は、粒子凝集の解砕プロセスを反映する非線形な Hill モデルで良好に記述される一方で、口咽頭沈着は慣性衝突を反映する線形モデルが最適であることを明らかにした。この成果は、患者個々の吸入プロファイルに基づき、薬物が「どこに」、「どれだけ」届くかをリアルタイムで判定する個別化吸入療法の実現につながるものと期待している。

(2) 現時点で未確立となっている呼気中排出薬物回収装置の構築と有用性評価

ドライパウダー吸入薬使用後の呼気中に排出される薬物微粒子を薬剤回収フィルターにより回収する装置を開発した。新規に開発した呼気中排出薬物回収装置では、実臨床で頻用されている呼吸機能評価装置のディスポーザブルマウスピースを流用し、3D プリンタで構成したフィルター保持用本体を接続することで、患者使用時の感染リスクを最小限に留めた構造とした。本装置では、理論上の吸入薬剤放出量に対する回収率が $97.7 \pm 2.0\%$ と非常に高効率に捕集できていることが確認された。また、呼気中排出を想定した空気力学的粒子径 $2 \mu\text{m}$ 以下の粒子の回収率も同様に良好であることが確認されている。

将来展望

本研究は、光反射法を用いた粒子放出シグナルおよび呼気中排出薬物量といった非侵襲的に評価可能な指標を用いて、肺内送達薬物量を予測するモデルの基盤を構築したことに大きな意義がある。特に、肺内沈着量と極めて強い相関を示す予測因子として、吸入流速で補正した粒子放出シグナルの強度が重要となることを同定したことで、患者個々の吸入手技が実際の薬物送達に与える影響を、客観的かつ定量的に把握することが可能となった。また、治療標的である末梢気道への到達最大化と、局所副作用の原因となる口咽頭沈着の最小化を両立させるための部位別沈着予測モデルを数理的に構築できたことにより、臨床現場における吸入療法の個別化・最適化に直結する成果となることが期待される。

将来展望として、本技術をスマートインヘラー等のデジタルヘルスツールへ実装することで、日々の呼吸機能の変化や不適切な吸入手技に応じたリアルタイムな吸入指導や投与量調節の実現につながると考えている。今後は、シムビコート以外のデバイスへの汎用性の検証に加えて、実用化に向けて構築された予測モデルが実際の臨床症状の改善や増悪抑制をどの程度正確に反映できるかを実証するための前向き臨床研究の実施が必要となる。

英文：

Inhalation therapies play a critical role in the treatment of localized respiratory diseases, such as asthma, due to their capability to deliver drugs directly to the bronchi and lungs. Thus, they are widely utilized as first-line therapies for these conditions. Furthermore, their potential as a delivery route is being actively explored not only for small-molecule drugs but also for novel modalities, including antibody therapeutics. On the other hand, because the delivery of inhaled formulations to the respiratory system depends on the patient's inhalation maneuver, therapeutic efficacy and adverse effects can vary depending on the patient's technique. However, non-invasive and quantitative methodologies to evaluate the exact amount of drug delivered to the respiratory tract have not yet been established.

This study aims to establish a biomarker for pulmonary drug deposition by implementing an inhaler-connected particle emission detection system and measuring the amount of drug exhaled post-inhalation. By analyzing the obtained measurement datasets using pharmacokinetic approaches, we aim to construct a non-invasive, quantitative prediction system for pulmonary drug delivery, thereby contributing to more efficient development of inhalation therapeutics.

To measure pulmonary drug deposition, the amount of exhaled drug, and particle emission signals during patient inhalation, a human inhalation pattern simulator developed by the research team was coupled with *in vitro* aerodynamic inhalation evaluation systems. Multiple inhalation patterns with varying peak flow rates (PFR) and flow increase rates (FIR; the acceleration slope at the onset of inhalation) within the achievable range of patients with respiratory diseases were utilized.

We established a foundational framework for evaluating the utility of the photo-reflective method (PRM) as a non-invasive, real-time approach to predicting pulmonary drug deposition in dry powder inhalers (DPIs). A significant value of this method lies in its capability to visualize the impact of individual patient inhalation maneuvers and the resulting particle emission signals on pulmonary drug deposition. Using Symbicort® Turbuhaler® as a model formulation, we evaluated the correlation between particle emission signals and *in vitro* drug deposition under various PFR and FIR conditions. The results demonstrated that the integrated value of the flow-rate-corrected particle emission signal exhibited an extremely high correlation with the index of pulmonary deposition. This approach successfully captures drug emission kinetics during the actual inhalation maneuver, which was previously difficult to achieve. (Hatazoe et al., *AAPS PharmSciTech*, 2024)

Quantitative site-specific prediction is clinically critical to simultaneously maximize delivery to the peripheral airways—the therapeutic target of inhaled corticosteroids—and minimize oropharyngeal deposition, which causes local adverse effects such as oral candidiasis. In this study, we identified the optimal predictors for each deposition site using an Andersen cascade impactor capable of multi-stage aerodynamic particle size classification and multiple mathematical models. These results mathematically demonstrated that particle deposition behavior at different sites likely stems from distinct underlying mechanisms. These findings are expected to facilitate the realization of personalized inhalation therapy, allowing real-time assessment of "where" and "how much" drug is delivered based on an individual patient's inhalation profile. (Hatazoe et al., *Front Pharmacol*, 2026)

The major significance of this study lies in the establishment of a foundational framework for predictive models of pulmonary drug deposition, utilizing non-invasively evaluable indicators such as particle emission signals and the amount of drug exhaled. Furthermore, the mathematical construction of site-specific deposition prediction models is expected to directly translate into the personalization and optimization of inhalation therapy in clinical settings.