

氏名 (本籍) 小 嶋 文 良

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 薬 第 4 8 3 号

学位授与年月日 平 成 16 年 9 月 3 日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 2-Deoxy2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose(<sup>18</sup>FDG)吸入剤の  
PETによる呼吸器診断および吸入剤試験法への応用

論文審査委員 (主 査) 教 授 井 戸 達 雄

教 授 後 藤 順 一

教 授 大 泉 康

# 論文内容要旨

陽電子放出核種である<sup>18</sup>Fで標識した2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>FDG)は、ブドウ糖代謝の評価や各種ガンの診断に使われている。しかし、これまでの利用法は静脈注射による投与しか検討されていない。そのため吸入による新たな利用法を確立すべく、<sup>18</sup>FDGを含む粉末吸入剤 (dry powder inhaler、DPI)を開発し、positron emission tomography (PET)を用いて、ヒトによる吸入後の体内分布ならびに経時的な体内動態を調べた。同時に吸入剤の試験に必要な、飛散性試験と実際のヒトにおける吸入割合との相関を調べるとともに、呼吸器に特有な粘液輸送能と肺透過性を同時に評価する検討を行った。

DPIの検討においては、吸入可能な粒子径として10 μm以下の粒子であれば肺末梢まで到達すると言われているが、機械的に粉碎可能なジェットミル等では、資料が大量に必要なこと、また汚染の危険性も大きいことから、<sup>18</sup>FDGならびに種晶である糖が溶解するメチルアルコールに溶解後、ジエチルエーテルを滴下する晶析法による検討を行った。本法で10 μm以下の粒子が80%以上であり、4~6 μmの粒子を約60%含み、約74MBqの<sup>18</sup>FDGを含むDPIが得られた。新たに開発されたDPIは、1回の深い吸入操作で健常人では平均で約20%が、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)患者においては平均で約16%が肺まで到達しており、DPIはこれまで使用されてきた定量噴霧式吸入剤に代わる製剤として臨床的に十分使用できることが判明した。また吸入直後の体内分布を調べたところ、健常人では肺全体に比較的均等に沈着していたが、COPD患者では中心部位の沈着量が多く、気管支部位と肺末梢部位の沈着量の差が大きい傾向を示した。さらに、吸入直後の肺下部の断層像上で、健常人では<sup>18</sup>FDGが末梢部位に均等に沈着しているのに対して、COPD患者では肺野における沈着量のばらつきが大きく、本法により閉塞部位の評価が行えることが判明した。また、気管及び肺の断層像を経時的に調べた結果、気管および気管支における<sup>18</sup>FDGの経時変化は、健常人に比較してCOPD患者のばらつきが大きく、粘液輸送によるクリアランス能もCOPD患者では変動が大きいことが判明した。更に、肺からの吸収を示す血中放射能はCOPD患者の方が高く、肺透過性の亢進、すなわち外気と接する肺胞部位におけるバリア機能が低下している患者が存在することが示された。これらの結果より、<sup>18</sup>FDGのDPIは、肺の閉塞部位の特定や粘液輸送能、さらに肺透過性の評価が可能であり、肺機能検査法の一つとなりうることが示唆された。

DPIとしては粒子径が小さいほど肺末梢部位まで薬物が到達するが、微粒子になれば粒子同士の凝集が起きるため、製造段階における分散した状態の粒子径の測定はあまり意味を成さず、実際に吸引し、飛散したときの粒子径が重要である。そのために吸入剤の製剤試験や開発には飛散性試験を行うことが不可欠であり、いくつかの試験法があるが、これまで各試験法における飛散割合とヒトにおける実際の吸入割合との相関は検討されていない。そのため、吸入剤の飛散性試験の一つである multistage liquid impinger (MLI) について、in vitroにおける吸入剤の試験方法としての有用性について検討を行った。MLIはスロート部、ステージI~およびフィルターから成っており、60 L/分の流速で吸引することによって、粒子径の小さい微粒子ほど下部のステージまで飛散し、最終的にフィルターにトラップされる。<sup>18</sup>FDG配合のDPIは、調製毎にMLIで飛散性の評価を実施しており、その結果と実際のヒトの吸入量との相関を検討し

たところ、実際の肺の吸入割合に近い数値はステージⅢからフィルターまでの合計の飛散割合であったが、吸入割合と飛散割合が最も相関していたのはステージⅡからフィルターまでの合計であった。そのため、吸入剤の開発時や製造工程における品質管理に不可欠な吸入可能な粒子の割合 (inhalable fraction : I F) を求める試験の評価基準に、MLIのステージⅡからフィルターまでの合計の飛散割合を採用することがより有用であることが示唆された。

また、吸入した異物の肺からのクリアランスは、高分子においては粘液輸送能による排除があり、低分子においては肺からの吸収と粘液輸送能の二つの排除機構が存在し、呼吸器疾患の患者においては双方が健常人と異なる。肺のクリアランスは核医学的には<sup>99m</sup>Tcを用いて評価が可能であるが、トレーサーとしてアルブミン等の高分子を用いて粘液輸送能を、低分子のトレーサーを用いて粘液輸送能と肺透過性を合わせた消失を測定していた。しかし、これらは同時に測定することは不可能であり、ヒトにおいては別々の日に可能であるが、動物においては同一個体での評価はできなかった。本研究ではPETが三次元的に測定することが可能であることを利用し、ウサギに<sup>18</sup>FDGを吸入させ、経時的に肺全体の断層撮影を行うことによって肺全体からの<sup>18</sup>FDG消失を、さらに全身の放射能分布の経時変化を測定することによって、肺透過性を評価し、同一個体による同時評価を試みた。その結果、正常ウサギにおける肺透過性による消失速度として $0.0012\text{min}^{-1}$ 、粘液輸送能による消失速度として $0.0009\text{min}^{-1}$ が得られた。肺透過性は分子量や脂溶性の大小によって異なり、今回用いた<sup>18</sup>FDGやグルコースの消失速度は調べられていないが、グルコースの分子量に近く、水溶性であるシアノコバラミンの正常ウサギにおける肺透過性の消失速度は $0.0013\text{min}^{-1}$ と今回得られた値に近く、本法により、肺透過性と粘液輸送能が同一個体で同時に測定できることが示され、病態の解析や薬効の評価に応用できると考えられる。また、血中放射能は約30分でプラトーに達し、その後4時間まで継続していることが判明した。薬物を経口投与すると、通常は一過性のピークが認められ、その後消失していく血中濃度のパターンであり、持続的に一定の血中濃度を得るには徐放性等の製剤学的な検討が成されている。しかし、本検討では、吸入後少なくとも4時間まではほぼ一定の血中濃度を維持していることが判明した。これまで吸入剤は呼吸器を標的とした局所投与の製剤として高い評価を得てきたが、全身投与の投与経路としても有望であることが判明した。

<sup>18</sup>FDGを使った検査は特殊であり、以前は一部の施設でしか利用できなかったが、現在では保険適用になり、一般的になってきている。これまでの<sup>18</sup>FDGの検査はガンの検出がメインであったが、本法は呼吸器疾患の新たな検査法としての有用性が期待される。特に肺の閉塞部位の描写はこれまでの $\gamma$ カメラを用いた手段では検討が成されておらず、病態の解析、診断、薬効の評価への応用が期待できる。また、ウサギを用いた検討においては、これまで不可能であった粘液輸送能と肺吸収を同一個体で、しかも同時に評価することが可能となり、今後呼吸器疾患の発症や病態の解析、薬効の評価への応用が期待できる。

## 審査結果の要旨

$^{18}\text{F}$ FDGは、組織糖代謝機能診断を基盤としたPET画像診断薬として、脳機能、心筋機能、腫瘍検査などPET核医学診断に広く応用されており、最近では健康保険診療にも適用されている標識PET薬剤である。通常 $^{18}\text{F}$ FDGは注射剤として調製され、静脈注射によって投与されるが、本研究では、FDGを粉末吸入剤として開発し、FDG-PETを呼吸器機能診断分野へ臨床応用する可能性について検討した。また粉末吸入剤の飛散性試験のひとつであるMLI法について、PET動態解析による人でのデータに基づき比較評価を行い臨床での意味づけをおこなった。さらに実験動物で吸入FDG-PETによる動態解析に基づいて、肺組織での粘液輸送能と肺透過性を同一個体で同時測定評価する方法について考察した。

すなわち、種晶を用いた晶析法で吸入剤として適切な粒子分布の $^{18}\text{F}$ FDG粉末吸入剤を再現性よく製造する方法を開発し、この製剤を慢性閉塞性肺疾患(COPD)にたいして、閉塞部位の描画、粘液輸送能・血中への移行率など動的解析による診断の可能性を検討した。前臨床試験としてビーグル犬での測定、健常人とCOPD患者との比較解析により、閉塞部位の明確な描画が得られるとともに定量的には吸入直後の肺野沈着の変動係数として示されること、気管支における粘膜輸送能および肺野からの消失速度が健常人と同程度、より速い症例、遅い症例に区別できること、血中への移行は健常人と同じ程度とより多い症例に分けられることなどを明らかにした。このことはこの検査法が閉塞部位を描画できるだけでなく、COPDの病態の解明、進行度や重症度の診断、治療効果の判定などにつながる有用な診断法として臨床応用できることを示している。

また本研究では、製剤としての吸入剤の開発や品質管理に必要な飛散性試験において、MLI法でのSTAGE II以降への飛散率の合計が人での実際の吸入割合と高い相関を示すことを明らかにした。このことからMLI法が吸入剤の開発段階や製造工程での品質管理に有効であることを示した。さらに呼吸器疾患の発生機序や病態解明、薬効の評価のための実験動物による基礎的研究を想定して、ウサギにネブライザーで $^{18}\text{F}$ FDGを投与し、PETで動態解析することによって粘液輸送能と肺吸収率を同一個体で同時に求める方法を開発した。

以上本博士論文は、粉末吸入剤としての $^{18}\text{F}$ FDG製剤を新しく開発し、COPDに代表される呼吸器疾患の肺機能診断に有効に利用できることを明らかにすると共に、基礎研究への応用性、吸入剤による薬物投与方法の有効性を指摘したものである。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として合格と認める。