

【要旨】

医薬品の皮膚などに適用される製剤は、投与が簡便かつ服用管理が容易、嚥下障害患者への投与が可能、長時間にわたる安定した血中濃度の維持、肝初回通過効果の回避、副作用発現時の投与の中断が可能など多くのメリットを有する。

また、超高齢社会を迎えた本邦においては、加齢に伴う薬物有害事象の増加が懸念され、その要因としては、疾患上の要因、機能上の要因および社会的要因があげられる。皮膚に適用される製剤はその中でも薬物動態の加齢変化や認知機能等の低下などの機能上の要因を有する患者に有効な剤型であると考えられている。

一方で、皮膚適用製剤による有害事象についても報告されており、貼付時には主薬、添加剤および粘着剤などの基剤による化学的な刺激や、皮膚を覆うことにより汗の蒸散などが妨げられ皮膚が蒸れた状態になる物理的刺激などにより、皮膚の炎症（紅斑、浮腫など）や皮膚そう痒感が引き起こされる。また、製剤を剥離する際に角層の一部をも隔離することにより、皮膚のバリア能の低下や炎症なども懸念される。

加えて、製剤化における課題として、皮膚適用製剤に封入が可能な主薬が限られていることが挙げられる。特に、水溶性薬物のテープ製剤への低含有率および皮膚からの低吸収性については解決が求められる。

そこで、第一章では、皮膚刺激性の改善を目的として蜂の巣構造を有し、高い透湿性が期待されるハニカムフィルムを皮膚適用製剤の支持体として研究を進めた。このような PSA テープを作成することで、薬物の放出性や皮膚透過性に影響を与えることなく、水分蒸散性の向上による蒸れの改善並びに製剤剥離の際に引き起こされる角層剥離量の低下により、皮膚刺激性の低減が示唆された。

第二章では、薬物の皮膚透過性を著しく改善可能な方法として近年注目されている自己組織化脂質をテープ剤の添加剤として使用し、水溶性薬物のテープ

剤化を検討した。これまでに水溶性薬物をテープ剤に含有する場合は脱塩剤などが使用されてきたが、脱塩時に生成する塩体の不純物など製造工程において解決すべき課題は少なくなかった。しかし、薬物含有水溶液と自己組織化脂質を混合することでアクリル系粘着剤である Duro-tak との混合性は向上し、均一な一層のテープ剤を調製することが出来た。また、皮膚適用時にはテープ剤の粘着剤中で自己組織化脂質が連続的な構造体を作り水溶性薬物の皮膚への分配を向上させ、自己組織化脂質の皮膚透過促進効果に起因すると考えられる水溶性薬物の著しい皮膚透過促進効果が認められた

第三章では、皮膚適用剤の剤形としてエアゾールを選択し研究を進めた。エアゾールはバックグレス剤のため、剤剤貼付時に皮膚水分の蒸散が妨げられることによる蒸れや皮膚刺激性などを解決する事も出来る方法の一つと考えた。水溶性薬物を LPG に混合する際に第 2 章で皮膚透過促進効果が認められた自己組織化脂質を添加することで薬物分散性が向上し、水溶性薬物含有エアゾールが調製可能となった。また、皮膚に適用したエアゾールは噴霧時に角層の深部に薬物を到達させ、溶媒である LPG やエタノールなどが速やかに蒸散し、自己組織化脂質が皮膚へ浸透することで高い皮膚透過促進効果を示した。

本研究では、医薬品の承認申請で要求される製剤的な評価は行っておらず、また実使用を想定した製剤の最適化についても取り組んでいないため、今後実用化に向けては更なる研究が必要と考えられたものの、今回提案した皮膚適用剤の蒸れによる皮膚刺激の軽減方法や水溶性薬物の PSA テープへの含有およびエアロゾル製剤による吸収促進方法については皮膚適用剤開発の新しい方法論として有用であると考えられる。

Development of skin application formulations using honeycomb film and self-organizing lipid

Takamasa Suzuki

[Abstract]

Formulations for skin application have many benefits such as ease of administration; ease of handling by caregivers; circumvent difficulty in swallowing; maintain blood concentration over an extended period of time; avoids first-pass effect; and easily withdrawn when side effects occur.

It is an alarming concern that geriatric population are more susceptible to side effects most especially in the advanced age subgroups. This phenomenon is caused by several factors such as disease states, physiologic states, and social factors. Among these factors, physiologic states manifesting as age-related alterations in pharmacokinetics and decline in cognitive functions are of utmost concerns. As such, the skin is a good alternate site for drug administration. Formulations intended for skin application is a suitable dosage form for these aged population.

Current formulations applied to the skin has been associated with adverse reactions including erythema, edema, and pruritus. Chemical irritation is attributed to the contact between the excipients in the formulation and the skin, and prolonged occlusion of the skin with the tape. Also, the risk of barrier function deterioration is increased when tape is peeled off after application. In terms of the formulation, there is a limitation in the selection of active pharmaceutical ingredients. Hydrophilic drugs are difficult to contain in PSA tape formulations which may require the use of permeation enhancers or solubilizer.

In this study, the first chapter explored on the possibility of using honeycomb film as a backing film of PSA tapes. This was done to address concerns on skin irritation and provide high moisture permeability of the tape. The formulation using honeycomb film as a backing material decreased skin irritation presumably due to improved moisture penetration. The

amount of stratum corneum removed after peeling the tape off was decreased as well. Drug release and its skin permeability were unaffected by the formulation using honeycomb film.

In the second chapter, formulation development was carried out utilizing self-organizing lipid as water-soluble PSA tape excipient. So far, when a hydrophilic drug was incorporated into PSA tape along with the desalting material, a good formulation was obtained. But through the manufacturing process, the impurity generated by desalting methods is needed to be depleted. A successful formulation was obtained when PSA tape was mixed with self-organizing lipid along with an acrylic pressure sensitive adhesive, Duro-tak. It was found that self-organizing lipid may improve the permeability of a drug into the skin which may be attributed to the continuous structure of the self-organizing lipid.

In the third chapter, an aerosol formulation was developed. The aerosol formula is a backing material-free preparation. Hence, it is expected to avoid dermal occlusion and irritation. Self-organizing lipid previously used in the second chapter was utilized as an excipient in this chapter. Hydrophilic drug was dispersed adequately with LPG was incorporated into the aerosol formulation. *In vitro* skin application of the aerosol formulation revealed distribution of the drug into the deep layers of the stratum corneum. And high skin permeability of hydrophilic drug was found. This may be explained by evaporation of LPG or ethanol followed by the penetration of self-organizing lipid into the skin and thereby improves permeation of hydrophilic drugs.

In this research, though the evaluation required prior to drug market application nor the optimization for clinical use were not conducted, this study showed a possibility of new material for backing which will be useful to address problems associated with skin irritation and occlusion and established methods of preparing PSA tapes containing water soluble drug or aerosol formulation.

論文審査の結果の要旨

鈴木貴雅氏から提出された論文「ハニカムフィルムおよび自己組織化脂質を用いた新規皮膚適用製剤の開発」は、種々の素材を利用した皮膚適用製剤の調製を検討し、従来の皮膚適用製剤が持つ問題点の解決を目指したものである。本論文は3つの章から構成されており、第1章では、テープ剤の支持体としてのハニカムフィルムの使用、第2章では、テープ剤の粘着層への自己組織化脂質の添加、第3章では、外用エアゾール剤への自己組織化脂質の添加、について論じている。

皮膚適用製剤の長時間の貼付や剥離時に引き起こされる皮膚刺激性の増加は、皮膚適用製剤の持つ問題点の一つである。第1章にて用いられているハニカムフィルムはハチの巣型構造の空隙を持ち構造的に安定で物理的にも強固であるなどの優れた性質を持つ。本章では、ハニカムフィルムを支持体とした **pressure-sensitive adhesive (PSA)** テープを作成し、その接着特性などの物理特性、薬物放出性および皮膚透過性などについて、従来の **polyethylene terephthalate (PET)** を支持体とした PSA テープとの比較を行なっている。その結果、ハニカムフィルムを支持体に用いた PSA テープは、PET を支持体に用いた PSA テープに比べ高い透湿性を有し、テープ剤剥離時の皮膚損傷の原因の一つである蒸れを低減できる可能性を示している。ヘアレスマウス腹側部皮膚に貼付したテープ剤の剥離試験において、ハニカムフィルム-PSA テープ剤の剥離皮膚面は PET-PSA テープ剤の剥離皮膚表面と比較して損傷が少なく、剥離皮膚表面からの水分蒸散量 (**transepidermal water loss: TEWL**) もハニカムフィルム-PSA テープ剤剥離後では低値を示している。モデル薬物として **tulobuterol (TB)** を加えたハニカムフィルム-PSA テープ剤からの TB 放出性や皮膚透過性は、TB 含有 PET-PSA テープ剤や市販の TB テープ剤と同等であることが示されている。以上の様に、ハニカムフィルムを支持体に用いた PSA テープが薬物の皮膚透過性に影響を与えることなく、透湿性の向上による蒸れの改善並びにテープ剤剥離の際に引き起こされる皮膚損傷を低減させることを明らかにしている。今後の実用化に向けては薬事規制上必要な検討を行う必要があるものの、本研究において、ハニカムフィルムを新規にテープ剤の支持体とすることにより、従来のテープ剤の問題点であった皮膚刺激性を低減する可能性を見出したことは大いに評価できる。

皮膚適用製剤に含有される主薬は、皮膚透過性の観点から適度な脂溶性を有することが望ましいとされており、水溶性薬物の皮膚適用製剤への利用は制限されている。また、皮膚適用製剤中に薬物が残留するため生物学的利用能が低いという問題点がある。第2章にて用いた自己組織化脂質は、水に触れることで非ラメラ液晶 (**non-lamellar liquid crystallin: NLLC**) を形成する。NLLC は高い物質内包性をもち、生体付着性に優れている。先行研究で、水溶性薬物を内包した NLLC ゲル製剤からの薬物皮膚透過性の増加が報告されている。本章では、自己組織化脂質として **1-O-(5,9,13-trimethyl-4-tetradecenyl) glycerol ester (MGE)** あるいは **3,7,11,15-tetramethyl-1,2,3-hexadecanetriol (PHY)** をモデル水溶性薬物のフルオレセインナトリウム (**FL-Na**) とともに粘着層に添加した PSA テープ剤を調製し、その物理特性、薬物放出性および皮膚透過性などについて評価している。まず、MGE や PHY を加えることで、FL-Na 水溶液とアクリル系粘着剤との混合性が向上し、均一な一掃のテープ剤を調製することに成功している。また、調製した製剤からの FL-Na の放出率は 100%に達することを明らかとしている。特に MGE 含有製剤からの放出性は高く、PHY 含有製剤とは放出性の挙動が異なる。これは両者が形成する

NLLC 構造に違いがあるためと考察している。ヘアレスラットの腹部皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験において、MGE を含む製剤では FL-Na の高い透過性を示している。本製剤の小角 X 線散乱装置での結晶構造解析並びに電気伝導性の測定により、製剤内で MGE が液晶並びに電気伝導性を有する構造体を形成して水溶性薬物の製剤内での移動ルートを形成していると推定している。以上のように、本研究によって、自己組織化脂質を粘着層に添加することで、水溶性薬物を含むテープ製剤を調製することができ、その有用性が示された。これまで、水溶性薬物をテープ剤に含有する場合、使用する脱塩剤による塩などの不純物の生成が製造工程における問題点であった。本研究で提案された自己組織化脂質を添加したテープ剤は、脱塩剤を使わなくて済むため、製造工程上の問題点も解決できると考えられる。さらに、本テープ剤からの水溶性薬物の放出性並びに皮膚透過性は非常に高く、従来のテープ剤の問題点であった生物学的利用能の低さも改善している。以上のように、本章で述べられた研究成果は、新規の自己組織化脂質を利用したテープ剤が従来のテープ剤が抱える様々な問題点を解決し得る可能性を科学的に立証した点で、大いに評価できる。

テープ製剤には、構造上、支持体を有することから、少なからず蒸れによる皮膚刺激性の問題が存在する。第3章では、支持体を取り除いた製剤としてエアゾール剤に着目し、添加剤として第2章で水溶性薬物の皮膚透過促進効果が認められた自己組織化脂質を用いた外用エアゾール製剤を調製し、その物理特性、薬物透過性などを評価している。その結果、FL-Na を液化石油ガス (liquefied petroleum gas: LPG) に混合する際に MGE と更にエタノールを添加することで分散性が向上し、水溶性薬物含有エアゾールが調製可能であることを明らかにしている。本製剤中で MGE は NLLC を形成していることを小角 X 線散乱測定で確認している。ヘアレスラットの腹部皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験において、MGE を含む FL-Na は高い透過性を示すが、LPG を混合すると更に高い透過性を示し、皮膚の深部にまで薬物を透過させることを見出している。これに関して、MGE の NLLC 形成における水溶性薬物透過促進作用に加え、LPG の揮発による製剤中の薬物の熱力学的活動度の上昇が更なる透過性の向上に寄与していると考察している。以上のように、自己組織化脂質を含有することにより、エアゾールに水溶性薬物を含有させることが出来、かつ水溶性薬物の顕著な皮膚透過促進効果が認められることから、その利用価値は極めて高いと考えられる。

本研究では、医薬品の承認申請で要求される製剤的な評価や実使用を想定した製剤の最適化までは行われておらず、今後の実用化に向けて更なる研究が必要と考えられるが、今回提案された皮膚適用製剤は、蒸れによる皮膚刺激の軽減、水溶性薬物のテープ剤への適用、さらには封入した薬物の吸収促進に関して皮膚適用製剤開発における新しい方法論として広く適応されるものと期待でき、特に製剤分野への貢献度も高いと評価できる。本論文は、薬科学の研究分野のテーマとして妥当であり、新規素材を利用した新規性、独創性に富む体系的研究の一環と位置づけられる。また、本論文の論理構成、実験方法、実験結果に対する考察は適切であり、国内外情報を十分収集した上で成されている。さらに、研究実施、論文作成の過程において、研究倫理が十分に遵守されていたと評価した。論文の体裁も問題ないものである。よって、本論文は課程による博士 (薬科学) の学位を授与するに値するものと判断した。