

近年の医薬品開発ではライフサイクルマネジメントが重要で、新薬創出に比べて高い成功確率が見込める適用追加、投与経路変更、新剤形、配合剤、剤形追加、用法・用量変更、容器・施栓系の変更などが注目を集めている。この中でも生物学的に同等な剤形の市場追加を目指す剤形追加は、比較的成功確率が高い研究と認識されており、皮膚科領域で多用される半固形の局所外用剤（以下、外用剤）の開発においても例外ではない。しかし、外用剤では経口剤や注射剤などの他の剤形に比べて薬物の吸収性に対する基剤の影響が大きく、個々の外用剤に応じて製剤学的な特徴ならびに基剤効果を考慮した処方設計が必須となる。また、既存製剤との生物学的同等性を確保する手段に関しても、基礎的（学術的）研究は散見されるが、標準化した手法に言及し、その手法を実際開発に応用した研究報告は少なく、外用剤の複雑な処方での有効成分の経皮吸収制御方法は明確になっていない。さらに、外用剤では基剤が直接感覚器である皮膚患部に接するため、他の剤形（経口剤、注射剤）と異なり製剤の使用性に対する基剤の影響を十分考慮する必要がある。加えて、外用剤の品質と生産性の確保に関する研究および実例報告が少ないことより、個々の開発品目に応じて品質確保、スケールアップ・プロセス研究を実施しなければならないのが現状である。そこで本研究では、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体である 22-オキサ-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (OCT) を含有する製剤の剤形追加研究を取り上げ、外用剤開発の極めて初期段階から、臨床試験（治験）、ならびに生産化に至るまでの全体を俯瞰し、医療現場で求められる外用剤の製剤設計法の実践に取り組み、外用剤の有効性、安全性、品質、使用性ならびに生産性の確保に関する手法について検討した。

## 序章 医療現場のニーズに基づく製剤コンセプトの立案

皮膚科専門医の捉える乾癬治療に関するフィールド調査結果を踏まえ、OCT 軟膏に継ぐ剤形として、OCT ローションが必要とされていることを把握し、その製剤コンセプトを「有効性」、「安全性」、「品質（安定性）」、「使用性」および「生産性」の5項目から構成される目標品質を明確化し、OCT ローションの製剤設計に着手した。

### 第1編 有効性と安全性の確保

第1章では、薬物の経皮吸収性については、基剤（溶剤）の極性による皮膚角層の極性変化の影響が大きいとの仮説を立て、OCT の経皮吸収実験および皮膚薬物動態学的解析（分配係数、拡散係数への影響）を利用した外用剤の吸収制御法に関する検討を行った。具体的には、極性の異なる溶剤を用いて調製した OCT 溶液からの経皮吸収プロファイルを評価した上で、油性基剤の中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)、水溶性基剤の 1,3-ブチレングリコール (1,3-BG) の処方中の配合量を変動させ、皮膚中 OCT 濃度を基にした二層拡散モデルによる皮膚中薬物動態パラメータ（分配係数および拡散係数）の解析を行った。その結果、MCT は OCT の拡散促進的な作用を、1,3-BG は OCT の分配促進的な作用を有することが示された。また、これらの作用は、基剤（溶剤）が角層に浸透し、薬物、基剤および皮膚の極性の相対的位置関係が変化することに起因していると推察された。さらに、本基剤特性を利用して OCT 軟膏との生物学的同等性の確保が可能な OCT ローションを設計した。これらより、局所的作用を示す皮膚外用剤の設計においては、薬物と皮膚の極性（溶解度パラメータ）を介して、これらの極性と対極する二つの溶剤（基剤）を用

いること、すなわち分配促進的および拡散促進的な作用を示し得る基剤（溶剤）を処方中に配合させ、それらの配合量の調節によって薬物の皮膚への親和性をコントロールすることが、皮膚中薬物量を所望する値に制御する処方設計手法の一つになると考えられた。

第2章では、設計したOCTローションの全身および局所の副作用を評価した。その結果、ヘアレスマウスでの暴露量（全身血への薬物吸収性）はOCT軟膏とほぼ同じであり、モルモット皮膚累積刺激性試験およびウサギ眼粘膜の一次刺激性にも問題ないことが確認され、OCT軟膏と同等の全身的および局所的な安全性を有した処方であることが非臨床試験（動物試験）で示された。

第3章では、第1章および第2章で確認された非臨床試験（動物試験）による有効性および安全性の結果を臨床試験（ヒト試験）で検証するために、皮膚安全性試験、皮膚薬物動態試験（DPK試験）および第III相比較臨床試験を行った。その結果、設計したOCTローションの「有効性の確保」と「安全性の確保」が、非臨床試験（動物試験）のみならず、臨床試験（ヒト試験）においても実現できることが示された。

## 第2編 品質と使用性の確保

第1章では、OCTローションの物理化学的特性、微生物学的特性および使用性に関する検討を行い、設計したOCTローションは製剤コンセプトの「品質の確保」を達成でき、ベトツキがなく、垂れ難い使用感（使用性）を有することが示された。

第2章では、第1章で確認されたOCTローションの非臨床データ（物性評価）を臨床試験（ヒト試験）で検証するために、第III相比較臨床試験を行った。その結果、OCTローションの塗り易さおよびベトツキを指標とした使用感は、何れもOCT軟膏に対して有意に良好であり、有毛部位に症状を有する乾癬患者にとって、有用性の高い製剤であり、OCTローションの製剤コンセプトの「使用性の確保」を達成できることが示された。また、非臨床試験（物性評価）での結果を概ね臨床試験で反映できたことより、今回行った付着性、粘度および流動性の評価法が、局所皮膚外用剤の処方設計における一つの使用性評価法に成り得ると推察された。

## 第3編 工業化研究による生産性の確保

同一の攪拌構造を有する機械サイズの異なる真空乳化機を用いたOCTローションのスケール・アップ研究として、製剤の物理化学的性質に影響する乳化工程（重要工程）における作業条件のプロセス・バリデーションを行った。その結果、重要工程は乳化工程であり、その工程の重要パラメータは、周速とパス回数の2者であり、これらはホモミクサーの回転数と攪拌時間（処理時間）の二つの作業条件で調節できることが分った。また、本重要パラメータを同一条件に設定する方法で製造することで、製造スケールに関わらずほぼ同等の製剤品質が得られることが示された。また、本法を利用することでOCTローションの製剤コンセプトの開発から商用スケールまでの品質の一貫性、すなわち「生産性の確保」を達成できることが示された。

以上、OCTローションの製剤設計を題材として「外用剤の製剤コンセプトの設定から生産化検討までの開発過程の全般を俯瞰した製剤学の実例」、「原薬、皮膚（角層）および基剤の溶解度パラメータとその相関関係を利用した半固形の局所皮膚適用外用剤の経皮吸収制御法」、ならびに「非臨床データによる結果を実際の臨床試験（ヒト試験）で検証した実例およびアプローチ法」を論述した。本研究で見出した成果が、半固形の皮膚局所適用外用剤の設計において有益な情報となり、ニーズの高い医薬品が効率的に開発され、医療現場に迅速に届けられる一助となることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

生物学的に同等な剤形の市場投入を目指す「剤形追加」は、成功確率の高い研究対象と認識されている。しかし、皮膚科領域で多用される半固形の局所外用剤（以下、外用剤）では経口剤や注射剤などの他の剤形に比べて薬物の吸収性に対する基剤の影響が大きく、個々の外用剤に応じて製剤学的な特徴と基剤効果を考慮した処方設計が必須となる。また、既存製剤との生物学的同等性を確保する手段に関しても、基礎的（学術的）研究は散見されるものの、標準化した手法に言及し、その手法を実際の開発に応用した研究報告は少なく、外用剤の複雑な処方系での有効成分の経皮吸収制御方法はいまだ明確になっていない。

そこで本研究では、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体である 22-オキサ-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (OCT) を含有する油性軟膏（オキサロール<sup>®</sup>軟膏 25  $\mu$ g/g、OCT 軟膏）から O/W 型の乳剤性ローションへの剤形追加を取り上げ、外用剤開発の初期段階から、臨床試験、ならびに生産化に至るまでの全体を俯瞰し、医療現場で求められる外用剤の製剤設計に取り組み、外用剤の「有効性」、「安全性」、「品質（安定性）」、「使用性」ならびに「生産性」の 5 項目の確保に関する手法について検討した。

### 序章 医療現場のニーズに基づく製剤コンセプトの立案

序章では、皮膚科専門医の捉える乾癬治療に関するフィールド調査結果を踏まえ、OCT の軟膏に継ぐものとして、ローションが必要とされていることを把握した。

#### 第 1 編 有効性と安全性の確保

第 1 章では、OCT の皮膚浸透性は、基剤（溶剤）の侵入による皮膚角層の極性変化の影響が大きいとの仮説のもと、異なる溶剤を用いて調製した OCT 溶液からの皮膚浸透挙動を評価した。また、油性基剤の中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)、水溶性基剤の 1,3-ブチレングリコール (1,3-BG) の処方中配合量を変動させて皮膚中薬物動態パラメータ（分配係数および拡散係数）を解析した。その結果、MCT は OCT の拡散性を促進し、1,3-BG は OCT の分配性を増大させること、また、これらの作用は基剤（溶剤）が角層に浸透し、薬物、基剤および皮膚の極性の相対的位置関係が変化することに起因していることを示した。次に、この結果を基に軟膏と生物学的同等性確保が可能なローションを設計したところ、溶解度パラメータを指標に薬物と皮膚の極性を介して対極する二つの溶剤を用いることで、薬物の皮膚への親和性をコントロールすることができ、目的とする皮膚中薬物量に制御する処方設計手法の一つになることを導いた。

第 2 章では、設計した OCT ローションの全身および局所の副作用を評価した結果、ヘアレスマウスでの暴露量（全身血への薬物吸収性）は OCT 軟膏とほぼ同じであり、モルモット皮膚累積刺激性試験およびウサギ眼粘膜の一次刺激性に問題ないことを確認し、OCT 軟膏と同等の全身および局所的な安全性を有した処方であることを非臨床試験（動物試験）で検証した。

続く第 3 章では、第 1、2 章で確認された動物試験による有効性および安全性の結果を臨床試験（ヒト試験）で検証するために、皮膚安全性試験、皮膚薬物動態試験および第 III 相

比較臨床試験を行い、設計した OCT ローションの「有効性の確保」と「安全性の確保」が、非臨床試験のみならず、臨床試験においても実現できることを示した。

## 第2編 品質と使用性の確保

第1章では、OCT ローションの物理化学的特性、微生物学的特性および使用性を検討し、設計した OCT ローションが製剤コンセプトの「品質の確保」を達成でき、ベトツキがなく、垂れ難い使用感（使用性）を有することを示した。

第2章では、第1章で確認された OCT ローションの物性データをヒト試験で検証するために、第III 相比較臨床試験を行った。その結果、OCT ローションの塗り易さおよびベトツキを指標とした使用感は、何れも OCT 軟膏に対して有意に良好であり、有毛部位に症状を有する乾癬患者にとって有用性の高い製剤であり、OCT ローションの製剤コンセプトの「使用性の確保」を達成できることを明らかにした。また、物性評価での結果を概ね臨床試験で反映できたことより、今回行った付着性、粘度および流動性の評価法が、局所皮膚外用剤の処方設計における一つの使用性評価法に成り得ると推察した。

## 第3編 工業化研究による生産性の確保

OCT ローションの生産化に向けて、同一の攪拌構造を有する機械サイズの異なる真空乳化機を用いた OCT ローションのスケール・アップ研究として、製剤の物性に影響する乳化工程における作業条件のプロセス・バリデーションを行った。その結果、乳化工程の重要パラメータは周速とパス回数であり、これらはホモミクサーの回転数と攪拌時間（処理時間）の二つの作業条件で調節できることを明らかにした。また、本重要パラメータを同一条件に設定する方法で製造することで、製造スケールに関わらずほぼ同等の製剤品質が得られることを明らかにし、OCT ローションの製剤コンセプトの開発から商用スケールまでの品質の一貫性、すなわち「生産性の確保」を達成できることを示した。

以上、OCT ローションの製剤設計を題材とした本研究では、「外用剤の製剤コンセプトの設定から生産化検討までの開発過程の全般を俯瞰した製剤学の実例」、「原薬、皮膚（角層）および基剤の溶解度パラメータとその相関関係を利用した半固形の局所皮膚適用外用剤の経皮吸収制御法」、ならびに「非臨床データによる結果を臨床試験（ヒト試験）で検証した実例およびアプローチ法」を論述した。本研究で見出された成果は、外用剤の研究開発の全体を取扱いながら、外用剤設計における経皮吸収性制御法を示し、かつ「動物試験」での結果を「ヒト試験」で検証した点で、従来にない開発手法を提唱するものであり、課程によらない博士（薬学）を与えるに十分価値のあるものと判定した。さらに原田真一氏の人柄や見識についても博士（薬学）となるのに十分であると判断した。