

氏名（本籍）	角 張 育 弘	（埼玉県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	乙 第165号	
学位授与年月日	平成19年9月5日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	ホルモテロールテープ剤の製剤化研究	

論文審査委員	主 査	教 授	高 山 幸 三
	副 査	教 授	町 田 良 治
	副 査	教 授	米 谷 芳 枝

## 論文内容の要旨

経皮吸収治療システム（Transdermal Therapeutic System, TTS）は、長時間にわたる薬物の持続的な投与が可能であること、腸管や肝臓での初回通過による代謝を回避できることなど、薬物治療上の利点が多く、全身作用を目的とした薬物の投与方法として注目されている。しかし、TTSにおける薬物吸収の場である皮膚は、本来、外界に対する強靱なバリアとして存在しているため、各種物質の皮膚透過性は非常に低い。したがって、薬物の皮膚透過性を向上させる手法を見いだすことが優れたTTSを開発する上で重要な課題となっている。フマル酸ホルモテロール（FF）は弱塩基性の $\beta_2$ 受容体刺激薬で、強力かつ持続的な気管支拡張作用を有し、1日2回の経口剤として市販されている。しかし、気管支喘息の発作は早朝のモーニングディップと呼ばれる呼吸機能低下が引き金となって起きるものと考えられており、作用の持続時間の点からは、まだ十分なテープ剤が開発されているとは言い難い。そこで本研究では、就寝前に適用して明け方においても有効血中濃度を保ち、モーニングディップを抑制可能なFFテープ剤の開発を目的とし、種々の化合物がFFの皮膚透過に及ぼす効果を調べるとともに、種々の粘着剤を用いたテープ剤からのFFの放出性を検討した。さらに、粘着剤としてエチレン・酢酸ビニル共重合体（EVA）を用いたテープ剤の実用化の可能性について検討を加えた。

最初に、FFに対する経皮吸収促進効果の大きい化合物の検索を目的として2-チャンバー拡散セルを用いたラット皮膚透過実験により、FFの皮膚透過に及ぼす種々の化合物の効果を評価した。その結果、単一溶媒系では、テルペン

類のシネオール及び脂肪酸エステル類のミリスチン酸イソプロピル（IPM）が FF の皮膚透過を有意に促進することが明らかとなった。しかし、これらの化合物に対する FF の溶解度は非常に低いため、テープ剤から皮膚への FF の分配を高めるためには、テープ剤中に FF を高濃度に溶解させる必要がある。そこで、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）を溶解剤として使用し、FF を高濃度に溶解したシネオール/NMP、*L*-メントール/NMP 及び IPM/NMP 混合溶媒からの FF のラット皮膚透過性を、フランツ型拡散セルを用いて評価した。その結果、シネオール/NMP、*L*-メントール/NMP 及び IPM/NMP 混合溶媒からの FF の皮膚透過性は著しく促進され、*L*-メントール/NMP の比率が 60/40(w/w) のとき、FF の皮膚透過性は最大となった。*L*-メントール/NMP、IPM/NMP 混合溶媒は FF の皮膚透過性を上げる効果的な促進剤であることが明らかとなった。また、混合溶媒中で FF はホルモテロール塩基の形で存在していると考えられた。

テープ剤において、実質的な薬物拡散部位は、製剤を皮膚に固定するために用いられる粘着剤層であり、粘着剤中の薬物の移動は、主に薬物の濃度勾配をエネルギーとした拡散移動で、その移動速度は移動する物質の大きさや拡散媒体の性質により大きく影響される。そこで、FF に対する相互作用の少ない粘着剤の検索を目的として、FF の放出性に及ぼす種々の粘着剤の効果を放出試験により評価した。その結果、FF の放出は粘着剤や添加物の性状に依存することが確認された。エマルション型粘着剤であるメタアクリル酸・アクリル酸 *n*-ブチルコポリマー（MMA-BA）及びアクリル酸メチル・アクリル酸 2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルション（MA-2EHA）を用い、水溶性高分子ポリビニルピロリドン（PVP）の FF の放出性に及ぼす影響について評価した。その結果、MA-2EHA テープ剤中の FF は、PVP が 0.6 % 以上になると親水性が高くなり、初期バースト現象が現れることが明らかとなった。また、*L*-メントール/NMP 又は IPM/NMP を添加した PVP を含有する MA-2EHA テープ剤からの FF の累積皮膚透過量は、24 時間にわたり直線的に増加し、*L*-メントール/NMP を配合したテープ剤の皮膚透過性が優れていることが明らかとなった。しかし、MA-2EHA テープ剤中での FF は安定性に乏しく、その原因は NMP 及び水分量に関連すると考えられた。エマルション型粘着剤である MA-2EHA を用いる場合、テープ剤調製時の乾燥工程で水分を完全に蒸発させ、一定量の *L*-メントールや NMP を含有するテープ剤を調製することは難しいと考えられた。

そこで、ゴム系粘着剤である EVA を粘着剤として選択し、*L*-メントールと

NMPを含有する，EVAを主体としたテープ剤を調製し評価した．初めに，テープ剤の調製方法について検討した結果，調製時の乾燥工程における $\iota$ -メントールの昇華はNMPと溶剤であるトルエンの配合量には影響を受けないが，NMPは粘着剤混合物の構成要素であるトルエンの影響を受けることが明らかとなった次に，吸収促進剤として $\iota$ -メントール，溶剤としてNMP，粘着付与剤として水素添加ロジングリセリンエステル（HRG）を含有する， $\iota$ -メントールとNMPの配合量の異なる28種類のEVAテープ剤を調製し，FFのラット皮膚透過性と安定性について評価した．それらテープ剤からのFFの皮膚透過性は，EVAテープ剤中の $\iota$ -メントールとNMP含量の増加とともに増大した．また， $\iota$ -メントールは経皮吸収促進剤としてのみならず，FFの安定化剤としても機能することが示唆された．

皮膚透過性及び安定性試験結果に基づき，皮膚透過性及び安定性の優れた粘着剤混合物として， $\iota$ -メントール及びNMP含量が12.0%のテープ剤を選択し，このテープ剤からのFFのラット経皮吸収性を検討した．EVAテープ剤として経皮投与したときの $C_{max}$ ， $T_{max}$ ， $AUC_{(0-24)}$ は，それぞれ1.93 ng/ml，4時間25.6 ng·hr/mlで，静脈内投与後の $AUC_{(0-24)}$ より求めた生物学的利用率はそれぞれ経皮15.2%，経口26.0%であった．経皮投与により $C_{max}$ は約1/4に減少し急激な血中濃度の増大による有害事象の発現を減少し得る可能性が示唆されたさらに，モルモットにおける気道収縮とラットの心拍数に及ぼす影響について検討した結果，EVAテープ剤によるFFの経皮投与は，心血管系に影響を及ぼすことなく，長時間気管支拡張作用を示したことから，低用量で長時間にわたり喘息をコントロール可能なテープ剤であることが確認され，ヒトでの喘息を治療する上で十分な血中濃度を示す安定な製剤であると予想された．

EVAテープ剤はウサギの皮膚に対して強い粘着性を示し，剥離時の物理的刺激によると思われる刺激性を示した．しかし，ヒト皮膚に対する粘着力は，ウサギに対する粘着力より弱く，粘着力及びこれに起因すると思われる刺激性の発現には種差があると考えられた．そこで，エチルセルローズ（EC）及びオクチルドデカノール（OD）がFFの皮膚透過性とテープ剤の皮膚刺激性に与える影響について評価した．ECを含有するEVAテープ剤からのFFの24時間後のラット皮膚透過量はECを含まないテープ剤と比較して減少したが，HRGの代わりにODを加えることにより，24時間後のFFのラット皮膚透過性は著しく亢進した．これは，吸収促進剤である $\iota$ -メントールの熱力学的活動度が増大したために，ODの配合により間接的にFFの皮膚透過性が向上したと考え

られた。さらに、EVAテープ剤からのFFのラット及びヒト皮膚透過性を比較検討した。FFの皮膚透過性は、トメントール及びNMPの吸収促進作用によりラグタイムも認められず直ちに皮膚を透過したが、24時間までの累積透過量を比較すると、ラットではヒトの1000倍程度透過しやすいことが明らかとなった。皮膚刺激性についてはウサギ、モルモット、ラット及びミニブタを用いて、皮膚一次刺激性試験を実施し、皮膚刺激性における種差について検討した。その結果、基剤としてECを添加し、HRGの代わりにODを配合することによる皮膚刺激性の低減が示された。また、皮膚刺激は、ウサギ、モルモット、ラットミニブタの順に低くなることが明らかとなった。ウサギ及びモルモットでは刺激性が認められたものの、ミニブタでは刺激性の発現は認められなかったことから、ヒトでの刺激性が発現する可能性は低いと考えられた。

以上より、テープ剤によるFFの経皮投与は、心血管系に影響を及ぼすことなく、長時間にわたり気管支拡張作用を示し、皮膚刺激性も低いことが明らかとなった。本剤は就寝前に適用して明け方においても有効血中濃度を保ち、モーニングディップを抑制可能なTTSとして臨床応用が可能であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

フマル酸ホルモテロール (FF) は弱塩基性の $\beta_2$ 受容体刺激薬で、強力な気管支拡張作用を示す。FFの適用剤形には、1日2回服用の経口剤が用いられているが、気管支喘息発作は早朝のモーニングディップと呼ばれる呼吸機能低下が引き金となることが多く、作用持続時間に優れる経皮吸収型製剤の開発が望まれている。

本研究では、就寝前に適用することでモーニングディップを効果的に抑制可能なFFテープ剤の開発を目的とし、FFの皮膚透過促進剤の検索、各種粘着剤からのFFの放出性の検討、さらにエチレン・酢酸ビニル共重合体 (EVA) を粘着剤とするFFテープ剤の実用化検討が行われた。以下に、本研究により得られた知見を要約する。

### 透過促進剤の探索

2チャンバー拡散セルを用いたラット皮膚透過実験により、FFの皮膚透過に及ぼす種々の化合物の効果について検討した。その結果、単一溶媒系では、テルペン類のシネオール及び脂肪酸エステル類のミリスチン酸イソプロピル(IPM)に優れた促進作用が認められた。N-メチル-2-ピロリドン(NMP)を溶解剤として使用し、FFを高濃度に溶解した混合溶媒系においてFFのラット皮膚透過性を評価した結果、*l*-メントール／NMP及びIPM／NMPは、FFの皮膚透過性を大きく改善する優れた透過促進システムであることが明らかになった。

### 粘着剤からのFFの放出性

FFに対する相互作用の最も少ない粘着剤の探索を目的として、各種粘着剤を用いて調製したテープ剤からのFFの放出性を評価した。その結果、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン (MA-2EHA) 基剤にポリビニルピロリドン(PVP)を0.6%以上添加すると、親水性が高くなりFFの放出にバースト現象が出現した。また、*l*-メントール／NMPあるいはIPM／NMPとともにPVPを添加したMA-2EHA基剤において、FFの皮膚透過性を測定した。その結果、FFの累積透過量は24時間にわたり直線的に増加し、テープ剤からのFFの皮膚透過性改善には、*l*-メントール／NMPの配合が効果的であることが見いだされた。しかしMA・2EHAテープ剤中でのFFは安定性に乏しく、その原因としてNMP及び水分の関与が示唆された。エマルジョン型粘着剤であるMA-2EHAを用いる場合、テープ剤調製時の乾燥工程で水分を完全に蒸発させることは不可能である。また乾燥工程において*l*-メントールやNMPの含量を一定

値に収束させることも極めて難しい。そこで主要な基剤をゴム系粘着剤である EVA に変更し、l-メントールと NMP を含有するテープ剤を調製し、実用化に向けた検討を行った。

#### FF テープ剤の実用化検討

吸収促進剤として l-メントール、溶解剤として NMP、粘着増強剤として水添ロジングリセリンエステル (HRG) を処方成分とする EVA テープ剤 (28 種類) を調製し、FF のラット皮膚透過性と安定性について検討した。その結果、FF の皮膚透過性は、EVA テープ剤中の l-メントールと NMP の含量の増大とともに増加した。また l-メントールは吸収促進剤としてのみならず、FF の安定化剤としても機能していることが示唆された。基剤混合物として l-メントール及び NMP 含量 12.0% からなるテープ剤を選択し、FF のラット経皮吸収性を検討した。その結果、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 及び AUC は、それぞれ 1.93 ng/mL、4 時間及び 25.6 ng.hr/mL であり、生物学的利用能は 15.2%、C<sub>max</sub> は経口投与の 1/4 に減少し、有害事象の発現を軽減できる可能性が示された。さらに、モルモット気道収縮とラット心拍数に及ぼす影響を検討した結果、本剤は心血管系に影響を及ぼすことなく長時間気管支拡張作用を示し、ヒトでの喘息発作を予防する上で優れた経皮吸収型製剤になるものと考えられた。

皮膚刺激性を評価するために、ウサギ、モルモット、ラット及びミニブタを用いた皮膚 1 次刺激性試験を実施した。その結果、基剤としてエチルセルロースを添加し、HRG の代わりにオクチルドデカノール (OD) を配合することで、皮膚刺激性を軽減できることが明らかになった。また皮膚刺激は、ウサギ、モルモット、ラット、ミニブタの順に低くなることが示唆された。本剤は、ウサギ及びモルモットでは軽度の刺激性が見られたものの、ミニブタでは刺激性は全く認められなかったことから、ヒトでの刺激性も無視し得るレベルのものであると予想される。

以上より、FF テープ剤は、心血管系に影響を与えることなく長時間気管支拡張作用を示し、皮膚刺激性も低い製剤であり、就寝前に適用してモーニングディップを抑制可能な優れた製剤としての臨床応用が期待される。本論文の記述は正確で、新規投与ルートの開発に資する多くの有益な知見が含まれており、博士 (薬学) の学位にふさわしい内容である。