

氏名（本籍） <sup>たき</sup>瀧 <sup>ざわ</sup>澤 <sup>ゆう</sup>雄 <sup>いち</sup>一（埼玉県）  
学位の種類 博士（薬科学）  
学位記番号 乙第20号  
学位授与の日付 2018年3月19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 経皮吸収型製剤における基剤の異なる製剤の  
皮膚透過性および追従性への影響について

論文審査委員 （主査）嘱託教授 深井 文雄  
教授 山下 親正 教授 後藤 了  
教授 青山 隆夫 教授 花輪 剛久

## 論文内容の要旨

### 背景

経皮吸収型製剤はテープ剤等に用いられるアクリル系基剤、ゴム系基剤、シリコン系基剤、や基剤中に水分を含有するパップ剤等に使用されるポリアクリル酸ナトリウム基剤などが存在する。経皮吸収型製剤は支持体、粘着剤、ライナーの3層から構成されライナーを剥がし、粘着面を皮膚に貼付して使用する。従って、製剤の粘着性、追従性、薬物の皮膚透過性は重要な因子である。以前から臨床の場において先発品と後発品または後発品同士の製剤において粘着性や有効性に差が生じる事が懸念された。先発品および後発品はヒトにおいてBE試験（生物学的同等性試験）を行っており、血中濃度、皮膚吸収性は同程度であると確認されている。しかし、貼付時の環境温度や皮膚の状態で皮膚透過性に差が出る事が報告されている。

### 目的

これまで市販されている製剤において皮膚透過性、粘着性を直接比較した文献は少なく、その原因とメカニズムについて解明を行った研究例は少ない。我々は基剤の違いが皮膚透過性、皮膚追従性に影響を与え、薬物吸収性に差が生じるのではないかと考え、*In vitro* 皮膚透過性、皮膚追従性試験で確認を行った。

## 方法

モデル製剤としてツロブテロールテープ剤およびフェンタニルテープ剤を使用した。

皮膚透過性試験はヘアレスマウスおよびヘアレスラットから摘出した皮膚を用いて、32℃（皮膚表面温度）37℃、40℃（入浴時）で実施した。

また、ストリッピングテープを用いて角質層を剥がし損傷皮膚を作製し皮膚透過性試験を行い、健常皮膚の透過性と比較した。

皮膚追従性試験では実際の製剤のしなやかさを確認するため面粗さが一定の研磨紙に製剤を貼付し、剥がした後の粘着剤面に穿った孔の深さをレーザ顕微鏡で確認する事でしなやかさを確認した。

## 結果

温度の逆数と皮膚透過性 Flux の自然対数 (ln) とのアレーニウスプロットを行い、温度と皮膚透過性の関連性を確認したところ、ツロブテロール製剤、フェンタニル製剤共にアクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が傾きが高く、温度による影響を受けやすい事が判明した。また、健常皮膚および損傷皮膚の皮膚透過性を確認したところ、アクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が健常皮膚に対する損傷皮膚の皮膚透過性への影響度合いが高かった。更にツロブテロール製剤で皮膚追従性試験を行ったところ、ゴム系基剤に比べアクリル系基剤の製剤の方が孔深さが有意に高かった。この事から皮膚追従性はアクリル系基剤の方が高い事が判明した。

## 考察

アクリル系剤では極性官能基（アミド基、OH 基、COOH 基）が薬物の極性基（アミド基、OH 基、COOH 基）と相互作用を示す事が知られている。本稿においてもアクリル系基剤と薬物が相互作用を示し、皮膚透過性に影響を与えた為、温度や皮膚の状態への皮膚透過性への影響度合いはアクリル系基剤の方が少ないと考察した。

また、追従性試験を行ったところゴム系基剤よりもアクリル系基剤の方が凹凸面への追従性が低く、しわや間接部などの皮膚の凹凸が高い場所に接着する場合にその薬物吸収性が懸念された。ツロブテロール製剤で皮膚透過性を確認したところ、ゴム系基はアクリル系基剤よりも皮膚透過性が低く薬物吸収性が懸念された。我々はゴム系基剤よりもアクリル系基剤の方が基剤ポリマーの Tg および弾性率が低い為、皮膚により追従したものと考察した。

## 結論

アクリル系基剤を用いた製剤およびゴム系基剤を用いた製剤の皮膚透過性試験結果から

アクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が環境温度や皮膚損傷度合いの影響を受けやすいことが考えられた。また、ツロブテロールテープ製剤の追従性試験結果からアクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも追従性が高く、皮膚と製剤間の接触面積はアクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも高いことが考えられた。

更に皮膚透過性試験、追従性試験の結果からゴム系基剤では両製剤間の違いから薬物の吸収性に影響を及ぼす事が懸念された。これらの事から臨床において基剤の異なる製剤を使用する際には皮膚のしわや皮膚の動き易い部分に製剤を貼付する際には注意が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

経皮吸収型製剤（貼付剤）は経口剤よりも薬物吸収が穏やかで、投薬を任意に中断できる等の利点を有している。しかし近年、フェンタニル貼付剤を使用した患者が患部を温めた為に過剰に薬物を吸収してしまい、死亡したとの複数の事例報告が FDA になされ、問題視されている。貼付剤に使用される基剤はゴム系基剤、アクリル系基剤が主流であるが、アクリル系基剤はコポリマーに OH 基や COOH 基などの極性基を持っているのに対し、ゴム系基剤には極性基がない等の特徴がある。これらの基剤の異なる製剤の薬物皮膚透過性は薬物と基剤との相互作用に大きく影響されることが考えられる。加えて、皮膚表面温度や損傷度合いの違いにより薬物の皮膚透過性が異なることが実験的に知られているにも関わらず、市販品での基剤の違いによる皮膚透過性への影響を報告した例は殆どなく、上記のような事故を未然に防ぐと云う意味においても重要である。

この問題を解決するための情報を提供すべく、本研究では基剤の異なる製剤の皮膚透過性および皮膚追従性（皮膚の凹凸への製剤の応答）が、貼付皮膚のおかれた環境によってどのような影響を受けるか解析した。基剤としては OH 基やアミド基の様な極性基をもつアクリル系と極性基をもたないゴム系基剤を用い、また市販されている貼付剤で過剰吸収・過剰投与で重篤な症状がでる可能性があり、異なる極性基をもつフェンタニル、ツロブテロール、リドカインをモデル薬物として選定し、皮膚透過性を詳細に比較した。すなわち、32℃、37℃および 40℃の異なる測定温度で両製剤の *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験を行い、皮膚透過速度を比較した。また、皮膚透過速度  $K$ 、分配係数  $P$ 、拡散係数  $D$  の対数を温度の逆数に対して入力し、近似曲線の傾きから各因子の温度への影響をアレニウスプロットにて比較した。更に、両基剤の複素粘度  $\eta$  の温度へ影響をアンドレードプロットで確認した。また損傷皮膚をテーストリッピングで作製し、健常皮膚との皮膚透過性の違いを比較した。更に両基剤の皮膚追従性の差が皮膚透過性に影響を及ぼすと考え、皮膚追従性試験の物理的な代替方法として両基剤を孔深さ測定試験、接触角測定を行うと共に、実際の皮膚と製剤との付着性を経時での剥離力変化率測定試験で比較し、実際の皮膚追従性を比較した。

その結果、フェンタニル（第2章）、ツロブテロール（第3章）貼付剤において、両薬物の皮膚透過性はいずれにおいてもアクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が貼付時の温度や皮膚の損傷度合の影響を受けやすいことが示唆された。一方、リドカイン貼付剤ではアクリル系基剤とゴム系基剤の差はわずかであったものの、フェンタニルやツロブテロールと同様にゴム系基剤の方が貼付環境の影響を受け易かった。また、基剤-薬物間相互作用についてアクリル系基剤どうしでアレニウスプロットの傾きを指標として薬物間比較を行うと、ツロブテロール製剤が皮膚透過性に対する温度の影響を最も受けにくい事が分かった。（第4章）

基剤の違いが皮膚追従性に影響をおぼすかを主にツロブテロール貼付剤を用いて検証した。その結果、ゴム系基剤よりもアクリル系基剤の方が孔深く、接触角が低く、経時での剥離力変化が少ないことから、凹凸への馴染みやすさや柔軟性、濡れ性、製剤と皮膚との付着性がよいことが示唆された。以上により、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも皮膚追従性が高い事が考えられた。これらのことからアクリル系基剤はゴム系基剤よりも製剤と皮膚との接触面積が高く、皮膚透過性も高い事が考えられた。（第3章）拡散係数や分配係数、アンドレードプロット等の物理化学的パラメーターが得られておらず、今後の検討課題である。（第5章）

以上の結果から、貼付剤において極性基のある薬物は極性基のあるアクリル系基剤との相互作用により薬物放出性が制御されるが、ゴム系基剤では薬物と基剤との相互作用がない為、薬物放出が制御されにくいこと等が明らかになった。更に、それらの結果として、アクリル系基剤はゴム系基剤と比較して温度や皮膚の損傷等の貼付皮膚環境/状態の影響を受けにくく、安定した薬物の皮膚透過性が保たれるのではないかと考えられ、経皮吸収型製剤としての利点をより確実に期待できる基剤であることを示している。

以上の結果は、冒頭に述べた貼付製剤による死亡事故等を未然に防ぐ上での重要な基礎的知見を提供しているばかりでなく、上記の薬物等の送達システムを考えてゆく上においても有用な情報になると考えられ、博士論文としての価値を含んでいるものと認められる。