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

瀧澤　雄一

「要約」

課題の設定

現在、様々な基剤の貼付剤が市販されている。貼付剤は支持体、基剤、ライナーの 3 層からなり、基剤にはシリコーン系基剤、ゴム系基剤、アクリル系基剤が主に用いられている。これら基剤の特徴を分類分けすると、ヒドロキシ基やカルボキシル基等の極性基をもつアクリル系基剤と極性基をもたないシリコーン系基剤、ゴム系基剤に分けることができる。一方で、基剤の違いによって基剤からの薬物放出性や薬物の皮膚透過性に差が生じることが実験的に知られており、また、皮膚表面温度や損傷度合の違いによって薬物の皮膚透過性が異なることも知られている。基剤の特徴とこれら実験から得られている知見を勘案すると、基剤の異なる製剤の薬物放出性や薬物皮膚透過性に、薬物と基剤との相互作用が影響することが示唆される。

市販されている後発品製剤は、先発品との生物学的同等性を以て同等性（有効性、血中濃度）が担保されている。しかし、先発品と後発品で基剤が異なるものがあり、薬物と基剤との相互作用が異なる可能性が考えられる。また、効能効果が同じで切り替えることができる場合でも、薬物－基剤間の相互作用が製剤間の血中濃度推移の違いに影響を与えていることが考えられる。加えて、薬物や基剤が異なる製剤間で、貼付時の皮膚表面温度や皮膚状態が薬物の皮膚透過性に及ぼす影響について比較した報告はない。

本研究では、市販されている経皮吸収型製剤のうち、薬物および基剤の両者が極性基をもつアクリル系基剤製剤、基剤中に極性基をもたないゴム系基剤製剤を用い、薬物および基剤の物理化学的特性が皮膚透過性及び皮膚追従性に及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

本研究を行うにあたり、薬物－基剤間相互作用が皮膚透過性に及ぼす影響について2つの仮説を立てた。すなわち、一つは、薬物および基剤の両者が極性基をもつ製剤において、基剤中の薬物－基剤間相互作用によって皮膚表面温度や皮膚の状態が薬物の皮膚透過性に及ぼす影響を顕在化させにくくする一方で、基剤中に極性基をもたない製剤においては薬物－基剤間相互作用が存在しないため皮膚表面温度や皮膚の損傷が薬物の皮膚透過性に影響を及ぼしやすくなるという仮説である。

また、もう一つの仮説は、基剤の物理化学的特性の違いが皮膚追従性（皮膚と製剤との接触面積の変化のしにくさ）に影響を及ぼし、そのことが皮膚透過性に影響を及ぼすという仮説である。

両仮説に基づき研究を行い、知見を得ることで実際の臨床の場においてどのような製剤に注意し、どのような貼付環境に留意しなければいけないのかを明らかにする。

方法

市販のフェンタニル経皮吸収型製剤およびツロブテロール経皮吸収型製剤、リドカイン経皮吸

収型製剤を用いて比較検討を行った。

フェンタニル経皮吸収型製剤では基剤中に極性基をもつアクリル系基剤製剤のワンデュロ®パッチと基剤中に極性基をもたないゴム系基剤製剤のフェントス®テープを用いて比較を行った。32℃、37℃および 40℃の異なる測定温度で両製剤の *in vitro* ヘアレスラット皮膚透過性試験を行い最大薬物透過速度 $F_{\max}$ を比較した。また、$F_{\max}$ の速度、分配係数 D、拡散係数 P の対数を、それぞれ温度の逆数に対してプロットし、両製剤のフェンタニルの皮膚透過速度の近似曲線の傾きから温度の皮膚透過速度への影響を比較した。さらに、損傷皮膚をテープ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。また、異なる基剤における皮膚追従性の違いが皮膚透過性に影響を及ぼすという仮定に基づき、両製剤の凹凸への馴染みやすさを皮膚追従性試験の一環として、孔深さ測定試験で比較した。

ツロブテロール経皮吸収型製剤では、アクリル系基剤製剤であるツロブテロールテープ「NP」とゴム系基剤製剤であるツロブテロールテープ「サワイ」を用いて比較を行った。比較検討項目としては、前述のフェンタニル経皮吸収型製剤の場合と同様、32℃、37℃および 40℃の異なる測定温度での *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験から得られる最大薬物透過速度 F_{max} によって皮膚透過性を比較するとともに、$F_{\max}$ の速度、分配係　D、拡散係数 P の対数を、それぞれ温度の逆数に対してプロットした皮膚透過速度の近似曲線の傾きから、温度の皮膚透過速度への影響を比較した。また、アンドレ—ドプロット解析にて複素粘度 Ln　η を温度の逆数に対してプロットし、両製剤の近似曲線の傾きから基剤の粘度および粒子径因子の影響を確認した。損傷皮膚と健常皮膚との皮膚透過性の違いも比較した。また、皮膚追従性についても、両製剤の研磨紙の凹凸への馴染みやすさを孔深さ測定して比較した。さらに、製剤表面の濡れ性および経時での剥離力変化率測定を行い、両製剤の皮膚追従性を評価した。

市販のリドカイン経皮吸収型製剤でも、基剤の異なる後発品どうしを用いて、同様の検証を行なった。アクリル系基剤製剤であるリドカインテープ「NP」とゴム系基剤製剤であるリドカインテープ「YP」を用いた。リドカインテープ「NP」は、薬物、基剤の両者にアミド基が存在する。仮説に基づくと、アクリル系基剤では薬物-基剤間相互作用が皮膚透過性に影響を及ぼすと考えられる。そこで、32℃、37℃および 40℃の異なる測定温度での *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験を行い、最大薬物透過速度 $F_{\max}$ を比較した。加えて、$F_{\max}$ の速度の対数、分配係数 Ln D、拡散係数 Ln P を温度の逆数に対してプロットし、両製剤のリドカインの皮膚透過速度の近似曲線の傾きから温度の皮膚透過速度への影響を比較した。

結果

フェンタニル経皮吸収型製剤では、貼付部位の皮膚温度が通常使用する範囲内において両製剤間で皮膚透過性に違いは認められなかったが、両製剤ともに、貼付部位の皮膚温度が通常適用する温度範囲外である場合に皮膚透過性が変化することが分かった。その影響の度合いを比較すると、ゴム系基剤製剤であるフェントス®テープにおいて、アクリル系基剤製剤であるワンデュロ®パッチよりもアレニウスプロットの近似曲線の傾きが峻しかったことからフェントス®テープ（ゴム系基

剤製剤）の方が温度の影響をより受け易い傾向があることが明らかとなった。また、健常皮膚および損傷皮膚における最大薬物透過速度 F_{max} を比較したところ、両製剤ともに健常皮膚よりも損傷皮膚において F_{max} が有意に高くなった。さらに、両製剤について健常皮膚と損傷皮膚における薬物の F_{max} の変化量についても比較したところ、フェントス®テープ（ゴム系基剤製剤）の方がワンデュロ®パッチ（アクリル系基剤製剤）よりも大きかった。

また、皮膚追従性試験の1つとして凹凸への馴染みやすさを確認するため孔深さ測定試験を実施した。ワンデュロ®パッチ（アクリル系基剤製剤）の方がフェントス®テープ（ゴム系基剤製剤）より孔深さが深く、凹凸へ馴染みやすいことが推察された。

ツロブテロール経皮吸収型製剤においても、フェンタニル経皮吸収型製剤と同様、ツロブテロールテープ「サワイ」（ゴム系基剤製剤）の方が、ツロブテロールテープ「NP」（アクリル系基剤製剤）よりもアレニウスプロットの近似曲線の傾きが峻しかったことから温度による影響を受けやすいことが明らかとなった。また、健常皮膚および損傷皮膚における F_{max} を比較した結果では、両製剤ともに健常皮膚よりも損傷皮膚において薬物の F_{max} が有意に高くなり、F_{max} の変化量はツロブテロールテープ「サワイ」（ゴム系基剤製剤）の方が、ツロブテロールテープ「NP」（アクリル系基剤製剤）よりも大きかった。すなわち、当該比較においてもフェンタニル経皮吸収型製剤と同様の結果が得られた。孔深さ測定を指標とした皮膚追従性についてもフェンタニル経皮吸収型製剤におけるゴム系基剤とアクリル系基剤の比較と同様の結果となった。ツロブテロール経皮吸収型製剤については、さらに皮膚追従性の評価として、製剤の濡れ性試験および経時での剥離力変化率測定も行った。濡れ性試験における両製剤の比較では、ツロブテロールテープ「NP」（アクリル系基剤製剤）の方がツロブテロールテープ「サワイ」（ゴム系基剤製剤）より水と粘着層表面との接触角が低く、濡れ性が高い結果となった。実際にヒトに貼った場合の経時での剥離力変化で皮膚への馴染みの評価を行なった。その結果、アクリル系基剤製剤はゴム系基剤製剤よりも経時での剥離力変化率が低く、皮膚への馴染みが高いことが示された。

リドカイン経皮吸収型製剤では両製剤ともに温度の影響を受けたが、ゴム系基剤製剤であるリドカインテープ「YP」の方が、アクリル系基剤製剤であるリドカインテープ「NP」よりもアレニウスプロットの近似曲線の傾きが峻しかったことからリドカインテープ「YP」（ゴム系基剤製剤）の方がリドカインテープ「NP」（アクリル系基剤製剤）よりも温度の影響をより受け易い傾向であり、フェンタニル経皮吸収型製剤、ツロブテロール経皮吸収型製剤と同様の結果となった。

考察

本研究では分子内に極性基を有する3種の薬物、フェンタニル、ツロブテロール、リドカインの市販製剤について、それぞれアクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤を用いて温度や皮膚の状態の変化が皮膚透過性や皮膚追従性に及ぼす影響について調べた。皮膚温度の影響については、いずれの薬物においてもゴム系基剤製剤の方が、アクリル系基剤製剤に比べて皮膚透過性における皮膚表面温度の影響を受けやすい結果となった。これは、アクリル系基剤中には極性基が存在し、極性基をもつ薬物と相互作用することから薬物皮膚透過性に対する温度の影響を受けにく

かったものと考えられる。一方で、ゴム系基剤中には極性基が存在しないため、薬物－基剤間相互作用を生じず、結果として皮膚表面温度の変化が薬物皮膚透過性に影響を与えたものと考えられる。

薬物－基剤間相互作用について、アクリル基剤製剤どうしでアレニウスプロットの近似曲線の傾きを指標として薬物間比較をすると、ツロブテロール製剤が薬物皮膚透過性に対する温度の影響を最も受けにくいことが分かった。ツロブテロールは3種薬物の中で唯一、分子内に高い極性をもつヒドロキシ基を有し、基剤中の極性基との相互作用が最も強かったことから薬物皮膚透過性における温度の影響を受けにくかったものと考えられる。また、フェンタニルアクリル系基剤製剤とリドカインアクリル系基剤製剤の比較では、フェンタニル製剤の方が温度の影響を受けにくかった。フェンタニル及びリドカインはいずれも分子内にアミド基と3級アミノ基をもち、薬物の極性基としては同じであるが、フェンタニルアクリル系基剤製剤の基剤中にはヒドロキシ基の極性基が存在する。一方で、リドカインアクリル系基剤製剤の基剤中にはアミド基しか存在しないことから、フェンタニルアクリル系基剤製剤の方が強い薬物－基剤間相互作用をもっていたため温度変化の薬物皮膚透過性への影響を受けやすかったものと考えられる。

3種薬物間、基剤間の比較から、薬物－基剤間の相互作用が薬物の皮膚透過性に影響を与えており、その相互作用の強さは薬物および基剤の両者の極性基が影響していることが示唆された。

健常皮膚と損傷皮膚における薬物皮膚透過性について、アクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤を比較したところ、いずれの場合においてもアクリル系基剤製剤の方が皮膚の状態による薬物皮膚透過性への影響を受けにくかった。このことは温度による影響と同様の結果であり、薬物-基剤間相互作用が皮膚の状態に対しても薬物皮膚透過性に影響を与えることが示唆されるものの、拡散係数や分配係数など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。

フェンタニル製剤およびツロブテロール製剤で基剤の違いが皮膚追従性に及ぼす影響について比較した。アクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤について、製剤の濡れ性や皮膚への肌なじみを指標として皮膚追従性を比較した結果、いずれの薬物においてもアクリル系基剤製剤の方がゴム系基剤製剤よりも皮膚追従性に優れていることが明らかとなった。このことは、アクリル系基剤製剤の方がゴム系基剤製剤に比べて安定した有効面積が得られることを示しており、アクリル系基剤製剤の方がゴム系基剤製剤に比べて温度による薬物皮膚透過性への影響を受けにくかった一因であると考えた。

以上の結果から、薬物－基剤間相互作用及び基剤による皮膚追従性の差異が温度や皮膚状態の差異による薬物皮膚透過性に影響を与えることが示唆された。

結論

本研究の結果、貼付温度や皮膚の状態の影響は、ゴム系基剤製剤の方がアクリル系基剤製剤よりも受けやすい特徴が明らかとなった。臨床現場では、貼付剤のこうした特徴が理解されないまま用いられることが多く、注意が必要である。

経皮吸収型製剤設計においても、薬物の特性や経皮吸収性の目標に応じた基剤選択をする必

要があることも本研究から示唆された。