

氏名	かわむらなおひさ 川村尚久
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	論農博第2509号
学位授与の日付	平成16年1月23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	Preparation and Biological Evaluation of Transdermal Topical Delivery Patches Containing Ketoprofen (ケトプロフェン含有経皮吸収製剤の作製と生物学的評価)

論文調査委員 (主査) 教授 宮本 元 教授 廣岡博之 教授 矢野秀雄

論文内容の要旨

生体内への薬物投与方法の一つである経皮投与は、注射、経口及び経粘膜投与に比較して、患者の苦痛が少ないこと、肝臓での初回通過効果を回避できること、一定の血中濃度を長時間維持することなど数多くの利点があるため、有用な薬物の投与経路と考えられる。また、経皮投与製剤(経皮吸収製剤)を代表する非ステロイド抗炎症薬含有貼付剤の剤形は、水を含むパップ剤と非水系のテープ剤に大別される。この中で、ケトプロフェン含有パップ剤(ケトプロフェンパップ剤)及びテープ剤(ケトプロフェンテープ剤)の2種類の剤形の売上額は、市場の50%以上を占有している。

このように、ケトプロフェン貼付剤は医療現場での使用頻度が高い製剤であるが、剤形の違いが有効性や安全性に及ぼす影響に関して、直接比較した試験成績は報告されていない。本研究では、主に実験動物を用い、一部はヒトを対象として、はじめにケトプロフェンの皮膚透過性を調べ、次いでケトプロフェンパップ剤とケトプロフェンテープ剤の各特性を把握し、最後に剤形間の比較検討を行い、その結果は以下のように要約される。

第一章では、緒言としてケトプロフェンの薬理学的作用機序、並びに経皮吸収製剤に関して解説し、本研究の目的を記述している。

第二章では、マウス摘出皮膚を用いた非ステロイド抗炎症薬(ケトプロフェン、インドメタシン及びピロキシカム)の皮膚透過性の比較より、ケトプロフェンの皮膚透過性が最も高い値を示したことから、ケトプロフェンが経皮吸収製剤に適した薬物であることを明らかにしている。

また、ラット摘出皮膚を用いたケトプロフェンの経皮吸収促進剤の検討では、炭素数が10~12の脂肪酸、脂肪酸エステル及びアルコール、並びにl-メントールで高い促進効果が得られることを証明している。l-メントールによる冷却感は患者に好まれることから、ケトプロフェン貼付剤の経皮吸収促進剤として、l-メントールが最適であると考えられた。

第三章では、原子間力顕微鏡を用いたケトプロフェンパップ剤の表面構造の観察より、ケトプロフェンパップ剤がマイクロドメインから成る階層構造を持つことを明らかにしている。また、共焦点レーザー走査顕微鏡を用いたケトプロフェンの存在様式の観察では、ケトプロフェンパップ剤中でケトプロフェンがポリオキシエチレントリオレイン酸ソルビタンによって、ミセルを形成することで溶解していることを明らかにしている。これら表面構造やケトプロフェンの存在様式の検討は、皮膚への貼着力、薬物の放出性、皮膚透過性、安定性などの改良に応用されることが期待される。

また、慢性関節リウマチの代表的モデルであるラットにおけるコラーゲン誘導関節炎に対して、ケトプロフェンパップ剤は高い治療効果を示し、臨床の場での慢性関節リウマチに対する効果が示唆された。

第四章では、ケトプロフェンテープ剤に配合する可塑剤種によってその可塑化作用は異なり、ケトプロフェンテープ剤の粘弾性が変化することを明らかにしている。また、ヒトにおけるケトプロフェンテープ剤の皮膚薬物動態では、貼付部位の角質層中のケトプロフェンは、隣接する未貼付部位に水平拡散することはなく、加えて貼付部位の角質層中ケトプロフェン量が、貼付後8時間までは比較的速やかに上昇することを明らかにしている。

第五章では、ケトプロフェンパップ剤及びケトプロフェンテープ剤について、安全性の面から皮膚刺激性を評価した。その結果、ヒトでの貼付剤除去時のケトプロフェンテープ剤の剥離強度及び角質剥離量は、共にケトプロフェンパップ剤よりも高値を示し、ケトプロフェンテープ剤の物理的皮膚刺激は、ケトプロフェンパップ剤よりも強いと考えられた。

また、ラット及びヒト摘出皮膚を用いた *in vitro* でのケトプロフェンの皮膚透過性では、ケトプロフェンテープ剤はケトプロフェンパップ剤よりも高値を示したが、*in vivo* でのラットを用いた薬理効果及び薬物の組織移行性では剤形間に大きな差は認められなかった。これは、経皮投与されたケトプロフェンの全身血流を介した標的組織への分配の関与を示唆している。これらの成績から、ケトプロフェン貼付剤の有効性において、剤形間に大きな差はなく、安全性ではケトプロフェンパップ剤がより安全な剤形であると考えられた。

第六章では、ケトプロフェンの皮膚透過性、ケトプロフェン貼付剤の各剤形の特徴、剤形間の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響について、総合的な考察と結論を記述している。

論文審査の結果の要旨

現在、種々の関節炎治療のために、非ステロイド抗炎症薬含有貼付剤が使用されているが、その貼付剤の剤形（パップ剤とテープ剤）の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響について、直接比較検討した試験成績は報告されていない。

本論文は、非ステロイド抗炎症薬含有貼付剤の代表的薬物であるケトプロフェンを取りあげ、主に実験動物を用い、一部はヒトを対象とした試験により、ケトプロフェンの皮膚透過性、ケトプロフェン貼付剤の各剤形の特徴、並びにケトプロフェン貼付剤の剤形間の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響に関する一連の研究をまとめたものである。評価できる主な成果は以下のとおりである。

1. 貼付剤の表面構造や薬物の存在形態に関して、原子間力顕微鏡及び共焦点レーザー走査顕微鏡を使用することにより、ケトプロフェン含有パップ剤（ケトプロフェンパップ剤）の表面構造がミクロドメインによる階層構造に成っていること、並びにケトプロフェンがミセルを形成することでケトプロフェンパップ剤中に溶解していることを明らかにしている。これらの成績が、ケトプロフェンパップ剤からのケトプロフェンの放出や皮膚への吸収に関する研究に応用されることが期待できる。

2. ケトプロフェンパップ剤は変形性関節症など様々な関節炎に対する適応症を取得しているが、慢性関節リウマチに対する適応症はまだ認可されていない。本研究において、ケトプロフェンパップ剤が慢性関節リウマチの代表的実験モデルであるラットコラーゲン誘導関節炎に対して、病理組織学的所見から優れた治療効果を示すことを明らかにしている。これらの成績から、慢性関節リウマチに対する適応症の取得が期待される。

3. ケトプロフェンパップ剤とケトプロフェン含有テープ剤（ケトプロフェンテープ剤）の副作用として、発生頻度の高い皮膚刺激性を安全性の指標としたヒトでの試験では、貼付剤除去時に剥離された角質層を色素染色によって定量化することにより、ケトプロフェンパップ剤による角質剥離量はケトプロフェンテープ剤よりも少ないことが判明し、ケトプロフェンパップ剤の物理的皮膚刺激がケトプロフェンテープ剤よりも弱いことを明らかにしている。

4. ラット及びヒト摘出皮膚を用いた *in vitro* 試験より、ケトプロフェンパップ剤の皮膚透過性がケトプロフェンテープ剤よりも低いことを示した。経皮投与されたケトプロフェンの全身血流による影響を考慮し、ラットを用いた *in vivo* での試験における治療効果、並びにケトプロフェンの組織移行性において、剤形間に差がないことを明らかにしている。

以上のように、本論文は、ケトプロフェンの皮膚透過性、並びに医療現場にて使用頻度の高いケトプロフェン貼付剤について、各剤形の特徴、及び剤形間の違いによるケトプロフェン貼付剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を、主に実験動物を用い、一部はヒトを対象として明らかにしたものであり、実験動物学及び生物薬剤学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成15年11月20日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。