ツロブテロール経皮吸収型製剤の設計と 気管支喘息の時間治療

山崎昌弘

アボットジャパン株式会社 生産本部 〒911-8555 福井県勝山市猪野口37-2-1

Development of Transdermal Drug Delivery System of Tulobuterol for Asthma Treatment Based on Chronotherapy

Masahiro Yamazaki

Abbott Japan Co., Ltd. Plant Operations, 37-2-1, Inokuchi, Katsuyama, Fukui 911-8555, Japan

It is well known that vulnerable period exists in the manifestation of asthma with maximum incidence of asthma attacks in early morning at around 4 a.m. due to morning dip in circadian rhythm. Oral dosage forms of β_2 -adrenergic agonists have been widely used to treat asthma patients. But they cannot cover the time of morning dip, and side effects such as palpitation and tremor caused by excessive serum levels around Tmax limit their usefulness. Chronotherapy for asthma treatment based on circadian rhythm was considered that it would be more efficient and had a lower frequency of side effects. Accordingly we developed a novel transdermal drug delivery system of the β_2 -agonist tulobuterol adapted to the circadian rhythm. The system is designed to administer the appropriate dose of drug at the optimal time by transdermal delivery system with Crystal Reservoir System. The superiority of the transdermal formulation of tulobuterol over the current therapy using oral formulations of β_2 -stimulants was indicated by its excellent pharmacokinetic profile, and confirmed by the results of clinical trials. This formulation is the worldwide first transdermal chrono-delivery system for asthma treatment, and is expected to provide more effective and safe treatment of asthma and related diseases not only in adults, but also especially in children.

Key words : tulobuterol / chronotherapy / transdermal drug delivery system / β_2 -adrenergic agonists / asthma

1. はじめに

近年、大気汚染、気密化された建物の増加、食生活の変化など、アレルギーの要因となる環境の激変により、喘息患者数は増加の一途をたどっている。厚生労働省の調査¹⁾によれば、1987年の喘息患者数は76万人であったが、1996年には115万人と50%の増加を示し、さらにその後も増え続け

ており、現在ではすでに150万人に達していると推定される。また、喘息患者は小児から高齢者まで幅広い年齢層にわたっており、約半数の患者が小児であることから治療には成人、小児両方に目を向けた、使用性のよいコンプライアンスを考慮した投与剤形が必要とされている。

一方、喘息発作を含め、いくつかの疾病の症状発現には特定の時間帯があることが知られてお

Fig. 1 Ideal time profiles of serum concentration.

り、一般に「魔の時間帯」と呼ばれている。気管支喘息の魔の時間帯は早朝4時ごろで、実際、喘息患者の発作回数の調査結果からも早朝に発作発現が集中していることが明らかになっている²⁾。喘息患者の発作が早朝に集中する理由は次のとおり、説明できる。一般に呼吸機能はサーカディアンリズムにより、早朝時に最も機能が低下することが知られているが、喘息患者では、神経系の支配の変化、ホルモン分泌、気道過敏、炎症悪化等により、健常人に対し、早朝の呼吸機能低下³⁻⁵⁾が著しく (morning dip)、これが引き金となり喘息発作が誘発されることが多い。発作のみならず、その恐怖から安眠できず、患者及び介護者の大きな負担となっており、QOL (Quality of Life) の改善が望まれていた。

我々は喘息患者のQOL改善を目指し、気管支拡張薬として喘息治療に広く使用されている β_2 受容体刺激薬を用いて時間薬物治療の概念を取り込んだ経皮吸収型製剤の開発を試みた。なお、本薬は確実な気管支拡張効果が得られる反面、過度の血中濃度の上昇による動悸・振せん副作用があり、その改善が望まれていた。以下、我々が開発した β_2 受容体刺激薬ツロブテロールの経皮吸収型製剤の設計思想と時間薬物治療について紹介する。

2. 開発コンセプト

我々は喘息患者のQOL改善として次の四つの

項目を満足することを製剤設計のコンセプトとした。1. モーニングディップの抑制 2. 作用の持続 (血中濃度の維持) 3. 副作用の軽減 4. 使用性・コンプライアンスの向上。

我々は1～4の問題は薬物濃度を最適な時間に最適な濃度にコントロールするドラッグデリバリーシステム (DDS) により解決できると考えた。即ち、DDSを時間薬物治療「Chronotherapy」に適用することを考えた。呼吸機能のサーカディアンリズムに基づき最も機能の低下するとき—早朝に—最も薬物血中濃度が高くなるようにすることで薬物の効果を最大に引き出し、更に、薬物濃度を治療域に収めることで不必要な血中濃度の上昇がないため従来の経口剤に認められた副作用を軽減できる (Fig. 1)。このような時間薬物治療学的アプローチを可能にするとともに、経口、吸入投与が困難な小児や高齢者まで幅広く適用可能な剤形として経皮吸収型製剤を開発することとした (Fig. 2)。

3. 経皮吸収型製剤

経皮吸収型製剤は適用面積を考えると他の限られた臓器・組織投与に比べ極めて広いものであり、リーズナブルな投与経路といえる。一方、皮膚は身体の最外層を形成するもので、そのバリアー性の点からは投与経路として不向きとも考えられる。事実、経皮吸収型製剤の認識は普及しているが、医療に供されている医薬品数は限られており、依然皮膚バリアー能をいかに突破するかが最も重要な問題となっていると考えられる。

経皮吸収型製剤の利点として皮膚組織を通過して吸収されることから速効性を必要とする薬剤には向かないが、放出速度をコントロールした製剤化が可能である。従って、投与回数は少なくなり、単に皮膚に貼付するだけの比較的簡単な投与方法であることから、経口投与、吸入投与できないような患者にも投薬可能になる。更に、皮膚に貼付することから、投薬の確認、中断が容易で、経口剤と異なり、食事の影響、消化管への副作用、初回通過効果は回避される。一方で限界もあり、特

Fig. 2 Design concept.

Matrix type

Fig. 3 Types of transdermal delivery devices.

に、利用可能な薬物が限定されるといった極めて重大な問題がある。すなわち、現在のところ、低分子量で、脂溶性が高く、少量で薬効を発揮できる薬物のみ経皮吸収型製剤として適用が可能である。また、生体側の因子として、皮膚の個体差・部位差があり、吸収量に違いが生じることがある。また、経皮吸収型製剤は薬物を皮膚表面に長時間保持する必要があることから、これに伴う皮膚刺激性を有する場合がある。

最初の全身作用を目的とした経皮吸収型製剤であるスコポラミンパッチが市販されてからすでに20年以上になるが、成功した薬物数は極めて少ない。経皮吸収型製剤の開発には皮膚バリアー能突破、皮膚刺激性回避を含めいくつかの障壁があり、それがなかなかクリアできないと考えられる。

更に開発コンセプトはその製剤の必要性となり、市場ニーズを把握し、患者へのメリットをどのように与えるかが重要な要素となる。ニーズあ

Fig. 4 Chemical structures of β_2 -agonists.Table 1 Physicochemical properties of β_2 -agonists.

Compound	Partition *1 coefficient	Stability*2 (%)	Melting point*3 (°C)
Tulobuterol	1.03	99.0 *4	91.6
Salbutamol	0.018	82.4	157.9
Procaterol	0.201	47.0 *5	137.9
Fenoterol	0.646	86.3	102.3

*1:1-octanol/water, 32°C, *2:1mg/mL solution, 50°C, 7days

*3:DSC, *4:not detected of degradation product, *5:in suspension

るいはメリットとは他の投与剤形との差別化をどのように行うのかということになり、経皮吸収型製剤のもつ利点を最大に生かす必要がある。我々の開発コンセプト (Fig. 2) はこれらを十分考慮したものと考えている。

経皮吸収型製剤は大別して粘着剤に薬物を含有するマトリックスタイプ (drug in adhesive型) と薬物貯留層を持つリザーバータイプに分けられる (Fig. 3)。

4. β_2 受容体刺激薬の特性

第1世代の β 受容体刺激薬はCOMTやMAOにより代謝され作用時間が短かった。さらにレセプタ

ー選択性の点から副作用の発生が多く問題であった。第2世代、第3世代の β_2 受容体刺激薬はNおよび芳香環に各種置換基が導入され、作用時間の持続と副作用の軽減が図られた。しかしながら多くの精力的な研究にもかかわらず、サーカディアンリズムに基づいた薬物治療濃度の維持は難しく、副作用の軽減も十分ではなかった。これらの β_2 受容体刺激薬 (Fig. 4) について経皮投与の可能性を溶解性、融点、分配係数、安定性の点から評価した。結果をTable 1に示す。フェノール性水酸基の存在は薬物の脂溶性を減少させ、塩基状態での安定性を低下させた。薬物の融点とヒト皮膚透過速度の関係についてのBakerらの報告⁶⁾によると、薬物の融点と皮膚透過速度には良好な相関が

認められ、低融点の薬物ほど大きな皮膚透過速度を示し、経皮吸収型製剤に適している。従って、融点の最も低いツロブテロールは良好な経皮吸収性を示すと考えられた。さらに、経皮吸収は脂質に富む角質層を透過する必要があることから高い脂溶性が望まれる。以上の点からツロブテロールが最も経皮吸収型製剤の薬物として適していると考えられた。

5. 製剤設計

ツロブテロールの製剤設計として、放出制御法が単純であること、薬物の過量放出の可能性が低いこと、用量調節が容易であること、皮膚追従性に優れる等の理由からマトリックスタイプでの製剤化を図った。マトリックスタイプの製剤は、薬物と粘着剤から成る膏体層、膏体を保持する支持体、更に貼付するまで膏体を保護するライナーの3層から成り立っている。そこで、それぞれの素材、組成、厚み等について処方検討を行った。

まず、基本成分である粘着剤として医療用に使用実績のあるゴム系、シリコン系、アクリル系の粘着剤を選びツロブテロール含有製剤を製造し、*in vitro*, *in vivo*放出性を評価した。*in vitro*, *in vivo*ともゴム系粘着剤が良好な放出性を示した。製剤からの放出をより持続的にするために結晶リザーバーシステムを採用した。懸濁型製剤の薬物放出機構を解析するT.Higuchi式により、「7. 放出機構」に示すとおり、粘着剤中に分散されたツロブテロール結晶が薬物貯蔵槽として有効に機能して持続的かつ効率的に薬物が放出されていることを確認した。

つぎに、支持体としても、医療用として実績のある素材について検討した。支持体には、理化学的側面と官能的側面の両方の特性が求められる。まず、ポリエステル、ポリエチレン、エチレン酢酸ビニル共重合体の3種の支持体について、薬物の支持体への移行性を評価した。その結果、ポリエチレン及びエチレン酢酸ビニル共重合体では、明らかな薬物の移行が認められた。一方、ポリエステルでは、薬物の支持体への移行が全く認めら

Fig. 5 Serum concentration-time curves in human.

● : prototype tape (2mg), ○ : tablet (1mg)

れなかった。このことから、支持体素材として薬剤移行性がないポリエステルを選択した。しかしながら、ポリエステルには、伸縮性、柔軟性に欠け、皮膚追従性が乏しいという問題を有している。そこで、ポリエステルフィルムとポリエステル不織布を貼り合わせた複合フィルムを採用することによりこれらの問題を解決した。

以上の検討より、初期製剤として厚み $40\mu\text{m}$ のゴム系粘着剤に10%のツロブテロールを含有する製剤を設計した。

6. 血中濃度推移

初期製剤を用い、健常成人男性を対象として、錠剤との血中濃度推移の比較を行った。その結果、初期製剤は錠剤に比べ、持続性は認められたものの、錠剤の一日投与量と同じにもかかわらず、目標血中濃度の 1ng/mL には到達できなかった (Fig. 5) ことから、更なる製剤の改良が必要であると判断された。製剤改良を行うにあたり、まず、初期製剤の水中放出性と血中濃度推移の相関性について、コンボリユーション/デコンボリユーション法で解析を行った (Fig. 6)。その結果、予測値と実測値はよく一致し、水中放出性から血中濃度が予測できることが確認された。そこで、目標血中濃度に到達するカーブから、望ましい水中放出パターンを予測すると、初期製剤の2倍の放出性

Fig. 6 Convolution and deconvolution method for *in vitro/in vivo* correlation of tulobuterol transdermal formulation.
 ● : observed value of prototype tape, : simulation curve of prototype tape, — : simulation curve of ideal pattern.

Fig. 7 Serum concentration-time curves in human.
 2mg tape ; ● : tulobuterol tape, ▲ : prototype tape.

を示す製剤，すなわち24時間の放出率が約80%となる製剤が適切と考えられた。

製剤の放出性を改善する方法として，我々は，懸濁型マトリックスタイプの特性を生かしながら，その膏体の厚みと面積を変化させることにより放出性が改善できないか検討した．膏体の厚みを初期製剤の40 μ mから，薄くすることにより，放出性は上昇し，膏体厚みを初期製剤の1/2，すなわち20 μ mとした製剤で，目標とする放出性を示

す改良製剤を得ることができた．改良製剤は，目標血中濃度に到達し，更にTmaxは約12時間となり，夜貼付することで，早朝に最高血中濃度に到達するという，我々の開発コンセプトを十分に満足する理想的な結果が得られた (Fig. 7)．

ツロブテロール2mgを含有する経皮吸収型製剤と塩酸ツロブテロール1mgを含有する錠剤を健康人に投与し，血中濃度推移を測定し⁷⁾シミュレーションを行った．結果をFig. 8に示す．経皮投与での Tmax は10時間，経口投与では2時間であった．経皮吸収型製剤のCmax, Cminの比 (Dosage form index) は錠剤に比べて小さく血中濃度の変動が少なかった．経皮吸収型製剤は開発コンセプトを満足する理想的な血中濃度推移を示した．

7. 放出機構

ツロブテロールテープは既に記載したとおり，懸濁型のマトリックスタイプを採用している．我々はこれを「結晶レジボアシステム」と呼んでおり，その放出性を模式的に表わすとFig. 10のとおりである．すなわち，膏体中に，溶解したツロ

Fig. 8 Simulation curves of serum concentrations obtained from tulobuterol tape compared with tablet in human.

Fig. 9 Changes in respiratory function. ● : tulobuterol tape, ○ : placebo tape.

ブテロール分子と均一に分散したツロブテロール結晶が共存している。テープ剤を皮膚に貼付すると、膏体中に溶解しているツロブテロール分子が皮膚へ移行する。減少した膏体中のツロブテロール分子を補うために、結晶から薬物の溶解拡散が起こり、いわば結晶が薬物貯留槽となることで、膏体中の溶解した薬物濃度が一定に長時間保持される。従って、膏体から皮膚への持続的な放出がなされる。この結晶レジボアシステムの採用で、長時間の持続的な放出を膏体厚み $20\mu\text{m}$ という極めて薄い厚さの中で可能とした。

8. Morning dip 抑制効果

臨床薬理試験でのMorning dip抑制効果をFig. 9に示す⁸⁾。呼吸機能FVC (努力性肺活量), $FEV_{1.0}$ (1秒量) は本製剤により明らかに改善され、Morning dipの抑制効果が確認された。本製剤の開発コンセプトとしたChronotherapyの有用性が実証され、これまで経口剤では十分と言えなかった新たな治療が可能となった。

市販経口製剤との比較臨床試験では有効性で有意に優れ、動悸・振せん等の全身性副作用は少な

Fig. 10 Schematic diagram of tulobuterol tape.

いという結果が得られ、本製剤の有用性が実証された⁹⁾。

9. 結 論

β_2 受容体刺激薬ツロブテロールの経皮吸収型製剤ホクナリントープを開発した (Fig. 10)。本製剤は呼吸機能のサーカディアンリズムを考慮し、結晶リザーバーシステムにより必要な時間に必要量の投薬がなされるよう設計されている。その理想的な体内動態は、現在の β_2 受容体刺激薬の経口剤治療に対しより優れた治療効果を達成し、また、臨床試験においてその優位性が確認された。

ホクナリントープは、世界初の経皮吸収による時間治療システムであり、より効果的な喘息治療が期待される。また、成人のみならず小児に対する適用も有し、1日1回投与の簡便性からコンプライアンスの向上が期待される。更に気管支喘息だけでなく、肺気腫、慢性気管支炎といった慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者のQOL向上への貢献も期待されている。

謝 辞

本研究は旧北陸製薬 (株) 及び日東電工 (株)

の多くの研究者の努力の賜物であり、本研究に関与した両社の研究者に感謝致します。また、多大なご支援、ご協力を賜りました多くの先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Patient Survey, Statistics and information department, minister's secretariat, Ministry of Health and Welfare
- 2) Smolensky M H : *Am. J. Med.*, **85** (SIB) 34-46 (1985)
- 3) Takahashi K, Takahashi Y : "Circadian Rhythm" Chugai-igakusha, Tokyo, p.83-84. (1980)
- 4) Turner-Warwick M : *Br. J. Dis. Chest*, **71** 73-86 (1977)
- 5) Barnes P J : *The Practitioner*, **231** 479-481 (1987)
- 6) Baker R : "Controlled Release of Biologically Action Agents", John Wiley & Sons, New York, Chap. 8 (1987)
- 7) Uematsu T, Nakano M, Kosuge K, Kanamaru M, Nakashima M : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **44** 361-364 (1993)
- 8) Sukou M : *J. Clinical Therapeutic Medicines*, **11** 809-818 (1995)
- 9) Miyamoto T, Takishima T, Takahashi T, Nakajima S, Yamakido M, Nakashima M : *J. Clinical Therapeutic Medicines*, **11** 761-782 (1995)

(受付 2003年9月19日 掲載決定 9月30日)