



| | |
|--------------|--|
| Title | 代替フロンを用いたエアゾール剤の製剤設計に関する研究 |
| Author(s) | 村田, 三郎 |
| Citation | 大阪大学, 2012, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/60077 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【1】

| | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| 氏 名 | むら た きぶ ろう |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (薬学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 2 5 5 7 3 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 24 年 6 月 1 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 学 位 論 文 名 | 代替フロンを用いたエアゾール剤の製剤設計に関する研究 |
| 論 文 審 査 委 員 (主査) | 教 授 中川 晋作 |
| 教 授 宇野 公之 教 授 水口 裕之 教 授 橋本 均 (副査) | |

論 文 内 容 の 要 旨

エアゾール剤 (Metered Dose Inhaler; MDI) は、50年代に特定フロン (クロロフルオロカーボン : CFC) を噴射剤として開発された経肺製剤である。MDI は、耐圧容器中に液化したCFC中に、懸濁化剤や共溶媒を用いて薬物を懸濁、或いは、溶解させた製剤であり、噴霧器具であるアクチュエータを用いて噴射すると、内容液のCFCは速やかに蒸発し、主薬成分が小さな粒子となり、呼吸と共に肺に送達される。特に、80年代後半になり、ステロイド剤であるベクロメタゾン、トリアムシノロン等のMDIの有用性および安全性が証明されて以来、吸入ステロイドは、喘息治療の第一選択薬となっている。従来、喘息治療には、経口ステロイド剤が服用されていたが、優れた効果の反面、月面症やリバウンド現象等の重篤な副作用があることから使用が制限されていた。MDI は、患部である肺組織へ直接薬物を送達することで、経口剤の20分の1程度の用量で同等の薬効が得られ、且つ、副作用の原因となる血中濃度を下げることにより著しく副作用を低減することに成功し、内服からの離脱を可能にした。

ところが、CFCが大気層のオゾン層を破壊し、有害な紫外線による様々な弊害を招いていることが明らかになると、1987年には、CFCの使用を2005年までに全廃するとしたモントリオール議定書が締結された。このため、CFCを噴射剤とするMDIについても、代替フロンを用いた製剤開発が急がれた。このような背景のもと、医薬用代替フロンとして、ヒドロキシプロロアルカン (HFA) であるHFA-134aおよびHFA-227が開発された。しかし、HFAは、薬物や添加剤の溶解性、更には、蒸気圧等の物性が、CFCと大きく異なることから、製剤化には困難が予想された。

本研究では、アステラス製薬㈱で喘息治療薬として市販されているストメリンDを題材に、新規MDIの設計を試み、HFAの製剤学的特性（薬物の溶解性・懸濁性・噴射特性）について評価し、HFA製剤の最適化につき考察した。

ストメリンDは、混合CFC (CFC11/ CFC12/CFC114) 中に、気管支拡張剤である硫酸イソプロテノール (IPS, β 刺激薬) および奥化メチルアトロビン (AMB, 抗コリン薬)、消炎鎮痛剤であるデキサメタゾン (ステロイド) が懸濁した製剤である。懸濁型MDIは、適切に効果を発揮する為に、使用前に容器を振り、内容成分を暫くの間、均一に分散させる必要がある。通常、この均一な分散状態を維持する目的で懸濁化剤が添加される。また、製造時に薬物をCFCに懸濁させる際に、予め薬物を分散させる溶媒として分散剤が使用される。HFA中の薬物の懸濁状態には、薬物濃度依存性があり、ストメリンDの場合、目標の濃度を懸濁させるためには、懸濁化剤が必要であった。HFA

には、CFC製剤で使用されていた懸濁化剤や分散剤が溶解しないことから、懸濁化剤のスクリーニングを行った結果、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) に優れた効果があることを見出し、更に、MCTが分散剤となることを見出したことで、HFA处方を設計できた。

HFA製剤の噴霧特性は、空気力学的粒子径分布をカスケードインパクター法で評価した。一般に、吸入した粒子のうち、1~5 μm 程度の粒子径を有する薬物が肺内に到達し、薬効に寄与すると言われている。90年代後半に、ヒトが吸入した際の薬物の肺内分布がガンマシンチグラフィーにより評価され、薬物の粒子径分布との間に相関が認められるようになると、詳細な粒子径分布評価が求められるようになり、本手法が標準化された。この時、5.8 μm 以下に分布する薬物量を微粒子投与量 (Fine particle dose ; FPD) と定義し、吸入効率の指標とした。今回、CFC製剤も評価し、比較を行った。その結果、HFA製剤では、スロート部 (ヒトの口腔内および咽頭部に相当) への沈着量が低減され、CFC製剤よりも高いFPDを示すことが明らかとなった。また、アクチュエータのオリフィス径を小さくすること、及び、開口角度を広くすることにより、スロート部への沈着量を低減し、FPDを向上できる結果が得られた。このようにFPDが向上できる場合、より低い薬物濃度や、より少ない噴霧容量で同じ薬効が期待できるため、薬物濃度を下げる事により、製剤中の懸濁液の安定化を向上させたり、噴霧容量を下げることで、更なるFPDを向上させることも期待でき、HFAがCFCよりも優れた噴射剤になる可能性が示唆された。一方、ストメリンDについては、申請の都合上、CFC製剤と同じ用法用量で、同じFPDとなる必要があったが、アクチュエータの選択により、目的の製剤を設計することも可能であった。

また、HFA製剤の噴霧特性に及ぼす保管の影響について評価したところ、40 °C/75% RHで3ヵ月保管した製剤は、化学的には安定であるものの、FPDが著しく低下する現象を認め、エアゾール中水分の影響が示唆された。そこで、水分を添加した系で、MDIの噴霧特性に及ぼすエアゾール中水分含量の影響を詳細に検討した結果、約300 ppmという極微量の水分が噴霧特性に影響することを明らかにできた。今回は、圧力充填法の採用により製造時に混入する水分を制御し、定量バルブのガスケットの材質選択により保管中の水分透過を制御することで、噴霧特性の安定性を確保できた。

最後に、HFA製剤とCFC製剤のin vivoでの噴霧特性を比較する目的で、生物学的同等性試験を行った。吸入剤はPK試験では比較できず、効力試験による比較を行った。効力は、薬物の粒子径に応じた病変部位への薬物到達量に依存することから、ヒトと肺の構造が類似したサルを用いて評価した。また、一定条件下で薬物粒子を肺内に送達するため、人工呼吸器を装着し、気管カニューレを介して投与した。この時、HFA製剤とCFC製剤に含まれるIPSおよびAMBの効力を、ヒスタミン誘発気道収縮反応およびアセチルコリン誘発気道収縮反応によりそれぞれ評価した。その結果、いずれの薬物においても、同等の抑制率を示し、両製剤が、in vivoで同等の噴霧特性を有すことが示唆された。

以上、本研究により、HFA製剤が、CFC製剤よりも優れた噴霧特性を有すMDIになる可能性を示すことができた。また、HFA製剤の開発に必須となる、懸濁化剤・分散剤として、MCTを見出すことが出来た。更に、HFA製剤の噴霧特性に及ぼす水分の影響を明らかにし、厳密に水分の混入を抑制することで、噴霧特性の安定性を確保できるという有益なデータを得ることができた。これらの知見は、今後、多くの薬剤についてHFAを用いたMDIの開発を可能にすると共に、更なる噴霧特性の改善による吸入治療の最適化に貢献できるものと期待する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エアゾール剤 (Metered Dose Inhaler; MDI) は、耐圧容器中に液化した特定フロン (クロロフルオロカーボン : CFC) 中に、懸濁化剤や共溶媒を用いて薬物を懸濁、或いは、溶解させた経肺製剤であり、噴霧器具であるアクチュエータを用いて噴射すると、内容液のCFCは速やかに蒸発し、主薬成分が小さな粒子となり、呼吸と共に肺に

送達される。しかし、CFCが大気層のオゾン層を破壊し、有害な紫外線による様々な弊害を招いていることが明らかになり、その結果1987年には、CFCの使用を2005年までに全廃するとしたモントリオール議定書が締結された。このため、CFCを噴射剤とするMDIについても、代替フロンを用いた製剤開発が急がれた。このような背景のもと、医薬用代替フロンとして、ヒドロキシフロロアルカン（HFA）であるHFA-134aおよびHFA-227が開発された。しかし、HFAは、薬物や添加剤の溶解性、更には、蒸気圧等の物性が、CFCと大きく異なることから、製剤化には困難が予想された。本研究では、アステラス製薬で喘息治療薬として市販されているストメリンDを題材に、新規MDIの設計を試み、HFAの製剤学的特性（薬物の溶解性・懸濁性、噴射特性）について評価し、以下の結論を得た。

1. 新しい噴射剤であるHFAを用いた懸濁型MDIにおいて、高圧下で液化したHFA中に主薬を均一に懸濁させるためには、CFC製剤で汎用される懸濁化剤では改善できなかったが、新しい添加剤のスクリーニングを行うことにより、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）に懸濁性を改善する効果があることを見出した。
2. MCTに薬物が溶解しない場合は、MCTが、HFA製剤における新たな薬物の分散媒となることを見出した。HFA処方の分散媒としては、CFC処方のときから既知であり、且つ、HFA処方にも使用できたエタノール以外に選択肢がなかったことから、主薬の溶解性に応じた分散剤の選択が可能になった。
3. HFA製剤は、アクチュエータの噴霧口のオリフィス径および開口角を調整することで、CFC製剤に比べ、噴霧特性（微粒子投与量）を大きく改善できることが確認できた。また、アクチュエータの最適化により、CFC製剤と同等の噴霧特性（粒度分布、微粒子投与量）に調整することが可能であった。
4. 懸濁型HFA製剤の噴霧特性に、エアゾール中水分が影響することを見出した。HFA-227処方において安定な噴霧特性を確保するには、エアゾール水分値の上限規格（Critical moisture content、CMC）を設定する必要があり、ストメリンDの場合は320 ppm付近にCMCが存在することを明らかにした。
5. バルブのガスケットの材質に、水分透過性の低いクロロブレンゴムを使用することで、HFA製剤中への水分透過を抑制することができ、ICHガイドラインの長期安定試験条件下（25°C/75% RH）、2年後のエアゾール水分値は210 ppmであった。
6. CFC製剤とHFA製剤を用いた、カニクイザルの薬理試験により、硫酸イソプロテレノールと臭化メチルアトロビンの薬効を比較し、in-vivoにおける製剤の同等性（薬理効果）を確認できた。

本研究成果により、代替フロンであるHFA-134aあるいはHFA-227を噴射剤としたエアゾール剤の開発における、新たな分散媒、および、新たな製法を提供することができた。更に、アクチュエータの設計による噴霧特性の最適化に関する知見を提供することができた。これらの知見は、今後の更なる、エアゾール剤の開発に貢献出来るものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと考える。