

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名：後藤 則夫

学位の種類：博士（薬学）

学位記番号：博（薬）乙第一号

学位授与年月日：平成 29 年 3 月 7 日

審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 林 正弘

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科准教授 岡田裕子

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科講師 高橋成周

論文題目

医薬品の結晶析出抑制並びに皮膚移行性の向上を目指したクリーム剤の製剤設計に関する研究

Formulation design of creams to suppress the crystallization of pharmaceutical products and to improve the accumulation to the skin

【論文内容の要旨】

尿素製剤が角化治療薬として有効であることが明らかにされて以来、尿素は尋常性魚鱗癬、老人性乾皮症、アトピー皮膚、進行性指掌角皮症など様々な皮膚疾患の治療に用いられてきた。尿素外用剤は、尿素が高含量になるほど角質軟化作用が高まる。しかし、より高い治療効果を得る目的で 20%以上の濃度で配合すると、皮膚へ塗布した際に尿素が結晶として析出し薬理効果が低下する。そこで結晶析出防止のために水分含有量を増加する方法、乳酸やグリセリンなどの多価アルコールを添加する方法など多くの処方検討がなされてきた。特に、尿素配合クリーム剤の対象疾患は、冬に発症、憎悪するため、使用される環境下を見据えた製剤設計が必要であった。水溶性の尿素でも 20%以上配合するクリーム剤では、処方上、尿素的溶解性を確保することは難しく、なおかつ尿素的臨床的有効性を発揮させるよう塗布後においても長時間結晶析出しない製剤が求められている。本研究は、保存中ばかりでなく、塗布後においても結晶析出を抑えることのできる尿素 20%配合クリーム剤の処方設計を行い、さらにはその処方の適切性をさまざまな機器分析手法を用いて科学的に解明した。

本論文は、諸言、第 1 章「20%尿素配合クリーム剤からの結晶析出速度と析出物の物性評価」、第 2 章「テープストリッピングと比色定量法を用いた各層中に貯留した尿素的新規評価法」、第 3 章「ラマン分光法を用いた 20%尿素配合クリーム剤からの析出物と析出現象の新規評価法」および総括からなる。

第 1 章では、乳化剤の異なる 2 種類の 20%尿素配合製剤（LEC 製剤：レシチン処方および NS 製剤：非イオン界面活性剤処方）を用いて、塗布後の結晶析出速度と析出状態に違いがあることが明らかとなった。析出速度の異なる製剤から得た析出物の物性を粉末 X 線回

折測定、熱分析、IR スペクトル、X 線-DSC 同時測定手法を用いて解析した結果、NS 製剤は尿素と尿素複合体が混在し、LEC 製剤は尿素複合体のみが存在することが示された。また、NS 製剤と LEC 製剤から析出した尿素複合体の構造に違いがあることも明らかとなった。さらに析出速度が遅かった LEC 製剤を用い、処方成分が尿素に与える影響を確認した結果、レシチンとセトステアリルアルコール（高級アルコール）の組み合わせが非晶質化に適していることが示された。本研究から、LEC 製剤は、NS 製剤に比べて尿素複合体（包接化合物）が早い段階から形成されるために、尿素の結晶析出が抑制され、クリーム剤の処方選択が塗布後に生じる尿素の結晶析出速度に関与していることが明らかとなった。

第 2 章では、クリーム剤の中から塗布後の結晶析出速度が異なる 2 種類の製剤からの尿素の皮膚移行性を評価した。角層に移行した尿素量を測定する方法として、放射性同位元素（Radioisotopes : RI）を使わずに簡便に分析する方法として、テープストリップ・比色定量法 : Tape Stripping-Colorimetry Method (T-C 法)を見出し、測定条件とその妥当性を確認した上で皮膚移行性を評価した。T-C 法に必要な塗布面積を 20%尿素配合開発製剤用いて検討した結果、1400mg の製剤に対し、塗布面積 50cm² (5cm×10cm) が適切であった。得られた T-C 法の試験条件を用いて、尿素配合量の異なる尿素製剤の尿素移行量を確認した結果、20 %LEC 製剤は 10 %LEC 製剤より多くの尿素が角層へ吸収されることが示された。また、結晶析出速度の異なる尿素製剤からの経時的な尿素の角層への移行量は、有意差を見出すには至らなかったが、20 %LEC 製剤の方が 20 %NS 製剤より塗布後 5 時間までは高値となる傾向を示し、LEC 製剤は NS 製剤に比して、角層への移行性が高いことが示唆された。

第 3 章では、塗布後の製剤中に含まれる有効成分の状態を前処理なく経時的に評価する方法として、ガラス面上単純塗布実験と広視野ラマンスコープを組み合わせた新たな評価法として、Application to Glass-Wide Field Raman Scope (AG-WRS) 法を見出した。AG-WRS 法はラマン分光分析とイメージング分析を同時に行えるため、塗布後の結晶析出速度が異なる尿素配合クリーム剤の尿素の状態変化を解明することが可能となった。その結果、析出物の尿素由来のラマン波長のピーク解析から LEC 製剤と NS 製剤の塗布後の結晶析出状態が異なり、経時的なイメージングより析出物の組成や構造が異なることが推察可能となった。AG-WRS 法によるイメージングと偏光顕微鏡写真は同様な変化を捉えていたが、AG-WRS 法によるマッピングを加えたことで、顕微鏡観察では確認できない析出物の組成や構造の違いを非破壊的に測定可能となり、本方法の有用な評価法としての応用性を示すことができた。

【論文審査結果の要旨】

論文の審査は、主査と副査 2 名による予備審査と公開発表の場における最終試験により行われた。

予備審査ではあらかじめ提出された論文に基づき、その全ての図表と追加資料に基づくプレゼンテーションが行われ、論文全体の構成、目次、緒言に関して、表現法の不足、修

正等の指摘、さらに章ごとに問題点の指摘、質疑応答が行われた。第1章では、20%尿素製剤からの結晶析出速度や結晶形状の差を検討する際に、なぜ2つの剤形（レシチン処方 of LEC 製剤、非イオン界面活性剤処方 of NS 製剤）を用いたか、その処方の成分構成、20%尿素配合を問題にした経緯等について、詳細な説明が求められた。第2章では、20%と10%尿素含有量における角質移行性の差、各製剤からの皮膚への尿素塗布量と角質移行量の回収率の妥当性等が問題となった。第3章ではラマンスペクトルやイメージング図から、LEC 製剤と NS 製剤の尿素結晶析出の差に関するより定量的な議論、機構論的考察の必要性が指摘された。以上の結果、論文全体にわたり、改善すべき点、加筆修正すべき点が指摘されたが、論文そのものは全体的にまとまっており、本研究の意義と応用性は、特に外用剤開発に役立つことは明白であることから、適切な改善がなされれば、本論文は博士の学位申請論文として、受理できると結論された。

この予備審査における指摘事項に関する論文の加筆修正後に行われた最終試験では、論文の主要な部位についての公開プレゼンテーションが行われ、その後に質疑応答が実施された。

第1章ではクリーム剤の基剤の性質、選んだ理由、基剤自体の皮膚吸収への影響があるのではないかとの知見や考え方が求められた。第2章ではテープストリッピングの定量法の妥当性、実験の手技について質疑がなされた。また、LEC 製剤と NS 製剤の吸収に関する説明で、吸収速度には差があるが、吸収量には有意差がないことを正確に記すように求められた。第3章ではイメージングの手法に対する質疑とイメージングを定量的に用いるときには十分に注意が必要であることが議論された。

本論文は、20%尿素配合クリーム剤の製剤設計を X 線回折、熱分析、ラマンスペクトルなどを応用して処方設計することを目指したものである。現在の科学に基づいた製剤設計の基本となる研究であり、その成果は既に3報の欧文の学術論文として発表されている。本論文は臨床現場の薬剤師のニーズを意識した視点から科学的思考に基づいて行われたものであり、本研究科博士課程の学位論文として相応しい内容であるといえる。最終試験において、学位申請者は自身の知見をもとに、すべての質疑に対して、質問者が納得する丁寧かつ的確な内容の回答が得られた。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（薬学）の学位に十分値するものであると判断した。

【学力確認結果の要旨】

本論文の審査を通じて学位申請者の学力の確認を行ったところ、博士として十分な学識を有していることが確認できた。また、外国語については研究結果を英文の学術誌に投稿し掲載されており、また英語の試験を行った結果、十分な語学力を有していることが確認された。

以上より、本学位申請者は博士課程を修了した者と同等以上の学力を有すると判断した。