

博士(薬学)(論文) 2001年3月

Study for Transdermal Delivery of a Potent Analgesic Dihydroetorphine

大森 悟 史

オピオイド経皮吸収型製剤は、激しい痛みを伴う患者の持続的な除痛、並びに貼付投与による QOL の改善など、有用性が高い製剤と考えられる。現在のところ唯一臨床使用されているフェンタニルパッチは、効果の発現までに 12 時間を要する上に、血中濃度や鎮痛効果のばらつきが大きいなどの問題があり、期待されたほどの汎用には至っていない。一方、極めて強力な鎮痛効果を有するオピオイド誘導体ジヒドロエトルフィン(DHE)は、効果発現が強力かつ迅速であるとともに、皮膚透過に適した分子量、脂溶性、溶解度を有し、経皮適用型強力鎮痛剤として期待される。しかし、DHE を臨床使用していた中国において、DHE 舌下錠の乱用者が急増し、1999 年 3 月に国連は、DHE をモルヒネと同様に最も厳格な管理を要する麻薬類に指定した。DHE の鎮痛効果や依存性が注目される一方で、DHE の体内動態については、測定感度の不足のためほとんどが知られておらず、製剤化の妨げになっていた。この研究は、DHE の有効かつ安全な経皮吸収型製剤の可能性を明らかにするため、ヘアレスラットにおける DHE の体内挙動、皮膚透過能、経皮適用時の血中濃度と鎮痛効果の関係、皮膚透過制御法、並びに経皮適用による鎮痛耐性や依存性発現の可能性について検討したものである。

第 1 章では、新規に確立した高感度の LC-MS/MS 定量法を用いて体内動態を検討し、ヘアレスラットにおける静脈内投与後(2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の DHE は、速やかに脳内に移行し、鎮痛効果を発現すること、その後 DHE は、速やかにグルクロン酸抱合体に代謝され、大部分が胆汁酸中に排泄されることを明らかにした。経口投与後の DHE は、肝や小腸でグルクロン酸抱合を受け、DHE の利用率は 1% 以下であったが、皮内投与後の DHE は、高率かつ速やかに血中および脳内に移行し、鎮痛効果を発現した。各投与経路における鎮痛効果は、脳内 DHE 濃度に相関し、グルクロン酸抱合体に鎮痛効果はないことが示唆された。DHE は少量で鎮痛効果を示し、かつ体内分布と消失が速やかであったことから、吸収制御型製剤による薬物暴露量および鎮痛効果のコントロールがしやすい薬物であることが明らかとなった。

第 2 章では、DHE テープ剤を用いて、ヘアレスラット皮膚における DHE の透過性、血中濃度および鎮痛効果の関係を、数学モデルで解析した。テープ剤による DHE の適用は、懸濁水溶液による適用時よりも 3 倍高い皮膚透過速度を示した。腹部と背部の皮膚では、角質層の厚みの差による DHE 透過速度の相違が見られ、どちらも角質層が大きな抵抗になっていた。モデル解析の結果、テープ剤の剥離に伴う一部角質層の脱落が示唆された。DHE の持続注入時の血中濃度と鎮痛効果との関係から、持続的な鎮痛効果を発現するテープ剤面積を求め、ラットの腹部および背部に皮膚に貼付した。血中濃度と鎮痛効果は、テープ剤を剥離する 8 および 24 時間まで持続した。これらの結果から、DHE テープ剤が持続的な血中濃度と鎮痛効果を発現し、それらは数学モデルで予測可能であることが示さ

れた。

第 3 章では、角質層の損傷による DHE 透過性の過度の増大を防ぐため、放出制御膜(エチレン - ビニル酢酸共重合膜)を有するテープ剤を調製した。放出制御膜を重層した PSA テープ剤からの DHE 累積放出量はゼロ次に推移し、PSA 層(薬物貯留層)のミリスチン酸イソプロピル含量を変化させることで DHE 放出速度をコントロールできた。角質層を除去した皮膚に、制御膜のないテープ剤を貼付したときの DHE 皮膚透過速度は、正常皮膚の数倍に増加したのに対して、制御膜を有するテープ剤を用いた場合、それらの増加 2 倍程度に抑えられた。

第 4 章では、テープ剤による DHE の連続暴露により、鎮痛体制および依存性発現の可能性について、鎮痛モデルラットを用いて検討した。正常ヘアレスラットでは、DHE テープ剤による 24 時間連続暴露および 4 日間繰り返し適用により、鎮痛効果の減少、並びに報酬効果(条件づけ位置嗜好試験)が認められたのに対して、鎮痛モデルラット(ホルマリン前投与)では認められなかった。これらの結果から、DHE テープ剤は、モルヒネと同様に耐性、依存性を発現する可能性を有するが、鎮痛目的で使用すれば安全な製剤であることが確認できた。

以上のように、本論文は DHE が経皮吸収型製剤に適した特性を有し、今回試作したテープ製剤が持続的な鎮痛効果を発現し、かつ安全な臨床使用が可能であることを明らかにしたものであり、従来の製剤の欠点を克服できる経皮吸収型鎮痛剤の開発の可能性について、単なる製剤研究に留まらず、薬効並びに安全性を含めた幅広い研究に基づいて言及しており、得られた知見として十分価値あるものと判断した。