

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18791138

研究課題名 (和文) 新しい皮膚吸収促進基剤による経皮テストステロン補充療法

研究課題名 (英文) Testosterone replacement therapy by a new promoted transdermal delivery ointment.

研究代表者

長澤 輝明 (NAGASAWA TERUAKI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40387072

研究成果の概要：加齢などに伴うテストステロン（男性ホルモン）の欠乏症は、男性の更年期障害として様々な症状を引き起こす。テストステロンの補充により、これらの症状は軽減されるが、副作用の問題など、まだ解決されるべき点が多い。我々は経皮テストステロン補充療法を目指し、経皮吸収を促進する新規の基剤を開発、その効果について評価した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	1,100,000	0	1,100,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	330,000	3,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：アンドロロジー、テストステロン、経皮吸収

1. 研究開始当初の背景

男性更年期障害 (partial androgen deficiency in aging male, PADAM) は、40才頃から60代前半の男性において、加齢や心身の過度のストレスなどが原因となって、テストステロン（男性ホルモン）の欠乏症状が生じ、さまざまな不快な症状が表われる現象である。高齢化社会を迎え、女性のみならず男性更年期障害は今後患者数が増大することが予想される。

2. 研究の目的

現在の男性更年期の治療法には男性ホルモン減少によって崩れたホルモンバランスを、テストステロンを補充することによって治療するテストステロン補充療法 (androgen replacement therapy, ART) が代表的である。しかしながら、市販のテストステロン外用剤は経皮吸収性が低いために1日2回の塗布が必要で、しかもその血中動態は、正常なパターン（日内変動があり朝高く、夕方低下する）と異なる2-phaseである。そのため、使用を続けると徐々に血中濃度が上がらなくなる現象が確認される場合があり、加えて、基準値以上の血中濃度になることも

あるため副作用が心配される。本研究では、副作用の低減及び経皮吸収効率と血中パターン（生体類似パターン、午前4時にテストステロンの分泌が最大になる）を目的として、テストステロン外用基剤の開発を行った。

3. 研究の方法

(1) 我々の開発した経皮吸収を促進する基剤に粉末状のテストステロンを包接した。基剤は2種類作製した（以下、基剤①および基剤②と呼称）。市販のテストステロン軟膏2種類（以下、市販品Aおよび市販品Bと呼称）を、比較対照として用いた。

(2) 雌ラット（Wistar）を毛刈りし、皮膚にテストステロン含有製剤をそれぞれ塗布した。塗布後、テストステロンの血中への移行を測定するために、経時的に採血を行った。採取した血液は、血清を分離・採取してこれを測定サンプルとした。

(3) 採取した血清中の総テストステロン濃度を、ELISAを用いて測定し、血中動態の観察を行った。

4. 研究成果

(1) 我々の開発した経皮吸収を促進する基剤に、テストステロンを包接した製剤を動物（雌ラット）への塗布試験にて評価を行った。ラットに各テストステロン外用剤を塗布し、一定時間ごとに血液を採取、血清中の総テストステロン濃度を測定した。

これまでの知見では、テストステロン製剤塗布後2時間と6時間における血中テストステロン濃度には大きな変化が見られず、市販

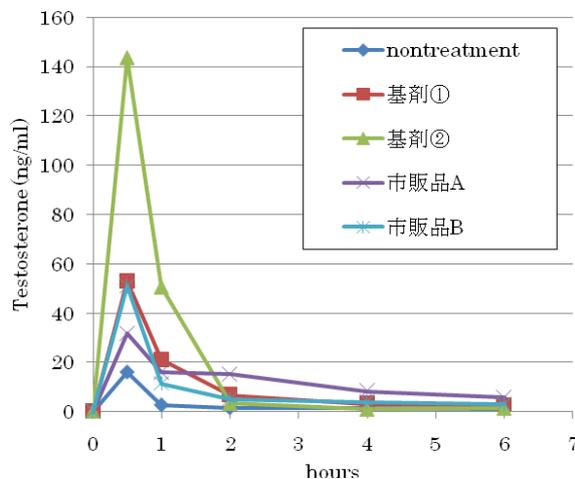


図1 テストステロン血中動態

品と有意な差は無かった。そこで、製剤塗布後の血中濃度変化を詳細に確認するために、1時間以内のテストステロンの動態試験を行った。（図1）

市販品も含め、いずれの製剤においても塗布後短時間（30分前後）でテストステロンの血中濃度が最大を示したことから、血中へのテストステロンの移行は、皮膚へ塗布後速やかに起こり、血中濃度ピークは30分前後であることが分かった。評価した製剤のうち、基剤②は市販品よりも血中の最大濃度が高く、基剤①は市販品Bと同程度であることが分かった。（図1）

基剤①、②ともに、市販のテストステロン外用剤に比べて、経皮吸収効率が同等以上であることを確認できたが、その血中動態は期待していたパターン（一定時間血中濃度が維持される徐放性）とは異なるものであった。塗布直後の詳細な血中濃度の追跡および、より生体に近い血中濃度パターンを実現できる外用基剤のさらなる開発が必要であると考えられる。

(2) 我々の開発品および市販品ともに、塗布後30分前後でテストステロンの血中への移行がピークに達していたことから、塗布後さらに細かく時間を区切って血中動態の測定を行い、経皮吸収の様子を観察した。ラットに各テストステロン外用剤を塗布し、一定時間ごと（塗布後20、40、60、120分）に血液を採取、血中のテストステロン濃度を測定した。（図2）

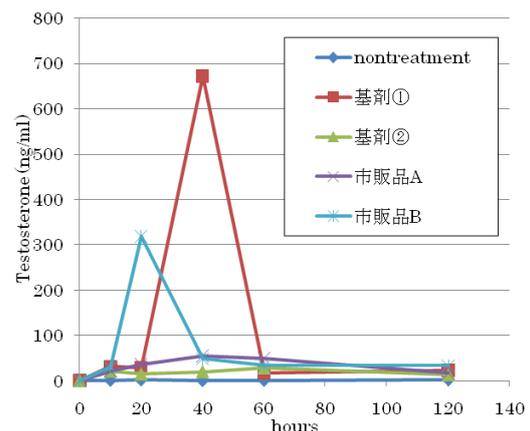


図2 テストステロン血中動態

詳細に時間を区切ったところ、基剤①の製剤は塗布40分後にテストステロンの血中濃度がピークであることが分かった。一方で、基剤②の場合では、血中濃度が最大になるのは40分後であったが、最大血中濃度に関し

ては図1の再現性が得られなかった。市販品Aも40分後に血中濃度が最高となったが、その値は低いものであった。市販品Bに関しては、塗布後20分付近に、血中テストステロン濃度のピークが見られた。(図2)

(3) 図1の結果と図2の結果が、異なる血中濃度を示したため、塗布後2時間までの血中動態の再現実験を続けて行った。(図3)

市販品Aでは20分後に血中のテストステロン値が上昇し、60~120分の間で再びわずかな上昇が見られた。市販品Bでは20分後と60分後に血中濃度のピークが現れた。これに対して、基剤①では、40分後まで血中濃度の上昇が続き、その後も高い濃度を維持しており、図2の結果を再現していると考えられた。一方、基剤②は、塗布後60分までは市販品Aと似た血中濃度を示し、その後も120分まで緩やかに上昇を続けており、図1および図2の結果とも異なる値を示した。(図3)

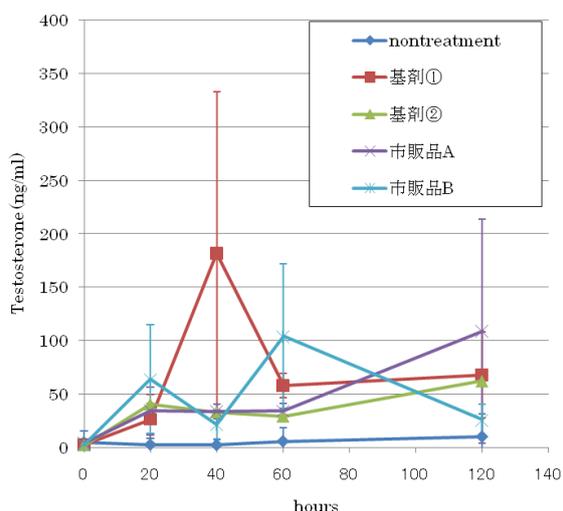


図3 テストステロン血中動態

最高血中濃度 C_{max} は市販品Aでは109ng/ml、市販品Bでは104ng/mlであったのに対し、我々の基剤①では182ng/mlであった。テストステロンの血中濃度曲線下面積 $AUC_{(0-2h)}$ は、市販品Aでは319 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 、市販品Bでは359 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であった。一方、基剤①を用いた外用剤では、 $AUC_{(0-2h)}$ は471 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であった。市販品と比較すると1.3~1.5倍の結果を得ることが出来た。また、市販品Bではテストステロンの血中濃度に2相性が観察されたが、基剤①は最高血中濃度到達時間 T_{max} を越えた後も、一定時間血中濃度を維持したままであった。我々の開発した基剤①を用いた製剤は経皮吸収を促進し、かつ血中濃度を維持できる徐放性を兼ね備えている可能性が示唆された。(表1)

表1 各製剤の最高血中濃度と AUC

製剤	C_{max}	$AUC_{(0-2h)}$
	ng/ml	$\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$
基剤①	182	471
基剤②	63	233
市販品A	109	319
市販品B	104	359

(4) 市販品および我々の基剤ともに、経皮吸収性(血中への移行)が異なる結果がたびたび得られた。この原因の1つとして、我々が注目したのが、製剤中のテストステロンの結晶化である。市販品A、Bさらに基剤①、②のいずれの製剤についても、結晶の析出が観察された。(図4)

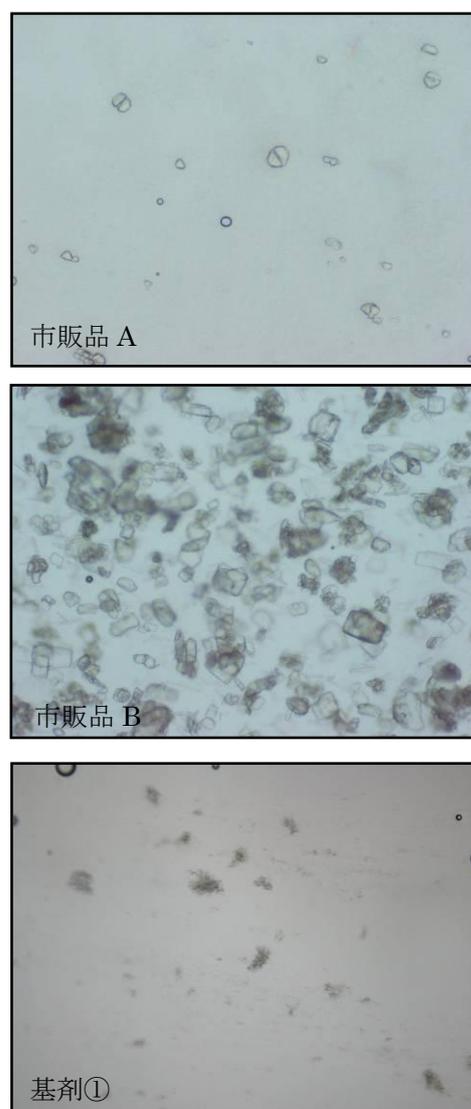


図4 各テストステロン製剤中の結晶

基剤①および②については、テストステロンを完全に溶解して調製したが、時間経過とともに結晶の析出が確認された。また、市販品AとBについても調べたところ、同様に結晶が析出していた。それにもかかわらず、皮膚から吸収されているという結果が出ていることから、結晶化が、溶解状態よりも積極的に経皮吸収を促進している可能性も考えられた。結晶状態から溶解状態に移行して薬剤が皮膚内導入されると、浸透圧が生じ、その浸透圧差が大きければ大きいほど、その後の吸収性も大きい。この原理によりテストステロンが皮膚内導入されているとすると、微結晶状態を均一に構築し、基剤内に均一分散させることが、ばらつきの少ない外用剤となり得る。今回行った一連の実験結果に再現性が得られ難かった点も、この結晶化が経皮吸収に与える影響によるものと推察される。

本研究期間内では、詳細な検討が出来なかったが、今後は結晶化という新しい知見に関して言及したいと考えている。

我々は、経皮テストステロン補充療法として、副作用の低減及び経皮吸収効率と血中パターンの改善を目的として、テストステロン外用基剤の開発を行ってきた。

経皮吸収の促進という点においては、我々の基剤は目標を達成できたと言える（図3、表1）。しかし、テストステロンの生体パターンと比較すると、血中濃度を模倣するには、まだまだ十分とは言えない。また、副作用に関する検討もこれから必要であると考えられる。加えて、安定したテストステロンの包接および結晶が経皮吸収に与える効果については課題を残すところとなった。さらに血中濃度をコントロール出来るよう、安定性・徐放性を高めた基剤の設計も必要である。

今後、これらを含めた可能性について、詳細に検討していく予定である。

(3) 連携研究者
なし

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長澤 輝明 (NAGASAWA TERUAKI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40387072

(2) 研究分担者

なし