

論文審査の結果の要旨

分光学的手法を用いた外用剤の製剤学的評価に関する研究

Pharmaceutical Evaluation of External Preparation Using Spectroscopic Technique

論文提出者 東 初樹 (Azuma, Motoshige)

本論文は、医薬品の外用剤について、これまで検討されることの少なかった分光学的手法を用いて評価することにより、各剤形および製剤の内部構造をより深く解明することに成功した研究成果である。

ラマン散乱や近赤外線 (NIR) 吸収を利用した分析手法は、(i) 医薬品のような比較的分解しやすい試料を非破壊的に測定できること、(ii) 試料を前処理することなく測定できるといった特徴を有することから、これまでも医薬品の分析手法として盛んに研究されてきた。近年の医薬品研究 (開発) においては、一般的な品質試験としての用途というよりも、製造プロセスにおける品質のモニタリングに有望な技術として認識されている。

本邦における医療用医薬品の生産額を製剤の剤形別に分類すると、約 6 割は錠剤、顆粒剤およびカプセル剤などの固形製剤が占め、外用剤のうち軟膏剤・クリーム剤といった半固形製剤は 5% にも満たない。しかしながら、外用剤は患者自身が同じ容器から繰り返し患部に塗布することから、その

使用感や外観，保存時の安定性など，内服製剤と比較して，製剤的な特徴がより厳しく問われる剤形ということができる．したがって，薬剤師が情報提供を求められる頻度も比較的高いことが予想されるものの，その研究および報告例は数少ないのが現状である．

申請者は先ず，局所作用の消炎鎮痛剤として圧倒的なシェアをもつモーラステープ（久光製薬）について，ジェネリック製剤への移行が進まないことに疑問を持ち，様々な分析手法を駆使して製剤学的な評価を行った．薬効成分としてケトプロフェンを含有するジェネリック製剤 2 種類と比較したとき，「パテル」（後発製剤 A）および「テイコク」（後発製剤 B）においてのみ，偏光顕微鏡による観察から結晶性成分の存在を見出した．さらに粉末 X 線回折および顕微ラマン測定を行った結果，テープ製剤の膏体（皮膚への粘着層）中に認められた結晶がケトプロフェンであることを突き止めた．また，ヘアレスマウス皮膚を用いた透過性試験においては，flux と呼ばれる皮膚透過速度ならびに累積皮膚透過量とも，先発製剤と比較して後発製剤 A および B の値が先発製剤と比較して約 2 倍程度，有意に低いことを明らかにした．

次に申請者は，褥瘡治療に用いられる半固形製剤について着目し，各製剤に含まれる水分量の測定および水分吸収特性の評価に取り組んだ．また，新たに NIR 分光法を用いた水分測定法の開発について検討した．

褥瘡の治療に関しては，皮膚の線維芽細胞に直接働きかける薬効成分もさることながら，患部の環境を維持する外用基剤の特性も重視されている．しかしながら，実際に各基剤の水分吸収を評価した例は少ない．また，先行研究においては試料の経時的な重量増加を水分吸収とみなして試験を行っている．本研究では，公的な水分測定法であるカールフィッシャー（KF）法を用いて各基剤の水分吸収特性について比較した結果，吸水性ポリマー

あるいはマクロゴールを主成分とする基剤では速やかに水分を吸収することを見出した。その一方、クリーム剤では水分に親和性を示すものの、既に高含量の水分が含まれているために、吸水性というよりは保水性と考えるべきであることを明らかにした。また、NIR 分光法の応用では、KF 法と同等の水分測定が可能であること、KF よりも短時間で簡便に測定できることを見出し、半固形製剤に対する新たな水分測定法を確立した。

これら一連の研究成果は、実用化（市販）されている外用の医薬品製剤について、ラマンおよび NIR 分光法が分析手法として極めて有用であることを実証した。また、臨床現場において薬剤師が患者に服薬説明を行うとき、あるいは他の医療従事者に薬剤（製剤）の情報を提供する場面において、本研究で得られた知見が有用なエビデンスとなることが期待できる。

以上の結果より、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応と判断する。

平成 31 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

深水啓朗 印

副査 明治薬科大学 教授

兎川忠靖 印

副査 明治薬科大学 教授

下川健一 印