

論文審査の結果の要旨

外用剤の内部構造を評価するケミカルイメージング手法の開発

Development of Chemical Imaging Technique for Evaluating Inner Structure of External Formulations

論文提出者 藤井 美佳 (Fujii, Yoshimura, Mika)

本論文は、外用の医薬品製剤を対象として、ラマン分光法による顕微イメージングシステムを用いた新たな評価手法の開発と、医療現場で行われる混合処方剤の安定性について検討した研究成果である。

近年、赤外 (IR)、近赤外 (NIR) およびラマン等の分光技術を用いた顕微イメージングシステムが有用な分析ツールとして用いられている。これらの手法は経口製剤中における主薬や添加剤の混合均一性および分散状態等の評価に汎用されつつある一方で、外用剤に関する応用例はまだ少ないのが現状である。これまで顕微 ATR (全反射) - IR イメージングを用いた液滴分散型軟膏の測定において、主薬や添加剤の分散状態が先発製剤と後発製剤で異なることが実証されている。しかしながら ATR 法の測定原理より試料が測定時に圧着されるため、その内部構造に変性が生じることが示唆されていた。そこで申請者は、共焦点ラマン分光法による 3D イメージングの適用について試行した。

本検討では、難治性のアトピー性皮膚炎に適用されているタクロリムス（TCR）軟膏の先発および後発製剤について、それらの内部構造を比較した。最初に顕微 ATR-IR イメージングを行った結果、TCR 軟膏中では主薬の溶剤として配合されている炭酸プロピレンあるいはトリアセチンが白色ワセリン中に分散している様子が明らかとなった。共焦点ラマン分光法においても同様に、溶剤が液滴として油性基剤中に分散している様子が観察されたが、両測定法で得られた液滴径は異なっていた。別に偏光顕微鏡での観察結果と比較したところ、共焦点ラマンイメージングの結果と類似していたことから、試料に圧着等の操作を必要としない共焦点測定の特長を実証することに成功した。また、ガスクロマトグラフィーを用いて各製剤中の液滴（溶剤）成分を定量し、それらの含量が先発および後発製剤間で同様であったことから、液滴の直径が大きく数も少ない後発製剤では溶剤が局在化していると結論づけた。これらの結果より、半固形製剤中の内部構造を正確に評価する手法として、共焦点ラマンイメージングが有望であることを明らかとした。

申請者はまた、患者の利便性向上を目的として頻繁に行われる外用剤の混合調剤について、主に物理的な安定性の観点から混合の妥当性について検証した。一例としてアトピー性皮膚炎では患部の保湿が重要となることから、ステロイド軟膏とヘパリン類似物質（HP）油性クリームとの混合が頻繁に行われている。そこで本研究では、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（BBP）軟膏の先発および3種類の後発製剤と、HP油性クリームを混合した製剤について検討した。

まず BBP 軟膏の顕微鏡観察と共焦点ラマンイメージングの結果から、一部の後発製剤では主薬である BBP の溶剤と推察されるプロピレングリコール（PG）の巨大な液滴を見出した。この製剤は HP 油性クリームとの混合

時において短時間で相分離が認められたことから、混合調剤には不適であると判定した。このとき分離した各層について近赤外分光測定を行い、水溶性成分を含む層に PG の存在が示唆されたことから、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 と白色ワセリンを加えたモデル製剤を調製し、PG 含量に応じて分離が引き起こされることを実証した。

特に外用剤では先発と後発製剤間で処方が大きく異なり、性状ひいては使用感に差が生じることが報告されている。申請者は、その原因の 1 つとして PG が関与していることを突き止めるとともに、他の製剤との混合についても考慮した製剤設計の重要性について提言した。

これら一連の研究成果、すなわち外用剤の内部構造を明らかとする新たな手法の確立、ならびに実用的な混合調剤の可否に対する情報提供は、製薬企業における利便性に優れた新たな製剤の設計から、医療現場における適正使用の担保まで、様々な場面において患者に利益をもたらす研究といえる。以上の結果から、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。

令和元年 11 月 13 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

小笠原裕樹 印

副査 明治薬科大学 准教授

下川健一 印