

工程の概略図を図1に示した。粘性のある液体状の基剤に主薬成分及び添加剤等を加えてよく攪拌する。ライナー表面に展膏した後に溶媒を乾燥除去し、一定の厚み（膏体厚）とした後に支持体を張り合わせて適当な大きさに裁断する。

主薬成分の角質への浸透性を改善するために、種々の吸収促進剤を添加するが、製剤の貼付面の何れの部分においても均等な主薬の浸透性を保証するためには、主薬ばかりではなく、添加剤（主として吸収促進剤）もまた均等に分布している必要がある。この点について、基剤（膏体）、主薬成分及び添加剤等のいずれも溶液状（比較的粘性の低い液体状態）で基剤に添加される場合には、貼付面基剤中の不均一性が発生するリスクは小さいが、基剤溶液の粘性が高い場合、又は主薬などを固体のまま（粉末状）で添加し、攪拌しながら溶解、分散させる工程であれば、条件によって不均一性が発生するリスクは増大する。

また、一般的に基剤原料は酢酸エチル等の有機溶媒に溶解していることが多く、基剤中の有機溶媒の存在により主薬の角質吸収性や添加剤の作用などに影響を与える可能性もあるため、乾燥操作により溶媒が残存していないことを確認する必要がある。

更に、膏体中に主薬成分等が均等に分散している場合でも、貼付面における膏体の厚みが一定でない場合には、単位面積当たりの主薬及び添加剤の含有量の不均一化が発生することもあり、製剤を裁断する大きさによっては設計通りの“有効性及び安全性”を保証することが困難となることも懸念される。

以上にテープ剤を例として予想される重

要製造管理ポイントの一例を挙げた。この中には経皮吸収製剤に特有の項目も挙げられるが、製造工程を適切に管理し、製品の品質を科学的に確保するためには、これらのポイントが確実にバリデートされていることが重要であると思われた。

## （2）経皮吸収製剤における製剤評価手法の現状について

一般的に経皮吸収製剤の評価方法として動物等の剥離皮膚を用いて製剤からの薬物の透過性を評価する *in vitro* 透過性評価を行うことが多い。*In vitro* 透過性評価を採用する背景については、角質透過が吸収の大きな律速となることから、ヒト臨床試験の代替的手法として行われることにある。通常は、拡散セル等を用いて、剥離皮膚を透過して試験液中で検出される主薬分量から算出される経時的又はある時点での放出率によって比較される。しかしながら、経皮吸収製剤の製造工程の管理又は添加剤等の変更管理などで品質に影響がないことを確認する手段として *in vitro* 透過性評価を採用する場合には、角質の透過速度が律速となるために、製剤の物理化学的特性の差を鋭敏に検出することが困難となる可能性がある。また、動物の剥離皮膚を用いる場合には、使用する動物種差の影響などを考慮する必要があり、特に同一動物種による剥離皮膚を用いた場合であっても個体差が個々の評価結果に影響を及ぼす可能性もある。従って、工程管理に適用可能な高感度で再現性の良い手法であるとは言えない。製造工程における経皮吸収製剤の品質の一貫性を確保する上では、製剤の物理化学的特性の差を鋭敏にかつ再現性良く検出する

ことが重要であり、簡便な手法として *in vitro* 放出性の評価が有用であると考えられる。*In vitro* 放出性評価の方法は、通例、経皮吸収製剤の製造販売承認（届出）の際の「規格及び試験方法」に設定され、薬事法上の出荷判定のための品質試験検査に適用される。

*In vitro* 放出性評価に適用される装置は、ベッセルタイプの装置が用いられることが多く、円柱状の筒の側面に設置して回転させるシリンダー法（図2a）とパドル翼を用いるパドルオーバーディスク法（図2b）がある。両方法ともに、試験に供する製剤の全貼付面を用いた放出性を評価できることが特徴である。一方、拡散セルを用いた装置では、主として垂直型拡散セルが用いられることが多い。拡散セルを用いる場合では、ベッセルタイプの装置を用いる場合より、一般にセル内の試験液容量が小さく、試験製剤の試験液面への接触面積がセル内径に依存し、評価される放出性は適用する製剤の一部であることが特徴である。

### （3）フランツ型拡散セルの特徴

現在、使用されているフランツ型拡散セル（Franz-type diffusion cell）の多くは Hanson Research 社（USA）で開発、製造されものが適用されている（図3）。この拡散セルは、一般的な垂直型拡散セルと比較して、別名、ジャケット型セル（Jacketed cell）とも呼ばれ、試験液が充填されたセルの外側が二層から構成されるジャケットで覆われ、そのジャケット内側を一定の温度に制御された水を循環させることにより、セル内の試験液温度を一定に保持する機能を有することが特徴である。また、らせん

状の羽を付属した攪拌子を採用することにより、放出された薬物の試験液中濃度の不均等発生を効率良く防ぐことが特長とされている。

製剤の設置については、拡散セルのレセプター側に直接貼付して試験することも可能であるが、本研究ではワッシャーと呼ばれるドーナツ形のリングに貼付して放出性を評価した（図4）。このワッシャーは、例えば軟膏など、試験液に直接接触してしまうと適切に試験が実施できないような製剤における透過性、放出性を評価する際にメンブランフィルターなどの合成膜に接着してドナーチャンバーとしての役割も果たす。

### （4）フランツ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価において影響を与える因子の検討

フランツ型の拡散セルでは、一般的に放出性の評価に適用されるベッセルを用いる場合と比較して、製剤の放出面と試験液の接触面積が限定されている、また拡散セル内の試験液容量が比較的少ない（一般的には 2~10mL、ベッセルタイプでは 500~1000mL）ために、様々な因子が放出性に大きな影響を与える可能性がある。そこで、再現性の高い放出性の評価手法を設定するためのアプローチの一例を提案するために、放出性の評価に影響を与える因子とその程度について検討を行った（表1）。

#### ① サンプリング開始時間と累積放出量の経時変化

例えば、2製剤間の同等性を比較する場合、角質内の浸透が律速となるために、動物の剥離皮膚等を用いた膜透過性の評価が適用されることが多い。膜透過の場合、膜

中の透過時間がラグタイムとなるために、通常は透過開始後 1 時間より試験液のサンプリングを行うことが多く、したがって *in vitro* 放出性の評価検討においても放出開始後 1 時間から試験液のサンプリングを行われるケースが多い。しかしながら、*in vitro* 放出性の場合には、原則として製剤からの主薬成分の放出速度に依存して試験液中に拡散するために、比較的早い段階から主薬成分の検出が可能となる。そこで、*in vitro* 放出におけるニコチン検出の鋭敏さと経時的な蓄積放出量への影響を検討するために、サンプリングを放出開始後 5 分から開始した場合と 1 時間から開始した場合の蓄積放出量の経時変化を比較した (図 5)。ニコチネル®TTS®10 を用いて、放出開始後 5 分からサンプリングを行った場合と 60 分からサンプリングを開始した場合の経時的な累積放出量を比較すると、放出開始後 5 分からサンプリングを行った場合の 60 分での累積放出量はサンプリングを 60 分開始した放出量 (初期放出量) と比較して、数 100 µg 程度高い値を示した。しかしながら、両者において 3 時間後の累積放出量は共に同様の値を示した。

#### ②脱気条件による放出性への影響

放出性の評価を行う際には試験液を加温して用いるために、その脱気条件によっては試験液中に溶存している空気由来する気泡が発生する可能性がある。この気泡の発生により放出面の試験液の対流が変化し、放出性に影響を与える可能性が懸念される。そこで、超音波照射による 15 分の脱気と加温脱気装置 (Media-Mate Plus, Hanson Research Corporation 製, USA) を用いた 2 時間の加温脱気の 2 条件における試験液

を用いたときの放出性について比較した (図 6)。

2 つの条件において、放出開始後 24 時間までの累積放出量を比較すると、加温脱気装置による 2 時間の脱気を行った試験液を用いた累積蓄積量が 15 分の超音波脱気のみを行った場合と比較して高い累積放出量を示し、その差は最大約 1400 µg であった。両条件における経時的な累積放出量の一次回帰式から得られた傾きの有意差検定を行ったところ、5% 有意水準において有意差が認められる結果となった。また、両脱気条件における溶存酸素量の測定結果は、15 分の超音波照射による脱気及び 2 時間の加温脱気について、それぞれ 6.50 mg/L 及び 6.02 mg/L であった。

#### ③メンブランフィルターの材質による放出性への影響

合成メンブランフィルターについては本研究で用いた製剤モデルにおいては必要ないが、例えば軟膏など、剤形の性質上、試験液に直接接触することで適切な試験が実施できない場合には多用される。特に軟膏やクリームなどの剤形においては、パドルオーバーディスク法やシリンダー法の適用が困難であることから、一般的に垂直型拡散セルが用いられることが多い。合成メンブランフィルターを *in vitro* 放出性の検討で用いる場合には、その合成メンブランフィルターの透過性が放出性の律速とならない材質の膜を選択することが重要である。そこで、市販されている一般的な合成メンブランフィルターの材質について、これらの推奨される合成メンブランフィルターの材質と比較した。ニコチネル®TTS®10 を用いて、各合成メンブランフィルターをワッシ

ヤーと製剤間に設置して、それぞれの累積放出量 - 時間の平方根 ( $\sqrt{t}$ ) における相関を比較した (図 7)。

合成メンブランフィルターを設置しない場合における累積放出量 -  $\sqrt{t}$  における相関を対照として、4種類のメンブランフィルターにおける相関から得られたそれぞれの一次回帰式の傾き (放出速度) を比較した。合成メンブランフィルターを設置しない場合も含め、いずれにおいても得られた一次回帰式の相関係数は 0.995~0.999 の範囲であり、良好な相関を示した。一方で、放出の初期 (1時間まで) においては、いずれのメンブランフィルターにおいても、設置しない場合と比較して、16~20%程度の放出率の減少が認められた。しかしながら、放出開始後 3 時間において、疎水性 PTFE (四フッ化エチレン樹脂) 膜を除く 3 種類の合成メンブランフィルターを設置した場合で累積放出量が設置しない場合の累積放出量より高い値を示した。疎水性 PTFE 膜については、他の 3 種の合成メンブランフィルターと比較してすべての測定点において低い累積放出量を示した。またそれぞれの累積放出量 -  $\sqrt{t}$  から得られた一次回帰式の傾きについて、5%の有意水準で有意差検定を行ったところ、親水性 PVDF (ポリビニリデンフロライド) を除く 3 種のメンブランフィルターにおいて、設置しない場合の傾きとの差が認められた。

#### ④ 拡散セルのセル内径と製剤からの主薬成分の放出径 (面積)

拡散セルを用いて放出性を検討する場合、セルチャンバーの内径より大きな製剤を用いる必要があるが、更に製剤が拡散セルにおける製剤の設置面積より大きい場合には、

適切な大きさに切断するなどの前処理を行ってから試験に供する必要がある。この場合、切断する製剤の大きさ (径) により、累積放出量に影響を与える可能性もある。そこで、本研究ではニコチネル®TTS®10 とモデル製剤を用いて、セルチャンバー内径 (15 mm) に対して 18 mm, 26 mm, 36 mm の 3 種類の径に製剤を切断し、それぞれの経時的な累積放出量と累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関から得られた一次回帰式の傾きを比較した。

切断した製剤径について、18 mm と 26 mm の累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関を図 8 に示した。それぞれの径から得られた一次回帰式の傾き (放出速度) はほぼ同様の値を、各測定点における累積放出量はいずれも 18 mm の方が低い値を示した。

一方、26 mm と 36 mm における累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関を図 9 に示した。それぞれの径から得られた一次回帰式の傾き (放出速度) はほぼ同様の値を示し、また各測定点における累積放出量は両者ともほぼ同じ値を示した。

18 mm と 26 mm の製剤径について、一次回帰式から得られた傾き (放出速度) の有意差検定を行ったところ、有意水準 5% で有意な差が認められた。一方、26 mm と 36 mm の製剤径においては、有意な差は認められなかった。

同様にモデル製剤について、18 mm と 26 mm の累積放出量と  $\sqrt{t}$  の相関を図 10 に示した。放出開始後 6 時間までの累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関における一次回帰式から得られた傾き (放出速度) は、両径においてほぼ同じ値を示し、また 18 mm の径から得られた累積放出量が 26 mm の径から得ら

れた累積放出量と比較して全ての測定点においてほぼ同じ値を示した。

#### (5) 本研究において設定した放出条件における製剤の物理化学的検出能の鋭敏さ

本研究のように、フランツ型拡散セルを用いた放出性評価手法の製剤に対する検出能を検証するために基剤及び濃度を変更したモデル製剤を調製し、その検出の差の鋭敏さについて検討を行った。基剤についてはアクリル系基剤とゴム系基剤を選択し、両者における基剤間の放出性の差を検討した。アクリル系基剤のニコチンモデル製剤の調製には、アクリル酸-2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液（医薬品添加物規格収載品）にニコチンを加え、シリコン処理を施したライナー表面に展着した。その後、乾燥して溶媒を除去し、PETフィルム（支持体）を貼り合わせた。これを適当な大きさに裁断した。ゴム系基剤のニコチンモデル製剤の調製には、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体（医薬品添加物規格収載品）、粘着付与樹脂（医薬品添加物規格収載品）並びに流動パラフィン（日本薬局方収載品）をあらかじめトルエンに溶解させ、その混合液にニコチンを加え、アクリル系基剤の場合と同様に調製した。

#### ①基剤を変更した製剤における放出性の差の検討

アクリル系基剤のモデル製剤（ニコチン濃度：6.68%）とゴム系基剤のモデル製剤（ニコチン濃度：5.10%）を用いて同様の放出条件で操作を行い、得た放出プロファイルにおいて線形性が認められた放出開始後6時間までの4点について一次回帰式を

求めた。この一次回帰式の傾きについて有意差検定を行い、基剤の異なる製剤間の放出性の違いについて検討を行った。モデル製剤の調製の特性上、両基剤中に含まれるニコチンの濃度が異なるため、累積放出量についてはニコチン濃度1%当りの放出量に補正を行った。

両基剤のモデル製剤からのニコチンの累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関を図11に示した。また補正した値から得られた相関を図12に示した。

それぞれの一次回帰式から得られた傾きについて、5%の有意水準での有意差を検討したところ、その傾き（放出速度）に有意差が認められた。

#### ②濃度を変更した製剤における放出性の差の検討

本研究で用いた放出条件の濃度に対する検出能の鋭敏さを検討するために、アクリル系基剤を用いて、4種類の濃度のモデル製剤（ニコチン濃度、1.19%（ロット番号09C）、2.18%（08C）、4.53%（07C）及び6.68%（06C））を調製した。

これらのモデル製剤について、本研究における試験条件で放出性を検討したところ、図13に示すような累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関を得た。ニコチン含量が最も低いモデル製剤（09C）については、放出開始後5分での試料溶液中のニコチン濃度は検出限界以下であった。それぞれの測定点における累積放出量(6セルの平均値、 $\mu\text{g}$ )を表2に示した。本研究で検討した4種類の濃度では、09C（1.19%）を除く3種類の濃度で1時間又は3時間以降において、モデル製剤中のニコチン含量について08Cを基準（1.0）としたときの比率で高い相関が認められた。

#### (6) 種々の *in vitro* 放出性評価装置との比較

*In vitro* での放出性を評価する装置として、パドルオーバーディスク法とシリンダー法を用いる方法がある。(2)で記述したように、両法ともにベッセルを用いる評価方法であり、フランツ型のような拡散セルと比較して、試験液の容量が大きく、また試験に供する製剤の放出面の全体が放出面となる。そのため放出面が限定される拡散セルと比較して放出性の挙動が異なる可能性もあり、評価を横並びで比較することは困難であるとされている。本研究では、工程管理への *in vitro* 放出性評価の導入の可能性を検討する上で3種の評価装置間にとどの程度の放出挙動の差があるのか、放出制御機構のあるニコチネル®TTS®10と放出制御機構のないアクリル系基剤のモデル製剤C10を用いてその放出挙動を比較した。なお、これらの放出性評価装置における機構の違いを考慮し、累積放出量による比較ではなく、放出率(%)により比較を行った。

それぞれの装置から得られたニコチネル®TTS®10の放出挙動を図14に示した。パドルオーバーディスク法及びシリンダー法については、測定した時間範囲(1~24時間)においてほぼ同様の放出率の経時変化(約20~80%)を示し、放出率- $\sqrt{t}$ 相関から得られた一次回帰式の傾き(放出速度)もほぼ同じであった。拡散セルについては、測定した時間範囲における他の2種類の放出装置と類似する放出率を示したものの、得られた一次回帰式の傾きが他の2種の装置と異なり、5%の有意水準において他の装置から得られた一次回帰式の傾きと有意差

が認められた。一方、アクリル系基剤のモデル製剤(C10)においては、パドルオーバーディスク法及びシリンダー法における放出率の測定時間範囲(1~6時間)においてほぼ同様の経時変化(約50~90%)を示したが、拡散セルにおける放出率の経時変化は、約40~70%の範囲であり、測定した範囲において他の2種類の放出装置より低い放出率を示した(図15)。

#### (7) 経皮吸収製剤の品質保証及び品質基準のあり方に関する調査研究(別添、外国旅行記録書に詳細を示す。)

特殊な剤形をもつ製剤の1つとして経皮吸収製剤の品質評価のあり方について、US-FDAにおける最新の考え方並びに今後の研究のあり方を調査することにより、我が国における経皮吸収製剤の品質確保のあり方に有用な情報を得ることができた。

また、科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議においては、“新しいパラダイムの下で経皮吸収製剤の品質保証のあり方をどのようにするべきか”という点を中心に会議に出席した専門家と意見を交わした。

#### D. 考察

##### ・一般的な皮膚適用製剤(テープ剤)の製造工程と工程管理において注意すべき点

皮膚適用製剤の場合、ある程度の大きさの製剤を調製してから適用するサイズの大さに裁断することがあり、主薬及び添加剤の均一性が重要な因子となる。特に、全身適用の経皮吸収製剤については、本来、異物からのバリアー機能をもつ皮膚への主薬の浸透性を高める目的から吸収促進剤が添加されることが多い。したがって、これ

らの吸収促進剤の製剤面における不均一性（局在化）は、製剤面からの皮膚中への主薬の移行率又は速度に影響を与えることもある。現在、市販されている全身作用を目的とした経皮吸収製剤においては、微量で強い薬理活性をもつ製剤もあり、わずかな主薬の皮膚中への移行率又は速度の変化がロット内又は製剤シート内における有効性及び安全性の保証に影響を与えることも懸念される。

本研究において用いたモデル製剤の製造工程を例として重要因子を検討した結果、基剤、主薬及び添加剤等の均一性と基剤に含まれる溶媒の確実な除去が挙げられた。特に基剤については比較的粘性の高いものが多く、混合均一性に十分な注意を払う必要がある。実生産における混合過程で適切な製造管理を実施する上で、工業化研究や技術移管の際の混合均一性及び残留溶媒に関する十分な検証が必要であると考えられた。

・ フランツ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価において影響を与える因子とその程度

本研究では、①サンプリング時間及び放出機構、②脱気条件、③合成メンブランフィルターと④製剤からの放出径（面積）について、フランツ型拡散セルを用いた放出性評価に与えられる影響の程度を検討した。

①放出開始後 5 分からサンプリングを開始した場合と 60 分から開始した場合の累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関を図 5 に示した。放出開始後 5 分からサンプリングを開始した場合の 60 分における累積放出量が、60 分に最初のサンプリングを行った際の放出量と比較して約 100 $\mu$ g 高い値を示した。また、放出開始後 5 分から 60 分までの累積放出量 -

$\sqrt{t}$  の相関から得られた一次回帰式は、60 分からサンプリングを開始した場合と異なっていたが、60 分以降の相関では、放出開始後 3 時間で両法ともほぼ同じ累積放出量を示し、それ以降はすべてのサンプリング時間においてほぼ同じ累積放出量であった。これらの結果について、放出開始後 5 分からサンプリングした場合の 60 分と 3 時間の 2 測定点間における放出速度の変化に関する詳細は明らかではないが、放出の比較的早い時期のサンプリングにおける放出量の変化率（放出速度）は、ある時点（本研究の場合では 60 分）で変化する傾向があることが明らかとなり、フランツ型拡散セルを用いた場合において、サンプリングの開始時期及び測定終了までの時間によって、放出挙動及び累積放出量に違いが生じる可能性があることが示唆された。これらの現象の詳細については今後の検討課題である。

②試験液の脱気条件の違いによる放出挙動への影響について、15 分の超音波照射による脱気と 40 $^{\circ}$ C で 2 時間の加温後に試験液を貯蔵槽への自動注入する際に超音波照射を行う脱気の 2 種類についてニコチネル<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup>10 を用いて放出性を比較したところ、24 時間までの累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関から得られた一次回帰式の傾きの間に 5% の有意水準で有意差が認められた。累積放出量の経時変化を比較すると、時間の経過とともに加温脱気を行った試験液を用いた場合の累積放出量が 15 分の超音波脱気と比べて高い値を示していた。それぞれの脱気条件における溶存酸素量については、それほど大きな違いは認められなかったが（15 分超音波脱気：6.50 mg/L、加温脱気：6.02 mg/L）、溶存酸素量の少ない試験液の方が

高い放出性が高い傾向を示した。溶存酸素量と放出性の具体的な相関については今後の検討課題であるが、脱気条件によって得られる放出量に影響が生じる可能性が示唆された。

③今回検討した合成メンブランフィルターのうち疎水性 PTFE 膜を除く親水性の材質の合成膜 3 種類について、放出の初期（1 時間まで）ではすべての種類において設置しない場合と比較して 16~20% 程度の累積放出量の減少が認められたが、放出開始 3 時間後以降については、親水性 PVDF 膜を除く合成膜について、設置しない場合よりも高い累積放出量を示した。得られた各合成膜における累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関の一次回帰式の傾き（放出速度）について、設置しない場合と比較して、有意水準 5% で有意差が認められたが、各一次回帰式の相関係数は何れも高い相関性（直線性）を示し、かつ設置しない場合よりも高い累積放出量を示しており、また拡散セル間で比較的大きな標準偏差を示したことから、これら 3 種類の合成膜の設置による放出速度への影響はないものと結論付けた。一方、疎水性の材質の PTFE 膜については、放出開始後 3 時間から 24 時間における累積放出量でそれぞれ約 500 $\mu\text{g}$  低い値を示した。この結果について、材質が疎水性であることから、試験液の合成メンブランフィルターへの親和性の違いが空隙を通過する速度に影響を与え、放出の律速となっているものと推察した。通例、*in vitro* 放出性評価では、水又は緩衝液の試験液を用いることが多いが、しばしば水 - アルコール系の試験液を用いることもあり、アルコールが混在することによって材質への親和性が異なる可能

性もあることから、今後、疎水性合成メンブランフィルターの放出性への影響の程度を検証する必要がある。

今回の検討では、親水性合成メンブランフィルターにおいて設置による放出速度への影響は認められないと結論付けた。しかしながら、それぞれの放出速度を表す一次回帰式の傾きについて 5% の有意水準で有意差が認められ、また放出開始後 24 時間までの累積放出量で最大 600 $\mu\text{g}$  の平均値の差が認められた。このことから、合成メンブランフィルターの設置する場合には、材質の種類を変更する場合はもちろんのこと、例えば、同材質におけるブランドやロット間の差についても比較的大きな差が認められる可能性もあることから、変更管理の 1 つとして検討する必要があることが示唆された。

④ニコチネル®TTS®10 について、製剤を 18mm、26mm 及び 36mm の径に切断して試験に供したところ、すべての測定点において 18mm の切断した製剤径から得られた累積放出量が 26mm の場合より低い値を示し、一方、26mm と 36mm においては両者の間に有意な差が認められなかった。この結果から、拡散セルの内径（セルチャンバー）は 15mm であることから、少なくとも 18mm 以上 26mm 未満のある径まで広く放出されていることが示唆された。これに対して、アクリル系基剤のモデル製剤についても 18mm と 26mm の径で検討したところ、両径における測定範囲内の累積放出量に有意な差は認められなかった。以上の結果について、ニコチネル®TTS®10 のように製剤中に比較的流動性の高い液状のニコチン含有する薬物貯蔵層をもつ場合には、



セルチャンバー内径より広い範囲からニコチンが薬物放出制御膜を介して試験液中に放出しているものと推察され、一方で樹脂基剤中にニコチンが拡散されているモデル製剤の場合には、セルチャンバー内径の15mmと同径かあるいは広くても18mm未満の範囲からのみ放出されていることが示唆された。

#### ・本研究で設定した放出条件における製剤の物理化学的検出能の鋭敏さ

2種類の基剤及び異なる4種類の濃度について、本研究で用いた放出条件で適切にその差が検出できるか検討したところ、基剤間及び濃度間の差を検出できることがわかった。基剤については、代表的な基剤であるアクリル系基剤とゴム系基剤について累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関を比較したところ、アクリル系基剤の方が測定範囲において高い放出性をもつことが明らかとなった。またモデル製剤の場合、累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関について、放出開始後6時間以降の相関性（直線性）が認められなかった。この点について、放出開始6時間以降では、製剤中のニコチンの残存量が低くなり、放出量が低下したためであると考えられる。したがってモデル製剤においては6時間までを測定範囲とした。

濃度に対する検出の鋭敏さについて、アクリル系基剤のモデル製剤 08C (2.18%, HPLCによる定量値) を基準 (=1.0) としたときの各濃度の比率を指標として検討したところ、放出開始後1又は3時間からほぼHPLCによる定量値の比率と同様の比率を示すことがわかった。この結果については、サンプリング時間と放出量の関係について、放出開始後1~3時間以降でサンプリ

ングの開始時間に関わらずほぼ一定の累積放出量を示すことが明らかとなっており、この現象と関連があるものと推察された。したがって、本研究で用いた放出条件において、放出開始後1~3時間以降では累積放出量の製剤中濃度を関連付けて評価できる可能性が高いことが示唆された。

#### ・種々の *in vitro* 放出性評価装置との比較

経皮吸収製剤の *in vitro* 放出性評価に一般的に用いられるパドルオーバーディスク法及びシリンダー法における放出性について、フランチ型拡散セルによる放出性と比較した。放出制御機構をもつニコチネル®TTS®10 では、累積放出量 -  $\sqrt{t}$  の相関から得られた一次回帰式の傾き（放出速度）に有意差が認められたものの、放出開始後1~24時間までの放出率(%)について、大きな乖離は見られなかった。一方で、モデル製剤に関しては、1~6時間までの測定範囲において10~20%程度低い放出率を示した。フランチ型拡散セルの放出率の算出については、チャンバー内径が15mmであることから放出面積を算出することによって放出率を求めた。モデル製剤における放出率の差について、「(4) フランチ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価において影響を与える因子の検討、④拡散セルのセル内径と製剤からの主薬成分の放出径（面積）」の項目での結果で得られたように、モデル製剤について本研究で検討した製剤径においては放出性との相関が認められなかったものの、検討した最小径（18mm）とチャンバー内径との間の径に関する放出率の詳細は検討していない。今回検討した18mmを放出径とした場合の放出率を算出すると他の2種の放出性評価装置から得ら

れた放出率に近い放出率を示すことがわかった。この結果についての詳細は今後の検討課題であるが、特にフランチ型拡散セルを用いた放出性評価において放出率(%)を指標として用いる場合には、主薬成分が製剤から放出される径を十分に考慮した評価結果の比較が必要であることが示唆された。

#### ・経皮吸収製剤の品質保証及び品質基準のあり方に関する調査研究

経皮吸収製剤については、一般的な内服製剤と異なる特殊な剤形をもつことから製造及び品質管理における特有のポイントもあり、これらについて CMC 審査に必要な製剤開発のあり方や GMP 適合性の観点から意見交換を行うことができた。

#### E. 結論

本研究により、ニコチン経皮吸収製剤を例とした、フランチ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価により得られる結果の信頼性を低下させる因子とその程度について要因分析的手法による具体的なアプローチを示すことができた。これらの情報は、経皮吸収製剤の製造工程における簡便かつ鋭敏な *in vitro* 評価法として工程管理試験検査に適用できるばかりでなく、製剤の開発段階において品質を維持するための工程パラメータに関する頑健性の高い範囲や許容幅を推定することにも有用であると考えられる。また、US-FDA への訪問及び“科学とリスクに基づく医薬品の品質評価専門家会議”へ出席により、米国も含めた各国の規制当局及び企業の経皮吸収製剤の専門家と技術的な意見交換を行うことができ、経皮吸収製剤の品質確保の国際的動向について把握することができた。また経皮吸収製

剤の品質確保のあり方について、本研究の今後の方向付けを行うことができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし。

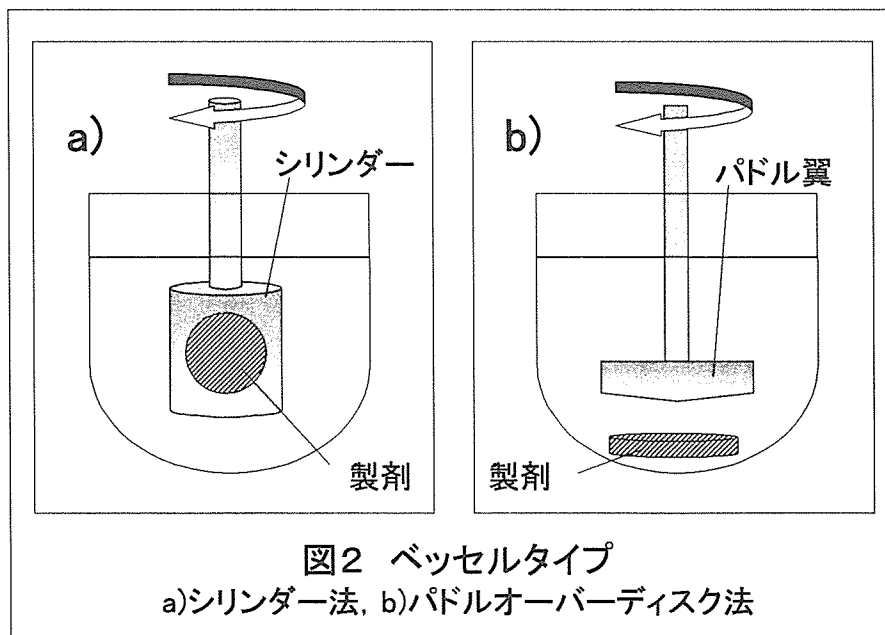
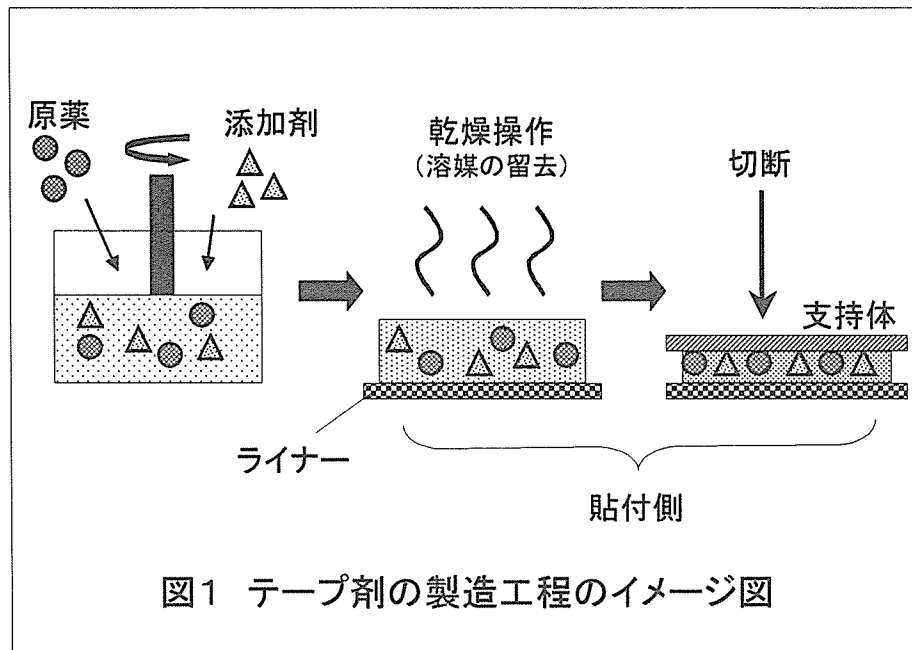
##### 2. 学会発表

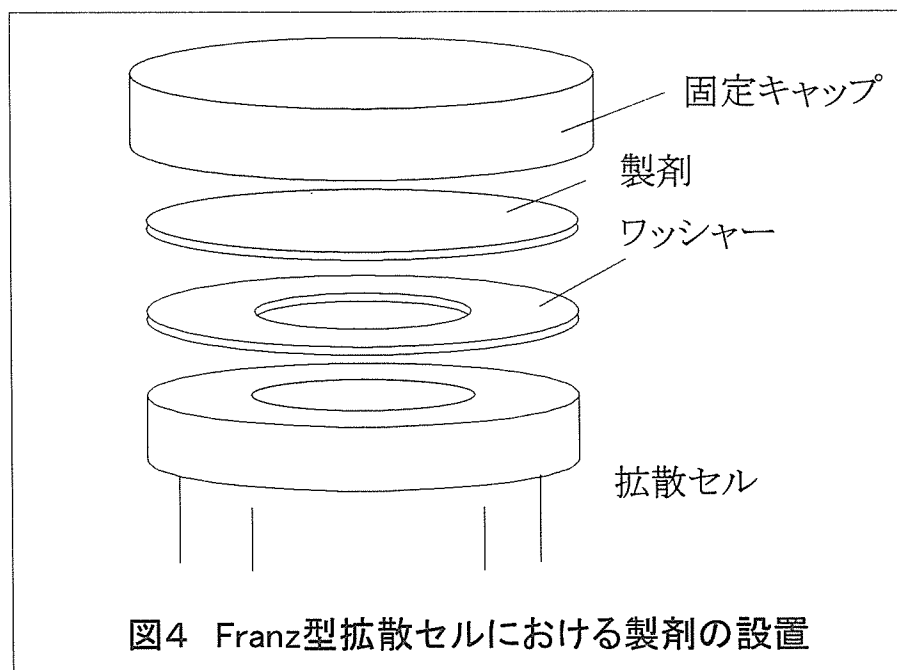
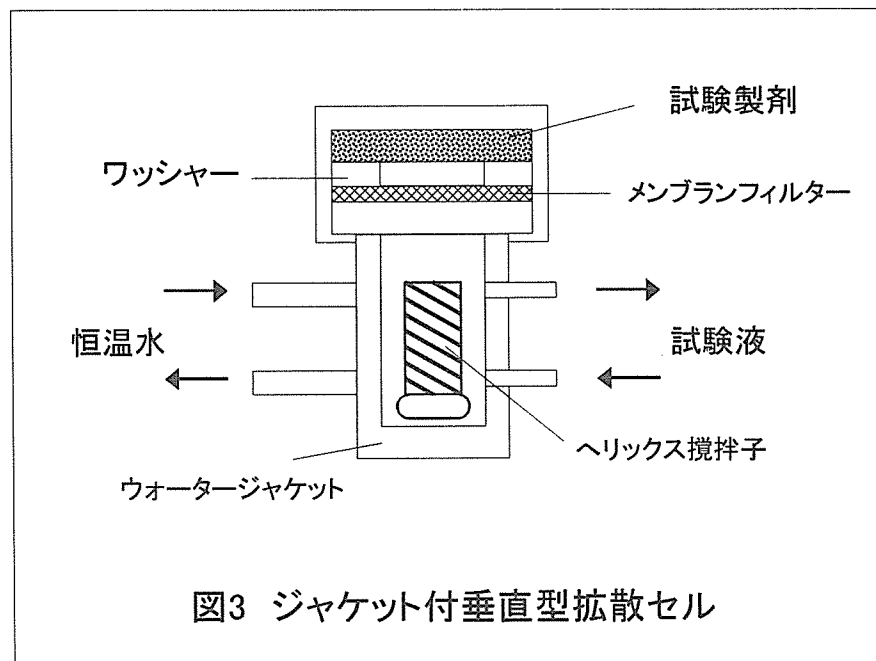
・菊池浩一，知久馬敏幸，北條博史，檜山行雄，坂本知昭，経皮吸収製剤における標準的評価法の開発①—影響因子の検討—，日本薬学会第 125 年会，東京（2005）

・菊池浩一，知久馬敏幸，北條博史，檜山行雄，坂本知昭，経皮吸収製剤における標準的評価方法の確立 その②，日本薬学会第 126 年会，仙台（2006）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。





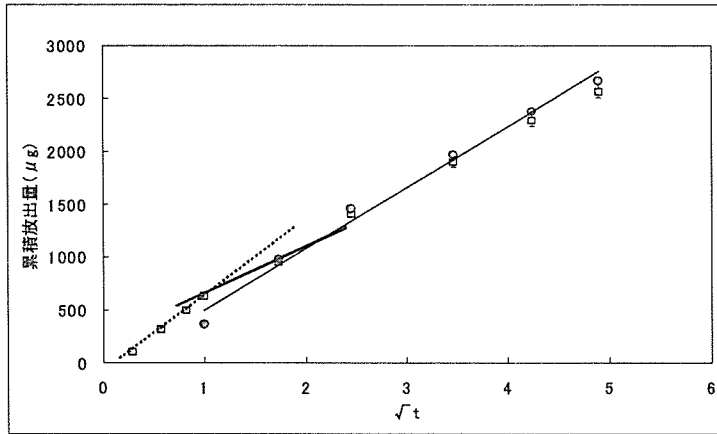


図5 ニコチネル®TTS®におけるサンプリング開始時間の影響

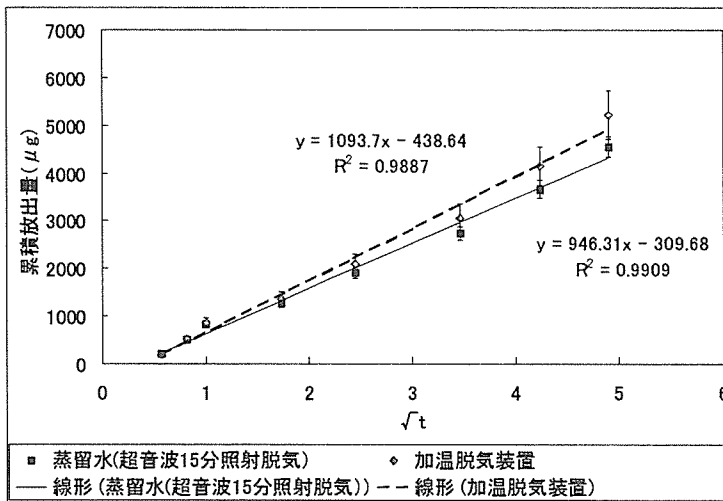


図6 2脱気条件におけるニコチネル®TTS®の累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関

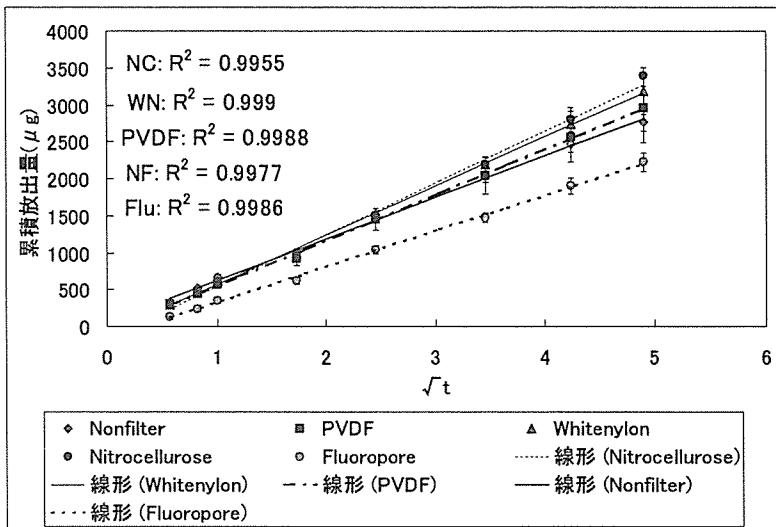


図7 各合成メンブランフィルターを用いた際のニコチネルTTSの累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関

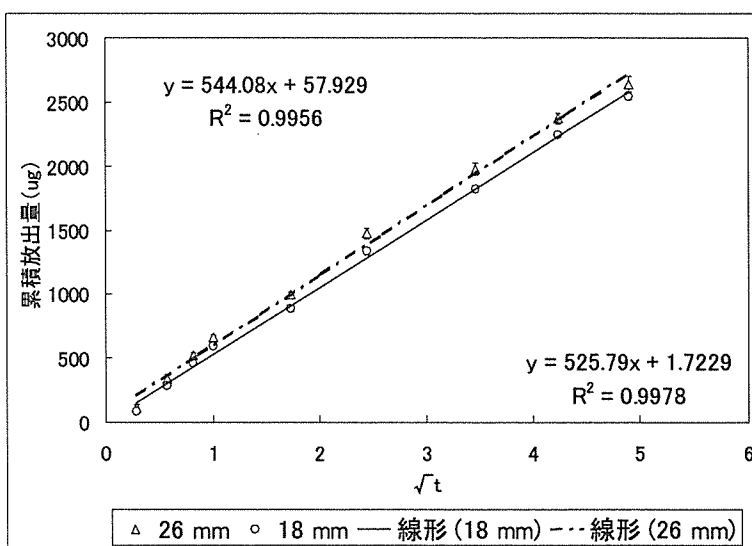


図8 ニコチネル®TTS®10 の切断後の製剤径(18mmと26mm)における累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関

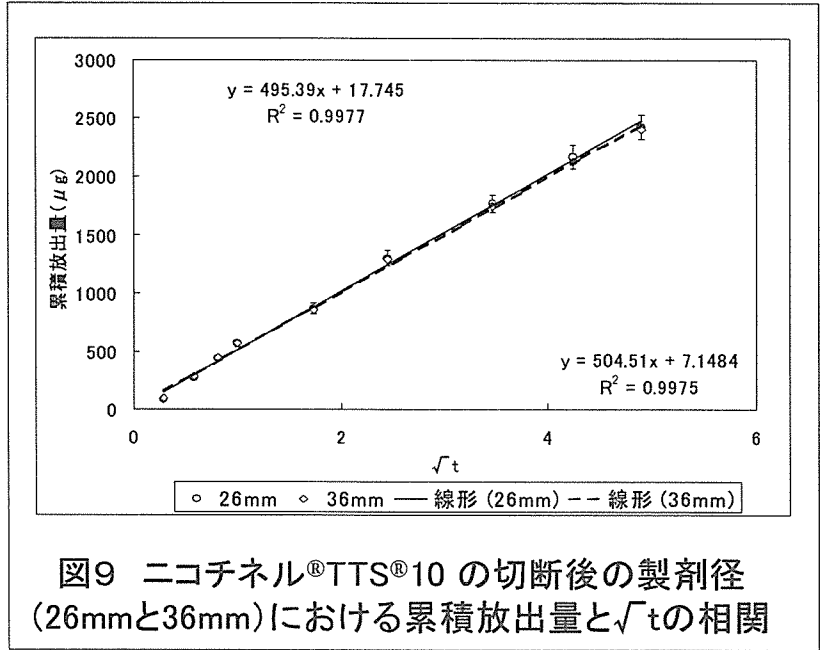


図9 ニコチネル®TTS®10 の切断後の製剤径 (26mmと36mm)における累積放出量と√tの相関

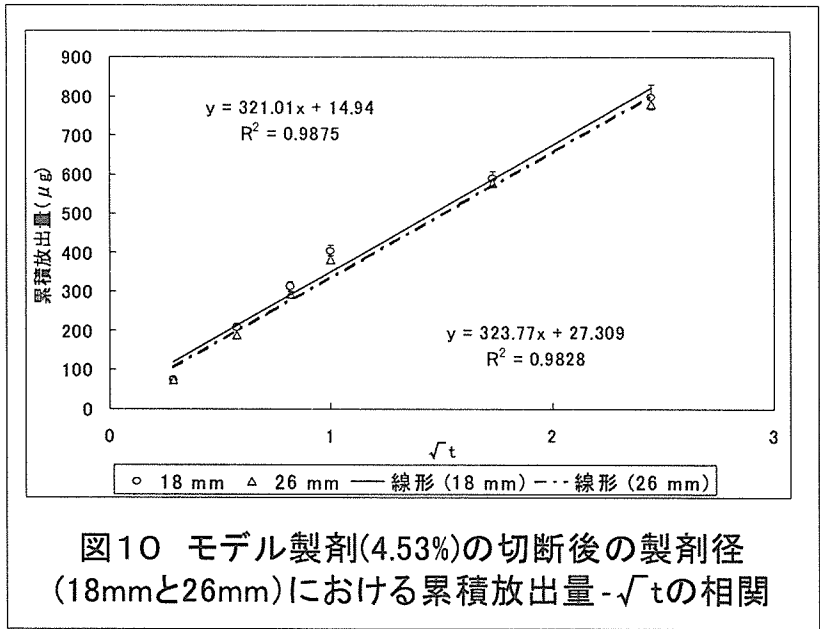


図10 モデル製剤(4.53%)の切断後の製剤径 (18mmと26mm)における累積放出量-√tの相関

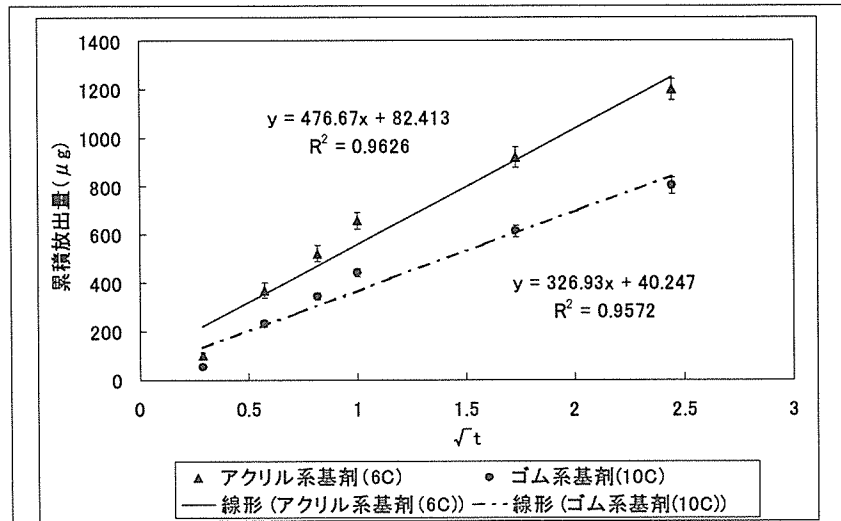


図11 2種類の基剤からのニコチンの累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関

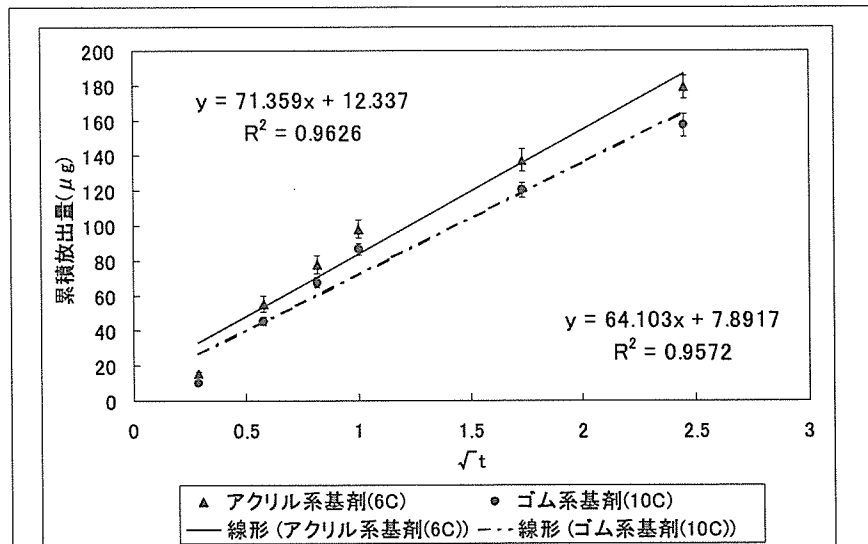


図12 2種類の基剤からのニコチンの単位濃度当りの累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関



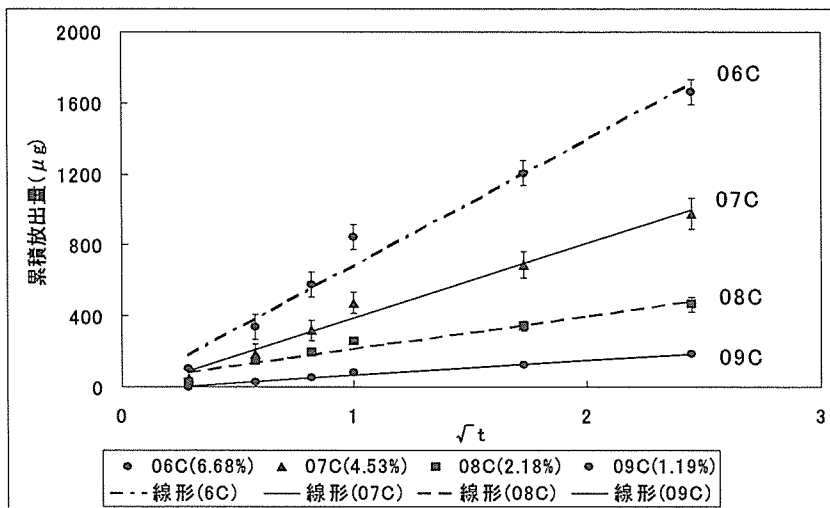


図13 4種類の異なる濃度におけるニコチンの累積放出量- $\sqrt{t}$ の相関

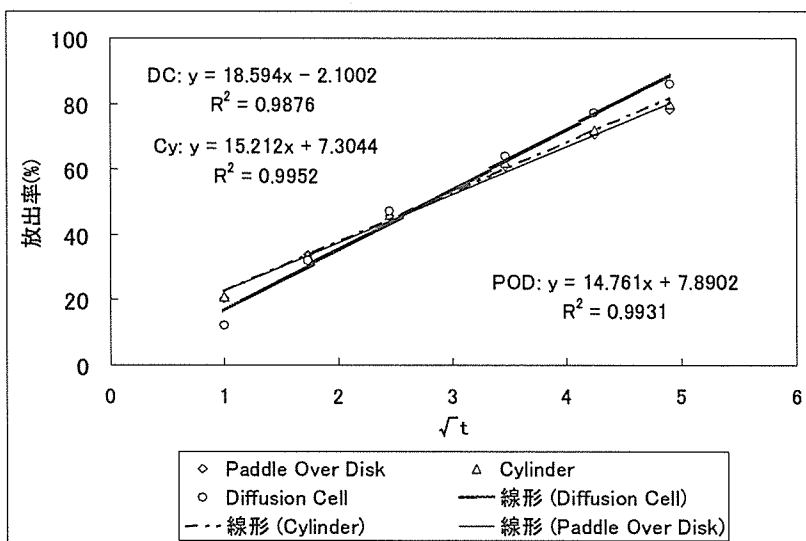


図14 種々のin vitro放出性評価装置におけるニコチネルTTS10の放出率(%)- $\sqrt{t}$ の相関

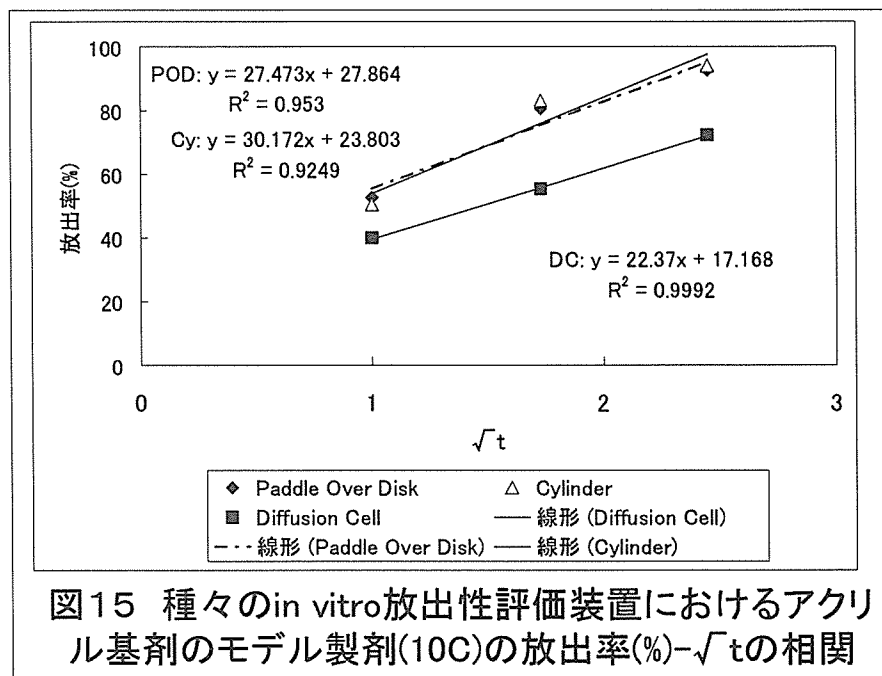


表1 放出性への評価に影響を与えると推定した因子とその条件

	影響因子	比較因子 (条件)
サンプリング開始時間	放出初期における放出速度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5分～60分</li> <li>・ 60分以降</li> </ul>
脱気条件	溶存する空気(酸素)の発生(発泡)による攪拌対流の変化など	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 超音波脱気(15分)</li> <li>・ 加温脱気+超音波(40℃, 2時間, 超音波を照射しながら脱気)</li> </ul>
合成メンブレンフィルター	放出速度への影響, 吸着など	市販されている4種類の材質 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 親水性 PVDF (ポリビニリデンフロライド)</li> <li>・ White Nylon</li> <li>・ 親水性ニトロセルロース</li> <li>・ 疎水性 PTFE (四フッ化エチレン樹脂)</li> </ul>
放出径 (面積)	拡散セル内径と製剤からの放出径(面積)の影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 放出機構 (放出制御の有無)</li> </ul>

表2 4種類の異なる濃度のモデル製剤における累積放出量(μg)

放出開始後	09C (1.19%) (= 0.55)	08C (2.18%) (= 1.0)	07C (4.53%) (= 2.1)	06C (6.68%) (= 3.1)
5分	N.D.	27.29 (= 1.0)	45.78 (= 1.7)	103.11 (= 3.8)
20分	27.31 (= 0.2)	145.88 (= 1.0)	187.04 (= 1.3)	338.42 (= 2.3)
40分	52.13 (= 0.3)	197.39 (= 1.0)	319.21 (= 1.6)	575.98 (= 2.9)
1時間	81.44 (= 0.3)	258.11 (= 1.0)	474.39 (= 1.8)	844.94 (= 3.3)
3時間	124.13 (= 0.4)	342.66 (= 1.0)	688.27 (= 2.0)	1203.98 (= 3.5)
6時間	184.33 (= 0.4)	467.11 (= 1.0)	975.51 (= 2.1)	1659.44 (= 3.6)

## 外国旅行記録とその成果について

所属先 国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部

研究者 坂本 知昭

### 1. 渡航目的

米国食品医薬品局（US-FDA）の研究所及び医薬品評価研究センター（CDER）を訪問し、日米欧三極医薬品規制調和会議（ICH 医薬品調和会議）において重要な役割を担っている米国食品医薬品局（FDA）のレギュレーター及び品質試験関連の専門家と経皮吸収製剤などの品質保証に関する技術的な意見交換を行うことによりその動向を調査する。また同時に開催されるUS-FDA 主催（ISPE 及び AAPS 共催）の科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議に出席し、各国より参加する経皮吸収製剤の専門家及び開発技術者らと経皮吸収製剤の品質確保並びに品質基準のあり方について議論を行う。

### 2. 旅行日程

日程	出発地	到着地	参加会議及び訪問先
10/3	東京	ワシントン DC	
10/4			米国食品医薬品局 (US-FDA) 研究所
10/5 ～			科学とリスクに基づく医薬品の品質

10/7			評価会議への出席
10/11 ～ 10/12			米国食品医薬品局 US-FDA 医薬品評価研究センター (CDER)
10/13	ワシントン DC	機中泊	
10/14		東京	

### 3. 訪問機関と面接者、出席専門家会議

・ 10/4、訪問先及び面接者

米国食品医薬品局研究所（Maryland 州, Silver Spring）

Dr. Monsoor A. Khan

Director

Division of Product Quality Research

Dr. Robbe C. Lyon

Deputy Director

Division of Product Quality Research

Dr. Everett H. Jefferson

Senior Research Chemist

Division of Product Quality Research

他