

## 日本薬学会第31年会ラウンドテーブルセッション報告

### 「経皮吸収型製剤の未来を見越して ―さらなる発展に向けた品質評価法とは」

2016年5月19日(木)～21日(土)、長良川国際会議場および岐阜都ホテルに於いて日本薬学会第31年会が開催されるにあたり、ラウンドテーブル企画として6つのセッション枠が設けられた。その一つに、経皮投与フォーカスグループの活動をベースにした当セッションが採択され、学会二日目の午前中、約50名の参加者にお集まりいただき、盛んな質疑応答や意見交換を行うことが出来た。

#### 1. 趣旨

経皮吸収型製剤が初めて実用化された三十数年前は、ニトログリセリンやニコチンのように皮膚から比較的吸収されやすい薬物や、ホルモンのように微量で薬効を示すものを主成分とした製品が製造されていた。それが今では製剤技術の向上に加え、耕薬戦略として新剤形への展開の必要性や高齢化社会の到来に伴う社会的な需要の増加を背景に、疼痛領域や中枢神経系領域の薬剤、抗高血圧剤、アルツハイマー型認知症薬など種々の有効成分が対象とされ、市販品目数は増加傾向を示している。

現在国内で流通している経皮吸収型製剤のほとんどは、マトリックス型と呼ばれるテープ剤であるが、欧米では既に製品化されているイオントフォoresis型製剤、世界的に開発段階にあるマイクロニードル製剤と、今後、新たな形状の外用製剤が医療現場に登場することも予測される。2016年4月施行の日局17には、貼付剤に関する製剤試験法として「粘着力試験法」および「皮膚に適用する製剤の放出試験法」の2つが新たに収載された。しかし、ロットによるばらつきを抑え、保存安定性も確保された良好な製剤の供給や、今後予測される新しい形状の製品に対する評価法の確立は十分とは言い難い。当ラウンドテーブルは、経皮吸収型製剤の品質評価法について、アカデミア・製薬企業・規制当局それぞれの立場から現状と問題点、あるいは要望の提起を行い、問題解決の手段や、国際的な展開も視野に入れた今後の方向性について議論することを目的として開かれた。

#### 2. 講演

当ラウンドテーブルでは、杉林堅次先生(城西大学薬学部)と著者がオーガナイザーを務めた。経皮吸収型製剤の品質評価法について議論を展開するにあたり、まずは、話題提供の講演を3人の先生方に行っていたいただいた。

##### 2-1 「外用の医薬品と医薬部外品の進歩と未来」 杉林堅次先生(城西大学薬学部)

経皮吸収型製剤を含む外用剤の未来予測と、その中での製剤の品質評価法の重要性についてお話しいただいた。

治療の満足度に対する薬剤の貢献度を2005年と2010年とで比較すると、C型肝炎、骨粗鬆症、関節リウマチなどでは貢献度が著しく向上しているが、糖尿病性の合併症、多発性硬化症、膵がん、アルツハイマー病など治療満足度が低いままの疾病も多い(2014年現在)。これらのアンメットメディカルニーズを満たす薬剤の開発が、今後の課題である。そのためには、従来の低分子有機医薬品だけではなく、生物学的医薬品の活用も視野に入れる必要がある。分子量が大きく、消化管で代謝されてしまうタンパク質医薬品等は注射投与せざるを得ず、投与に医療従事者の関与を必要とする欠点がある。一方、外用

製剤の投薬は簡易である反面、薬物のほとんどは経皮吸収速度が遅く、バイオアベイラビリティも低い。バイオアベイラビリティが 80~100%である経口投与は、いわゆる”切れ味の鋭い”薬物についても投与経路になり得るのに対し、バイオアベイラビリティが 10 パーセント台から 70%と報告されている経皮投与では、薬効が大きくばらつく虞があり、”切れ味の鋭い”薬物に適用することは難しい。種々の薬物を経皮吸収型製剤の剤形として製品化するには、これまで吸収速度の促進ほどは注目されていなかったバイオアベイラビリティの向上にも努めなければならない。また同時にレギュレーションの観点から、バイオアベイラビリティの評価法も確立する必要がある。

経皮吸収の促進法についてはイオントフォレシス、マイクロニードルアレイなどデバイスを用いる方法の研究が盛んであるが、さらに一步踏み込み、最近注目を集めている「モノのインターネット (Internet of Things, IoT)」の概念と結び付けた新しい経皮薬物送達システム (TDDS IoT) を提案したい。美容施術では実績のあるイオントフォレシスとエレクトロポレーションの併用により、高分子薬物の吸収が顕著に向上したとの報告がある。外部からの信号により薬物放出を制御する物理的な吸収促進の仕組みは、IoT との相性が良い。既にヘルスケア領域で使用されているウェアラブルな計測器や埋め込み型の小型装置と Bluetooth®等の通信技術の組み合わせにより、医薬品への応用が可能と考えられる。但し TDDS IoT の実現には、これまでにない規制の考え方が必須である。例えば、マイクロポンプを皮内に埋め込む場合には生体適合性の評価、またそのポンプによる薬物注入量の的確な再現性の評価、通信技術を介した薬物放出制御機能の精度評価、機器の誤動作や個人情報漏えい回避についての規制など、特に工学との連携による品質評価法と許認可制度の確立が重要と考えられる。

## 2-2 「テープ製剤設計中の品質評価法について ~結晶化を中心として~」 道中康也先生(久光製薬)

製剤設計段階において製品の品質評価を行う必要性和その方法、現状での問題点について具体的なお話をいただいた。

貼付剤は、基剤の含水率によりパップ剤とテープ剤に分類され、本質的に水を含まない、非水系の粘着剤を用いたものがテープ剤である。更に詳しくテープ剤を分類すると、リザーバタイプ(薬物放出制御膜と支持体に挟まれた液状あるいはスラリー状の層に有効成分を含むもの)とマトリクスタイプ(粘着剤中に有効成分を含むもの)に分けられる。現在の主流は、マトリクスタイプである。また、マトリクスタイプには、薬物が基剤に完全に溶けている溶解型と、基剤の飽和溶解度を超える薬物量を仕込んで一部を故意に結晶化させた結晶型とがある。結晶型では、より徐放性の優れた製剤を設計することが可能であるが、結晶の溶解速度が律速にならない程度に速やかに溶ける薬物にしか適用できないため、商品化された製剤は限られる。市販製剤のほとんどが、溶解型である。

この溶解型のマトリクスタイプ製剤でしばしば問題となるのが、基剤中の薬物の結晶化である。結晶が析出した製剤では、薬物の皮膚透過速度が低下する。結晶核の生成を抑制する添加剤の混合や、雰囲気中に存在する水分が結晶化促進の原因となる場合には乾燥剤を使用するなどにより結晶化の防止が図られているものの、次に述べるようなテープ製剤の製造方法を考えると、根本的な解決は難しいのが現状である。即ち、代表的なテープ製剤の製造方法は、高熱で融解した薬物と粘着剤の混合物を過冷却するホットメルト法と、有機溶媒に薬物と粘着剤を溶かして混合した後、加熱により有機溶媒を留去させる溶剤法があるが、どちらも薬物が熱的に不安定な状態になりやすい工程を経るため、テープ製剤は本質的に結晶化しやすい剤形である。そのうえ、高粘度の粘着剤中に存在する薬物は拡散速度の低下により結晶化速度が遅く、通常のタイムスケールで行う試験による製品の品質評価をさらに困難にしている。

調製初期に良好な製剤が得られたとしても、数か月から半年後に結晶化が観察されたことにより、設計処方が不採用となる例が多い。

製剤設計ステージにおける結晶化関連の課題には、(1)保存安定性試験を実際に行い結晶化の有無を観察するため品質を保証する期間と同じだけの試験時間がかかること、(2)観察結果が結晶の有無として二値化されるため定量的な解析や予測が困難であること、(3)製造スケールや製造方法の変更により結晶析出の挙動が変化すること、以上の3つが挙げられる。固体 NMR や熱測定、分光測定などの機器分析により結晶析出をプロスペクティブに予測する手法が開発されれば、製剤設計を行う上で律速となっている結晶化の課題解決に役立ち、ひいては、経皮吸収型製剤の発展につながると考えられる。また、現在は結晶析出に関連し、薬物放出性の低下が見られなければ結晶化が起きていないであろうと判断するような、間接的な評価しか行われていない。賛否両論あると思われるが、製剤設計の項目の中に薬物溶解度や結晶性を直接評価するレギュレーションがあってもよいのではないだろうか。

2-3「日局 17 に新規収載された皮膚に適用する製剤の放出試験法と粘着力試験法について」 四方田千佳子先生(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

2016年4月施行の日局 17 に新規収載された、「<6.12> 粘着力試験法」と「<6.13> 皮膚に適用する製剤の放出試験法」に関し、設定の経緯も含め、他局とも比較した試験法の詳細と試験を実施する上で留意すべき点についてお話しいただいた。

日局 16 において製剤総則が大きく改正され、貼付剤は「11. 皮膚などに適用する製剤」に分類された。この定義にある「経皮吸収型製剤からの有効成分の放出速度は、通例、適切に調節される。」の文言から、適切に調節される放出速度は経皮吸収型製剤のみに適用されると取られかねないため、今回の 17 改正において、「11.7. 貼付剤 (5)本剤は、別に規定するもののほか、皮膚に適用する製剤の放出試験法 (6.13) に適合する。」が付け加えられ、貼付剤全般に求められる条項であることを明示した。貼付した製剤から皮膚への薬物の移行は、製剤マトリクス中での薬物の拡散、製剤マトリクスと角質間の薬物の分配および透過という過程を経る。放出試験では製剤マトリクス中の薬物拡散挙動が評価できることから、この試験法は、製剤特性を相対比較する役割を果たす。医薬品の有効性と放出性の関係は個々の製剤特性に依存するため、放出試験は製剤ごとの品質管理に有用であり、製剤間でのバイオアベイラビリティの比較を目的とする試験法ではないことに留意する必要がある。有効成分の放出挙動の適切な維持管理に役立てていただきたい。具体的な試験法については、米国薬局方や欧州薬局方に収載されている方法、およびツロブテロール製剤やジクロフェナク製剤等、国内で流通している製剤で行われている試験法を参考に、パドルオーバーディスク法とシリンドー法を採用することとした。また、『局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン』(ガイドライン)に掲載されている縦型拡散セル法についても装置例を収載した。条文には、試験に用いる治具の形状やサイズ、操作法、薬物放出面に多孔性の膜を貼り付けて試験を行った場合に記録しておくべき情報、試験液、判定法についても記載されているので、それらに従って試験を実施していただきたい。

次に、粘着力試験法に関して、貼付剤の粘着性について日局 16 では、「11.7. 貼付剤 (4)本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘着性を有する。」と記載されていたが、日局 17 では具体的な試験法が収載されたため、「11.7. 貼付剤 (4)本剤は、別に規定するもののほか、粘着力試験法 (6.12) に適合する。」の記述に改められた。日局 16 以前は、医薬品製造販売指針に傾斜式ボールタック法が掲載されていたが、使用するボールのサイズが JIS で採用されているものと異なるなど出典が不明であったこと、この試験法

では評価が困難な製剤もあること、実際には JIS を参考にして試験をしている例が多かったこと、国際的にも ICH Q6A の製剤試験の懸案事項として粘着性試験が挙げられていたことなどの理由により、外用製剤協議会の全面的な協力の下、日局収載の試験法が整備された。構成は、JIS Z0237:2009 を参考にしたピール粘着力試験法と傾斜式ボールタック試験法、ASTM D3121-06 を参考にしたローリングボールタック試験法、ASTM D2979-01 を参考にしたプローブタック試験法の 4 つであり、試験温度や試料の調製法、試験用器具の洗浄方法、装置、操作法の記載からなる。

### 3. 議論

話題提供の講演の後、会場の参加者も交えた質疑応答により、約 1 時間の議論が行われた。例えば、杉林先生から提案いただいたバイオアベイラビリティへの注目に対し、利用率の増加を図るよりも吸収速度の安定化を図るべきではないかとの質問がなされ、バイオアベイラビリティについては利用率と速度の両面から考える必要があるとの返答がなされた。また、道中先生の講演の主題である製剤の結晶化を、現状ではどのような方法で分析しているか質問がなされ、目視や顕微鏡観察、示差走査熱量測定、X 線回折測定など種々の手法を組み合わせで行っていると述べられた。四方田先生から解説された放出試験が、ガイドラインでは軟膏剤も適用対象とされているのに対し、日局では試験が設定されていない違いについて質問され、現段階で日局には未収載であるが、申請時に個々の製造会社での対応が求められている実情が説明された。さらに、日局 17 には粘着力試験法としていくつかの試験法が収載されているが、どの試験法で行うか選択の基準があるのか、また、これらの試験法を収載した理由について質問があった。これに対しては、局方原案作成にご協力いただいた外用製剤協議会の山内仁史先生から、原案作成時に上市品で採用されている試験法を調査したところ、ほとんどの場合、今回収載した 4 つの試験法のいずれかであったことが理由として述べられた。現在、国内における貼付製剤の市場占有率は消炎鎮痛薬のパップ剤ならびにテープ剤がもっとも大きく、医薬品製造販売指針に掲載されている傾斜式ボールタック法を用いる例が多かった。しかし、全身作用性の経皮吸収型製剤は製剤サイズが小さく、ボールタック法が適さない製剤も近年増えていることから、米国薬局方、JIS、ASTM、欧州ガイドラインを網羅して吟味した結果、今回の 4 つが選ばれた。いずれかを優先する意図はないので、製剤のサイズや自社での経験を踏まえた試験法の設定が望まれることが付け加えられた。

このようにそれぞれの講演に対して、さらに詳細な情報を求める質問もいくつかなされたが、最も盛んに意見交換がなされたのは、放出試験を行う際の膜の利用についてと、放出試験および粘着力試験で得られる結果と *in vivo* との相関についての議論であった。

貼付剤、特に水を含んで膨潤しやすいパップ剤の場合、放出試験時の製剤の変形を抑えるため、「必要に応じて、多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる。使用した膜に関しては、試験法に疎水性、親水性の別や孔径等を明記する必要がある。」と日局に記載されている。また、ガイドラインに「製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には、膜透過が律速とならない膜を用いる。」の記載が見られる。使用した膜が律速でないことをどのように判断すべきか、の質問に対する演者と山内先生からの意見は、概ね次のようであった。膜律速であることを証明するのは困難であるが、疎水性が強過ぎるなどにより、膜透過の段階が律速となっていることが明らかに分かる膜の使用は止めて欲しい。製剤品質に変化があった場合、それが検出できる試験法の設定が求められている。膜律速にならない膜を選択することについては欧州のガイドラインにも記載されているが、試験時に膨潤しやすいハイドロジェルタイプの製剤は

日本での製品化例が多く、欧米での注目度は低い。他国のガイドライン等を参考にしながらも、日本で率先して考える課題ではなかろうか。現在、日局やガイドラインに具体的な確認方法の記載はないものの、例えば、薬物水溶液を用いた場合の膜透過性をコントロールとして得ておくなどの対処が考えられる。試験法設定の検討におけるバリデーションデータなど、各社が何らかのプラスアルファのデータを保有する必要がある。公定法に記載が無いので実施しないという考え方は、現在のレギュレーションの流れの中では不足であり、いかに説明責任を持って試験法を設定するかが肝要である。外用製剤の放出試験法と後述する粘着力試験法については従来、日局には記載がなかったものの、各社が独自に試験法を設定して実施している例が多かった。それ故に今回、日局原案審議会において標準化が目指されたのは良い動向であった。今後、これらの試験法を用いて試験を実施した際、新たな課題が見いだされるかも知れないが、その時は産官学の協力と話し合いのもと、より良い試験法へと改良されることが望まれる。

次に、放出試験および粘着力試験で得られる *in vitro* の結果と *in vivo* の生物学的同等性の相関についての議論の概要を述べる。皮膚に適用する製剤の放出試験については、「医薬品の有効性と放出性の関係は個々の製剤特性に依存するため、本試験法は、製剤毎の品質管理に有効な試験法である。」と明記されているように、原則、生物学的同等性の保証は出来ないと考えておくべきである。米国薬局方においても試験法の序文に、品質試験法であることが明記されていることから、試験の位置付けに対する考え方は同じと思われる。また、放出試験はあくまで品質管理のための試験と位置付けられながらも、人工汗を用いるなど、生体内環境を模した条件下で行われる場合がある。それは *in vivo* との相関と言うよりも、例えば水には非常に溶けやすい薬物について、より生体内を反映した試験条件での放出挙動を把握するためである。溶解度や溶解速度など、薬物の物性に依存して試験が行える条件は限られることもあり、どのような条件下でデータを得ておくべきかは、個々の製剤により異なる。他局の状況を見ると、FDA の個別製剤のガイドラインでは貼付剤に関して多くのページを割き、生物学的同等性のために何を試験すべきか事細かな記述がされている。英国では、皮膚透過試験を薬局方に収載する動きがあるようだが、吸収性を評価する試験法を日局に取り込む予定は、現段階ではない。

粘着力試験についても放出試験と同様、製剤の品質評価の一環としての *in vitro* 試験法であり、必ずしも *in vivo* におけるヒト皮膚への付着性を密接に反映しているとは言えない。海外においても、*in vitro* と *in vivo* の試験法は区別されているのが実情である。また、皮膚への付着性には支持体の材質も関与する。角質の剥離を防ぐため、あえて粘着力の低い粘着剤を使用し、支持体には柔らかい素材を用いて貼付部位の体の動きに対する追随性を向上させることで、皮膚への付着性を担保する製剤設計方針もあり得る。ヒト皮膚への付着性は通常、臨床試験を行う際に確認するため、治験薬から市販品に至るまでに製法変更等がなされたとしても、粘着力を管理項目の一つとして設定しておき、その数値に大差がなければ皮膚への付着性は市販品においても保証されていると考えられる。また、*in vitro* の試験結果では十分な粘着力が得られているにもかかわらず、使用中に剥がれ落ちたなどの苦情が寄せられることがある。これに対しては、発汗などの生理現象によって剥がれやすくなる可能性があるため、実際の貼付環境を想定して高湿度下での試験を行い、粘着性を予測することもある。

#### 4. おわりに

日局 17 に、貼付剤に関する製剤試験法が新たに 2 つ収載されたことを受けて、当ラウンドテーブルセ

セッションが企画された。標準化された試験法が公定書に記載されたことは大きな前進であるが、今回の議論を見ても、品質評価法の確立には依然多くの課題が残されていることが分かる。とりわけ関心が高く、今後の検討が望まれている点は、in vivo を反映するような in vitro 試験法の設定と見受けられた。しかし、個体差も大きく影響する in vivo の有効性と高い相関を示す in vitro 試験法の設定は、現実的には非常に困難である。まずは、in vitro 試験法が品質管理を目的としたものであることを正しく理解し、様々な条件下での in vitro 試験結果を蓄積するなど今後の経験を重ねることで、in vivo 予測のための判断基準の設定や、より in vivo に近付けた試験条件への改良につなげることが可能なのではないかと思われた。

演者の先生方ならびに参加者の方々のお力添えにより、筆者の力不足にもかかわらず、約一時間の議論では発言が途切れることなく、活発な意見交換が行われた。今回は十分な時間を割くことができなかった新剤形のレギュレーションや製剤の安定性にかかわる物性評価法についても、別の機会に議論したい。

最後になりましたが、このような貴重な場を提供して下さった年会組織委員会および事務局の皆様、ご多忙中、ご講演下さいました演者の先生方、また朝早くからセッションにお越しいただいた参加者の皆様に、心より感謝申し上げます。