ケトプロフェンテープ先発・後発医薬品の全身移行性の *in vitro* 放出試験による予測阿波圭介,^a 佐藤宏樹,^a 堀 里子,^{a,b} 澤田康文^{*,a}**Prediction of Systemic Exposure of Ketoprofen Tapes by *In Vitro* Release Test and Pharmacokinetic Model Analysis: Comparison between Brand-name and Generic Formulations**Keisuke Awa,^a Hiroki Satoh,^a Satoko Hori,^{a,b} and Yasufumi Sawada^{*,a}^aGraduate School of Pharmaceutical Sciences; and ^bInterfaculty Initiative in Information Studies, The University of Tokyo; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.

(Received May 21, 2011; Accepted September 17, 2011; Published online September 28, 2011)

Topical dermatological formulations of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are reported to show their pharmacological effect partially through the systemic circulation, and to induce systemic side effects. However, pharmaceutical equivalence and pharmacokinetic bioequivalence between brand-name and generic products are not required. Therefore, we aimed to predict systemic drug exposure from brand-name and nine generic ketoprofen tapes. *In vitro* release profiles were examined using the paddle-over-disk method, then analyzed by the W. I. Higuchi equation incorporating an initial burst effect. Pharmacokinetic parameters were estimated from observed release profiles and the reported time-plasma concentration profile of the brand-name product. Plasma concentration profiles of generic products were predicted from the observed release profiles and the pharmacokinetic parameters of the brand-name product. *In vitro* release profiles differed markedly, and estimated release rates for initial burst effect and at 24 hours ranged from 4.20 to 88.75% and from 45.27 to 95.83%, respectively. The predicted plasma concentration profile of each product reflected its release profile, and estimated $C_{\max}$ ranged from 61.70 to 290.30 ng/mL (0.46- to 2.15-fold vs. brand-name product). Generic products were classified into three types, *i.e.*, systemic exposure comparable with, higher than and lower than that of brand-name product. $C_{\max}$ was predicted to increase with enhanced skin permeability for all products, but the increase rates differed among products. These results suggest that safety and efficacy differ between brand-name and generic ketoprofen tapes. Healthcare professionals should carefully monitor systemic side effects, especially when switching from brand-name to generic products for which higher systemic exposure is predicted.

Key words—ketoprofen tape; generic product; systemic exposure; pharmacokinetic model; *in vitro* release test; adverse effect

緒 言

非ステロイド性消炎鎮痛剤 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)は、経口剤、坐剤、注射剤などといった全身作用を目的とした製剤のみならず、テープ剤、パップ剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤などといった局所皮膚適用製剤としても広く利用されている。NSAIDsの局所皮膚適用製剤は局所作用を目的としているにもかかわらず、その使用による様々な全身性の副作用が報告されている。例えば、ケトプロフェン外用剤の場合、全身への移行により発現すると考えられる副作

用として、アスピリン喘息、¹⁻⁴⁾ 胎児動脈管収縮、⁵⁾ 急性腎不全⁶⁾が報告されている。さらに、NSAIDsの局所皮膚適用製剤では、適用部位からの直接の経路のみならず、全身血流からの経路も薬理作用に寄与するとの報告もある。^{7,8)} そのため、NSAIDs局所皮膚適用製剤を適正に使用するためには、全身移行性に関する情報が必須である。

NSAIDsの局所皮膚適用製剤には、多くの後発医薬品が承認、販売されている。先発医薬品から後発医薬品への切り替え時などにおける安全性を確保する上で、全身移行性に関する情報が必須である。しかしながら、NSAIDs局所皮膚適用製剤の後発医薬品の承認申請において、ヒトでの全身移行性が先発医薬品と同等性であることは求められておらず、こ

^a東京大学大学院薬学系研究科, ^b同院情報学環

*e-mail: sawada@mol.f.u-tokyo.ac.jp

これらの情報は不明である。すなわち、厚生労働省の『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』⁹⁾においては、局所皮膚適用製剤の治療上の同等性を保証するために、作用部位近傍である角層内の薬物濃度に主眼をおいた皮膚薬物動態学的試験が基本的試験とされ、全身循環中の薬物濃度をみる薬物動態学的試験は代替試験として位置づけられているのみである。また、作用強度の強いステロイド剤など一部の薬物は、バリア能が低下した皮膚に適用されたときに全身循環血流に到達する薬物量（曝露量）が先発医薬品と同程度又は許容される程度であることを確認することが求められているが、NSAIDsはその対象ではない。さらに、本ガイドライン制定以前に承認、販売された後発医薬品では、ヒトでの生物学的同等性試験がかならずしも行われていない。実際に、わが国ではケトプロフェンテープの後発医薬品として9製剤が承認、販売されているが、ヒトでの薬物動態学的試験が行われているのは9製剤中1製剤のみであり、他の8製剤ではラットでの薬理学的試験をもって同等性が示されているに過ぎない。¹⁰⁻¹⁸⁾

以上のように、NSAIDsの局所皮膚適用製剤の後発医薬品の全身移行性に関する情報は副作用など安全性を評価する上で必要であるが、ほとんど存在しない。そこで本研究では、ケトプロフェンテープ製剤を対象に、*in vitro* 放出試験及び薬物動態学的(PK)モデル解析を行い、先発医薬品及び後発医薬品9製剤の全身移行性を予測し、後発医薬品を選択する上で安全性を評価する1つの指標を提供することを目的とした。

方 法

1. 試薬及び試験製剤 ケトプロフェンテープ20 mg 製剤の先発医薬品(A製剤)及び後発医薬品9製剤(B-J製剤)は各販売会社より購入した(Table 1)。ケトプロフェン標準品は和光純薬株式会社(大阪)より購入した。その他の試薬はすべて特級品を用いた。

2. *In vitro* 放出試験 ケトプロフェンテープ製剤からのケトプロフェン放出試験は、パドルオーバーディスク法(米国薬局方(USP) Apparatus 5)に準拠した方法¹⁹⁾により、クリタ分析センター株式会社(茨城)に委託して行った。放出試験装置は、

Table 1. Brand-name (Product A) and Generic (Product B-J) Ketoprofen Tapes (20 mg) Analyzed in This Study

Product	Trade name	Company	Lot number
A	Mohrus Tape 20 mg	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	JB03T
B	Ketotax Tape*	Rakool Pharmaceutical Marketing Co., Ltd.	K226K
C	Ketoprofen Tape 20 mg "Rakool"	Rakool Pharmaceutical Marketing Co., Ltd.	B298K
D	Ketoprofen Tape 20 mg "Nichi-Iko"	Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.	9N14
E	Touchron Tape 20	Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.	9T11
F	Patell Tape 20	Kyorin Rimedio Co., Ltd.	270910
G	Frestol Tape 20 mg	Towa Pharmaceutical Co., Ltd.	A012
H	Rheila Tape 20 mg	Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.	X920
I	Raynanon tape	Nippon Chemiphar Co., Ltd.	XX01
J	Romal Tape 20	Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.	9B11

* Trade name was changed to Ketoprofen Tape 20 mg "Toko" in January 2011.

溶出試験器 NTR-6200AC (富山産業株式会社, 大阪)を用いた。各試験製剤を3 cm×3 cmに切り、接着剤を用いてステンレススチールディスクに固定した。これを液温32±0.5°Cの日局崩壊試験第2液(pH 6.8) 900 mLを満たしたベッセルの底に静置し、その後速やかに毎分100回転でパドルを回転させることで試験を開始した。試験開始0.5, 1, 2, 8時間後に溶出液10 mLを採取した。

3. ケトプロフェンの定量 溶出液中のケトプロフェンの定量はHPLCにより行った。溶出液を孔径0.45 µm以下のメンブレンフィルターで濾過し、試料溶液とした。また、別にケトプロフェン標準品40 mgをアセトニトリル100 mLに溶かし、この液1 mLに日局崩壊試験第2液(pH 6.8)を加えて100 mLとしたものを標準溶液とした。HPLC装置は、HPLCアライアンス 2695 (検出器: フォトダイオードアレイ検出器, 日本ウォーターズ株式会社, 東京)を用いた。カラムは、内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したものを用いた。移動相はリン酸緩衝溶液(pH 3.5): アセトニトリル: 水=2: 43: 55, 流速は1.2

mL/min, 検出波長は 257 nm とした. 試料溶液及び標準溶液 25 μ L をインジェクトし, 定量分析にはピーク面積測定法を用いた.

4. *In vitro* 放出プロファイルの解析 テープ剤の *in vitro* での放出においては, 試験開始時に瞬時に一定量が放出される初期 burst 現象が起こることがある. *In vitro* 放出試験における各ケトプロフェンテープ製剤からのケトプロフェンの放出は, 試験開始初期に burst 現象による放出が起こり, その後の放出は W. I. Higuchi 式²⁰⁾に従うと仮定した. W. I. Higuchi 式の Σ 項を $n=1-10$ で近似すると, 試験開始後の時間 t におけるケトプロフェンの放出率 X (%) は Eqs. (1), (2) で表される.

$$X = \alpha + (100 - \alpha) \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \left(\sum_{n=1}^{10} \frac{1}{(2n-1)^2} \times \exp \{ -(2n-1)^2 \beta t \} \right) \right] \quad (1)$$

$$\beta = \frac{\pi^2 D}{4L^2} \quad (2)$$

ここで, α は試験開始初期の burst 現象による放出率 (%), β は初期 burst 後の W. I. Higuchi 式における放出速度定数 (/h), D は製剤内でのケトプロフェンの拡散定数 (m^2/h), L は製剤の厚さ (m) である.

非線形最小二乗法 (MLAB, Civilized Software Inc., Bethesda, MD) により, Eq. (1) を各ケトプロフェンテープ後発医薬品 (B-J 製剤) の *in vitro* 放出試験の実測値にそれぞれ当てはめ, 製剤毎にパラメータ α, β を算出した.

5. *In vitro* 放出プロファイルを考慮した PK モデル ケトプロフェンテープ製剤を皮膚に貼付後のケトプロフェンの体内動態を表現するモデルとして, テープ, 皮膚表面及び血液の 3 つのコンパートメントからなる PK モデル (Fig. 1) を以下の仮定に基づき構築した.

- 1) 皮膚貼付後の *in vivo* 放出プロファイルは, *in vitro* 放出プロファイルと等しい.
- 2) テープ貼付後のケトプロフェンの放出にはラグタイム t_{lag} (h) が存在し, 初期 burst により放出するケトプロフェン (α) は, ラグタイム後瞬時にテープから皮膚表面へ放出される.
- 3) ケトプロフェンの皮膚中の透過及び血液からの消失は, それぞれ一次速度定数 k_a (/h) 及

Fig. 1. Pharmacokinetic Model Incorporating *In Vitro* Release Profiles for Ketoprofen Tape

X_{tape} : drug amount in tape compartment (μg), X_{surface} : drug amount in skin surface (μg), C : drug concentration in blood compartment (ng/mL), α : release rate for initial burst effect (%), β : release rate constant from tape compartment (/h), k_a : permeation rate constant through skin (/h), k_e : elimination rate constant from blood compartment (/h), V_d : distribution volume of blood compartment (L), t_{lag} : lag time for release initiation (h).

び k_e (/h) に従う.

- 4) 製剤の特性の影響を受けず, 薬物自体の特性及び生体側の要因に基づくと考えられる k_a , k_e , t_{lag} 及びケトプロフェンの分布容積 V_d (L) は製剤間で等しい.

構築した PK モデルにおけるマスバランス式 [Eqs. (3)–(5)] を以下に示す.

$$\frac{dX_{\text{tape}}}{dt} = \begin{cases} 0 & (t < t_{\text{lag}}, t > 24) \\ -\text{Dose} \cdot \left(1 - \frac{\alpha}{100} \right) \cdot \frac{8 \cdot \beta}{\pi^2} \left[\sum_{n=1}^{10} \exp \{ -(2n-1)^2 \beta t \} \right. \\ \quad \left. \times \beta \cdot (t - t_{\text{lag}}) \right] & (t_{\text{lag}} \leq t \leq 24) \end{cases} \quad (3)$$

$$\frac{dX_{\text{surface}}}{dt} = \begin{cases} 0 & (t < t_{\text{lag}}) \\ -\frac{dX_{\text{tape}}}{dt} - k_a \cdot X_{\text{surface}} & (t \geq t_{\text{lag}}) \end{cases} \quad (4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{k_a \cdot X_{\text{surface}}}{V_d} - k_e \cdot C \quad (5)$$

ここで, Dose は貼付したテープ製剤中の薬物投与量 (μg), X_{tape} はテープコンパートメント中の薬物量 (μg), X_{surface} は皮膚表面の薬物量 (μg), C は血液コンパートメント中の薬物濃度 (ng/mL) である.

ケトプロフェンテープ先発医薬品 (A 製剤) の *in vitro* 放出試験により得られた放出率の実測値, 先発医薬品 20 mg 製剤を健康成人に 24 時間単回貼付後の製剤の残存量から算出される吸収率の報告値,²¹⁾ 及び, 先発医薬品 20 mg 製剤を健康成人に

24 時間単回貼付時のケトプロフェンの血漿中濃度推移の報告値²¹⁾に対して、Eq. (1) 及び Eqs. (3)–(5) を非線形最小二乗法 (MLAB) により同時に当てはめ、パラメータ (α , β , k_a , k_e , V_d , t_{lag}) を算出した。

6. 血漿中濃度推移の予測 ケトプロフェンテープ後発医薬品 9 製剤 (B–J 製剤) について、前述の仮定 4) に従い、テープからの放出過程以降のパラメータ (k_a , k_e , V_d , t_{lag}) は先発医薬品 (A 製剤) の解析により得られた値に固定し、各製剤の *in vitro* 放出プロファイルの解析によって得られたパラメータ α , β を用いて、20 mg 製剤を 24 時間単回貼付した時のケトプロフェン血漿中濃度推移をシミュレートした。

また、先発医薬品 (A 製剤) 及び後発医薬品 (B–J 製剤) について、 k_a 値が 2, 3, 5, 10 倍になった際のケトプロフェン血漿中濃度推移をシミュレートした。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度 C_{max} , 0–24 時間の血中濃度下面積 AUC_{0-24} を算出した。

結 果

1. *In vitro* 放出試験 ケトプロフェンテープ

Fig. 2. *In Vitro* Release Profiles of Brand-name (Product A) and Generic (Product B-J) Ketoprofen Tapes

(A): brand-name ketoprofen tape (Product A). (B)–(J): generic ketoprofen tapes (Product B–J), respectively. Closed circles represent *in vitro* release rate ($n=3$, mean $\pm$ S.D.). Open square represents absorption rate on topical application to healthy subjects for 24 hours ($n=6$, mean).²¹⁾ The lines were calculated by as described in the method.

先発医薬品 (A 製剤) 及び後発医薬品 9 製剤 (B–J 製剤) について、*in vitro* 放出試験を行った結果を Fig. 2 に示す。 *In vitro* 放出プロファイルは製剤間で大きく異なった。 また、すべての製剤において、試験開始初期に burst 現象による放出が認められた。 なお、目視で確認した限り、膏体の崩壊液への懸濁、膏体の基布からの剥離、膏体と基布の間への崩壊液の浸潤等は起こらなかった。

2. 先発医薬品の PK モデル解析 *In vitro* 放出プロファイルを考慮したケトプロフェンテープ製剤貼付時の PK モデルを構築した (Fig. 1)。 構築したモデルにより、ケトプロフェンテープ先発医薬品 (A 製剤) の *in vitro* 放出プロファイル、先発医薬品 20 mg 製剤 24 時間単回貼付時の吸収率及びそのときの血漿中濃度推移は良好に表現された [Figs. 2 (A) and 3]。 得られたケトプロフェンの PK パラメータを Table 2 に、先発医薬品の放出パラメータ α , β を Table 3 に示す。

3. 後発医薬品の *in vitro* 放出プロファイルの解析 ケトプロフェンテープ後発医薬品 (B–J 製剤) の *in vitro* 放出プロファイルは、Eq. (1) により良好に表現された (Fig. 2)。 得られた後発医薬品の放出パラメータ α , β を Table 3 に示す。 初期 burst

Fig. 3. Pharmacokinetic Analysis of the Plasma Concentration-time Profile of Brand-name Ketoprofen Tape (Product A)

Brand-name ketoprofen tape (Product A, 20 mg) was administered to six healthy subjects at single dose for 24 hours.²¹⁾ Symbols represent the observed mean values $\pm$ S.D. The line was calculated by fitting the plasma concentration-time profile and the *in vitro* release profile [Fig. 2(A)] to the pharmacokinetic model simultaneously as described in the text. Inset: Log-linear plot.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Ketoprofen Tapes

Parameter	Unit	Estimate $\pm$ S.D.
ka	/h	0.215 $\pm$ 0.156
ke	/h	0.338 $\pm$ 0.447
Vd	L	17.9 $\pm$ 21.1
tlag	h	0.973 $\pm$ 0.679

ka: permeation rate constant through skin, ke: elimination rate constant from blood compartment, Vd: distribution volume of blood compartment, tlag: lag time for release initiation.

現象による放出率 α は 4.20–88.75%，初期 burst 後の放出速度定数 β は 0.012–0.118/h と製剤間で大きく異なった。また、24 時間後の放出率も、45.27–95.83% と製剤間で大きく異なった。

4. 健常時及び皮膚透過性亢進時の血漿中濃度推移の予測 得られたパラメータを用いて、各製剤貼付時の血中濃度推移を予測するとともに、ka (0.21/h；健康成人への貼付時のデータ) が 2, 3, 5, 10 倍になった場合 (皮膚の透過性が亢進した状態) の血漿中濃度推移を予測した (Fig. 4)。予測した血中濃度推移から算出した $C_{\max}$ (ng/mL), AUC_{0-24} (ng·h/mL) を Fig. 5 に示す。

健常時 (ka 1 倍) の各製剤の血漿中濃度推移は、*in vitro* 放出プロファイルを反映した結果となり、

Table 3. Relationship between *In Vitro* Release Profiles and Estimated Plasma Concentration Profiles of Ketoprofen Tapes

Product	α [%]	β [/h]	$C_{\max}^a)$	$C_{\max} (ka \times 10)^b)$
			$C_{\max} (A)$	$C_{\max} (ka \times 1)$
Type medium_1				
A	21.0	0.0514	1.00	1.78
C	30.5	0.0530	1.15	1.96
Type medium_2				
F	4.20	0.0945	1.11	1.42
H	12.7	0.118	1.28	1.53
Type low				
B	7.48	0.0135	0.457	1.66
Type high				
D	88.8	0.0125	2.15	2.44
E	88.2	0.0269	2.15	2.43
G	86.0	0.0362	2.12	2.42
I	83.9	0.0301	2.07	2.42
J	80.1	0.0170	1.97	2.42

α : release rate for initial burst effect, β : release rate constant from tape compartment. ^{a)} Ratio of estimated $C_{\max}$ of each product to that of product A (brand-name product). ^{b)} Ratio of estimated $C_{\max}$ for normal ka to that in the case of increased skin permeability (10 times larger than ka).

$C_{\max}$ は 61.70–290.30 ng/mL (先発医薬品比 0.46–2.15) と製剤間で大きく異なった。一方、 AUC_{0-24} も 1073–3026 ng·h/mL (先発医薬品比 0.50–1.40) と製剤間で異なったが、 $C_{\max}$ よりも製剤間の差は小さかった。

また、各製剤の $C_{\max}$ は皮膚透過性の亢進 (ka 2, 3, 5, 10 倍) に伴い上昇し、先発医薬品 (A 製剤) の健常時 (ka 1 倍) と比較して、最大 5.24 倍 (製剤 E, ka 10 倍) の差が予測された。一方、 AUC_{0-24} は、いずれの製剤においても皮膚透過性の亢進に伴う変化はほとんどなかった。

5. 製剤のタイプ分け *In vitro* 放出プロファイル及び予測された全身移行性を基に、各製剤をタイプ分けした結果、以下の 4 タイプに分かれた (Table 3)。

- 1) Type Medium_1: 先発医薬品と比較して、全身移行性が同等であり、また初期 burst 現象による放出率 α 、初期 burst 後の放出速度定数 β も同等である (A, C 製剤)。
- 2) Type Medium_2: 先発医薬品と比較して、全身移行性は同等であるが、 α が小さく、 β が大きい (F, H 製剤)。

Fig. 4. Predicted Concentration-time Profiles

Brand-name (Product A) and generic (Products B-J) ketoprofen tapes in the normal skin ($ka \times 1$) and skin with increased permeability ($ka \times 2, \times 3, \times 5, \times 10$).

- 3) Type Low : 先発医薬品と比較して、全身移行性が低く、また α, β がともに小さい (B 製剤)
- 4) Type High : 先発医薬品と比較して、全身移行性が高く、また α が非常に大きく、 β が小さい (D, E, G, I, J 製剤)。

考 察

本研究から、ケトプロフェンテープの *in vitro* 放出プロファイル及び予測された全身移行性は、先発医薬品及び後発医薬品間で大きく異なることが明らかになった (Figs. 2 and 4, Table 3). NSAIDs の投与量に対する AUC の値 (AUC/Dose) を外用剤

Fig. 5. Predicted (A) C_{max} and (B) AUC_{0-24} of Ketoprofen Tapes in Various Skin Permeability Conditions

Type Medium_1: The extent of systemic exposure, α (release rate for initial burst effect) and β (release rate constant from tape) values are comparable with those of the brand-name ketoprofen tape. Type Medium_2: The extent of systemic exposure is comparable with that of the brand-name ketoprofen tape, and the α value is lower and the β value is higher than those of the brand-name ketoprofen tape. Type Low: The extent of systemic exposure is lower than that of the brand-name ketoprofen tape, and the α and β values are lower than those of the brand-name ketoprofen tape. Type High: The extent of systemic exposure is higher than that of the brand-name ketoprofen tape, and the α value is higher and the β value is lower than those of the brand-name ketoprofen tape.

と全身作用目的製剤とで比較すると、ロキソプロフェンパップ及び錠剤でそれぞれ 5.24²²⁾ 及び 112,²³⁾ ジクロフェナクテープ及び錠剤でそれぞれ 7.93²⁴⁾ 及び 39.9,²⁵⁾ ケトプロフェンパップ及び SR カプセルでそれぞれ 10.7²⁶⁾ 及び 160²⁷⁾ であり、外用剤で小さい値をとる。しかし、ケトプロフェンテープは 122²¹⁾ と SR カプセル(160)²⁷⁾ に匹敵するほど高く、わずか数枚の適用により、全身作用目的製剤と同等の全身曝露となると考えられる。Type Low の製剤は全身移行性が低いと予測されたが、ケトプロフェンテープでは全身血流からの経路も薬理作用に寄与していると考えられることから、⁸⁾ 先発医薬品と比較して治療効果が劣る可能性がある。実際、B 製剤において先発医薬品と比較して効果が劣ると訴えた

患者がいたことが報告されている。²⁸⁾ 一方、Type High の製剤は全身移行性が高いと予測されたことから、先発医薬品と比較して全身性の副作用の発現頻度の上昇が懸念される。ケトプロフェン外用剤で報告されている副作用症例の中で、アスピリン喘息は、0.3%湿布剤から 2%テープ剤への切り替え時に発現したこと、また、発作の発現時間が血中濃度推移と関係していると考えられたことから、dose dependent であると推測されている。^{1,4)} また、胎児動脈管収縮は、プロスタグランジンの合成阻害によって起こること、²⁹⁾ ラットにおいて動脈管収縮度が dose dependent であること^{30,31)} が報告されている。これらのことから、アスピリン喘息や胎児動脈管収縮は、血中濃度依存的であり、先発医薬品から Type High 製剤への切り替え時においてこれらの副作用が発現することが懸念される。

ケトプロフェンテープは局所皮膚適用製剤であることから、皮膚中の薬物濃度推移を予測することも有益であると考えられた。しかし、ヒトにケトプロフェンテープ剤を適用した際の皮膚中薬物量(濃度)について、解析に耐え得る報告データはなく、皮膚中薬物量(濃度)の時間推移を精度高く予測することは不可能であった。そのため、本モデルでは角層の透過及び真皮の透過をまとめて 1 つのパラメータ ka によって表現し、 ka を大きくすることによって皮膚透過性が亢進した状態を表現した。

Type Medium である製剤 H においては、健康成人を対象とした臨床試験において、20 mg 製剤を 24 時間単回貼付時のケトプロフェン血漿中濃度推移が報告されている。¹⁶⁾ 本研究の *in vitro* 放出試験結果及び PK モデルを用いて、20 mg 製剤 24 時間単回貼付時の血中濃度推移を予測したところ、臨床試験の結果は良好に表現され (Fig. 6)、少なくとも Type Medium の製剤に関しては本解析の妥当性が示された。

本モデル解析においては、皮膚貼付後の *in vivo* 放出プロファイルは、製剤毎の *in vitro* 放出試験の放出プロファイルと等しいと仮定した。In vitro においてはシンク条件が成り立つと考えられるが、ヒト (*in vivo*) では主に角質層がバリアあるいはリザーバーの役割を果たし、³²⁾ 製剤からの薬物の放出を制御する可能性がある。また、ニトログリセリン放出制御製剤及び軟膏適用時の血漿中濃度推移の解

Fig. 6. Comparison of Simulated and Observed Plasma Concentration Profile of Generic Ketoprofen Tape (Product H)

Generic ketoprofen tape (Product H, 20 mg) was administered to 20 healthy subjects at single dose for 24 hours.¹⁶⁾ Symbols represent the observed mean values $\pm$ S.D. The line represents the simulated profile based on the pharmacokinetic model described in the text.

析に当たって、角質層から製剤への薬物の戻りを考慮した PK モデルも提唱されている。³³⁾ そこで、皮膚から製剤への移行を考慮したモデルを用いて、先発医薬品 20 mg 製剤を健康成人に 24 時間単回貼付時のケトプロフェンの血漿中濃度推移のデータ²¹⁾を解析したところ、予測結果は今回構築したモデル (Fig. 1) とほぼ同等であった (data not shown). このことから、角質層から製剤への薬物の戻りを考慮しなくても、良好な予測が可能であると推測される。

一方で、ニトログリセリン皮膚適用製剤について、皮膚を介さないレセプター溶液への放出 (シンク条件) 及び皮膚を介したレセプター溶液への放出を比較したところ、皮膚を介した場合には皮膚を介さない場合より放出量が減少したこと、皮膚を介さない場合に放出量が多い製剤ほど、皮膚を介することによる放出量の減少率が高かったことが報告されている。³⁴⁾ ケトプロフェンテープの場合にどの程度皮膚による影響を受けるかは不明であるが、*in vivo* の放出プロファイルと *in vitro* 放出プロファイルは異なる可能性が考えられ、特に Type High の製剤では、皮膚による制御を受け易いと推測される。すなわち、本解析において Type High の製剤の全身移行性を実際よりも過大評価している可能性

がある。Type Low 及び Type High の製剤に関しては、血中濃度を測定した臨床試験の報告がなく、今後の検討課題である。

ケトプロフェンテープ先発医薬品及び後発医薬品の *in vitro* 放出プロファイルは製剤間で大きく異なった (Fig. 2)。この差異の明確な理由は不明であるが、一般的に基剤が薬物の製剤からの放出や皮膚透過に影響を与え得ることから、³⁵⁾ 各製剤の添加物の違いが原因の 1 つであると推測される。実際、Type High の 5 製剤 (D, E, G, I, J 製剤) では添加物がほぼ同一であり、天然ゴムラテックス、ポリブデン、流動パラフィン、*L*-メントール、ジブチルヒドロキシトルエン、オレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80、メタクリル酸・アクリル酸 *n*-ブチル共重合体、クロタミトンが同一であった。また、Type Medium 製剤 (A, C, F, H 製剤) と Type Low 製剤 (B 製剤) の添加物も類似しており、特に流動パラフィン、*L*-メントールはすべての製剤に添加されていた。^{10-18,21)} しかし、これらの添加物が薬物の放出に及ぼす具体的な影響については不明である。

本研究におけるモデル解析により、皮膚透過性の亢進に伴いケトプロフェンテープの全身移行性は上昇すると予測された (Fig. 4)。薬物の皮膚透過性は、皮膚のバリア機能に左右される。皮膚のバリア機能は、脂質や水分含量、角質層の厚さ、角質層内の細胞間脂質量によって変化し、アトピー性皮膚炎患者では、単位角質層あたりのセラミド量が減少することが報告されている。³⁶⁾ また、アトピー性皮膚炎患者において、皮膚のバリア能の指標である経皮水分蒸散量 (Transepidermal water loss; TEWL) が増加し、TEWL と薬物や化合物の皮膚透過性との間に正の相関性が認められることが報告されている。^{37,38)} また、ケトプロフェンと物理化学的性質が近いと考えられるアセチルサリチル酸や安息香酸などの有機イオン化合物の皮膚透過性を健康成人において検討した結果、TEWL と透過性は正の相関関係を示し、投与部位によって透過性が 2 倍以上異なることが報告されている。³⁹⁾ これらのことから、ケトプロフェンテープにおいても、病変の有無や投与部位によって数倍以上の皮膚透過性の変化があると推測される。

皮膚透過性の亢進による全身移行性 (C_{max}) の上昇率はタイプ毎に異なった (Fig. 5 and Table 3)。

Fig. 7. Schematic Illustration of Relationship between *In Vitro* Release Parameters and Estimated *In Vivo* Pharmacokinetic Parameters of Different Type Ketoprofen Tapes

(A) Type high (product D, E, G, I, J): Since the α value is very large, the skin permeability (i.e., ka) alternation markedly affects the time-concentration profile. (B) Type medium (product A, C, F, H) and type low (product B): Since the α value is small and the β value is smaller than the ka value, the skin permeability (i.e., ka) alternation hardly affects the time-concentration profile. α : release rate for initial burst effect, β : release rate constant from tape, ka : permeation rate constant through skin, ke : elimination rate constant from blood compartment.

Type High の製剤は、初期 burst 現象による放出率 α が非常に大きいため、皮膚透過性が亢進する (ka が大きくなる) と、その影響を大きく受け、全身移行性が大きく上昇すると予測された [Table 3 and Fig. 7(A)]. Type Medium 及び Type Low の製剤は、初期 burst 現象による放出率 α が小さいため、初期 burst 後の放出速度定数 β の大きい製剤ほど全身移行性が高いと予測された (Table 3). さらに、 $\beta < ka$ であるため、皮膚透過性が亢進した場合は、その影響を Type High よりも受けず、全身移行性の上昇も小さいと予測された [Table 3 and Fig. 7(B)]. また、全製剤において、 $\beta < ka$ であることから、初期 burst の影響がなくなる終末相では、全製剤において β 律速であると考えられる。

本研究において、ケトプロフェンテープ先発医薬品及び後発医薬品の *in vitro* 放出プロファイルは大きく異なり、またそれから予測される全身移行性も大きく異なった。さらに、皮膚透過性亢進による全身移行性の上昇率も製剤毎に異なることが推測された。ただし、これはあくまで予測結果であり、今後はヒトでの臨床試験や副作用症例の収集が必要であると考えられる。現在、『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』で示されている残存量試験などでは、ある特定の時間 1 点で評価することになっている。しかし、本研究において、初期 burst 現象による放出率が製剤間

で大きく異なった (Fig. 2) ことや、予測された C_{max} は製剤間で大きく異なる [先発医薬品比 0.46–2.15; Fig. 5(A)] が、 AUC_{0-24} はそれほど異ならなかった [先発医薬品比 0.50–1.40; Fig. 5(B)] ことから、ある特定の時間 1 点での評価では、正確な全身移行性の評価が行えない可能性が考えられる。局所皮膚適用製剤であっても、全身移行による副作用が懸念される製剤においては、安全性を評価する資料の 1 つとして、ヒトを対象とした薬物動態学的試験を実施することが望まれる。

謝辞 本研究における *in vitro* 放出プロファイルの解析にあたり、貴重なご助言を賜りました城西大学薬学部杉林堅次教授、並びに藤堂浩明助教に謹んで深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Miyairi A., Ohori K., Yamauchi T., *Respiration Research*, **9**, 110–112 (1990).
- 2) Tanaka H., Nakahara K., Sakai S., Goto K., *Jpn. J. Thorac. Dis.*, **30**, 653–657 (1992).
- 3) Negishi M., *Allergology*, **12**, 403–404 (2001).
- 4) Namihira T., Sakata K., *Orthoped. Traumatol.*, **52**, 302–304 (2003).
- 5) Kanagawa T., Tomimatsu T., Kinugasa Y., Mimura K., Ogita K., Arahori H., Kogaki S., Wada K., Kimura T., *J. Jpn. Soc. Perin. Neon. Med.*, **44**, 549 (2008).
- 6) Krummel T., Dimitrov Y., Moulin B., Hanedouche T., *BMJ*, **320**, 93 (2000).
- 7) Singh P., Roberts M. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 144–151 (1994).
- 8) Sugawara S., Ohno H., Ueda R., Ishigami M., Kubodera D., Fujiwara H., Satoh H., Yamazaki K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **14**, 6631–6637 (1986).
- 9) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Guidelines for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Dermatological Use,” Notification No. 1124004 of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau dated November 24, 2006.
- 10) Ketotax Tape Interview form, 5th ed., Rakool Pharmaceutical Marketing Co., Ltd., 2008.
- 11) Ketoprofen Tape “Rakool” Interview form,

- 1st ed., Rakool Pharmaceutical Marketing Co., Ltd., 2008.
- 12) Ketoprofen Tape “Nichi-Iko” Interview form, 3rd ed., Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., 2009.
- 13) Touchron Tape Interview form, 1st ed., Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd., 2008.
- 14) Patell Tape Interview form, 12th ed., Kyorin Rimedio Co., Ltd., 2010.
- 15) Frestol Tape Interview form, 12th ed., Towa Pharmaceutical Co., Ltd., 2010.
- 16) Rheila tape 20 mg Interview form, 8th ed., Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., 2010.
- 17) Raynanon tape Interview form, 4th ed., Nippon Chemiphar Co., Ltd., 2010.
- 18) Romal Tape Interview form, 6th ed., Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., 2010.
- 19) “The United States Pharmacopeia,” 34th ed., The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2011, pp. 285–286.
- 20) Higuchi W. I., *J. Pharm. Sci.*, **51**, 802–804 (1962).
- 21) Mohrus Tape Interview form, 11th ed., Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., 2010.
- 22) “Review Report of Loxonin Pap 100 mg,” Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2005.
- 23) Loxonin Tablets Interview form, 5th ed., Daiichi Sankyo Co., Ltd., 2010.
- 24) Voltaren Tape Interview form, 4th ed., Novartis Pharma K. K., 2007.
- 25) Voltaren Tablets Interview form, 10th ed., Novartis Pharma K. K., 2010.
- 26) Mohrus Pap Interview form, 11th ed., Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., 2010.
- 27) Menamin SR Capsule Interview form, 1st ed., sanofi-aventis K. K., 2008.
- 28) Saito H., Mori M., Nemoto M., *Pharmacometrics*, **76**, 43–50 (2009).
- 29) Smith G. C. S., *Pharmacol. Rev.*, **50**, 35–58 (1998).
- 30) Momma K., Takeuchi H., *Prostaglandins*, **26**, 631–643 (1983).
- 31) Momma K., Hagiwara H., Konishi T., *Prostaglandins*, **28**, 527–536 (1984).
- 32) Vickers C. F., *Arch. Dermatol.*, **88**, 20–23 (1963).
- 33) Guy R. H., Hadgraft J., *Pharm. Res.*, **2**, 206–211 (1985).
- 34) Guy R. H., Hadgraft J., *Int. J. Pharm.*, **82**, R1–R6 (1992).
- 35) Ohtani M., Matsumoto M., Yamamura Y., Sugiura M., Uchino K., Etoh T., *Jpn. J. Dermatol.*, **120**, 37–43 (2010).
- 36) Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A., *J. Invest. Dermatol.*, **96**, 523–526 (1991).
- 37) Levin J., Maibach H., *J. Control. Release*, **103**, 291–299 (2005).
- 38) Hata M., Tokura Y., Takigawa M., Sato M., Shioya Y., Fujikura Y., Imokawa G., *Lab. Invest.*, **82**, 1451–1461 (2002).
- 39) Lotte C., Rougier A., Wilson D. R., Maibach H. I., *Arch. Dermatol. Res.*, **279**, 351–356 (1987).