

ツロブテロール貼付後の血漿中濃度に及ぼす製剤特性と皮膚透過性の影響に関する薬物動態学的解析

渡邊哲夫,^a 佐藤宏樹,^b 堀 里子,^{b,c} 三木晶子,^b 大谷壽一,^b 澤田康文^{*,b}

Model Analysis of Tulobuterol Patch Formulations to Explain the Influence of Drug Release Rate and Transdermal Transfer Rate on the Plasma Concentration Profile

Tetsuo WATANABE,^a Hiroki SATOH,^b Satoko HORI,^{b,c} Akiko MIKI,^b
Hisakazu OHTANI,^b and Yasufumi SAWADA^{*,b}

^aHojin Pharmacy, 441-1 Mori-machi, Oita 870-0127, Japan, ^bLaboratory of Drug Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, and ^cInterfaculty Initiative in Information Studies, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received December 23, 2010; Accepted July 15, 2011; Published online July 21, 2011)

The purpose of this study was to compare the transdermal transfer profiles of brand and generic tulobuterol patch formulations and to evaluate possible changes of *in vivo* kinetics resulting from increased transdermal transfer by means of pharmacokinetic analysis using reported *in vitro* drug release rate data and plasma drug concentration profiles. On the assumption that the transdermal transfer rate constant (k_2) would be constant (independent of formulation), the drug release rate constant from patch formulation (k_1) was predicted to be almost equal to the k_2 value ($k_1 \approx k_2$) in the brand formulation, but 2- to 4-fold higher than the k_2 value ($k_1 > k_2$) in the two generic formulations. Under normal conditions, there would be no marked difference in the plasma concentration profiles among the formulations. However, under conditions where transdermal transfer is increased (that is, higher k_2), the plasma tulobuterol concentration was predicted to increase more rapidly, with higher C_{\max} , and then to decrease more rapidly in the elimination phase after applying the generic formulations compared with the brand formulation. These different behaviors would be seen because the transdermal transfer of the generic formulations would be affected by k_2 , whereas k_1 is still rate-determining for the brand formulation. These results suggest that bronchial asthma patients with risk factors for impaired skin barrier function, including atopic dermatitis, long-term treatment with steroids, and advanced age, should be carefully monitored for reduced treatment efficacy or adverse drug reactions after application of rapid-release generic tulobuterol patch formulations.

Key words—tulobuterol patch formulation; skin transfer kinetics; drug release profile; increased transdermal transfer; time course of the blood concentration

緒 言

ツロブテロールは、気管支喘息治療に適応を持つ β_2 アゴニストであり、経口製剤、吸入剤、貼付剤が販売されている。ツロブテロールの全身作用型の経皮吸収製剤であるホクナリン[®]テープ（アボット社）は、持続的な薬物放出制御システム（結晶レジポアシステム）により、過度な血中濃度上昇を抑制することで全身性の副作用（振戦や心悸亢進など）が軽減でき、さらに長時間作用を持続させることで

早朝に発症することの多い喘息発作（モーニングディップ）を抑制できることが示されている。¹⁾

ツロブテロール貼付剤には、ホクナリンテープ以外にも複数の後発医薬品が承認されている。後発医薬品は、健康成人を対象とした生物学的同等性試験において、先発医薬品と生物学的に同等であることが検証されている。しかし、後発医薬品では結晶レジポアシステムは採用されておらず、事実 *in vitro* におけるツロブテロールの放出がホクナリンに比べて速いことが示されている。²⁾ 近年、先発医薬品で喘息症状が良好にコントロールされていた患者において、後発医薬品へ変更後に喘息発作などの著明な症状増悪をきたした2症例、³⁾並びに振戦の副作用

^a有限会社輔仁薬局, ^b東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座, ^c同情報学環

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

を惹起した1症例⁴⁾が報告された。いずれの症例でも、先発医薬品に再度変更後に症状悪化あるいは副作用が消失している。

経皮吸収製剤を皮膚貼付後の循環血中への薬物移行は、製剤からの放出プロセスと皮膚透過プロセスにわけることができるが、このうち遅いプロセスが、全体としての薬物の血中への出現を規定する律速過程になっていると考えられる。このうち、薬物の皮膚透過性は製剤に依存しないものの、皮膚のバリア機能の影響を受けると考えられる。⁵⁾ 皮膚のバリア機能は、アトピー性皮膚炎患者、ステロイドの長期投与、加齢などによって低下することが報告されている。^{6,7)} また、成年者に比べて若年者、男性に比べて女性、成年者に比べて高齢者において、皮膚の厚さが薄いことが知られている。⁸⁾ したがって、通常の皮膚透過性を有する場合は皮膚透過プロセスが律速過程になっているのに対して、これら皮膚バリア機能のリスクファクターを持っている患者では、皮膚透過性が亢進し、製剤からの放出プロセスが律速過程になっている可能性が考えられる。すなわち、健常人と比べて皮膚透過性が高まっているケースでは、製剤を変更すると血漿中濃度推移が変動しやすく、治療域の狭いツロブテロールの副作用リスクの増大や治療コントロールに弊害が生じる可能性が考えられる。しかし、皮膚透過性の亢進がツロブテロール貼付剤の血漿中濃度推移に及ぼす影響、さらには *in vitro* 放出プロファイルの異なる製剤(先発医薬品と後発医薬品)間での影響のうけ易さの違いについては全く不明である。

そこで本研究では、先発医薬品と後発医薬品の *in vitro* 放出プロファイル及び血中濃度推移を用いた薬物動態学的 (PK) 解析を行い、ツロブテロールの全身移行動態すなわち、放出プロセス、皮膚透過プロセスにおける律速段階を比較・検討し、皮膚透過性亢進時の体内動態の変化を予測することを目的とした。さらにこの検討結果に基づき、先発医薬品と後発医薬品の切り替えにより生じ得る影響について、薬物動態学的側面から考察を加えた。

方 法

1. ツロブテロール貼付剤の先発製剤と後発製剤間の薬物動態パラメータの比較 ツロブテロール貼付剤の後発医薬品のインタビューフォームに記載

された標準製剤(先発医薬品)と後発医薬品の生物学的同等試験の結果から、2 mg 製剤の薬物動態パラメータを収集した。⁹⁻¹⁶⁾ 記載された T_{max} 及び C_{max} の平均値を収集し、また、投与14時間後の平均血漿中濃度 (C_{14}) を血中濃度推移グラフから読み取った。収集したパラメータの差について、対応のある *t* 検定により評価した。

2. ツロブテロール貼付剤からの薬物放出及び血中濃度推移データの収集 ツロブテロール貼付剤の先発医薬品であるホクナリンテープ (A 製剤) と後発医薬品 (B, C 製剤) について、2 mg 製剤の *in vitro* 放出試験データと血中濃度推移データを収集した。^{9,11,17)} なお、各製剤の *in vitro* 放出試験法はパドルオーバーディスク法又はシリンダー法であった。

3. ツロブテロール貼付剤の薬物動態学的 (PK) モデル ツロブテロール貼付剤を皮膚に貼付後(経皮投与後)の薬物動態に関して、貼付剤コンパートメント、皮膚コンパートメント、血液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いて構築した。

- 1) 貼付剤からの薬物の放出、放出された薬物の皮膚透過、血中からの消失は、それぞれ一次速度定数 k_1 (/h), k_2 (/h), k_e (/h) に従う。
- 2) 皮膚貼付後の薬物放出速度定数 k_1 (/h) は、*in vitro* 放出試験における薬物放出速度定数 k (/h) と等しい。
- 3) 皮膚貼付後、薬物の放出が始まるまでにラグタイム t_l (h) が存在する。
- 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_2 , k_e 及び分布容積 V_d (ml) は各製剤で等しく、一方、

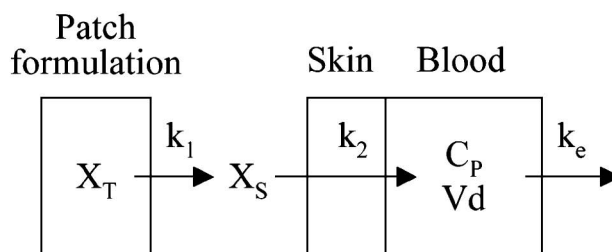


Fig. 1. PK Model for Tulobuterol Patch Formulations

X_T : drug amount in patch formulation; X_S : drug amount released from patch formulation; C_P : plasma drug concentration; V_d : volume of distribution; k_1 : drug release rate constant from patch formulation; k_2 : transdermal transfer rate constant; k_e : elimination rate constant from blood.

製剤からの放出率に相当するバイオアベイラビリティ (F) は製剤間で異なる。

以上の過程に基づくマスバランス式を以下に示す。

$$\frac{dX_T}{dt} = -k_1 \cdot X_T \quad (1)$$

(ただし, $t < t_1$ かつ $t > 24$ では $dX_T/dt = 0$)

$$\frac{dX_S}{dt} = k_1 \cdot X_T - k_2 \cdot X_S \quad (2)$$

$$\frac{dC_P}{dt} = \frac{k_2}{V_d} \cdot X_S - k_e \cdot C_P \quad (3)$$

ここで, X_T は貼付剤コンパートメント中の放出され得る薬物量 (ng), X_S は製剤から放出され, 体内に吸収され得る薬物量 (ng), C_P は血漿中薬物濃度 (ng/ml) を示す。

4. ツロブテロール貼付剤の薬物動態学的 (PK) モデル解析 ツロブテロール貼付剤の先発医薬品 (A 製剤) 及び後発医薬品 (B, C 製剤) の *in vitro* 放出試験データに, 放出率 (%) = $100 \cdot (1 - \exp(-k \cdot t))$ の式を非線形最小二乗法 (MLAB; Civilized Software Inc., Bethesda, MD) を用いてあてはめ, 放出速度定数 k (/h) を推算した。得られた値を, 前述のモデルにおける皮膚貼付後の薬物放出速度定数 k_1 とした。

続いて, 3種のツロブテロール貼付剤 2 mg 貼付後の血中濃度推移のデータセットに対して, Eqs. (1)-(3) を非線形最小二乗法により同時にあてはめ, 薬物動態パラメータ (t_1 , k_2 , k_e , V_d/F) を算出した。なお, V_d は各製剤で等しく, F は製剤間で異なると仮定したが, これらは見かけの分布容積 (V_d/F) として, 製剤毎に異なるパラメータとして求めた。

5. 皮膚透過性変動時の血中濃度推移のシミュレーション 得られたパラメータを用いて, A-C の3製剤について k_2 が3倍になった際のツロブテロール血漿中濃度推移のシミュレーションを行った。 k_2 が3倍になったときの予測される最高血中濃度 C_{max} , T_{max} の変化率, k_2 を3倍にしたときのA製剤に対するB製剤とC製剤の C_{14} (投与後14時間目における濃度) の変化率を比較した。

さらに, A製剤 (先発医薬品) の k_1 , k_2 を用いて, k_1 が1, 2, 3, 4, 5倍, k_2 が1, 2, 3, 4, 5, 10倍に変化した際の C_{max} , T_{max} , C_8 (投与後8時間目における濃度), C_{10} (投与後10時間目における濃度),

C_{12} (投与後12時間目における濃度), C_{14} (投与後14時間目における濃度), C_{16} (投与後16時間目における濃度), C_{24} (投与後24時間目における濃度) の変化をシミュレーションした。

結 果

1. ツロブテロール貼付剤先発医薬品と後発医薬品間における薬物動態パラメータの比較 先発医薬品と後発医薬品間でツロブテロールの血液中濃度推移を比較すると, ほとんどすべての製剤において, 先発医薬品よりも後発医薬品の方が左に若干シフトしていた (Fig. 2)。先発医薬品と後発医薬品の同等性試験における薬物動態パラメータを比較したところ, 先発品に比べて T_{max} の短縮 (1.38 ± 1.43 h; $p = 0.0301$), C_{14} の低下 (0.13 ± 0.02 ng/ml; $p < 0.0001$) が認められた (Fig. 3)。

2. ツロブテロール貼付剤の薬物動態学 (PK) モデル解析 ツロブテロール貼付剤 2 mg 製剤 (A-C 製剤) の放出率の時間推移データから, 放出速度定数 k_1 を得た (Fig. 4)。先発医薬品の k_1 に比べて後発医薬品2製剤の k_1 は2-4倍大きかった。さらに, ツロブテロール貼付剤 2 mg 単回貼付時の血漿中濃度推移は, Fig. 1のPKモデルにより良好に表現できた。得られたPKパラメータをTable 1に, フィッティングの結果をFig. 5に示した。A製剤において観測値とフィッティングラインに若干の乖離があるものの, 比較的良好的な一致を示した。先発医薬品 (A製剤) の k_1 は k_2 と同程度の値であった。

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Tulobuterol Patch Formulations (Formulations A to C)

Parameter	Formulation		
	A	B	C
k_1 (/h)	0.079	0.319	0.211
k_2 (/h)		0.087	
k_e (/h)		1.47	
t_1 (h)	1.87	3.53	1.61
V_d/F (l)	35.1	46.8	36.6
C_{max} ratio	1.54	1.95	1.82
T_{max} ratio	0.63	0.79	0.70

k_1 : drug release rate constant from patch formulation; k_2 : transdermal transfer rate constant; k_e : elimination rate constant from blood; t_1 : lag time; V_d/F : apparent volume of distribution; C_{max} ratio: (C_{max} at 3-fold higher k_2) / (C_{max} at unaffected k_2); T_{max} ratio: (T_{max} at 3-fold higher k_2) / (T_{max} at unaffected k_2).

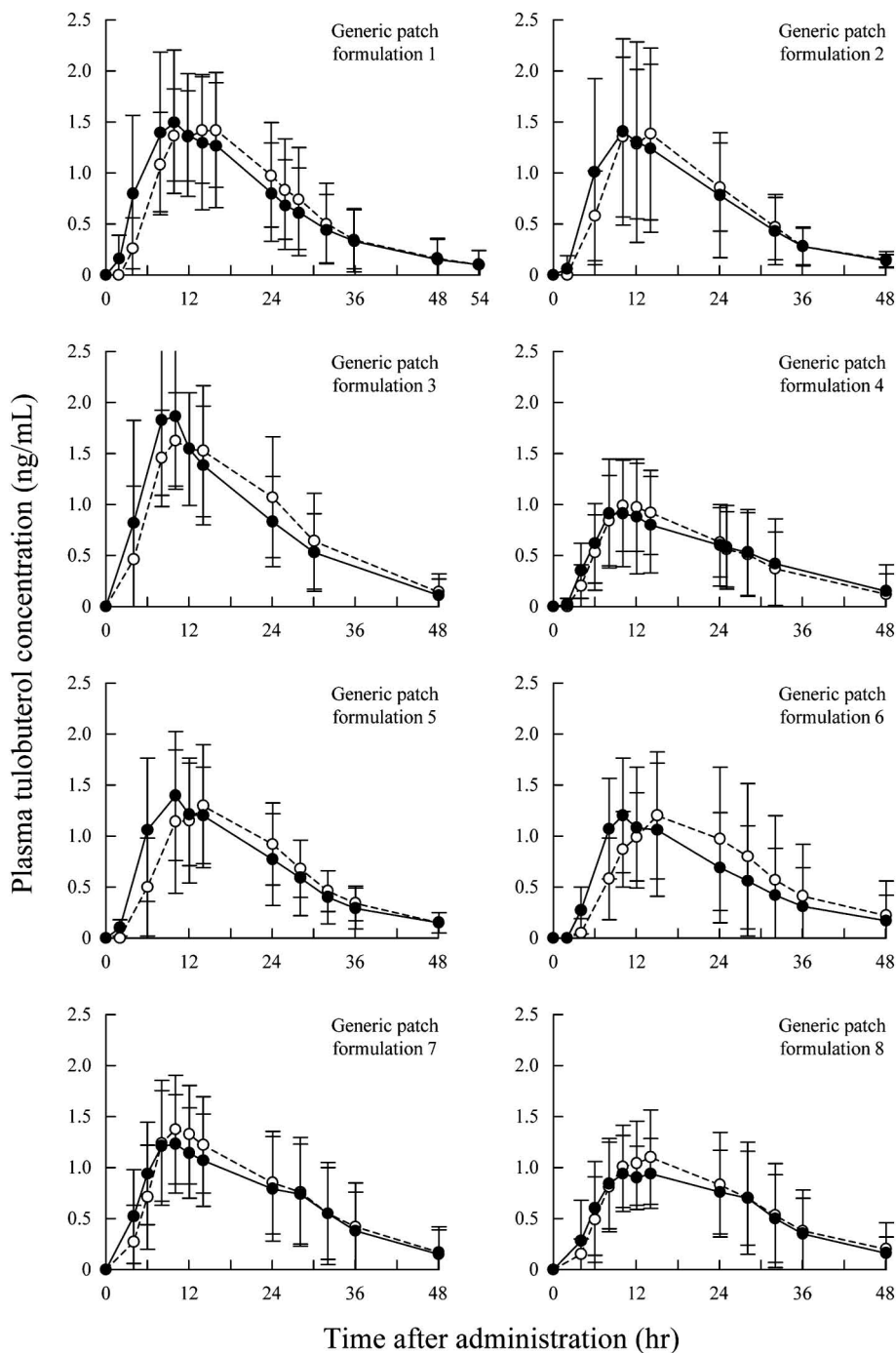


Fig. 2. Time Courses of Plasma Concentration after Single Application of the Brand Patch Formulation vs. Generic Patch Formulations of Tulobuterol 2 mg⁹⁻¹⁶⁾

For each of eight generic formulations, the time courses of the plasma concentration after application of the brand formulation (standard formulation) (open circles, dotted line) and the generic formulation (closed circles, solid line), which is provided in the relevant interview form, are compared.

3. 皮膚透過性変動時の血中濃度推移のシミュレーション 得られたパラメータを用いて、それぞれの製剤について k_2 の値が Table 1 の 3 倍になった場合の血中濃度シミュレーション結果を Fig. 6 に示す。その結果、A 製剤（先発医薬品）では C_{max} 比が 1.54 倍、B 及び C 製剤（いずれも後発医

薬品）ではそれぞれ 1.95 倍、1.82 倍であり、後発医薬品の方が上昇率が大きかった。

k_1 及び k_2 をそれぞれ 1-5 倍及び 1-10 倍に変化させたときの C_{max} , T_{max} , C_8-C_{24} の変化を Fig. 7 に示す。Figure 7 の左パネルは、 k_1 が 0.079/h 及び k_2 が 0.087/h (A 製剤) のときの各パラメータ

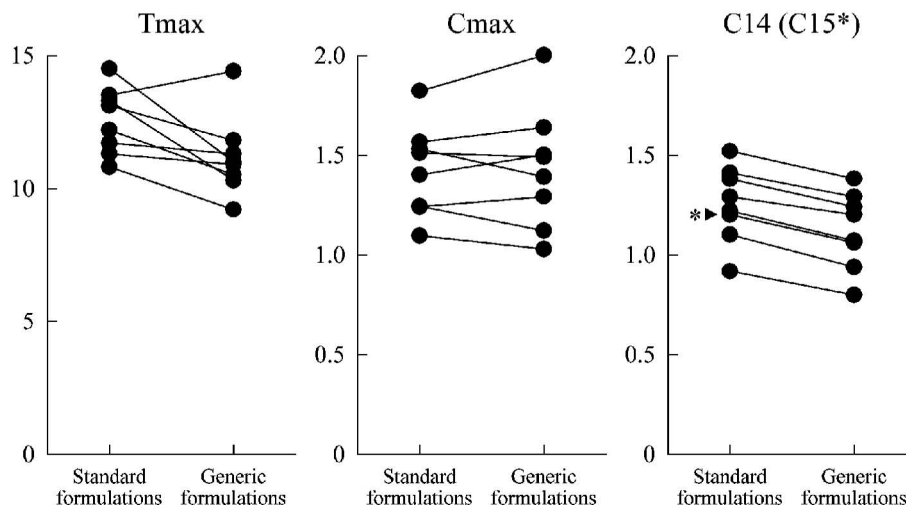


Fig. 3. Comparison of Time to Reach Maximum Concentration (T_{max}), Maximum Plasma Concentration (C_{max}), and Plasma Concentration at 14 h Post Dose (C_{14}) after Single Application of Different Patch Formulations of Tulobuterol 2 mg

The T_{max} and C_{max} of the brand formulation (standard formulation) are from crossover studies of the generic formulations.⁹⁻¹⁶ The C_{14} was obtained graphically from the time course of the plasma concentration in crossover studies of the generic formulations. For the formulation indicated by an asterisk (*), the plasma concentration at 15 h post dose (C_{15}) was compared.

(C_{max} , T_{max} , C_8 - C_{24}) を 1 として, k_1 及び k_2 を変化させたときの変化率を示す. 右パネルは, k_1 が 0.079/h, k_2 が 0.087 の 1-10 倍時の各パラメータ (C_{max} , T_{max} , C_8 - C_{24}) の値を 1 として, k_1 を変化させたときの変化率を示す. C_{max} は k_1 が大きくなるにしたがって上昇し, k_2 が大きいほどさらに上昇すると予測された. 一方, T_{max} は k_1 が大きくなるにしたがって短縮し, k_2 が大きいほどさらに短縮すると予測された. 各時間における血漿中濃度の変化率は, C_8 では k_1 が大きくなるに従い上昇するが, k_1 がさらに増大するとかえって低下すると予測された. さらに, k_2 の値が大きくなると, より低下すると予測された. この傾向は C_8 から C_{24} と貼付後の時間が経過するにしたがって顕著になり, k_1 及び k_2 の増大により血中濃度は大きく低下すると予測された (Fig. 7).

考 察

ツロブテロール貼付剤の後発医薬品は, 皮膚透過性が正常な被験者 (健康成人) を対象とした試験において, 先発医薬品と生物学的に同等 (C_{max} 及び AUC の対数変換値の平均値の差の 90% 両側信頼区間が $\log(0.8)$ - $\log(1.25)$ の範囲内) であることを検証し, 厚生労働省からの認可を受けている. しかし, 製剤からの薬剤の放出は, 先発医薬品に比較して後発医薬品の方が速い.²⁾ 本研究では, この両者

の乖離を, PK モデルを構築することによって合理的に解釈できた. さらに, 皮膚透過性亢進時には, 先発医薬品と後発医薬品の製剤からの薬剤放出特性の違いが, 血中濃度推移の違いとなってあらわれることを初めて定量的に予測した.

ツロブテロール貼付剤においてヒト *in vivo* での製剤からの放出過程を検討した報告がないことから, 本研究では *in vitro* 放出試験結果をヒト *in vivo* における製剤からの薬物放出過程に外挿し, PK モデルを構築した. 製剤からの薬物放出を表現する様々なモデルが提唱されている.¹⁸⁾ メトプロロールの経皮吸収型製剤において, *in vitro* 放出試験結果を 0 次式, 1 次式, T. Higuchi 式で解析したところ, T. Higuchi 式により最もよく表現されたことが報告されており,¹⁹⁾ また, 先発医薬品で採用されている懸濁型マトリックス製剤のからの薬物の放出は, T. Higuchi 式で表すことができるとされる.²⁰⁾ しかし, 本研究で用いた後発医薬品の放出試験データ (Fig. 4) では, 初期でかなりの放出が認められ, T. Higuchi 式においては良好に表現することができなかった (data not shown). また, データポイントが少ないため複雑なモデルによる解析ができないこと, 皮膚透過 (k_a) との比較をすることなども考慮し, 本研究では 1 次式により製剤からの薬物放出を表現した.

今回算出した k_1 は, 先発医薬品 (A) の方が後

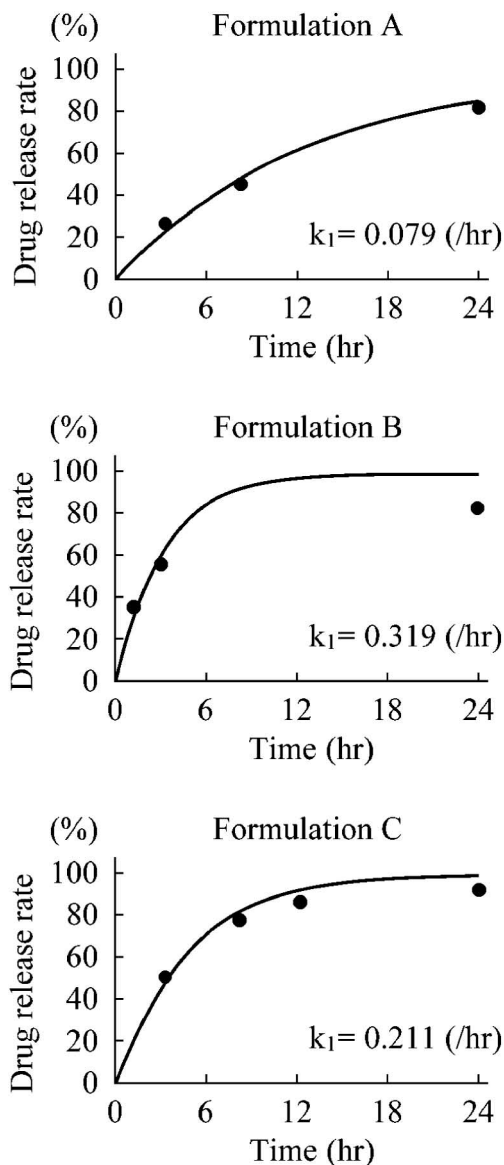


Fig. 4. Comparison of Drug Release Curves among Various Tulobuterol Patch Formulations

The closed circles represent the drug release rate observed in release tests,^{9,11,17} and the solid lines represent the fitting lines.

発医薬品 (B, C) に比べて小さかった。実際、ツロブテロール貼付剤の *in vitro* 放出比較試験では、3 時間後の放出率は先発医薬品では 30.9% だったのに対し、後発医薬品 8 製剤中 6 製剤がほぼ 100% であり、その他 2 製剤も先発医薬品より放出率が高かったことが報告されている。²⁾ これは、先発医薬品が粘着層にツロブテロール結晶を懸濁させた「結晶レジボアシステム」により、持続的に製剤から薬物を放出させているのに対して、後発医薬品では粘着層に厚みを持たせるなどの他の方法を用いており、製剤の徐放化が十分でないことを示していると考え

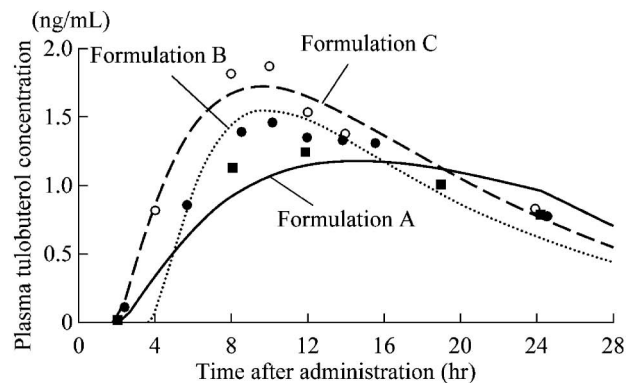


Fig. 5. Comparison of Time Courses of Plasma Concentration among Various Tulobuterol Patch Formulations

The symbols (closed squares, Formulation A; closed circles, Formulation B; open circles, Formulation C) represent observed plasma concentration,^{9,11,17} and the lines represent the fitting lines.

られる。さらに、ツロブテロール貼付剤からの薬物放出は、粘着層の基剤の種類・組成によって大きく影響されることが報告されており、^{1,21)} 製剤 A と製剤 B, C の粘着層の基剤の種類は異なっている。^{9,11,17)} これらの製剤設計や粘着層の組成の違いにより、後発医薬品は先発医薬品に比べて放出が速い (k_1 が大きい) と考えられる。なお、本解析で用いた放出試験のデータ数が少なく、特に製剤 B においては k_1 を過大評価している可能性がある。

今回の解析から、先発医薬品 (製剤 A) の k_1 は k_2 とほぼ等しいのに対して、後発医薬品の k_1 は k_2 より大きいと推算された。したがって、後発医薬品における薬物の循環血中への移行は、皮膚透過過程が律速過程になっていると考えられる。これは、製剤間で薬物の放出速度が大きく異なるにもかかわらず、²⁾ 健康成人を対象とした臨床試験における試験内 [先発医薬品 (標準製剤) と後発医薬品] の血中濃度推移に顕著な差がみられていない (Fig. 2) この理由の 1 つであると考えられる。ヘアレスマウス皮膚を用いた検討において、ツロブテロール貼付剤からの薬物の放出速度は薬物の皮膚透過速度よりも大きかったことが報告されており、²²⁾ 今回算出された k_1 と k_2 の大小関係と一致している。しかし一方で、ヒト皮膚よりヘアレスマウス皮膚の透過性は高いことが報告されており、²³⁾ ヘアレスマウスにおける結果をヒトに外挿するのは困難である。最近、Yucatan hairless micropig の皮膚はヒトの皮膚に近く、いくつかの薬物透過性がヘアレスマウス

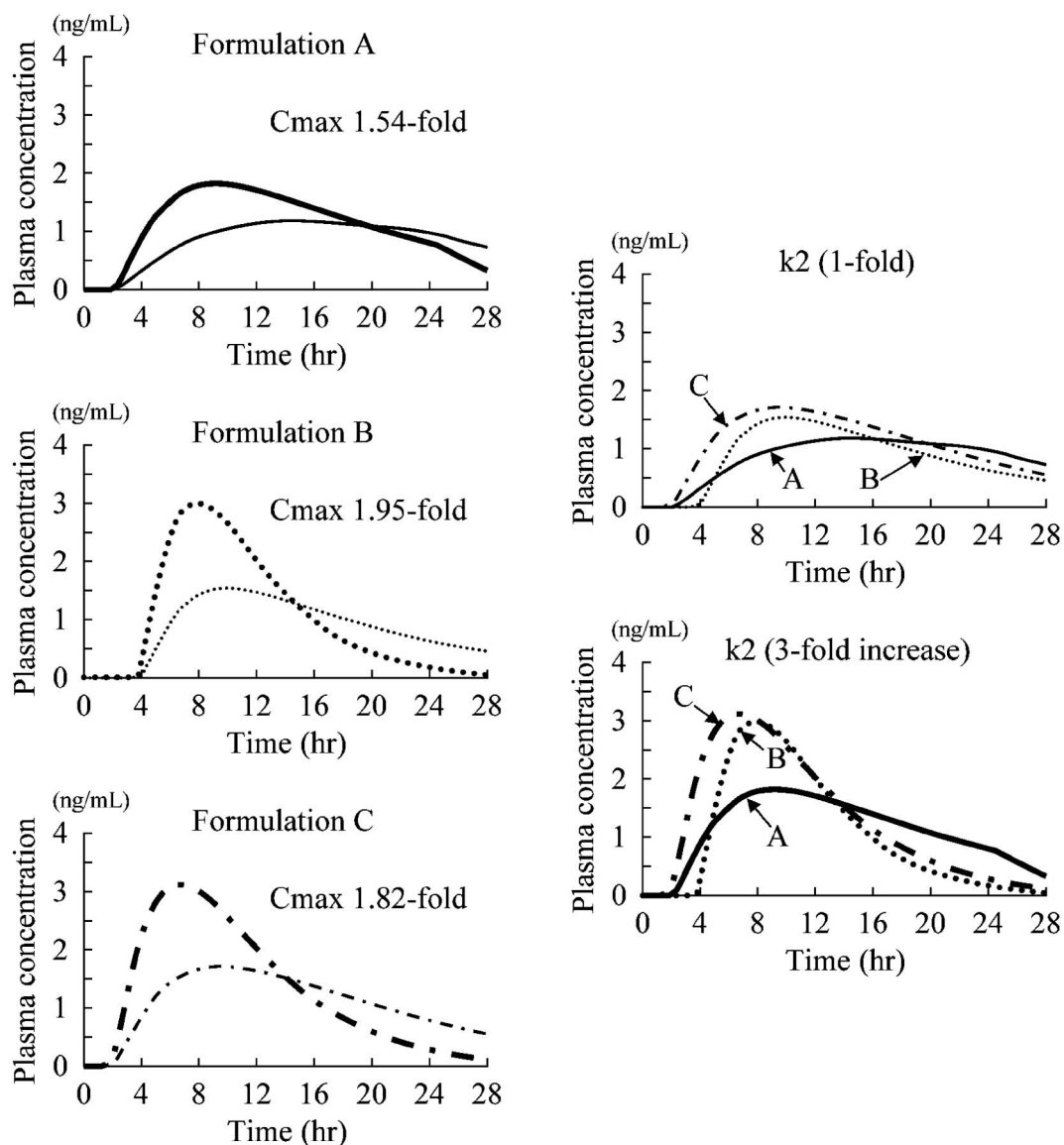


Fig. 6. Effect of Change in Transdermal Transfer Rate (3-fold increase in k_2) on the Plasma Tulobuterol Concentrations after Application of Original or Generic Tulobuterol Patch Formulations

Left panel: Effect of change in k_2 on the time course of the plasma concentration after application of each formulation (bold line: 3-fold increase in k_2). Right panel: Effect of formulation difference (Formulations A, B, and C) on the time course of the plasma concentration in cases of normal and increased (3-fold increase in k_2) transdermal transfer rate.

皮膚よりもよりヒト皮膚に近いことが報告されている。^{24,25)}しかし、Yucatan hairless micropig の皮膚を用いたツロブテロールの透過試験は報告されておらず、今後の検討課題である。

今回の解析では、 k_1 は製剤固有の値であるのに対して、 k_2 は生体側の要因であり、皮膚透過性が亢進すると k_2 が増大すると仮定した。皮膚透過性の亢進によりツロブテロールの皮膚透過性がどの程度変化するか検討した報告はないが、皮膚バリア機能の指標の一つである水分量の違いによって、薬物の透過性が3倍程度異なっていたことが報告されて

いる。⁵⁾そこで、3種の製剤間で k_2 が3倍に上昇した場合の影響を比較した結果、 k_1 の大きい後発医薬品の方が、 k_2 の増大の影響を大きく受けることが示唆された (Fig. 6)。すなわち、後発医薬品は血中移行が k_2 律速であるため、 k_2 の上昇に伴い、血漿中濃度の上昇とその後の血漿中濃度の低下が速やかになる一方で、先発医薬品は k_2 が上昇すると k_1 が律速段階となり、 k_2 の上昇による血中移行性の変化は小さく抑えられるためであると考察される (Fig. 8)。本解析結果は、ラットにおけるツロブテロール貼付剤貼付時の血中移行性に及ぼす角質除去

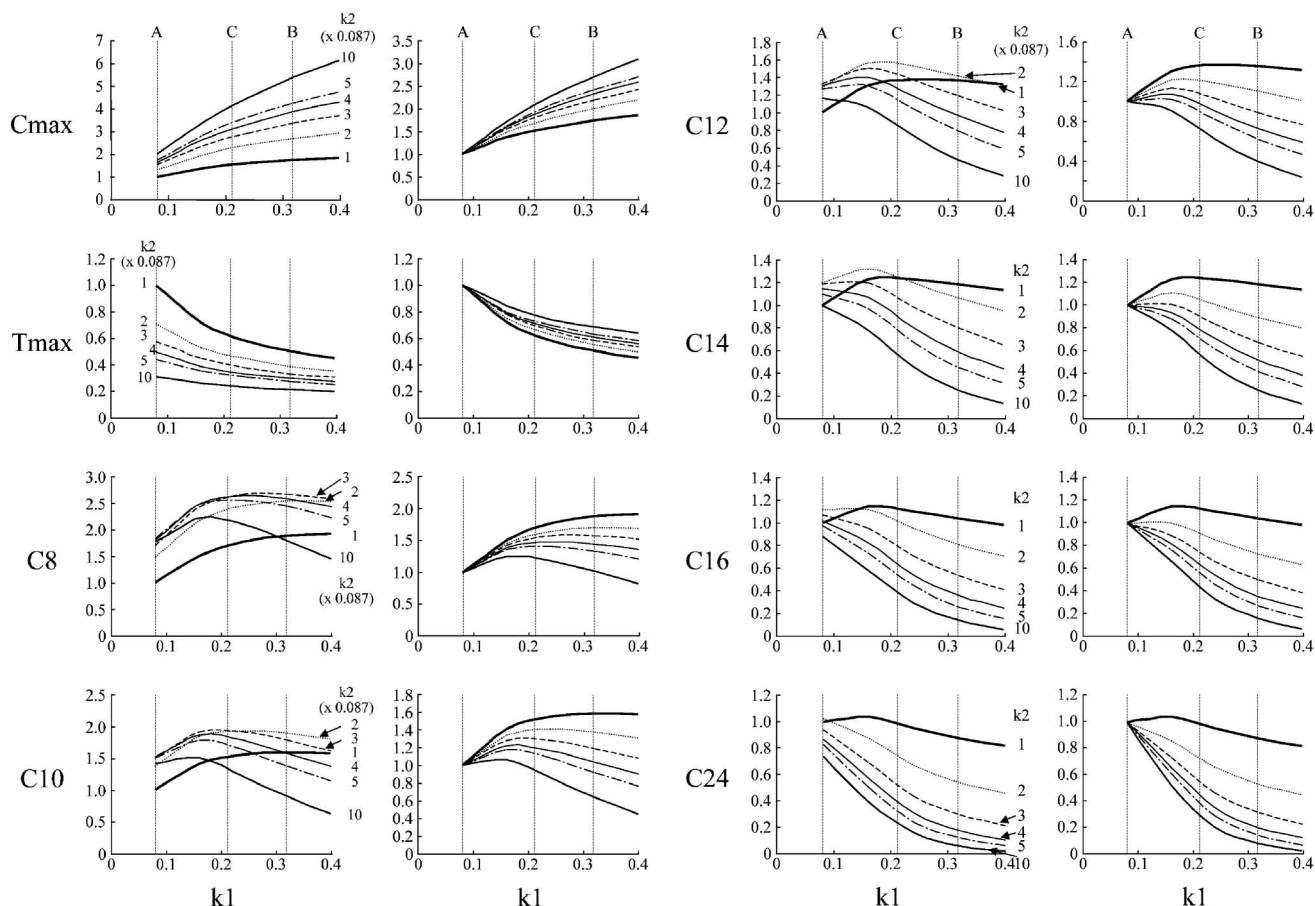


Fig. 7. Changes in C_{\max} , T_{\max} , and C_8 to C_{24} with Varying k_1 and k_2

Left panel: For each parameter (C_{\max} , T_{\max} , and C_8 - C_{24}), the ratio of the value at $k_1=0.079$ and $k_2=0.087$ (Formulation A) to that at varying k_1 and k_2 is shown. Right panel: For each parameter (C_{\max} , T_{\max} , and C_8 - C_{24}), the ratio of the value at $k_1=0.079$ and $k_2=0.087 \times 1-10$ (Formulation A) to that at varying k_1 is shown. The vertical line (dashed line) represents the k_1 of Formulations A, B, and C. For details of each line, see the corresponding left panel.

の影響は後発品の方が大きかったとの過去の報告²⁾とも一致している。以上から、ツロブテロール貼付剤の後発医薬品の血中移行性は皮膚透過の影響を受け易く、生理的要因や病因によって皮膚透過性が高まっている患者では、血漿中濃度プロファイルが大きく変化し、治療域の狭いツロブテロールの副作用リスクの増大や治療効果の減弱をまねくことが推測される。

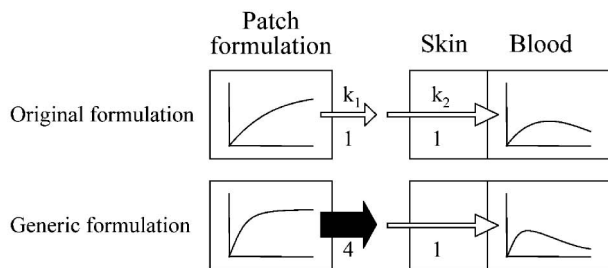
先発医薬品に比べて後発医薬品では血中濃度推移が左へシフトしており (Fig. 2), T_{\max} 以降において後発医薬品の血中濃度は先発医薬品よりも低く、治療効果が減弱する可能性が示唆される。一方で、各後発医薬品の生物学的同等性試験における標準製剤 (先発医薬品) の薬物動態は、各試験間においてばらつきが認められ (Figs. 2 and 3), ある程度の個人間変動が存在すると考えられる。本研究では、平均血漿中濃度推移を用いて解析を行ったため、個人

間変動による誤差は考慮されていない。さらに、皮膚透過性という個人内及び製剤からの放出速度という製剤間のばらつきを示すデータもない。そのため、皮膚透過 (k_2) 及び薬物の放出 (k_1) がそれぞれ 1-10 倍及び 1-5 倍に変化した場合を想定して、 C_{\max} , T_{\max} , C_8 - C_{24} の変化をシミュレーションした (Fig. 7)。その結果、皮膚透過性が正常である場合 ($k_2=0.087$), k_1 がより大きい製剤に切り替えても、血漿中濃度プロファイルへの影響は小さいが、皮膚透過性が亢進している場合 ($k_2 > 0.087$) は、大きな影響がみられることが示唆された。さらに、 k_1 の大きな製剤ほど、皮膚透過性の影響を受け易いことも示唆された。

近年、先発医薬品で喘息症状が良好にコントロールされていたにもかかわらず、後発医薬品に変更後、喘息発作や喘鳴の出現、ピークフロー値の悪化といった著明な症状増悪をきたした 2 症例,³⁾ 並び

に副作用（振戦）を惹起した1症例⁴⁾が報告されている。いずれの症例においても、先発医薬品に再変更したところ、症状の改善や副作用の消失をみている。本PK解析に基づいて考察すると、これらの症例では皮膚透過性が健常人に比べて亢進していたために、先発医薬品から後発医薬品へ変更したとき、副作用や症状の増悪が惹起された可能性が考えられるが詳細は不明である。また、先発医薬品から後発医薬品への変更により症状の変化や副作用の発現を系統的に調査した報告はなく、その発現頻度などは不明であり、今後詳細な調査が求められる。

A. Normal transdermal transfer



B. Increased transdermal transfer

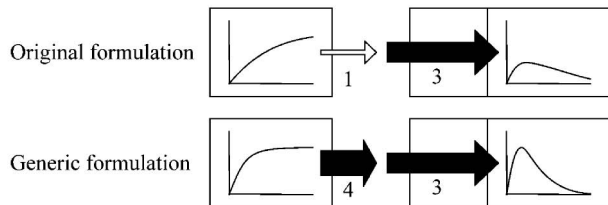


Fig. 8. Effect of Increased Transdermal Transfer on the Plasma Concentration after Application of the Original or Generic Tulobuterol Patch Formulation (schematic illustration)

The k_1 was estimated to be 1 for the original formulation and 4 for the generic formulation. Models of drug release from the formulation and *in vivo* kinetics at $k_2=1$ (A, normal transdermal transfer rate) and at $k_2=3$ (3-fold increase) (B, increased transdermal transfer rate) are shown schematically. The graph illustrates the corresponding time course of the plasma concentration. While A shows that there is no marked difference in the time course of the blood concentration between the original and generic formulations, B shows that the generic formulation is associated with an increase in C_{max} and a subsequent rapid decrease in the tulobuterol concentration.

薬物の皮膚透過性は、皮膚のバリア機能に左右される。実際、ヒトにおいて皮膚のバリア機能の低下に伴い、様々な有機イオン化合物や薬物の透過性が亢進することが報告されている。⁵⁾ 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（中でもセラミド量）によって変化する。気管支喘息の小児で高率に合併がみられるアトピー性皮膚炎患者において、臨床症状の重篤さと皮膚バリア機能の低下には有意な相関があることが報告されている。²⁶⁾ したがって、アトピー性皮膚炎を併発する気管支喘息の小児に対しては、ツロブテロール貼付剤の後発医薬品の使用には慎重を期した方がよいかもしれない。一方、加齢に伴い単位角質層あたりのセラミド量が減少することも報告されている。⁷⁾ また、成年者に比べて若年者、男性に比べて女性、成年者に比べて高齢者において、皮膚の厚さが薄いことも知られている。⁸⁾ さらに、喘息治療で併用される経口及び吸入ステロイド投与によって皮膚の厚さが薄くなるとの報告もある。⁶⁾ したがって、高齢者や吸入ステロイドの使用者においても、同様の注意が必要かもしれない。事実、前述の3症例においては、アトピー性皮膚炎の合併の有無は不明であるものの、少なくとも一症例で長期にわたりステロイド吸入が行われており、他の一症例も高齢者でありステロイド吸入を行っている、といった皮膚透過性の亢進につながる因子を有していた (Table 2).^{3,4)}

結論として、本研究結果は、ツロブテロール貼付剤の先発医薬品から後発医薬品への切り替えに伴う症状の増悪や副作用惹起の要因の1つを、薬物動態学的側面から明らかにした。経皮吸収製剤の後発医薬品の開発や承認にあたっては、健康成人における生物学的同等性試験だけでなく、皮膚透過性の亢進により血中濃度推移が変動する可能性も考慮し、場

Table 2. Case Summary of Adverse Drug Reactions and Treatment Efficacy Changes after Application of Generic Tulobuterol Patch Formulations

Case	Age	Sex	Disease	Steroid	Adverse drug reactions/ Asthma exacerbation
1 ⁴⁾	3 years	Female	Bronchial asthma	No	Tremor after 2 days
2 ³⁾	44 years	Male	Bronchial asthma since childhood	Inhalation of budesonide 800 $\mu\text{g}/\text{day}$ (more than 5 years)	Decrease in %PEF and coughing episode after 3 days
3 ³⁾	70 years	Female	Bronchial asthma	Inhalation of fluticasone 200 $\mu\text{g}/\text{day}$ (unknown duration)	Coughing episode after 2 days

合によっては製剤からの薬物放出など製剤学的にも同等であることを検証する必要があると考えられる。

REFERENCES

- 1) Kato H., Nagata O., Yamazaki M., Suzuki T., Nakano Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 57–69 (2002).
- 2) Naruto I., Kitano A., Nishikata M., Matsuyama K., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **56**, 727–734 (2006).
- 3) Miyazaki J., Wakita H., Horiguchi T., Hirose M., Shiga M., Kobayashi K., Otake Y., Hata H., Kuwabara K., Ban N., Tachikawa S., *Allergol. Immunol.*, **15**, 958–963 (2008).
- 4) Takahashi Y., *Allergol. Immunol.*, **15**, 1236–1238 (2008).
- 5) Lotte C., Rougier A., Wilson D. R., Maibach H. I., *Arch. Dermatol. Res.*, **279**, 351–356 (1987).
- 6) Capewell S., Reynolds S., Shuttleworth D., Edwards C., Finlay A. Y., *BMJ*, **300**, 1548–1551 (1990).
- 7) Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A., *J. Invest. Dermatol.*, **96**, 523–526 (1991).
- 8) Tan C. Y., Statham B., Marks R., Payne P. A., *Br. J. Dermatol.*, **106**, 657–667 (1982).
- 9) Interview Form of Tulobuterol Tape “HMT,” Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., November 2010.
- 10) Interview Form of Tulobuterol Tape “Nichi-iko,” Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., November 2010.
- 11) Interview Form of Tulobuten Tape, Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd., February 2010.
- 12) Interview Form of Sekinarin Tape, Wakodo Co., Ltd., November 2009.
- 13) Interview Form of Tulobuterol Tape “QQ,” Teva-Kowa Pharma Co., Ltd., January 2010.
- 14) Interview Form of Tulobuterol Tape “Sawai,” Sawai Pharmaceutical Co., Ltd., April 2010.
- 15) Interview Form of Tulobuterol Tape “EMEC,” Elmed Eisai Co., Ltd., November 2009.
- 16) Interview Form of Tulobunist Tape, Takata Seiyaku Co., Ltd., January 2010.
- 17) Interview Form of Hokunalin Tape, Abbott Japan Co., Ltd., July 2010.
- 18) Costa P., Sousa Lobo J. M., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**, 123–133 (2001).
- 19) Bhatt D. C., Dhake A. S., Khar R. K., Mishra D. N., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 1325–1331 (2008).
- 20) Hayashi T., Yamazaki T., Yamaguchi Y., Sugibayashi K., Morimoto Y., *J. Control. Release*, **43**, 213–221 (1997).
- 21) Rhee Y. S., Kwon S. Y., Park C. W., Choi N. Y., Byun W. J., Chi S. C., Park E. S., *Arch. Pharm. Res.*, **31**, 1029–1034 (2008).
- 22) Tojo K., Hikima T., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1576–1579 (2007).
- 23) Hinz R. S., Hodson C. D., Lorence C. R., Guy R. H., *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 87–91 (1989).
- 24) Fujii M., Yamanouchi S., Hori N., Iwanaga N., Kawaguchi N., Matsumoto M., *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 249–254 (1997).
- 25) Takeuchi H., Terasaka S., Sakurai T., Furuya A., Urano H., Sugibayashi K., *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, 555–561 (2011).
- 26) Kim D. W., Park J. Y., Na G. Y., Lee S. J., Lee W. J., *Int. J. Dermatol.*, **45**, 698–701 (2006).