

各種リドカインテープ製剤の粘着特性、薬物放出性及び皮膚透過性に及ぼす粘着基剤の影響

杉野雅浩,* 三上充宏, 石原智樹, 細谷 治, 従二和彦

**Effect of Adhesives on the Properties of Adhesion,
Drug Release and Skin Permeation of Lidocaine Tapes**Masahiro Sugino,* Mitsuhiro Mikami, Tomoki Ishihara, Osamu Hosoya, and Kazuhiko Juni
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

(Received February 24, 2015; Accepted May 6, 2015)

A generic drug is defined as a drug product that is comparable to a brand name drug in terms of dosage, form, strength, route of administration, quality, performance characteristics, and indicated use. Generic drugs for topical use, in the case of sheet-like products, are required to be the same as the original drug in terms of application area and dosage form. The composition of such generic drug formulations may differ from that of the original product. The adhesive of any pharmaceutically-active tape that directly contacts the skin plays a role in delivering the active ingredient into the skin, and affects the sensation and ease of handling. Therefore, adhesives are an important ingredient in these products. Thus, the aim of this study was to characterize original and generic lidocaine tape products, and to evaluate the adhesive properties of each. The tack force, peel strength and shear adhesion were measured as adhesive properties. In addition, *in vitro* drug releasing profiles and skin permeation profiles of the products were evaluated. *In vivo* transdermal absorption was also evaluated to predict the possibility of adverse effects. Adhesive properties differed among the three analyzed products. These differences may have been caused by differences in the adhesives. Drug-releasing profiles and skin permeation profiles also differed among the three products, even though the pharmacokinetics were not significantly different. By obtaining an adequate understanding of the characteristics of original and generic products, we will be able to provide better tailor-made medications for drug therapies for patients.

Key words—adhesive property; releasing profile; skin permeation; generic drug; lidocaine tape

緒 言

皮膚を介する薬物の送達は、侵襲性が極めて低く、例えばその投与形態が貼付剤であれば、貼付後であってもその製剤をはがすだけで容易に投与の中止が行えるため、使用する患者自身が制御を行うことができる比較的安全性の高い投与経路である。これら貼付剤は、その効果を発揮する部位によって、全身作用を期待する全身投与型製剤と局所作用を目的とする局所投与型製剤に大別することができる。局所投与型製剤は、皮膚適用後に皮膚局所で作用するものであり、代表的なものに局所麻酔薬や抗菌薬及びステロイドを含有した製剤がある。その中でも局所麻酔薬であるリドカインを含有するテープ製剤

は、貼付型の局所麻酔剤として先発医薬品及び後発医薬品を含め3製剤がわが国で上市されている。リドカインテープ製剤の先発医薬品である、ペンレス®テープ 18 mg は、静脈留置針穿通時の疼痛緩和目的の使用のほか、近年効能・効果に伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和及び皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和が追加承認された。また、以前われわれは、尖圭コンジローマ外科的手術時の表面麻酔薬としてペンレス®テープ 18 mg が有効であったことを示した。¹⁾ これらのことから、リドカインテープ製剤は今後ますます適応症が拡大し使用の幅が広がると考えられる。

貼付剤の後発医薬品承認については、「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」、²⁾ 「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」³⁾ 及び「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」⁴⁾

城西大学薬学部

*e-mail: msugino@josai.ac.jp

Table 1. Information and Adhesives of Lidocaine Tapes Approved in Japan

Formulation	Content of lidocaine (mg)	Size (cm ²)	Thickness (mm)	Adhesives
Tape A ¹²⁾	18	3.05×5.00	0.01	Acrylic acid/ <i>n</i> -octyl acrylate copolymer
Tape B ¹³⁾	18	3.05×5.00	0.02	2-ethylhexyl acrylate/butyl acrylate/diacetone acrylamide copolymer
Tape C ¹⁴⁾	18	3.05×5.00	0.03	Styrene-isoprene-styrene block copolymer

が厚生労働省医薬食品局から示され、これに記載された方法に従った生物学的同等性試験が推奨されている。これらのガイドラインによると後発医薬品とは、先発医薬品と同一の有効成分を同一含量含む同一剤形の製剤であり、用法用量が同一である医薬品とされ、さらに局所皮膚適用製剤の後発医薬品とは、単位面積当たりの皮膚に適用される薬物量が同一である製剤と定義されている。²⁾ また、テープ製剤の生物学的同等性の証明は、皮膚薬物動態学的試験、薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験、臨床試験、*in vitro* 効力試験及び動物試験が推奨され、薬物及び製剤の特性に応じて最適な試験を採用することとされている。²⁾ 例えば皮膚薬物動態学的試験では、定常状態かそれに近い状態での角層中の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられている。これら試験のいずれかの要件を満たす製剤が、皮膚適用製剤の後発医薬品として承認される。このことから分かるように、後発医薬品製剤に用いられる基剤の物理化学的特性は後発品の承認要件には含まれず、後発医薬品は適切な基剤の選択により、先発医薬品製剤の問題点や使用感を改善することができる。薬物の担体となるテープ製剤基剤は、直接皮膚と接し薬物を皮膚へ送達する役割を果たし、またテープ製剤の使用感を決定するため、製剤中の重要な要素となる。⁵⁻⁸⁾ 同時に、後発医薬品の製剤の基剤が先発医薬品と異なった場合、異なる有害事象が起こる可能性もある。例えば、皮膚の健康状態が損なわれた場合、皮膚と基剤との親和性が変化することで、薬物の皮膚への移行性が変化する可能性があると考えられる。⁹⁻¹¹⁾ すなわち後発医薬品は、利便性を向上するばかりでなくその製剤特性により患者の好みの違いや薬剤師の薬学的な判断により製剤選択の幅が広がる一方で、変更に伴いリスクも上昇する。製剤の選択の際、薬剤師が製剤の特徴を詳細に理解し、使用する患者へ適

切な説明が求められることは言うまでもない。

このような背景から、本研究ではリドカインテープ製剤の使用感を反映すると考えられる粘着特性評価を行い、各テープ製剤の特徴付けをすることを目的とした。Table 1 に現在わが国で使用できるリドカインテープ製剤 3 製剤の規格と特徴¹²⁻¹⁴⁾を示す。なお、各テープ製剤の粘着剤基剤や性状は、各テープ製剤製造元の発行する医薬品インタビューフォーム若しくは添付文書を参照した。各テープ製剤の粘着特性として、初期粘着力、保持力及び剥離力をそれぞれ評価した。また、*in vitro* 試験によって各テープ製剤からのリドカイン放出性及びヘアレスラット皮膚透過性を評価した。また、モデル動物としてヘアレスラットを使った *in vivo* 試験によって各テープ製剤貼付後の経皮吸収性を評価した。これらの結果から総合的に判断し、各テープ製剤の特徴付けを行った。

方 法

1. 試料と材料 わが国で上市されるリドカインテープ製剤としてペンレステープ 18 mg (製剤 A)、リドカインテープ 18 mg 「ニプロ」(製剤 B) 及びユーパッチテープ 18 mg (製剤 C) をそれぞれマルホ株式会社 (大阪)、ニプロ株式会社 (大阪) 及びメディキット株式会社 (東京) より購入した。また、その他の試薬は和光純薬工業株式会社 (大阪) より購入し、特別に精製などをせず、そのまま用いた。

雄性ヘアレスラット (230-250 g, 10 週齢) は石川実験動物供給所 (深谷) より購入した。なお、本研究における動物実験は、城西大学実験動物規定に沿って計画し、全学実験動物管理委員会の承認を得て実施した。

2. 初期粘着性評価 (JIS Z 0237: 2009) 各テープ製剤を 5.0×1.5 cm に裁断し、縦の長さが 10

cm になるように 2 枚の製剤をつなげ、ビニールテープで裏面から固定した。各テープ製剤をボールタック試験装置の斜面底部先端に接着面が上になるように貼り付けて固定した。すなわち、傾斜 30° の斜面の先端に各テープ製剤の接着面が上になるように固定し、半径約 6 mm (15/64 inch, 5.58 g) のスチールボールを装置上部 (ボールの滑走距離が 16.5 cm となるように) から転がし、製剤の端からボールが接着面上で停止するまでの距離を測定し、製剤の粘着性を検討した。実験は、温度 25°C、相対湿度 (RH) 40% の環境下で行った。

3. 保持力測定 (JIS Z 0237: 2009) 各テープ製剤をステンレス板に幅 3 cm、長さ 2.5 cm (製剤の半分の面積) だけ貼り付け、圧着ローラー (850 g) を 2 往復させ製剤をステンレス板に圧着させた。30 分間の静置後、ステンレス板と接着していない側の製剤に質量 1 kg の重りを取り付けた。垂直に吊り下げたときからテープ製剤が落下するまでの時間を測定し保持力として評価した。実験は、温度 25°C、相対湿度 (RH) 40% の環境下で行った。

4. 剥離力測定 (JIS Z 0237: 2009) 製剤をステンレス板に貼り付け 850 g のローラーを 2 往復し、圧着した。ヒト皮膚に貼付することを考慮し、ステンレス板を 32°C に保った状態で 30 分間静置した後、引張圧縮機 (SV-52 特型、株式会社今田製作所、豊橋) のクリップとステンレス板との角度が 90° になるように固定し、貼付面に対して垂直方向に 30 mm/min の速度で引張し、製剤をステンレス板から完全に剥離した。得られた剥離時の最大荷重 (mN) を実際剥離した製剤の長さ (100 mm) で除し、各テープ製剤の剥離強度 (mN/mm) を求めた。実験は、室温 25°C、相対湿度 (RH) 60% の環境下で行った。

5. 透湿度測定¹⁵⁾ フラスコ内に 20 mL の蒸留水を入れ、各リドカイン製剤で開口部を覆い、パラフィルムを用いて辺縁部を密封した。温度 40–43°C、RH 約 80% の環境下のデシケーター中にテープ製剤で開口部を覆った三角フラスコを静置した。24 時間後、三角フラスコをデシケーターから取り出し室温に戻し、試験前後の質量変化の差から水分の減少量を算出し、得られた値を開口部面積 (m²) で除し、製剤単位面積当たりの 24 時間での水分減少量を透湿度 (g/m²/24 h) とした。

6. 各テープ製剤からのリドカイン放出性評価

各テープ製剤を有効放出面積 0.87 cm² の横型拡散セルに貼り付けた。レシーバ側に 2.8 mL のイオン交換水を入れた時点をも 0 分とし、60 分まで経時的に 2 mL ずつサンプリングした。実験中はレシーバ溶液の温度を 32°C に保ち、サンプリング毎に同量のイオン交換水を加え、シンク条件を保つようにした。レシーバ中に放出されたリドカインの定量は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて行った。すなわち、pH 6.4 に調整した 0.1% リン酸緩衝溶液、メタノール、アセトニトリル (15:2:3) の混液を溶離液とし、流速 1.0 mL/min で送液し、内標準法により測定を行い、リドカインの累積放出量を求めた。なお、カラムは ODS カラム (Mightysil RP-18 GP 150-4.6; 関東化学株式会社、東京) (粒子径 3 μm) を用い、カラム温度を 40°C を保ち分析を行った。測定波長は、215 nm を用いた。

7. *In vitro* 皮膚透過実験 ペントバルビタール麻酔下の雄性ヘアレスラット (10 週齢) 腹部より摘出した皮膚に各リドカインテープ製剤を貼付し、縦型拡散セル (有効透過面積: 3.14 cm²) にセットし、レシーバ溶液には pH 7.4 リン酸緩衝等張溶液 (PBS) 18 mL を用い、リドカインの皮膚透過実験を 8 時間行った。実験中は、皮膚とレシーバ溶液を 32°C に保った。なお、リドカインの PBS への溶解度は低いことが予想されたため、皮膚を透過したリドカインの溶解性を十分確保できるようにレシーバ液量を増加して実験を行った。透過実験開始後は継時的にレシーバ溶液をサンプリングし、その都度新たな PBS を補充した。サンプルは同量のアセトニトリルと混和後、遠心分離 (15000 rpm, 5 min, 4°C) し除タンパク操作を行った。その上清をリドカイン定量用のサンプルとした。定量結果より、リドカインの累積透過量を求めた。

8. *In vivo* 経皮吸収実験 剃毛した雄性ヘアレスラット (10 週齢) 腹部に各リドカインテープ製剤 2 枚を貼付後、経時的に 8 時間後まで採血を行った。サンプルは、遠心分離 (15000 rpm, 5 min, 4°C) し、血漿を得た。血漿中リドカイン濃度は、Dimension Xpand plus (シーメンス・ジャパン株式会社、東京) を用いて測定した。

9. テープ製剤中リドカイン残存量測定 *In vivo* 経皮吸収実験と同様に、ヘアレスラット腹部

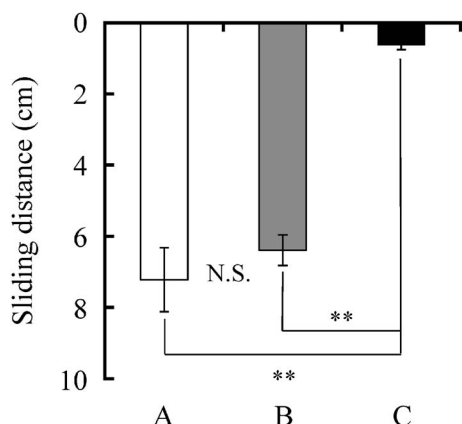


Fig. 1. Sliding Distance on Each Tape

Sliding distance of a ball rolled along a slip-off slope was measured as the tack force. Data are shown as the mean \pm S.D. ($n=6$). ** $p<0.01$.

皮膚に各リドカインテープ製剤を2時間及び8時間貼付した後、製剤を皮膚から剥がし、PBSとアセトニトリルの混合溶液(2:1) 50 mL中に製剤を浸し、残存するリドカインを抽出した。その後その溶液を抽出時と同じ溶液を用いて50倍希釈した溶液中のリドカイン濃度を前述した方法に従って測定し、各テープ製剤中に残存するリドカイン量を算出した。

10. テープ製剤中のリドカイン存在状態 各テープ製剤中のリドカイン含量が1 mgとなるように裁断した製剤をアルミパン内に入れ、蓋をした後プレスし、圧着させた。示差走査熱量測定計(Thermo Plus2 series EVO TG-8120; 株式会社リガク, 昭島)を用いて製剤の熱流束を測定した。

条件は25–100°Cの範囲で1分間に5°Cずつ昇温するように設定した。¹⁰⁾

11. 統計学的解析 結果は特別な記載がない限り平均 \pm 標準偏差として表した。統計学的解析は、Tukey法若しくはTukey-Kramer法を用い、有意水準を0.05又は0.01以下とした。

結 果

1. 初期粘着性評価 Figure 1に初期粘着性の指標を示す、ボールタック試験結果を示す。製剤A、製剤B及び製剤Cの滑走距離は、それぞれ7.22、6.39及び0.63 cmとなった。初期粘着性が強いと、滑走距離が短くなることから、製剤Cは製剤A及び製剤Bより約8倍大きい初期接着性を示した。いずれも製剤内での誤差は少なく、均一な初

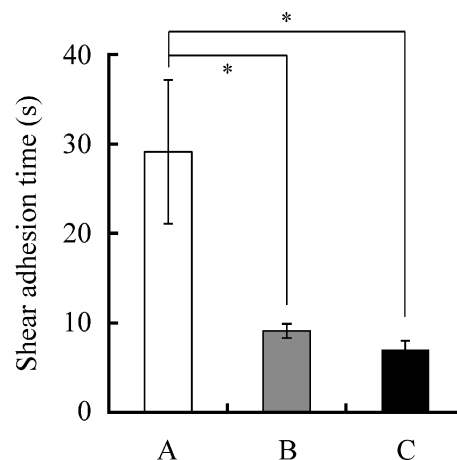


Fig. 2. Shear Adhesion Time of Each Tape

Tape samples were applied to a stainless steel test plate (2 \times 2 cm). A weight (1 kg) was suspended from the tape. The time for the sample to detach from the test panel was recorded as the shear strength. Data are shown as the mean \pm S.D. ($n=3$). * $p<0.05$.

期粘着性を持つ製剤であることが示された。

2. 保持力評価 Figure 2に1 kgfの引張荷重を負荷した状態で、ステンレス板に貼ったテープ製剤が剥がれ落ちるまでの時間を保持時間として示した結果を示す。製剤Aが29秒と最も高値を示し、その他の2製剤は約10秒であった。製剤Aは初期粘着性が低いものの保持力が高く、一方製剤Cは初期粘着性が高いものの保持力が低く、初期粘着性若しくは保持力どちらかの性質が際立った。しかし、製剤Bは他の2製剤と異なり、初期粘着性及び保持力ともに低かった。

3. 剥離力評価 Figure 3に、各テープ製剤をステンレス板に貼り付け850 gのローラーを2往復し、30分間経過した後、貼付面に対して垂直方向に引張した場合に剥離するのに要した最大の力(剥離力)を示す。製剤A、製剤B及び製剤Cの剥離強度は、それぞれ59.3、50.3及び180.7 mN/mmであった。製剤Cは製剤A及びBより剥離する際に要する力が約3倍大きかった。この結果は、ボールタック試験により測定した初期粘着性と同様な結果を示した。

4. 透湿性評価 Figure 4に、製剤を介した24時間の水の透湿量から算出した、各テープ製剤の透湿度の結果を示す。製剤A、製剤B及び製剤Cの透湿度はそれぞれ47.8、84.1及び36.5 g/m²/24 hとなった。製剤Bはその膏体部分に穴を有しているため、透湿度がその他の製剤よりも2倍高い結果

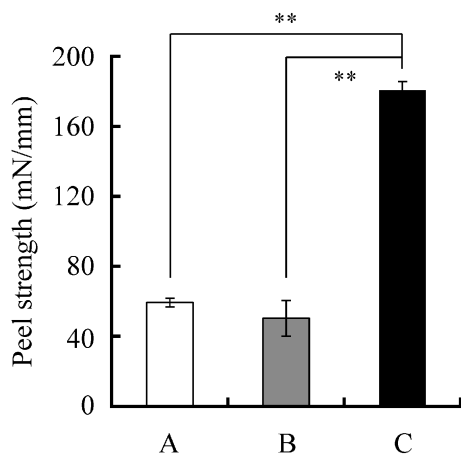


Fig. 3. Peel Strength of Each Tape

Tape samples were applied to a plate and pulled from the substrate at a 90° angle. Data are shown as the mean ± S.D. ($n=3$). ** $p<0.01$.

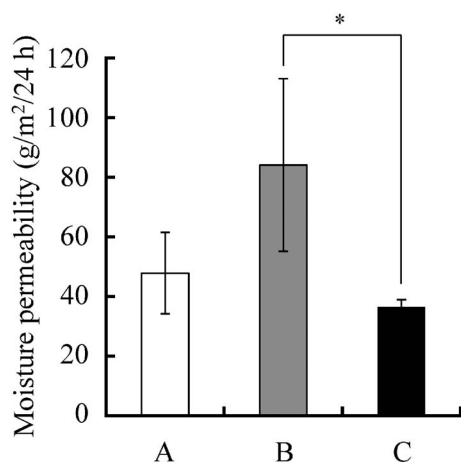


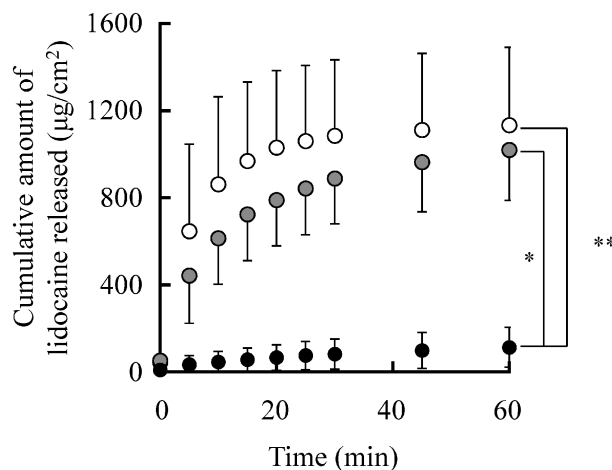
Fig. 4. Moisture Permeability through Each Tape for 24 h per Unit Area

Data are shown as the mean ± S.D. ($n=4$). * $p<0.05$.

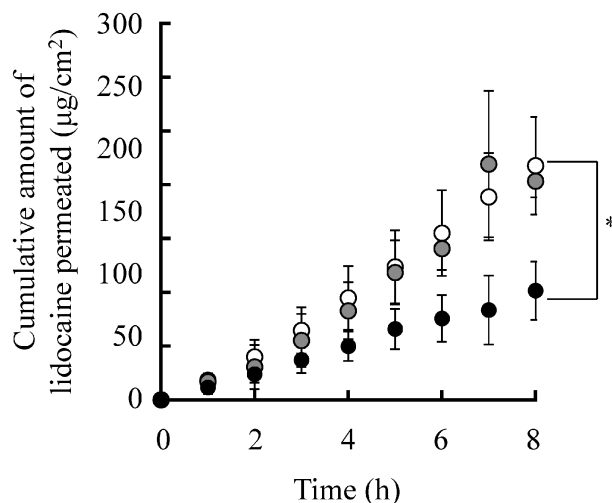
となった。製剤 A 及び製剤 C は基剤が異なるにもかかわらず、同程度の透湿度を示した。

5. 放出性評価 Figure 5 に各リドカインテープ製剤から水への 60 分間のリドカイン放出プロファイルを示す。アクリル酸の共重合体を基材に持つ製剤 A 及び製剤 B は、ゴム系の styrene-isoprene-styrene (SIS) 共重合体を基材に持つ製剤 C と比べ、リドカインを速やかに放出した。また、製剤 A は製剤 B よりも放出量が高い傾向を示した。

6. *In vitro* 皮膚透過性評価 Figure 6 に、ヘアレスラット摘出皮膚に各リドカインテープ製剤を貼付後 8 時間までのリドカイン皮膚透過プロファイルを示す。製剤 A 及び製剤 B 間に、透過量の差は認められなかったが、製剤 C の透過量はその他の 2

Fig. 5. *In Vitro* Releasing Profiles of Lidocaine from Each Tape to Water per Unit Area

○, tape A; ●, tape B; ●, tape C. Data are shown as the mean ± S.D. ($n=4-6$). * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Fig. 6. *In Vitro* Skin Permeation Profiles of Lidocaine after Application of Each Tape

○, tape A; ●, tape B; ●, tape C. Data are shown as the mean ± S.D. ($n=3$). * $p<0.05$.

製剤よりも低値を示した。製剤 A 及び製剤 B は皮膚中へリドカインが移行し易い製剤である可能性が考えられた。

7. *In vivo* 経皮吸収性評価 本来、リドカインテープ製剤は全身作用を目的とした製剤ではないため、経皮吸収性を調査することは薬効発現を評価する観点からは重要ではない。しかし副作用発現を予測するとき、各テープ製剤のリドカイン経皮吸収性は重要な評価項目となり得ると考えた。そこで、ヘアレスラット腹部皮膚に各テープ製剤 2 枚を貼付した後の、血漿中リドカイン濃度推移を調査した。

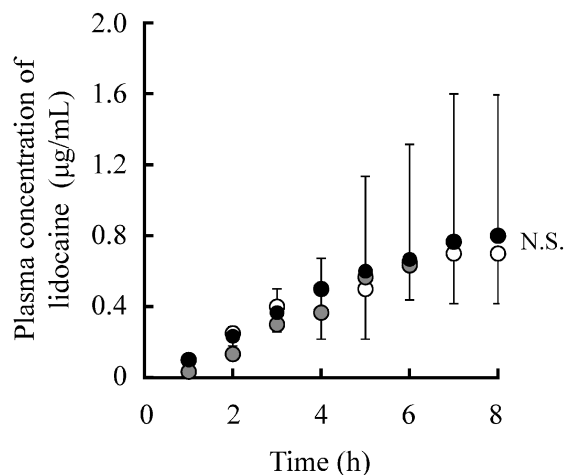


Fig. 7. Plasma Concentration-time Profiles of Lidocaine after Application of Each Tape to Hairless Rat Abdominal Skin

○, tape A; ●, tape B; ●, tape C. Data are shown as the mean \pm S.D. ($n=3$). N.S.: no significant difference.

Figure 7 にヘアレスラット腹部にリドカインテープ製剤 2 枚を貼付した後の、8 時間目までの継続的な血漿中リドカイン濃度推移を示す。3 種類のどの製剤を貼付しても、血漿中濃度推移に差はみられなかった。また、その血中濃度は、おおよそ定量下限値付近の値を示した。

8. テープ製剤中リドカイン残存率測定

Figure 8 に各リドカインテープ製剤貼付後 2 時間後 (a) 及び 8 時間後 (b) の、テープ製剤中リドカイン残存量を示す。貼付 2 時間後までの残存率は、製剤 C がその他の 2 製剤より低値を示した。貼付 8 時間後はそれぞれのテープ製剤間で有意な差は認められなくなったが、製剤 C がその他の 2 製剤に比べて残存率が低い傾向を示した。

9. テープ製剤中リドカイン結晶形の評価

Figure 9 にリドカイン原末及び各リドカインテープ製剤から得られた熱流と温度の関係を示す。リドカイン原末は 70°C 付近に吸熱ピークを示した。また、製剤 A は 63°C に、製剤 B 及び製剤 C は約 60°C に、リドカイン結晶に由来すると考えられる吸熱ピークを示した。この結果より、各テープ製剤中で、リドカインは一部基剤に溶解し、一部は結晶の状態で存在すると考えられた。また結晶形は、製剤 A と、製剤 B 及び C で異なる可能性が示された。

考 察

近年、数多くの後発医薬品が承認・販売されるよ

うになり、国民医療費の高騰と保険財政崩壊に歯止めをかけるべく厚生労働省より後発医薬品の使用が推奨されている。特に、長期服用しなければならない先発医薬品を、薬価の低い後発医薬品に交換することによる医療費、自己負担額の削減幅は大きい。後発医薬品は、有効成分に対する特許の期限切れをもって、開発が可能となる。一方で、製剤特許が残されている場合に開発される後発医薬品には、新たな製剤技術が使用される。この新規製剤技術の応用により、後発医薬品は、大きさ、味の改良等によるコンプライアンスの向上や保存性、安全性、及び利便性の向上が期待できる。製剤技術の発展は、後発医薬品という形態で還元することもできる。後発医薬品は、たとえ先発医薬品と主薬成分が同じであっても製剤基剤の組成が異なる場合がある。多くの場合、皮膚適用製剤は経口投与製剤と異なり、その使用感が患者のコンプライアンスに大きく影響するため、先発医薬品及び後発医薬品の製剤特性をよく理解した上で、患者個人のニーズに合った製剤を選択することが望ましい。

本研究に用いたリドカインテープ製剤は先発及び後発医薬品で使用する基剤が異なっている。一般に、テープ製剤貼付後の薬物の皮膚への移行は、基剤中の薬物が基剤に溶解するステップ（基剤への溶解）、溶解した薬物が基剤中を拡散しテープ製剤表面まで移行するステップ（基剤中の拡散）、薬物がテープ基剤から皮膚表面へ移行するステップ（基剤から皮膚への分配）、皮膚中を拡散し皮膚深部へ移行し薬効を発揮するステップ（皮膚中の拡散）に大別されると考えられる。すなわち、テープ製剤の基剤は薬物を皮膚へ運ぶ初期段階で重要な役割を果たすことになる。また、基剤は粘着性や使用感に大きく影響するため、薬剤師はそれらの特性を十分理解する必要がある。そこで今回、リドカインテープ 3 製剤の粘着特性と製剤特性及び放出性や皮膚透過性を評価した。

粘着性に係わる試験の結果、アクリル酸重合体を基剤とする製剤 A と B、SIS 共重合体を基剤とする製剤 C (Table 1) はそれぞれ異なる特性を示した。アクリル系基剤の製剤 A 及び製剤 B は、同様な初期粘着性を示した。製剤 A は、保持力の点で他の製剤より優れていた (Fig. 2)。製剤 B の保持力は低くなったが、これは製剤 B が有する小孔によ

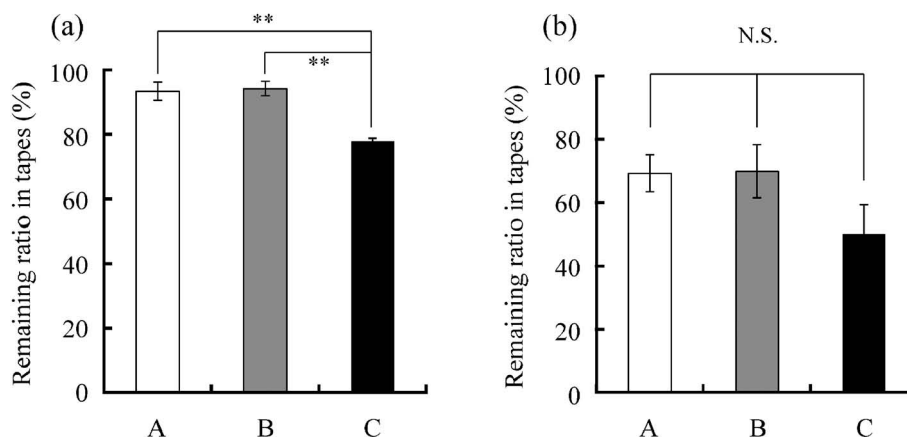


Fig. 8. Ratio of Lidocaine Remaining on Each Tape after Application to Hairless Rat Abdominal Skin for 2 h (a) and 8 h (b). Data are shown as the mean \pm S.D. ($n=3$). ** $p<0.01$, N.S.: no significant difference.

て接着面積が低下し、引っ張りに対する製剤の接着強度が低下したためと考えられた。また、製剤 B は、製剤自体に蒸れを防ぐための小孔を有することから、透湿性が他の製剤よりも高くなった (Fig. 4)。さらに、製剤 C はゴム系粘着剤を用いたテープ製剤であり、アクリル系に比べ伸展性が高い。ゴム系粘着剤は通常、粘着性を発現するために粘着付与剤が配合される。製剤 C にも添加物として、粘着付与剤として脂環族飽和炭化水素樹脂が含まれる。一方で、アクリル系基剤の製剤 A 及び B には粘着付与剤が含まれない。基剤の種類や粘着付与剤によって製剤 C の初期粘着力や剥離力がその他の製剤より高くなったと考えられる (Figs. 1 and 3)。

テープ製剤からのリドカイン放出実験から、製剤 A 及び B は同様な挙動を示したが、わずかに製剤 A の方が速やかな放出挙動を示した (Fig. 5)。これは、製剤の厚みが A の方が B よりも薄いため (Table 1)、貼付後のリドカインの拡散距離が短くなり、わずかな差を生じたと考えられた。一方で、基剤が異なる製剤 C からのリドカイン放出はほとんどみられなかった。これは、リドカインの製剤 C 基剤中への溶解や拡散が放出の律速段階になっていると考えられた。SIS 基剤を用いた製剤は、SIS 基剤中の拡散速度が律速段階になることで薬物の経皮吸収を制御することがあり、^{16,17)} SI 含量とスチレン重合体の比が、直接薬物放出挙動に影響すると報告されている。¹⁸⁾ また、*in vitro* 皮膚透過実験の結果も放出性と同様な傾向を示した。すなわち、製剤 A 及び B で高い皮膚透過性がみられたものの、製

剤 C では他の 2 製剤の半分程度であった (Fig. 6)。これは、アクリル系基剤中と SIS 基剤中でリドカインの拡散性が異なるためと考えられた。このように、皮膚透過性試験では放出実験のときほどの差が各テープ製剤間でみられなかった理由として、基剤と皮膚の親和性と基剤と水 (放出実験時のレシーバ液) の親和性が異なり、リドカインの分配性が変化したためと考えられた。また、皮膚透過性が放出性と異なる結果を示した理由は、製剤貼付時に皮膚表面の皮脂などの成分が基剤へ移行し、リドカインの基剤への溶解性及び拡散性が変化する¹⁰⁾ためと考えられた。

しかしながら、*in vivo* 経皮吸収実験の結果、薬物の血漿中濃度推移に製剤間の差はみられなかった。これは、リドカインの代謝は非常に速やかに起こるもの^{19,20)}の、経皮投与された薬物の吸収速度は遅いため、フリップフロップ現象が起こっていることが考えられた。今回調査した 8 時間目までの血漿中濃度推移の結果からはその消失速度や吸収速度を求めるに至らなかった。本実験により得られた血漿中濃度は低値を示しており、全身性の副作用は発現し難いと考えられた。今回、血漿中濃度推移を調べるために、通常の投与量よりもかなり高用量での実験を行った。すなわち本実験では、ヘアレスラット (平均体重約 240 g) にリドカインテープ製剤 2 枚 (総投与量 36 mg) を貼付したため、体重換算した投与量は 150 mg/kg となった。通常体重 60 kg のヒトの場合、穿刺予定部に 1 枚 (18 mg) を用いるため、体重換算した投与量は 0.3 mg/kg となる。すな

わち今回の実験ではヒトの 500 倍の投与量を設定したことになる。2013 年には、ペンレス®テープ 18 mg の効能・効果に皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和が追加承認され、最大 6 枚、リドカインの換算量で 108 mg を使用することができるようになった。このときの体重換算した投与量は 1.8 mg/kg であり、今回の実験ではその約 80 倍多い投与量設定となっている。リドカインの抗不整脈薬としての有効濃度値領域は 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上^{21,22)} また中毒域は 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上²³⁾ とされることから、テープ製剤の貼付を起因とする不整脈等の副作用の発現はかなり低いのではないかと考えられた。また、各テープ製剤貼付後の血漿中リドカイン濃度推移に差はなかったことから、基剤にかかわらず体内動態は 8 時間まで一定であった。これは、前述したように経皮投与されたリドカインの体内動態にフリップフロップ現象が起きていることが予想され、吸収速度を観察できるまでの実験時間を確保できていなかったことが原因と考えられた。ヘアレスラット腹部皮膚に各テープ製剤を 2 時間又は 8 時間貼付した後の製剤中のリドカイン残存率は、それぞれ 80-95% 及び 50-70% となり、貼付初期に製剤 C が低値を示したものの、長時間貼付後では差がなかった (Fig. 8)。よって、ヘアレスラットのリドカイン経皮吸収速度は各テープ製剤間でほとんど差がなく、全身性の副作用の発現頻度は、今回試験した製剤間では大きく異なることはないと予測された。

さらにテープ基剤中のリドカイン結晶状態を評価するため、示差走査熱量計を用い各テープ製剤の吸熱特性を調べた。その結果、各テープ製剤中にリドカイン由来と考えられる吸熱ピークが観察された。しかし、そのピーク位置が示すリドカイン融点 ($^{\circ}\text{C}$) はリドカイン原末、製剤 A、製剤 B 及び C でそれぞれ異なっていた (Fig. 9)。このことから、基剤中のリドカインの結晶状態や存在状態が製剤 A と製剤 B 及び C の間で異なることが分かった。結晶形が異なることによって、基剤への溶解性や皮膚への分配性、また放出性が異なり各テープ製剤の特徴としてあらわれた可能性が考えられた。

今回得られた 3 製剤の結果より、動物を用いた *in vivo* 実験では製剤間に差はみられなかったものの、粘着性に係わる評価や *in vitro* 実験では製剤間に差がみられた。粘着性は貼付中や剥離時の皮膚感

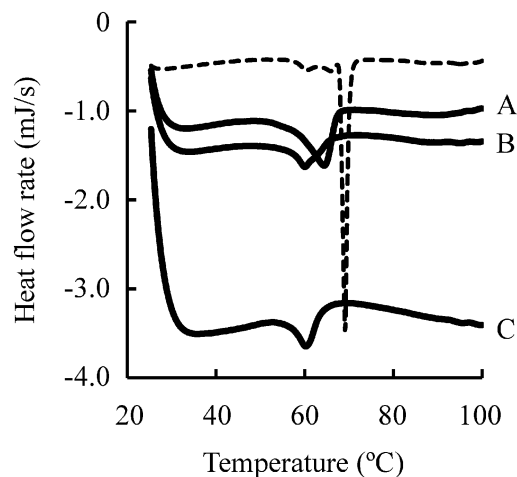


Fig. 9. Differential Scanning Calorimetry Analysis of Lidocaine and Each Tape

Broken line, lidocaine crystals; solid line of A, tape A; B, tape B; C, tape C.

覚に影響を与えることで、患者の使用感に直接関係する。したがって今回用いた製剤は使用感に違いがあると予想されることから、先発医薬品から後発医薬品への変更は患者の心理状態を考慮した上で決定する必要があると考えられた。

後発医薬品は、その主薬たる薬物を新たな製剤技術を用いて加工することができる点で、先発医薬品よりも優れた製剤を開発することが可能であると考えられる。また、先発医薬品販売開始時には未知であった製剤上の問題に対する解決策を講ずるのに十分な時間をかけて開発することができる。さらに、皮膚適用製剤は、製剤特性によるメリットやデメリットが患者へあられ易い製剤であると考えられる。これらのことから、後発医薬品はそれらが有する利点を最大限に活用することで、患者のためにより利便性の高い医薬品を供給できるようになると考えられる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Sasagawa I., Hosoya O., Juni K., Oshima S., Yasuno N., Ohta S., *J.J.S.P.C.*, **19**, 544-545 (2012).
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use," 24

- November, 2006: http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL061124_hifu.pdf), National Institute of Health Sciences Web, cited 17 November, 2014.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Guideline for Bioequivalence Studies for Different Topical Dosage Forms," 24 November, 2006: http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL061124_hifu_zaikei.pdf), National Institute of Health Sciences Web, cited 17 November, 2014.
 - 4) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Topical Dosage Forms," 1 November, 2010: http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL101101_hifu_shohou.pdf), National Institute of Health Sciences Web, cited 17 November, 2014.
 - 5) Samaras E. G., Riviere J. E., Ghafourian T., *Int. J. Pharm.*, **434**, 280–291 (2012).
 - 6) Karadzovska D., Brooks J. D., Monteiro-Riviere N. E., Riviere J. E., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**, 265–277 (2013).
 - 7) Ghafourian T., Samaras E. G., Brooks J. D., Riviere J. E., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **41**, 612–616 (2010).
 - 8) Inoue Y., Furuya K., Matsumoto M., Murata I., Kimura M., Kanamoto I., *Int. J. Pharm.*, **436**, 265–271 (2012).
 - 9) Sugibayashi K., *Xenobio. Metabol. and Dispos.*, **2**, 71–80 (1987).
 - 10) Cheng Y. H., Hosoya O., Sugibayashi K., Morimoto Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 1640–1644 (1994).
 - 11) Matsui R., Hasegawa M., Ishida M., Ebata T., Namiki N., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **31**, 729–738 (2005).
 - 12) Interview form of Penles® Tape, Maruho Co., Ltd., June 2013.
 - 13) Interview form of Licocaine Tape 18 mg, Nipro Corporation, December 2011.
 - 14) Package insert of Youpatch Tape 18 mg, Medikit Co., Ltd., July 2011.
 - 15) Oshima S., Hazama Y., Hosoya O., Nagashima K., Tanaka T., Sano M., Ohta S., Yasuno N., Juni K., *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.*, **5**, 7–13 (2012).
 - 16) Ho H. O., Huang F. C., Sokoloski T. D., Sheu M. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 636–642 (1994).
 - 17) Wang C. X., Liu R., Tang X. Z., Han W., *AAPS PharmSciTech*, **13**, 1179–1189 (2012).
 - 18) Wang C. X., Han W., Tang X. Z., Zhang H., *AAPS PharmSciTech*, **13**, 556–567 (2012).
 - 19) Ochs H. R., Knuchel M., Abernethy D. R., Greenblatt D. J., *J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 186–188 (1983).
 - 20) Bassan M. M., Weinstein S. R., Mandel W. J., *Am. Heart J.*, **87**, 302–303 (1974).
 - 21) Grossman J. I., Cooper J. A., Frieden J., *Am. J. Cardiol.*, **24**, 191–197 (1969).
 - 22) Viegas O., Stoelting R. K., *Anesthesiology*, **43**, 491–493 (1975).
 - 23) Interview form of Xylcaine® 2% for intravenous injection, AstraZeneca K. K., January 2015.