

フループテープ 40

経皮吸収性等に関する資料

(*in vitro* , *in vivo* 試験)

発 売 元 株式会社バイオメディクス

製造販売元 救急薬品工業株式会社

目的

「フループテープ 40」について、有効成分フルルビプロフェンの経皮吸収性等について動物を用いた試験により確認する。また、その性能について先発品である標準製剤を対照に比較を行った。

I ラット腹部摘出皮膚透過性試験 (*in vitro* 試験)

1. 被験薬

試験薬：「フループテープ 40」

Lot No. 4T11

本品 1 枚（膏体 1.4g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

対照薬：標準製剤

本品 1 枚（膏体 12g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

2. 試験方法

ラット（Wistar 系雄性）の腹部皮膚を除毛処理し、同部位の皮膚を摘出した。ドナー側（表皮側）に被験薬を適用し、アクセプター側（真皮側）には等張リン酸緩衝液を入れ、試験開始後 2、4、6 及び 8 時間後にアクセプター側より採取し、液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いフルルビプロフェンの濃度を定量し、累積皮膚透過量を算出した。

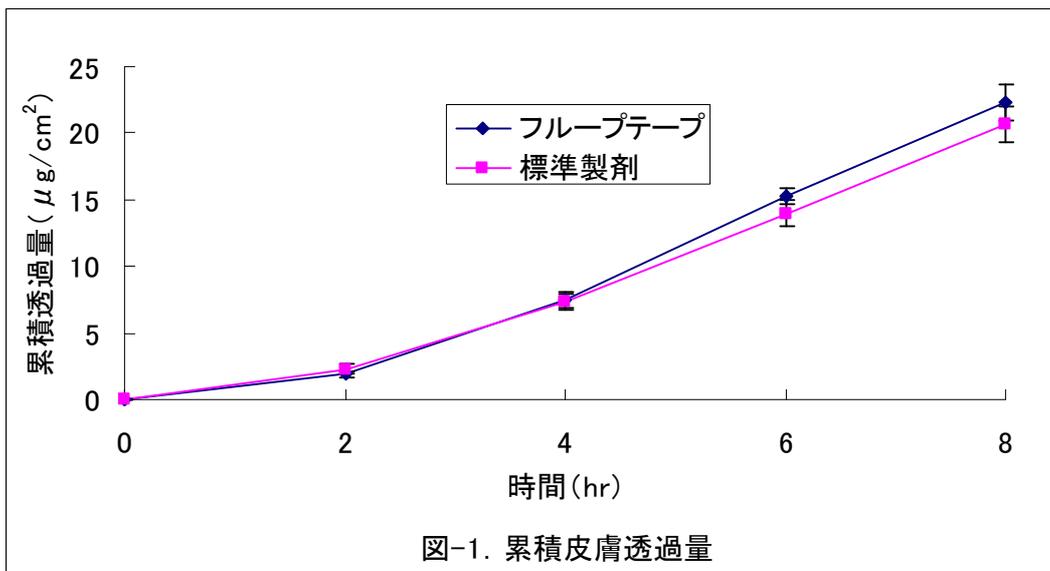
3. 結果

被験薬でのフルルビプロフェンの皮膚透過性試験結果を表-1 及び図-1 に示した。

「フループテープ 40」は Lag time の後、一定の透過速度での経皮透過性を示した。また、標準製剤とは同等の透過傾向を示し、各時間における累積皮膚透過量、Flux 及び Lag time に独立標本の扱いに従った t 検定で有意差は認められなかった。

表-1. 累積皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$, Mean \pm S.E., n=6)

	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	Flux	Lag time
フループテープ 40	1.90 ± 0.27	7.42 ± 0.61	15.25 ± 0.62	22.28 ± 1.36	3.72 ± 0.31	1.86 ± 0.33
標準製剤	2.31 ± 0.32	7.40 ± 0.57	13.97 ± 0.99	20.69 ± 1.32	3.32 ± 0.19	1.78 ± 0.07



4. 結論

経皮吸収型貼付剤「フループテープ 40」の経皮透過性は、Lag time 後一定の透過速度を示すことが確認された。また、標準製剤との比較では、皮膚透過性において両製剤は同等の透過傾向及び透過量を示すことから、「フループテープ 40」は標準製剤と同等の薬物放出性及び皮膚透過性を兼ね備えた製剤であると考えられた。

II ラットにおける経皮吸収性試験 (*in vivo* 試験)

1. 被験薬

試験薬：「フループテープ 40」

Lot No. 4T11

本品 1 枚（膏体 1.4g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

対照薬：標準製剤

本品 1 枚（膏体 12g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

2. 試験方法

ラット (Wistar 系雄性) の背部皮膚を除毛処理し、翌日、同部位に被験薬（貼付面積 1.75×2cm² フルルビプロフェンとして 1mg）を貼付し固定した。貼付後、1、3、6、9、12 及び 24 時間目に採血し、液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い血漿中のフルルビプロフェンの量を測定した。

3. 結果

フルルビプロフェンの血漿中濃度を表-2 及び図-2 に示した。また、薬物動態パラメータを表-3 に示した。

「フループテープ 40」は貼付開始時よりフルルビプロフェン血漿中濃度が上昇し、4.5 時間で C_{max} 約 700ng/mL となり、その後ゆるやかな減少を示した。また、標準製剤との比較でほぼ同様の血漿中薬物濃度プロファイルを示し、各薬物動態パラメータにおいて独立標本の扱いに従った t 検定で有意差は認められなかった。

表-2. 血漿中フルルビプロフェンの濃度 (ng/mL, Mean±S.E., n=8)

	1 時間	3 時間	6 時間	9 時間	12 時間	24 時間
フループテープ 40	375.82 ±25.66	625.72 ±58.00	635.75 ±42.00	499.38 ±49.79	389.19 ±38.10	269.84 ±18.31
標準製剤	375.44 ±22.31	572.80 ±66.72	622.00 ±62.38	462.43 ±49.73	383.09 ±28.58	279.01 ±18.86

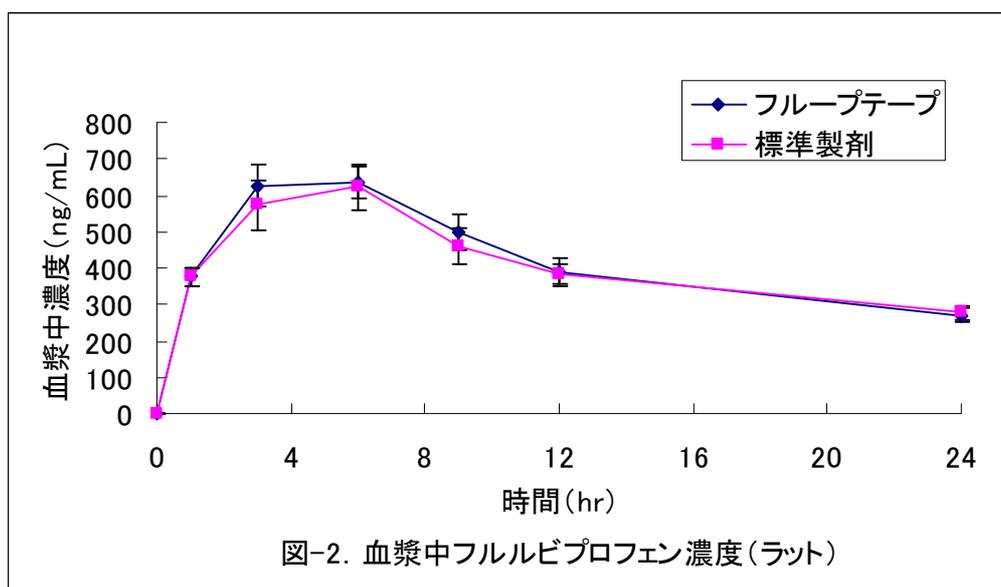


表-3. 薬物動態パラメータ (Mean±S.E., n=8)

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0→24) (ng・h/mL)	MRT	VRT
フループテープ 40	696.99 ±46.88	4.5±0.6	10071 ±680	10.34 ±0.22	47.98 ±1.65
標準製剤	664.46 ±66.88	4.5±0.6	9796 ±635	10.59 ±0.23	49.53 ±1.85

4. 結論

「フループテープ 40」のラットを用いた経皮吸収性試験 (*in vivo*) での結果、フルルビプロフェン血漿中濃度は、貼付後 4.5 時間で Cmax 約 700ng/mL を示し、その後ゆるやかに減少を示したが、24 時間でもかなりの濃度を示しており、本製剤は 24 時間においても有効な経皮吸収性を有する製剤と考えられる。また標準製剤との比較で、各薬物動態パラメータにおいて独立標本の扱いに従った t 検定で有意差は認められなかったことから、両製剤は同等の経皮吸収性を示す製剤と考えられる。

Ⅲ モルモットにおける経皮吸収性試験

1. 被験薬

試験薬：「フループテープ 40」

Lot No. 4T11

本品1枚（膏体 1.4g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

対照薬：標準製剤

本品1枚（膏体 12g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

2. 試験方法

モルモット（Hartley 系雄性）の背部皮膚を除毛処理し、更に、損傷皮膚群では投与直前にセロハンテープを用い角質層を剥離した（20回）。投与当日、同部位に被験薬（2.5×2.5cm² フルルビプロフェンとして 1.43mg）を貼付し固定した。投与後、0.5、1、3、6、9、12 及び 24 時間目に採血し、液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い血漿中のフルルビプロフェンの量を測定した。

3. 結果

試験薬及び標準製剤を正常皮膚へ経皮投与した場合のフルルビプロフェンの血漿中濃度を表-4 及び図-3 に示した。また、薬物動態パラメータを表-5 に示した。更に、損傷皮膚へ試験薬及び標準製剤を経皮投与した場合のフルルビプロフェンの血漿中濃度を表-6 及び図-4 に示した。また、薬物動態パラメータを表-7 に示した。

「フループテープ 40」の貼付で正常皮膚では、10 時間で C_{max} 約 170ng/mL となり、その後ゆるやかな減少を示した。損傷皮膚では、速やかな血漿中濃度の上昇となり、7 時間で C_{max} 約 17 μg/mL となりその後徐々に減少した。

また、標準製剤との比較では、正常皮膚及び損傷皮膚ともにほぼ同様の血漿中薬物濃度プロファイルを示し、各薬物動態パラメータにおいて独立標本の扱いに従った t 検定でそれぞれ有意差は認められなかった。

表-4. 血漿中フルルビプロフェンの濃度（正常皮膚）（ng/mL, Mean±S.E., n=6）

	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	9 時間	12 時間	24 時間
フループテープ 40	54.83 ±5.96	57.90 ±6.66	89.52 ±5.16	137.22 ±18.67	158.46 ±11.28	134.42 ±8.72	96.34 ±7.57
標準製剤	47.09 ±1.42	55.46 ±1.22	85.91 ±2.40	115.56 ±10.02	163.86 ±11.31	130.66 ±13.37	108.05 ±6.91

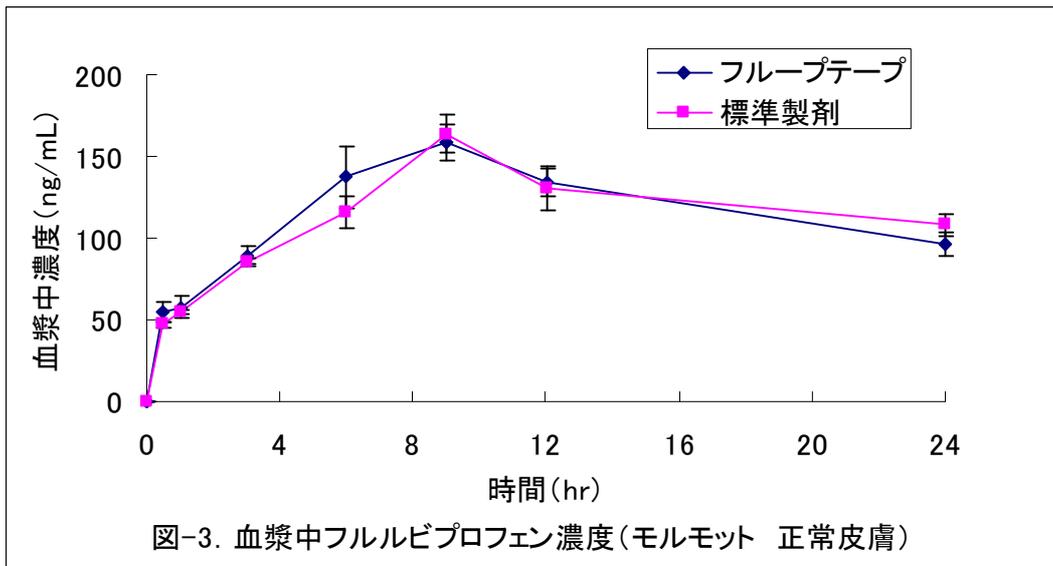


表-5. 薬物動態パラメータ (正常皮膚) (Mean±S. E., n=6)

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0→24) (ng·h/mL)	MRT	VRT
フループテープ 40	167.01 ±11.12	10.00±1.00	2796.81 ±104.86	11.98 ±0.35	47.14 ±2.15
標準製剤	168.37 ±10.04	9.50±0.50	2774.11 ±150.19	12.43 ±0.22	49.98 ±1.39

表-6. 血漿中フルルビプロフェンの濃度 (損傷皮膚) (μ g/mL, Mean±S. E., n=6)

	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	9 時間	12 時間	24 時間
フループテープ 40	3.92 ±0.15	5.42 ±0.20	8.11 ±0.18	11.28 ±0.91	9.81 ±0.50	6.85 ±0.34	4.14 ±0.49
標準製剤	4.01 ±0.12	5.34 ±0.18	7.92 ±0.40	12.47 ±0.84	8.96 ±0.79	7.52 ±0.50	4.68 ±0.52

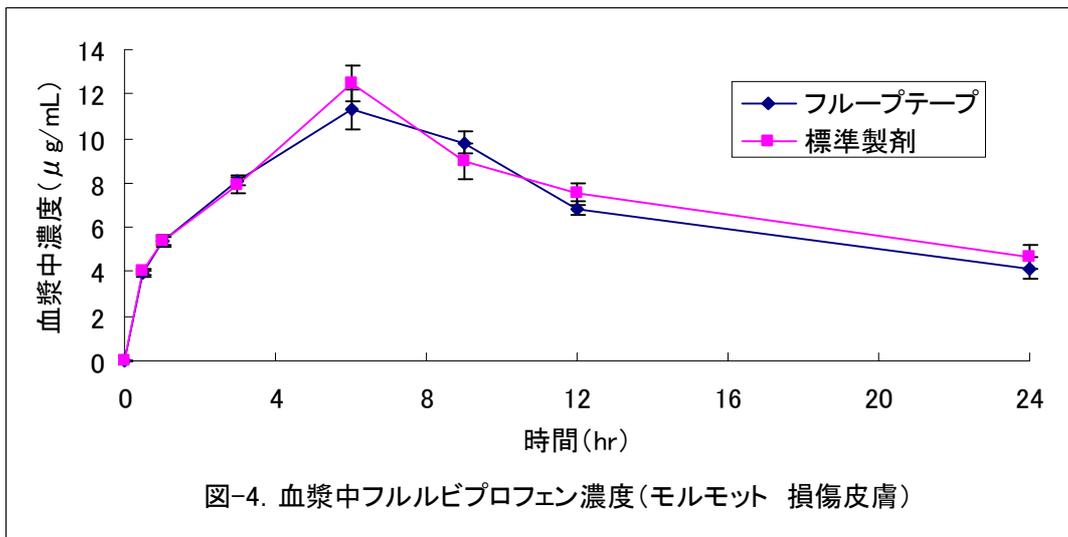


図-4. 血漿中フルルビプロフェン濃度(モルモット 損傷皮膚)

表-7. 薬物動態パラメータ (損傷皮膚) (Mean±S. E., n=6)

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC(0→24) (μg·h/mL)	MRT	VRT
フループテープ 40	11.63 ±0.82	7.00±0.63	168.51 ±6.82	10.36 ±0.26	43.11 ±2.41
標準製剤	12.61 ±0.81	6.50±0.50	177.20 ±8.50	10.59 ±0.25	44.55 ±1.88

4. 結論

「フループテープ 40」のモルモットを用いた経皮吸収性試験 (*in vivo*) での結果、フルルビプロフェン血漿中濃度は、正常皮膚では貼付後 10 時間で Cmax 約 170ng/mL を示し、その後ゆるやかに減少を示し、24 時間でもかなりの濃度を示しており、ラットでの試験同様に本製剤は 24 時間においても有効な経皮吸収性を有する製剤と考えられる。

損傷皮膚での試験では正常皮膚に比べて、速やかな薬物濃度の上昇とかなり高い血漿中濃度を示し、皮膚の角質層が経皮吸収に重要な役割をしていることが示唆された。

また標準製剤との比較で、各薬物動態パラメータにおいて独立標本の扱いに従った t 検定で正常皮膚及び損傷皮膚ともに有意差は認められなかったことから、両製剤は同等の経皮吸収性を示す製剤と考えられる。

IV ウサギにおける経皮吸収性試験

<単回投与>

1. 被験薬

試験薬：「フループテープ 40」

Lot No. 4T11

本品1枚（膏体 1.4g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

対照薬：標準製剤

本品1枚（膏体 12g、10×14cm）中フルルビプロフェン 40mg を含有する。

2. 試験方法

ウサギ（日本白色在来種雄性）の背部皮膚を除毛処理し、更に、損傷皮膚群ではセロハンテープを用い角質層を剥離した（20回）。同部位に被験薬（6×7cm² フルルビプロフェンとして 12.35mg）を貼付し固定した。投与後、0.5、1、2、4、6、8及び24時間目に採血し、液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い血漿中のフルルビプロフェンの量を測定した。

3. 結果

試験薬及び標準製剤を正常皮膚へ経皮投与した場合のフルルビプロフェンの血漿中濃度を表-8及び図-5に示した。また、薬物動態パラメータを表-9に示した。更に、損傷皮膚へ試験薬及び標準製剤を経皮投与した場合のフルルビプロフェンの血漿中濃度を表-10及び図-6に示した。また、薬物動態パラメータを表-11に示した。

「フループテープ 40」の貼付で正常皮膚では、2時間でC_{max}約 220ng/mLとなり、その後ゆるやかな減少を示した。損傷皮膚では、速やかな血漿中濃度の上昇となり、1時間でC_{max}約 5.0μg/mLとなりその後徐々に減少した。

また、標準製剤との比較では、正常皮膚及び損傷皮膚ともにほぼ同様の血漿中薬物濃度プロファイルを示し、各薬物動態パラメータにおいて独立標本の扱いに従ったt検定でそれぞれ有意差は認められなかった。

表-8. 血漿中フルルビプロフェンの濃度（正常皮膚）（ng/mL, Mean±S.E., n=4）

	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間
フループテープ 40	73.04 ±18.18	129.51 ±16.12	219.24 ±18.01	200.17 ±12.52	153.89 ±14.91	141.59 ±12.45	115.61 ±12.86
標準製剤	121.19 ±12.84	169.07 ±11.60	251.98 ±9.97	224.13 ±13.07	189.12 ±14.21	170.82 ±10.56	140.63 ±12.64

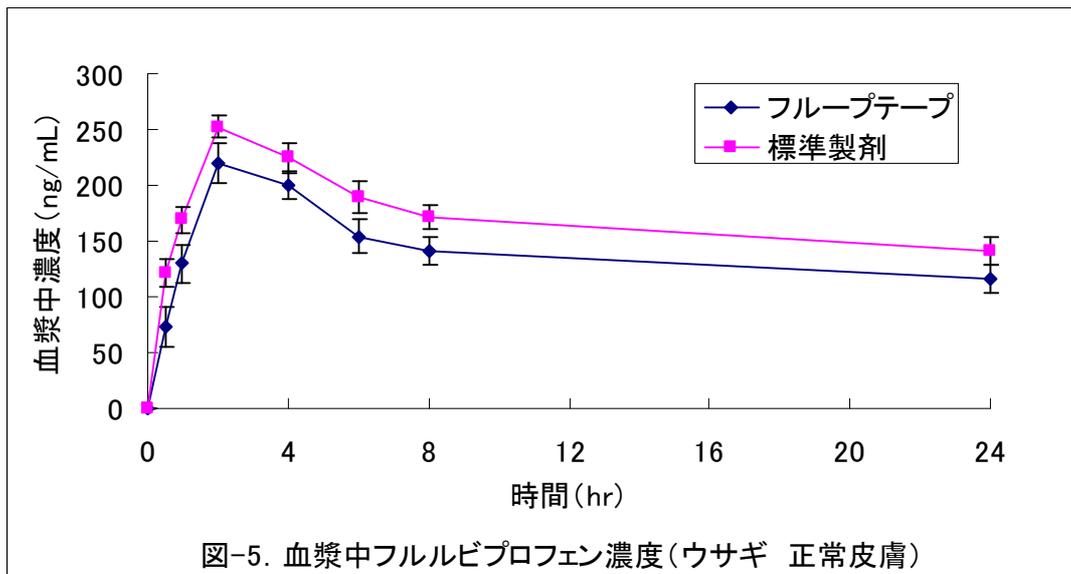


表-9. 薬物動態パラメータ (正常皮膚) (Mean±S. E., n=4)

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (0→24) (ng · h/mL)	MRT	VRT
フループテープ 40	219.24 ±18.01	2.00±0.00	3369.76 ±315.24	10.84 ±0.09	69.62 ±0.80
標準製剤	251.98 ±9.97	2.00±0.00	4054.24 ±264.20	10.90 ±0.16	70.17 ±1.55

表-10. 血漿中フルルビプロフェンの濃度 (損傷皮膚) (μ g/mL, Mean±S. E., n=4)

	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間
フループテープ 40	4.11 ±0.49	5.04 ±0.45	4.04 ±0.30	3.42 ±0.27	2.91 ±0.31	2.01 ±0.19	0.33 ±0.05
標準製剤	3.45 ±0.14	4.31 ±0.17	3.69 ±0.14	3.22 ±0.18	2.56 ±0.16	2.09 ±0.17	0.32 ±0.03

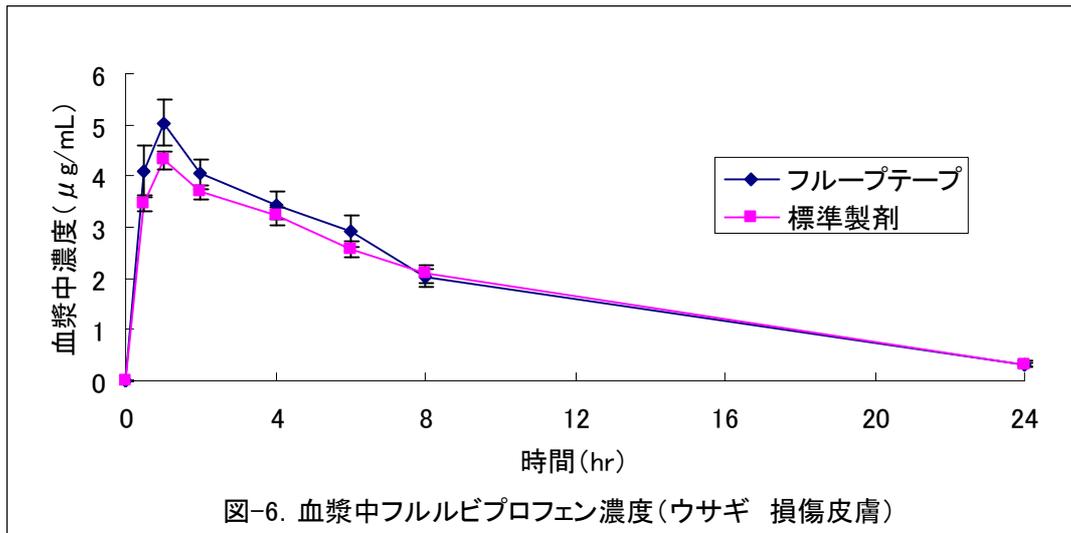


表-11. 薬物動態パラメータ (損傷皮膚) (Mean ± S. E., n=4)

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC(0→24) (μg·h/mL)	MRT	VRT
フループテープ 40	5.04 ±0.45	1.00±0.00	45.21 ±4.25	6.30 ±0.10	25.97 ±1.41
標準製剤	4.31 ±0.17	1.00±0.00	43.34 ±2.76	6.50 ±0.11	26.01 ±0.70

4. 結論

「フループテープ 40」のウサギを用いた経皮吸収性試験 (*in vivo*) での結果、フルルビプロフェン血漿中濃度は、正常皮膚では貼付後 2 時間で Cmax 約 220ng/mL を示し、その後ゆるやかに減少を示し、24 時間でもかなりの濃度を示しており、ラット、モルモットでの試験同様に本製剤は 24 時間においても有効な経皮吸収性を有する製剤と考えられる。

損傷皮膚での試験では正常皮膚に比べて、速やかな薬物濃度の上昇とかなり高い血漿中濃度を示し、ウサギにおいても皮膚の角質層が経皮吸収に重要な役割をしていることが示唆された。

また標準製剤との比較で、各薬物動態パラメータにおいて独立標本の扱いに従った t 検定で正常皮膚及び損傷皮膚ともに有意差は認められなかったことから、両製剤は同等の経皮吸収性を示す製剤と考えられる。

※フループテープ 40 経皮吸収性等に関する資料につきましては、貴院のみの使用にとどめて頂きますようお願い申し上げます。