

◆特集／「気管支喘息の最新治療戦略」に寄せる◆

# ツロブテロール貼布剤の経皮吸収に与える ピュアバリアの影響 —健康成人における体内動態試験—

Concentration analysis of tulobuterol in plasma—Effects on pure barrier to skin soaking  
of tulobuterol tape applicator.(Blood circulate concentration of tulobutero to healthy adults)—

医療法人永寿会 陵北病院

よしだ まさひこ たなか ひろゆき  
吉田 雅彦・田中 裕之

2011年31巻7月臨時増刊号（通巻418号）

アレルギーの臨床（p.55～p61）

北隆館

# ツロブテロール貼布剤の経皮吸収に与える ピュアバリアの影響 —健康成人における体内動態試験—

Concentration analysis of tulobuterol in plasma—Effects on pure barrier to skin soaking of tulobuterol tape applicator.(Blood circulate concentration of tulobutero to healthy adults)—

医療法人永寿会 陵北病院

よしだ まさひこ たなか ひろゆき  
吉田 雅彦・田中 裕之

Key words : ツロブテロール, 貼布剤, 体内動態, スキンケアジェル, 経皮吸, 副作用

## Abstract

経皮吸収型・気管支拡張剤であるツロブテロール貼布剤の適用部位の皮膚に、皮膚関連の副作用が報告されている<sup>1)</sup>。この副作用の軽減を目的として、ツロブテロール貼布剤の適用部位の皮膚保護を目的として、皮膚表面に薄膜が形成される保湿外用剤のピュアバリアの塗付が考えられたが、有効成分であるツロブテロールの経皮吸収に及ぼす影響が懸念された。この点を確認するため、ツロブテロール貼布剤の貼布直前のピュアバリアの塗付の有無により、ツロブテロール貼布剤の有効成分であるツロブテロールの体内動態の比較試験を実施した。この結果、ピュアバリアの塗付によるツロブテロールの経皮吸収に及ぼす影響は認められなかった。

## はじめに

ツロブテロール貼布剤は、気管閉塞障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解の目的で広

く用いられている経皮吸収型・気管支拡張剤である。しかし、皮膚関連の副作用として適用部位に掻痒感、紅斑、接触性皮膚炎などの症状が1.05～7.19%の頻度で発現する<sup>1)</sup>。

ピュアバリアは速乾性で塗付部位に薄膜が形成され、貼布のテープが剥れにくいスキンケアジェルである<sup>2)</sup>。ピュアバリアに配合されている温度感応性高分子クロスポリマー〔(アクリル酸ブチル/イソプロピルアクリルアミド/ジメタクリル酸PEG-18)クロスポリマー〕は、イソプロピルアクリルアミドのアミド部が高温時には脱水和を起し、PEG部が水和能を保持したまま、イソプロピル基とブチル基の疎水度が支配的となり、分子内&分子間疎水的相互作用で網目状構造を構築する。皮膚への塗布では体温でゲル化して皮膜を形成する作用を有している<sup>3)</sup>。

本試験ではツロブテロール貼布剤の貼布直前におけるピュアバリアの塗付の有無により、ツロブテロール貼布剤の有効成分であるツロブテロールの体内動態を知るため、健常人を対象として2群、2期による非盲検クロスオーバー法により比較試験を実施し、得られた薬物動態学的パラメーターの値を分散分析法により統計解析を行ったので結

表1 試験デザイン

被験者群	第1期(48時間)の塗布・貼付物質	休止期間(96時間)	第2期(48時間)の塗布・貼付物質
A群(n=3)	ピュアバリア+ツロブテロール貼布剤	—	ツロブテロール貼布剤
B群(n=3)	ツロブテロール貼布剤	—	ピュアバリア+ツロブテロール貼布剤

果を報告する。

### 1. 試験方法

#### 1) 被験者の選択および除外基準

##### (1) 選択基準

①試験物質の貼付・塗布前1ヵ月以内に実施した下記の健康診断項目において、医師により健常人と判断された者。

医師の診断(問診・聴打診)、血圧、脈拍数、体温、心電図、臨床検査値。

②年齢が20～50歳の日本人の成人男性。

③肥満度を示すBMI値が標準値(22)の±20%の範囲(17.6～26.4)の範囲にある者。

④自由意志による試験参加の同意が文書にて得られた者。

⑤試験参加中は遵守事項を守り、試験方法に定められた診察・検査を受け、自覚症状を報告できる者。

##### (2) 除外基準

①試験物質に対する過敏症または特異体質を有する者、もしくはその既往歴のある者。

②喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性の現症状がある者。

③薬物の代謝、排泄に影響を及ぼす消化管、心臓、肝臓、腎臓などに疾患を有する者、もしくは大きな手術歴のある者。

④試験物質の貼付・塗布前3ヵ月以内に400ml以上の献血をした者、もしくは1ヵ月以内に400ml以上の献血または輸血をした

者。

⑤試験物質の貼付・塗布前3ヵ月以内に他の生物学的同等性試験に参加した者、もしくは4ヵ月以内に他の臨床試験に参加した者(但し、パッチテストの場合は1ヵ月以内)。なお、投薬を受けていない者についてはこの限りではない。

⑥その他、医師が本試験の被験者として好ましくないと判断した者。

#### 2) 試験物質

ツロブテロール貼布剤(商品名:ホクナリンテープ2mg, アボットジャパン(株)製造)およびピュアバリア(商品名:ピュアバリアHDモイストジェル, 富士フイルム(株)製造)を用いた。

なお、ツロブテロール貼布剤は1枚中にツロブテロール2mgを含む経皮吸収型・気管支拡張剤であり、ピュアバリアは混合植物エキス、擬似セラミド、温度感応性高分子ポリマーなどを含む保湿剤である。

#### 3) 試験デザイン

試験デザインは表1に示した。被験者6例を無作為に2群に割り付けた後、2期の非盲検クロスオーバー法により、ツロブテロール貼布剤の貼付直前に適用部位の皮膚表面にピュアバリアを塗付、または何も塗付しなかった。ツロブテロール貼布剤は貼付24時間後に剥離したが、塗布・貼付直前、4、6、8、10、12、14、24、28、32、36および48時間

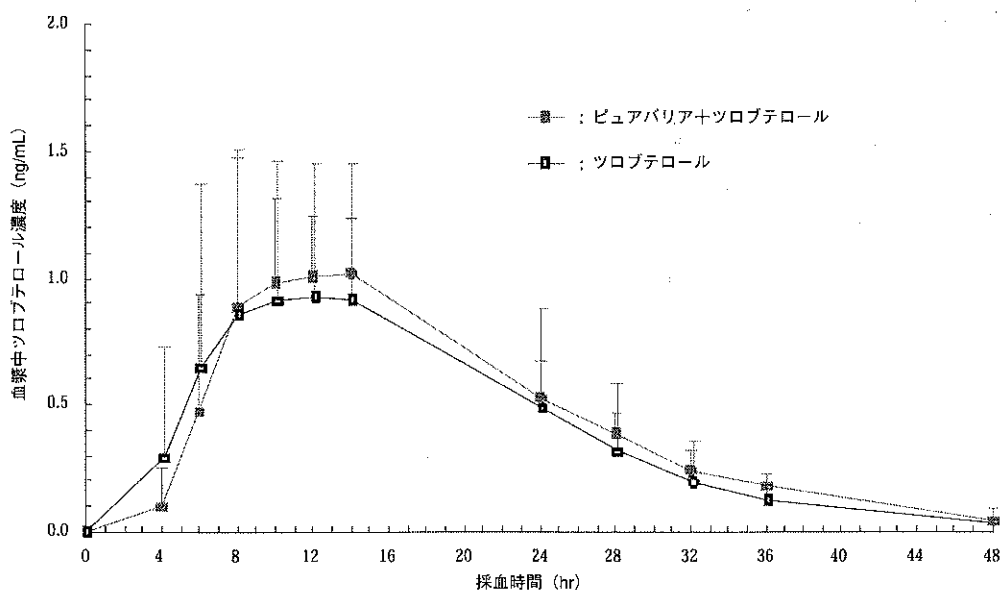


図 血漿中ツロブテロール濃度の推移 (平均値+標準偏差)

後の12回、経時的に採血した。

#### 4) ツロブテロール濃度の測定

血漿中のツロブテロール濃度の測定は、液体クロマトグラフィーを用い、MS/MS法により行った。試料溶液には、採血したヒト血漿0.1mlに内標準物質溶液（リルゾールが50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ が溶解するアセトニトリル溶液）0.4mlを加えて攪拌し、遠心分離後の上清液を除タンパク処理したものを用いた。

#### 5) 被験者の管理

第1期、第2期とも全被験者の試験初日の朝食は絶食とし、昼食以降は採血終了後、全被験者に同一の食事を摂らせ、水および麦茶の摂取は過度を避け自由とした。アルコール飲料およびカフェイン含有飲料の摂取と喫煙は休止期間を含め試験期間中は禁止とし、他の薬剤の使用は試験開始1週間前より試験終了時まで禁止した。

#### 6) 症状の観察およびその他の測定

- (1) 試験期間中の自覚症状および他覚症状は常時観察した。
- (2) 医師による診察（問診・聴打診）、血圧、脈拍数、体温および体重の測定は試験物質の塗布・貼付直前および試験終了直後に実施した。

#### 7) 薬物動態学的パラメーターの統計解析

血漿中ツロブテロール濃度は厚労省通達によるガイドライン<sup>4)</sup>に準拠して求め、血漿中ツロブテロール濃度の推移におけるAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の値は分散分析法により統計解析した。

## 2. 試験結果

### 1) 血漿中ツロブテロール濃度の推移

血漿中ツロブテロール濃度の推移（平均値+標準偏差）を図に、被験者ごとの血漿中ツロブテロール濃度の推移を表2および表3

表2 被験者ごとの血漿中ツロブテロール濃度の推移 (ピュアバリアの塗付なし)

被験者群	期	被験者番号	採血時間 (hr)					
			塗布・貼付直前	4	6	8	10	12
A群	第2期	1	<LOQ	0.1016	0.4090	0.6831	0.9188	1.3738
		2	<LOQ	0.6269	1.2768	1.4945	1.3140	1.2813
		3	<LOQ	1.0388	1.8102	1.8401	1.7746	1.4923
B群	第1期	1	<LOQ	<LOQ	0.0675	0.3103	0.2866	0.2242
		2	<LOQ	<LOQ	0.0839	0.3114	0.5747	0.5981
		3	<LOQ	<LOQ	0.2435	0.4956	0.5874	0.6091
平均値			0.0000	0.2946	0.6485	0.8573	0.9127	0.9298
標準偏差			—	0.4386	0.7242	0.6555	0.5536	0.5192

被験者群	期	被験者番号	採血時間 (hr)					
			14	24	28	32	36	48
A群	第2期	1	1.4984	1.1242	0.7266	0.4314	0.2893	0.1295
		2	1.1703	0.5426	0.3521	0.2343	0.1271	<LOQ
		3	1.4430	0.6740	0.4303	0.2713	0.1600	0.0708
B群	第1期	1	0.1388	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		2	0.6403	0.3090	0.2169	0.1501	0.0888	<LOQ
		3	0.6003	0.2588	0.1388	0.0984	0.0898	<LOQ
平均値			0.9152	0.4848	0.3167	0.1976	0.1258	0.0334
標準偏差			0.5406	0.3911	0.2663	0.1501	0.0963	0.0549

&lt;LOQ : 定量限界 (0.05ng/ml) 未満

表3 被験者ごとの血漿中ツロブテロール濃度の推移 (ピュアバリアの塗付あり)

被験者群	期	被験者番号	採血時間 (hr)					
			塗布・貼付直前	4	6	8	10	12
A群	第1期	1	<LOQ	<LOQ	0.2268	0.7886	0.9511	1.1133
		2	<LOQ	0.2939	0.7670	1.1397	1.2912	1.0552
		3	<LOQ	0.2987	1.2875	1.9598	1.4703	1.3717
B群	第2期	1	<LOQ	<LOQ	0.1553	0.4151	0.5871	0.6962
		2	<LOQ	<LOQ	0.1339	0.4542	0.7468	1.0031
		3	<LOQ	<LOQ	0.2985	0.5694	0.8633	0.7970
平均値			0.0000	0.0988	0.4782	0.8878	0.9850	1.0061
標準偏差			—	0.1530	0.4597	0.5891	0.3348	0.2397

被験者群	期	被験者番号	採血時間 (hr)					
			14	24	28	32	36	48
A群	第1期	1	1.1955	0.7774	0.5265	0.3908	0.2767	0.1221
		2	0.9989	0.5270	0.3883	0.2023	0.1378	<LOQ
		3	1.3145	0.5050	0.4039	0.2146	0.1824	0.0784
B群	第2期	1	0.7221	0.3510	0.3101	0.1983	0.1431	<LOQ
		2	1.0070	0.5453	0.3931	0.2290	0.1764	0.0537
		3	0.8689	0.4551	0.3136	0.2047	0.1336	<LOQ
平均値			1.0178	0.5268	0.3893	0.2400	0.1750	0.0424
標準偏差			0.2143	0.1412	0.0788	0.0747	0.0539	0.0513

&lt;LOQ : 定量限界 (0.05ng/ml) 未満

表4 被験者ごとの薬物動態のパラメーター (ピュアバリアの塗付なし)

被験者群	期	被験者番号	AUC <sub>t</sub> (ng/hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng/hr/ml)	kel (1/hr)	kel測定点 (points)
A群	第2期	1	31.7998	1.4984	14.00	33.5662	0.07331	3
		2	26.8363	1.4945	8.00	27.0716	0.12737	3
		3	34.8560	1.8491	8.00	35.7381	0.08026	3
B群	第1期	1	2.6100	0.3103	8.00	2.6817	0.18126	3
		2	11.3194	0.6403	14.00	11.5821	0.11163	3
		3	10.9518	0.6091	12.00	12.0628	0.05443	3
平均値			19.7289	1.0670	10.67	20.4504	0.10471	-
標準偏差			13.1595	0.6237	3.01	13.5226	0.04590	-

被験者群	期	被験者番号	相関係数 (r)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
A群	第2期	1	0.9960	9.45	20.26	94.74
		2	0.9834	5.44	14.89	99.13
		3	0.9875	8.63	14.89	97.53
B群	第1期	1	0.9831	3.82	10.94	97.32
		2	0.9949	6.21	18.25	97.73
		3	0.9483	12.73	16.90	90.79
平均値			0.9839	7.72	16.02	96.21
標準偏差			0.0181	3.21	3.23	3.01

表5 被験者ごとの薬物動態のパラメーター (ピュアバリアの塗付あり)

被験者群	期	被験者番号	AUC <sub>t</sub> (ng/hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng/hr/ml)	kel (1/hr)	kel測定点 (points)
A群	第1期	1	25.3898	1.1955	14.00	27.0936	0.07166	3
		2	22.5351	1.2912	10.00	22.7724	0.12950	3
		3	28.9003	1.9598	8.00	30.1130	0.06465	3
B群	第2期	1	13.6754	0.7221	14.00	14.2971	0.09667	3
		2	18.7569	1.0070	14.00	19.3368	0.09260	3
		3	16.5975	0.8689	14.00	17.0485	0.10666	3
平均値			20.9757	1.1741	12.33	21.7769	0.09362	-
標準偏差			5.6939	0.4375	2.66	6.0499	0.02362	-

被験者群	期	被験者番号	相関係数 (r)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
A群	第1期	1	0.9987	9.67	20.32	93.71
		2	0.9890	5.35	16.14	98.96
		3	0.9958	10.72	15.77	95.97
B群	第2期	1	0.9960	7.17	18.86	95.65
		2	0.9973	7.48	19.39	97.00
		3	1.0000	6.50	17.97	97.35
平均値			0.9961	7.82	18.08	96.44
標準偏差			0.0038	2.01	1.81	1.78

に示した。

表6 被験者ごとのピュアバリアの塗付の有無による AUC<sub>t</sub> および T<sub>max</sub> 値の比率

## 2) 薬物動態的パラメーター

被験者ごとの薬物動態的パラメーターを表4および表5に示した。また、主要な薬物動態パラメーターである AUC<sub>t</sub> および T<sub>max</sub> 値について、被験者ごとのピュアバリアの塗付の有無による AUC<sub>t</sub> および T<sub>max</sub> 値の比率を表6に示した。

さらに、AUC<sub>t</sub> の分散分析法による統計解析の結果を表7、C<sub>max</sub> の分散分析法による統計解析の結果を表8に示した。

ピュアバリアを塗付しなかった時の血漿中ツロブテロール濃度の T<sub>max</sub> は 10.67 ± 3.01(hr) を示した後に、C<sub>max</sub> の 1.0670 ± 0.6237 (ng/ml) を示した。T<sub>1/2</sub> は 7.72 ± 3.21 (hr), AUC<sub>t</sub> は 19.7289 ± 13.1595 (ng/hr/ml) であった。

一方、ピュアバリア+ツロブテロールを貼布した時の血漿中ツロブテロール濃度の T<sub>max</sub> は 12.33 ± 2.66 (hr) を示した後に、C<sub>max</sub> の 1.1741 ± 0.4375 (ng/ml) を示した。T<sub>1/2</sub> は

被験者番号	ピュアバリアの塗付あり ／ピュアバリアの塗付なし	
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
1	0.7984	0.7479
2	0.8397	0.8640
3	0.8291	1.0599
4	5.2396	2.3271
5	1.6571	1.5727
6	1.5155	1.4265
平均値の比	1.0632	1.1004
標準偏差の比	0.4327	0.7014

7.82 ± 2.01(hr), AUC<sub>t</sub> は 20.9758 ± 5.6939 (ng/hr/ml) であった。

ピュアバリアの塗付の有無による薬物動態的パラメーターの比率は、AUC<sub>t</sub> が 1.0632、C<sub>max</sub> は 1.1004 であり大差はなかった。

分散分析の結果、ピュアバリアの塗付の有無による有意差は、AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub> のいずれのパラメーターにおいても認められなかった。なお、試験期間中の被験者の症状の観察およびその他の測定項目において、異常は一切認められなかったため結果の記載は省略した。

表7 AUC<sub>t</sub> の分散分析法による統計解析の結果

変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値	判定
被験者／群	4	0.19635	0.04949	2.1717	0.2355	有意差なし
ピュアバリアの塗付の有無	1	0.06224	0.06334	2.7533	0.1724	有意差なし

表8 C<sub>max</sub> の分散分析法による統計解析の結果

変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値	判定
被験者／群	4	0.08783	0.02196	5.2590	0.0684	有意差なし
ピュアバリアの塗付の有無	1	0.02817	0.02817	6.7469	0.0602	有意差なし

## 考察

ツロブテロール貼布剤の貼布前のピュアバリアの塗付は、形成される薄膜により有効成分に吸収阻害の懸念が持たれたが、本試験の結果、ピュアバリアの塗付の有無による血漿中ツロブテロールの濃度推移はAUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>のいずれのパラメーターにおいても分散分析法による解析の結果、有意差は認められず有効成分であるツロブテロールの経皮吸収に及ぼす影響はないものと判断された。むしろ、ピュアバリアの塗布は、C<sub>max</sub>以降の血漿中ツロブテロール濃度は塗布をしなかった時よりも高濃度に保たれる傾向すら窺えた。これは、ピュアバリアのツロブテロールの塗付部位は形成される薄膜により平坦化され、ツロブテロール貼布剤の密着性に向上がみられたのではないかと考えられた。

アレルギー疾患である気管支喘息は種々の合併症が知られている。アトピー性皮膚炎と気管支喘息の合併率に関して、気管支喘息の側からの調査では、小児で48.5%，成人で15.1%<sup>6)</sup>、また、アトピー性皮膚炎の側からの調査では小児の約30%に喘息を合併し、小児アトピー性皮膚炎における気管支喘息の合併は、一般有病率の1.8倍、一方小児喘息患者におけるアトピー性皮膚炎の合併は、2.3倍と言われている<sup>7)</sup>。ピュアバリアは、透析患者のシャント肢のかぶれ、痒みを改善したと言う報告<sup>8)</sup>が多数の透析施設の報告であることから、アトピー性皮膚炎患者のドライ

スキンに対するスキンケアにも有用であると考えられる。

以上の結果、ツロブテロール貼布剤の貼布直前に、ピュアバリアのツロブテロール貼布剤の適用部位の皮膚表面に塗付することは、ツロブテロール貼布剤の皮膚関連の副作用抑制のために推奨できる方法であると考えられた。

## 文献

- 1) ホクナリンテープ・医薬品インタビューフォーム；マルホ株式会社
- 2) 室谷典義, 疋田 聡, 大林弘明, 他：テープがはがれない。腎と透析。69別冊：2010；256-258
- 3) 那波慶彦, 池田 隆, 川崎祐治：昇温時ゲル化型温度応答性高分子の化粧品への応用：Cosmetic stage 2007；1(7), 34
- 4) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成9年12月22日，医薬審発487号）
- 5) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について；別紙（平成13年5月31日，医薬審発786号）
- 6) 国立病院治療共同研究班（班長：秋山一男），国立療養所中央研究班（班長：高橋清）。国立病院治療共同研究・国立療養所中央研究報告書：我国の気管支喘息の実態調査－小児喘息及び成人喘息－1998
- 7) 太田國雄, 岡 尚記, 岡崎 薫：西日本小児児童におけるアレルギー疾患有病率調査（1992年と2002年の比較）；日小ア誌2003；17, 255-268
- 8) 古屋明美, 長田一元, 内山俊介, 他：ピュアバリアHDモイストジェルを使用しての効果。第38回山梨県透析研究会総会 演題Ⅲ-1

☆

☆

☆