

28T-pm11

皮内動態の解析におけるマイクロドーズ試験法の有用性

○菊池 啓介¹, 中野 恵介², 藤堂 浩明¹, 中出 正人², 濱邊 好美³, 松井 隆雄³, 亀山 浩一², 杉林 堅次¹(¹城西大・薬, ²コーセー基礎研究室, ³加速器分析研)

【目的】近年、早期の探索的なヒト臨床試験を可能とする方法論としてマイクロドーズ (MD) 試験が確立され、「早期探索的臨床試験」の指針が発表された。現在、皮膚適用医薬品や化粧品開発では *in vitro* 皮膚透過試験により候補化合物の有効性や安全性を評価している。しかし、摘出ヒト皮膚は入手が困難であり、また三次元培養ヒト皮膚モデルを用いた試験は未だ検討段階であることから MD 試験法の確立は皮膚適用医薬品や化粧品開発に有用であると考えられる。そこで本研究では、角層中薬物量から皮膚適用医薬品の生物学的同等性を評価する方法である皮膚薬物動態学 (DPK) 試験を用い、経皮投与製剤における MD 試験法の確立を目指した初期検討を行った。【方法】塩酸リドカイン (LID) および ¹⁴C 標識塩酸リドカイン (¹⁴C-LID) をモデル薬物として選択し、ドナー溶液濃度を LID は 1000、100、10 µg/ml に、¹⁴C-LID (specific activity=59 Ci/mol) は 10 ng/ml (12.4 dpm) に調製した。ドナー溶液を摘出皮膚に 1 時間または 5 分適用後、粘着テープにより剥離した角層中 LID および ¹⁴C-LID 濃度を HPLC、LC-MS/MS および加速器質量分析法 (AMS) により定量した。Fick の拡散則を用いて、LID および ¹⁴C-LID の皮膚透過パラメータを算出し、比較評価した。【結果・考察】角層中 LID および ¹⁴C-LID は HPLC、LC-MS/MS および AMS で定量が可能であった。HPLC にて測定した定常状態時の各角層深度での薬物濃度を LC-MS/MS および AMS にて得られた薬物濃度と比較すると高い相関を示した。また、非定常状態時の角層中薬物プロファイルより Fick の第 2 則を用いて皮膚透過パラメータを算出した結果は、皮膚透過プロファイルより得られた皮膚透過パラメータと同等であった。以上より、LC-MS/MS や AMS を用いた MD 試験による皮内動態解析が有用であると考えられる。