

経皮吸収型 β_1 遮断剤の健康成人における 貼付条件による影響検討試験

高 野 和 彦^{1)*}
 仲 野 正 明²⁾
 谷 山 和 弘³⁾
 南 邦 弘³⁾

要 旨

ピソノ[®]テープ 4 mg の貼付条件による影響を検討するために、日本人健康成人男子を対象として、1群2例の3群3期のクロスオーバー法により、途中剥離試験及び貼付部位試験を実施した。

貼付時間を24時間、12時間及び4時間とした途中剥離試験では、24時間貼付と12時間貼付は同様の血漿中濃度推移が確認されたが、4時間貼付は貼付8時間以降低めの血漿中濃度推移を示し、AUC₂₄は24時間貼付の約68%であった。本剤は、比較的短時間貼付でも一定量吸収されていることが確認されたことから、短時間で剥がれた場合は、貼り替えの必要性、投薬のタイミング及び投薬量に注意する必要がある。

胸部、側腹部及びふくらはぎ下部に貼付した貼付部位試験では、胸部と側腹部はほぼ同様の血漿中濃度推移を示したが、ふくらはぎ下部では血漿中濃度の上昇が緩やかで低めに推移し、AUC₂₄は胸部の約28%と低値で、被験者ごとのばらつきが大きかったことから、下肢下部の貼付は注意すべきと考えられる。

今回の結果は、実臨床において本剤を適用するにあたり、有効性及び安全性を確保する上で有用な情報となると考えられる。

キーワード：日本人健康成人男子、ピソノ[®]テープ、ピソプロロールテープ剤、貼付条件、血漿中濃度

1. はじめに

高血圧症治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる心臓と血管の障害に基づく心血管病の発症と、それらによる機能障害や死亡を抑制し、既に心血管病を発症している場合には、その進展及び再発を抑制して死亡を減少させることである。しかし、高血圧症患者の約半数は血圧のコントロールが

不十分であり、より確実な血圧管理が求められている。わが国の高血圧治療ガイドライン¹⁾では、降圧薬治療において降圧目標を達成するためには、24時間にわたる降圧、多剤併用療法及びアドヒアランスの改善が必要であると指摘しており、近年より強力で作用時間の長い降圧薬や配合剤の開発が積極的に進められている。

ピソノ[®]テープは、経口製剤として国内外で汎用されているピソプロロールフマル酸塩の遊離塩基であるピソプロロールを有効成分とし、本態性高血圧症（軽症～中等症）を適応とするテープ剤で、世界初の経皮吸収型・ β_1 遮断剤である。本剤は経口剤

1) 医療法人北武会 美しが丘病院 臨床薬理センター

2) トーアエイヨー株式会社 経営企画部

3) トーアエイヨー株式会社 研究開発部

*：試験責任医師

表1 試験製剤

製剤名称	ピソノ [®] テープ 4 mg
成分・組成	1枚中にピソプロロール 4 mg 含有
ロット番号	FJ089
製造	トーアエイヨー株式会社

表2 被験者背景

試験名	被験者数 (例)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
途中剥離試験	6	22～27 (24.3±2.3)	166.7～178.6 (172.08±5.27)	52.3～73.4 (61.05±8.19)	18.8～23.5 (20.50±1.94)
貼付部位試験	6	20～32 (25.5±5.6)	166.4～175.6 (171.02±3.33)	51.5～73.7 (60.33±7.29)	18.5～23.9 (20.55±1.87)

最小値～最大値 (平均値±標準偏差)

表3 試験デザイン

試験	群	被験者例数	第I期	第II期	第III期
途中剥離試験	1	2例	24時間	12時間	4時間
	2	2例	12時間	4時間	24時間
	3	2例	4時間	24時間	12時間
貼付部位試験	4	2例	胸部	ふくらはぎ下部	側腹部
	5	2例	ふくらはぎ下部	側腹部	胸部
	6	2例	側腹部	胸部	ふくらはぎ下部

や注射剤しかなかったβ遮断薬に加え、持続的かつ特徴的な新しい投与形態として、多種多様な医療場面で使用、評価されている。

本剤は24時間貼付により血漿中濃度と薬効の持続性が確認されているが、運動や発汗などにより途中で剥がれる場合や、副作用等が出現して途中で剥がすことを考慮したい場合も想定される。また、本剤の貼付部位は、現在、胸部、背部、上腕部のいわゆる上半身の部位にて承認されているが、医療現場では、上記の部位には貼付できない場合も想定される。そこで、今回我々は、本剤の貼付剤としての特性を考慮し、貼付後12時間及び4時間で本剤を剥がした場合、側腹部並びにふくらはぎ下部に貼付した場合について、それぞれの薬物動態を検討した。

2. 試験方法

1) 各基準の遵守

本試験は、臨床研究に関する倫理指針に従い、医療法人北武会 美しが丘病院倫理審査委員会承認

された試験実施計画書を遵守して実施した。

2) 試験製剤

表1に示すピソノ[®]テープ 4 mg (1枚中にピソプロロール 4 mg 含有)を用いた。

3) 被験者及び被験者の管理

本剤投与前2週間以内に事前検診を実施し、日本人健康成人男子志願者の中から試験責任医師が適格と判断した被験者を選択した。被験者背景を表2に示す。

なお、被験者には、あらかじめ試験の目的、方法、期間、予測される不利益、その他試験に必要な事項について十分な説明を行い、本人の自由意思に基づき、文書による同意を得た。

被験者は、投与前日夕方から投与後24時間の入院期間まで、試験責任医師等の管理下におかれた。入院期間中は指定されたもの以外の飲食物の摂取及び喫煙を禁止し、姿勢、行動及び運動などに制限を設けた。

4) 試験デザイン及び投与方法

試験デザインは表3に示すとおり、1群2例の3群3期のクロスオーバー法により、途中剥離試験(1, 2, 3群)及び貼付部位試験(4, 5, 6群)を実施した。

途中剥離試験では、本剤を1回1枚胸部に貼付し、指定された時間(24時間, 12時間及び4時間)後に剥離した。貼付部位試験では、本剤を1回1枚、指定された貼付部位(胸部, 側腹部及びふくらはぎ下部)に24時間貼付した。貼付部位を図1に示す。なお、いずれの投与においても本剤が剥がれそうになった場合には、補強テープで補強した。

5) 臨床観察及び検査項目

試験スケジュール(表4)に従い、医師の診察、生理学的検査及び臨床検査を実施した。試験期間中に発現した自覚症状及び他覚所見については、試験責任医師等が確認した。

(1) 医師の診察

身体所見及び問診

(2) 生理学的検査

体温(腋窩体温), 血圧・脈拍数(坐位)

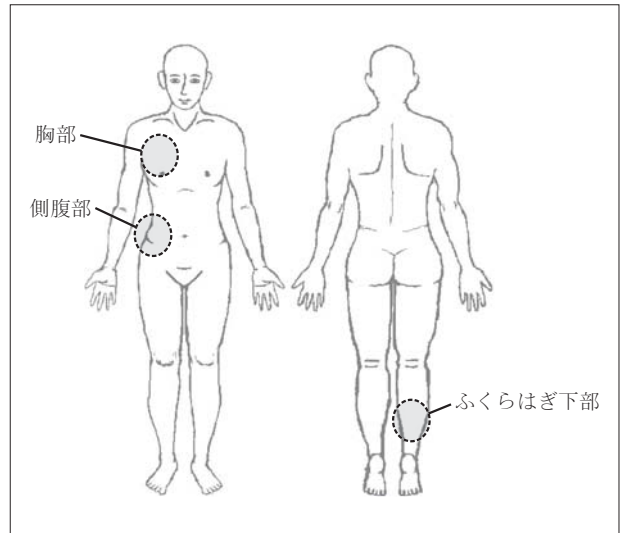


図1 貼付部位

表4 試験スケジュール

	時間	経過時間	薬剤投与 ^(注)	薬物動態採血	食事	検査項目								
						自覚症状	診察	身長・体重	血圧・脈拍	体温	心電図	臨床検査	有害事象	貼付状況確認
スクリーニング検査		-2週間以内					○	○	○	○	○	○		
入院日	夕方	入院												
	~19:00											○		
1日目	投与前	-2時間~		○			○	○	○	○				
	9:00	0時間		○										○
	11:00	2時間		○										○
	13:00	4時間		○	○			○						○
	14:00	5時間		○										○
	15:00	6時間		○				○						○
	16:00	7時間		○										○
	17:00	8時間		○				○						○
	19:00	10時間		○	○				○					○
	21:00	12時間		○					○					○
2日目	1:00	16時間		○										○
	9:00	24時間		○	○			○	○	○	○	○		○
	10:00頃													退院

注) 途中剥離試験では、試験期(I~III期)により貼付時間を24時間, 12時間及び4時間に振り分けた。貼付部位試験では、全期で24時間の貼付とした。

(3) 12誘導心電図

(4) 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 好酸球, 好塩基球, 単球), 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数

② 血液生化学的検査

血糖 (空腹時), 総蛋白, アルブミン, 中性脂肪, 総コレステロール, クレアチニン, 尿素窒素, 尿酸, 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), LDH, γ HT, ALP, CK (CPK), Na, K, Cl, Ca, P

③ 免疫学的検査

HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体, 梅毒血清反応 (RPR 法, TPHA 法)

④ 尿検査

比重, 定性 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, pH, 潜血, ケトン体)

(5) 貼付状況の確認

貼付時から剥離時まで貼付状況を確認し, 必要に応じて補強テープで補強した。

6) 採血ポイント及び採血方法

採血ポイントについては, 過去の臨床試験²⁾を参考とし, 本剤投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 時間の計 9 時点とした。

被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム添加採血管を用いて血液 (7 mL) を採取し, 採血後速やかに冷却遠心分離 (4°C, 3000 rpm, 10 分間) し, 保存容器に血漿を分取した。処理した血漿検体は, 測定時まで -20°C で凍結保存した。

7) 血漿中濃度の測定方法

血漿中ビソプロロール濃度の測定は液体クロマトグラフィー質量分析法により測定した。本測定法の定量下限は 0.2 ng/mL であり, 分析法バリデーションの結果, 選択性, 定量下限, 検量線, 分析単位内及び分析単位間の真度及び精度, マトリックス効果, キャリーオーバー, 希釈の妥当性, 回収率, 安定性 (室温, 凍結保存, 凍結融解操作及び試料前処理後) において良好な結果が確認された。

8) 製剤中薬物残存量の測定

(1) 試験製剤の回収

貼付部位試験及び途中剥離試験に使用した本剤を剥離後に回収し, 測定時まで冷蔵保存した。

(2) 製剤中薬物残存量の測定方法

回収した製剤からビソプロロールを抽出し, 液体クロマトグラフィー法により製剤中薬物残存量を測定した。同様の方法で同一ロットの未使用の本剤の薬物含量を測定した。

9) 統計解析

(1) 薬物動態の解析

血漿中ビソプロロールの薬物動態パラメータとして, 投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₂₄) は台形法, 最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は実測値を用いて算出した。薬物動態パラメータは, 24 時間までの測定値を用いて算出した。なお, 薬物動態パラメータの算出にあたり「BESTS」(株式会社 CAC クロア) を使用した。定量下限未満の測定値は「0」として解析した。

(2) 放出率

回収した製剤中の薬物残存量及び未使用の本剤中の薬物含量から放出率 (%) を算出した。

(3) 有害事象

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) 及び副作用の発現について, 貼付部位試験及び貼付時間試験毎に発現例数を集計した。

3. 結 果

1) 途中剥離試験

本剤投与後の途中剥離試験の平均血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを, それぞれ図 2 及び表 5 に示した。

24 時間貼付, 12 時間貼付では投与後 8 時間に最高値 [8.040 ± 4.823 及び 7.733 ± 3.528 ng/mL (平均値 ± 標準偏差, 以下同様)] を示した後, 緩やかに低下して 24 時間後に 4.147 ± 0.911 及び 4.165 ± 0.831 ng/mL を示した。また, 4 時間貼付においては, 剥離後の投与後 8 時間に最高値 (6.025 ± 2.631 ng/mL) を示した後, 同様に緩やかに低下して 24 時間後に 2.385 ± 0.551 ng/mL を示した。貼付後 24 時間における血漿中濃度の 12 時間 / 24 時間及び 4 時間 / 24 時間の比は, 1.004 及び 0.575 であった。

24 時間貼付, 12 時間貼付, 4 時間貼付時のそれぞれの AUC₂₄ は 133.0 ± 61.1, 131.0 ± 45.9 及び 91.0 ± 34.9 ng · hr/mL であり, AUC₂₄ の 12 時間

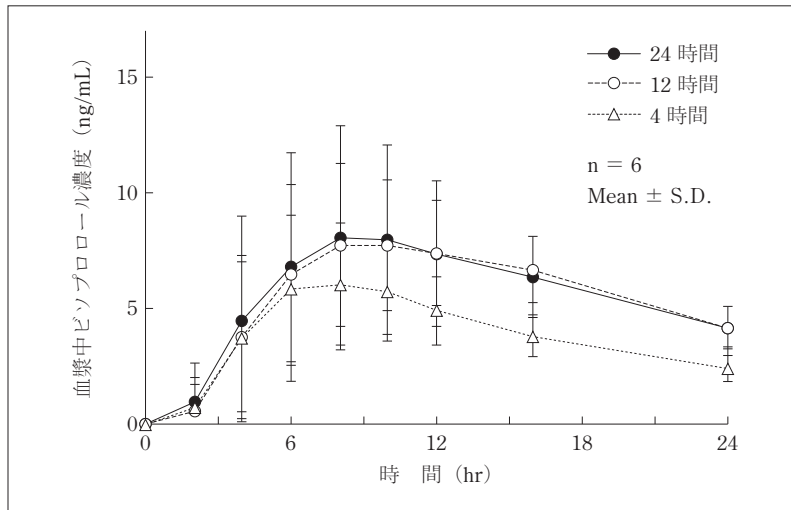


図2 途中剥離試験：血漿中ピソプロロール濃度推移

表5 途中剥離試験：薬物動態パラメーター

貼付時間	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)
	平均値 ± 標準偏差	24時間値に対する平均の比	平均値 ± 標準偏差	24時間値に対する平均の比	
24時間	133.0 ± 61.1	—	8.76 ± 4.07	—	11.0 ± 3.9
12時間	131.0 ± 45.9	0.986	8.36 ± 2.77	0.954	11.0 ± 3.9
4時間	91.0 ± 34.9	0.684	6.32 ± 2.65	0.722	7.7 ± 2.0

n = 6

/24時間及び4時間/24時間の比は、0.986及び0.684であった。また、それぞれのC_{max}は8.76 ± 4.07, 8.36 ± 2.77及び6.32 ± 2.65 ng/mLであり、C_{max}の12時間/24時間及び4時間/24時間の比は0.954及び0.722であった。

2) 貼付部位試験

本剤投与後の貼付部位試験の平均血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータをそれぞれ図3及び表6に示した。

胸部及び側腹部については投与後10時間に最高値(8.398 ± 1.940及び7.388 ± 2.507 ng/mL)を示した後、緩やかに低下して24時間後に4.848 ± 1.463及び4.512 ± 1.575 ng/mLを示した。ふくらはぎ下部では胸部及び側腹部に比較して吸収が遅延し、投与後16時間後に最高値(2.473 ± 0.954 ng/mL)を示した後、24時間後には2.437 ± 0.318 ng/mLと持続した。貼付後24時間における血漿中濃度のふくらはぎ下部/胸部の比は、0.931及び0.503であった。

胸部、側腹部及びふくらはぎ下部で、それぞれのAUC₂₄は140.3 ± 30.9, 127.1 ± 42.7及び39.1 ±

18.1 ng・hr/mLであり、AUC₂₄の側腹部/胸部及びふくらはぎ下部/胸部の比は0.906及び0.279であり、ふくらはぎ下部では低値を示した。ふくらはぎ下部のAUC₂₄は、17.9 ~ 64.5 ng・hr/mLであり、被験者ごとのばらつきも大きかった。また、それぞれのC_{max}は8.63 ± 1.78, 7.69 ± 2.59及び2.84 ± 0.74 ng/mLであり、C_{max}の側腹部/胸部及びふくらはぎ下部/胸部の比は0.892及び0.329であり、AUC₂₄と同様にふくらはぎ下部では低値を示した。

3) 放出率

途中剥離試験及び貼付部位試験の、貼付時間毎及び貼付部位毎の、製剤からの薬物の放出率を表7及び表8に示す。表7の結果より24時間、12時間及び4時間貼付の放出率の平均値はそれぞれ79.4, 77.7及び65.8%であり、貼付時間が長くなるに従い薬物の放出率は高い値を示したが、4時間貼付/24時間貼付の放出率の比は0.828であった。また、表8の結果より、胸部、側腹部及びふくらはぎ下部に貼付した時の放出率の平均値はそれぞれ88.1, 78.1及び50.5%であり、特にふくらはぎ下

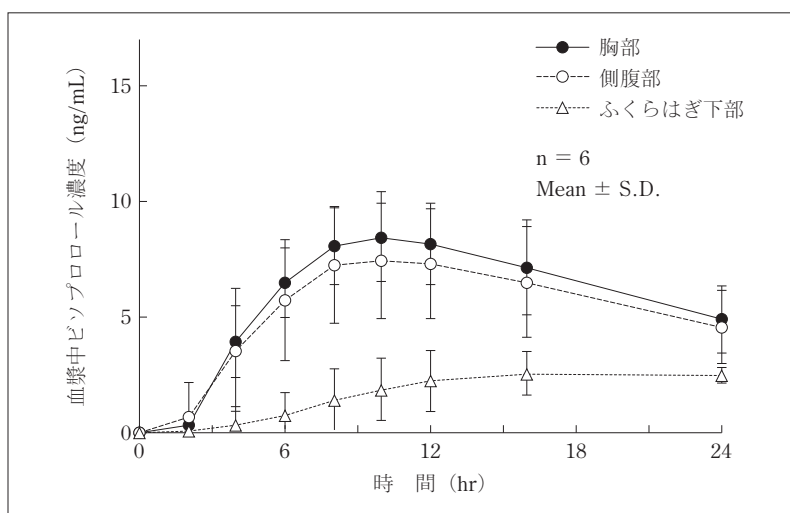


図3 貼付部位試験：血漿中ピソプロロール濃度推移

表6 貼付部位試験：薬物動態パラメーター

貼付部位	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)
	平均値 ± 標準偏差	胸部の値に対する平均の比	平均値 ± 標準偏差	胸部の値に対する平均の比	
胸部	140.3 ± 30.9	—	8.63 ± 1.78	—	9.3 ± 1.6
側腹部	127.1 ± 42.7	0.906	7.69 ± 2.59	0.892	10.0 ± 2.5
ふくらはぎ下部	39.1 ± 18.1	0.279	2.84 ± 0.74	0.329	18.7 ± 6.5

n = 6

表7 途中剥離試験：製剤からの薬物の放出率

貼付時間	放出率 (%)	
	平均値 ± 標準偏差	24 時間値に対する平均の比
24 時間	79.4 ± 15.4	—
12 時間	77.7 ± 12.1	0.978
4 時間	65.8 ± 12.8	0.828

n = 6

表8 貼付部位試験：製剤からの薬物の放出率

貼付部位	放出率 (%)	
	平均値 ± 標準偏差	胸部の値に対する平均の比
胸部	88.1 ± 3.0	—
側腹部	78.1 ± 15.4	0.887
ふくらはぎ下部	50.5 ± 11.3	0.573

n = 6

部の放出率は胸部や側腹部に貼付した場合よりも低い値を示した。

途中剥離試験及び貼付部位試験の放出率と AUC₂₄, C_{max} の散布図を図4及び図5に示す。これらの結果から、貼付時間や貼付部位に関わらず、放出率と AUC₂₄, C_{max} の間には正の相関がみられた。

4) 安全性

本試験における有害事象として、貼付部位試験(胸部貼付)の1例に「血管迷走神経反射」が認められた。本有害事象は採血時に認められたもので、程度は「軽度」であり、転帰は「回復」、試験製剤との関連性は「関連なし」と判断した。その他、生理学的検査及び臨床検査において問題となる所見や

異常は認められなかった。

4. 考察

途中剥離試験について、放出率の12時間/24時間の比は0.978となり、本剤は12時間貼付で薬剤の放出がほぼ終了していることが確認された。また12時間貼付の血漿中濃度推移は24時間貼付とほぼ同様の推移を示し、AUC₂₄の12時間/24時間の比も0.986となった。製剤からの薬物の放出と体内への吸収及び全身循環系への移行により、12時間貼付でも24時間貼付と同様の血漿中濃度が得られることが推察された。一方、4時間貼付では、剥離後4時間(貼付後8時間)まで血漿中濃度の上昇が確

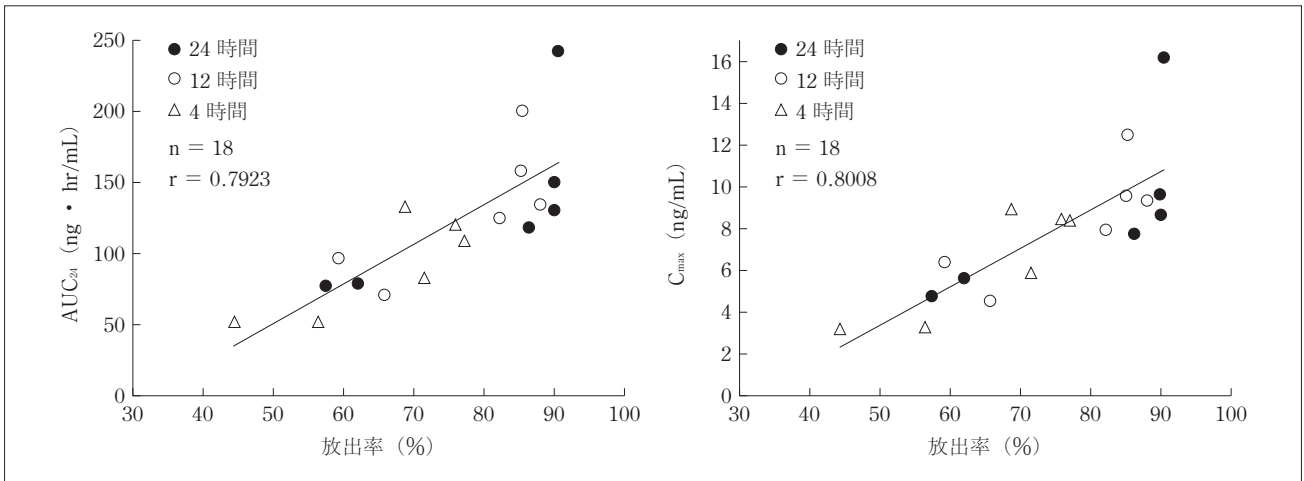


図4 途中剥離試験：放出率とAUC₂₄及び放出率とC_{max}の散布図

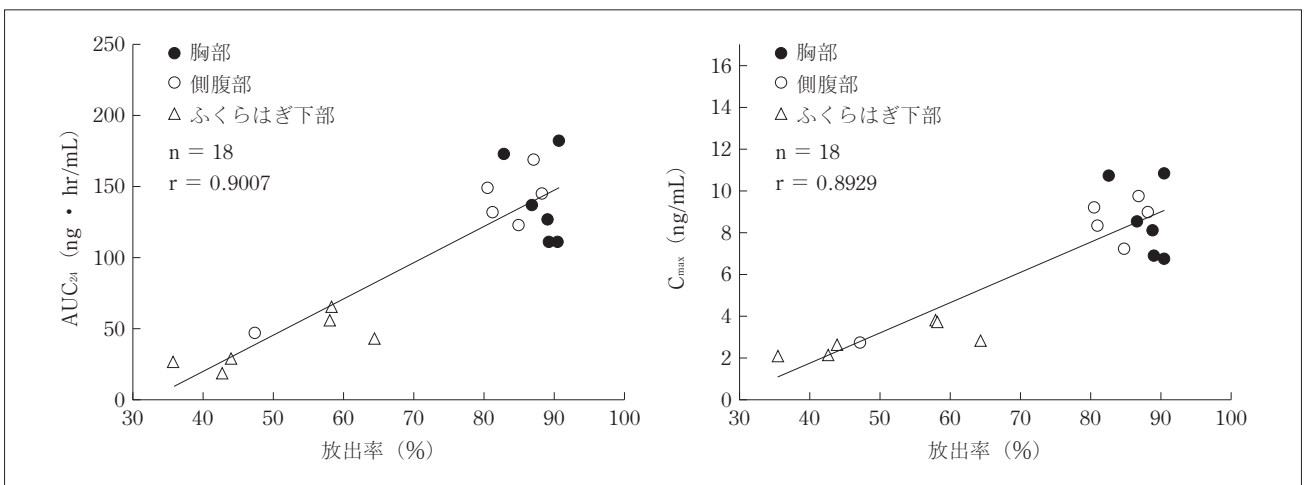


図5 貼付部位試験：放出率とAUC₂₄及びC_{max}の散布図

認められ、放出率は4時間/24時間の比が0.828、AUC₂₄の4時間/24時間の比が0.684、貼付後24時間における血漿中濃度の4時間/24時間の比が0.575と、やや低いものの持続的な血漿中濃度推移を示した。

これらの知見から、本剤の薬物動態の機構として、①製剤から薬物が比較的速やかに放出し、皮膚に吸収される、②薬物が投与部位近傍の皮下組織に一時的に貯留する、③皮下組織に貯留している薬物が徐々に全身循環系に移行することにより、本剤からの放出後に全身循環系への薬物移行が行われ、緩やかな血漿中上昇と持続性を有するものと考えられた³⁾⁴⁾。

今回の結果から、医療現場で剥がれた場合の措置として、貼付中に剥がれた場合でも、12時間程度貼付できていれば24時間貼付時と同様の血漿中濃

度を確保でき、次回は通常通りの時間帯に貼付することで同様の治療効果が期待できると考えられた。また、貼付後4時間で剥がれた場合は、製剤からの相対的な放出量が24時間貼付時の8割を超え、既に皮膚に移行した薬物が徐々に全身循環に移行し、血漿中濃度のピークがずれ込んで出現することを考慮して、再貼付の際の投薬量及び投薬時間を考える必要がある。その一方で、貼付後4時間以内に、薬効が強く現れたり副作用が生じたりした場合には、本剤を剥がすことにより皮膚に移行した薬物の循環血流への移行は続くものの、24時間貼付に比べて血漿中濃度の上昇を抑えることができ、副作用の軽減につながるものと考えられた。

貼付部位試験について、胸部のAUC₂₄に対し他の貼付部位のAUC₂₄の比をみると、側腹部/胸部は0.906であり、ほぼ同様な血漿中濃度推移であ

た。一方、ふくらはぎ下部/胸部のAUC₂₄は0.279と、胸部より明らかに低値となった。ふくらはぎ下部/胸部の放出率の比は0.573であり、AUC₂₄の比より高く、ふくらはぎ下部貼付時の血漿中濃度は貼付24時間でもまだ完全に低下していなかった(図3)。ふくらはぎ下部からの吸収は他の貼付部位より緩やかで、持続することが示唆された。

貼付部位により薬物の血漿中濃度が異なることは、硝酸イソソルビド⁵⁾をはじめ、フェンタニル⁶⁾、リバスタグミン⁷⁾、ロチゴチン⁸⁾、オキシブチニン塩酸塩⁹⁾といった皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達させることを目的とした経皮吸収型製剤で多く報告されている。本剤についても、今回の結果より、体幹である側腹部については、承認用法とほぼ同程度の血漿中濃度を得られると推察されたが、ふくらはぎ下部(下肢下部)への貼付は薬物の放出と吸収が遅く、血漿中濃度が確保できない可能性が示唆された。

今回の臨床研究では詳細な検討はできなかったが、ふくらはぎ下部貼付において放出率及び血漿中濃度が低くなる原因として、製剤的要因(薬物や製剤の特性等)、身体的要因(皮膚の厚さ、皮脂、汗、水分量、体温、血流等)、環境的要因(温湿度、衣服等)等の複数の要因が関与していると推察される³⁾⁴⁾。貼付部位の違いによる血漿中濃度推移については今後更に検討が必要である。

5. ま と め

ビソノ[®]テープ4 mgの胸部貼付時で途中剥離した場合、及び胸部以外で側腹部又はふくらはぎ下部に24時間貼付した場合の薬物動態を検討した。

本剤24時間貼付と12時間貼付では同様の血漿中濃度推移が確認され、4時間貼付では貼付8時間以降低めの血漿中濃度推移を示し、AUC₂₄として24時間貼付の約68%を示した。本剤は、皮膚に貼付後、薬物が速やかに放出・吸収され、皮下組織の貯留した部位から全身循環系へ徐々に移行し、緩やかな血漿中上昇と持続性を有するものと考えられることから、短時間で剥がれた場合は、再貼付の必要性、投薬量及び投薬時間に注意する必要がある。

貼付部位試験では、側腹部は胸部とほぼ同様の血漿中濃度推移が確認できたが、ふくらはぎ下部にお

いては血漿中濃度の上昇が緩やかで低めに推移し、AUC₂₄は胸部の約28%と低値で、被験者ごとのばらつきも大きかった。貼付部位の確保が難しい場合でも、下肢下部の貼付には注意が必要と考えられる。

今回の結果は、実臨床において本剤を適用するにあたり、貼付部位の確保が難しい場合、貼付中に剥がれた場合、副作用出現時の本剤剥離の場合において、有効性及び安全性を確保する上での有用な情報となると考えられる。

利 益 相 反

本研究はトーアエイヨー株式会社の資金提供により、企業主体の臨床研究として実施した。血漿中濃度測定、製剤中薬物残存量測定及び統計解析をトーアエイヨー株式会社が実施し、モニタリング、データマネジメント及び統計解析結果のレビューを開発受託機関である北武臨床株式会社が実施した。

参 考 文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014)，ライフサイエンス出版，東京，2014
- 2) <http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300071/index.html> (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：ビソノ[®]テープ4 mg, 8 mg 申請資料概要)
- 3) 高野正彦：薬物の経皮吸収と分布. 薬局 **28** : 1133-1143, 1977
- 4) 藤井まき子：経皮吸収メカニズムと皮膚の状態. 薬局 **64** : 3145-3151, 2013
- 5) 田中 修，他：Isosorbide Dinitrate 経皮投与製剤 (Frاندol Tape) 投与時のヒトにおける体内動態. 臨床薬理 **13** : 463-475, 1982
- 6) 金子 健：フェンタニル・パッチにおける薬学的ケア. 日病薬誌 **46** : 647-649, 2010
- 7) <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100075/index.html> (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：イクセロン[®]パッチ4.5 mg, 9 mg, 13.5 mg, 18 mg, リバスタッチ[®]パッチ4.5 mg, 9 mg, 13.5 mg, 18 mg 申請資料概要)
- 8) <http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200165/index.html> (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：ニュープロ[®]パッチ2.25 mg, 4.5 mg, 9 mg, 13.5 mg 申請資料概要)
- 9) <http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300037/index.html> (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：ネオキシ[®]テープ73.5 mg 申請資料概要)