

原 著

経皮吸収局所作用型非ステロイド性抗炎症貼付剤適用後の ヒト組織内薬物濃度の推移

東京女子医科大学 薬理学教室 (主任: 野本照子教授)

東京女子医科大学 附属第二病院整形外科 (指導: 菅原幸子教授)

ナ トウ ユツカ
佐 藤 裕

(受付 平成3年7月16日)

Study of Tissue Concentrations of Transdermally-Absorbed Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans

Yutaka SATO

Department of Pharmacology (Director: Prof. Teruko NOMOTO)

Tokyo Women's Medical College

Department of Orthopedics (Director: Prof. Sachiko SUGAWARA)

Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Flurbiprofen (FP), non-steroidal anti-inflammatory drug, was administered transdermally to human subjects in order to determine the levels of drug achieved in the tissues underlying the patches which contained either 10 mg (FP₁₀) or 40 mg (FP₄₀) of FP. The concentrations of FP in the skin, subcutaneous fat, muscles, synovial membranes, and sera were determined by high performance liquid chromatography in ninety-two patients.

1) The concentrations of FP in the 4 tissues were determined at 4, 6, 8, 12 hours after application of the 2 doses of FP patches. In all the tissues at all the sampling times, the mean tissue concentrations for FP₄₀ were 1.2—25.6 times higher than those for FP₁₀.

2) In our study, there were significant differences between the drug concentrations in the epidermis and the subcutaneous fat, suggesting the presence of an intracutaneous barrier in humans.

3) It was considered that the drug was transported to the adjacent subcutaneous fat, muscle, synovial membrane, and serum by direct transdermal absorption and not via the circulation.

4) The drug concentration in muscle is considered to be the most useful to evaluate the transdermal absorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

緒 言

現在, 非ステロイド抗炎症・鎮痛剤 (non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID) は主として経口投与剤として広く使用されている。

しかし, これら経口 NSAID の副作用の一つとして消化管障害がみられ, この発現は NSAID の主たる作用機序として挙げられているプロスタグランジン (prostaglandin; PG) の生合成阻害作用にあるとされている。つまり, NSAID のプロスタ

グランジン生合成阻害作用は抗炎症・鎮痛作用という主作用と副作用の表裏一体の関係にある。また, 酸性 NSAID はタンパク質と結合する性質があるので, 胃腸管壁に直接作用して刺激となる。

従って全身的疾患は別として, 限局した部位において炎症が発生した場合は, その炎症部位における抗炎症・鎮痛作用が期待される。そこで全身的な有害反応が少なく, 炎症局所に直接作用することにより, 炎症局所の薬物濃度を高め, より高

率な効果をもたらすことを期待して、経皮吸収局所作用型 NSAID が開発された。

経皮吸収局所作用型 NSAID の動物実験における各組織内薬物濃度測定は、矢野ら、的場ら、木村ら、矢田ら、夏木ら、米本ら、気賀沢ら、上野ら、小松ら、斎藤らにより¹⁴Cを標識とした動物による体内動態が報告されている¹¹⁻¹⁷⁾。

これら動物実験の報告は NSAID 外用剤を局所皮膚に適用すると、経口投与した場合に比べ血中薬物濃度は明らかに低く、薬物の吸収は全身循環を介することなく患部組織に直接到達することが示された。

しかし、Idson¹⁸⁾の報告によると薬物の皮膚透過性には動物種差があり、ラットの場合は透過性が大きいものに対して、ヒトおよびモルモットの場合は透過性が小さいことが知られており、動物における貼付剤の組織移行性は必ずしもヒトにおける組織移行性とは一致しない。

ヒトにおいては、NSAID 外用剤使用後の組織内薬物濃度の測定は、菅原・著者らの軟膏剤 6 剤(ケトプロフェン軟膏、インドメタシンゲル、フェルビナック軟膏、ジクロフェナック Na クリーム、プラノプロフェンゲル、ピロキシカム軟膏)、貼付剤 3 剤(フルルビプロフェン貼付剤、ケトプロフェン貼付剤、インドメタシン貼付剤)、経口剤 2 剤(フルルビプロフェン、ピロキシカム)の報告^{19)~34)}と、岩倉・辻本・矢田らによるインドメタシン外用剤を適用し 9 名の健康男子の血中・尿中薬物濃度の測定報告³⁵⁾³⁶⁾、6 名の人工膝関節全置換術施行時に皮下組織・関節包滑膜・深部滑膜・血清内薬物濃度を測定報告³⁶⁾³⁷⁾、また、谷村らによるピロキシカム軟膏を塗布し 10 例の関節液・血液および 16 例の滑膜・血液の薬物濃度の報告³⁸⁾がある。

これら経皮吸収局所作用型 NSAID 外用剤の臨床効果は、筋肉痛、肩関節周囲炎、外傷後の腫脹・疼痛、腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎、変形性膝関節症について経口剤とほぼ同等の有効性が認められており、しかも副作用が 2 ~ 4 % と経口剤よりはるかに低率で、全身的副作用はなく、局所の副作用が認められている³⁹⁾。

経口 NSAID が製造承認される場合の至適用量

は、動物実験における抗炎症のために必要な用量を基準としてヒトにおける第 1 相試験で血液中薬物濃度の推移、安全性から推定され、第 2 相試験により臨床効果と安全性から決定される。

経皮吸収局所作用型 NSAID 外用剤のヒトにおける用量設定は臨床症状の効果を用量別に比較して決定している。しかしこの場合、用量と組織内薬物濃度との相関は明らかにされていないし、その報告もない。

著者は、用量と組織内薬物濃度、特に筋肉組織内薬物濃度との相関を知ることは、今後の経皮吸収局所作用型 NSAID 外用剤の開発時の用量設定、臨床における薬物の使用量、用法による各組織内薬物濃度の推移と使用期間を推定するのに重要、かつ必要なことであると考え検索を行った。

対象および方法

1. 対象

この試験では、1986年6月から1990年7月までの間に東京女子医科大学附属第二病院整形外科を

表 1 フルルビプロフェン貼付後組織採取症例

	FP ₁₀ 貼付群	FP ₄₀ 貼付群
症 例 (例)	46	46
性 別: 男(人)	24	21
女(人)	22	25
年 齢 (歳)	11~84	13~77
平均年齢 (歳)	54	43
疾 患		
慢性関節リウマチ	9	2
変形性関節症	9	11
骨 折	8	11
腰椎々間板ヘルニア	8	6
腫 瘍	3	3
脊柱管狭窄症	5	0
骨折以外の外傷	0	8
そ の 他	4	5
採 取 部 位		
頸 部	2	1
鎖 骨 部	0	1
肩 関 節	0	1
肘 関 節	1	0
腰 部	13	6
股 関 節	14	9
大 腿 部	0	1
膝 関 節	10	20
下 腿 部	4	4
足 関 節	2	3

受診し、整形外科疾患で手術を要した92人の患者を対象とした。これらの症例はいずれも以前にFlurbiprofen(以下FPと略)製剤の使用経験はなく、本試験参加に同意した表1に示した患者である。

2. 使用製剤 (図1-A)

FP 10mg 含有貼付剤/136cm²(FP₁₀),

FP 40mg 含有貼付剤/136cm²(FP₄₀)。

3. 投与方法および検体の採取

手術適用患者の手術部にFP₁₀またはFP₄₀を1枚単回貼付し、採取各時間ごとに対象は異なるが、貼付開始4, 6, 8または12時間後に血液(3ml)および各組織を採取した。この際手術部位はイソジン、ハイポアルコールによる十分な皮膚消毒を

表2 液体クロマトグラフ条件

装置	島津 LC-6A
Column	φ4mm×25cm(Nucleosil-5C ₁₈)
Carrier	CH ₃ CN : 2% CH ₃ COOH(1 : 1) 1 ml/min
Detector	島津蛍光検出器 RF-530
Detection wavelength	EM=313, EX=262nm
Detection sensitivity	Range=1
Chart speed	5 mm/min

行い、皮膚表面の薬物は取り除いた。血液は室温に30分間放置後、遠心分離し血清を分取し、各組織とともにただちに-20℃に凍結し測定に供するまで保存した。

4. 定量方法

血清および組織内のFP(未変化体)の定量は高速液体クロマトグラフを用いて行った(検出限界1ng/ml)(図2)。

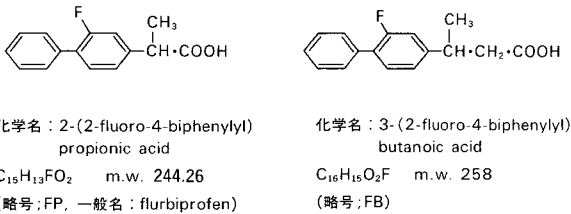
血清0.5mlを正確に測定し、内部標準物質(図1-B)として3-(2-fluoro-4-biphenyl)butanoic acid(略号;FB)のメタノール溶液と1N-NaOH 1mlを加え100℃の水浴上で30分間加熱し、放冷後1N-HCl 1mlを加え攪拌した。溶液をミキサーに移しCH₂Cl₂ 5mlで1回抽出した。CH₂Cl₂層を60℃の水浴上にて蒸発乾固した後、残渣にCH₃OH 2mlを加え溶解し、ろ過した後、検液とする。それを下記条件の液体クロマトグラフに注入して得られたクロマトグラフから内部標準物質に対するピークを求め検量線より検体中のFP濃度を求めた。

組織中のFP濃度については組織重量(Wg)を測定し、内部標準溶液と1N-NaOH 5mlを加えて組織をホモジナイズ後、100℃の水浴上で45分間加熱した後、放冷し1N-HCl 5mlを加え攪拌した。溶液をミキサーに移し、CH₂Cl₂ 10mlで3回抽出した。CH₂Cl₂層を60℃の水浴上にて蒸発乾固した後、残渣にCH₃OH 2mlを加え溶解し、ろ過した後、液体クロマトグラフ用試料とした。

液体クロマトグラフ条件は表2に示すごとくである。

結果

FP₁₀とEP₄₀を貼付4, 6, 8, 12時間後にヒト



A. 使用薬剤 B. 内部標準物質

図1 使用薬剤および内部標準物質の構造式

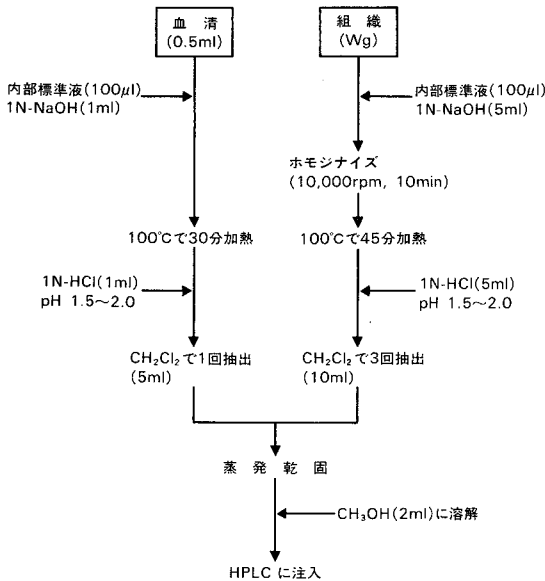


図2 FPの臨床検体からの抽出および定量法

表3 FP₁₀貼付後の各組織および血清内濃度

No.	貼付時間 (hr)	皮膚 (ng/g)	皮下脂肪 (ng/g)	筋肉 (ng/g)	滑膜 (ng/g)	血清 (ng/ml)
1	4	5,292.80	579.17		387.66	3.34
2	4	1,348.30	1,216.87	685.50		N.D.
3	4	6,979.92	152.31	210.79	60.92	N.D.
4	4	78.67	109.65	278.35		N.D.
5	4	3,105.96	58.77	N.D.		50.92
6	4	4,114.00	2,064.51	788.70		10.50
7	4	147.58	185.64	37.17	34.71	N.D.
8	4	2,297.44	123.65	6.73		N.D.
9	4	10,424.92	717.25			N.D.
10	4	14,660.15	N.D.	N.D.	N.D.	2.73
11	6	1,341.15	149.11	238.94		1.10
12	6	1,564.77	70.84	69.38		6.58
13	6	3,756.40	71.59	160.63		N.D.
14	6	2,130.18	1.75	336.84		0.55
15	6	26.39	194.94			N.D.
16	6	1,153.14	34.66	10.31	29.74	N.D.
17	6	6,032.60	85.28	2.05		N.D.
18	6	6,939.43	399.47		339.30	
19	6	833.42	N.D.	N.D.		2.80
20	6	325.57	N.D.	79.52	N.D.	N.D.
21	8	290.38	105.18	233.89		
22	8	5,217.05	74.60	35.39	45.56	5.46
23	8	3,322.45		373.36		
24	8	1,806.92	50.10	147.56		16.00
25	8	7,422.30	99.67			
26	8	1,380.64	N.D.	N.D.		3.05
27	8	4,259.47	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
28	8	7,420.23	22.48	N.D.		2.39
29	8		N.D.	N.D.		16.08
30	8	7,385.97	15.18	N.D.		4.57
31	12	1,672.25	16.68	107.77		0.96
32	12	911.35	81.55	57.49		7.97
33	12	166.66	115.65	51.76		N.D.
34	12	295.05		82.36		N.D.
35	12	4,084.99	N.D.	N.D.		N.D.
36	12	5,672.10	356.96			5.18
37	12	3,516.33	92.08	250.18		10.44
38	12	1,754.17	358.52	28.01		N.D.
39	12	9,517.55	147.07	15.53	N.D.	
40	12	312.10	113.04	90.57		
41	12	1,191.11	700.05		1,973.45	2.95
42	12	1,212.00	N.D.	N.D.		N.D.
43	12	12,827.11	26.13	N.D.	N.D.	2.01
44	12	1,835.49	75.28	N.D.		2.54
45	12	1,823.23	133.14	29.75	27.95	N.D.
46	12	551.91	33.09	11.12	N.D.	N.D.

N.D.: Not detectable

表4 FP₄₀貼付後の各組織および血清内濃度

No.	貼付時間 (hr)	皮膚 (ng/g)	皮下脂肪 (ng/g)	筋肉 (ng/g)	滑膜 (ng/g)	血清 (ng/ml)
1	4					22.46
2	4	3,519.17	53.55	77.26		38.83
3	4	1,347.54	939.72	224.06		6.69
4	4	1,333.75	386.41	418.63		51.76
5	4	2,457.66	1,264.20	5,386.48		64.89
6	4	273.74	2,104.92	206.52		3.10
7	4	22,856.98	92.73	92.94		34.84
8	4	8,018.92	N.D.		1,250.93	N.D.
9	4	18,916.62	98.41	476.42		3.58
10	4	4,091.72		1,153.75		2.17
11	4	12,158.76	838.18		1,220.85	4.52
12	6	14,362.01	430.53	650.29		85.80
13	6	1,860.19	145.80	448.78		31.47
14	6	8,623.71	409.07	139.58	621.64	45.18
15	6	14,296.56	558.10	1,704.72	344.35	68.52
16	6	8,110.82	779.49	126.08	535.69	34.15
17	6	5,064.48		375.54		14.47
18	6	13,575.67	861.43		1,628.52	6.70
19	6	29,436.00	281.16	201.01		28.34
20	6	8,511.89	127.00		176.66	15.58
21	6	7,079.65	N.D.	35.58		15.62
22	6	3,537.61				9.54
23	6	11,443.60	558.88	1,022.45	394.56	22.77
24	8	35,494.23	2,639.69			20.32
25	8	8,076.49	16.22	82.50		5.99
26	8	29,177.02	116.56		1,291.51	N.D.
27	8	3,423.74	61.06			16.59
28	8	4,920.29			1,318.40	6.94
29	8	7,519.60	N.D.		N.D.	27.72
30	8	6,463.83	490.21	461.22		28.56
31	8	6,270.24	67.75	173.13	56.33	22.20
32	8	12,177.99	418.56	2,095.56	39.60	N.D.
33	8	357.86	N.D.	N.D.		N.D.
34	8	2,909.07	N.D.	N.D.		2.36
35	12	1,814.46	279.80	550.75	91.40	54.38
36	12	15,169.99	1,106.70	311.68		33.35
37	12	7,227.90	1,506.22			43.04
38	12	5,157.35	925.13	169.30		48.64
39	12				2,672.77	
40	12	21,296.76	114.55		37.02	13.34
41	12	6,904.69	155.36	40.43		30.40
42	12	10,868.56	90.50		148.89	16.62
43	12	6,652.83	89.47	71.58		45.94
44	12	11,121.68	1,598.89	939.61	60.79	11.87
45	12	12,477.82	317.90	253.33	60.26	16.91
46	12	376.45	1.06	68.37		74.22

N.D.: Not detectable

組織（皮膚，皮下脂肪，筋肉，滑膜，血清）内薬物濃度を測定し，表3，4のごとき結果を得た。

1. 個々の症例の結果

各組織内薬物濃度のばらつきがみられ皮膚浸透，採取部位，皮膚の状態，貼付後の状態など外

的要因が一定でないことが示唆されたものと思われる。

1) FP₁₀群

FP₁₀貼付後4時間の症例数は10例であり、皮膚・皮下脂肪・血清は全例で採取したが、筋肉は8例、滑膜は4例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの6例、そうでないものが4例あった。

FP₁₀貼付後6時間の症例数は10例であり、皮膚・皮下脂肪は全例で採取したが、筋肉は8例、滑膜は3例、血清は9例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの4例、そうでないものが6例あった。

FP₁₀貼付後8時間の症例数は10例であり、皮膚・皮下脂肪・筋肉は9例、滑膜は2例、血清は7例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの3例、皮膚のみでFP検出でき皮下脂肪・筋肉・滑膜・血清ではFPの検出できなかったものが1例あった。皮膚・皮下脂肪しか採取できなかったものが1例、皮膚・筋肉しか採取できなかったものが1例あったが、どちらも皮膚内FP濃度のほうが高かった。

FP₁₀貼付後12時間の症例数は16例であり、皮膚は全例で採取したが、皮下脂肪は15例、筋肉・血清は14例、滑膜は5例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの10例、皮下脂肪・滑膜は採取できなかったが皮膚>筋肉>血清の順になったものが1例、皮膚のみでFP検出でき皮下脂肪・筋肉・血清ではFPの検出できなかったものが2例あった。

2) FP₄₀群

FP₄₀貼付後4時間の症例数は11例であり、血清は全例で採取したが、皮膚は10例、皮下脂肪は9例、筋肉は8例、滑膜は2例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの1例、皮下脂肪・滑膜は採取できなかったが皮膚>筋肉>血清の順になったものが1例あった。

FP₄₀貼付後6時間の症例数は12例であり、皮膚・血清は全例で採取したが、皮下脂肪は10例、筋肉は9例、滑膜は6例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの2

例、皮下脂肪・滑膜は採取できなかったが皮膚>筋肉>血清の順になったものが1例あった。

FP₄₀貼付後8時間の症例数は11例であり、皮膚・血清は全例で採取したが、皮下脂肪は10例、筋肉は6例、滑膜は5例採取した。FP濃度が、皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの3例、皮下脂肪・筋肉は採取できなかったが皮膚>滑膜>血清の順になったものは1例、皮膚のみでFP検出でき皮下脂肪・筋肉・血清ではFPの検出できなかったものが1例あった。

FP₄₀貼付後12時間の症例数は12例であり、皮膚・皮下脂肪・血清は11例、筋肉は8例、滑膜は6例採取した。皮膚>皮下脂肪>その他の組織の順になったもの8例、そうでないものが4例あった。

2. FP₁₀, FP₄₀群の各組織内薬物濃度平均値の推移結果

各時間経過後のそれぞれの組織内FP濃度の平均値を比較してみると図3に示すごとき結果を得た。

1) FP₁₀群

各時間経過後のそれぞれの組織内FP濃度は、4時間貼付症例では、外表に近い方が高値で、深部になる順に皮膚・皮下脂肪・筋肉・滑膜と漸減し、血清の濃度が最も低かった。

6時間貼付症例では、皮膚・滑膜・筋肉・皮下脂肪・血清の順に減少し、低値となった。

8時間貼付症例では、皮膚・筋肉・皮下脂肪・滑膜・血清の順に減少した。

12時間貼付症例では、皮膚・滑膜・皮下脂肪・筋肉・血清の順になった。

2) FP₄₀群

各時間経過後のそれぞれの組織内FP濃度は、4時間貼付症例・6時間貼付症例・8時間貼付症例ともに皮膚・滑膜・筋肉・皮下脂肪・血清の順に減少して、低値になった。

12時間貼付症例では、皮膚・皮下脂肪・滑膜・筋肉・血清の順になった。

3) 皮膚と皮下脂肪におけるFP濃度の比較

皮膚組織内薬物濃度は両群ともに各測定時において高値を示すので、隣接している皮下脂肪との

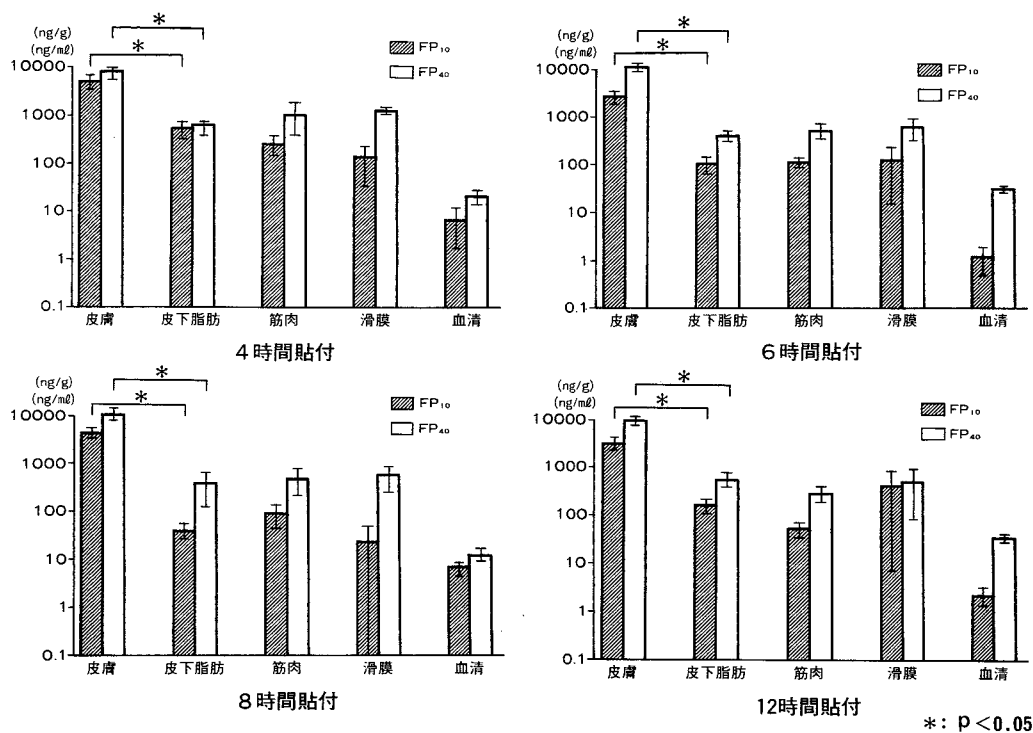


図3 FP₁₀群, FP₄₀群の貼付時間別の各組織内薬物濃度

同一貼付濃度・同一時間でのFP濃度の差をt検定により検討したところ、FP₁₀群、FP₄₀群ともすべての時間において皮膚濃度は皮下脂肪濃度より有意に高値であった (p < 0.05)。

4) 各組織間におけるFP濃度の多重比較

各組織間でFP濃度に差があるか Bonferroni testにより多重比較したところ、以下のような結果を得た。

(1) FP₁₀群

4時間貼付症例では、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が筋肉に対し (p < 0.05)、皮下脂肪が血清に対し (p < 0.05) 有意に高値であった。

6時間貼付症例では、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.05) 有意に高値であった。

8時間貼付症例では、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.01)、皮膚が筋肉に対し (p < 0.01)、皮膚が血清に対し (p < 0.01) 有意に高値であった。

12時間貼付症例では、皮膚が筋肉に対し (p <

0.01)、皮膚が滑膜に対し (p < 0.01)、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.05)、皮下脂肪が血清に対し (p < 0.05) 有意に高値であった。

(2) FP₄₀群

4時間貼付症例では、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.05)、筋肉が血清に対し (p < 0.05) 有意に高値であった。

6時間貼付症例では、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.01)、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が筋肉に対し (p < 0.05)、筋肉が血清に対し (p < 0.05)、滑膜が血清に対し (p < 0.05) 有意に高値であった。

8時間貼付症例では、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.01)、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が筋肉に対し (p < 0.05) 有意に高値であった。

12時間貼付症例では、皮膚が血清に対し (p < 0.01)、皮膚が皮下脂肪に対し (p < 0.05)、皮膚が筋肉に対し (p < 0.05)、皮膚が滑膜に対し (p <

0.05), 皮下脂肪が血清に対し ($p < 0.05$) 有意に高値であった。

5) FP_{10} 群と FP_{40} 群の比較

(1) 測定時間ごとの各組織内 FP 濃度平均値の比較

組織内 FP 濃度の測定時間ごとに、各組織内 FP 濃度の平均値を比較すると、全ての組織、全ての時間において FP_{10} 群より FP_{40} 群のほうが高値であり、組織によって異なるが FP_{40} 群は FP_{10} 群の1.2~25.6倍の値を示し、特に筋肉において各時間共に4.0~5.8倍の値を示した(表5)。すなわち

表5 各組織における FP 濃度比(FP_{40}/FP_{10})

貼付時間 (hr)	皮膚	皮下脂肪	筋肉	滑膜	血清
4	1.55	1.23	4.00	10.23	3.14
6	4.35	4.12	4.66	5.02	25.62
8	2.48	9.34	5.34	23.76	1.75
12	3.04	3.75	5.81	1.28	15.42

筋肉内薬物濃度は使用薬物濃度とはほぼ同等な倍率で差を示し、時間的薬物濃度の推移も2群間で平行な減少傾向で同様なパターンを示した(図4)。他の組織内薬物濃度の経時的推移は2群間で異なるパターンを示した(図5)。

同一組織・同一時間ごとに投与量間 (FP_{10} と FP_{40}) で差があるかを t 検定により検討したとこ

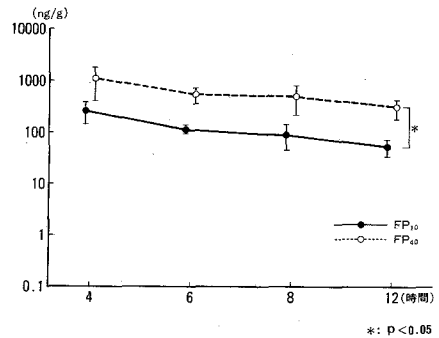
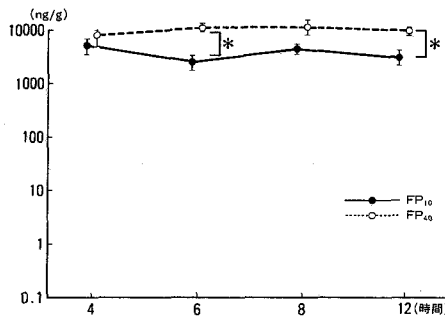
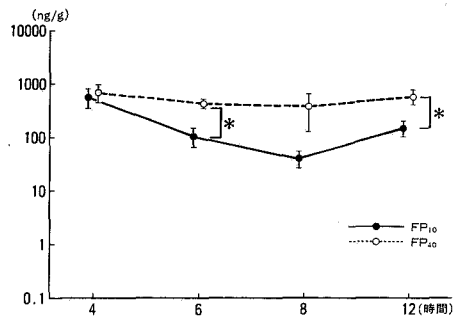


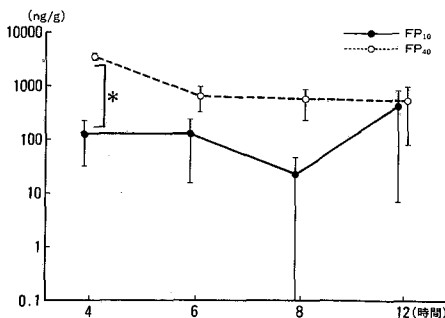
図4 筋肉内 FP 濃度



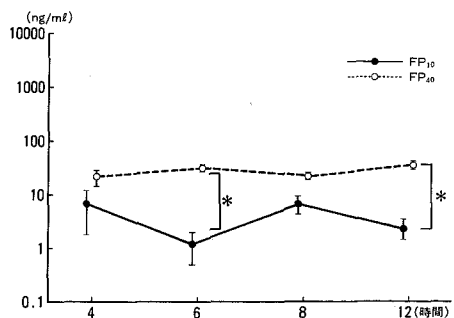
皮膚内FP濃度



皮下脂肪内FP濃度



滑膜内FP濃度



血清内FP濃度

*: $p < 0.05$

図5 FP_{10} 群, FP_{40} 群の各組織内薬物濃度の経時的推移

ろ、貼付後12時間では皮膚・皮下脂肪・筋肉・血清でFP₄₀がFP₁₀に対して有意に高値であり(p<0.05)、貼付後6時間では皮膚・皮下脂肪・血清で有意差を認め(p<0.05)、貼付後4時間では滑膜のみで有意差を認め(p<0.05)、貼付後8時間では有意差を認めたものはなかった。

(2) 血清内 FP 濃度

血清内薬物濃度は、他の組織内薬物濃度に比し極めて低値を示した。

FP₄₀貼付後12時間では血清内 FP 濃度が皮下脂肪・筋肉より高い値を示したものが1例あった。

血清内 FP の検出できなかったものはFP₁₀群では貼付後4・6・8・12時間後にそれぞれ60%・56%・14%・50%で、FP₄₀群ではそれぞれ9%・0%・27%・0%であり、明らかにFP₁₀群に多くみられた。

考 察

皮膚組織は体組織のうちで重量・面積の両面から考えて最も大きく、この組織の本来の機能は生体を保持することと、熱・化学物質・微生物・放射線などの外的因子に対して保護する役目を果たしている。したがって気体以外のものは透過しないとされ、化学物質が吸収されるとは考えられなかった。皮膚科領域では、薬物が皮膚の表在部あるいはごく浅在部に透過拡散して作用することは

むしろ有意義とされており、種々の外用剤が開発され、治療薬として使用されていた。

近年 drug delivery system (DDS) について国内外の学会で検討されるようになり経皮吸収システムが見直されており、各分野において経皮吸収剤の開発が行われるようになってきた。整形外科領域においては、従来外傷性疾患に対してパップ剤が使用されていたが、これも含水量の多いことから湿布効果を期待したものであって、パップ剤の有効成分としてのサリチル酸誘導体、カンフル、メントールなどの効果についての検索は不十分であった。しかし最近になって、その経皮吸収、薬効などに関する知見が報告されるようになった。そこで、この経皮吸収システムを応用して、非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤 (NSAID) 経口剤により発現する全身的な有害反応を、より少なく、しかも炎症が限局されている場合には炎症局所に直接作用させ、炎症局所組織の薬物濃度を高め、その薬物濃度を維持することによって、より高率な効果をもたらされることを期待して、経皮吸収局所作用型 NSAID が開発された。欧米においては、NSAID が主に油脂性基剤の外用剤として検討され、しかも血液中薬物濃度により、薬物の吸収を判定していた。したがって血液中薬物濃度は低値であり、しかも薬物濃度を高値にしようとしても

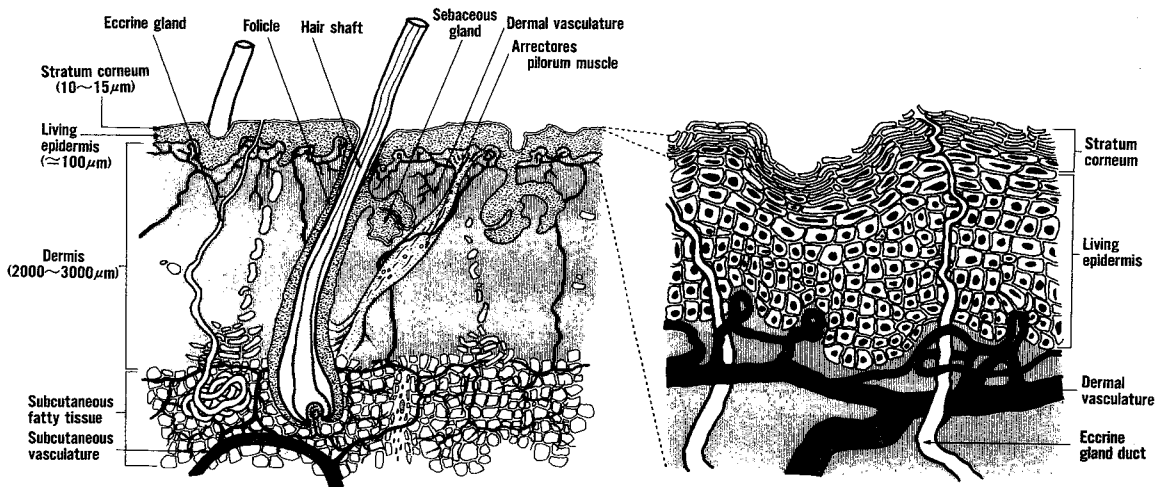


図6 皮膚組織の構造

〔著者原図〕

基剤に溶解せず作製不可能であった。そこで本邦においては薬物をアルコール溶解し、ゲル化したゼリー状のインドメタシン水溶性ゲル軟膏を考案し、菅原らにより膝関節内に浸潤することが証明され、薬剤として認められた⁴⁰⁾。

皮膚組織の構造は図6に示すように、表皮と真皮に大別され、その下に皮下組織がある。さらに表皮は大きく分けると角質層と表皮に分けられる。表皮の構造は扁平上皮細胞の重層で、この層は水溶性のゲルとみなされており、そのため透過に対してバリアとはならないとされている。角質層は無核化して、角質化した扁平な、しかも比較的乾燥した細胞、すなわち死滅した層状となったケラチン状の細胞がレンガやモルタルに似たような構造に配列され、しかもコンパクトに積まれた形になっている。したがって、この角質層が皮膚の障壁機能の本態であると同時に、薬物透過に対して抵抗となっていると考えられている。

薬物の経皮吸収の経路として①角質層から浸潤・透過、②毛嚢、汗腺、皮脂腺からの浸潤・拡散、③細胞間隙への透過・拡散の3経路が推論されている。この中で最も主なものとしては角質層経路である。菅原らの報告³⁴⁾⁴¹⁾にみられるごとく、モルモットのマイクロオートラジオグラフィーによる推移は、薬物が皮膚に塗布・貼付されると、まず角質層表面の拡散層に拡散し、角質層に浸潤し、次いで角質実質中に拡散し、角質層より深部の表皮層に透過・拡散され、真皮中で血管に移行していくという順路である。毛嚢、汗腺、皮脂腺による透過・拡散は初期の段階では重要であるが、時間が経過するにしたがって、角質層からの透過が大きく、定常状態における主体は角質層からの経路である。したがって、経皮吸収に及ぼす要因としては、角質層の状態に変化を及ぼすようなものである。すなわち年齢、部位、種差、気候などであり、皮脂腺、発汗量の影響によって角質層は変化したり、毛嚢、毛孔の密度によっても経皮吸収が異なる。いずれにしても、経皮吸収とは皮膚面に塗布・貼付された薬物が皮膚内に透過・拡散していく現象であって、皮膚の能動機能ではなく、受動拡散として処理されるものとされている。

本試験においても、ほとんどの症例においてFP組織内濃度は外表から順に皮膚>皮下脂肪>その他の組織と漸次減少していく傾向が見られ、血清内濃度は極めて低値を示した。このことはFPの吸収が、血流を介して各組織に移行するのではなく、FPはまず皮膚から浸潤し直接各組織に浸透するものと考えられる。

薬物浸潤量は、薬物濃度により異なるのは当然であろうが、その濃度差が組織内濃度にどのように表現されるかを4倍含量薬と比較した結果、各組織内FP濃度平均値は全ての組織、全ての時間において4倍含量薬の方が高値であり、組織によって異なるが、1.2~25.6倍であった。この検索においてもっとも特記すべきことは筋肉組織内FP濃度で、各時間ともに4.0~5.8倍と使用薬物濃度の差とはほぼ同倍率で一定の差がみられた。この結果からみてヒトにおける組織内薬物濃度を検討する場合には筋肉組織内薬物濃度を指標とするのが最も適当であると考ええる。

筋肉組織内FP濃度の経時的推移は2群間において平行なパターンで貼付時間と共に漸減したが、その要因として①皮膚における経皮吸収能力の減少、②貼付剤の拡散力の低下、③主に筋組織内の血行へ移行し排泄されるため、などが推測されるが、今後さらに詳細な調査が必要であると考える。

貼付皮膚部では、他の組織と異なり、貼付期間中はもちろん、外用剤除去後も薬剤が貯留していることが認められている。すなわち、薬物の透過を妨げるbarrierが表皮とくに角質層にあると考えられている¹⁸⁾⁴²⁾⁴³⁾。したがって貼付された薬物が経皮吸収される場合、まず角質層に貯留され、その後体内に浸透するものと考えられている。動物においてこのような皮膚内貯留現象は、サルチル酸⁴⁴⁾、インドメタシン⁴⁵⁾、コルチコステロイド⁴⁶⁾⁴⁷⁾、FP⁴⁸⁾でも認められており、一般的な現象と考えられる。今回、外用剤除去後の組織内薬物濃度の測定は行っていないが、皮膚と皮下脂肪の組織内薬物濃度の比較において、含有量の異なる両剤とも、全ての時間において皮膚は皮下脂肪よりも有意に高値($p>0.05$)であったことから、ヒ

トにおいても、表皮内の barrier が示唆される。

今回の結果では、各組織内濃度にかんがりのばらつきがみられた。これは、被検者の性別・年齢・疾患・採取部位を統一していないことに一因がある。可能であれば同一条件での検討が必要であるが、対象がヒトであるためこれらを統一することは非常に困難である。

結 論

外用貼付剤をヒト皮膚に適用した場合、皮膚・皮下脂肪・筋肉・滑膜・血清などの各組織に薬物がどの程度浸透するかを観察するため、FP含有濃度が異なる2種類の貼付剤を用いて各組織のFP濃度を測定し、比較検討した。

1. FP₁₀またはFP₄₀を貼付し同一組織・同一時間ごとの組織内FP濃度を比較すると、平均値では全組織・全時間においてFP₄₀の組織内FP濃度のほうが1.2~25.6倍と高かった。貼付後12時間では皮膚・皮下脂肪・筋肉・血清でFP₄₀がFP₁₀に対して有意に高値であり、貼付後6時間では皮膚・皮下脂肪・血清で有意差を認め、貼付後4時間では滑膜のみで有意差を認めた。したがって貼付剤の含有薬物濃度によって浸潤する薬物濃度が異なる。

2. 動物において貼付された薬物が経皮吸収される場合、まず角質層に貯留されその後体内に浸透する皮膚内貯留現象が認められているが、ヒトにおいても表皮と皮下脂肪のFP濃度に有意差を認められることから、表皮内 barrier の存在が示唆される。

3. FP含有貼付剤をヒト皮膚に適用した場合、局所の皮下脂肪・筋肉・滑膜・血清などの各組織へは、血流を介して各組織へ移行するのではなく、経皮吸収により直接浸潤するものと考えられる。

4. FP含有貼付剤をヒト皮膚に適用した場合、筋肉組織では使用薬物濃度差を反映しほぼ同倍率で差が得られる。したがって、ヒトにおける貼付剤の経皮吸収の程度を検討する際の指標としては、筋肉組織内薬物濃度が最も適当である。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました東京女子医科大学薬理学教室野本照子教授に深甚な

る謝意を捧げるとともに、終始直接、多大なるご指導、ご校閲を賜りました東京女子医科大学附属第二病院整形外科菅原幸子教授に深謝いたします。また、本研究にご協力いただきました佐々木康彦氏、松村行博氏、山崎 勝氏に心からお礼申し上げます。

文 献

- 1) 矢野忠則, 古川一秀, 兼武 徹ほか: ケトプロフェン貼付剤 (HKP-210) 経皮投与後のモルモットおよびウサギでの生体内動態. Ther Res 6: 259-266, 1987
- 2) 的場一彦, 杉原輝一, 木村寛三: インドメタシン新規貼付剤のラットおよびモルモットにおける体内動態. 薬理と治療 14: 4209-4220, 1986
- 3) 木村良平, 楢山静優, 伊藤 成: インドメタシン含有貼付剤 (IM-P) のラット, 家兎およびヘアレスマウス皮膚適用時の吸収, 分布, 排泄に関する検討. Ther Res 3: 1064-1068, 1985
- 4) 矢田 登, 広橋敦子, 的場一彦ほか: インドメタシン含有貼付剤の有用性解析. Ther Res 3: 1069-1077, 1985
- 5) 夏木令子, 曾根智道, 松尾理枝ほか: インドメタシンの経皮吸収における基剤の影響. Ther Res 3: 1012, 1985
- 6) 夏木令子, 高島英伍: 薬物の経皮吸収におけるレンチンの効果(第1報). インドメタシゲル軟膏のラット背部経皮吸収と排泄. 薬学雑誌 107: 616-621, 1987
- 7) 夏木令子, 高島英伍: 薬物の経皮吸収におけるレンチンの効果(第2報). ゲル軟膏からのインドメタシゲルの経皮吸収に対するレンチンの促進効果の機構. 薬学雑誌 107: 622-626, 1987
- 8) 米本正博, 阿部晴康, 鈴木準之助: インドメタシンコーワパップのラットにおける経皮吸収. 薬理と治療 16: 2027-2032, 1988
- 9) 気賀沢和雄, 清水弘明, 我妻永利ほか: 医薬品の経皮吸収に関する研究(第1報). インドメタシン含有パップ剤における安全性と経皮吸収. 薬剤学 47: 161-167, 1987
- 10) 矢野忠則, 古川一秀, 荒木榮喜ほか: Ketoprofen 貼付剤 (HKP) 経皮適用によるモルモットでの吸収, 分布および排泄. 応用薬理 32: 1181-1189, 1986
- 11) 矢野忠則, 古川一秀, 兼武 徹ほか: ケトプロフェンゲル (KPG-200) の生体内動態. Ther Res 6: 343, 1987
- 12) 上野光一, 北川晴雄: フルビプロフェン含有貼付剤の経皮吸収特性と製剤および生体影響要因の解析. Ther Res 3: 1078-1085, 1985
- 13) 上野光一, 北川晴雄, 淡路敏和ほか: フルビプロフェン外用貼付剤の吸収・分布・代謝・排泄に関する研究. Ther Resh 6: 274-279, 1987

- 14) 小松修一, 清水敬介, 永野勝浩ほか: 実験的炎症モデル動物におけるフルルビプロフェン (FP) 含有型貼付剤局所適用時の FP 血中濃度と適応皮下組織内濃度. *Ther Res* 6: 341-342, 1987
- 15) 小松修一, 清水敬介, 水野勝浩ほか: プタにおけるフルルビプロフェン含有貼付剤 (FP-A) の経皮適用時の血中, 皮膚および皮下組織内薬物濃度. *Ther Res* 8: 253-254, 1988
- 16) 小林修一, 細木るみこ, 佐藤孝浩ほか: ラットにおける Flurbiprofen 含有貼付剤経皮適用時の体部位環境と皮下組織内薬物濃度の関係について. *Ther Res* 10: 980-982, 1989
- 17) 斎藤晴夫, 北川晴雄, 杉林毅宏ほか: サルチル酸エステルを含有する成形パップ剤の皮膚吸収特性と薬効. *Ther Res* 3: 994-1000, 1985
- 18) **Idson B**: Percutaneous absorption. *J Pharm Sci* 64: 901-924, 1975
- 19) 菅原幸子, 大野博子, 石上宮子ほか: Diclofenac Sodium Cream の整形外科疾患患者における経皮吸収および組織移行性. *薬理と治療* 11: 2919-2928, 1983
- 20) 菅原幸子, 上田禮子, 石上宮子ほか: ピロキシカム軟膏の経皮吸収および組織移行性の検討. *医学と薬学* 12: 1233-1283, 1984
- 21) 菅原幸子: プロドラッグ・外用剤. *Pharm Med* 2: 63-75, 1984
- 22) 菅原幸子, 大野博子, 上田禮子ほか: 整形外科疾患患者における KPG-200 の経皮適用による組織内濃度の検討. *薬理と治療* 13: 1105-1112, 1985
- 23) 菅原幸子, 大野博子, 佐藤 裕ほか: L-141 外用剤の経皮吸収および組織移行性. *医学と薬学* 13: 1701-1705, 1985
- 24) 塩川優一, 七川欽次, 菅原幸子ほか: 非ステロイド性消炎・鎮痛剤含有貼付剤の臨床効果と有用性評価. *Ther Res* 3: 1099-1116, 1985
- 25) 塩川優一, 青木虎吉, 菅原幸子ほか: 変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン貼付剤 (FP-A) の臨床評価. *炎症* 7: 203-211, 1987
- 26) 菅原幸子, 大野博子, 佐藤 裕ほか: フルルビプロフェン貼付剤 (FP-A) の経皮適用による患者関節液ならびに組織内濃度の検討. *Ther Res* 6: 289-294, 1987
- 27) 菅原幸子, 大野博子, 佐藤 裕ほか: イドメシニコワゲルの経皮吸収および組織移行性. *薬理と治療* 15: 1419-1425, 1987
- 28) 菅原幸子, 大野博子, 佐藤 裕ほか: ケトプロフェン貼付剤 (FP-A) の経皮適用による患者関節液ならびに組織内濃度の検討. *Ther Res* 6: 289-294, 1987
- 29) 菅原幸子: 経皮吸収システム. *Mebio* 5: 56-59, 1988
- 30) 菅原幸子: 経皮吸収型非ステロイド抗炎症剤. *リウマチ* 28: 177-187, 1988
- 31) 菅原幸子, 大野博子, 佐藤 裕ほか: 非ステロイド外用剤ヒト組織内薬物濃度と臨床評価. *Ther Res* 8: 237-240, 1988
- 32) 佐藤 裕, 菅原幸子: フルルビプロフェン貼付剤の薬物濃度差によるヒト組織内薬物動態について. *Ther Res* 8: 246-249, 1988
- 33) 菅原幸子, 石上宮子, 佐藤 裕ほか: Azon 配合インドメタシン外用剤の経皮吸収および臨床評価. *Ther Res* 10: 958-961, 1989
- 34) 菅原幸子, 石上宮子, 佐藤 裕ほか: イドメシニコワゲルの経皮吸収の推移. *Ther Res* 11: 657-658, 1990
- 35) 岩倉泰一郎, 浜 輝雄, 広橋敦子: インドメタシン新規貼付剤のヒトにおける経皮吸収(1). *薬理と治療* 14: 1357-1365, 1986
- 36) 矢田 登, 広橋敦子, 的場一彦: インドメタシン含有貼付剤の有用性解析. *Ther Res* 3: 1069-1077, 1989
- 37) 辻本正記, 広橋敦子, 岩倉泰一郎: インドメタシン新規貼付剤のヒトにおける経皮吸収(2). *薬理と治療* 14: 4221-4224, 1986
- 38) 谷村竹生, 下山律子, 菅原和信ほか: ピロキシカム軟膏 (パキン) の臨床効果と組織内移行性の検討. *Ther Res* 10: 983-983, 1989
- 39) 菅原幸子: 非ステロイド抗炎症・鎮痛剤の副作用. *臨と薬物治療* 8: 279-283, 1989
- 40) **Sugawara S, Ishigami M, Sato Y**: Pharmacokinetics of transdermal non-steroidal anti-inflammatory systems. Abstracts of 3rd Interscience World Conference on Inflammation: 400, 1989
- 41) 菅原幸子: 経皮吸収システムの臨床応用. *Ther Res* 8: 1271-1281, 1988
- 42) **Scheuplein RJ, Blank IH**: Permeability of the skin. *Physiol Rev* 51: 702-747, 1971
- 43) **Scheuplein RJ**: Percutaneous absorption after twenty-five years. *J Invest Dermatol* 67: 31, 1976
- 44) **Washitake M, Yajima T, Anno T et al**: Studies on percutaneous absorption of drugs. II. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 20: 2429-2435, 1972
- 45) 木全秀樹, 松本 修, 小出高志ほか: インドメタシンの経皮吸収. *薬理と治療* 7: 21-33, 1979
- 46) **Malkinson FD, Ferguson EH**: Percutaneous absorption of hydrocortisone-4-C¹⁴. *J Invest Dermatol* 25: 281-283, 1955
- 47) **Vickers CFH**: Reservoir in stratum corneum. *Arch Dermatol* 88: 20-23, 1963
- 48) 坂井康雄, 東野正男, 小島 博ほか: ラット皮膚に適用した Flurbiprofen の吸収, 分布, 代謝及び排泄. *医薬品研究* 13: 815-825, 1982