

シンポジウムS1-9 経皮吸収型製剤の薬物吸収に影響を与える 要因について

清水新也 池田 勇

久光製薬株式会社 学術部学術1課

従来、非ステロイド性鎮痛消炎薬などの局所作用型の経皮吸収型製剤が中心であったが、現在はオピオイド鎮痛薬や気管支拡張薬、パーキンソン治療薬など全身作用型製剤も複数上市され、臨床現場で利用されている。

経皮吸収型製剤には、①嚥下困難な患者にも投与可能、②経口投与ができない患者にも投与可能、③投薬の中止が容易、④有効な血中濃度を長時間維持できる、⑤肝初回通過効果を回避できる、などのメリットがあげられる。一方、①貼付部位の皮膚状態や外部環境により吸収が左右される、②貼付部位に接触皮膚炎を生じることがある、などのデメリットがある^{1,2)}。特にデメリット①については、吸収の低下による効果の減弱や、吸収の過剰な増大による副作用発現につながるおそれがあり、临床上注意する必要がある。

皮膚からの薬物吸収過程は、①角質層への分配、②角質層実質中の拡散、③角質層以外の表皮層中の拡散、④真皮中の毛細血管への移行、に分けられるが、この過程のうち角質層実質の透過が律速段階と考えられている³⁾。

角質層の厚さは部位により異なるため適用部位によって吸収に差が出ることが知られている。FeldmannとMaibachはヒドロコルチゾンの経皮吸収性の部位差について検討し、前腕(屈側)に比べると頭部や陰囊では数倍～数十倍も吸収性が高いことを見いだした⁴⁾。吸収性の部位差は副腎皮質ステロイドだけでなく多くの薬剤でも存在することが分かっており、製剤の本来定められた適用部位以外に投与をすると十分な効果が得られなかったり、過剰な薬物吸収により思わぬ副作用を引き起こしたりするおそれがある。

また、外傷や皮膚病変により角質層が損傷している場合は正常皮膚に比べ吸収が大幅に増大することもある。矢野らはモルモットの正常皮膚および損傷皮膚(セロハンテープによる圧着剥離を繰り返し角質層

を除去)におけるケトプロフェンテープ剤の経皮吸収性について検討し、損傷皮膚では血清中ケトプロフェンAUCが正常皮膚の2倍以上となることを示した⁵⁾。また、モルモットの正常皮膚と損傷皮膚においてフェンタニルクエン酸塩テープ剤の経皮吸収を検討した試験でも、血漿中フェンタニルのCmaxが約2倍に、AUCが約1.3倍に増加したとの報告がある⁶⁾。

生体側の要因のみならず、貼付部位を加温することで吸収が増大するなど、周囲の環境により吸収量が左右されることもある。木田はヒトに対してサリチル酸メチルパップ剤を単体または発熱シートと併用した場合の薬物動態について検討し、発熱シートにより吸収が有意に増大することを報告している⁷⁾。また、ラットにフェンタニルクエン酸塩貼付剤を貼付した状態で、約40℃の温湯に10min入浴させた場合、非入浴群に比べ一過性の血漿中濃度の上昇が確認されている⁸⁾。この様に経皮吸収型製剤適用部位の温度上昇は吸収を増大するおそれがあるため、温熱器具の使用や入浴・サウナ等には注意要する。

上述の通り、経皮吸収型製剤の吸収は適用する部位やその皮膚の状態、周囲の環境など様々な要因により影響を受ける。特に近年使用が増加しているオピオイド鎮痛薬や気管支拡張薬、パーキンソン治療薬などの全身作用型製剤では吸収が増減した場合に生体に与える影響も大きいため、その特性を理解したうえで個々の患者が医薬品を適正に使用できるよう服薬指導を行う必要がある。

【参考文献】

- 1) 篠崎陽一, 北村正樹: 経皮吸収型製剤: 薬事. 2011; 53: 1865-1870.
- 2) 塩原哲夫, 大谷道輝 監修: 臨床に役立つ 経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A 第1版. 東京; アルタ出版. pp.7.
- 3) 杉野雅浩, 藤堂浩明, 杉林堅次: 薬物の皮膚透過性と経皮吸収製剤: 角層バリア克服の歴史. 薬学雑誌. 2009; 129: 1453-1458.
- 4) Feldmann RJ., Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. J Invest Dermatol. 1967; 48: 181-183.
- 5) 矢野忠則, 和田稔, 古川一秀, 他: [¹⁴C] ketoprofenを含有するテープ製剤の経皮適用によるモルモットにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究. 1993; 24: 727-741.
- 6) 久光製薬社内資料
- 7) 木田浩隆: サリチル酸メチルの経皮吸収促進に及ぼす温熱の効果: 福岡医学雑誌. 1978; 69: 208-222.
- 8) 久光製薬社内資料