

学位論文題名

ヒトに対して経皮および経口投与されたフルルビプロフェンの組織内濃度分布に関する薬物動態学的研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

近年、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の局所投与 (経皮投与) が注目されている。しかし、その有効性は十分に確立されたとは言えない。局所投与の有効性を評価するためには、実際の治療対象組織内における非ステロイド性抗炎症薬の濃度を局所投与と経口投与と比較することが、重要な戦略になると考えられる。しかし、そのような有効性の評価を行った薬物動態学的研究はほとんどない。そこで申請者は、日本で承認されている臨床標準用量のフルルビプロフェン (FBP) を健康成人および変形性膝関節症を有する高齢者に経口投与と局所投与した時の、膝関節周囲の種々の生体軟組織および血漿における FBP 濃度を比較することを目的として、無作為比較による2つの薬物動態学的研究を行った。本研究の目的は、FBP に関して、Drug delivery system の一つとしての局所投与の役割を検討することである。

【対象と方法】

この無作為割り付けによる薬物動態研究は北大医学研究科倫理委員会の許可を得たうえで行われた。それぞれの患者から署名入りの同意書を得た。

第一の研究の被験者は膝前十字靭帯損傷に対して半腱様筋腱を用いる前十字靭帯(ACL)再建術を施行予定の患者 16 人である。それぞれの患者は無作為に局所投与 (T) 群または経口投与 (O) 群に割り当てられた。最終的に 9 例が T 群に、7 例が O 群に属した。本研究には、FBP テープおよび FBP 錠が使用された。検体採取 14 時間前および 2 時間前に、O 群では FBP 錠 40mg を 1 錠ずつ内服、T 群では FBP テープ 20mg を 2 枚ずつ、膝内側および外側に貼付し投与した。手術開始時に血液を 5ml 採取した。また切開創から皮下脂肪組織、縫工筋、半腱様筋腱附着部の腱と骨膜を 1-2g 採取した。さらに骨孔作成時の切削骨から 1-2g を採取した。

第二の研究の被験者は変形性膝関節症に対して人工膝関節置換術を施行予定の患者 14 人である。それぞれの患者は無作為に局所投与 (T) 群または経口投与 (O) 群に割り当てられた。最終的に 7 例が T 群に、7 例が O 群に属した。各群の投与方法は第一の研究と同様である。手術開始時に、血液を 5ml、膝関節液を 5ml 採取した。切開創から皮下脂肪組織、大腿四頭筋、膝関節滑膜を 1-2g 採取した。

第一および第二の研究のいずれにおいても、各組織検体にメタノールを加え 20ml にメスアップした。上清 4ml に Internal Standard (I.S.)としてのケトプロフェン溶液 0.1ml を添加し乾固させた。残渣に 0.1N 塩酸 1ml 及び n-ヘキサン/酢酸エチル混液 (70 : 30) 6ml を加え、液-液抽出を行った。有機層 5ml を乾燥させ、残渣にメタノール 0.2ml を加え溶解した。血漿検体については、試料 0.2ml に I.S. (ケトプロフェン) 0.1ml を加え、上述の液-液抽出を行った。FBP 濃度は liquid chromatography 及び mass spectrometry を用いて測定した。前者では、メタノール及び 5mM 酢酸エチルを 80 : 20 (v/v) の割合で混合して移動相とし、40℃に保温した Inetetsil ODS-3 カラムに 0.2ml/min で送液した。後者でのイオ

ン化には Positive mode の electrospray ionization を用い、selective reaction monitoring で定量を行った。検量線及び quality control 試料の調製には添加血漿を使用し、該当する前処理を行った。

【結果】

＜第一の研究＞局所投与群の皮下脂肪、腱、筋、骨膜の FBP 濃度はそれぞれ平均で 992、944、492、および 455 ng/g であった、また経口投与群での濃度はそれぞれ平均で 150、186、82、および 221 ng/g であった。皮下脂肪、腱、筋、骨膜の FBP 濃度は経口投与群より局所投与群で有意に高かった ($p=0.0009$, 0.0018 , 0.0026 , 0.0012)。一方、血漿中と骨内の FBP 濃度は、局所投与で 1369 および 64 ng/g、経口投与で 3331 および 120 ng/g であり、局所投与で有意に低かった ($p=0.0018$ および 0.0012)。経口投与群の組織/血漿濃度比 (T/P ratio) は皮下脂肪で 6%、腱で 7%、筋で 3%、骨膜で 9%、骨で 4% であった。一方、局所投与における T/P ratio の平均は、皮下脂肪で 173%、腱で 160%、筋で 77%、骨膜で 65%、骨で 11% であった。脂肪、腱、筋、骨膜において局所投与と経口投与の間に有意な差があった ($p<0.0100$)。しかし骨では有意な差は見られなかった。

＜第二の研究＞局所投与群の皮下脂肪、筋、関節液、滑膜の FBP 濃度はそれぞれ平均で 37、59、238、および 179 ng/g であった、また経口投与での濃度はそれぞれ平均で 224、214、858、および 758 ng/g であった。皮下脂肪、筋、関節液、滑膜の FBP 濃度は局所投与より経口投与で有意に高かった ($p=0.0017$, 0.0088 , 0.0027 , 0.0017)。また血漿中の FBP 濃度は、局所投与で 576、経口投与で 5237 ng/g であり、局所投与より経口投与で有意に高かった ($p=0.0017$)。局所投与の T/P ratio の平均値は皮下脂肪で 7%、筋で 13%、関節液で 42%、滑膜で 33% であった。一方、経口投与群における T/P ratio の平均は、皮下脂肪で 4%、筋で 4%、関節液で 17%、滑膜で 15% であった。脂肪、関節液、滑膜において局所投与と経口投与の間に有意な差があった ($p=0.0350$, $p=0.0017$, $p=0.0088$)。しかし筋では有意な差は見られなかった。

【考察】

本研究における第一の研究は、日本で承認されている臨床標準用量・用法でフルルビプロフェン (FBP) を投与した時、血漿中 FBP 濃度は局所投与より経口投与の方が有意に高かったが、腱、筋、および骨膜における FBP 濃度は局所投与の方が経口投与よりも有意に高かった。本研究は、FBP を含有するテープ剤の局所投与が、健康成人では、人体、特に表面に近い組織に FBP を送達するための有用な方法であることの証拠を示した。

第二の研究は、変形性膝関節症を有する高齢者に標準用量の FBP を局所および経口投与した時、脂肪、筋、および滑膜組織中濃度、および関節液および血漿中濃度は、経口投与より局所投与で有意に低いことを示した。

第一および第二の研究における差異は、主として被験者の年齢の差異によるものと考えられた。FBP の腸管における血管内への吸収、および皮膚や皮下組織における血管内への吸収に関しては、健康成人と高齢者との間に有意差がないことが示唆された。一方、皮下脂肪および筋組織における FBP 濃度に関して比較すると、経口投与では健康成人と高齢者との間に有意差はなかったが、局所投与では高齢者における濃度は健康成人におけるそれと比べて有意な低値を示した。この事実は、健康成人に存在した真皮に存在する管腔系を介した深部への FBP 送達システムが、高齢者では十分に機能していない可能性を示唆した。

本研究結果は非ステロイド性抗炎症薬の Drug delivery system の一つとして、その局所投与法を確立するために有用であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 岡 充 弘
副 査 教 授 岩 崎 倫 政
副 査 教 授 安 田 和 則

学位論文題名

ヒトに対して経皮および経口投与されたフルルビプロフェンの組織内濃度分布に関する薬物動態学的研究

ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の経口投与による副作用の減少を図る薬剤送達システム (DDS) の一つとして、経皮的局所投与が注目されている。しかし、ヒトを対象とした NSAIDs の局所投与に関する科学的データは極めて少ない。申請者は、臨床標準用量のフルルビプロフェン (FBP) を健康成人および高齢者に経口および局所投与した時の、膝関節周囲の種々の生体軟組織における FBP 濃度を比較した 2 つの無作為割り付けによる臨床薬物動態学的研究を行った。本臨床研究の目的は、FBP の臨床使用における、局所投与の意義を明らかにすることであった。

第一の研究では日本で承認されている臨床標準用量の FBP を健康成人に経口投与と局所投与した時の、脂肪、腱、筋、骨膜、骨組織、および血漿における FBP 濃度を比較した。対象は膝前十字靭帯再建術を受けた 16 例の患者で、無作為に局所投与群 (T 群) と経口投与群 (O 群) に割り付けられた。各群には組織採取の 16 時間前及び 2 時間前に、合計 40mg の FBP を含有するテープ剤または錠剤を局所または経口投与した。再建手術開始時に、血液検体を 5ml 採取し、また切開創から各組織を 1-2g 採取した。FBP 濃度の測定には、液体クロマトグラフィ及び質量スペクトロメトリーを使用した。皮下脂肪、腱、筋、骨膜の FBP 平均濃度は T 群で 992、944、492、および 455 ng/g、O 群で 150、186、82、および 221 ng/g であり、O 群より T 群で有意に高かった。一方、血漿中と骨内の FBP 濃度は、T 群で 1369 および 64 ng/g、O 群で 3331 および 120 ng/g であり、局所投与で有意に低かった。皮下脂肪、腱、筋、骨膜、骨の平均組織/血漿濃度比 (T/P 比) は、O 群で 6、7、3、9、および 4% であり、T 群で 173、160、77、65、および 11% であった。脂肪、腱、筋、骨膜において群間に有意差があったが、骨では有意差は見られなかった。

第二の研究では、変形性膝関節症に対して人工膝関節全置換術を行う予定の高齢者 14 例を無作為に T 群および O 群に分けた。第一の研究と同じプロトコールで FBP を投与し、手術時に採血及び組織検体の採取を行った。FBP 濃度の測定は第一の研究と同様に行った。T 群の皮下脂肪、筋、関節液、滑膜の FBP 濃度はそれぞれ平均で 37、59、238、および 179 ng/g であった。また O 群の濃度はそれぞれ平均で 224、214、858、および 758 ng/g であった。皮下脂肪、筋、関節液、滑膜の濃度は T 群より O 群で有意に高かった。また血漿中の濃度は、局所および経口投与で 576 および 5237 ng/g であり、T 群より O 群で有意に高かった。皮下脂肪、筋、関節液、および滑膜の平均 T/P 比は、T 群で 7、13、42、および 33% であり、O 群で 4、4、17、および 15% であった。脂肪、関節液、滑膜におい

て群間に有意差があったが、筋では有意差はなかった。

本研究は健康成人に標準用量の FBP を局所投与した時、脂肪、腱、筋、および骨膜組織内の濃度は経口投与よりも有意に高いことを初めて示した。T/P 比の比較により、局所投与された FBP のこれらの組織への移行に関しては、体循環を介さず真皮のリンパ管を介した送達機構が主役となった可能性を強く示唆した。また高齢者ではこの皮膚の送達機構が十分に機能していない可能性が強く示唆された。さらに本研究では FBP の局所投与の意義を、すでに確立している経口投与のそれと比較して明らかにした。本研究は、局所投与の限界を正しく理解して用いるならば、局所投与は有用な DDS の一つであることを示した。

口頭発表の後、岩崎副査から若年者の関節炎に対する局所投与の意義、関節滑膜内のプロスタグランジン産生に与える効果等について質問があった。主査から2回の経口投与および局所投与における FBP 血中濃度動態について、局所投与における組織採取部位、組織濃度の3次元分布、各組織における pH の影響等について質問を行った。安田副査から FBP 組織内濃度と除痛効果との関係、組織内における FBP とタンパクとの結合等について質問があった。いずれの質問に対しても申請者は、自己の研究結果と文献的考察に基づいて概ね妥当な回答を行った。

本研究は臨床倫理を遵守した2つの無作為割り付けによる臨床薬物動態学的研究からなり、研究計画の工夫により、臨床研究としての様々な限界を超えて FBP の経口及び局所投与における腱、筋、および骨膜組織内濃度の比較を世界で初めて報告し高い評価を得た。また真皮のリンパ管を介した FBP 組織送達機構と加齢との関係に関して重要な定量的データを提供した。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。