

オキサロール®軟膏のヒト皮膚を用いた角質内薬物動態試験—角質剥離法による—

池田康彦^{*1}、平田和正^{*2}、加納聰^{*2}、柳原勇人^{*2}
近藤一直^{*1}、梅村和夫^{*1}

【目的】皮膚疾患治療薬外用剤の経皮吸収性は薬効に大きな影響を及ぼすが、実際に皮膚中の薬物濃度を測定することは困難である。しかし、皮膚角質内薬物濃度と薬効の間にはよい相関があることが報告されており、角質内薬物動態を把握することで薬効を予測できると考えられる。そこで、健康成人男子6名を対象として、角質剥離法を用いて乾癬治療薬であるオキサロール®軟膏のヒト皮膚角質内薬物動態を検討した。

【方法】角質の総厚みの算出：非薬物投与部位にて、角質の総厚みを算出した。右前腕内側部の所定の部位(2cm×3.8cm)に、同じ大きさに切った粘着テープを貼付し、一定の圧にて圧着させた後に剥離した。テープを2回剥離する毎に水分蒸散量(Transepidermal water loss, TEWL)の測定を行い、剥離は20回またはTEWLが50g/m²hに達するまで行った。粘着テープはストリッピング前後で電子分析天秤にて重量を測定し剥離後から剥離前のテープ重量を差し引くことで、剥離した角質重量を算出した。算出角質重量およびテープの面積(2cm×3.8cm)から、剥離した角質の厚み(x; μm)を算出した。なお、角質の密度は1g/cm³とした。縦軸に測定により得られたTEWL⁻¹を、横軸に角質の累積剥離量(μm)をプロットし、最小二乗法により求めた直線の横軸切片より角質の総厚み(L; μm)を算出した。
薬物投与：左腕の前腕内側部6カ所に2cm×3.8cmの投与部位を決め、オキサロール®軟膏50mgを均一に塗布した。薬物塗布後0.5、1、2、4及び6時間後に軟膏を除去し、テープストリッピングにより角質を剥離した。テープストリッピングは20回、または前述の角質総厚みのデータよりTEWLが50g/m²hに相当する角層厚の重量になるまで繰

り返した。粘着テープに付着した角質中の薬物濃度はLC-MS/MSにて測定した。右前腕2ヶ所にも薬物を塗布し、2時間後に同様にテープストリッピングを行い、部位差比較用とした。最初の2回のテープストリッピングによって剥離された角層は、薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないで、これらは分析の対象とはせず、薬物濃度はテープストリップ3枚目以降から算出した。

解析：Tape strip(TS)中薬物量および角質重量を用いて、TS中薬物濃度(Cx; μg/g)を算出した。角質の相対剥離量(x/L)として、角質の総厚みに対する累積剥離量を算出し、角質の相対剥離量(x/L)に対するTS中薬物濃度(Cx)の関係から、計算式を用いて分配係数(K)および拡散定数(D/L²)を算出した。オキサロール®軟膏投与後の各時点に、パラメータKおよびD/L²を用いて、モデル式より角質全体の薬物濃度(AUC; μg/g)を算出した。ただし、0分(15秒)後については算出しなかった。

【結果】オキサロール®軟膏適用後、モデル式から算出した角質全体の薬物濃度は0.5、1、2、4及び6時間でそれぞれ2.68±0.60、4.86±1.20、6.94±1.08、9.69±1.15および10.21±1.97μg/gであった。角質中の平均薬物濃度の実測値はそれぞれ2.61±0.48、4.37±1.06、6.23±0.98、9.37±1.15および9.46±2.48μg/gであり、塗布後約4時間でほぼ定常状態に達した。適用後2時間における反対側の2ヶ所は5.36±1.25及び5.47±0.94μg/gであり、適用部位の差は認められなかった。また、個体差も小さかった。

【考察】モデル式を使用した場合と使用しなかった場合の角質中薬物濃度を比較した場合、数字上はほぼ同様な推移であったが、モデル式を用いた場合の6時間値のカーブフィッティングが悪かったことを考えると、今回のような薬物の場合には実測値で角質内薬物動態を評価した方がよいと思われた。

【結論】角質剥離法によりオキサロール®軟膏のヒト皮膚角質内薬物動態を把握することが出来た。局所皮膚適用製剤開発のための生物学的同等性試験やPK/PD試験におけるPKパラメータとしての有用性が期待される。

^{*1} 浜松医科大学薬理学、附属病院探索的臨床研究部
〒431-3192 浜松市半田山一丁目20番1号

^{*2} マルホ株式会社 R&Dセンター