

過去の対談記事

対談 経皮吸収型製剤の現状と進化

—なくてはならない“くすり”として臨床に定着—

《平成16年3月21日 Medical Academy News（薬事日報社発行）第896号より》



藤野 圭司氏（日本臨床整形外科医会副理事長
・藤野整形外科医院院長）

昭和49年新潟大学医学部卒業。新潟県立六日町病院整形外科医長などを経て、平成元年から現職。日本臨床整形外科学会副理事長をはじめ、整形外科関連学会で活動。



菅原 幸子氏（東京女子医科大学名誉教授）

昭和33年東京女子医科大学卒業。昭和44年に東京女子医科大学整形外科助教授、55年に同教授に就任。平成11年に東京女子医科大学名誉教授となり現在に至る。

パップ剤は世界的にみて、外国に例をみない、日本特有の製剤。今ではパップ剤は日本発信で欧米で開発・販売されている。第一世代と呼ばれる成形パップ剤の医療需要は依然として高く、臨床にしっかりと根付いている。その一方、非ステロイド性抗炎症薬を主成分とした第二世代貼付剤も上市されてから14年が経過し、臨床上欠かせなくすりとして評価されている。将来に向けて、より抗炎症効果の高い貼付剤の開発をはじめ、そのエビデンスの確立、さらに作用効率を高めるための基礎的な研究も進められており、貼付剤のさらなる発展が期待されている。その現状と将来性について、菅原幸子氏（東京女子医科大学名誉教授）と藤野圭司氏（日本臨床整形外科医会副理事長・藤野整形外科医院院長）に語っていただいた。

パップ剤は古代メソポタミアから3000年の歴史

藤野 整形外科領域ではパップ剤をはじめとする外用剤を、日常診療でよく用います。皮膚を介して痛みをやわらげたり、炎症を緩和しようといったことは、随分と昔から経験的に行われてきたと思うのですが、はじめにそうしたパップ剤の歴史について、お聞かせいただけますか。

菅原 藤野先生がおっしゃるように、皮膚を介して直接患部を癒そうということは、それこそ人類誕生の頃から本能的に行われていたのではないのでしょうか。それらの経験が積み重なり、様々な症状緩和に対する効果が伝承されてきたのでしょうか。

日本でも昔から、薬草を揉んで患部に貼ると腫れがひくとか、風邪の時に芥子を練って胸に貼ると呼吸が楽になるなどといったことが経験的に行われていました。そうした歴史を紐解けば、パップ剤の由来は記録に残されているものだけでも、紀元前1000年までさかのぼることができるということです。

外用製剤協議会の事務局長をされていた大野雅久さんが「パップ剤」という本をお書きになっています。それによると、「pap」という単語自体は、18世紀後半に日本に伝えられた後期オランダ医学から発しているようです。「pap」はオランダ語や英語では、パンやオートミールなどを水や牛乳などで調理した粥状の食品を指していて、泥状あるいは半液状物質の総称としても使われます。

日本に伝えられた後期オランダ医学の和書に「麪粉散（めんふんさん）」という、シーボルトが来日してよく使った亜麻仁や芥子泥、ミョウバンなど罨法につながる処方がある、そこから発して「パップ剤」という言葉

が生まれてきたのではと推察されています。

藤野 「パップ剤」の本によりますと、古代バビロニアの頃から外用剤は使われていたということですから、本当に歴史によって培われてきたものですね。

菅原 諸外国の外用剤には貼付剤型のものはありませんので、それを縦横何 cm といったように貼付剤型にしたのは日本のようです。その点では、現在の貼付剤の始まりは日本ということになるのでしょうか。

藤野 そうしますと、一口に外用貼付剤といっても、伝統に培われた形で発達してきた第一世代の成形パップ剤と、DDS (Drug Delivery System) の概念を取り入れた第二世代の経皮吸収型製剤と二通りあると理解してよろしいでしょうか。

菅原 大きな流れとしてはその2つに分けられるかと思います。

藤野 第二世代が非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) という確かな薬効をもったものであるとすると、第一世代の意義というのも問題になったのではないのでしょうか。

菅原 確かに、第二世代の NSAIDs 貼付剤 3 成分が昭和63年に薬価基準収載された際には、これで第一世代成形パップ剤は市場から自然消滅するのではと、大方の関係者はみていたようです。しかし、第一世代の成形パップ剤は歴史的に用いられてきたものでもあり、根強い医療需要がありました。ところが、では「なぜ効くのか」ということの証明は、伝統薬であるだけに十分になされていなかったのです。それで、行政当局からも問題視されました。

藤野 効果としてはどうなんですか。

菅原 その科学的根拠を求めようと「経皮吸収型製剤シンポジウム」が昭和60年から開かれています。大衆薬を含めた成形パップ剤の

有効成分は30種を超えていると言われていますが、その第1回のシンポジウムではサリチル酸誘導体等を含む第一世代成形パップ剤の効果について検討されました。そこで得られた結論は、サリチル酸メチル、l-メントール、dl-カンフルの3種処方が大衆薬と峻別するポイントであること、また、3種の有効成分濃度も相加的な抗炎症作用と鎮痛作用を示すことが発表されました。それらの検討成果や社会的な要請なども含めて、医療用医薬品として第一世代も脈々と役割を果たしているというのが現状です。

藤野 「パップ剤は本当に効くのだろうか？」ということに関しては、日本臨床整形外科医学会でも全国約900施設でオープンスタディーを実施しました。患者さんに対するアンケート調査ですから、科学的エビデンスの高いものではありませんが、打撲や捻挫、骨折痛といった外傷性疾患での有用度が特に高いなど、有用性が認められています。

現在、医薬品の評価に関しては、エビデンスが強く求められていますが、伝統的に培われてきた医薬品のエビデンスを証明することはとても難しいですね。有効成分が多種類で、その同定も十分でないことを除いても、伝統薬の場合ではプラセボ効果も大きいと考えられ、科学的な証明は容易ではありません。

その点で、お願いしたいことは、外用剤のエビデンス確立に向けては、いわゆる本来の科学的な証明と同時に、患者サイドからのエビデンス、つまり有用性についてのフィールドワーク的な証明も合わせて行ってほしいということです。その両方をドッキングしていくことが一番いいのではないのでしょうか。学術的な側面だけではエビデンスとして十分でないと考えています。

第一世代とエビデンス

藤野 第一世代のパップ剤の作用メカニズムについてはいかがですか。例えば、有効成分の一つであるサリチル酸誘導体が皮膚を透過するといったデータはあるのですか。また、それによって薬理作用が発揮されていることが証明されているのでしょうか。

菅原 健康成人を対象にサリチル酸誘導体などのくらい浸透するかを調べてもいます。そうした成績によると、投与量の6～7%から、多いものでは50%程度浸透していることが確認されています(図1)。ただ、NSAIDs 貼付剤で行ったように、放射性同位元素で標識して調べるということはしていません。

藤野 私の研究テーマが末梢神経だったので、そこからヒントを得た全くの推測ですが、第二世代が関節液まで到達して薬理作用を発揮するのに対して、第一世代の有効成分はそれほど深部まで到達していないのかもしれませんが。それでは、なぜ痛みを軽減させるのかということですが、サリチル酸誘導体のような成分は、関節周辺組織などに存在する感覚受容器(メカノレセプター)といったものに作用して痛みを軽減させているのではないかと考えられませんか。

菅原 そうした作用機序も考えられますね。

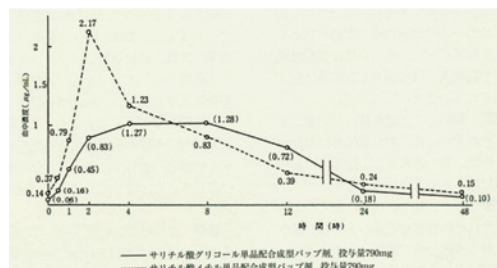


図1. サリチル酸誘導体単品配合による成型パップ剤の血中濃度曲線

皮膚感覚受容器を刺激して皮膚表面に刺激や軽度の炎症を誘導することによって、筋肉や関節などの疼痛を緩解させる作用もあると思います。

藤野 患者さんによっては、「私は冷やした方が効く」とか、「温めた方がいい」などといったことがあり、NHKの「ためしてガッテン」でも話題になりましたが、その点についてはいかがですか。

菅原 NHKがそのどちらが効果的かを番組上で検証したいと言ってきたので、私は「有意差が出るはずがない」と論じたんです。なぜなら、医療関係者なら皆さん知っておられることですが、痛みを科学的に評価する方法は確立されていないのです。確かな痛みの評価をせずに調べたのでは、冷たいのが好きか、温かいのが好きかぐらいの評価しか出ません。ですから、「無意味だ」と言ったのですけれど、実験が行われました。

科学的エビデンスに基づいてということでは、痛みの評価法を確立する必要がありますね。ただ、世界的にいろいろな痛みの評価法が検討されていますけれど、依然として確かな評価法がないというのが実際のところですね。

藤野 サリチル酸誘導体が「冷感」を感じさせる有効成分の一つだとされていますが、「温感」を感じさせる成分はカプサイシンですか。

菅原 そうです。カプサイシンに関しては、組織に浸透していることの確かな証明が報告されていますので、今後どのような薬理作用を発揮して、効果を発現するのかが分かってくるのではと思います。

藤野 そうしますと、効果の発現が「温感」「冷感」で違う可能性もあるわけですね。

菅原 本当はそうなのだろうと思います。NHKの検証では同じ比率になりましたが、

痛みの評価ができ、個人の感受性などが分かれば、それぞれに適したパップ剤が選択されるようになるかもしれません。

肩こりと痛みの評価方法

藤野 肩こりは慢性の最たるものですが、整形外科で多く遭遇する慢性腰痛を診察していると、非常に精神的要素が強いということを感じています。だからこそ、痛みは定量化できないんですね。そうした場合の臨床評価では、患者さんが「治った」と感じる事が一番重要で、なぜ痛みが緩和したのかといった科学的証明は、後付けになってくる場合も多いです。そうした実情は確かにあると私も思います。

ただ、痛みの緩和といっても、例えば捻挫の急性期では氷で冷やすだけでも効果があります。だから「氷には有効性がある」かといえば、それは一種の麻酔ですね。

菅原 ええ、痛みを止めているだけですから。

藤野 その意味では、何日か経過した後に、パップ剤で治療した群と、氷だけで冷やした群に分けて、浮腫の状態などの炎症所見を比較した成績が必要になります。

また、精神的要素の非常に強い慢性肩こりや慢性腰痛などについても、同様に第一世代と第二世代を比較した成績が必要に思いますが、現状はどうなのでしょう。例えば、疾病によって使い分けられることができるのでしょうか。

菅原 第二世代として取得している適応から考えますと、疾病によって使い分けるとするのは難しいように思います。実際、第一世代に関しては疾患名としての効能効果はありません。効能として記載されているのは筋肉痛などの症状名です。それに対して、第二世代

は変形性関節症や腱鞘炎、腱周囲炎などの適応症が記載されています。

藤野 類似した効能を持っていますから、それぞれに臨床的な意味を持たせて第一世代、第二世代として位置づけるのには無理があるように思います。

菅原 ただ、薬というのは個人によって、それぞれ効き方が違いますね。確かに、第一世代と第二世代、あるいは第二世代間での有効性の違いについて、エビデンスを確立することも重要ですが、テーラーメイド的な使い分けも大切な部分だと思います。その意味では、同じような薬効でも何種類かあってもいいと思います。ですから、実際の臨床では、科学的ではありませんが、例えば1ヵ月貼って効果がなければ、別の貼付剤に変更するといった使い方でいいのかなとも思っています。

藤野 なぜ辛口な言い方をしたかといいますと、私たち整形外科医にとって第一世代も大事な薬剤だからです。十分なエビデンスがないために、保険適用が認められないということでは困るわけです。患者さんの評価が重要なポイントになる第一世代のエビデンスを得たいというのであれば、先ほどお話ししましたように、運動療法による大腿四頭筋強化を評価する RCT のプロトコールができましたので、それを応用すればと思います。患者サイドの評価として、ADL、QOL をどのくらい改善できたかを評価するルールはできましたので、ぜひ検討してみたらと思います。

第二世代貼付剤の誕生までの経緯

藤野 第一世代から第二世代貼付剤へと発展してきたわけですが、その経緯についてご紹介していただけますか。

菅原 より効果がある貼付剤が求められまし

た。そこで NSAIDs の経皮吸収型製剤開発が進められました。それが貼付剤開発にとっての歴史の1ページであったと言えます。日本の製薬会社でインドメタシンを溶解することに成功し、ゲル状の製剤を開発したことが、その大きな契機でした。

日本において経皮吸収型のゲル製剤インドメタシンが認可され、それに続いてケトプロフェンも同様の臨床試験を実施し認可されました。さらに、日本固有の貼付剤形であるパップ剤型を利用して NSAIDs を含有する貼付剤の開発が進められました。DDS の概念を取り入れた第二世代の貼付剤で、インドメタシン・ケトプロフェン・フルルビプロフェンが製剤化されました。開発当初はゲル製剤に比較してデータも少なく、私が初めて貼付剤における組織内薬物濃度を経口剤と比較し、十分に浸透することを確認いたしました。海外でも発表し、同様の試験が行われました。

藤野 ところで、皮膚を介しての薬物送達ということでは、DDS という概念とは別に、TTS (Transdermal Therapeutic System) という考え方がありますが、DDS とそれはどう違うのですか。

菅原 経皮吸収局所作用型製剤は皮膚を介して病巣局所の濃度を高めようという開発指針に基づいて処方検討されています。薬物血中濃度が高ければ、副作用の発現も危惧されますから、むしろ血中への移行は最小限に止めたいというのが狙いです。その一方、全身作用型の TTS は皮膚を薬物吸収の場とし、薬物が血液中に入って効果を発揮するというものです。

藤野 要するに、全身作用型の TTS は「血中濃度ありき」で、皮膚は投与ルートの一つということですね。その点では、同じ皮膚吸収といっても、目指すところが全く違うという

ことが良く分かりました。

皮膚組織内移行

藤野 病巣局所に薬物を浸透させようということでは、やはりそのメカニズムが問題になるかと思いますが、薬物はどのように皮膚組織内に移行するのでしょうか。

菅原 貼付された薬物は、まず毛嚢、汗腺、皮脂腺などによって透過、拡散されます。そして、角質層のレンガ状に積まれた細胞間を通過し、角質実質中に拡散し、次の深部の表皮層に拡散され、さらに真皮中にある血管にも移行します(図2)。

藤野 血管にも移行するわけですね。

菅原 ええ、血管にもある程度移行するのですが、血管に移行するまでの段階で作用発現しており、血管への移行はどちらかという

排泄系だろうと考えています。

藤野 膝の組織、さらに滑液への浸透は、細胞間隙を通過して浸透するのでしょうか、それとも皮膚の脂肪細胞や真皮細胞などにも浸透しながら、到達するのでしょうか。

菅原 NSAIDsなどを放射性同位元素で標識して、組織切片を調べた動物実験では、薬物は細胞間隙を通過すると同時に、細胞内にも浸透していることが認められています。ですから、両方の経路を通過していると思います。

藤野 コラーゲン組織にはどのように浸透するのですか。

菅原 滑膜中への浸透が認められていますから、コラーゲン組織も浸透してしまうのではないかと思います。皮膚というのは能動的な吸収能はなく、あくまでも受動拡散として処理されますので、いろいろな組織に浸透するのだらうと思います。

藤野 一般には、皮膚は外部からの有害物質の侵入を阻止する防御組織と理解されています。ですから、貼付すればどのような薬物でも浸透するわけではないと思いますが、NSAIDsの貼付剤の場合、皮膚のバリア機能を弱めて浸透するメカニズムは、基剤に由来するものですか、それとも実薬自体にあるのでしょうか。

菅原 実薬の浸透性に関しては、粉末にする場合と、アルコールなどで溶解して製剤化する方法がとられていますが、NSAIDs貼付剤のこれまでの検討では、溶解型の方が浸透能が高いことが知られています。また、皮膚のバリア機能に関しては角質層がポイントで、そのバリア機能を低下させる補助的な役目として(角質の膨潤化)、溶解剤や経皮吸収促進剤が用いられています。

藤野 NSAIDsだけでも皮膚組織を透過するものですか。

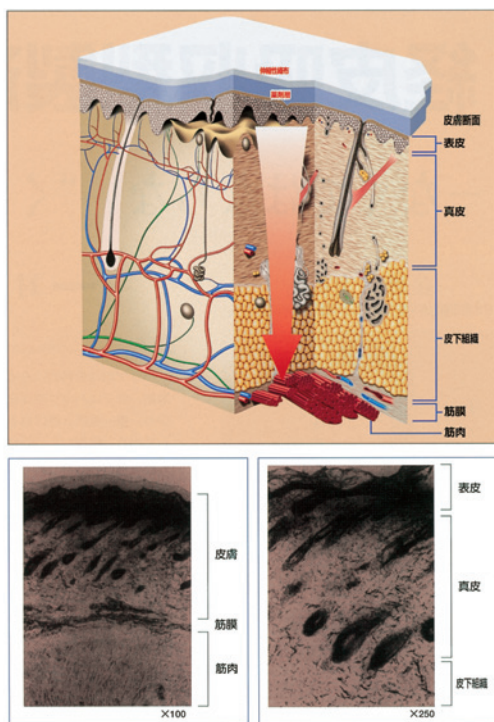


図2.

菅原 もちろん、基剤の経皮吸収促進効果の方が大きいですが、NSAIDsの粉末だけでも、血中への移行が認められています。

藤野 そうしますと、NSAIDsの種類によって、それほど浸透力は変わらないと考えてよろしいですか。

菅原 各社の製品によって吸収性は多少違いますが、大幅には違っておりません。

藤野 実薬であるNSAIDsに吸収性の差がそれほどなく、用いる基剤によって吸収性が向上するという点では、皮膚を投与経路としたいろいろな薬剤の可能性が考えられますね。

菅原 私たちは局所作用型の経皮吸収型製剤が狙いですが、全身作用型の経皮吸収型薬剤の可能性は幅広いです。

藤野 病巣局所に浸透した第二世代の貼付剤は、NSAIDsの作用によって、プロスタグランジンの産生を抑制し、抗炎症作用を発揮すると考えてよろしいですね。

そうした病巣局所への到達性が一番大きな問題で、私は以前、抗生物質の臨床試験で火傷を対象に検討したことがあります。ところが、火傷は皮膚組織が壊死を起こしているから、いくら血中濃度を高めても、効かせたい部位には全く薬物が到達しないという結果でした。そのため、「火傷に抗生剤の静注は無意味である」という論文を書いたことがあります。

変形性膝関節症にしても、関節表面は壊死と言うより、アポトーシス（枯死）を起こして細胞が消滅しているとも考えられます。ですから、薬物血中濃度をいくら高めたところで、本当に効果があるのだろうかという疑問に思うことがあります。むしろ、経皮吸収型製剤の方が実際には効果的なのではと感ずるのですが、そうした考えはできないでしょうか。

菅原 皮膚から薬物が浸透して、病巣組織に到達するという点では、整形外科的疾患などの場合、基本的には優れた薬効を持つ薬剤を病巣部位に貼付するのが一番いいのではないのでしょうか。

藤野 血中への薬物移行も少ないということで、副作用も軽減されるというメリットもありますね。いずれにしても、菅原先生がおっしゃったように、局所作用型製剤の「血中濃度と薬効はパラレルではない」という点は重要です。私も日常臨床を通して、経皮吸収型製剤が奏効する例が多いことを実感していますが、その理由が分かってくるような気がします。

そうしたことから考えますと、薬物血中濃度と薬効との相関を調べた成績は多数ありますが、例えば関節液中薬物濃度がどのくらい上がると効果が得られるといった報告はあるのですか。

菅原 関節液内の薬物濃度を測定した成績はあります。

藤野 そうした病巣組織での効果を評価して欲しいものですね。

組織内薬物濃度

藤野 現在のところ、薬物の有効性は血中濃度に依存しているというのが一般的な捉え方ですが、その点での問題はなかったのですか。

菅原 第二世代貼付剤の開発当初、薬効成分が皮膚吸収を介して効果を発現しているという証明ができないかといういろいろ考えました。その結果、変形性膝関節症で両膝関節に関節液が溜まっている患者さんを対象として、片側にインドメタシゲル製剤5gを単回塗布し、両膝関節液と血漿中インドメタシン濃度を15分程度の間隔で経時的に測定することに

しました。

藤野 その結果はいかがでしたか。

菅原 インドメタシンが検出されたのは、まず塗布した側の膝関節液で、4時間後に最高値に達することが分かりました。また、塗布後8時間で血漿中濃度も最高値に達し、関節液中濃度も血漿中濃度も最高値は（5 ng/mL）でした。それに対して、塗布しなかった側の膝関節液中にはインドメタシンは検出されていません（図3）。

この成績は、インドメタシンは最初から血液を介して滑膜中に移行したものでなく、まず経皮吸収によって塗布した側の滑液中に浸透し、その後毛細血管を経て、血液中に徐々に移行することを示唆しています。病巣近くに塗布すれば、病巣部に有効量が浸透することが分かった最初の臨床試験です。

藤野 臨床試験成績は海外でも受け入れられたのでしょうか。

菅原 インドメタシンゲル製剤が日本で開発され、アメリカの製薬会社に持ち込んだとき、藤野先生がご指摘されたように、「薬は有効血中濃度が得られなければ効かないはず」と指摘されたとのことでした。

基礎実験としては、動物の皮膚に塗布すると、皮膚や滑膜などに薬物が浸透することが証明されていましたが、ヒトでも同様であるという証明はありませんでした。

そこで、それを証明するために、整形外科

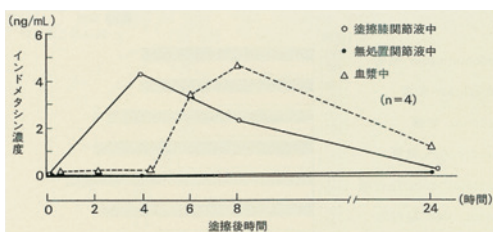


図3. インドメタシン軟膏塗擦後のヒトにおける関節液・血漿中インドメタシン濃度

の疾患で膝の手術が予定されている患者を対象に、手術の4時間前にNSAIDs貼付剤を手術部位に貼付し、手術時に皮膚、皮下脂肪、筋肉、関節包、滑膜、関節液など採取可能な組織を調べました。その結果、各組織内薬物濃度は血中薬物濃度よりも高値を示し、皮膚を介して薬物が浸透しプロスタグランジンの成合性を抑制するに十分な量が吸収されていることが証明できました（図4）。

藤野 それは非常に大切なポイントですね。アポトーシスを起こしている病巣に対しては、薬物血中濃度での評価は意味がないと思いますので、各組織内薬物濃度と有効性の相関が得られたら大きなエビデンスになります。特に、関節液内薬物濃度との相関を何とか調べられないものかと思うのですが。

菅原 本当に残念ですが、物理的に難しいのです。というのも、薬物効果が得られると、関節液が消失してしまうのです。そのため、相関性を立証できません。

藤野 放射性同位元素で薬物を標識して、関節液中濃度を追跡するといった方法などを駆使し、検討して欲しいですね。しかしそれができないからといって、薬物血中濃度だけで有効性を評価されたのでは不公平のように思います。

菅原 行政当局では依然として、「薬物血中濃

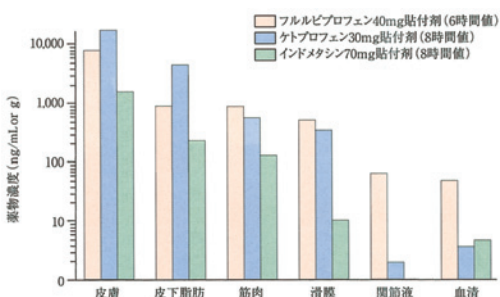


図4. 非ステロイド性貼付剤貼付後の組織内薬物濃度

度と臨床効果との相関関係データ」の有無を確認するケースがあるようです。特に貼付剤の場合は、「効果的であったケースは高い薬物血中濃度が得られたから」ということで証明できないかと考えているようです。そのため、先般、厚労省に赴いて反対意見を申し上げてきました。しかし、「血中濃度ありき」の思想は根強いようです。

藤野 そうしますと、臨床試験をするにしても、どう厚労省を納得させるかは難しいですね。NSAIDs 貼付剤の場合、比較対照薬になるのは、科学的エビデンスの確立されているNSAIDs 経口剤になるわけで、薬物血中濃度が一番の指標になるのしょうから、早くそこから脱却する薬剤なり、方法なりを確立する必要がありますね。

菅原 NSAIDs 経口剤との比較については、NSAIDs を用いた二重盲検試験の成績があります。X線所見から変形性膝関節症と診断された症例のうち、明らかに疼痛症状、炎症症状を有し、試験への参加について承諾の得られた患者さんを対象に臨床試験が行われました。その結果では、129例（貼付剤群63例、経口剤群66例）の最終全般改善度に有意差はなく、貼付剤は経口剤と同等の効果が得られることが認められました。また、副作用は貼付剤群で低率であり、しかも経口剤で認められる消化管障害など全身性の副作用は認められず、明らかに安全性が高いことが確認されました（表1）。

この臨床試験では、薬物血中濃度なども調べられていますが、経口剤に比べて薬物血中濃度が低いにもかかわらず、同等の臨床効果が得られています。ですから、日本で発展してきた貼付剤が、今後海外にさらに進出するうえでも、そうしたエビデンスづくりが必要ですね。

海外での開発状況

藤野 貼付剤の海外進出はどのような状況になっていますか。

菅原 イギリスの臨床医に、NSAIDs の貼付剤を紹介しましたら、興味を持たれて、私が実施したプロトコルでフルルビプロフェンの貼付剤について臨床試験をしてくださいました。その結果、イギリスでも日本と同様の組織内薬物濃度の成績が得られています。現在イタリアやブラジル、ポルトガル、南アフリカ、パキスタンなどにも輸出されています。

藤野 海外では膝関節リウマチでも検討されており、評価も得られているようですね。

菅原 そうなんです。ただ、タイガーバームのようなブームにはなっていません。なぜそんなに人気があるのかと、実はタイガーバームの有効成分を調べてみました。分かったことは、第一世代の有効成分だったということです。その点では、第二世代の方が人気が出てしかるべきではないかと思いました。

実際、第二世代の承認申請に当たって、基

表1. 最終全般改善度

薬 剤	改 善 度							計	U-test	改善率(%)			χ ² -test		
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化			≥著明改善	≥中等改善	≥軽度改善	≥著明改善	≥中等改善	≥軽度改善
貼布剤	18	19	18	7	0	1	0	63	NS	28.6	58.7	87.3	NS	NS	NS
経口剤	13	28	19	5	1	0	0	66	(Z=0.18)	19.7	62.1	90.9	(χ ² =0.95)	(χ ² =0.05)	(χ ² =0.14)

剤だけを含む製剤をコントロールとして比較試験を行った結果では、コントロールが34.3%の有効率であったのに対し、インドメタシン含有の貼付剤では50.7%と有意差をもって有効性が確認されています。ケトプロフェンやフルルビプロフェン含有貼付剤についても同様の効果が得られています（図5）。

藤野 用いられた基剤は同一ですか。

菅原 いえ、それぞれ特徴があります。

藤野 基剤は第一世代のそれと似ていますか。

菅原 第一世代と比べて薬効があるような成分はあまり含まれていません。強いて言えばメントールとハッカ油ぐらいです。匂いを同じにしなければいけないという理由で、被験薬と同様にしています。

藤野 貼付剤の場合では、やはりかなりプラセボ効果があるものですね。

菅原 有意差がなければ承認が得られないということです。

藤野 海外進出ということでは、現在のところインドメタシンの貼付剤だけですか。

菅原 フルルビプロフェンの貼付剤も輸出されていますし、ジクロフェナク Na 貼付剤は海外で開発され既に臨床の場で使用されています。貼付型の製剤に関しては、欧米ではまだ認知度が低いですが、以前と比べたら貼付

剤に対する認識も変わってきていますので、ケトプロフェンは本年イタリアで発売予定とのようです。

今後、日本のメーカーの活動いかによっては広がっていく可能性は大いにあると思います。

藤野 着実に世界で使われるだろうということですね。

副作用について

藤野 副作用も避けては通れない問題ですが、貼付剤の副作用についてはいかがですか。

菅原 副作用としては、貼付して皮膚を覆いますので、貼付局所の副作用が5%程度みられます。また、全身的な副作用も全くないということではありません。でも、NSAIDsの経口剤に比べたらとても少ないです（表2）。

藤野 私も1例だけ、NSAIDsの貼付剤だったと思いますが、喘息を誘発したケースがありました。当然、血中にも移行しますから全身的な副作用があっても不思議ではないですけれど、発現頻度としては微々たるものですね。

菅原 臨床試験中に全身的な副作用が発現したケースはありませんでしたが、使用が広がるに従って、厚労省への全身的副作用報告も多少あるとのことでした。

藤野 副作用は基剤によるものですか、それとも実薬に由来するものですか。

菅原 実薬による副作用がほとんどです。基剤に由来する副作用もありますが、その場合は皮膚の発赤やひりひり感といったものです。

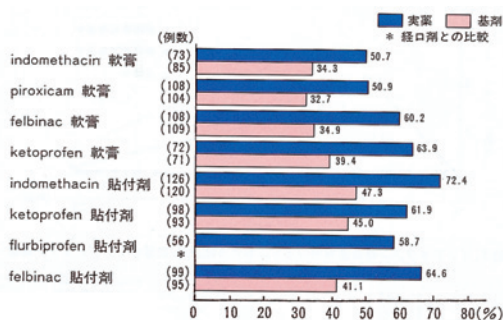


図5. 変形性膝関節症における基剤を対照薬とした比較試験成績（中等度改善以上）

表2. 経皮吸収型局所作用型非ステロイド抗炎症剤の副作用

薬剤名	インドメタシン貼付剤	ケトプロフェン貼付剤	フルルビプロフェン貼付剤	フェルビナク貼付剤	
調査総数	1,122例	1,378例	1,241例	966例	
副作用発現数発現率	63例 5.6%	49例 3.6%	40例 3.2%	27例 2.8%	
副作用 症状	痒痒	38件 3.4%	16件 1.2%	4件 0.3%	15件 1.6%
	発赤	47件 3.7%	38件 2.8%	4件 0.3%	14件 1.4%
	発疹	11件 1.0%		16件 1.3%	5件 0.5%
	熱感	0件 0%	6件 0.4%	1件 0.1%	1件 0.1%
	浮腫	3件 0.3%		12件 1.0%	0件 0%
	乾燥感	0件 0%		0件 0%	0件 0%
	ヒリヒリ感	4件 0.4%		2件 0.2%	2件 0.2%
	接触性皮膚炎	0件 0%		1件 0.1%	0件 0%
	色素沈着	0件 0%	0件 0%	0件 0%	0件 0%
	水疱	0件 0%	0件 0%	0件 0%	0件 0%
	その他の皮膚炎	— —	— —	— —	— —

貼付剤の可能性

藤野 それでは最後に、これからの展望についておうかがいしたいのですが、もし第三世代の貼付剤が登場するとすれば、菅原先生はどのような貼付剤を思い描かれますか。

菅原 本当の意味での第三世代貼付剤と言ったら、藤野先生が先ほどおっしゃったように、痛みだけに作用するような、あるいは科学的な進歩を踏まえてということになりますけれど、根治につながる貼付剤が誕生したらと思います。

藤野 本当にそうあればと思いますね。しかし、一般的には NSAIDs 貼付剤もまだ補助薬

というような感覚しかないのが現実ではないでしょうか。その意味では、副作用を引き起こすことなく、標的とする局所に直接薬物を到達させる貼付剤を開発すべきですね。

また、今後の課題としては、患者さんの貼付剤に対する認識も高まってきていますので、それをより確かなものにするためにも、エビデンスの確立、特に患者サイドに立った貼付剤の評価ということも重要なテーマだと思います。

本日は、貴重なお話をいただき、大変勉強になりました。これで対談を終わらせていただきます。