

テストステロン軟膏の塗布部位別血中濃度の検討

横浜元町女性医療クリニック LUNA

関口由紀, 畔越陽子, 金城真実, 前田佳子, 河路かおる, 小野塚千絵

国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

岩本晃明

長野赤十字病院泌尿器科

天野俊康

日本大学グローバルビジネス研究科

坂田壽衛

横浜市立大学大学院医学部泌尿器病態学講座

窪田吉信

要 旨

男性更年期障害および LOH 症候群に対する臨床的有効性が報告されているテストステロン軟膏 (グローミン®) の健康成人における塗布部位別血中濃度の検討を行った。その結果, テストステロンの吸収は髭剃り直後の顎下, 陰囊, および顎下で良好で, デコルテ, 腋窩, 前腕部, 大腿部および下腹部では低かった。

顎下部塗布での吸収は, これまでに臨床的有用性が確認されている陰囊塗布時と大差がなかったことから, 顎下部に 10-11 日の連続塗布を行ったところ, 生理学的範囲内で, 臨床効果が期待できる血中濃度の上昇が認められた。また, LH および FSH に及ぼす影響も極小で, 内分泌学的影響は少なかった。今後, 同軟膏の顎下部位塗布での LOH 症候群に対する臨床的検討が望まれる。

Key words : テストステロン軟膏, 薬物動態, 血中濃度, 塗布部位

緒 言

近年, 人口の高齢化に伴い, 加齢によるアンドロゲンの低下に伴う諸症状が, 加齢男性性腺機能低下症候群 (Late Onset Hypogonadism; LOH 症候群) として注目されるようになった。この LOH 症候群に対してはアンドロゲン補充療法 (ART) が効果的であり, 本邦の「加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引きに」においても, ART の基準が定められている。

ART に用いる薬剤としては, 欧米では多様な薬剤, 剤型が用意されている。しかし, 本邦では,

使用可能な薬剤としては, 注射剤としてエナント酸テストステロンおよびプロピオン酸テストステロン, 経口剤としてメチルテストステロン, および経皮剤としてテストステロン軟膏 (グローミン® [以下 GL], 大東製薬工業(株)) の 3 種類のみである。

このうち安定した生理学的範囲内の血中濃度, 高い安全性および投与の簡便性から経皮剤には利点が多い。GL は一般用医薬品ではあるが, 男性更年期障害あるいは LOH 症候群に対する臨床試験が行われ, 陰囊あるいは下腹部塗布にて有効性が報告されている¹⁻³⁾。GL の血中動態に関しては, 1 日 2 回, 各 0.3g の陰囊塗布により遊離テストステロンが 1 時間後をピークに生理学的範囲内で有意に上昇する事が報告されている⁴⁾。

しかし、塗布部位による薬物動態の差異については検討されていない。そこで、昨今の患者ニーズの多様化に配慮し、陰囊以外への塗布が可能か、GLの単回塗布時の塗布部位別の血中濃度を検討し、さらに同試験において吸収が良好であった顎下部位に連続塗布した時の血中濃度についても検討したので報告する。

対象および方法

対象は本研究の趣旨に同意し、同意書を取得した健康成人男性のボランティア5名、平均年齢は46.8±10.6歳(33~63歳)であった。

検討に用いたGLは、テストステロンを1%含有するクリーム剤である。

単回塗布時の部位別検討の塗布部位は大腿部、腋窩、前腕部の各片側、顎下、髭剃り(使い捨て剃刀を使用)直後の顎下、陰囊、デコルテ(顎下、首筋から胸部)および下腹部とした。塗布前の採血を行った後、同部に正確に秤量したGL 0.6gを14:30から15:00の間に塗布し、塗布後1, 2および3時間後に採血を行った。なお、吸収の良好であった顎下については、追加試験として0.3g塗布にても同様の検討を行った。

顎下部連続塗布試験はGL 0.3gを1日2回(朝夕)または0.6gを1日1回(朝)、10日または11日間連続塗布を行った。塗布開始1日目および最終日の10:00から11:00に塗布前の採血を行

い、採血後直ちに塗布を行い、1, 2, 3, 4および6時間後に採血を行った。

単回塗布試験では総テストステロン(TT)および遊離テストステロン(FT)を、連続塗布試験ではこれにLHおよびFSHを加えて測定を行った。

FTおよびTTの測定はRIA・チューブ固相法で、DPC(Diagnostic Products Corporation)・トータルおよびフリーテストステロンキット(Siemens Healthcare Diagnostics製)にて行った。LHおよびFSHの測定はCLIA法で、アーキテクト・LHおよびFSHの各キット(Abbott Laboratories製)にて行った。

結果

(1) 単回塗布部位検討試験

TTおよびFTともに血中濃度の上昇度は、髭剃り直後の顎下、陰囊および顎下で大きく、この3部位に比してデコルテ、腋窩、前腕部、大腿部および下腹部では小さかった(表1, 2および図1)。すなわち、髭剃り直後の顎下、陰囊および顎下では、TTとFTでは若干の相違はあるが塗布1および2時間後に有意な上昇が認められた。特に髭剃り直後の顎下塗布時の上昇が大きく、最高上昇度はTTで約400ng/dlであったのに対し、陰囊および顎下(0.6g)ともに約300ng/dlであった。デコルテ、腋窩および前腕部でも有意な上昇が認められたが、その程度は前3部位に比すると小さく、

表1. テストステロン軟膏塗布後の塗布部位別総テストステロンの血中濃度

塗布部位	n	総テストステロン(ng/dL, mean±SD)			
		塗布前	1時間後	2時間後	3時間後
髭剃り直後顎下(0.6g)	5	349.8 ± 144.6	758.8 ± 354.7 *	722.8 ± 305.4 *	547.2 ± 237.4 *
陰囊(0.6g)	5	409.4 ± 143.1	711.4 ± 392.2	710.6 ± 290.8 *	650.2 ± 270.2
顎下部(0.6g)	5	423.6 ± 135.6	670.6 ± 280.4	727.2 ± 218.7 *	648.4 ± 272.7
顎下部(0.3g)	5	404.6 ± 179.6	518.2 ± 163.2	574.8 ± 167.9 **	476.0 ± 228.9
デコルテ(0.6g)	3	507.3 ± 47.8	593.7 ± 36.2 *	600.3 ± 85.5	556.7 ± 78.1
腋窩(0.6g)	5	434.2 ± 159.2	461.4 ± 154.9	521.4 ± 151.9 **	566.2 ± 207.6 *
前腕部(0.6g)	4	445.8 ± 118.3	446.8 ± 112.6	535.0 ± 61.2	550.8 ± 144.7 *
大腿部(0.6g)	5	375.6 ± 93.3	419.4 ± 129.5	434.6 ± 150.0	517.0 ± 178.4
下腹部(0.6g)	5	391.0 ± 211.0	468.4 ± 272.0	455.8 ± 224.3	444.6 ± 233.3

対塗布前 paired t-test, *:p<0.05, **:p<0.01

最高上昇度はTTで約100-130 ng/dl, また吸収のピークは2-3時間後と、陰囊および顎下に比して遅かった。大腿部および下腹部では、時間経過とともに血中濃度の上昇は認められるが、いずれの時間においても有意ではなかった。

(2) 顎下部連続塗布試験

塗布1日目の血中濃度は0.3gおよび0.6g塗布共にTTおよびFTは1時間後より上昇し、2時

間後にピークを形成し、そのTTの上昇度は0.3g塗布で約120ng/dl, 0.6g塗布で約230ng/dlであった(図2)。なお、0.6g塗布での上昇は1時間後より有意(p<0.05)であったが、0.3g塗布ではいずれの時間においても有意ではなかった。塗布3時間以降徐々に低下し、0.3g塗布では4時間後に塗布前値に復したが、0.6g塗布では6時間後も塗布前値より高い値を維持していた。

連続塗布後の血中濃度の推移は塗布1日目とは

表2. テストステロン軟膏塗布後の塗布部位別遊離テストステロンの血中濃度

塗布部位	n	遊離テストステロン(pg/ml, mean±SD)			
		前	1時間	2時間	3時間
髭剃り直後顎下(0.6g)	5	10.6 ± 2.2	24.5 ± 13.3	22.5 ± 10.2 *	17.8 ± 7.2
陰囊(0.6g)	5	8.6 ± 1.6	16.0 ± 3.7 *	16.2 ± 4.2 *	15.3 ± 5.9
顎下部(0.6g)	5	7.9 ± 1.6	14.0 ± 5.7 *	15.9 ± 7.4	14.5 ± 5.7 *
顎下部(0.3g)	5	8.1 ± 1.9	12.2 ± 2.8 *	13.6 ± 2.7 **	10.6 ± 2.5
デコルテ(0.6g)	3	12.0 ± 4.5	15.4 ± 5.4	15.6 ± 5.4	15.1 ± 4.6
腋か(0.6g)	5	9.6 ± 2.1	10.0 ± 2.1	12.2 ± 3.1 **	13.5 ± 3.9 *
前腕部(0.6g)	4	8.0 ± 2.0	9.1 ± 3.0	10.1 ± 2.1 *	11.5 ± 1.5 **
大腿部(0.6g)	5	8.1 ± 1.2	9.5 ± 2.5	10.2 ± 3.0	11.2 ± 2.8
下腹部(0.6g)	5	9.3 ± 2.4	10.3 ± 2.7	9.2 ± 3.0	10.7 ± 1.3

対塗布前 paired t-test, *:p<0.05, **:p<0.01

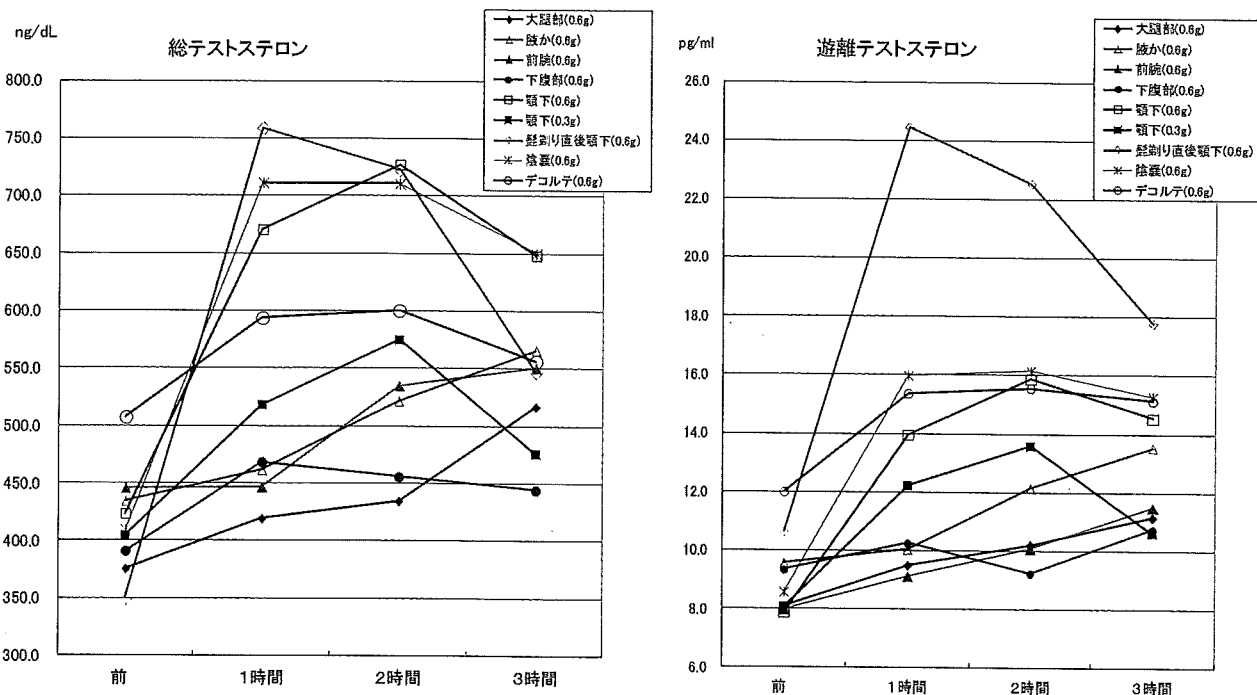


図1. テストステロン軟膏塗布後の塗布部位別総および遊離テストステロンの血中濃度の推移

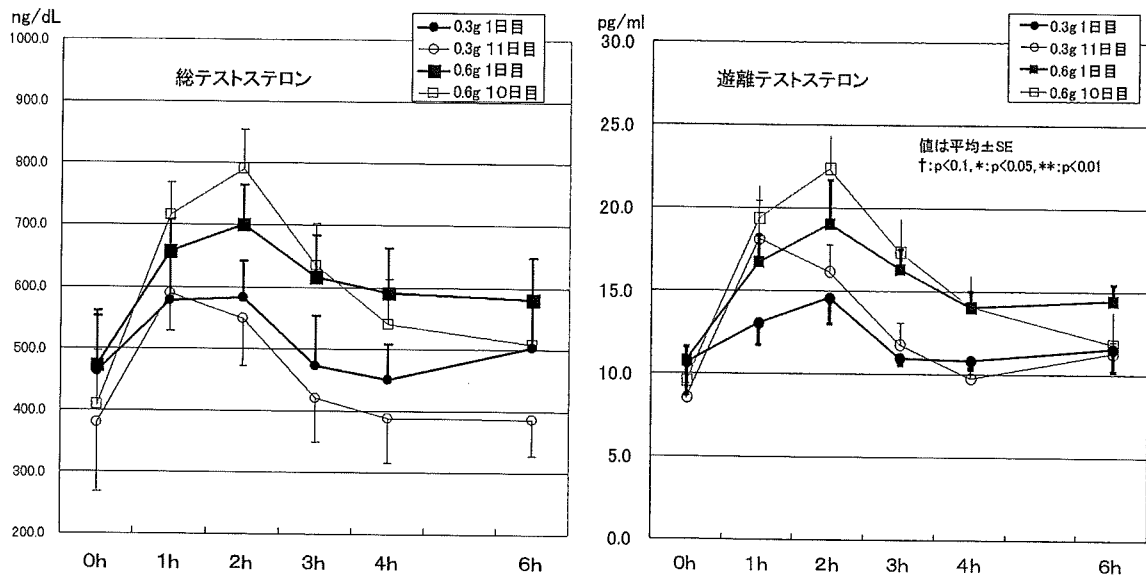


図2. 連続塗布時の総および遊離テストステロンの血中濃度の推移

ば同様であるが、0.3g おおび 0.6g 塗布時ともに TT および FT の上昇は1時間後には有意 ($p < 0.05$) ないし有意傾向 ($p < 0.1$) を示した。血中濃度のピークは 0.3g 塗布では1時間後、0.6g 塗布では2時間後であった。ピーク時の上昇度は 0.3g 塗布で約 230 ng/dl、0.6g 塗布で約 380 ng/dl と有意ではないがいずれも1日目より高かった。また、塗布前と塗布後の値の差異 (塗布後 - 塗布前) は、有意ではないが6時間後を除く全ての測定時点で、0.3g および 0.6g 群、TT および FT とともに連続塗布後の上昇度が大きかった。

連続塗布最終日の塗布直前の TT および FT は 0.3g および 0.6g 塗布とともに1日目より有意ではないが低い値を示した。

(3) LH および FSH の変化

GL 塗布後の LH および FSH の推移には 0.3g および 0.6g 塗布、ならびに1日目および連続塗布後いずれも塗布前に比して有意な変化は認められなかった (図3)。一方1日目と連続塗布後を比較すると、殆どの測定時点で、LH および FSH とともに1日目より連続塗布後に低い値を示した。しかしながら、有意な差異が認められたのは 0.6g 塗布の1時間後の LH 値のみであった。

考 察

GL は一般用医薬品であるが、本邦においては医療用の経皮テストステロン製剤が存在しないことから、男性更年期障害、LOH 症候群に対する臨床的検討がなされてきた。その結果、臨床の有効性が確認されたことから本邦の「加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」に使用可能な男性ホルモン剤として記載されている。

GL の最初の臨床試験は陰嚢部塗布にて行われ、同部での薬物動態の検討も行われている。陰嚢部は確かに吸収は良好であるが患者の利便性および受容性の面で他の塗布部位も考慮すべきであると考へた。GL の承認上の用法・用量は「適量を局所に塗擦する」であり塗布部位の具体的規定はない。そこで、吸収が良好で使用者の利便性、受容性の高い塗布部位を探索すべく塗布部位検討試験を行った。

その結果、塗布部位別の吸収は、髭剃り直後の顎下、陰嚢、および顎下が良好で、それに比してデコルテ、腋窩、前腕部、大腿部および下腹部では低かった。この中で顎下は陰嚢に近い吸収を示した。これは Feldmann & Maibach⁵⁾ の報告とほぼ一致するものである。彼等は ^{14}C -ヒドロコチゾンをアセトンに溶解し、0.1ml を各種皮

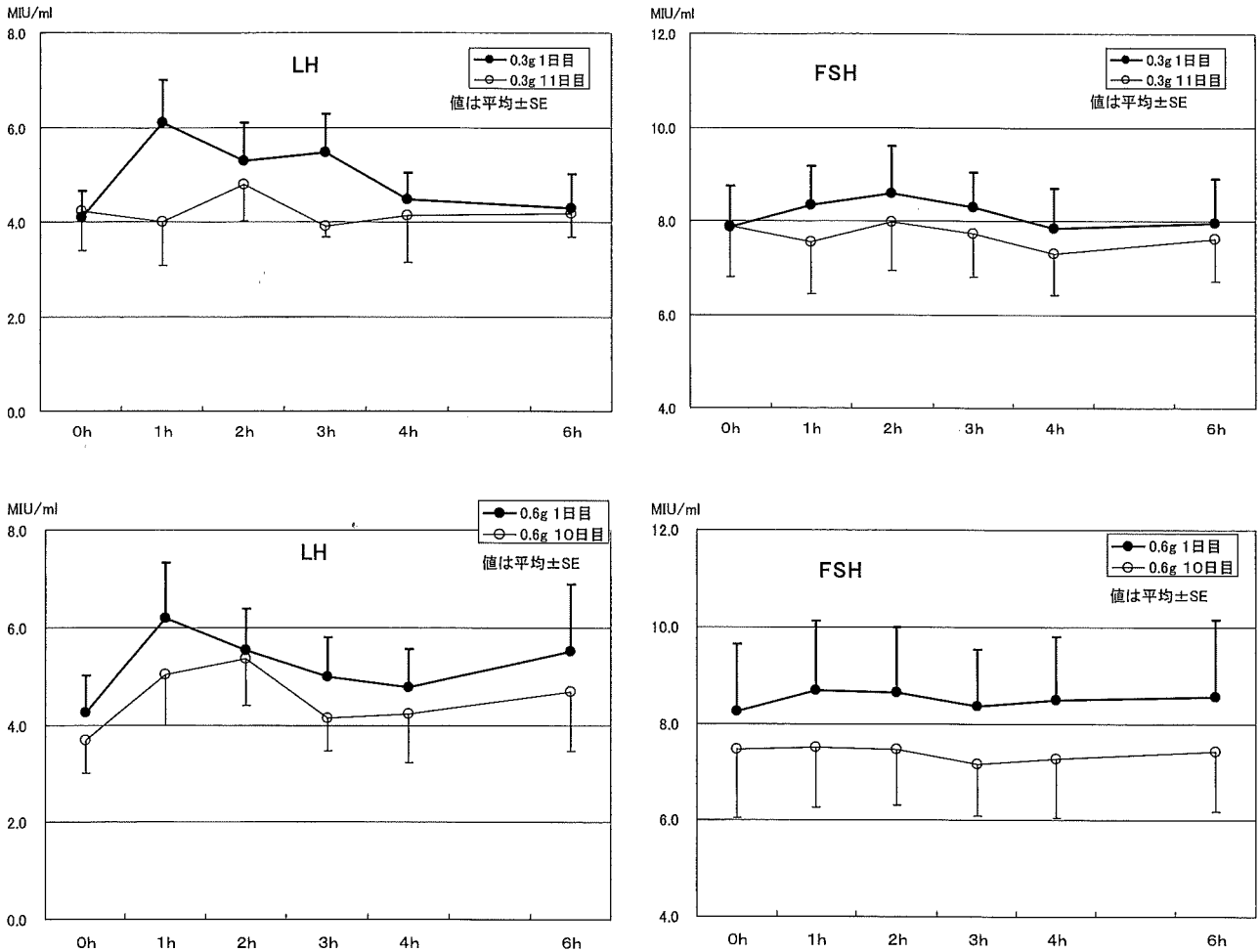


図3. 連続塗布前後のLHおよびFSHの推移

膚部位に適用し、5日間の¹⁴Cの尿中総排泄量を測定した結果、抜きん出て吸収が良好であったのが陰囊、ついで下顎角、前額部、腋窩、頭皮、背中、前腕(外側)、前腕(腹側)、掌、足首(側面)、および足底(土ふまず)の順であったと報告している。

テストステロン外用剤の適用部位別吸収率の検討はゲル剤 Testim にて、腕/肩、胸部/腹部、および足/ふくらはぎの比較がなされ、腕/肩>胸部/腹部>足/ふくらはぎの順で差異が認められている⁶⁾。本研究の結果も前腕部が下腹部および大腿部より良好であり一致している。

角質の細胞層数は手掌や足底で100層以上、前腕で約14層、顔面が10層以下、外陰部が6層と部位により異なることが知られている⁷⁾。Feldmann & Maibach は、吸収を上げる因子として毛包が大きく数が多い事、下げる因子として

角質層が厚い事を上げている⁵⁾。陰囊および顎下で吸収が良好な理由として、陰囊では角質層の薄さが、顎下では毛包の分布の多さが関わっていると推定される。

また、薬物の吸収率を左右する因子として皮膚のバリア機能の程度も重要である。健康な皮膚は物質透過バリア能が高く、角層がその役割の殆どを担っている。脱毛、テープによるストリッピング、注射などにより何らかの形で皮膚が傷害を受けると皮膚の透過性は大きく変化する⁸⁾。本研究で髭剃り直後の顎下塗布において顕著な吸収率の上昇が見られたのは剃刀による髭剃りによってバリア機能が低下したものと考えられる。

皮膚のバリア機能は角質層の厚さと比例するが、角層水分量にも比例する。常時外気にさらされている顔面では経表皮水分喪失量が高く、薬物の吸収性が高いとされている⁹⁾。そのため、日本皮膚

よ
真
備
効
能
レ

れ、
部
び
と
を
は
受
試
の
で
示
と
口
皮

科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(2008年)では、顔面に適用するステロイド外用薬のランクを低く設定している¹⁰⁾。顔面に近く環境もほぼ同じ顎下部では保水量の面からバリア機能が低い事が推定され、顎下での結果は一部それを反映していると考えられる。

さらに、吸収率に影響を及ぼしたと考えられる他の因子として、塗布したクリームのお洋服への移行の多寡が上げられる。テストステロン・ゲルを腹部に適用した時、24時間でTシャツに平均13.3%移行したという報告がある¹¹⁾。衣服で覆われない顎下部では衣服への移行が少なく、吸収量を高めた事も考えられる。

以上より、顎下部で吸収が良好であった理由として、①毛包が多い、②バリア機能が低い、③衣服で覆われないため残存量が多い、の3要素が考えられる。

以上の塗布部検討試験の結果より、顎下部が薬物の吸収、使用者の利便性および受容性の面から塗布部位として優れていると推定されたので、同部位での連続塗布試験を行った。

結果は天野等⁴⁾の陰囊塗布で行った結果とほぼ同様で塗布1-2時間後に生理学的範囲内で最高血中濃度に達し、その後徐々に低下し、24時間後には元のレベルに戻り、蓄積性は全く認められなかった。1日目と連続塗布最終日の塗布直前値は、両投与群で、TT及びFT共に有意差はないが、連続塗布最終日が低くネガティブなフィードバックが軽度に認められた。一方上昇率はこれも有意差はないが連続塗布後で大きかった。この傾向は天野等のデータでも窺われる。この原因の一つに軟膏中の賦型剤による薬物吸収亢進作用が推定される。脂肪族アルコールや脂肪酸、またこれらのエステル類は角層脂質に作用し、角層中への薬物の分配性を上げ、また角層中の拡散性を上げると言われている⁸⁾。今回用いたGLには賦型剤として、ステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリンが使用され、これらの連続塗布が薬物の吸収率の上昇をもたらした可能性が

あり、今後検討が必要である。

LHおよびFSHに対しては殆ど有意な影響が見られなかった、しかし、連続塗布後の値は殆どの測定時点で1日目より低かったので、軽度ではあるが、テストステロン値の上昇による抑制的フィードバックがあったものと思われる。しかし、いずれも生理学的範囲内のものであり、内分泌系に及ぼす影響は極めて小さいと考えられる。テストステロン製剤の投与によりLHおよびFSHが抑制されることはよく知られており^{12, 13, 14)}、これまでの報告に比較しても本試験におけるLH、FSHの変化は極めて小さい。

本試験で検討したGLの臨床効果に関しては最初に陰囊部塗布で行われ、最近下腹部に1日1回0.6g(テストステロン量として0.3mg)を12週間塗布した時の有効性が報告されている。^{2) 3) 4)} 今回の塗布部位検討試験の結果、顎下部位の連続塗布にて10-11日目にTTが0.3g塗布で約230ng/dl、0.6g塗布で約380ng/dlの上昇がみられ、この結果は陰囊部と大差がなく、臨床効果が期待できる値と考えられ、今後この部位でのLOH症候群患者を対象とした臨床的検討が望まれる。

結 論

健康成人において、テストステロン軟膏(グローミン)の塗布部位別血中濃度の検討を行ったところ、テストステロンの吸収は髭剃り直後の顎下、陰囊、および顎下で良好で、デコルテ、腋窩、前腕部、大腿部および下腹部では低かった。また、顎下部に10-11日の連続塗布を行ったところ、生理学的範囲内で、臨床効果が期待できる血中濃度が得られ、LHおよびFSHに及ぼす影響も極小であった。今後、同軟膏の顎下部位塗布でのLOH症候群に対する臨床的検討が望まれる。

文 献

- 1) 馬場克幸, 中澤龍斗, 中目真理子 他: 男性更年期障害患者におけるテストステロン軟

- 膏の有効性の検討. 日本性機能学会雑誌, 20 : 19-24, 2005
- 2) Amano T, Imao T, Takemae T, et al : Profile of serum testosterone levels after application of testosterone ointment (Glowmin) and its clinical efficacy in late-onset hypogonadism patients. *J Sex Med*, 5 : 1727-36, 2008
 - 3) Amano T et al: Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relives lower urinary tract symptoms in late onset hypogonadism patients. *Aging Male*, 13(4)242-6, 2010
 - 4) 天野俊康, 竹前克朗, 馬場克幸 他 : 健康男性における遊離型テストステロンの日内変動と男性ホルモン軟膏塗布後のプロファイル. 日本性機能学会雑誌, 20 : 13-18, 2005
 - 5) Feldmann RJ & Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol*, 48 : 181-183, 1967
 - 6) Guay AT, Smith TM, and Offutt LA : Absorption of Testosterone Gel 1% (Testim) from Three Different Application Sites. *J Sex Med*.6 : 2601-10, 2009
 - 7) <http://www.maruho.co.jp/medical/academic/infostore/>大谷道輝 1:ぬり薬の蘊蓄 vol. 2, p4, マルホ株式会社, 2009
 - 8) 藤堂浩明, 杉林堅次, 小幡誉子, 他 : 最新・経皮吸収剤～開発の基礎から申請のポイントまで～, p5-13, 情報機構編, 東京, 2008
 - 9) <http://www.maruho.co.jp/medical/academic/infostore/>大谷道輝 2:ぬり薬の蘊蓄 vol. 3, p3, マルホ株式会社, 2009
 - 10) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会:日本皮膚科学会雑誌, 118, 325-42, 2008
 - 11) Mazer N, Fisher D, Fisher J, et al: Transfer of transdermally applied testosterone to clothing: a comparison of a testosterone patch versus a testosterone gel. *J Sex Med*, 2(2):227-34, 2005
 - 12) Handelsman DJ, Conway J, Boylan LM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Met*, 70(1)216-22, 1990
 - 13) Brisson GR, Sainz AG, Ayotte C, et al: Influence of a transscrotal testosterone propionate administration on the serum level of selected hormones of the hypophyso-gonadal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 62(1)65-71, 1997
 - 14) Kuhnert B, Byrene M, Kopcke W, et al: Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial. *Eur J Endocrinol*, 153, 317-26, 2005

Studies on absorption of testosterone ointment (Glowmin[®]) from various different sites in healthy men.

Yokohama Motomachi Women's Clinic LUNA
Yuki SEKIGUCHI, Yohko AZEKOSI, Manami KINJO, Yoshiko MAEDA,
Kaoru KAWAJI and Chie ONOZUKA

Center of Infertility IVF, International University of Health and Welfare
Teruaki IWAMOTO

Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital
Toshiyasu AMANO

Nihon University Graduate School of Business
Hisaei SAKATA

Department of Urology,
Yokohama City University Graduate School of Medicine
Yoshinobu KUBOTA

The clinical efficacy of a testosterone ointment, Glowmin[®] has been reported to late onset hypogonadis (LOH) syndrome. Its absorption from various different sites in healthy males were studied. The sites of relatively high absorptions of testosterone were the jaw angle region after shaving, scrotal and jaw angle region. The other side, the sites of relatively low absorptions were decolletee, depth of neckline, axilla, forearm, femoral region and lower abdomen.

The absorption of testosterone at the applied jaw angle region showed no marked difference from that of the applied scrotal where the clinical efficacy has been recognized. Therefore 3 mg or 6 mg of testosterone was continuously applied at the jaw angle region for 10-11 days. Its elevated blood concentration was observed within the physiological range, which can expect clinical efficacy.

In addition, its influences on LH and FSH were slight with little endocrinological influence. Further clinical studies of the ointment on the LOH syndromes at jaw angle region are awaited.

〔 受付 : 2011 年 8 月 23 日 〕
〔 受理 : 2011 年 11 月 4 日 〕