

博士論文(2019年3月)内容の要旨および審査結果の要旨

鈴鹿医療科学大学大学院 薬学研究科

氏名 ^{むらかみよしひと}村上佳人

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博(薬)甲第5号

学位授与の日付 平成31年3月15日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目「オキシオブニチン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質軟膏の
併用療法の最適化に関する研究
-過活動膀胱高齢患者への経皮吸収型製剤の適正使用の検討-

論文審査委員(主査)教授 飯田 靖彦 博士(薬学)

(副査)教授 川西 正祐 薬学博士

教授 藤川 隆彦 博士(医学)

教授 三輪 高市 博士(薬学)

准教授 米田 誠治 Ph.D.in Chemistry (オランダ)

論文要旨

氏名	村上 佳人
----	-------

論文の題名

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質軟膏の併用療法の最適化に関する研究
— 過活動膀胱高齢患者への経皮吸収型製剤の適正使用の検討 —

論文の要旨

【序章】 過活動膀胱は、尿意切迫感を必須症状とし、夜間頻尿と頻尿を伴う慢性疾患であるが、少子高齢化に伴い患者数が増加し、高齢者の代表的な疾患となった¹⁾。過活動膀胱治療の第一選択薬としては、経口薬の抗コリン薬が使用されているが、口渇や便秘のような抗コリン性副作用を発現し、患者の Quality of Life を低下させる²⁾。

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、抗コリン性副作用の少ない過活動膀胱の治療薬であるが、適用部位に発疹および痒みなどの有害事象を誘発し、治療の継続が困難となることが多い³⁾。これまでに、乾燥皮膚モデルマウスを用いた in vivo 研究において、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用後の皮膚の Draize スコアが、ヘパリン類似物質軟膏の前処置により抑制されたことが報告されていることから⁴⁾、臨床への応用が期待される。

そこで本研究は、過活動膀胱高齢患者に対してオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による長期治療を可能とする薬物治療を提案するために、ヘパリン類似物質軟膏との適正な併用方法を検討し、有効かつ安全な薬物治療の基礎となるデータの収集を目的とした。

【第 1 編】 過活動膀胱高齢患者における長期治療を目的としたオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤およびヘパリン類似物質軟膏の併用療法の有用性

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、適用した高齢者の 30.3% に適用部位反応を発現させ⁵⁾、長期治療が困難となる。そこで今回、過活動膀胱と診断された 65 歳以上の患者 8 名に対して、ヘパリン類似物質軟膏を 1 週間適用後、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による薬物治療およびヘパリン類似物質軟膏の併用療法を 12 週間行い、適用部位の皮膚障害の状態を評価した。その結果、ヘパリン類似物質軟膏適用後の角層水分量は適用前に比べて増加し、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による薬物治療中、適応部位に有害事象を発生した患者はいなかった。これらの結果から、ヘパリン類似物質軟膏による保湿ケアは、過活動膀胱高齢患者におけるオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適正使用に有用な方法であると考えられる。

【第 2 編 第 1 章】 オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用後のオキシブチニンの薬物動態に対するヘパリン類似物質製剤前適用の影響

経皮吸収型製剤適用時における皮膚外用剤の併用は、薬物の経皮吸収性に影響を及ぼし、薬物の体内動態を変化させることが報告されている⁶⁾。そこで、ヘアレスマウスを用いて、オキシブチニンの経皮吸収性に対するヘパリン類似物質軟膏の影響を評価した。

雄性ヘアレスマウスを、正常皮膚群、乾燥皮膚群、正常皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏群、乾燥皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏群に群分けし、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 4cm² 適用後、経時的に血液を採取し、オキシブチニンの血中濃度を LC-MS/MS により決定した。加えて、ヘアレスマウス背部皮膚の経表皮水分喪失量 (TEWL)、角層水分量、皮膚表面 pH および角層の厚さをオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前に測定した。

ヘパリン類似物質軟膏適用 1 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を適用した場合、オキシブチニンの血中濃度および AUC₀₋₂₄ が、正常および乾燥皮膚にかかわらず、ヘパリン類似物質軟膏非適用に比べて増加した。加えて、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前の皮膚の角層水分量および角層の厚さは有意に増加したことから、オキシブチニンの経皮吸収が主に角層水和により増加したことが示唆された。

【第 2 編 第 2 章】 オキシブチニンの薬物動態を考慮したオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質軟膏の併用療法の適正化

オキシブチニンの薬物動態の変化は、抗コリン作動性副作用の発現が危惧されるため、ヘパリン類似物質軟膏適用時のオキシブチニンの薬物動態をヘパリン類似物質軟膏非適用時と同等となるように併用方法の調節を検討した。第 1 章と同様の条件下でオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を 2cm² および 1cm² に調節した。さらにオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質軟膏の適用間隔を 12 および 24 時間に調節した。その結果、ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 2cm² を適用した際のオキシブチニンの薬物動態が、ヘパリン類似物質軟膏非適用時と同等となった。しかしながら、ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後に角層の水和が解消されてもオキシブチニンの経皮吸収が促進されたことから、ヘパリン類似物質軟膏の基剤の影響を受けた可能性が考えられた。これらの結果から、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤およびヘパリン類似物質軟膏を併用する場合は、それぞれの適用条件を適切に調節する必要があると考えられた。

【結論】

過活動膀胱高齢患者に対して、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質軟膏の併用療法は、適用部位反応を軽減し、治療の継続率を改善させた。しかしながら、ヘパリン類似物質軟膏による角層の水和や基剤の影響は、オキシブチニンの経皮吸収性を変化させ、薬物動態に影響を与えることから、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質製剤の適用条件の調節が必要となることが明らかになった。今回の結果は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の薬物治療を実施する上で、重要な知見になると考えられた。

引用文献

- 1) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. An

- epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU. Int.*, **96**(9), 1314-1318 (2005).
- 2) Benyamini Y, Goner-Shilo D, Lazarov A. Illness perception and quality of life in patients with contact dermatitis. *Contact. Dermatitis.*, **67**(4), 193-199 (2012).
 - 3) Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.*, **48**(3), 5-26 (2005).
 - 4) Ooi K, Ando M, Hiramoto K. The research for the prevention of dermopathy to transdermal delivery systems of oxybutynin patch. *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **43**(10), 1419-1424 (2015).
 - 5) Yamaguchi O, Uchida E, Higo N, Minami H, Kobayashi S, Sato H; Oxybutynin Patch Study Group. Efficacy and safety of once-daily oxybutynin patch versus placebo and propiverine in Japanese patients with overactive bladder: A randomized double-blind trial. *Int J Urol*, **21**(6), 586-593 (2014).
 - 6) Björklund S., Engblom J., Thuresson K., Sparr E., Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration conditions, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **50**(5), 638-645 (2013).

※和文で作成すること。用紙サイズ A4、2500 字以内 (MS 明朝 10.5 ポイント)。

論文審査結果の要旨

【判定結果】

当委員会は、村上佳人氏による学位申請論文の審査および口述による諮問を行った結果、博士（薬学）の学位を授与されるに相応しいと判断した。

【判定理由】

申請された論文は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤とヘパリン類似物質軟膏の併用療法およびその適正使用について、基礎研究、また臨床研究を実施した成果の報告である。

第一編では、ながえ前立腺ケアクリニック（静岡県浜松市）を受診した過活動膀胱患者 8 名を対象に、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による治療へのヘパリン類似物質軟膏の有効性について調べている。検証の結果、同軟膏の使用は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による治療効果を保持しつつ、皮膚バリア機能を改善しており、同軟膏による保湿ケアが過活動膀胱患者の治療継続に寄与することを見出した。

第二編第一章では、皮膚外用剤が経皮吸収型製剤の経皮吸収性に影響するとの報告があることから、ヘアレスマウスを用いて、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の体内動態に及ぼすヘパリン類似物質軟膏の影響について調べている。ヘパリン類似物質軟膏適用および非適用マウスの血液中のオキシブチニン塩酸塩濃度を LC-MS/MS により測定した結果、ヘパリン類似物質軟膏が、主に角層の水分量増加によりオキシブチニン塩酸塩の透過性を亢進している可能性を示した。

さらに第二編第二章では、第一章での結果に基づき、ヘパリン類似物質軟膏適用時のオキシブチニン塩酸塩の体内動態がヘパリン類似物質軟膏非適用時と同等となる使用条件について検討を行っている。申請者は、ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を通常の 1/2 適用することで、血液中のオキシブチニン塩酸塩の動態がヘパリン類似物質軟膏非適用時と同等となることを示し、オキシブチニン塩酸塩の体内動態の改善に同製剤の使用条件の調整が有効であることを見出した。

以上の研究は、過活動膀胱患者におけるオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の治療継続率の向上に寄与するとともに、経皮吸収型製剤と保湿剤の相互作用に基づく効果的な治療法の開発に繋がる重要な知見を示した点で評価でき、博士の学位を授与することに値する。