

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—

2019

村上佳人

Optimization of a combination of oxybutynin transdermal patch
and heparinoid cream: proper use of transdermal patch for
overactive bladder elderly patients

2019

Yoshihito Murakami

目次

緒言	1
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	
実験方法	7
結果	10
考察	17
第2編 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方法の適正化	
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軟膏前処置の影響	
実験方法	19
結果	24
考察	32
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方法の適正化	
実験方法	36
結果	39
考察	50
結語	52
引用文献	54
謝辞	64
英文要旨	65

緒 言

現在、本邦では、薬物の様々な投与技術が開発されており、治療効果の向上、使用性の改善および副作用の軽減をもたらしている。ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System: DDS) は、薬物を標的とする部位に、必要量を必要な時間だけ作用させることで、効果的に薬物治療が行える投与技術の1つであり、患者の quality of life (QOL)向上に大きく貢献している。特に DDS の1つとして開発された、経皮吸収治療システム (Transdermal Therapeutic System: TTS)は、適用部位が皮膚であるため、薬物の投与および中断が簡便であり、医療に供しやすい。そのため、TTS を利用した経皮吸収型製剤は、1979年にスコポラミンの貼付剤が発売されて以降、様々な薬物に適用され、医療現場で広く使用されている¹⁾。経皮吸収型製剤の利点は、初回通過効果の回避²⁾、安定した血中濃度の維持³⁾、投与の簡便性⁴⁾などであり、患者の QOL の向上に加え、治療や介護にあたる医療従事者および介護者の負担軽減にも大きく貢献していることから、その需要が増している。

一方、経皮吸収型製剤の欠点は、発赤、水疱および痒みなどの有害事象が発現することにある⁵⁻⁹⁾。これらの反応の多くは、刺激性接触皮膚炎であり、経皮吸収型製剤の貼付部位からの剥離後、数日以内に改善することが多く、治療上の懸念事項として認識されることは低い¹⁰⁾。しかしながら、経皮吸収型製剤による継続的な薬物治療において、適用部位に発赤や痒みなどを繰り返すことは、患者の QOL を低下させ、治療の継続を困難とさせる場合が多い。また、有害事象は、乾燥皮膚などによる皮膚バリア機能の低下により発現しや

すくなることが知られている¹¹⁻¹²⁾。特に高齢者の皮膚は、皮膚バリア機能が低下しやすく¹³⁻¹⁴⁾、皮脂分泌機能や角層の保湿機能の低下により乾燥皮膚を呈しやすいため¹⁵⁾、経皮吸収型製剤による有害事象を発現しやすい。本邦では、2018年時点での65歳以上の高齢者が、総人口に対して28%を超えていることから¹⁶⁾、有害事象を発症しやすい患者の増加が想定され、経皮吸収型製剤による薬物治療が適用し難い症例が増えていくものと予想される。そのため、有害事象の軽減を図ることは、経皮吸収型製剤による適正な薬物治療の実施に繋がり、本邦のような高齢社会において必要性が高く、簡便で副作用の少ない治療の提供を可能にすると考えられる。

現在まで有害事象の軽減には、貼付部位のローテーション、ステロイド外用剤の塗布および保湿ケアなどが行われてきた¹⁰⁾。保湿ケアには、尿素含有製剤やワセリンなどが用いられて来たが、有害事象に対する軽減効果は十分ではなかった。一方、ヘパリン類似物質軟膏は、角層の水分保持機能¹⁷⁾や皮膚バリア機能改善効果¹⁸⁾に加えて抗炎症作用¹⁹⁾を有することから、他の保湿剤と比べ有害事象の軽減効果が期待できる²⁰⁻²²⁾。そのため、経皮吸収型製剤による薬物治療時に、ヘパリン類似物質軟膏の併用が散見される。しかしながら、皮膚の最外部に位置する角層は、バリア機能の重要な役割を担っており、薬物の経皮吸収性に対して影響を与えることから²³⁻²⁴⁾、その状態変化に注意する必要がある。特に、薬物の経皮吸収は、乾燥皮膚の進行や角層の水分量増加による状態変化によって経皮吸収される量が増加することが知られている²⁵⁻²⁸⁾。よって、保湿剤による保湿ケアは、角層の

水分増加作用によって、薬物の皮膚浸透性に影響を及ぼす可能性がある。さらに、保湿剤の基剤として用いられる、多価アルコール類²⁷⁾、脂肪酸類²⁹⁻³⁰⁾、脂肪酸エステル類³¹⁻³²⁾、界面活性剤³³⁻³⁴⁾などは、経皮吸収促進作用を有しており、薬物の皮膚浸透性に影響を与える。そのため、保湿剤と経皮吸収型製剤の併用は、薬物動態を変化させ、薬物の安定した血中濃度維持が困難となる可能性がある。これらのことから、ヘパリン類似物質軟膏と経皮吸収型製剤を併用した際に薬物動態の影響が少ない最適な条件を検討する必要がある。

本研究では、経皮吸収型製剤としてオキシブチニンを有効成分とするオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤（ネオキシ®テープ）を用いて研究を行った。オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、適応症である過活動膀胱が加齢とともに増加する疾患であり、有害事象を軽減し、継続使用を可能にすることは、過活動膀胱患者に対して、より適切な薬物治療の実施が実現できると考えられた。また、ヘパリン類似物質軟膏は、経皮吸収型製剤の有害事象に対して、軽減効果が複数報告されているヒルドイド®ソフト軟膏を用いた^{20,22,35)}。従って本研究は、第1編では、高齢者の過活動膀胱患者を対象とした、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併用時の有用性について検討した。次に、第2編・第1章では、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貼付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軟膏前処置の影響を明らかにし、ヘパリン類似物質軟膏非適用時との生物学的同等性を比較検討した。第2編・第2章では、第1章で得られた基礎データから、オキシブチニンの薬物動態への影響を考慮した

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適正な併用方法を検討した。

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

諸 言

過活動膀胱は、尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿および尿失禁などを伴うため、患者の生活に支障を来す一つの原因となる³⁶⁾。治療薬として、経口薬のムスカリン性コリン受容体拮抗薬が第一選択薬として用いられているが³⁷⁾、口腔内乾燥や便秘などの抗コリン作動性副作用が発現しやすい³⁸⁾。そのため、抗コリン作動性副作用の発現が少ない、 $\beta 3$ 受容体作動薬や経皮吸収型製剤などの治療薬が開発され、使用頻度も高まっている。

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、皮膚からオキシブチニンが吸収されるため、肝初回通過効果を回避することが出来る。その結果、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、オキシブチニンの活性代謝物である N-desethyloxybutynin (DEO)の産生を抑えることが出来るため³⁹⁾、経口薬と比して抗コリン作動性副作用が少なく⁴⁰⁾、安定した薬理効果⁴¹⁾が期待できる薬剤である。一方で、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、高齢者の30.3%に軽度の皮膚炎などの有害事象が発生したことが報告されているが⁹⁾、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を使用した過活動膀胱の治療に対するヘパリン類似物質軟膏の効果は臨床において立証されていない。そこで、第 1 編では、皮膚バリア機能の低下が起こ

りやすい過活動膀胱高齢患者でのオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の長期治療に対するヘパリン類似物質軟膏の有用性について明らかにした。

第1項 研究方法

1.1. 対象

本研究の対象者は、2016年3月から6月の4ヶ月間、ながえ前立腺ケアクリニック（静岡県浜松市）に受診した男女65歳以上の過活動膀胱患者とした。皮膚疾患、尿閉、緑内障、麻痺性イレウス、胃アトニー重症筋無力症、オキシブチニンに対する過敏症などの既往歴を持つ患者は除外した。本研究は、鈴鹿医療科学大学の倫理委員会によって承認され（承認番号256号）、対象者の同意を得てから実施した。

1.2. 研究デザイン

参加基準を満たした対象者に対して、ヘパリン類似物質軟膏とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を適用した。ヘパリン類似物質軟膏の適用開始前とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用開始前に、角層水分量および経表皮水分喪失量（transepidermal water loss: TEWL）を測定した。測定は、湿度および気温をそれぞれ45-55%および20-25℃に調節した個室で薬剤師が測定した。臨床効果は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用開始日と2、4、8および12週後に過活動膀胱の重症度と継続状況を評価した。

1.3. ヘパリン類似物質軟膏とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用

へパリン類似物質軟膏（約 1 g）は、下腹部、大腿部および腰背部へ 1 日 2 回適用し、13 週間継続した。オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、へパリン類似物質軟膏の適用を 1 週間継続した後に適用した。オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用は、へパリン類似物質軟膏適用 1 時間後とし、右下腹部（図 1-1 ①）へ 24 時間貼付した。翌日より、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を指定した順番通りに張り替えた（図 1 ②-⑥）。

1. 4. 皮膚バリア機能の測定

下腹部、大腿部および腰背部の皮膚バリア機能は、へパリン類似物質軟膏の適用前とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用1時間前に測定した。角層水分量および TEWL は、それぞれ Corneometer CM 825 (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) および Tewameter TM 300 (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) を用いて測定した。

1. 5. 臨床効果の評価

過活動膀胱の重症度は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用開始時より2週間毎に、過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS) により評価した。OABSSは、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感および切迫性尿失禁の4つの症状をスコ

ア化したものであり、その合計スコアの減少は治療の有効性を示す。有効例は、Gotohらの評価法に従い、OABSSスコアが3点以上減少した場合とした⁴²⁾。

1. 6. 統計処理

すべてのデータは平均値 ± 標準偏差で表した。角層水分量および TEWL のグループ間の統計的有意性は、*Mann-Whitney U test* によって測定した。OABSS のグループ間の統計的優位性は、*Friedman test* によって測定した。 $p < 0.05$ を、統計的に有意差ありとした。

第2項 結果

2.1. 対象者

対象者の背景を表1に示す。同意を得られた患者は10名（男性7人、女性3人）であった。なお2名の患者は、ヘパリン類似物質軟膏の適用期間が不十分なため、除外した。したがって8名の患者（男性6人、女性2人）を対象者とした。対象者の年齢は、 74.6 ± 6.6 歳であった。

2.2. 角層水分量およびTEWLに対するヘパリン類似物質軟膏の影響

保湿後の角層水分量は、保湿前に比べて、腰背部では有意差が認められなかったが、下腹部および大腿部では有意に上昇した（図1-2）。一方、TEWLは、いずれの部位において、保湿前と同等のレベルであった。（図1-3）

2.3. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による過活動膀胱の臨床効果

全ての対象者は、12週間、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による治療を継続できた。治療期間中、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による皮膚障害は認められなかった。過活動膀胱に対する臨床効果は、0週目の 7.5 ± 2.3 点から4週目の 4.6 ± 1.5 点まで測

定点ごとに低下した。「経時的に OABSS は低下しない」との帰無仮説は *Friendman test* により棄却され ($p < 0.05$)、その低下は統計的に有意と判断された。また、4 週目から 12 週目の OABSS は一定の値で推移した (図 1-4)。「経時的に OABSS は低下しない」との帰無仮説は *Friendman test* により棄却されなかった ($p > 0.05$)。よって、OABSS は、4 週目以降一定となったといえる。また、OABSS が 3 点以上低下した対象者は 5 名 (有効率 62.5%) であった。

2. 4. 抗コリン作動性副作用

治療開始から 12 週の間には口腔乾燥および便秘の症状を訴えた対象者は、それぞれ 1 名ずつであった。

表 1 対象者の背景

NO	年齢	性別	現病歴
1	72	男	前立腺癌、下垂体腺腫、 甲状腺機能亢進症
2	86	男	高血圧、脳梗塞、 前立腺肥大症、胃癌、残胃炎
3	63	女	なし
4	71	女	高血圧、脳梗塞、不眠症、 高脂血症、慢性膀胱炎
5	71	女	高血圧、糖尿病、骨粗鬆症
6	79	男	心房細動、鼠径ヘルニア、 前立腺肥大症
7	78	男	高血圧、胃潰瘍、 前立腺肥大症、不眠症
8	76	男	高血圧、脳梗塞、前立腺肥大症
9	71	男	高血圧、前立腺肥大症
10	83	男	前立腺癌、気管支喘息、高尿酸血症、 逆流性食道炎、鼠径ヘルニア

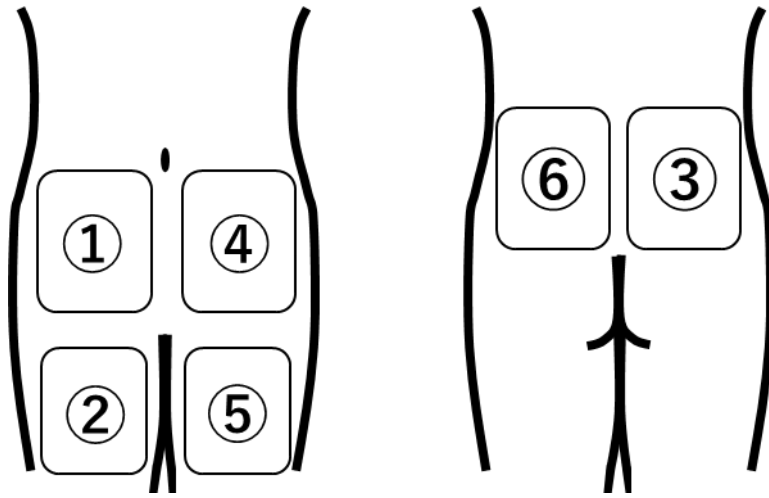


図 1-1. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用部位および適用順番

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、①から⑥の順番で適用した。⑥以降は①から順番に適用した。

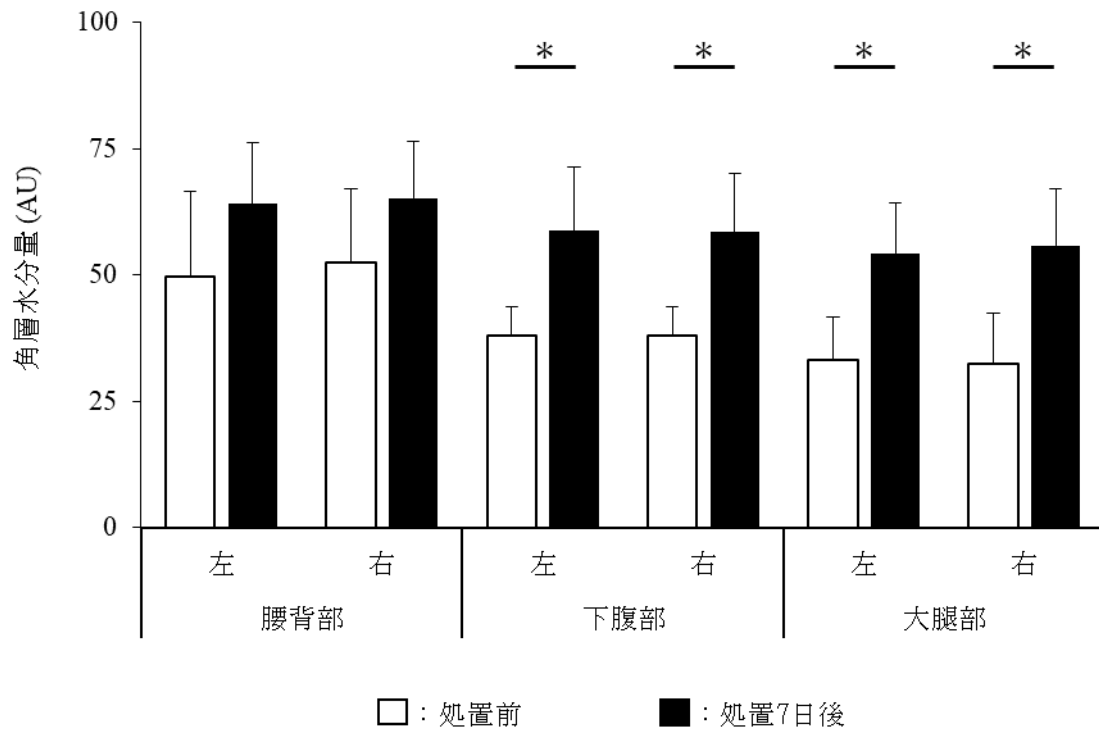


図 1-2. ヘパリン類似物質軟膏処置による角層水分量の変化

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。*: $p < 0.05$ (Mann-Whitney U test、 $n = 8$)

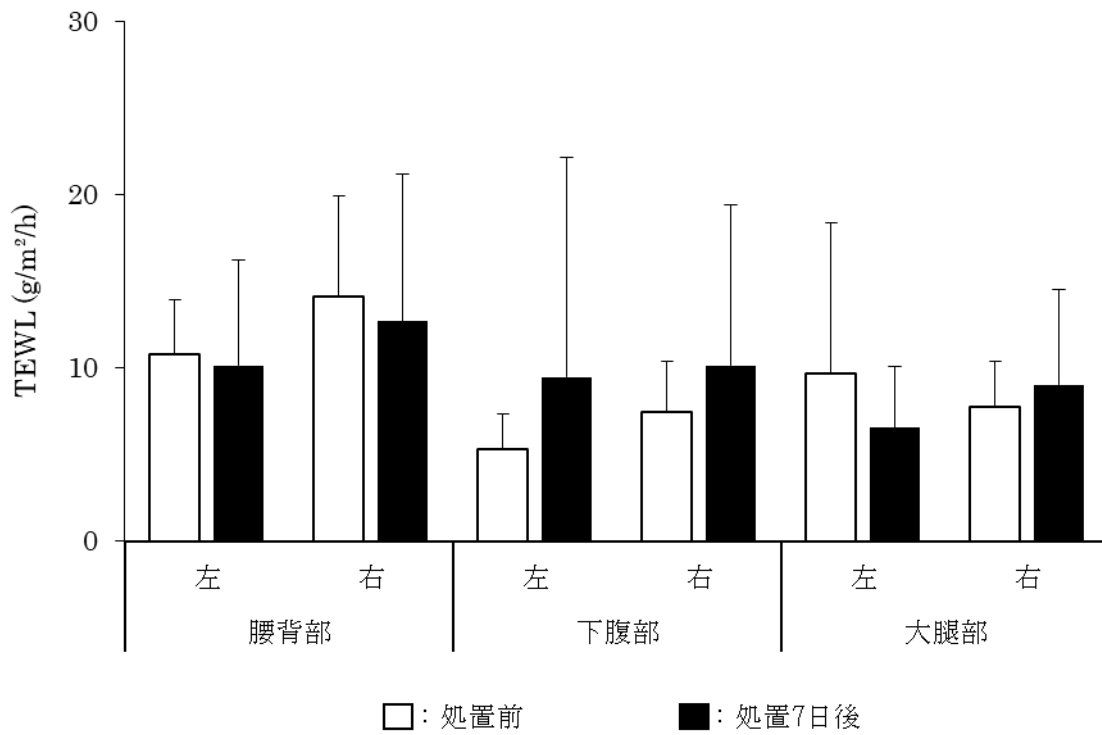


図 1-3. ヘパリン類似物質軟膏処置による角層水分量の変化

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。(n = 8)

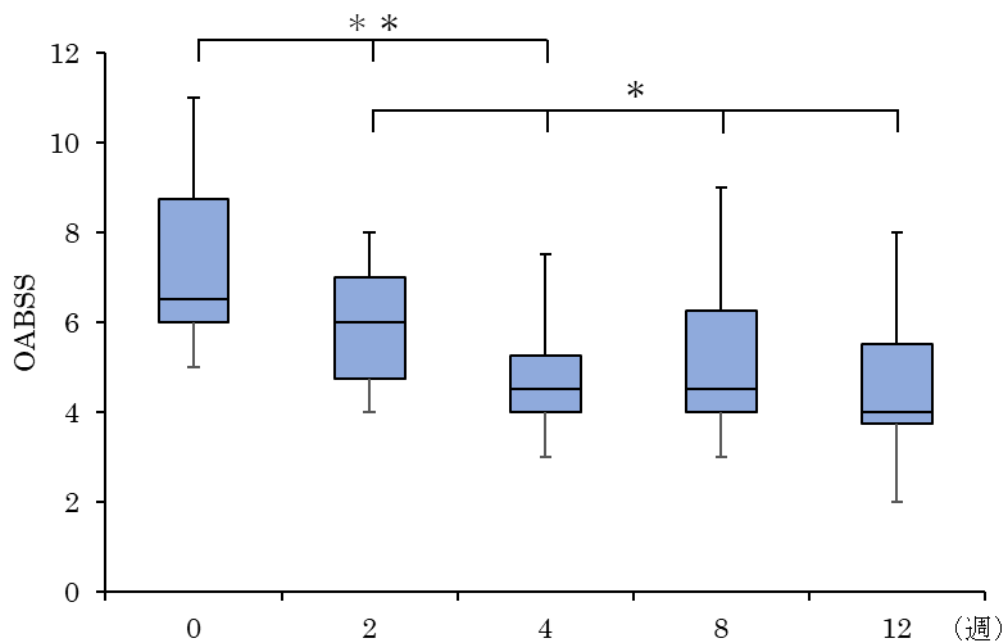


図 1-4. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による薬物治療時の OABSS の経時変化

箱ひげ図では、箱中の横線が中央値、箱下端が第一四分位 (25%)、箱上端が第三四分位

(75%)、箱の外に飛び出したひげは、最大値最小値を示す。**: $p < 0.05$; 0 週、2 週および

4 週の比較、*: $p < 0.05$; 2 週、4 週、8 週および 12 週の比較 (*Friedman test*, $n = 8$)

第3項 考 察

本研究において、全ての対象者が、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤による治療を12週間継続でき、有害事象を発現しなかったことから、ヘパリン類似物質軟膏による保湿ケアは、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を用いた過活動膀胱の治療継続に有効であったと考えられた。

ヘパリン類似物質軟膏適用開始から1週間後では、角層水分量が適用前に比べて増加したものの、TEWLは変化しなかった。一般的に、ヘパリン類似物質軟膏適用後のTEWLは、適用前に比べ低下することが報告されているが¹⁸⁾、保湿剤適用直後では、保湿剤由来の水分喪失の影響を受けることから⁴³⁾、高い値を示したと考えられた。しかしながら、ヘパリン類似物質軟膏の適用1週間後より、角層のバリア機能および皮膚所見の改善が実証されていることから⁴⁴⁾、皮膚バリアは十分に改善されていたものと考えられた。また、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前後でOABSS値が低下しており、12週後も経口剤と同程度の効果を示していることから⁴⁵⁾、十分な効果が得られており、ヘパリン類似物質軟膏の保湿ケアによって継続率が向上した。

第2編

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方法の適正化

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 ヘパリン類似物質軟膏前処置の影響

緒言

緒言でも述べたように、経皮吸収型製剤適用時におけるヘパリン類似物質軟膏の併用は、薬物の経皮吸収性に影響を及ぼし、薬物動態を変化させる可能性がある。従って、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を適正に併用するためには、併用時におけるオキシブチニンの薬物動態を理解することが必要である。第2編、第1章では、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明らかにした。

第1項 実験方法

1. 1. 試薬および実験材料

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、久光製薬株式会社（東京、日本）より、ネオキシテープ 73.5 mgを購入した。オキシブチニンおよびオキシブチニン-d10は、久光製薬株式会社（東京、日本）より、供与された。ヘパリン類似物質軟膏は、ヒルドイド®ソフト軟膏をマルホ株式会社（大阪、日本）より購入した。アセトン は、和光純薬株式会社（大阪、日本）より購入した。ジエチルエーテルは、関東化学株式会社（東京、日本）より購入した。LC-MSグレードのギ酸 およびアセトニトリルは、関東化学株式会社（東京、日本）より購入した。その他の試薬は、すべて特級品を使用した。

1. 2. 実験動物

雄性ヘアレスマウス（Hos: HR-1, 7 weeks）を日本エスエルシー株式会社（静岡、日本）より購入した。実験動物は、温度 23 ± 3 °C、相対湿度 $50 \pm 20\%$ の条件下で1週間、食物および水を自由に摂取させ、12時間の明暗周期下で順応させた。動物実験は鈴鹿医療科学大学動物ガイドラインに準じて実施した（承認番号：第57号）。

1. 3. 乾燥皮膚モデルマウス作成方法

マウスの背部皮膚にアセトン/ジエチルエーテル等量混合液を含ませた脱脂綿を15秒押

し当てた後、蒸留水を含ませた脱脂綿を30秒押し当てた(Acetone/Ether/water treatment: A/E/W処置)。A/E/W処置を実験開始日より、1日1回、連日8日間行い、乾燥皮膚マウスを製作した。

1. 4. ヘパリン類似物質軟膏適用方法

ヘアレスマウスの背部皮膚における角層は、約4日でターンオーバーし、A/E/W処置終了後、徐々に正常な状態に戻ることが報告されている⁴⁶⁾。そのため、ヘパリン類似物質軟膏を実験開始翌日より適用した。また、A/E/W処置とヘパリン類似物質軟膏の適用を併用した際の皮膚バリア機能は、約2日目まで低下し、7日後にはA/E/W非処置の皮膚と同等となることが報告されている¹⁸⁾。よって、ヘパリン類似物質軟膏は、正常および乾燥皮膚マウスの背部皮膚に200 mgを1日2回、A/E/W処置後に7日間連続で適用し、8日目はオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用1時間前となるように適用時間を調整した。

1. 5. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用方法

ヘパリン類似物質軟膏の前処置を施したマウス背部皮膚に、8.4 mg/ 4.0 cm²に裁断したオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を24時間適用した。

1. 6. 採血方法および血液サンプル作成方法

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用後、マウス尾静脈から経時的に血液を採取し、血液サンプルとした。サンプルは、解析までの間 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で凍結保管した。凍結した血液サンプルを、氷上で融解し、その後、サンプル $5.0\text{ }\mu\text{L}$ に 5.0 ng/mL オキシブチニン $d-10$ 含有アセトニトリル / メタノール (19:1) 溶液を $95\text{ }\mu\text{L}$ を加え、全量 $100\text{ }\mu\text{L}$ とした。サンプルは、 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $13000\times\text{rpm}$ で3分間遠心分離した後、上清 $3\text{ }\mu\text{L}$ を採取し、LC-MS/MSによりオキシブチニンの血中濃度を解析した。

1. 7. LC-MS/MS分析法を用いたオキシブチニン血中濃度の測定

オキシブチニンの血中濃度は、高速液体クロマトグラフィーシステム (Prominence LC-20A シリーズ : 島津、京都、日本) に Triple Quad™ 5500 質量分析計 (SCIEX、Framingham, MA, USA) を接続した LC-MS/MS 分析法で測定した。Prominence LC-20A シリーズは、CBM-20A (System Controller)、DGU-20A5R (Degassing Unit)、LC-20AD (Solvent Delivery Unit)、SIL-20AC (Autosampler) および CTO-20A (Column Oven) で構成した。分析カラムとして、CAPCELL PAK C18 MGIII ($3\mu\text{m}$ 、 $\phi 2.0\times 50\text{ mm}$ 、株式会社 資生堂、京都、日本) を CTO-20A に取り付け、 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で固定した。移動相として、A 液に 0.1% (v/v) ギ酸水溶液、B 液に 0.1% (v/v) ギ酸含有アセトニトリルを使用した。グラジュエント条件は、流速 0.3 mL/min で B 液 10% (3.5 min)、 50% (0.1 min)、 95% (0.9 min) および 10% (2.9 min) の順で均一に送液した。全てのサンプル注入量

は 3 μ L とした。検出イオンおよび質量スペクトルの測定条件は、表 1 に示した。

1. 8. 血中薬物濃度時間曲線下面積の算出

オキシブチニンの血中濃度時間曲線下面積(Area Under the blood concentration-time Curve: AUC) は、LC-MS/MS分析法によって解析したオキシブチニン血中濃度から、線形台形法を用いた次式より算出した。

$$AUC = \sum_{i=1}^n \left(\frac{c_i + c_{i-1}}{2} \right) (t_i - t_{i-1})$$

(c_i : 時点 i のときの濃度、 t_i : 時点 i のときの時間、 n : 総時点数)

1. 9. 皮膚バリア機能評価

皮膚バリア機能は、A/E/W処置およびへパリン類似物質軟膏前処置後に測定した。測定部位は、マウスの背部皮膚とし、角層水分量、TEWLおよび皮膚pHを測定した。TEWLおよび角層水分量は、第1編と同様に測定し、皮膚pHは、Skin-pH-Meter PH 905 (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) を用いて測定した。測定時の湿度および気温は、それぞれ60-70%および20-22 °Cとした。

1. 10. 皮膚組織切片の作製および観察

角層水分量、TEWLおよび皮膚 pH測定後に、ヘアレスマウスを過量のペントバルビタ

ール溶液の投与により安楽死させ、背部皮膚を切除した。切除した皮膚サンプルを、4%パラホルムアルデヒドを用いて固定した。皮膚サンプルは、Tissue-Tek® optimum cutting temperature Compound (サクラファインテックジャパン株式会社) を用いて包埋し、凍結した。凍結したサンプルは、5 μm に薄切し、これまでの我々の報告の方法に則り、ヘマトキシリン・エオジン染色した。染色した皮膚サンプルは、顕微鏡で観察し、角層の厚さを測定した。

1. 11. 統計解析

すべてのデータは平均値 \pm 標準偏差 (SD) で表した。各群間の統計的有意性は、*Tukey-Kramer test* によって測定した。p < 0.05、0.01 を統計的に有意差ありとした。

第2項 結果

2.1. オキシブチニンの薬物動態

図 2-1 は、正常皮膚、乾燥皮膚、正常皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏および乾燥皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏におけるオキシブチニンの血中動態を示す。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血中動態は、正常皮膚および乾燥皮膚との間に差は認められなかった。一方で、ヘパリン類似物質軟膏適用マウスのオキシブチニンの血中動態は、ヘパリン類似物質軟膏非適用マウスと比べ、正常皮膚および乾燥皮膚を問わず、短時間で増加した。正常皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏および乾燥皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏の $AUC_{0\rightarrow 24}$ は、それぞれ正常皮膚および乾燥皮膚に比べ、約 1.9 および 2.3 倍に増加した (図 2-2)。

2.2. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前の皮膚バリア機能

乾燥皮膚の TEWL は、正常皮膚に比べ有意に上昇し、角層水分量は有意に低下した(図 2-3 A)。それに対して、ヘパリン類似物質軟膏適用マウスの TEWL および角層水分量は、正常皮膚および乾燥皮膚ともに有意に増加した(図 2-3 A, B)。加えて、ヘパリン類似物質軟膏適用マウスの角層厚も、ヘパリン類似物質軟膏非適用マウスに比べ、有意に増加した(図 2-4 A, B)。一方、皮膚 pH は、ヘパリン類似物質軟膏非適用マウスおよびヘパリン類似物

質軟膏適用マウスで有意差は認められなかった(図 2-3 C)。

表 1. LC/MS/MS 測定条件

プリカーサーイオン (m/z)	
オキシブチニン	358
オキシブチニン-d10	368
プロダクトイオン (m/z)	
オキシブチニン	142
オキシブチニン-d10	152
スキャンタイプ	Multiple Reaction Monitoring
極性	Positive
イオン源	Turbo Spray
イオンスプレー電圧 (V)	5000
ソース温度 (°C)	600

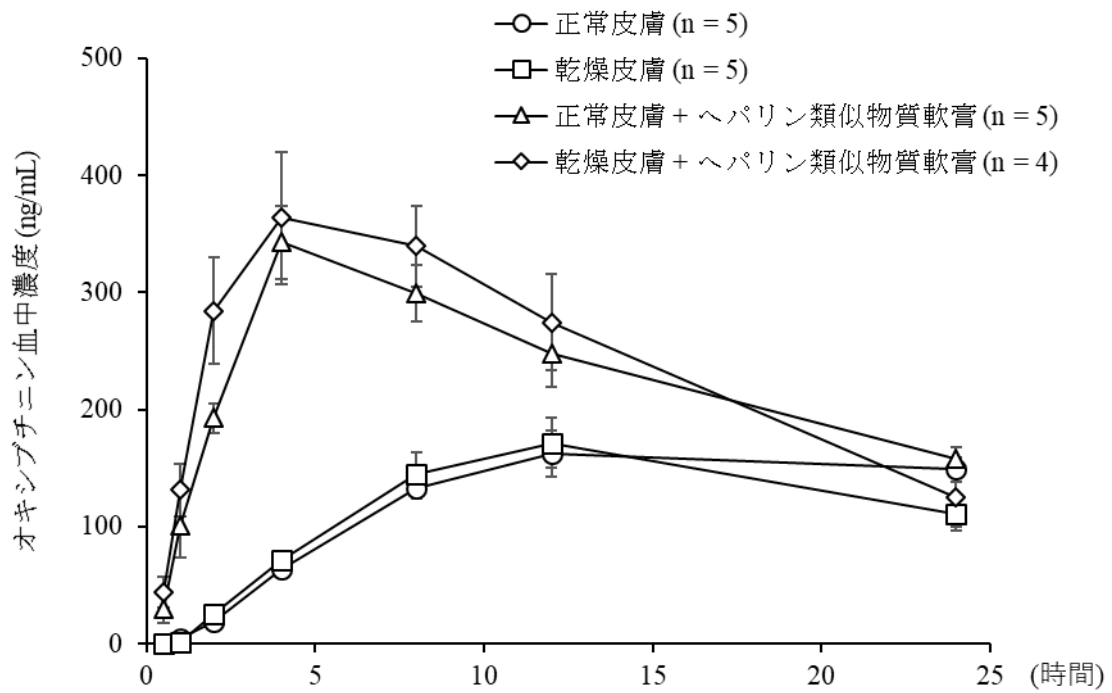


図 2-1. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4 cm² およびヘパリン類似物質軟膏 200mg 併用時におけるオキシブチニン血中濃度の経時変化

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。

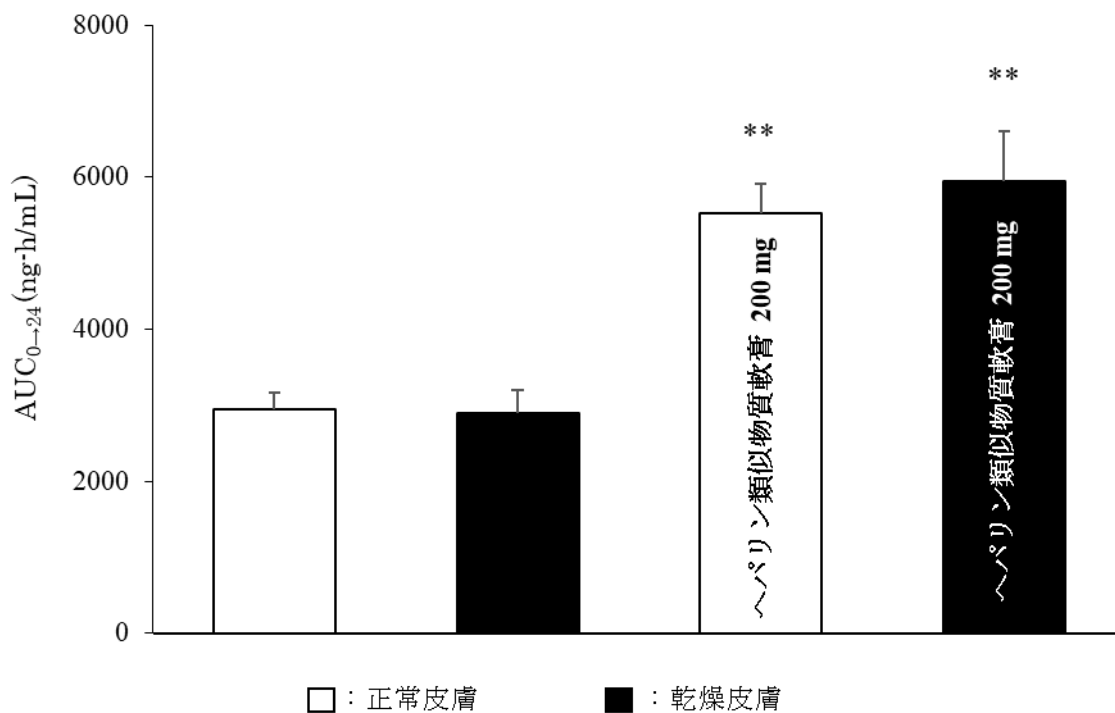


図 2-2. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4 cm² およびへパリン類似物質軟膏 200mg 併用時におけるオキシブチニン AUC_{0→24} の比較

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。**: $p < 0.05$ vs. 正常皮膚 (Tukey-Kramer test、正常皮膚: n = 5、乾燥皮膚: n = 5、正常皮膚 + へパリン類似物質軟膏: n = 5、乾燥皮膚 + へパリン類似物質軟膏: n = 4)

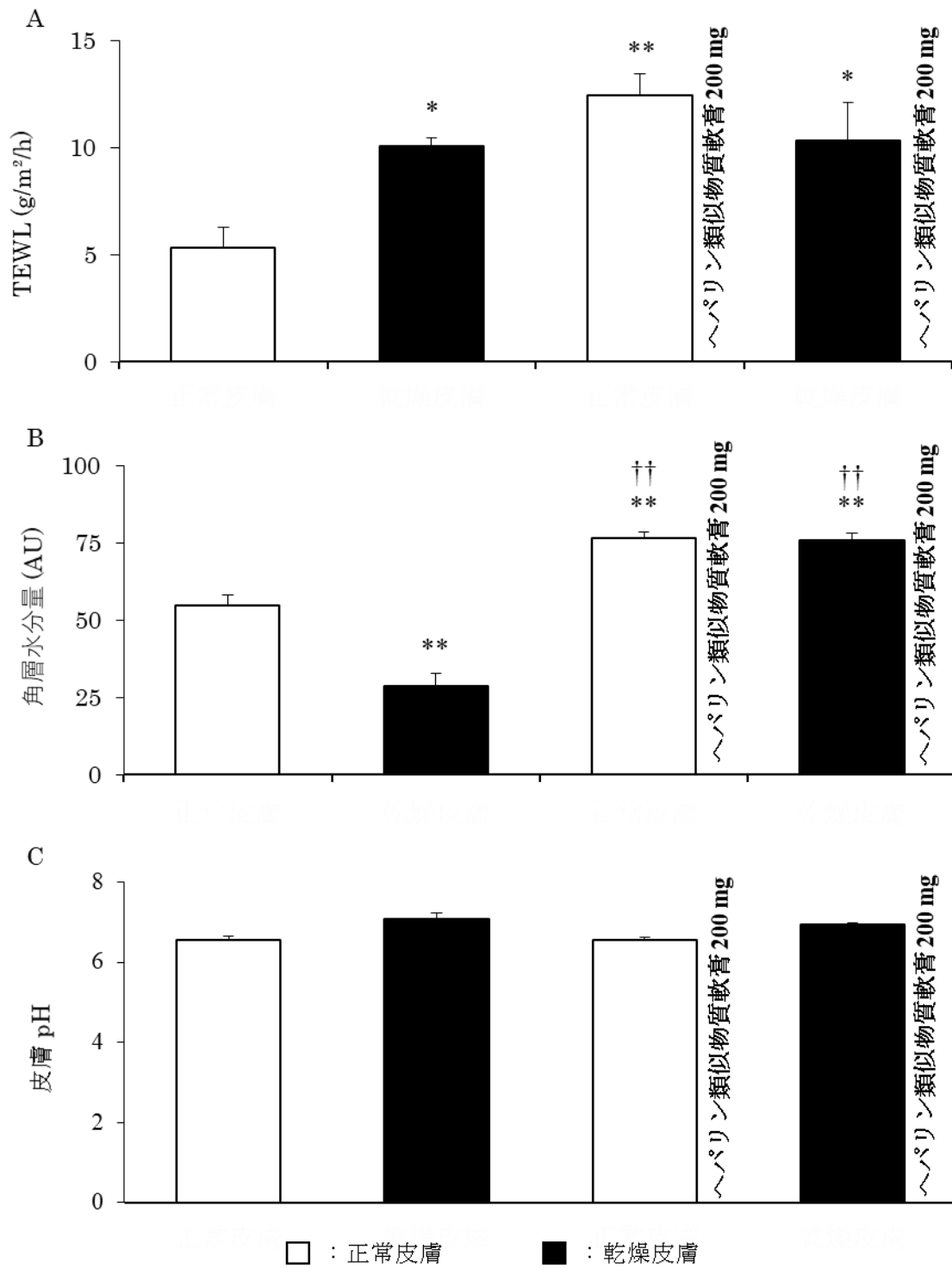


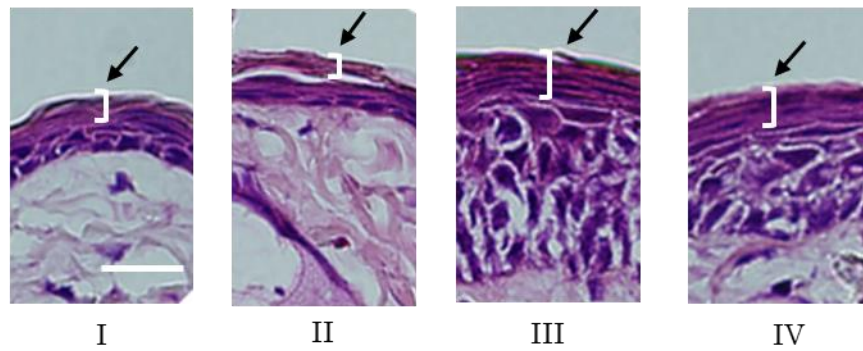
図 2-3. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前の TEWL (A)、角層水分量 (B)および皮膚 pH (C)の比較

データは、平均値±標準偏差を示す。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. 正常皮膚、†: $p < 0.01$ vs.

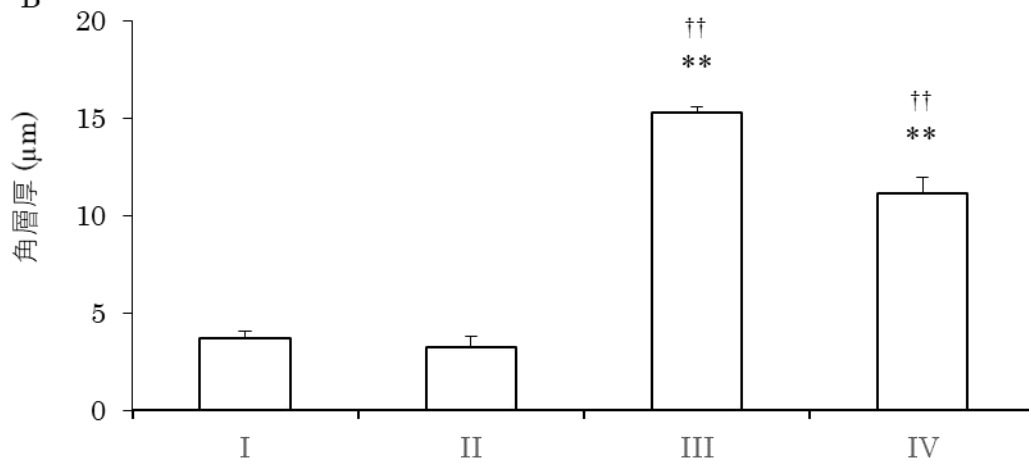
乾燥皮膚 (*Tukey-Kramer test*、正常皮膚: $n = 5$ 、乾燥皮膚: $n = 5$ 、正常皮膚 + ヘパリン

類似物質軟膏: $n = 5$ 、乾燥皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏: $n = 4$)

A



B



I: 正常皮膚 II: 乾燥皮膚 III: 正常皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏
IV: 乾燥皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏

図 2-4. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前の角層の画像 (A)および角層厚 (B)

Bar は 20μm を示す。データは、平均値 ± 標準偏差を示す。**: $p < 0.01$ vs. 正常皮膚、††:

$p < 0.01$ vs. 乾燥皮膚 (Tukey-Kramer test、I: n = 5、II: n = 5、III: n = 5、IV: n = 4)

第3項 考 察

本研究では、正常皮膚および乾燥皮膚におけるオキシブチニンの血中濃度がほぼ同等であった。一般的に、TEWL の増加は、皮膚バリア機能の低下を示すことから、薬物の経皮吸収性が向上していると考えられる⁴⁷⁾。乾燥皮膚を模倣するために用いた A/E/W 処置は、皮膚科学分野で広く使用されており⁴⁸⁻⁵⁰⁾、角層間脂質を溶出させ、TEWL の増加と角層水分量の低下を引き起こす⁵¹⁾。本研究に使用した乾燥皮膚モデルマウスも TEWL および角層水分量がそれぞれ増加および低下し、乾燥皮膚の傾向を示した。しかしながら、log P が 3.9 以上の特性をもつ薬物の経皮吸収速度は、TEWL の増加と相関せず一定であることが報告されている⁴⁷⁾。オキシブチニンの log P は 4.3 であることから、正常と乾燥皮膚間のオキシブチニンの経皮吸収速度が同等であったため、血中濃度に差が認められなかったと考えられた。

一方、へパリン類似物質軟膏を適用したマウスのオキシブチニンの血中濃度は、へパリン類似物質軟膏非適用のマウスと比べ、正常皮膚および乾燥皮膚両群で短時間に増加した。同様に、オキシブチニンの AUC_{0→24} も増加した。保湿剤は、角層の水分保持増加作用や基剤の経皮吸収促進作用によって TEWL、角層水分量および皮膚 pH に影響を与え、皮膚表面の状態を変化させることが報告されている⁵²⁻⁵³⁾。これらの因子は、薬物の経皮吸収に影響を及ぼすことが知られている^{51,54)}。本研究では、へパリン類似物質軟膏適用後の正常および乾燥皮膚の皮膚 pH に変化がなかったものの、角層水分量は増加した。加えて、角層厚

の膨潤が確認された。これらの結果は、角層の水分量増加を示唆している。角層の水分量増加は、脂質配列を乱雑にすることで、薬物の透過性を亢進することが報告されている⁵⁵⁾。よって、ヘパリン類似物質軟膏適用 1 時間後のオキシブチニン血中濃度の増加は、主に角層の水分量増加による薬物の透過性亢進が寄与していたと考えられた。

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方法の適正化

諸言

第1章では、ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 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、短時間にオキシブチニンの血中濃度が増加し、 AUC_{0-24} も約 2 倍となることが明らかとなった。本邦で用いられているオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤は、過活動膀胱日本人患者に対するオキシブチニンの最適用量である 73.5 mg を含有している⁹⁾。そのため、ヘパリン類似物質軟膏の併用によってオキシブチニンの血中濃度が増加することは、抗コリン作動性副作用の発現が危惧される。加えて、安定した薬物動態の維持が困難となる可能性がある。

経皮吸収型製剤から放出された薬物は、薬物の濃度勾配に依存して皮膚から吸収される。そのため、オキシブチニンの薬物動態は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用面積と相関する。また、ヘパリン類似物質軟膏による角層水分保持増加作用は、適用回数に依存し⁵⁶⁾、角層水分量が適用直後より急激に増加した後、漸減することが報告されている⁵⁷⁾。そのため、ヘパリン類似物質軟膏の適用タイミングを調整することで、オキシブチニン血中濃度の短時間での増加を抑制できると考えられた。これらのことから、オキシブチニン

塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積およびヘパリン類似物質軟膏の適用タイミングの影響について評価し、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る併用条件を検討した。

第1項 実験方法

1. 1. 試薬および実験材料

ネオキシ[®]テープ、オキシブチニン-d10、ヒルドイド[®]ソフト軟膏、アセトン、ジエチルエーテルおよびLC-MSグレードのギ酢酸 およびアセトニトリルは、第1章と同じものを使用した。その他の試薬は、すべて特級品を使用した。ヒルドイド[®]ソフト軟膏の組成は表2に示した。

1. 2. 実験動物および乾燥皮膚モデルマウスの作成

雄性ヘアレスマウスは、(Hos: HR-1, 7 weeks) を日本エスエルシー株式会社 (静岡、日本) より購入し、第1章と同様の条件下で順応させた後、乾燥皮膚モデルマウスを作成した。動物実験は鈴鹿医療科学大学動物ガイドラインに準じて実施した (承認番号: 第57号)。

1. 3. ヘパリン類似物質軟膏適用方法

ヘパリン類似物質軟膏は、第1章と同様に200 mgをA/E/W処置の翌日から7日間連続で正常および乾燥皮膚マウスの背部皮膚に適用した。オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用前のヘパリン類似物質軟膏の適用は、1、12または24時間前となるように適用時間を調整した。適用1時間前の場合、第1章と同様にヘパリン類似物質軟膏適用した。適用12時間前の場合、ヘパリン類似物質軟膏を1日2回、7日間連続で適用し、最後の適用から12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。適用24時間前の場合、ヘパリン類似物質軟膏を1日2回、6日間連続で適用し、7日目のみ1日1回で適用し、最後の適用から24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。

1. 4. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用方法

ヘパリン類似物質軟膏の前処置を施したマウス背部皮膚に、8.4 mg/ 4.0 cm²、4.2 mg/ 2.0 cm²または2.1 mg/ 1.0 cm²に裁断したオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を24時間適用した。

1. 5. 採血方法およびオキシブチニン薬物動態の解析

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用後、マウス尾静脈から経時的に血液を採取し、血液サンプルとした。血液サンプルは第1章と同条件で処理し、LC-MS/MS分析法によりオキシブチニンの血中濃度を解析した。LC-MS/MS分析法の測定条件は第1章と同条件で行った。また、AUC_{0→24}は第1章と同様に算出した。

1.6. 皮膚バリア機能評価と皮膚の組織学的評価

皮膚バリア機能は、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。測定部位は、マウスの背部皮膚とし、角層水分量、TEWLを測定した。角層水分量、TEWLは、第1

章と同様の機器を用いて測定した。測定時の湿度および気温は、それぞれ60-70%および20-22 °Cとした。角層水分量および TEWL測定後、第1章と同様に皮膚マウスの背部皮膚より皮膚サンプルを作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った後、顕微鏡で観察し、角層の厚さを測定した。

1. 7. 統計解析

すべてのデータは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表した。各群間の統計的有意性は、*Tukey-Kramer test* によって測定した。 $p < 0.05$ 、 0.01 を、統計的に有意差ありとした。

第2項 結果

2.1. オキシブチニンの薬物動態に対するオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用面積の影響

ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用 1 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm²、4.2 mg/ 2.0 cm² または 2.1 mg/ 1.0 cm² を適用した際のオキシブチニンの血中濃度推移および AUC_{0→24} をそれぞれ図 3-1 および図 3-2 に示す。オキシブチニンの血中濃度は、ヘパリン類似物質軟膏非適用群のものとはオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用から 4 時間後まで増加し、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積依存的に減少した。オキシブチニン AUC_{0→24} は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 4.2 mg/ 2.0 cm² において、ヘパリン類似物質軟膏非適用群とほぼ同様のレベルであった。

2.2. オキシブチニンの薬物動態に対するヘパリン類似物質軟膏の適用タイミングの影響

図 3-3 は、ヘパリン類似物質軟膏 200 mg の適用をオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm² 適用 1、12 および 24 時間前に調整した際のオキシブチニンの薬物動態を示している。ヘパリン類似物質軟膏 24 時間前適用は、1 および 12 時間前適用と比べ、オキシブチニン血中濃度の増加がゆるやかになり、適用後 8 時間まで増加した。オキシブチニ

ンの $AUC_{0\rightarrow 24}$ は、いずれの適用時間においてもヘパリン類似物質軟膏非処置群のものに比べて増加した(図 3-4)

2.3. ヘパリン類似物質軟膏の適用 24 時間後の皮膚バリア機能

ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後の TEWL は、乾燥皮膚より低値を示し、正常皮膚との間に有意な差は認められなかった(図 3-5 A)。また、ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後の角層水分量は、正常皮膚より低値を示したが、乾燥皮膚と比べ有意に増加していた(図 3-5 B)。角層厚は正常皮膚、乾燥皮膚およびヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後の乾燥皮膚との間に有意な差は認められなかった(図 3-6)。

2.4. ヘパリン類似物質軟膏の適用 24 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 4.2 mg / 2.0 cm² 適用時のオキシブチニンの薬物動態

ヘパリン類似物質軟膏 24 時間前適用とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 4.2 mg / 2.0 cm² を組み合わせて検討した。オキシブチニン血中濃度は、ヘパリン類似物質軟膏適用の有無に関わらず 8 時間まで、同様の血中濃度推移を示した (図 3-7)。8 時間以降のオキシブチニン血中濃度は、時間と共に低下したが、オキシブチニンの $AUC_{0\rightarrow 24}$ は、ヘパリン類似物質軟膏非適用と同等のものであった(図 3-8)。

表 2. ヒルドイド®ソフト軟膏の組成

製剤名	添加物
ヒルドイド®ソフト軟膏	グリセリン、スクワラン、軽質流動パラフィン、セレシン、白色ワセリン、サラシミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル

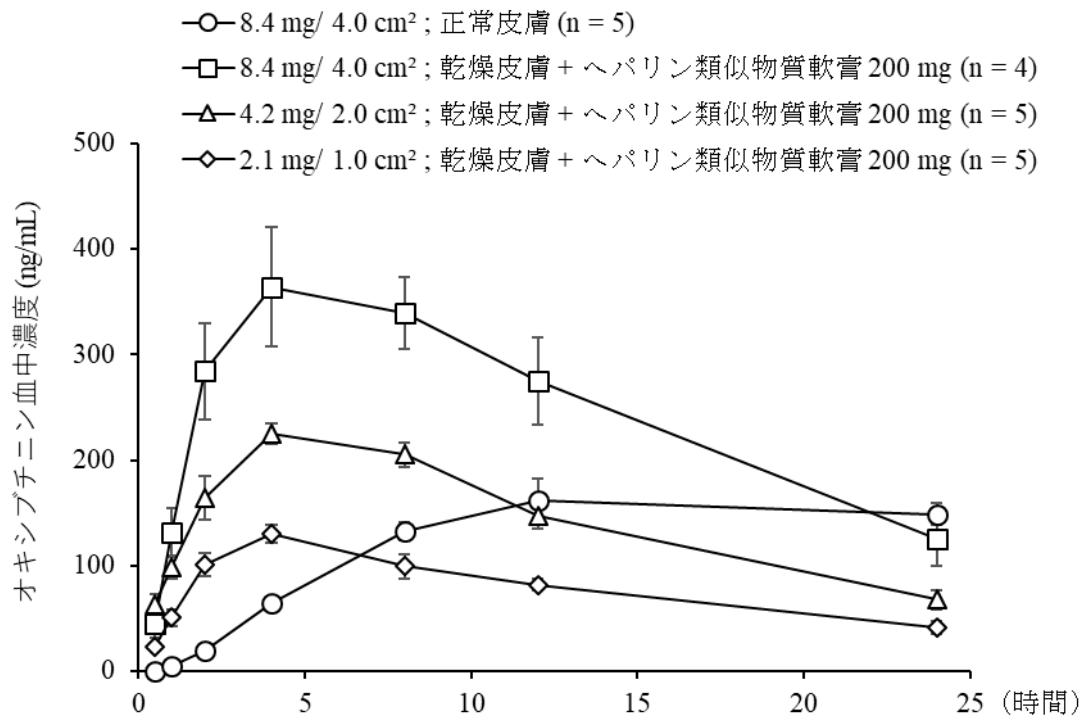


図 3-1. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用面積に対するオキシブチニン血中濃度の影響

へパリン類似物質軟膏 200 mg 適用 1 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm²、4.2 mg/ 2.0 cm² または 2.1 mg/ 1.0 cm² を適用した際のオキシブチニンの血中濃度推移を示す。データは、平均値 ± 標準偏差を示す。

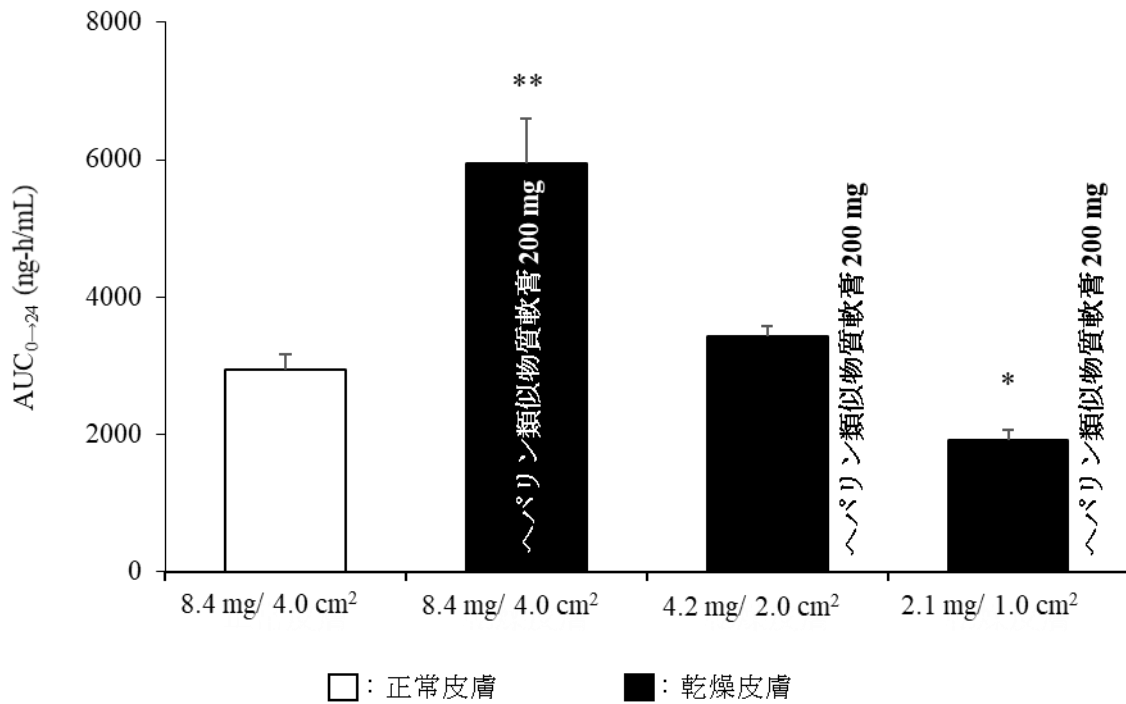


図 3-2. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用面積に対するオキシブチニン AUC_{0→24} の比較

へパリン類似物質軟膏 200 mg 適用 1 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm²、4.2 mg/ 2.0 cm² または 2.1 mg/ 1.0 cm² を適用した際のオキシブチニン AUC_{0→24} を示す。データは、平均値 ± 標準偏差を示す。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. 正常皮膚 (Tukey-Kramertest、8.4 mg/ 4.0 cm²; 正常皮膚: n = 5、8.4 mg/ 4.0 cm²; 乾燥皮膚 + へパリン類似物質軟膏 200 mg: n = 4、4.2 mg/ 2.0 cm²; 乾燥皮膚 + へパリン類似物質軟膏 200 mg: n = 5、2.1 mg/ 1.0 cm²; 乾燥皮膚 + へパリン類似物質軟膏 200 mg: n = 4)

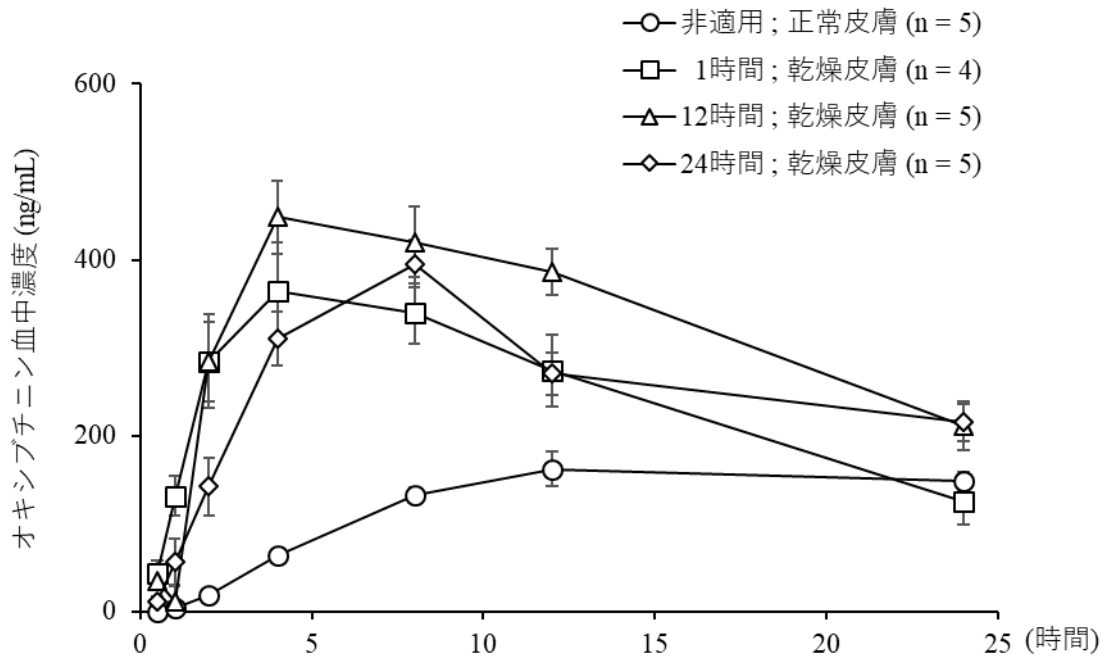


図 3-3. ヘパリン類似物質軟膏 200 mg の適用タイミングに対するオキシブチニン血中濃度の影響

ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm² の適用間隔を 1 時間、12 および 24 時間とした際のオキシブチニンの血中濃度推移を示す。データは、平均値 ± 標準偏差を示す。

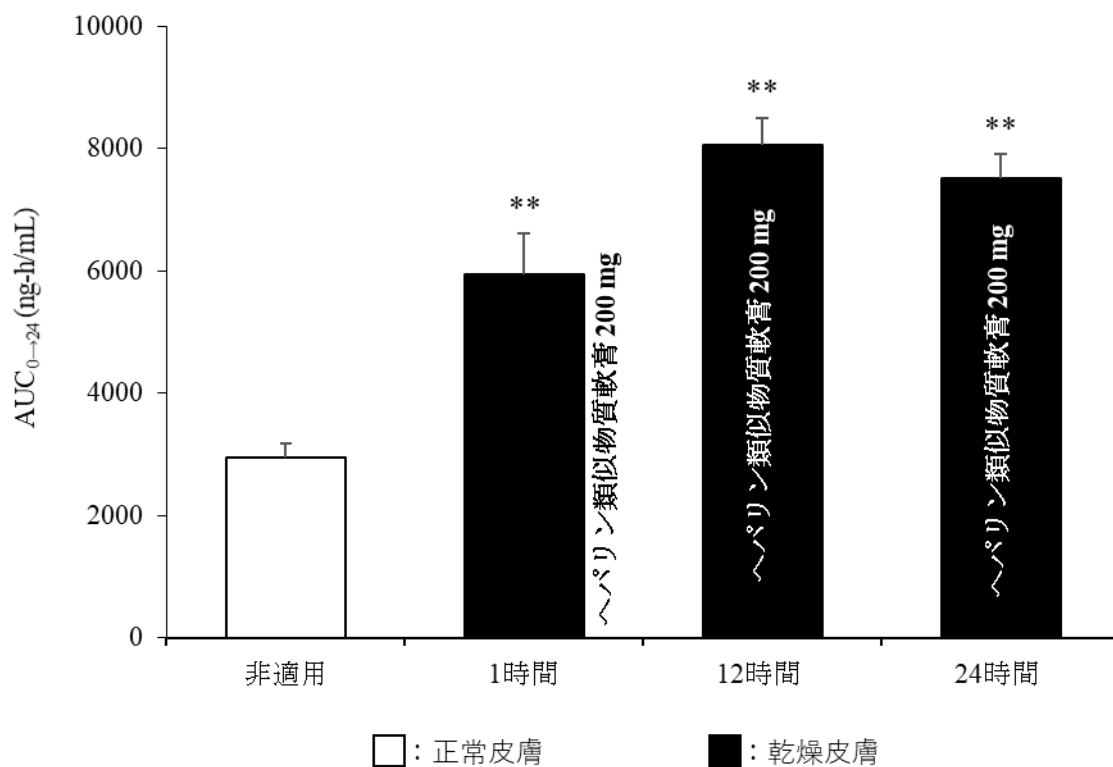


図 3-4. ヘパリン類似物質軟膏の適用タイミングに対するオキシブチニン AUC_{0→24} の比較

ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm² の適用間隔を 1 時間、12 および 24 時間とした際のオキシブチニン AUC_{0→24} を示す。

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。 **: $p < 0.01$ vs. 正常皮膚 (Tukey-Kramer test、非

適用: n = 5、1 時間: n = 4、12 時間: n = 5、24 時間: n = 5)

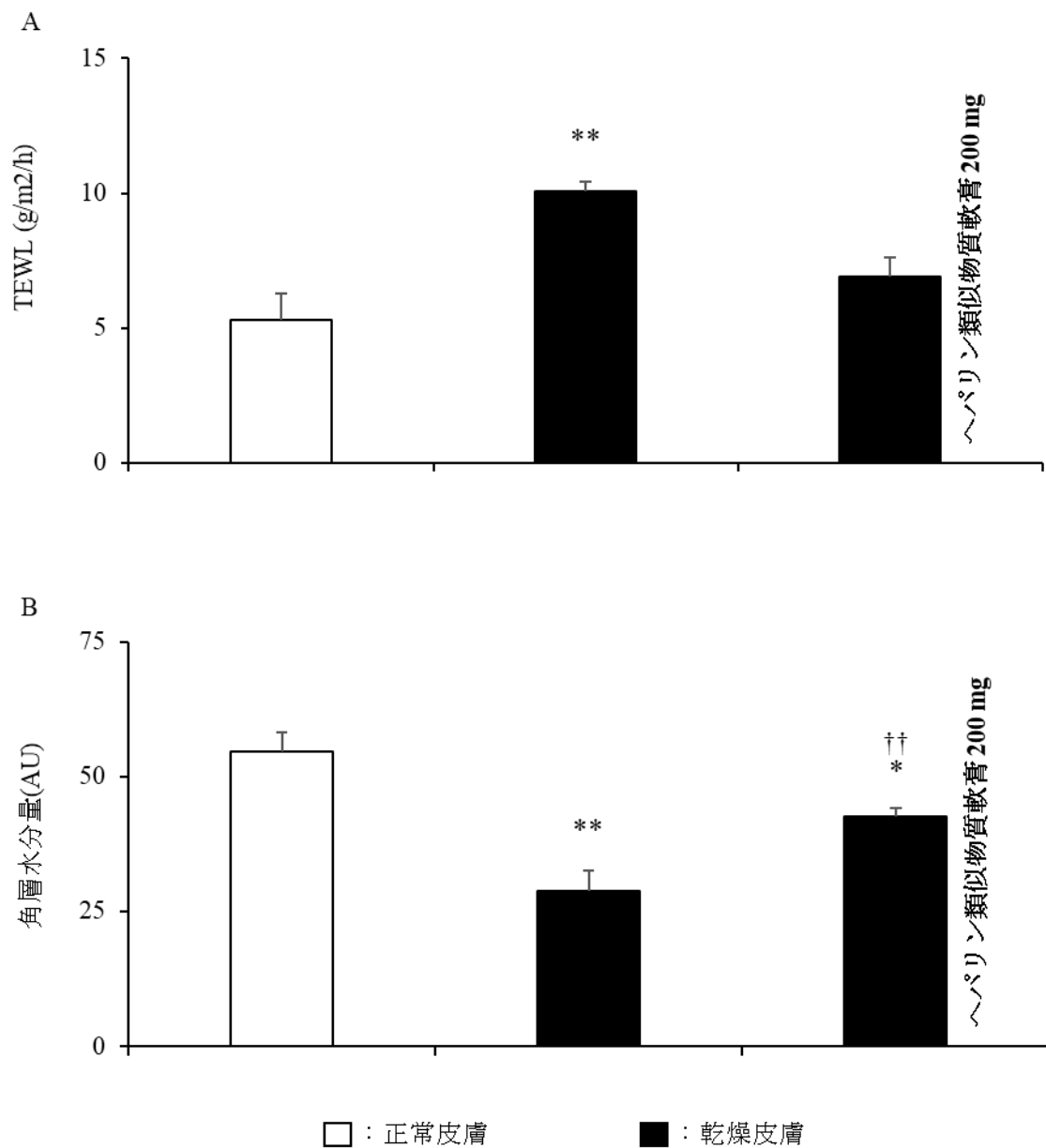


図 3-5 ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用 24 時間後の TEWL (A)および角層水分量(B)

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. 正常皮膚、††: $p < 0.01$ vs.

乾燥皮膚 (Tukey-Kramer test、正常皮膚: $n = 5$ 、乾燥皮膚: $n = 5$ 、乾燥皮膚 + ヘパリン類似物質軟膏 24 時間前適用: $n = 5$)

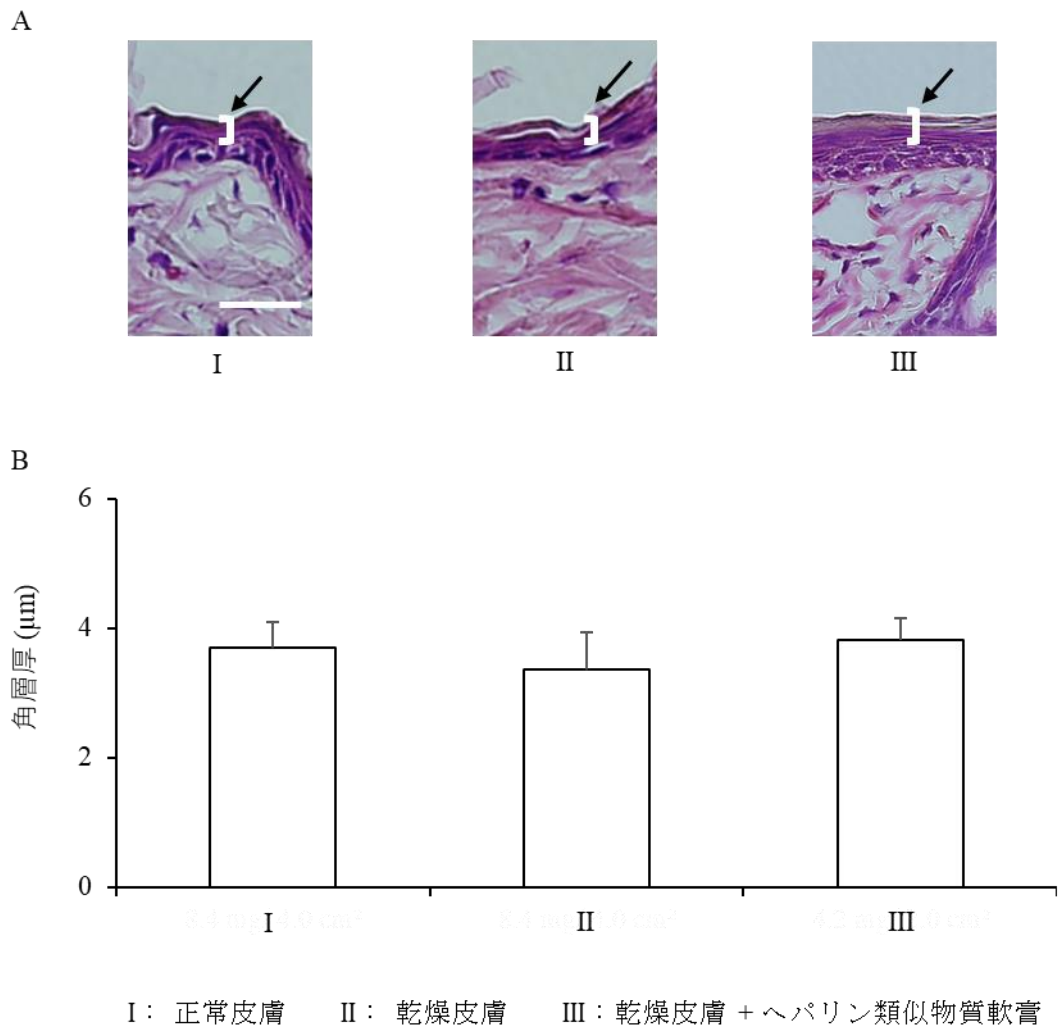


図 3-6. ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用 24 時間後の角層の画像 (A)および角層厚 (B)

Bar は 20 μm を示す。データは、平均値 ± 標準偏差を示す。(I: n = 5、II: n = 5、III: n =

5)

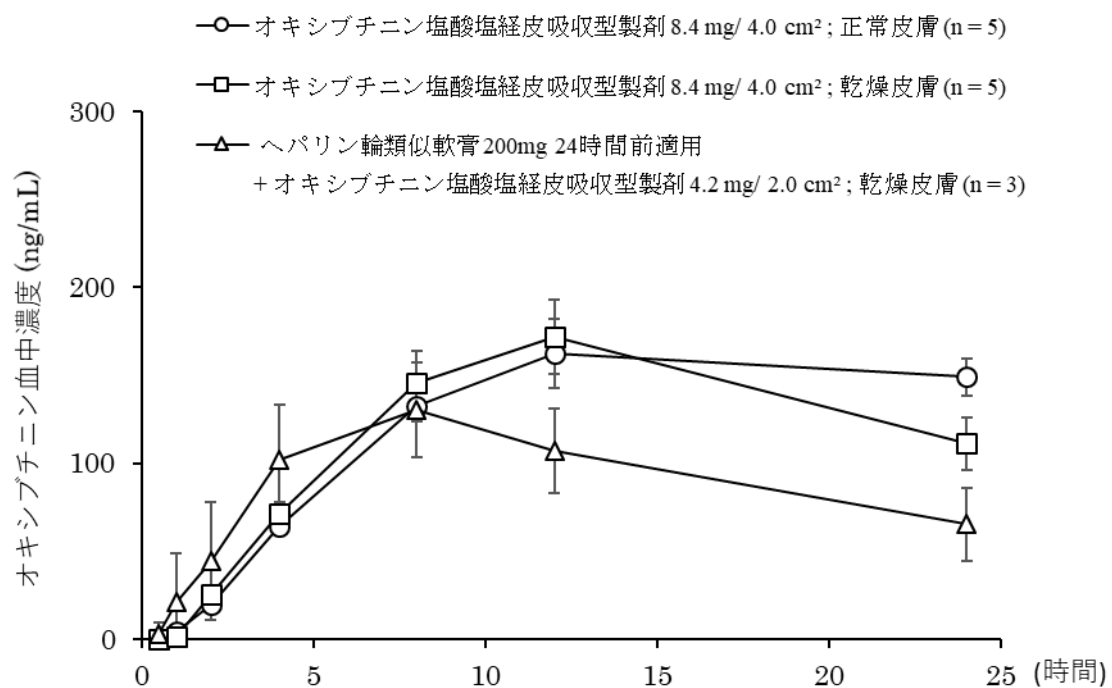


図 3-7. ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用タイミングとオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型

製剤面積調整時のオキシブチニン血中濃度推移

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。

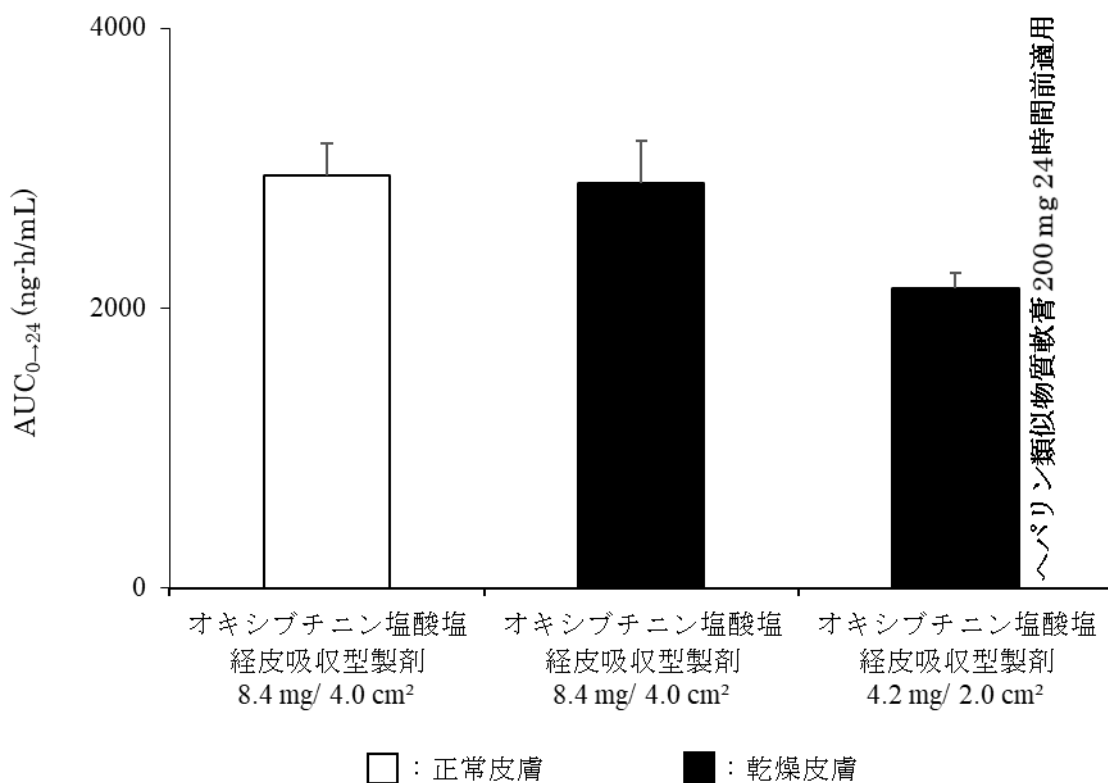


図 3-8. ヘパリン類似物質軟膏 200 mg 適用タイミングとオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用面積調整時のオキシブチニン AUC_{0→24} の比較

データは、平均値 ± 標準偏差を示す。(オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm²; 正常皮膚: n = 5、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 8.4 mg/ 4.0 cm²; 乾燥皮膚: n = 5、ヘパリン類似軟膏 200 mg 24 時間前適用 + オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 4.2 mg/ 2.0 cm²; 乾燥皮膚: n = 3)

第3項 考察

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積を変更した際のオキシブチニンの血中動態を評価した結果、ヘパリン類似物質軟膏適用後のオキシブチニンの $AUC_{0\rightarrow 24}$ は、適用面積依存的に減少した。加えて、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤を 4.0 cm^2 から 2.0 cm^2 へ減量することで、オキシブチニン $AUC_{0\rightarrow 24}$ をヘパリン類似物質軟膏非適用のものに最も近いレベルまで抑えることができた。よって、ヘパリン類似物質軟膏によって増加したオキシブチニンの AUC に対して、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積を減少させることは有用であると考えられた。しかしながら、オキシブチニン血中濃度の短時間の増加は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積の変更によって改善されなかった。また、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用 24 時間前にヘパリン類似物質軟膏を適用した条件では、適用から 8 時間までのオキシブチニンの血中濃度の増加曲線が、1 時間前および 12 時間前に比べて緩やかになった。ヘパリン類似物質軟膏適用から 24 時間後の角層厚は、正常皮膚、乾燥皮膚およびヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後の間で有意な差が認められなかったことから、角層の水分量増加が解消されていたと考えられ、それが経皮吸収性を抑制し、血中濃度にも影響を与えたものと考えられた。しかしながら、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適用した際のオキシブチニンの血中濃度は正常皮膚と比べ低下しなかったことから、経皮吸収性の増加は、角層の水分量増加の寄与だけでないことが考えられた。外用剤の基剤として広く用い

られるグリセリン等の多価アルコールは、角層に対する水分保持作用や脂質構造変化によって、薬物の皮膚透過性を増加させることが知られている^{27,58)}。本研究で使用したヘパリン類似物質軟膏の基剤にグリセリンが含まれることから、オキシブチニンの吸収促進に寄与していたと推測された(表 2)。さらに、ヘパリン類似物質軟膏の基剤には、脂肪酸類や脂肪酸エステル類も含まれており、オキシブチニンの経皮吸収性に影響を与えた可能性も考えられた。

これまでの結果を踏まえ、ヘパリン類似物質軟膏処置から 24 時間後にオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 2.0 cm² を適用にした際の、オキシブチニンの薬物動態を評価した。12 時間以降のオキシブチニンの血中濃度が経時的に低下したものの、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用 8 時間後までの血中濃度がヘパリン類似物質軟膏非適用のものと同様の推移を示した。さらには、その AUC_{0→24} もヘパリン類似物質軟膏非適用のものと同様の推移を示したが有意差は認められなかったことから、生物学的同等性が得られたと考えられた。さらに、ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後の皮膚バリア機能は、正常皮膚と同等のレベルを保っており、乾燥皮膚の改善が認められた。

従って、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併用時は、適用間隔延長とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積の調整が有用であることが示唆された。

結 語

経皮吸収型製剤は、TTS を利用した製剤であり、皮膚を介して吸収された薬剤が安定した血中濃度を維持するように工夫された薬剤である。設計された血中濃度を維持するためには、経皮吸収型製剤を正常な皮膚に適用する必要がある、薬剤師法第 2 条 2 項に定められた、必要な薬学的知見に基づく指導の一環として、患者に対して適正な使用方法を指導する必要がある。さらに、薬剤師は、皮膚の状態が経皮吸収型製剤の適用部位に適切な状態であるか評価し、必要時にはヘパリン類似物質軟膏による保湿ケアの提案を行い、有害事象の軽減を図る取り組みが必要であると考えられる。(医政医発 319 第 2 号)。

本研究では、ヘパリン類似物質軟膏による保湿ケアによって、乾燥皮膚へのオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤適用による有害事象を軽減することができた。これは、ヘパリン類似物質軟膏による角層水分保持増加作用によって、乾燥皮膚症状が改善されたためと考えられた。一方、ヘパリン類似物質軟膏は、基剤の影響や角層水分保持増強作用によって薬剤の経皮吸収性を変化させ、オキシブチニンの血中濃度および $AUC_{0 \rightarrow 24}$ を増加させることが明らかとなった。オキシブチニンの血中濃度や $AUC_{0 \rightarrow 24}$ の増加は、副作用を発現させる可能性や安定した薬物動態の維持が困難となることから、ヘパリン類似物質軟膏非適用時と同様の薬物動態となる併用方法を検討する必要がある。本研究では、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適用間隔を 24 時間とすることでオキシブチニン血中濃度の急激な増加を抑制できることが明らかとなった。しかしながら、オキ

シブチニンの経皮吸収は、ヘパリン類似物質軟膏適用 24 時間後においても基剤による経皮吸収促進効果によって増加したため、適用間隔の延長以外に併用方法の調整を検討する必要があった。また、オキシブチニンの $AUC_{0 \rightarrow 24}$ は、オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積を減少させることで増加を抑制できることが明らかとなった。これらの結果から、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にするためには、ヘパリン類似物質軟膏の適用タイミングおよびオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の適用面積の調整を併用する必要があった。

現在、経皮吸収型製剤と保湿剤による相互作用については、十分に検討されていない。よって、本研究結果は、経皮吸収型製剤と保湿剤による相互作用に対して、一考をもたらす重要な知見となったと考えられる。

引用文献

- 1) Prausnitz MR., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discovery*, **3**, 115-124 (2004).
- 2) James MA., Walker PR., Papouchado M., Wilkinson PR. Efficacy of transdermal glyceryl trinitrate in the treatment of chronic stable angina pectoris. *Br Heart J*, **53**, 631-635 (1985).
- 3) Kornick CA., Santiago-Palma J., Moryl N., Payne R., Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf*, **26**, 951-973 (2003).
- 4) Small G., Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin*, **23**, 2705-2713 (2007).
- 5) Galer BS., Rowbotham MC., Perander J., Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain*, **80**, 533-538 (1999).
- 6) Watts RL., Jankovic J., Waters C., Rajput A., Boroojerdi B., Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*, **68**, 272-276 (2007).

- 7) Schmidt R., Alf C., Bancher C., Benke T., Berek K., Dal-Bianco P., Führwüth G., Imarhiagbe D., Jagsch C., Lechner A., Rainer M., Reisecker F., Rotaru J., Uranüs M., Walter A., Winkler A., Wuschitz A. Transdermal rivastigmine patch in outpatient services in Austria: a naturalistic study in 103 patients with Alzheimer dementia, *Neuropsychiatry*, **23**, 58-63 (2009).
- 8) Tomoyuki Y. Usefulness of oxybutynin transdermal patch in patients with overactive bladder syndrome. *Journal of New Remedies & Clinics*, **64**, 33-38 (2015).
- 9) 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).
- 10) Ale I., Lachapelle J. M., Maibach H. I. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview, *Adv Ther*, **26**, 920-935 (2009).
- 11) Di Nardo A., Sugino K., Wertz p., Ademola J., Maibach H. I., Sodium lauryl sulfate (SLS) induced irritant contact dermatitis: a correlation study between ceramides and in vivo parameters of irritation, *Contact. Dermatitis*, **35**, 86-91 (1996).
- 12) Fluhr JW., Darlenski R., Angelova-Fischer I., Tsankov N., Basketter D. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment.

1. Skin irritation, *Skin. Pharmacol. Physiol*, **21**, 124-135 (2008).
- 13) Rogers J., Harding C., Mayo A., Banks J., Rawlings A., Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons, *Arch. Dermatol. Res*, **288**, 765-770 (1996).
- 14) Ghadially R., Brown BE., Sequeira-Martin SM., Feingold KR., Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model, *J. Clin. Invest*, **95**, 2281-2290 (1995).
- 15) Rogers J., Harding C., Mayo A., Banks J., Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch. Dermatol. Res*, **288**, 765-770 (1996)
- 16) 総務省統計局: 高齢者の人口. 年齢(5 歳階級), 男女別人口(平成 30 年 4 月確定値) .
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.htm> (閲覧日 2018 年 9 月 20 日).
- 17) 安藤隆夫, 白石弘之, 正井達雄, 中村由美子, 鎌田忠, 梅本準治. ムコ多糖多硫酸エステルを含有する外用剤の皮膚表面水分含有量に対する影響: 各種外用剤との比較検討, *日本化粧品科学会誌*, **8**, 246-250 (1984).
- 18) 石井律子, 片岡正憲, 細川佐知子, 土肥孝彰, 當別當健司, 平野尚茂, 榎本愛, 安藝裕美, 成瀬友裕. ヘパリン類似物質の保湿作用メカニズム —天然保湿因子を中心に—, *西日本皮膚科*, **69**, 51-56 (2007).
- 19) 木戸裕子, 赤塚正裕, 岩崎勝秀, 片岡正憲, 伊藤幸正, 當別當健司, 成瀬友裕. ヘパリン

- 類似物質 (Heparinoid) の新たな抗炎症作用機序, *薬理と治療*, **28**, 723-732 (2000).
- 20) 大井一弥, 安藤昌之, 平本恵一. オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤における皮膚障害性と予防に関する研究, *薬理と治療*, **42**, 107-113 (2014).
- 21) 石濱洋美, 菅又典子, 瀬尾葉子, 杉山久, 桑原彰彦, 杉浦啓太. リバステグミンパッチの皮膚障害に対するヘパリン類似物質外用スプレーの効果, *Prog. Med*, **36**, 1695-1699 (2016).
- 22) 加藤豊範. リバステグミンの服用継続率向上の取り組み 一皮膚系の有害事象対策の重要性と食欲改善効果の検討一, *Prog. Med*, **36**, 1561-1569 (2016).
- 23) Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin?, *J. Invest. Dermatol.*, **96**, 523-526 (1991).
- 24) Albery WJ., Hadgraft J. Percutaneous absorption: in vivo experiments, *J. Pharm. Pharmacol*, **3**, 140-147 (1979).
- 25) Wurster DE., Kramer SF. Investigation of some factors influencing percutaneous absorption, *J. Pharm. Sci*, **50**, 288-293 (1961).
- 26) Roskos KV., Maibach HI., Guy RH. The effect of aging on percutaneous absorption in man, *J. Pharmacokinet. Biopharm*, **17**, 617-630 (1989).
- 27) 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**, 638-645 (2013).
- 28) Lee SG., Kim SR., Cho HI., Kang MH., Yeom DW., Lee SH., Lee S., Choi YW. Hydrogel-based ultra-moisturizing cream formulation for skin hydration and enhanced dermal drug delivery, *Biol. Pharm. Bull*, **37**, 1674-1682 (2014).
- 29) Naik A., Pechtold L. A., Potts RO., Guy RH. Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement in vivo in humans, *Journal of controlled release*, **37**, 299-306 (1995).
- 30) Kim MJ., Doh HJ., Choi MK., Chung SJ., Shim CK., Kim DD., Kim JS., Yong CS., Choi HG. Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids, *Drug Deliv.*, **15**, 373-379 (2008).
- 31) Okumura M., Nakamori Y., Yoshida Y., Niwa H., Sugibayashi K., Morimoto Y. Effect of monoglycerides on the percutaneous absorption of papaverine hydrochloride, *Drug Des Deliv*, **6**, 137-148 (1990).
- 32) Bhandari KH., Lee DX., Newa M., Yoon SI., Kim JS., Kim DD., Kim JA., Yoo BK., Woo JS., Lyoo WS., Lee JH., Choi HG., Yong CS. Evaluation of skin permeation and accumulation profiles of a highly lipophilic fatty ester, *Arch. Pharm. Res.*, **31**, 242-249 (2008).

- 33) Ashton P., Walters KA., Brain KR., Hadgraft J. Surfactant effects in percutaneous absorption effects on the transdermal flux of methyl nicotinate, *Int. J. Pharm.*, **87**, 261-264 (1992).
- 34) Som I., Bhatia K., Yasir M. Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery, *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, **4**, 2-9 (2012).
- 35) 五藤健児, 関島秀久, 平本恵一, 大井一弥. ロチゴチン経皮吸収型製剤による皮膚バリア機能低下に対するヘパリン類似物質製剤の影響. *医療薬学*, **43(8)**: 444 -449 (2017).
- 36) Homma Y., Yamaguchi O., Hayashi K. Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey on lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology*, **68**, 560-564 (2006).
- 37) Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology*, **55**, 33-46 (2000).
- 38) Scheife R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clinical therapeutics*, **27**, 144-153 (2005).
- 39) Davia GW. Transdermal oxybutynin: a new treatment for overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother*, **4(12)**, 2315-2324 (2003).
- 40) Sand P., Zinner N., Newman D., Lucente V., Dmochowski R., Kelleher C., Dahl NV.

Oxybutynin transdermal system improves the quality of life in adults with overactive bladder: a multicentre, community - based, randomized study. *BJU international*, **99**, 836-844 (2007).

- 41) Appell RA., Chancellor MB., Zobrist RH., Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clinic Proceedings*, **78**, 696-702 (2003).
- 42) Gotoh M., Homma Y., Yokoyama O., Nishizawa O. Responsiveness and minimal clinically important change in Overactive Bladder Symptom Score. *Urology*, **78**, 768-773 (2011).
- 43) Loden M. The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids. *Acta Derm Venereol*, **72**, 327-330 (1992).
- 44) Kawashima M., Ishizaki C. Evaluation of the efficacy of medical moisturizers on artificially dried skin and atopic dry skin on the basis of dermato-physiological parameters. *Jpn J Dermatol*, **117** (3), 275-284 (2007).
- 45) Yukio H., Masaki Y., Narihito S., Osamu Y., Hidehiro K., Momokazu G., Tomonori Y., Osamu Y., Masayuki T., Osamu N. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-overactive bladder symptom score. *Urology*, **68**, 318-323 (2006).

- 46) Han TR., Haberkamp M., Flynn GL. Epidermal Kinetics and Skin Condition: I. Stripping Technique for Quantitating Stratum Corneum Turnover in Hairless Mouse Skin. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*, **8**, 539-553 (1989).
- 47) Tsai JC., Sheu HM., Hung PL., Cheng CL. Effect of barrier disruption by acetone treatment on the permeability of compounds with various lipophilicities: implications for the permeability of compromised skin. *J. Pharm. Sci.*, **90**, 1242-1254 (2001)
- 48) Miyamoto T., Nojima H., Shinkado T., Nakahashi T., Kuraishi Y. Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, **88**, 285-292 (2002).
- 49) Tominaga M., Ozawa S., Tengara S., Ogawa H., Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J. Dermatol. Sci.*, **48**, 103-111 (2007).
- 50) Nojima H., Carstens MI., Carstens E. C-fos expression in superficial dorsal horn of cervical spinal cord associated with spontaneous scratching in rats with dry skin. *Neurosci. Lett.*, **347**, 62-64 (2003).
- 51) Rissmann R., Oudshoorn MH., Hennink WE., Ponc M., Bouwstra JA. Skin barrier

- disruption by acetone: observations in a hairless mouse skin model. *Arch. Dermatol. Res.*, **301**, 609-613 (2009).
- 52) Lindh JD., Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am. J. Clin. Dermatol.*, **16**, 341-359 (2015).
- 53) Ali SM., Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol.*, **93**, 261-267 (2013).
- 54) 内田勝久, 山口英世. Terbinafine のケラチン親和性に関する検討. *Jpn. J. Med. Mycol.*, **34**, 207-212 (1993).
- 55) Wurster DE., Kramer SF. Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. *J Pharm Sci.*, **50**, 288-293 (1961).
- 56) 大谷真理子, 大谷道輝, 野澤茜, 松元美香, 山村喜一, 小茂田昌代, 江藤隆史. 保湿剤の効果に及ぼす塗布量および塗布回数の検討. *日本皮膚科学会雑誌*, **122**, 39-43 (2012).
- 57) 難波和彦. ムコ多糖多硫酸エステル (MPS-PS) の実験的乾燥性皮膚に対する効果. *久留米医学雑誌*, **51**, 407-415 (1988).
- 58) Nakashima M., Zhao MF., Ohya H., Sakurai M., Sasaki H., Matsuyama K., Ichikawa M. Evaluation of in-vivo transdermal absorption of cyclosporin with absorption enhancer using intradermal microdialysis in rats. *J Pharm Pharmacol.*

48, 1143-1146 (1996).

謝辞

本研究に際し、終始親切なご指導、ご鞭撻を賜りました鈴鹿医療科学大学薬学部 病態・治療学分野 臨床薬理学研究室 大井一弥 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究を進めるにあたり、ご協力やご助言をいただきました、ながえ前立腺ケアクリニック 院長 永江浩史先生、薬剤師 前堀直美先生、鈴鹿医療科学大学薬学部 関島秀久 助手、鈴鹿医療科学大学薬学部 藤澤豊 助手および関係各位に深く感謝いたします。

本学論文の審査にあたり、ご指摘とご校閲を賜りました鈴鹿医療科学大学 薬学部 飯田靖彦 教授、川西 正祐 教授、藤川 隆彦 教授、三輪 高市 教授、米田 誠治 准教授に深く感謝いたします。

Optimization of a combination of oxybutynin transdermal patch and heparinoid cream: proper use of transdermal patch for overactive bladder elderly patients

Introduction

Overactive bladder (OAB) is a chronic disease characterized by nocturia and frequent urination associated with urinary urgency. In recent years, OAB has been classified as an age-associated disease, as the number of OAB patients have increased with a decline in birthrate and a growing proportion of elderly people. Muscarinic acetylcholine receptor antagonists are used as first-line therapy to treat OAB. However, these drugs are known to cause anticholinergic side effects such as dry mouth and constipation, and thereby a reduced quality of life in patients. Oxybutynin transdermal patches are known to cause lesser anticholinergic side effects than the oral form. However, daily use of oxybutynin transdermal patches induces skin reactions such as rashes, blisters, and itch, thus making it difficult to continue treatment. In vivo studies have reported that in dry skin model mice, the Draize score after the application of an oxybutynin transdermal patch was suppressed by pre-treatment with heparinoid cream. Therefore, it we hypothesized that by combining an oxybutynin transdermal patch and

a heparinoid cream could improve adherence to drug therapy by OAB patients. In this study, we aimed to collect data that could provide a basis for effective and safe drug treatment in order to propose long-term treatment with oxybutynin transdermal patches for elderly patients with OAB.

Part 1.

Combination of oxybutynin transdermal patch and heparinoid cream for long-term treatment of overactive bladder in elderly patients

Production of N-desethoxybutynin (DEO), an active metabolite of oxybutynin, is lower with transdermal patches than with oral formulations because oxybutynin is absorbed through the skin, thereby avoiding the hepatic first-pass effect. Production of DEO also causes side effects such as dry mouth and constipation. Therefore, 8 patients over 65 years of age diagnosed with OAB were administered the heparinoid cream topically for 1 week, and then, skin conditions were evaluated. Next, a combination therapy with the oxybutynin transdermal patch and the heparinoid cream was performed for 12 weeks, and the state of skin problems at the application site was evaluated. The stratum corneum water content after application of the heparinoid

cream increased compared to that before application, and no oxybutynin transdermal patch-associated skin irritation was observed during this study. Based on these results, skin care using heparinoid creams is considered to be a useful method for the appropriate use of the oxybutynin transdermal patch in elderly patients with OAB.

Part 2, Chapter 1.

Pretreatment effects of a moisturizing agent on the blood kinetics of oxybutynin hydrochloride following the application of an oxybutynin transdermal patch

From part 1, it is evident that the combination therapy with a heparinoid cream and an oxybutynin transdermal patch is useful. However, several studies have shown that the transdermal drug absorption is increased by skin hydration after application of moisturizers such as the heparinoid cream. Therefore, the influence of the heparinoid cream on transdermal drug absorption of oxybutynin hydrochloride was evaluated in hairless mice. Male hairless mice were divided into normal skin, dry skin, normal skin + heparinoid cream, and dry skin + heparinoid cream groups. After the 4 cm² oxybutynin transdermal patch was applied, blood samples were collected over time and blood concentration of oxybutynin hydrochloride was determined by using

LC-MS/MS. In addition, transepidermal water loss (TEWL), stratum corneum water content, skin surface pH, and stratum corneum thickness of the dorsal skin of hairless mice were measured before application of the oxybutynin transdermal patch. When the oxybutynin transdermal patch was applied 1 hour after application of the heparinoid cream, blood concentration of oxybutynin hydrochloride and $AUC_{0\rightarrow 24}$ were comparable to the values obtained without using the heparinoid cream, regardless of the skin type. In addition, TEWL, stratum corneum water content, and stratum corneum thickness of the skin before application of the oxybutynin transdermal patch increased significantly; therefore, it has been suggested that transdermal absorption of oxybutynin hydrochloride was increased by skin hydration.

Part 2, Chapter 2.

Optimization of the combination of oxybutynin transdermal patch and heparinoid cream based on the pharmacokinetics of oxybutynin hydrochloride

Changes in the pharmacokinetics of oxybutynin hydrochloride may lead to the development of anticholinergic side effects. Therefore, we adjusted the combination, so that the pharmacokinetics of oxybutynin hydrochloride with application of heparinoid

cream is equivalent to that of without the heparinoid cream. The oxybutynin transdermal patch was adjusted to 4 cm², 2 cm², and 1 cm² under the same conditions as described in Chapter 1. Furthermore, the application interval of the oxybutynin transdermal patch and heparinoid cream were adjusted to 1, 12, and 24 hours. As a result, the pharmacokinetics of oxybutynin hydrochloride when an oxybutynin transdermal patch of 2 cm² was applied 24 hours after the application of the heparinoid cream was similar to that when the heparinoid cream was applied. From these results, it is considered necessary to appropriately adjust the respective application conditions when oxybutynin transdermal patch and heparinoid cream are used in combination.

Conclusion

Combination therapy with an oxybutynin transdermal patch and a heparinoid cream for OAB in elderly patients relieved skin damage and improved the continuation rate of treatment. However, skin hydration induced by the heparinoid cream altered the transdermal absorption of oxybutynin hydrochloride and affected its pharmacokinetics. Therefore, it is necessary to adjust the application conditions of the oxybutynin transdermal patch and the heparinoid cream. The results of this study provide important basic information regarding the appropriate use of the oxybutynin

transdermal patch.