ネオキシ[®] テープ（経皮吸収型過活動膀胱治療剤）の開発

道中康也，寺原孝明*

Formulation study and clinical development of transdermal drug delivery system for overactive bladder "NEOXY[®] TAPE"

1. はじめに

皮膚は古くから薬物の投与部位として利用され、その歴史は紀元前まで遡ることが知られている。従来、そのほとんどは患部に直接適用する局所性製剤であったが、薬物送達システム(DDS)の概念に基づき、経口薬として使用されてきた薬物(スコポラミン)が全身性貼付剤として1980年に米国で初めて承認された。以降、経皮薬物送達システム(TDDS: Transdermal Drug Delivery System)は多くの薬物に応用され、患者のQuality of Life(QOL)を向上させる剤形として医療現場で広く利用されている。現在、医療現場で最も多く使用されている経口剤と比較した場合、TDDS製剤には以下のメリットが挙げられる。

- ① 1回の投与で長期間にわたり血中濃度を持続させることが可能である。現在、1週間貼付型の製剤も上市されている
- ② 血中濃度が持続することから投与回数を減少でき、患者のアドヒアランスが改善される
- ③ 消化管への直接曝露を回避できることから、特に消化器系副作用の低減が期待される
- ④ 連投時の血中濃度推移において、ピーク／トラフ比が小さくなり、副作用の低減および薬物濃度(薬効)の持続が期待される
- ⑤ 初回通過効果の回避が可能である
- ⑥ 副作用などが生じた場合、投与中断が容易である

オキシブチニン塩酸塩は抗ムスカリン作用および平滑筋直接弛緩作用を合わせ持つ経口剤として、本邦では1988年から販売されている。経口剤は現在でも神経因性膀胱や不安定膀胱(無抑制収縮をともなう過緊張性膀胱状態)

における頻尿、尿意切迫感、尿失禁に対する改善効果を有する薬剤として医療に貢献している。しかしながら、該薬剤は以下に示す問題点を持ち合わせていることから、患者のQOLは十分とは言い切れないところがある。そこで、当社では本問題を剤形的な面から解決し患者のQOLを向上すべく、オキシブチニン塩酸塩含有テープ剤の開発をスタートさせた。

- a) 血中における消失半減期が短いため、用法が1日3回投与である。加えて、連投時の血中濃度推移において、ピーク／トラフ比が大きい⇒患者のアドヒアランスの低下と、ピーク時における副作用の発現が危惧される
- b) 初回通過効果を受けやすく、特に活性代謝物が多く生成される
- c) 副作用として、口渇や便秘の報告が多い

種々の検討を経て、我々は1日1回貼付型のネオキシ[®] テープを開発し、2013年6月より販売を開始した。本剤は、上述したオキシブチニン塩酸塩経口剤の有する問題点を、TDDS化により克服した製品であり、今後、本領域における薬剤選択の幅を広げるものとして期待されている¹⁾。本稿では、本剤における製剤設計の経緯および臨床的特徴について紹介したい。なお、本領域におけるTDDS製剤として、米国では既に1週間2回貼付型の製品(Oxytrol[®])が2003年に上市されているが、本邦では初めての製品となる。

2. 製剤設計の経緯

皮膚は臓器の中で最も大きいことが知られているが、本来、皮膚は外界からの異物の混入や体内からの水分蒸発を防止するなどのバリア機能を有しており、最外層にある角質層がその主たる機能を担っている。そのバリア機能は薬物の吸収に対しても例外ではなく、TDDS製

* Yasunari Michinaka, Takaaki Terahara
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.
久光製薬株式会社

剤の製剤設計に大きく影響する。さらに、皮膚は生理的機能も有しており、異物の侵入に応答してかぶれの原因となる炎症を引き起こす場合がある。これら物理的・生理学的バリア機能は、TDDS 製剤のデメリットである、一定の吸収を示すまでのラグタイムの存在や局所刺激をもたらす原因となっている。また、TDDS 製剤の用法は1日2回投与型から7日1回投与型と、バラエティーに富んでおり、その用法に合わせた製剤設計が必要となる。本剤は貼付剤にて最も汎用されている用法であり、日本人のライフスタイルに即し、服薬忘れなども防止しやすい1日1回投与型製剤として開発した。そのための施策として、可能な限り薬物吸収のラグタイムを短くし、かつ吸収速度を最大にする工夫が必要であった。

2-1. 基剤の選定

薬物の皮膚吸収は製剤 / 皮膚間の濃度差に基づく分配過程と拡散過程とで説明される。皮膚を均一な膜と仮定した場合、皮膚内側でシンク条件が保たれており、さらに定常状態(濃度勾配が皮膚中で一定、このとき薬物の基剤中濃度も常に一定)にあれば、薬物の皮膚吸収速度 J は式(1)で表すことができる(A :適用面積、 C_v :基剤中薬物濃度、 K :皮膚 / 基剤間分配係数、 D :拡散係数、 L :皮膚の厚み)。

$$J = \frac{AC_vKD}{L} \quad (1)$$

式(1)より定常状態における薬物の皮膚吸収速度は K 値と D 値に比例して増大する。そのなかでも、 K 値は基剤への薬物溶解度に反比例するため、溶解度が適度に低い基剤を選択し、薬物放出性を向上させるのが好ましい。この観点から、本剤にはスチレン・イソプレン・ス

チレンブロック共重合体を主要基剤(SIS系基剤)として用いた。SIS系基剤は他の基剤成分との配合比を調整し薬物の溶解度をコントロールすることで、比較的良好な薬物放出性を示すことから、当社の他製品にも応用されている。

2-2. その他の工夫(支持体、ライナー、包袋)

全身性 TDDS 製剤において初の試みとして、本剤には局所性 TDDS 製剤で使用されているような伸縮性の支持体を採用した(図1)。これは、本剤が下腹部など個人間で皮膚状態が大きく異なり、可動性も比較的高い箇所を貼付部位として適用するためである。伸縮性を有し、皮膚の動きへの追従性が高い支持体を用いることにより、貼付期間中に製剤が剥離するリスクの低減が図られる。また、該支持体を用いることで、従来のフィルム製剤よりも取り扱いやすく、薬袋からの取り出しも容易となる。また、ライナーには、商品名およびスリット部分をわかりやすくするため印刷を施し、患者が貼付する際に容易に視認できる仕様とした。

2-3. 局所刺激の対策

本剤に用いている SIS 系基剤は、ケトプロフェン含有貼付剤に代表される当社の局所性 TDDS 製剤にも採用している。TDDS 製剤の粘着力が強すぎる場合には製剤剥離時に皮膚最外層にある角層を剥離し、かぶれの原因になる場合がある。そのため、当社の SIS 系基剤では各添加剤の配合比率を調整して皮膚の角層を剥離しにくいよう設計されている。また、角層を剥離する製剤では、粘着層表面に付着した角層の影響で、剥離部分の付着性が著しく低下し、有効吸収面積が減少することがある。

図1 本剤の外観

さらに投与期間中に剥離が進むことで製剤が脱落するリスクが高くなることも予想される。このような現象が起こると、薬剤効果が低減するリスクが高い。これらの理由から、本剤は付着性の向上はもちろんのこと、角層が剥離せず、仮に意図しないかたちで製剤が剥離した場合においても再付着性を有するように設計した。このようにして設計された本剤は、皮膚に対する適度な粘着物性を有することで、上述した物理的剥離力に起因するかぶれを防止するとともに、有効性にも影響なく患者が使用できるものと考えている。

3. 臨床的特徴

3-1. 薬物動態的特徴

ヒトにおけるオキシブチニンの主要代謝物は、肝臓あるいは小腸の CYP3A ファミリーが関与して生成される N-デスエチルオキシブチニン (DEO) であることが知られている (図 2)^{2,3)}。この DEO は膀胱平滑筋に対して未変化体と同程度の収縮抑制作用を保持しており、過活動膀胱治療において未変化体とともに薬効に寄与しているものと考えられている⁴⁾。オキシブチニンの経口投与では小腸、肝臓での初回通過効果により AUC レベルで未変化体の 12~13 倍、 C_{max} では未変化体の 15~19 倍の DEO が生成する⁵⁾のに対して、オキシブチニンの経皮投与では真皮上層の毛細血管から肝臓を経ることなく全身循環に移行するため、DEO/未変化体比はおよそ 1.0 倍と著明に低下した (表 1)。また、単回投与時の血漿中濃度推移から重ね合わせ法により反復投与時の血漿中濃度

を予測したところ、経口投与ではピーク値とトラフ値間の変動が大きい結果となったが、経皮投与ではほぼ安定した血中濃度推移を示し、良好な徐放特性を持つことが分かった (図 3)。

3-2 副作用について

オキシブチニンを含む抗コリン薬は、その作用機序から唾液分泌を抑制して口渇を引き起こすこと、消化管運動を抑制して便秘を引き起こすことが知られており、主薬効である膀胱平滑筋弛緩作用とこれら副作用とをいかに分離するかが薬剤開発の鍵となっていた。本剤の第Ⅲ相比較試験において、プロピペリン塩酸塩投与群では口渇が 13.2%、便秘が 5.0% の発現率であったのに対して、本剤投与群ではそれぞれ 6.5%、0.7% と有意差をもって低値であった (口渇、便秘とも $p < 0.001$, Fisher の直接確率法)⁷⁾。特に口渇に関して、本剤と同様にオキシブチニン経皮吸収製剤である OXYTROL の添付文書を見ると、OXYTROL 投与群の口渇発現率は 9.6% であり、プラセボ投与群の 8.3% と近い値となっている⁸⁾。一方で、オキシブチニン経口剤 (ボラキス錠) では承認時までの累計で口渇がおよそ 20% とあり、OXYTROL と比較して高値である⁹⁾。DEO/未変化体比を比較すると、本剤では上述の通りおよそ 1.0、OXYTROL ではおよそ 1.6⁸⁾、オキシブチニン経口剤では 12~19⁵⁾ となり、DEO が口渇発現に寄与しているものと推察された。

貼付剤特有の副作用として、かぶれに代表される投与部位反応がしばしば問題となることがある。本剤の第Ⅲ相比較試験において、本剤投与群では投与部位反応が 40.2% 発現し、プラセボ製剤投与群の 8.9% よりも著明に高値であった⁷⁾。投与部位反応が出現する要因は、製剤に配合される薬物や添加剤による化学的刺激と、上述した粘着力に起因する物理的刺激とに大別できるが、本剤では薬物を含まないプラセボ製剤で低い発現率であったため、主薬であるオキシブチニン塩酸塩による化学的刺激が疑われる。本剤による投与部位反応の大部分は軽度であり、重度を示したケースはなかったが、実使用での投与部位反応をできるだけ防止するために貼付部位をローテーションするように使用上の注意を設けている。

図2 オキシブチニン(A)およびN-デスエチルオキシブチニン(B)の化学構造

表1 ネオキシテープおよび経口徐放剤投与時の薬物動態パラメータ

製剤, 用量	AUC (ng・hr/mL)		DEO / 未変化体
	未変化体	DEO	
ネオキシテープ 73.5mg	140	144	1.0
経口徐放剤 10mg	31	393	12.7

* 経口徐放剤は文献⁵⁾から引用

図 3. ネオキシテブおよび経口徐放剤投与時の反復投与時血漿中濃度推移予測

*経口徐放剤における血漿中未変化体濃度は文献[6]から、血漿中 DEO 濃度は文献[6]からの血漿中未変化体濃度に文献[5]に記載の DEO/未変化体比をもとに重ね合わせ法により算出

4. 認知機能への影響について

OAB の薬物治療には抗コリン薬が広く使用されているが、脳内のムスカリン受容体に拮抗的に作用することで認知機能や学習機能を低下させる恐れがある。2000 年代に入り承認された抗コリン薬(トルテロジン酒石酸塩、ソリフェナシンコハク酸塩、イミダフェナシン、フェソテロジンフマル酸塩)は研究開発段階において、動態試験や薬理試験により中枢移行性が低く、認知機能障害が起こりにくいことを確認しているが、オキシブチニン経口剤についてはいくつかの報告で中枢系に作用して認知機能に影響を与えうることが報告されている^{10,11)}。しかしながら、経皮投与の場合に認知機能に及ぼす影響を調査した報告はなく、本剤を投与したときの認知機能への影響は不明であったため、SD ラットを用いた受動的回避反応試験を行い、調査した。これは SD ラットにオキシブチニン塩酸塩を経口あるいは経皮投与したのち、明室から暗室へ進入した際に電気ショックを与える獲得試験を行い、その 24 時間後に再び明室から暗室へ移動するまでの潜伏時間を計測して被験物質が学習能に与

える影響を調べる試験である。薬理試験とは別途実施した動態試験においてはおよそ同量のオキシブチニン塩酸塩を投与したが、未変化体と DEO の合計 AUC は経皮投与群が経口投与群よりも約 10 倍高い結果となった(表 2)。一方で、明室から暗室進入までの潜伏時間は経口投与群では対照群よりも短縮し、学習能への影響が確認されたが、経皮投与群においては対照群との間で有意な差が認められなかった(図 4)。血漿中濃度が高いにも関わらず、経皮投与では学習能への影響が小さかった理由は詳細には明らかとなっていないが、ラット顎下腺ムスカリン受容体への結合に対して DEO が寄与することや血漿中濃度の立ち上がり速度の違いにより組織への薬物分布が変動して受容体結合に影響すると考察している報告があることから¹²⁾、それと同様のことが本薬理試験においても起きているものと推察される。

5. 貼付剤の今後の展望

OAB を含む 6 つの慢性疾患領域治療薬(プロスタグランジンアナログ、スタチン、ビスフォスフォネート、経

表 2 ネオキシテブおよび経口徐放剤投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	用量	薬物種	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0→t} (ng・hr/mL)
経皮投与	35.7mg/kg	未変化体	19.4 ± 9.0	22.8 ± 2.7	396 ± 197
		DEO	2.41 ± 1.66	21.6 ± 12.1	13.2 ± 13.1
経口投与	30.0mg/kg	未変化体	13.1 ± 3.3	0.4 ± 0.1	27.0 ± 7.1
		DEO	5.73 ± 1.78	0.4 ± 0.1	14.3 ± 4.6

*経口徐放剤は文献⁵⁾から引用

図4 ラットの学習・記憶に対するオキシブチニンの影響

* $p < 0.05$; 対照群に対して有意差あり (Dunnett type 多重比較)

** 平均値 $\pm$ 標準誤差, $n = 12$

口糖尿病治療薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬およびOAB用抗コリン薬)における服薬アドヒアランスをレトロスペクティブに調査した報告によると、抗コリン薬の服薬アドヒアランスが最も悪く、6ヵ月間にわたって薬物治療が継続した割合は30%以下であった¹³⁾。服薬中止の主要な理由として効果が不十分であること、薬剤コストがかかること、副作用が発現することが挙げられている。このうち副作用については貼付剤化により改善が期待できると考えられる。OABに限らず慢性疾患患者は高齢者に多く、複数薬剤併用による消化管吸収での薬物間相互作用や嚥下力の低下による服薬困難の問題があるが、これらについても経皮投与で解決可能なところと考える。今後、日本では高齢化社会のさらなる進展は避けられず、高齢者や介護者にとって使い勝手が良い貼付剤は局所疾患のみならず全身性疾患の薬物治療においても重要なオプションとなるであろう。

文献

- 丸山徹: 薬局, 64(13), 3181-3184(2013)
- Yaich M. et al.: Pharmacogenetics, 8(5), 449-451(1998)
- Lukkari E. et al.: Pharm. Toxicol., 82(4), 161-166(1998)
- Uchida M. et al.: J. Pharmacol. Sci., 94(2), 122-128(2004)
- Lukkari E. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 53(5), 351-354(1998)
- Douchamps J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 35(5), 515-520(1988)
- Yamaguchi O. et al.: Int. J. Urology, 21(6), 586-593(2014)
- OXYTROL Labeling Information
- ボラキス錠インタビューフォーム
- Pagoria D. et al.: Curr. Urol. Rep., 12(5), 351-357(2011)
- Chancellor M. et al.: CNS Neurosci. Ther., 18(2), 167-174(2012)
- 山田静雄ほか: 臨床薬理, 40(5), 229-234(2009)
- Yeaw J. et al.: J. Manag. Care Pharm., 15(9), 728-740(2009)