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

五藤健児¹, 関島秀久², 平本恵一², 大井一弥^{*1}

鈴鹿医療科学大学 薬学部 臨床薬理学研究室¹

鈴鹿医療科学大学 薬学部 病態・治療学分野²

Effect of Heparinoid Application on the Reduction of Skin Barrier Function Caused by Rotigotine Transdermal Patch

Kenji Goto¹, Hidehisa Sekijima², Keiichi Hiramoto² and Kazuya Ooi^{*1}

Laboratory of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science¹,

Laboratory of Pathophysiology & Pharmacotherapy,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science²

〔 Received February 16, 2017 〕
〔 Accepted June 16, 2017 〕

We studied the effect of heparinoid pre-treatment on dermopathy caused by application of a rotigotine transdermal patch (Rotigotine). Hairless mice with intact and dry skin were used in this study. Study groups were divided into intact skin + rotigotine, dry skin + rotigotine, and dry skin + rotigotine + pre-treated heparinoid groups. The application time of rotigotine was 24 h, after which time transepidermal water loss (TEWL), stratum corneum water content and epidermal thickness in the skin were examined. TEWL in the dry skin + rotigotine group increased compared to that of the intact skin + rotigotine group. However, in the dry skin + rotigotine + pre-treated heparinoid group, TEWL was less than that of dry skin + rotigotine group animals, and epidermal thickness was increased. These results suggest that heparinoid pre-application may reduce application site failure caused by rotigotine.

Key words — rotigotine, heparinoid, dermopathy, dry skin

緒 言

2015年5月、日本の総人口は1億2,690万人で4年連続の減少である。そのうえ、65歳以上の高齢者の割合が総人口の4分の1を超えており、本邦は超高齢社会の最中にある。また、厚生労働省の患者調査（厚生労働統計協会）による65歳以上の1日当たりの外来患者は、2014年では351万200人と推計されており、前回調査の2011年から約18万人増加している。さらには、65歳以上の国民医療費（2013年度）は総額の57.7%であり、高齢者に対する薬物治療の重要性が急速に高まってきている。

このような高齢化に伴い増加している代表的な疾患としてパーキンソン病（Parkinson's disease: PD）が知られている。PDは、脳内ドパミン濃度の低下がもたらす疾患であり、従来、L-dopaやD₂受容体アゴニストによって治療がなされてきた。しかしながら、これらの薬物は一般的に経口薬であるため、コンプライアンス不良をもたらしやすい高齢者に対して、薬物の血中濃度を一定に保つことが困難であり、ドパミン受容体の間歇的な刺激によるレストレッグス症候群やwearing-off現象が問題の1つとなっている。¹⁾

近年、医学の進歩と共に、PDの病態解析や診断技術は飛躍的な向上を遂げており、²⁾ その薬物

*〒513-8670 三重県鈴鹿市南玉垣町3500-3

療法において、2012年に待望の経皮吸収型製剤であるドパミンアゴニストとしてロチゴチン経皮吸収型製剤（ロチゴチン）が登場した。

ロチゴチンは、皮膚から一定かつ持続的に主成分の吸収が可能である特徴を持ち、24時間にわたり血中濃度を維持することから、昼夜問わずにPDおよびレストレッグス症候群患者の症状安定に寄与できるものと期待されている。^{3,4)}さらには、皮膚に貼付する製剤であるため、嚥下障害を持つPD患者に対しても適応しやすく、超高齢社会に最適な治療薬として大きな医療貢献が期待できるものと考えられる。一方で、ロチゴチンは、長期的に皮膚に貼付する性質の製剤であるため、炎症や紅斑などの軽度および中程度の皮膚障害を引き起こすことが報告されている。^{4,5)}一般的に、高齢者の皮膚は、角層水分保持機能の低下により乾燥する傾向にあり、外部刺激に対して敏感であることが知られている。これらのことから、PD患者に対してロチゴチンを長期的に使用する場合には、貼付による皮膚障害を想定しておく必要がある。経皮吸収型製剤貼付時に皮脂欠乏が確認された場合、ヘパリン類似物質製剤を代表として保湿性外用剤の使用が有用であると報告されているが、⁶⁾その有用性の根拠となる基礎的検証はされていない。

そこで本研究では、ヘアレスマウスを用いて、ロチゴチンの貼付による皮膚障害に対するヘパリン類似物質製剤の影響を、皮膚バリア機能の観点から検討した。高齢者の皮膚を模倣した乾燥皮膚モデルを引用文献7)および8)に基づいて作製し、ロチゴチン単独、ヘパリン類似物質製剤の前処置での比較を行った。

方 法

1. 動物

実験動物は、雄性ヘアレスマウス9週齢（日本エスエルシー(株)、静岡）を用いた。1週間の予備飼育の後、体重25～29 gの健全なマウスを実験に使用した。本研究での動物実験は、鈴鹿医療科学大学により承認された動物用ガイドラインに従って実施した（承認番号：第36号）。

2. 試験薬剤

ロチゴチン経皮吸収型製剤（ロチゴチン、ニュープロ®パッチ、大塚製薬(株)、東京）およびヘパリン類似物質製剤（ヒルドイド®ソフト軟膏0.3%、マルホ(株)、大阪）を購入し、使用した。

3. 実験方法

(1) 乾燥皮膚モデル動物の確立

マウスの背部皮膚の一定部位（背骨から1 cm、前肢から2 cm）に、アセトン／エーテル等量混液を含ませた脱脂綿を15秒間押し当て、その直後に蒸留水を含ませた脱脂綿を30秒間押し当てた（アセトン／エーテル／水処置）。この処置を連日8日間行い、乾燥皮膚モデルを作製した（乾燥皮膚群）。アセトン／エーテル／水処置を行わない対照群（正常皮膚群）を設定し、正常皮膚群および乾燥皮膚群の皮膚特性を（3）に記載の方法で評価した（各群n=12）。

(2) 塗布および貼付方法

試験群は、正常皮膚＋ロチゴチン群（Ⅰ）、乾燥皮膚＋ロチゴチン群（Ⅱ）および乾燥皮膚＋ロチゴチン＋ヘパリン類似物質製剤前処置群（Ⅲ）の計3群とした（各群n=6）。マウスをペントバルビタール麻酔下におき、正常皮膚もしくは（1）と同様の方法で作製したマウスの乾燥皮膚部位にロチゴチンを貼付した。Ⅲ群については、乾燥皮膚モデル作製開始日の翌日から、マウスの乾燥皮膚部位にヘパリン類似物質製剤200 mgを24時間毎、計7日間塗布を行った。ヘパリン類似物質製剤塗布最終日の翌日に、ロチゴチン（2 cm × 2 cm）を貼付した。貼付に際し、製剤を覆うように脱脂綿を巻きニチバン®テープで固定し、1匹あたり左右に1点ずつ、計2点に貼付した。貼付から24時間後に製剤を剥がし、1時間後に皮膚状態の評価を行った。各検査は（3）に記載の方法で行った。

(3) 検査項目

①経表皮水分喪失量（transepidermal water loss: TEWL）の測定：TEWLは、Tewameter TM300（Courge + Khazaka Electronic DmbH, Cologne,

Germany) を用いて測定した。

②角層水分量の測定：角層水分量は、Corneometer CM825 (Courge + Khazaka Electronic DmbH, Cologne, Germany) を用いて測定した。

③組織学的評価：ロチゴチン貼付部位の皮膚を採取し、採取した皮膚を4%パラホルムアルデヒド溶液で固定後、クリオスタットを用い5 μm に薄切した。薄切した切片は、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色後に光学顕微鏡で観察し、表皮の厚さを評価した。

(4) 統計処理

データは平均値もしくは平均 $\pm$ 標準偏差で表した。群間比較は Student's *t*-test を用い、正常皮膚群と乾燥皮膚群の比較は両側5%、その他の比較においては、多重性を考慮した両側2.5%の有意水準で評価した。統計ソフトは SPSS Statistics 22 (IBM 社, New York, USA) を使用した。

結 果

1. 乾燥皮膚モデル動物の皮膚特性の評価

図1A, B および C は、それぞれ正常皮膚群および乾燥皮膚群における TEWL, 角層水分量および表皮の厚さを示している。乾燥皮膚群の TEWL は、正常皮膚群に比べて有意に増加した。一方、乾燥皮膚群の角層水分量は、正常皮膚群に比べて有意に減少し、表皮の厚さも減少傾向を示した。

2. ロチゴチン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

図2A, B および C は、それぞれ各群の TEWL, 角層水分量および表皮の厚さを示している。乾燥皮膚にロチゴチンを貼付したII群では、TEWL は、正常皮膚にロチゴチンを貼付したI群に比べて有意に増加したが、角層水分量および表皮の厚さは、I群およびII群間において有意な差が認められな

図1 ヘアレスマウス正常および乾燥皮膚の TEWL, 角層水分量および表皮の厚さ

A: TEWL, B: 角層水分量, C: 表皮の厚さ A, B: 平均 $\pm$ 標準偏差 ($n=12$), C: 平均 $\pm$ 標準偏差 ($n=4$).

* $P < 0.05$. Student's *t*-test

図2 ヘアレスマウスのロチゴチンによる皮膚障害に対するヘパリン類似物質製剤の影響

A: TEWL, B: 角層水分量, C: 表皮の厚さ I: 正常皮膚+ロチゴチン II: 乾燥皮膚+ロチゴチン III: 乾燥皮膚+ロチゴチン+ヘパリン類似物質製剤前処置 A, B: 平均 ± 標準偏差 (n=6), C: 平均 ± 標準偏差 (n=4).

** $P < 0.025$. Student's *t*-test

かった。ヘパリン類似物質製剤を前処置したⅢ群では、TEWLは乾燥皮膚にロチゴチンを貼付したⅡ群に比べて減少傾向を示した。角層水分量はⅡ群と同程度であったが、表皮の厚さは、Ⅱ群に比べて有意に増加した。

考 察

我々はこれまでに、ロキソプロフェンナトリウムおよびオキシブチニン塩酸塩の経皮吸収型製剤による皮膚障害とその軽減法について検討してきた。^{7,8)} いずれの製剤も感圧接着型であるものの、角層バリアへの影響は一律ではないため、皮膚障害は粘着性由来の物理的刺激だけでなく、成分由来の化学的刺激が同時に関与している可能性があることを示唆した。実際に、経皮吸収型製剤の副作用には、紅斑やそう痒感などの皮膚障害が多数

報告されており、それらの発現率は、製剤間で差があることが明らかになっている。従って、既存の報告のような保湿剤の前処置が、経皮吸収型製剤により発現する皮膚障害をすべて軽減できるか否かについては検討が必要である。そこで今回、我々は、ロチゴチンの貼付による皮膚障害に対するヘパリン類似物質製剤の前処置の効果を、ヘアレスマウスの正常および乾燥皮膚を用いて検証した。

高齢者の85%は表皮角化層の水分が低下し、乾燥皮膚を呈していると報告されている。⁹⁾ 平均年齢65歳のPD患者を対象とした臨床研究において、ロチゴチンによる適用部位反応は、全患者の9~15%に観察されたことが報告されており、その皮膚障害はコンプライアンス低下の問題の1つになっている。^{3,10)} 従って、PD患者における保湿剤による乾燥皮膚の改善を評価するためには、

本来、高齢者対象の皮膚を用いた検討が重要となる。我々は、高齢者の乾燥皮膚を模倣するために、引用文献7) および8) に基づいて、乾燥皮膚モデルを作製することにした。その結果、乾燥皮膚モデル群の TEWL は、正常皮膚群に比べて有意に増加し、角層水分量は、正常皮膚群に比べて有意に減少した (図 1A および B)。このことは、作製した乾燥皮膚モデルの皮膚が乾燥状態であることを示していると考えられる。一方、高齢者の皮膚は、皮膚の乾燥に加え、コラーゲン量および真皮の厚さの減少が認められる。¹¹⁾ 実際に、乾燥皮膚モデル群のコラーゲン量および真皮の厚さは、正常皮膚群に比べて減少傾向であった (data not shown)。以上の結果から、本研究で用いた乾燥皮膚は、高齢者の乾燥皮膚を評価するモデルとして使用可能であると考えられた。

本研究における TEWL、角層水分量および表皮の厚さの結果から (図 2)、乾燥皮膚にロチゴチンを貼付した場合、正常皮膚に貼付した場合と比較して TEWL の有意な増加を引き起こすことが明らかとなった。対して、ヘパリン類似物質製剤の前処置により、TEWL の増加が軽減されることや表皮の厚さの正常化が認められることも明らかとなった。TEWL および角層水分量は、それぞれ皮膚バリア機能および保湿効果の指標として広く利用されている。^{12, 13)} これらのことから、乾燥皮膚へのロチゴチン貼付は、正常皮膚と比較して皮膚バリア機能低下を増悪するが、ヘパリン類似物質製剤の前処置により、ロチゴチン貼付後も表皮構造を維持し、皮膚バリア機能障害を軽減する可能性があると考えられた。ロチゴチンの貼付による皮膚障害は、皮膚の乾燥以外に炎症なども報告されていることから、¹⁰⁾ 皮膚表面のみの障害ではなく、皮膚全層に及ぶ障害を引き起こしている可能性がある。実際に、皮膚の形態維持やバリア機能の維持に重要なタンパク質であるコラーゲン、フィラグリンおよびインボルクリン量は、ロチゴチンの貼付終了後に低下した (data not shown)。このことから、ロチゴチンの貼付による皮膚障害は、皮膚の全層に至る障害を引き起こすと考えられた。一方、ヘパリン類似物質製剤の前処置により、それらタンパク質の低下が未処置群と比較し

て抑制された (data not shown)。従って、経皮吸収型製剤使用前のヘパリン類似物質製剤の連日適用は、あらかじめ皮膚の状態を改善し、経皮吸収型製剤による皮膚バリア機能低下を予防できる可能性があると考えられた。

これまでに、臨床の場合において、経皮吸収型製剤による皮膚障害が生じ、特に患者の訴えが強い場合、剤形変更を余儀なくされてきた。常深らは、医師を対象としたアンケート調査を実施したところ、高齢者における経皮吸収型製剤の皮膚障害発現率は、22.7%であり、そのうち 32.6%が休薬・中止に至ったと報告している。¹⁴⁾ すなわち、経皮吸収型製剤を長期的に使用するためには、皮膚障害を軽減する方法が必要であることを強く示唆するものである。今回の我々の結果は、ロチゴチンの適正使用には日常の保湿ケアが重要であることを意味している。ただし、ロチゴチン経皮吸収型製剤の使用には、粘着性の低下の観点から、貼付する部位にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないことの注意喚起がなされている。我々は臨床試験により、ヘパリン類似物質製剤の前処置が経皮吸収型製剤の粘着性に影響しないことを報告していることから、¹⁵⁾ 皮膚障害の軽減を目的とした経皮吸収型製剤使用前のヘパリン類似物質製剤による保湿ケアは何ら問題がないものと考ええる。一方で、本研究で使用したヘパリン類似物質製剤は、医療用医薬品であるため、薬剤費の増大につながる懸念される。しかし、保湿剤により皮膚障害を未然に防ぐことは、治療の中断やステロイドのような外用剤の使用に至ることを免れ、治療効果の維持とともにロチゴチンの適正使用に大きくかかわると思えられる。

以上のことから、ロチゴチンによる皮膚障害に対するヘパリン類似物質製剤の前処置は、乾燥皮膚モデルにおいて皮膚バリア機能障害の程度を軽減したことから、皮脂欠乏症を呈する高齢の PD 患者のコンプライアンスを向上させ、治療効果向上への貢献が期待できると考えられた。

利益相反

本研究は、マルホ株式会社から研究費の助成を

受けて行われた。

引用文献

- 1) Jenner P, Wearing off, dyskinesia, and the use of continuous drug delivery in Parkinson's disease, *Neurol Clin*, 2013, **31**, S17-S35.
- 2) 高橋良輔, 徳田隆彦, 小野賢二郎, 澤本伸克, 森実飛鳥, 久野貞子, パーキンソン病診断と治療の最前線, *Pharma Medica*, 2014, **32**, 143-149.
- 3) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR; Recover Study Group, Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER), *Mov Disord*, 2011, **26**, 90-99.
- 4) Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Saletu B, Trenkwalder C, Somerville KW, Scholmayer E, Kohnen R, Stiasny-Kolster K, Rotigotine SP 709 Study Group, Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe, *Sleep Med*, 2008, **9**, 228-239.
- 5) Parkinson Study Group, A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease, *Arch Neurol*, 2003, **60**, 1721-1728.
- 6) 工藤千秋, 山川伸隆, 中村 祐, 塩原哲夫, 保湿剤の塗布がリバスチグミン貼付剤の皮膚症状を軽減させる～皮脂欠乏症を伴う認知症患者に保湿剤を貼付1週間前から塗布する有用性の検討～, *日本早期認知症学会誌*, 2013, **6**, 98-102.
- 7) 大井一弥, 横山 聡, 平本恵一, 経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤の皮膚障害性に関する研究－ロキソプロフェンナトリウムを中心として－, *薬理と治療*, 2014, **42**, 107-113.
- 8) 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*, 2015, **43**, 1419-1424.
- 9) Haroun MT, Dry skin in the elderly, *Geriatrics and Aging*, 2003, **6**, 41-44.
- 10) Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B; SP 515 Investigators, Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial, *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 513-520.
- 11) Shuster S, Black MM, McVritie E, The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density, *Br J Dermatol*, 1975, **93**, 639-643.
- 12) Barel AO, Clarys P, Study of the stratum corneum barrier function by transepidermal water loss measurements: comparison between two commercial instruments: Evaporimeter and Tewameter, *Skin Pharmacol*, 1995, **8**, 186-195.
- 13) Berardesca E, European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products (EEMCO), EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods, *Skin Res Technol*, 1997, **3**, 126-132.
- 14) 常深祐一郎, 川島 眞, 高齢者関連施設における皮膚疾患実態調査結果, *日本臨床皮膚科医会雑誌*, 2016, **33**, 637-646.
- 15) 高井 靖, 木村匡男, 松尾浩司, の村信介, 八重徹司, 大井一弥, 透析患者へのリドカインテープ貼付における保湿剤前処置の影響, *医療薬学*, 2015, **41**, 855-860.