

経皮吸収型製剤から経皮注入システムへ

— 現状と将来の展望 —

杉林堅次・森本雅憲*

Recent trends and perspectives in transdermal drug delivery or infusion systems

Transdermal delivery systems containing nitroglycerin, isosorbide dinitrate and estradiol have already been in the Japanese market, and those of eperizone hydrochloride and tulobuterol are coming. Separately, topical formulations like NSAID plasters are also in the market. Through the R&D on such formulations, criteria of designing the systems and selecting the pharmaceutical additives and materials have been established, resulting in development of potential skin-penetration enhancers and iontophoresis. In addition, non-needle syringes and skin-adhesive injections are producing, which may be similar to transdermal drug delivery systems. Thus, skin will be a potential site of drug administration of many kinds of drugs to improve quality of life especially for aged patients, together with the GI tract, an absorption site of oral formulations.

*Kenji Sugibayashi • Yasunori Morimoto**

key words : transdermal drug delivery system, transdermal drug infusion system,
topical formulation with injection, non-needle syringe

経皮吸収型ドラッグデリバリーシステム (Transdermal Drug Delivery Systems, TDDS) は、すでにニトログリセリン、硝酸イソソルビド、エストラジオールなどを含有したものが市販され、有用性が確立されるに及んで、持続性を有する医薬品製剤の代表例にまであげられるようになった。また、TDDSの開発の過程で、製剤システム全体やそれを構成する各素材の特徴づけが明確となり、特に促進剤やイオントフォレシスなどの経皮吸収促進法や、徐放化のための素材やシステム設計法が進展した。さらに、無針注射器などの進歩により、近い未来には皮膚はまさに消化管に匹敵する薬物の投与部位として、また高齢者社会の患者のQOL向上を目指した薬物適用部位として利用できる可能性も出てきた。ここでは、これらTDDSと皮膚を適用部位とする製剤(一部の注射剤を含む)の現状と将来の展望を総説する。

実用化されているTDDS

表1に、日米欧で実用化されているTDDSを列挙する。このうち、スコポラミンの製剤はOTC薬であるが、日本では市販されていない。ニトログリセリンの製剤は、まず米国で3製品(これらはダーマルパッチといわれた)がほぼ同時に市販され、その後多くの同種同効薬が開発された。わが国では現在、米国から導入された膜制御型製剤と、国内で開発されたテープ剤などがある。硝酸イソソルビドの製剤は、日本で開発された最初のTDDS(テープ剤)で、現在では先発品の他数種が市販されている。これらニトログリセリンと硝酸イソソルビドのTDDSは、ともに狭心症の治療と予防に用いられている。また、数年前からエストラジオールの膜制御型製剤も日本に導入され、婦人の更年期障害や骨粗鬆症の治療に利用されている。わが国では、フェンタニールや塩酸エペリゾンTDDSが治験中で、塩酸ツロブテロールのTDDSが最近市販された。また、エストラジオールとプロゲステンが複合された製剤の開発が欧米

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University,
1-1 Keyakidai, Sakado-shi, Saitama 350-0295 城西大
学薬学部
Offprint requests to : Kenji Sugibayashi, Ph. D.

表 1 Marketed TDDS in Japan, US and Europe

	Situation in Japan
scopolamine	
nitroglycerin	Several products are in the market.
isosorbide dinitrate	Several products are in the market.
clonidine	
estradiol	An imported product is in the market.
fentanil	clinical stage
testosterone	
nicotine	
tulobuterol	
eperisone hydrochloride	NDA

と並行して進んでおり、近い将来相当数の TDDS が実用化されるものと思われる。

吸収促進剤

薬物の皮膚透過性は、消化管粘膜透過性などに比べきわめて低い。ため、皮膚適用製剤の開発にあたってまず問題にすべきは、薬効を示すのに十分な皮膚透過性の確保である。促進手段のなかでは吸収促進剤の利用がもっとも簡便であるため、種々検討が進んだ。Azone[®] (ラウロカブラム) は 1970 年代後半から研究され、多くの薬物の皮膚透過を顕著に促進することが報告されたが^{1,2)}、皮膚刺激性があり製剤添加物としての許可が下りなかった。しかし、Azone[®]を用いた研究を発端として、典型的な促進剤は皮膚の透過バリアである角質層に分配しやすく、角質層脂質中で脂質の整然とした充填構造を乱すことが明らかとなった³⁻⁵⁾。すでに製剤中に添加されている、吸収促進剤であるミリスチン酸イソプロピルや乳酸ラウリルをはじめとする脂肪酸エステル類も、大まかにはこのタイプに属する。一方、エストラジオールやフェンタニールの TDDS に含有されているアルコールなどの溶媒性の吸収促進剤は、ソルベントドラッグ (溶媒牽引) 効果も同時にみられる。また最近、Transcutol[®]、オキサゾリジノン類の 4-decyloxazolidin-2-one⁷⁾、さらにピロチオデカン (HPE101)⁸⁾などが発表された。これらには今後の検討が必要なものがあるが、皮膚刺激などが少な

いことから将来が期待される。

促進剤自体の副作用、とりわけ皮膚刺激性は吸収促進効果とともに促進剤の有用性を評価するうえできわめて重要な因子である。現在、グリセリンや油脂類に皮膚刺激軽減作用が報告されており^{9,10)}、これらと促進剤を併用する試みがなされている。促進剤の刺激性は、促進剤自体が皮膚の角質層を通り、生きた細胞にまで浸透することによって生じるので、Aoyagi らが報告した難経皮吸収性の高分子化促進剤^{11,12)}は低皮膚刺激という点で期待がもたれる。

筆者らは、すでに医薬品添加剤として使われており促進作用が認められるものを併用して、さらなる促進効果が得られることを報告した。この例に、*l*-メントール、エタノール、水からなる MEW システム^{13,14)}、乳酸、エタノール、ミリスチン酸イソプロピルからなる LEI システム¹⁵⁾、さらにはこのシステム中の乳酸のかわりにトリエタノールアミンを用いた TEI システムがある。MEW システムは親水性基剤できわめて高い効果を示し、逆に LEI および TEI システムは親油性基剤で効果を発揮する。また、興味あることに、LEI システムは塩基性薬物に、TEI システムは酸性薬物の皮膚透過性をより顕著に促進した。

イオントフォoresisとエレクトロポレーション

吸収促進剤の使用に対し、物理的な方法によって薬物の経皮吸収を促進させる方法も多く試みられている。イオントフォoresisは、このなかでももっとも研究が進んでいる手段である¹⁶⁾。この方法は、本来皮膚透過性が低い、水溶性弱電解質の薬物やペプチド性薬物の皮膚透過の促進に有効である。負に荷電する酸性薬物ならこれを陰極リザーバーに、逆に正に荷電する塩基性薬物なら陽極リザーバーに入れ、対極に緩衝液をセットして両極に電位差を与えると、薬物が電気化学的ポテンシャル差によって皮膚を透過する。通常、1 V の適用で約 37 倍の皮膚透過速度が得られることが報告されている¹⁷⁾。

皮膚は、生理学的な pH 下では負に荷電している。ので、これがイオントフォoresis時の効果に影響

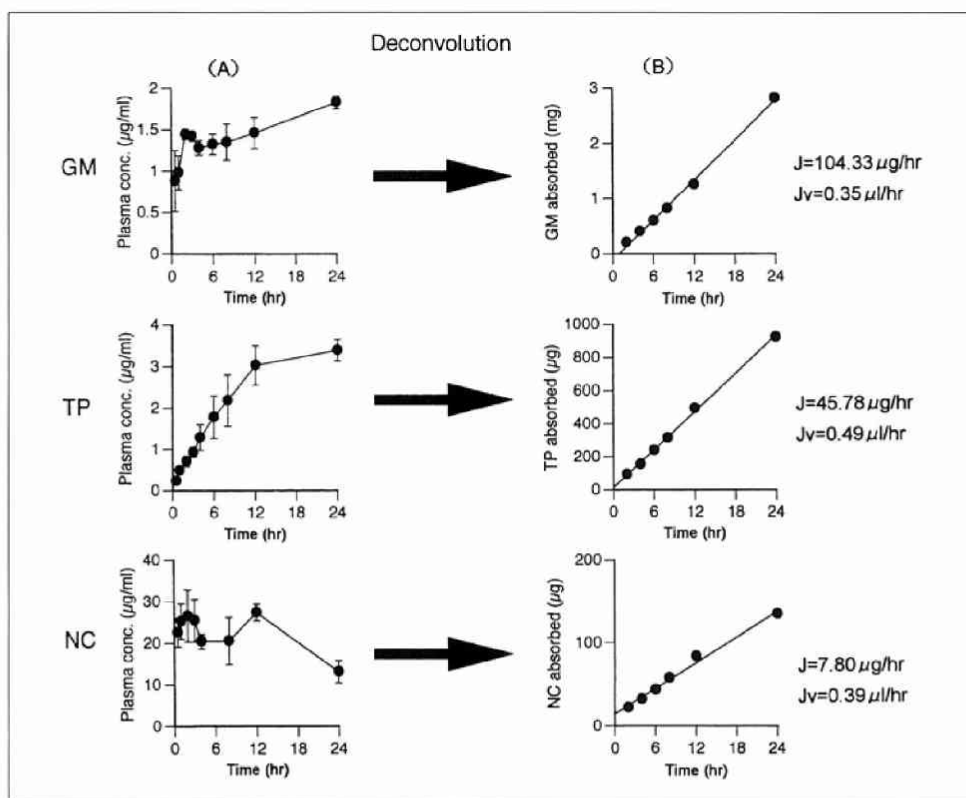


図 1 Time courses of plasma concentration(A) and the cumulative amount of skin permeation(B) of gentamicin(GM), theophylline(TP) and nicardipine following topical application with jet injector

The cumulative amount of the drugs permeated through skin(A) was calculated by deconvolution using plasma concentration data(B).

J and Jv represent flux(µg/hr) and volume flux(µl/hr), respectively.

響を与える。すなわち、電圧を与えると電気浸透圧が生じ、溶媒流が引き起こされる¹⁸⁾。特に、アノードイオントフォレシス(陽極側を薬物リザーバーとするイオントフォレシス)処理時に引き起こされる溶媒流は、イオン性薬物や中性薬物の皮膚透過性を増大する。イオントフォレシスの研究報告はきわめて多く、一部は実用化されている。

イオントフォレシス以外にも、電気エネルギーを利用する経皮吸収促進法としてエレクトロポレーション(電気穿孔法)が知られている¹⁹⁾。これは遺伝子導入に用いられていた方法を転用したものである。すなわち、一時的に高電圧で皮膚に電流を流すことにより、薬物の皮膚透過性を促進する。本方法は、イオントフォレシスにくらべて高電圧でかつミリ秒オーダーのパルス電圧

を適用する。原理的には本方法が薬物の新規透過経路(角質層への小孔)を形成するのに対し、イオントフォレシスは薬物の電気化学ポテンシャルを上げることにある。DNAやアンチセンス、さらにはペプチド性薬物の皮膚透過促進に期待がもたれている。

最近、Hoffmanらはエレクトロポレーションを高分子や粉末の経皮吸収促進に応用し、エレクトロインコーポレーションと名づけた^{20,21)}。すでに、酢酸リユープロリン小球体(Leuplin®)や金粒子を含有したカフェイン溶液を *in vitro* または *in vivo* で皮膚適用し、数倍から約100倍の皮膚透過促進を得ている。固体や小球体まで皮膚を介して体内に導入できることは、きわめて興味もたれる。

貼付型注射器と注射型貼付剤

Key社のニトログリセリンのTDDS(Nitro Dur®)はtransdermal infusion system(経皮注入システム)とよばれている。この用語を検証するまでもなく、薬物の経皮吸収促進法が進むと、皮膚に製剤を貼っただけ(塗っただけ)で注射剤に相当する薬効が得られる可能性が出てくる。今までは、注射器や注射剤はTDDSとはかなり異なると考えるのが普通であった。しかし、もし皮膚を介した吸収速度がきわめて高いTDDSが開発されれば、それらの製剤は適応や使用法などの点で注射剤と区別できなくなる可能性がある。また、投与部位下の皮下や筋肉をターゲットとして皮膚に製剤を適用する場合でも、それら組織への移行速度が速ければ皮下注や筋肉注とかわらなくなる。

このような考え方をもとに、筆者らは液体を皮膚から投与できる高圧無針注射器であるliquid injectorと皮膚適用製剤の併用による新しい投与法を紹介した²²⁾。すなわち、リザーバー型製剤をヘアレスラット皮膚に適用し、つぎにその製剤の上からliquid injectorを用いて生理食塩液を投与した。その結果、生理食塩液は高圧下製剤を貫通して、皮膚バリアである角質層に小孔を形成した。この方法で通常ほとんど経皮吸収されないゲンタマイシン、テオフィリンおよびニカルジピンが血中に出現した。得られた結果を図1に示す。興味あることに、薬物は主にliquid injectorによってできた小孔を介して経皮吸収されたため、デコンボリューション法によって計算した皮膚透過溶媒流はどの薬物を用いても同じ(一つの孔作成で約 $0.4 \mu\text{l/hr}$)であった。なお、liquid injectorは使用時にはほとんど痛みがなく、使用法も簡便である。

皮膚バリアに小孔をあけて皮膚透過性を上げる試みは、最近McAllisterらによってもなされている²³⁾。彼らは、角質層を突き破り神経には到達しないサイズのmicroneedels(高さ $135 \mu\text{m}$ 、根元の直径 $50 \mu\text{m}$ の微細針が間隔 $100 \mu\text{m}$ ごと、縦横に整列している)で、摘出ヒト表皮を10秒または1時間処理して、モデル物質(カルセイン)の透過係数がそれぞれ1万と2万5千倍上昇することを示し

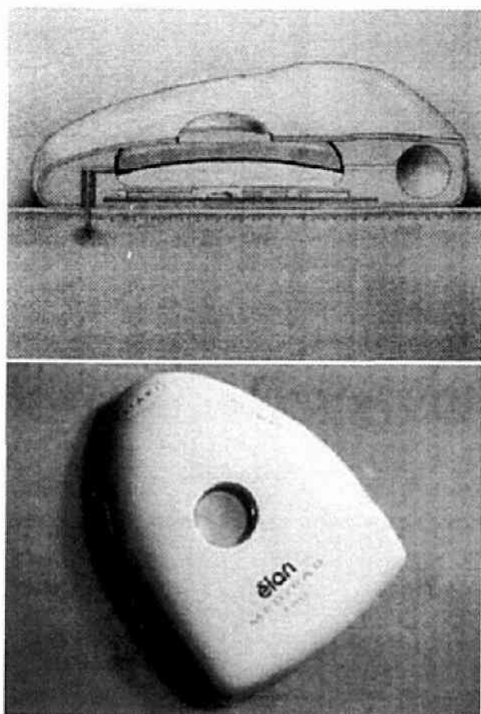


図2 Medipad®

た。

これら両研究は、皮膚貼付剤に注射器を併用したものと考えられるが、注射器を貼付剤中に組み込むことができれば、これは貼付型注射器または注射型貼付剤となりうる。この貼付剤と注射剤の中間型製剤は、点滴治療のために入院している患者を在宅治療や通院治療に改善する可能性をもっている。図2に示したMedipad®はその製剤の具体例の一つで、皮膚に貼付する注入ポンプといえるものである。これは、モルヒネの持続注入やヘパリンの間欠投与などに応用できる。Medipad®では微細な1本の注射針が使用されているが、McAllisterらが開発したmicroneedelsを併用するなどの工夫が加えれば、さらに安全で応用性が高い貼付型注射器になるであろう。

無針注射器

従来からの注射剤には注射針があり、医療従事者は、採血や薬物投与時の注射針の扱いにはウイルス汚染を避けるために細心の注意を払わねばならない。また、インスリンなどを自己注射しなけ

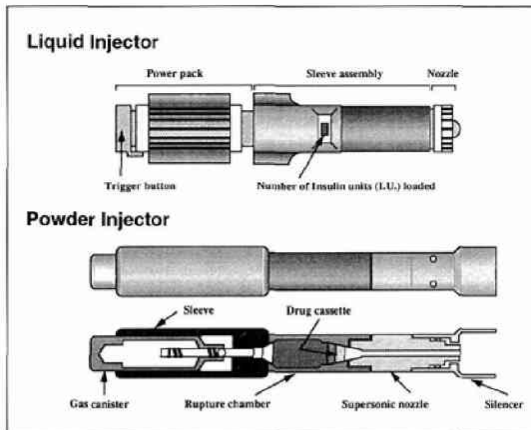


図3 Liquid injector and powder injector

ればならない患者には、取り扱いやすい注射針や注射器が便利である。無針注射器は、このような問題を一挙に解決できる可能性をもつ。また、注射剤の発展は、上述したような貼付型注射器または注射型貼付剤につながる。

無針注射剤には大きく分けて、皮内や皮下に液体を注入する liquid injector と、粉末を注入できる powder injector がある。図3にそれらの模式図を示す。liquid injector は、すでにインスリンや成長ホルモンの自己注射用に実用化されている。前述したエレクトロインコーポレーションは powder injector の一つと考えられるが、遺伝子銃も粉末薬物の経皮吸収に応用できる。すでに, Saphie らは遺伝子銃の原理を利用して、噴射圧の確保に圧縮ヘリウムガスを用いた Powder Ject® を紹介している²⁴⁾。本装置で数十ミクロンのイヌリン粒子をモルモットに投与し、きわめて高いバイオアベイラビリティが得られている。彼らはまた、口腔粘膜から粉末を投与する Oral Ject® についても発表している。これらの装置は、ペプチド・蛋白性薬物、DNA アンチセンス、ワクチン、さらには薬物を含有したリポソームや小球体制剤の投与にも有効であろう。

注射剤は投与の確実さ、効果の onset の早さだけでなく、目的とする組織に薬物を標的化させるもっとも簡便で確実な方法である。TDDS の有用性が認識された今、この高い targeting 効率を有する皮膚適用注射剤を科学的に見直すことができ

れば、経口剤の進展とともに高いレベルの薬物治療と医療の確保に貢献できるものと信じている。

文 献

- 1) Stoughton RB, McClure WO: Azone®. A new non-toxic enhancer of cutaneous penetration. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 9: 725-744, 1983.
- 2) Sugibayashi K, Hosoya K, Morimoto Y, Higuchi WI: Effect of the absorption enhancer, Azone, on the transport of 5-fluorouracil across hairless rat skin. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 578-580, 1985.
- 3) Barry BW: Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Control. Release* 6: 85-97, 1987.
- 4) Sugibayashi K, Nakayama S, Seki T, Hosoya K, Morimoto Y: Mechanism of skin permeation-enhancing effect by laurocapram. *J. Pharm. Sci.* 81: 58-64, 1992.
- 5) Forslind B: A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* 74: 1-6, 1994.
- 6) Panchagnula R, Ritschel WA: Development and evaluation of an intracutaneous depot formulation of corticosteroids using Transcutol as a cosolvent. *In vitro, ex vivo and in vivo rat studies.* *J. Pharm. Pharmacol.* 43: 609-614, 1991.
- 7) Rajadhyaksha VJ, Pfister WR: Oxazolidinones. Optimizing delivery of active ingredients in skin care products. *Drug & Cosmetic Ind.* 158: 104-107, 1996.
- 8) Yano T, Higo N, Fukuda K, Tsuji M, Noda K et al.: Further evaluation of a new penetration enhancer, HPE-101. *J. Pharm. Pharmacol.* 45: 775-778, 1993.
- 9) Evert CD: Recent trends in transdermal technology in the USA. *Ther. Res.* 13: 3091-3104, 1992.
- 10) Shimizu T, Aioi A, Horiguchi T, Kuriyama K: Effect of vitamin E on keratinocyte-modulation induced by lauroylsarcosine. *Jpn. J. Pharmacol.* 67: 291-295, 1995.
- 11) Aoyagi T, Terashima O, Suzuki N, Matsui K, Nagase Y: Polymerization of benzalkonium chloride-type monomer and application to percutaneous drug absorption enhancer. *J. Control. Release* 13: 63-71, 1990.
- 12) Aoyagi T, Terashima O, Nagase Y, Matsui K: Preparation of a polymer containing hexadecylpyridinium bromide groups and its utilization as a transdermal drug penetration enhancer. *Polymer* 32: 2106-2111, 1991.
- 13) Morimoto Y, Sugibayashi K, Kobayashi D, Shoji H, Yamazaki J et al.: A new enhancer-coenhancer system to increase skin permeation of morphine hydrochloride *in vitro*. *Int. J. Pharmaceut.* 91: 9-14, 1993.
- 14) Sugibayashi K, Kobayashi D, Nakagaki E, Hatanaka T, Inoue N et al.: Difference in enhancing effect of l-menthol, ethanol and their combination between hairless rat and human skin. *Int. J. Phar-*

- maceut. 113 : 189-197, 1995.
- 15) Nakamura H, Pongpaibul Y, Hayashi T, Sugibayashi K, Morimoto Y : Effect of lipophilic multicomponent system on the skin permeation of ketotifen fumarate. *Int. J. Pharmaceut.* 141 : 71-80, 1996.
 - 16) Tyle P : Iontophoretic devices for drug delivery. *Pharm. Res.* 3 : 318-326, 1986.
 - 17) Masada T, Higuchi WI, Srinivasan V, Rohr U, Fox J et al. : Examination of iontophoretic transport of ionic drugs across skin. Baseline studies with the four-electrode system. *Int. J. Pharmaceut.* 49 : 57-62, 1989.
 - 18) Sims SM, Higuchi WI, Srinivasan V : Skin alteration and convective solvent flow effects during iontophoresis. I. Neutral solute transport across human skin. *Int. J. Pharmaceut.* 69 : 109-121, 1991.
 - 19) Prausnitz MR, Bose VG, Langer R, Weaver JC : Electroporation of mammalian skin. A mechanism to enhance transdermal drug delivery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 : 10504-10508, 1993.
 - 20) Hofmann GA, Rustrum WV, Suder KS : Electroincorporation of microcarriers as a method for the transdermal delivery of large molecules. *Bioelectrochem. Bioenergetics* 38 : 209-222, 1995.
 - 21) Zhang L, Li L, An Z, Hofmann RM, Hofmann GA : *In vivo* transdermal delivery of molecules by pressure-mediated electroincorporation and electroporation. A novel method for drug and gene delivery. *Bioelectrochem. Bioenergetics* 42 : 283-292, 1997.
 - 22) Inoue N, Kobayashi D, Kimura M, Toyama M, Sugawara I et al. : Fundamental investigation of a novel drug delivery system. A transdermal delivery system with jet injection. *Int. J. Pharmaceut.* 137 : 75-84, 1996.
 - 23) McAllister DV, Henry S, Allen MG, Prausnitz MR : Microfabricated microneedles, A novel approach to transdermal drug delivery. *Proceed. Int'l. Symp. Control. Release Bioact. Mater.* 25 : 30-31, 1998.
 - 24) Sarphie DH, Johnson B, Cormier M, Burkoth TL, Bellhouse BJ : Bioavailability following transdermal powdered delivery (TPD) of radiolabeled inulin to hairless guinea pigs. *J. Control. Release* 47 : 61-69, 1997.