—Reviews—

薬物の皮膚透過性と経皮吸収型製剤：角層バリア克服の歴史

杉野雅浩，藤堂浩明，杉林堅次*

Skin Permeation and Transdermal Delivery Systems of Drugs: History to Overcome Barrier Function in the Stratum Corneum

Masahiro SUGINO, Hiroaki TODO, and Kenji SUGIBAYASHI*
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1–1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350–0295, Japan

(Received July 30, 2009)

Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS), where active drugs must be absorbed into the systemic circulation after penetrating the skin barrier, were first launched in 1979, and about 10 TDDS containing different kinds of drugs were developed during the initial decade. Interestingly, a developmental rush has come again in the present century. Various penetration-enhancing approaches to improve drug permeation of the skin (stratum corneum) have been attempted. These approaches are of two types: chemical and physical. Examples of the chemical approach are enhancers such as alcohol, monoterpenes and fatty acid esters, as well as chemical modification of prodrugs. In contrast, physical approaches include the use of electrical-, thermal- and mechanical-energy, as well as microneedles, needle-free injectors or electroporation to completely or partially evade the barrier function in the stratum corneum. The chemical approaches are mainly effective in increasing the skin permeation of low-molecular chemicals, whereas physical means are effective for these chemicals but also high-molecules like peptides, proteins and nucleotides (DNA or RNA). Marked development has been observed in these physical means in the past decade. In addition, recent developments in tissue engineering technologies enables the use of cultured skin containing keratinocytes and fibroblasts as a TDDS. An effective ''cell delivery system'' may be a reality in the near future. This paper will look back on the 30-year history of TDDS and evaluate the feasibility of a new generation of these systems.

Key words——transdermal drug delivery system; stratum corneum; chemical enhancer; physical enhancer

1. はじめに

経皮吸収型製剤は，初回通過効果の回避，投与の簡便性，等の理由から代替投与経路として注目されている．しかしながら皮膚最外層にはバリアを担っている角層が存在しているため，経皮吸収型製剤は角層によってその吸収性が制限されている．

皮膚は，成人では表面積にして約 1.7 m^2，体重は約 8％を占め，全血液の 1/3 が循環しているヒトの持つ最大の組織である．このヒト最大の組織である皮膚を介した薬物送達は外用剤として利用されており，注射経路や消化管を利用した薬物送達についで重要となっている．しかしながら皮膚は常に外界と接しており，化学物質や細菌等の様々な物質を体内に侵入させないためのバリアとして機能しているため，消化管，鼻粘膜，肺粘膜などほかの上皮膜に比べ物質の透過性は極めて低い．皮膚から薬物を吸収させる場合の特徴として，肝初回通過効果を回避できること，投与方法及び投与中断が簡便であることなどが挙げられ，現在，局所作用だけでなく全身作用をも期待した薬物の投与部位として皮膚が注目されている．皮膚を介して薬物を全身循環系に移行・吸収させ全身的薬効を得ることを目的とした Transdermal Drug Delivery System (TDDS) は，1980 年頃からの 10 数年間で，スコポラミン，ニトログリセリン，エストラジオールなどを含有したものが開発されたが，今世紀に入って数年で再度目覚しい開発ラッシュがみられている．しかし，薬物を単独で皮膚適用しても十分な薬効が得られないものも多く，そのため薬物の皮膚透過性を改善するために種々吸収促進法が研究された．また，この結果得られた経皮吸収促進法や吸収促進システムの開発に

城西大学大学院薬学研究科（〒350–0295 埼玉県坂戸市けやき台 1–1）
*e-mail: sugib@josai.ac.jp
本総説は，日本薬学会第 129 年会シンポジウム GS1 で発表したものを中心に記述したものである．

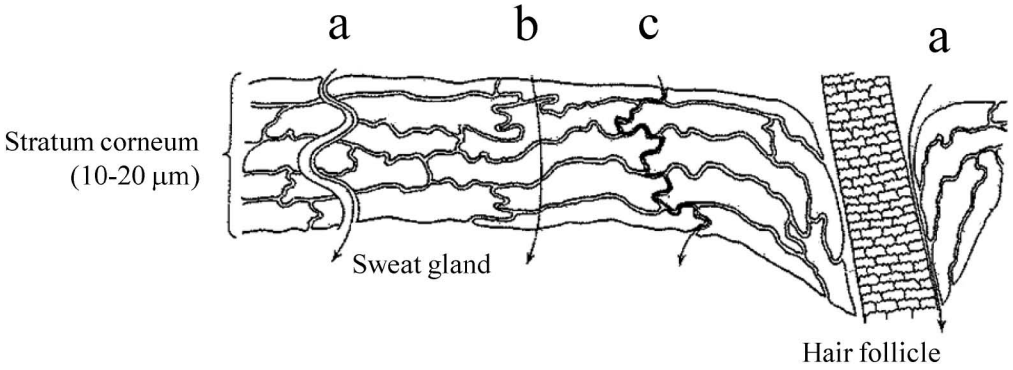

Fig. 1. Schematic Representation of a Cross Section through Human Skin
a: appendage route (*e.g.*, hair follicles), b: transcellular route, c: intercellular route.
Refer from Fig. 23 in Sugibayashi K., *Ther. Res.*, 8, 185–200 (1988).

よって，低分子化合物を含有したTDDSからペプチド，タンパク質，核酸（DNA・RNA）などの高分子化合物を含有したTDDS，さらには経皮ワクチンに対する関心が高まっている．

2. 皮膚透過経路

TDDSや外用剤を皮膚に適用した時，含有される薬物の主な皮膚透過・吸収ルートはFig. 1に示したように，毛包や汗腺等の付属器官を介する経付属器官ルートと角層実質を透過する経角層ルートの2通りが考えられている．予想されるように，付属器官を介した皮膚透過は皮膚実質を通るより速やかであるが，皮膚表面積に対する付属器官の割合は0.1％ほどであるため，付属器官の寄与率は多くの物質において無視し得る．しかしながら，500 Da以上の分子やイオン性物質等では，皮膚実質をほとんど透過できないために毛包等の付属器官に集まる．このことを利用すれば，物質の毛嚢へのターゲティングの可能性も高まると考えられる．

物質が皮膚実質を通る場合は，皮膚透過の最大のバリアである角層中を拡散する必要がある．また，一般にこのとき角層透過速度が全皮膚透過速度の律速となるため，角層より深部(生きた表皮及び真皮)のバリア機能はほぼ無視することができる．加えて，角層を通る経路には角質細胞内を通る経細胞ルート（transcellular route）と細胞間隙を通る細胞間ルート（intercellular route）がある．角質細胞間隙は細胞間脂質（intercellular lipid）と呼ばれる脂質がラメラ構造を形成しており，角層構造はしばしばレンガ（角質細胞）とモルタル（細胞間脂質）の関係にたとえられる（Fig. 2）．細胞間ルートは角質細胞を迂回するため，薬物の移動する道のりは長くなるが，透過抵抗は細胞実質を通るより小さいと考えられる．また，表皮を通った物質は，真皮中の血管から全身循環系に移行する．以上示した経皮吸収過程より明らかなように，角層バリアの克服こそが皮膚透過，経皮吸収の最大の課題となっている．

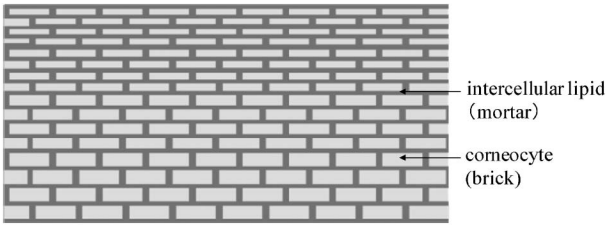

Fig. 2. Brick-mortar Model of Stratum Corneum

なお，皮膚透過性は縦型・横型の拡散セルに摘出皮膚をはさみ込んで測定することができる．この方法で得られた *in vitro* 透過性は *in vivo* 挙動とも十分相関することが分かっている．[1)]

3. 透過促進法

現在，薬物の皮膚透過促進法は化学的促進法と物理的促進法に大別される．化学的促進法は促進剤（促進物質）を主薬と同時に適用し，主薬の皮膚透過性を促進させる方法である．化学的促進法では安全でかつ高い透過促進効果を有する素材が求められている．今までに，メントール，エタノール等従来から使用されてきたものから，界面活性剤，脂肪

杉野雅浩

城西大学大学院薬学研究科博士後期課程．東京都出身．城西大学薬学部製薬学科卒業．同大学院薬学研究科薬学専攻修士課程修了．現在同大学院博士後期課程に進学し，杉林堅次教授の主宰する薬粧品動態制御学講座に所属している．

酸，脂肪酸エステル，テルペン，有機酸，高分子等に至る様々なものに透過促進能があると報告されている.[2)]

また，薬物の構造を化学的に修飾し，その物理化学的性質を調節することで薬物の透過促進を狙うプロドラッグ化も化学的促進法として分類される．皮膚に高い分配性を示した後，皮膚中酵素により速やかに分解を受け薬効を発揮する物質に変換したものが実用化されている.

物理的促進法は，外部エネルギーを皮膚バリアに与え皮膚構造を一次的に変化させて透過量を増加させる方法と，透過駆動力を増加させ透過量を増加させる方法がある．具体的には電気エネルギーを利用した電気穿孔法（electroporation）やイオントフォレシス（iontophoresis），超音波を利用したソノフォレシス（sonophoresis），高圧により皮膚に小孔を形成するジェットインジェクション（jet injection），極小針を利用し皮膚最外層に小孔を形成するマイクロニードル（microneedle）法などがある.

1900 年代初期の頃から皮膚透過性促進効果が報告されているイオントフォレシスは，電気エネルギーを利用した皮膚透過促進法の 1 つである．これは皮膚の離れた 2 点に陽極，陰極をセットし，酸性薬物（負に帯電）では陰極側に，塩基性薬物（正に帯電）では陽極側の基剤に封入する．その後低電圧を負荷させることで，比較的電気抵抗の低い部位である毛嚢や汗腺等の付属器官を介し，角層下の水分に富み電気電動率の高い（電気を通し易い）表皮・真皮部に電流が流れ，同時に荷電した薬物が電気泳動の要領で表層から皮膚深部へと移動し，経皮吸収される（Fig. 3）．このときの薬物の移動量は適用する電流に比例する．しかし，電流が増大することで薬物移行量が増加するが，皮膚に対する刺激性も増大するため，最適値の検討が必要である．患者の安全性を考慮して，適応電流の限界値は 0.5 mA/cm^2 であるとされている.[3)] また，イオントフォレシスでは電流の流れに伴って，水の流れも生じる（electroosmosis）ため，非イオン性薬物でも水に溶解してさえいれば皮膚を浸透する．この electroosmosis は陽極から陰極に向かって起こる対流であり，ナトリウムイオンやクロライドイオン等が移動する時，同時にイオンの水和水も移動することで引き起こされる．イオントフォレシスは臨床の場でもリドカインやフェンタニールの皮膚送達に応用されている.

1993 年に透過促進作用が報告されてから以降，多くの成果が報告されているエレクトロポレーション法は，イオントフォレシスとは異なり，電気エネルギーを瞬間的（ミリ秒程度）かつ高電圧を皮膚に負荷し，皮膚透過促進効果を期待したものである.[4)] この方法は分子生物学分野において古くから遺伝子導入法として用いられてきた．一方，ソノフォレシスは超音波を用いた経皮吸収促進法である．このメカニズムには多説あるが，超音波の角層の細胞間隙ルートの脂質構造との干渉やキャビテーションの発生などが有力である.[5,6)] ソノフォレシスで

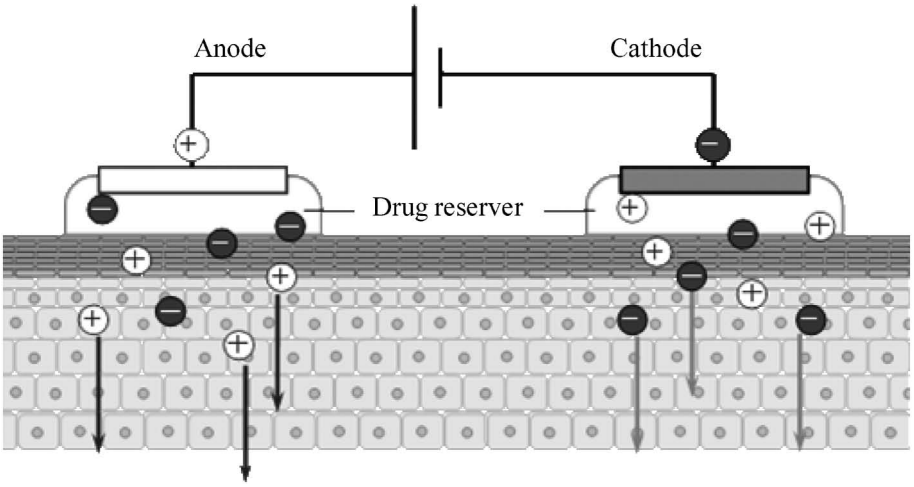

Fig. 3. Schematic Representation of Iontophoresis
⊕: Cations, ⊖: Anions (*e.g.*, ions, compounds, drugs and so on.) Ions are delivered in deep skin layer by electrorepulsion.

は，強度 0.1–3.0 W/cm^2，周波数が 20 kHz–16 MHz と様々な超音波が用いられている．現在，超音波処理後の皮膚バリアの障害や，角層下の生きた細胞・組織への影響が懸念されている．

ジェットインジェクションはバネ圧や高圧空気を利用し，液体や固体粉末の皮膚透過を促進する方法で，注射と比較し痛みが少ないのが特徴である．液体を注射する Liquid injector はすでにインスリンや成長ホルモンの投与に実用化されている．粉末を注射する Powder injector は gene gun の原理を利用したもので，高圧ヘリウムガスを皮膚に噴射することで物質を体内に送達することが可能となっている．[7]

1998 年に皮膚透過促進の報告のあったマイクロニードルは，シリコーンや金属及び生分解性高分子により作製された長さ約 150 μm の微小な針（マイクロニードル）を用い皮膚透過最大のバリアである角層に小孔を形成することで透過パスウェイを形成し，物質の透過促進効果を狙ったデバイスである．Fig. 4 にマイクロニードルの種類をいくつか示す．[8] この針は角層を貫通するには十分な長さを備えるが血管系や神経系の通う真皮にまでは到達しないため，無痛で使用できる利点を有する．マイクロニードルの適用により，低分子物質だけでなく高分子物質の透過量増加が期待でき，ワクチンや遺伝子送達のシステムとしても注目されている．またマイクロニードルシステムは現在アメリカで臨床試験を実施中であり，近いうちに承認されることが予想される．

これら物理的促進法・化学的促進法を組み合わせることで相乗的な透過促進効果を得ることができる．

4. 経皮吸収型製剤開発の歴史

経皮吸収型製剤は 1979 年に世界で初めてスコポラミン含有製剤が FDA から承認されて十数年のうちに 10 種類ほどが開発された．以来，皮膚は薬物の新規投与部位として注目を集めたが，それ以降数年間は，真新しい経皮吸収製剤の開発はほとんどなかった．

Table 1 に FDA で承認を受け，現在販売されている主な経皮吸収型製剤を示す．[9–11] Table 1 から判断できるように，開発初期の頃には，単一の薬物が負荷されたものが主流であったが，その後は製剤内に複数の薬物を含有したものがあらわれるようになった．また，近年開発された経皮吸収型製剤では透過促進効果の知られたイオントフォレシス等のデバイスと薬物含有パッチを一体化したものがあり，これまで単独では効果が不十分であった薬物などにも応用できるようになった．[9] さらに，ジェネリック医薬品も開発され始めるようになった．また，近年 FDA での投与経路別新規承認薬の数で TDDS 及び外用剤の承認数は，経口製剤に匹敵するほどとなっている．以上のことから経皮吸収型製剤の需要の高さがうかがえる．

5. 今後の経皮吸収型製剤

上述したように，皮膚透過促進法の開発により，経皮吸収型製剤が再び注目され始め，現在の開発ラッシュに至ったのではないかと考えられる．また，これら皮膚透過促進法により従来透過しないと考えられていたペプチド，タンパク質，核酸等の高分子，ひいては細胞等の皮内送達も可能となりつつある．しかしながら，これらの従来法を用いても透過量に不十分な要素が残るため，これからは既存の技術の組み合わせや新規投与デバイスの使用，またその併用等により，また新たな透過促進法の開発が必要となると考えられる．

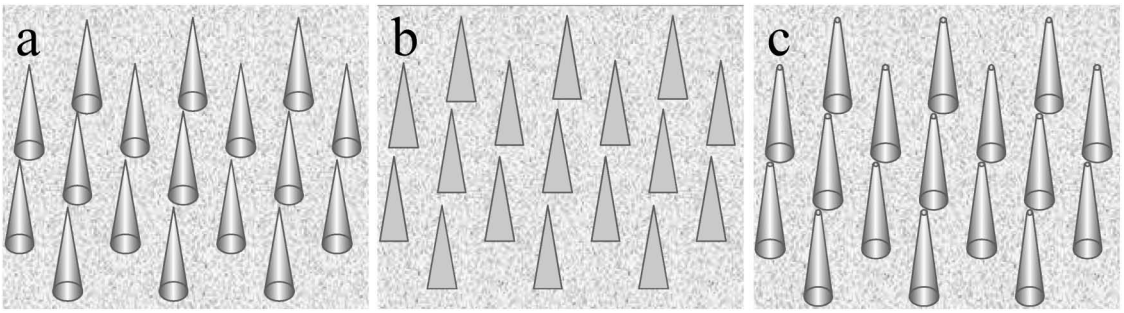

Fig. 4. Schematic Representation of Microneedles Used for Transdermal Drug Delivery
a, b: solid microneedles, c: hollow microneedles. These microneedles provide micron-scaled (about 100–1000 μm depth) pathway in skin for drug delivery.

Table 1. TDDS Approved by FDA

Drug	Brand name	Approval indications	Company	Route	Dosage form	Approval Year
Scopolamine	Transderm Scōp®	Motion sickness	Novartis	Transdermal	Film, extended release	Dec. 31, 1979
Nitroglycerin	Nitrol®	Angia pectoris	Rorer	Transdermal	Film, extended release	Jan. 19, 1983
Clonidine	Catapres-TTS®	Hypertension	Boehringer Ingelheim	Transdermal	Film, extended release	Oct. 10, 1984
Estradiol	Estraderm®	Hormone replacement therapy	Novartis	Transdermal	Film, extended release	Sep. 10, 1986
Fentanyl	Duragesic®	Analgesia	Ortho McNeil Janssen	Transdermal	Film, extended release	Aug. 7, 1990
Nicotine	Habitrol®	Smoking cessation	Novartis	Transdermal	Film, extended release	Nov. 27, 1991
Nicotine	NicoDerm® CQ®	Smoking cessation	Sanofi aventis	Transdermal	Film, extended release	Nov. 7, 1991
Nicotine	ProStep®	Smoking cessation	Aveva	Transdermal	Film, extended release	Jan. 28, 1992
Testosterone	Testosterone	Hypogonadism	Alza	Transdermal	Gel	Oct. 12, 1993
Testosterone	Androderm®	Hypogonadism	Watson Labs	Transdermal	Film, extended release	Sep. 29, 1995
Epinephrine/lidocaine hydrochloride	Iontocaine®	Analgesia	Iomed	Topical	System; iontophoresis	Dec. 21, 1995
Estradiol/norethindrone acetate	CombiPatch®	Hypogonadism	Novartis	Transdermal	Film, extended release	Aug. 7, 1998
Lidocaine hydrochloride	Lidoderm®	Analgesia	Teikoku Pharma USA	Topical	Patch	Mar. 19, 1999
Ethinyl estradiol/norelgestromin	Ortho Evra®	Contraception	Ortho McNeil Janssen	Transdermal	Film, extended release	Nov. 20, 2001
Oxybutynin	Oxytrol®	Incontience	Watson Labs	Transdermal	Film, extended release	Feb. 26, 2003
Selegiline	Emsam®	Depression	Somerset	Transdermal	Film, extended release	Feb. 27, 2006
Methylphenidate	Daytrana®	Attention deficit hyperactivity disorder	Shire	Transdermal	DOT matrix	Apr. 6, 2006
Epinephrine; lidocaine hydrochloride	LidoSite® Topical System	Dermal analgesia	Vyteris	Topical	System; iontophoresis	May. 6, 2004
Fentanyl hydrochloride	Ionsys®	Analgesia	Alza	Transdermal	System; iontophoresis	May. 22, 2006
Rotigotine	Neupro®	Anti-parkinsonian	Schwarz Pharma	Transdermal	Film, extended release	May. 9, 2007
Rivastigmine	Exelon®	Alzheimer, Anti-parkinsonian	Novartis	Transdermal	Film, extended release	Jul. 6, 2007
Lidocaine hydrochloride	Zingo®	Analgesia	Anesiva	Intradermal	PowderJect	Aug. 16, 2007
Diclofenac epolamine	Flector®	Analgesia	Inst Biochem	Topical	Hydrogel	Jan. 31, 2007

FDA website 〈http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/Drugsatfda/〉

組織工学分野の発展は人工的に皮膚を作り出すことを可能にし,[12] 日本でも重症火傷患者への皮膚移植の目的で国内初のヒト細胞・組織利用医療機器としてジャパンティッシュエンジニアリングの自家培養表皮ジェイスが 2007 年 10 月に承認された．一方で培養皮膚による創傷治癒の際に細菌による 2 次感染が問題となることがあるため，本研究室ではこの培養皮膚が感染予防効果も併せ持つ製剤になり得ないだろうかと考え，培養皮膚に抗生物質を負荷した製剤の有用性の評価を行った．結果，細菌感染を予防する十分な量の抗生物質が培養皮膚から放出されることが示され，培養皮膚の DDS 製剤としての可能性が見い出された.[13] また，この培養皮膚を遺伝子的に修飾することでより幅広い機能性を持たせる

ことは可能なのではないかと考え，レポーター遺伝子発現プラスミドを既存の方法で培養真皮に遺伝子導入したところ，発現部位は培養真皮内全層に亘り，[14] 一過性の発現挙動が得られることが分かっている（未発表）．以上より，われわれは自らが治療薬となるペプチドなどを産生・放出する培養皮膚を経皮パッチとして利用することが可能なのではないかと考えている．今後は皮膚をターゲットとした機能性を持った細胞のデリバリーも可能となるだろうと予想している．

6. おわりに

最初の経皮吸収型製剤が開発され 30 年間で透過促進法の開発や皮膚透過性の予測がある程度可能となってきた．当初，経皮吸収型製剤は，皮膚角層表面に適用した薬物が受動的に拡散するものであったが，現在はデバイスとの組み合わせ等により，透過の駆動力を上げる，また，角層バリアを一時的に回避する手段が講じられるようになった．研究領域においても，様々な新規透過促進法の研究，透過促進機序の解明が続いている．今後は，送達したい分子の極性や分子量に依存しない全く新しい透過促進法や，新たな DDS 技術の開発・発展が望まれる．

REFERENCES

1) Sato K., Sugibayashi K., Morimoto Y., Omiya H., Enomoto N., *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 379–383 (1989).
2) Chattaraj S. C., Walker R. B., ‘‘Percutaneous Penetration Enhancer,’’ eds. by Smith E. W., Maibach H. I., CRS Press, New York, 1995, pp. 5–20.
3) Singh P., Liu P., ‘‘Topical Absorption of Dermatological Products,’’ eds. by Bronaugh R. L., Maibach H. I., Marcel Dekker, Inc., New York, 2002, pp. 353–376.
4) Mori K., Hasegawa T., Sato S., Sugibayashi K., *J. Control. Release*, **90**, 171–179 (2003).
5) Kost J., Mitragotri S., Langer R., ‘‘Topical Absorption of Dermatological Products,’’ eds. by Bronaugh R. L., Maibach H. I., Marcel Dekker, Inc., New York, 2002, pp. 335–351.
6) Ueda H., Sugibayashi K., Morimoto Y., *J. Control. Release*, **37**, 291–297 (1995).
7) Bellhouse B. J., Kendall M. A. F., ‘‘Modified-Release Drug Delivery Technology,’’ eds. by Rathbone M. J., Hadgraft J., Roberts M. S., Marcel Dekker, Inc., New York, 2003, pp. 607–617.
8) Benson H. A., Namjoshi S., *J. Pharm. Sci.*, **97**, 3591–3610 (2008).
9) 〈http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/Drugsatfda/〉
10) Guy R. H., *Drug Delivery System*, **22**, 442–449 (2007).
11) Prausnitz M. R., Mitragotri S., Langer R., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 115–124 (2004).
12) Bell E., Ehrlich H. P., Buttle D. J., Nakatshji T., *Science*, **211**, 1052–1054 (1981).
13) Hada N., Hasegawa T., Takahashi H., Ishibashi T., Sugibayashi K., *J. Control. Release*, **108**, 341–350 (2005).
14) Hada N., Todo H., Komada F., Sugibayashi K., *Pharm. Res.*, **24**, 1473–1479 (2007).