

Transdermal Drug Delivery System の最近の開発動向について

肥 後 成 人

The Recent Trend of Transdermal Drug Delivery System Development

Naruhito HIGO

*R&D Division, Formulation Research Laboratories, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.,
408 Tashirodaikan-machi, Tosu City, Saga 841-0017, Japan*

(Received November 16, 2006)

The potential of transdermal drug delivery systems has been demonstrated in recent years with the approval of several medicines for use by patients who are unable to use conventional dosage routes, like oral administration or injection. To enhance the TDDS (Transdermal Drug Delivery System) potential to include other drug candidates, many researchers have been exploring enhancement approaches to increase the permeability of various drugs through the skin. Recently, physical enhancement systems are being reported as having big potential by many researchers. In particular, iontophoresis is a very attractive way of delivering ionized drugs by the application of an electric field to the skin. This has been marketed with some topical and systemic drugs (lidocaine and fentanyl). Sonophoresis is also an attractive method to deliver a drug through the skin using ultrasound. Besides these technologies, various physical approaches are under study. Such technologies can be expected to deliver not only small MW compounds but also macromolecules like peptides. In this article, after looking back through the history of TDDS development, I would like to summarize with new physical and chemical approaches and outline of the new trend of TDDS development with those enhancement system.

Key words—physical transdermal enhancement; iontophoresis; sonophoresis; Transdermal Drug Delivery System

1. はじめに

経皮吸収型ドラッグデリバリーシステム (Transdermal Drug Delivery System, TDDS) は、ニトログリセリンを始めいくつかの薬物について、その投与ルートの特徴を活かした薬物吸収システムとして臨床の場で広く用いられている。TDDSには、DDSとしてのいくつかの特徴があり、元来初回通過効果などの問題で経口剤として適用できない薬物がTDDSとして開発されたが、最近では経口投与製剤として臨床で使用されている薬剤についても、その血中濃度の持続化や副作用の低減等を目的に開発され、臨床の場でその実績を上げている。特に皮膚から薬物を吸収させた場合の「持続化」は、経口持続製剤と比較し持続できる期間が長いという特徴が

ある。これは、本来皮膚が持つバリアー機能によって薬物吸収がコントロールされることと、適用する製剤に比較的大量の薬物を含有させることが可能であることによる。その一方で、これら単純な持続型吸収に加え、就寝前服用による明け方の発作の抑制を期待した、生体のサーカディアンリズムに合わせた製剤¹⁾や、薬物耐性の回避を期待した変動型吸収製剤²⁾など、新しいTDDSが最近開発され、これらのTDDSは代謝や副作用の点から、経口剤としての服用されている製剤の問題点を解決する新しい投与システムとして臨床的有用性において実績を上げている。このようなニーズの元に、最近、より精密に薬物の経皮吸収をコントロールする新しい経皮吸収技術が開発され、新たなTDDSの局面を迎えている。

ここで、Table 1にこれまで開発されてきたTDDSの特長をまとめてみた。ニコチンを除くすべての薬物は、その必要とされる吸収量が、約10 mg/dayであり、他の粘膜から吸収させる薬剤に比

久光製薬(株)研究開発本部製剤研究所 (〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町 408)

e-mail: naruhito_higo@hisamitsu.co.jp

本総説は、日本薬学会第126年会シンポジウムS36で発表したものを中心に記述したものである。

Table 1. Physicochemical Parameters of Drugs Used in TDDSs

Drug	Delivery rate (mg/day)	Area (cm ²)	MW	M.P. (°C)	log Ko/w ^{a)}
Clonidine	0.1—0.3	3.5—10.5	230	140	0.83
Esterdiol	0.05—1	10—20	272	176	2.49
Fentanyl	0.6—2.4	10—40	337	83	2.93
Isosorbide dinitrate	11	40	236	70	—
Nicotine	5—22	7—32	162	< -80	1.17
Nitroglycerine	2.5—15	5—15	227	13.3	2.05
Oxybutynine	3.9	39	357	57	—
Scopolamine	0.5 (over 3 days)	2.5	303	59	1.24
Tulobuterol	0.5—1.8	5—15	228	93	0.82
Selegiline	6—12	—	187	<25	—

a): Octanol/Water partition coefficient

べて小さいことが分かる。また、局所の消炎鎮痛貼付剤とは異なり、皮膚に適用される製剤面積は 40 cm² 以下と比較的小さい。一方、薬物が皮膚から吸収されるためには、その薬物が適当な物理化学的パラメータを持つ必要があり、この Table 1 から明らかなように、融点が低く、分子量が小さい程、また適度に脂溶性を示す薬物が皮膚から吸収され易いことが分かる。

このように、経皮吸収製剤として開発される薬剤の選択には、著しい制限があり、本来、DDS としてのメリットを持つ TDDS の開発にも薬物の選択の面から制限が掛かってしまう。このために古くから、より多くの薬物選択を行うため、経皮吸収促進方法の開発が盛んに行われており、その方法は、経皮吸収促進剤に代表される化学的経皮吸収促進法と外部からのエネルギーを用いて薬物の経皮吸収を促進させる、いわゆる物理的経皮吸収促進法に大別される。化学的経皮吸収促進剤については、従来から医薬品に使用されてきたいくつかの安全性の高い添加剤に促進作用があることが見出され、これまでの TDDS 開発にも応用され、貼付面積の縮小などに効果を上げている。^{3,4)} しかしながら、TDDS に適用される薬物の範囲が拡大されるまでには至らず、より吸収促進効果が高い物理的経皮吸収促進法の開発が近年盛んに研究されている。物理的経皮吸収促進法は一般に経皮吸収が低いとされてきた薬物（高分子薬物、水溶性薬物）への応用も可能となり、また、外部エネルギーをコントロールすることにより、より精密な薬物吸収制御が可能となる革新的な技術として期待されている。

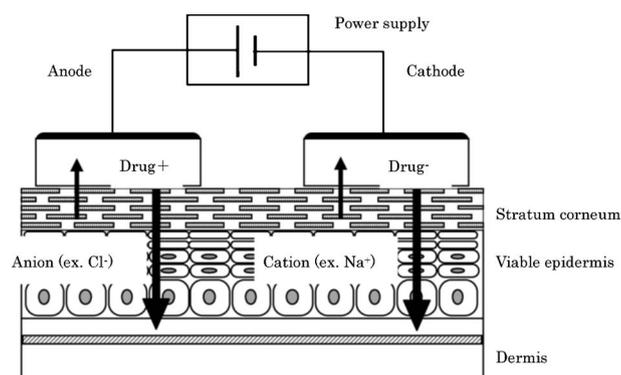


Fig. 1. Schematic Representation of Iontophoresis

本稿では、現在注目されている物理的経皮吸収促進方法の開発動向についてまとめ、今後の経皮吸収製剤の展望を述べてみたい。

2. イオントフォレーシス

イオントフォレーシスは皮膚に電場を印加することで水に溶解した薬物の経皮吸収を促進させる方法である。Figure 1 に示す通り、イオン化された薬物の場合は、薬物の電荷と同じ符号を持つ電極側に配置させることで電氣的排斥により経皮吸収を促進させることができる。また、電荷を持たない、中性の薬物についても、皮膚に電流を流すことで起こる水の対流 (convective flow) によって、その吸収は促進される。すなわち、イオントフォレーシス適用時の薬物吸収は、Eq. (1) に示す通り通常の受動拡散の項と、イオントフォレーシスによる 2 つの項 (電氣的反発及び convective flow) の総和で表すことができる。

$$J_{\text{total}} = J_{\text{passive}} + J_{\text{repulsion}} + J_{\text{convective flow}} \quad (1)$$

Convective flow は水和したイオンの移動によって

起こるものと、通電により生じる浸透圧によって起こるものがある。通常、皮膚は中性領域においてマイナスに帯電しており、プラスに荷電したイオンをより選択的に透過させる。これにより convective flow は陽極から陰極に向かって起こり、非荷電の物質も対流によって経皮吸収促進されることが報告されている。⁵⁾ さらに、荷電物質についても薬物の分子量が大きくなるにつれ、convective flow が支配的に働くことが報告されている。⁶⁾

イオントフォレーシスによる薬物の吸収ルートについては、通電時の電流が抵抗の小さい部位（毛穴、汗腺等の経付属器官）に集中していることから、経付属器官ルートが主なルートであると考えられている。実際、毛穴がないヘビ皮でのイオントフォレーシスによる透過試験では、その効果が極めて小さいことが報告されている。⁷⁾

イオントフォレーシスは、古くから臨床の場で医療用具として使用されており、本邦においては、局所麻酔薬を適用する器具として承認されている。また米国では、繊維性嚢胞症の診断の装置として使用されている。これら診断及び医療用具に加え、最近薬物をあらかじめ含有させたイオントフォレーシスが開発され、注目を集めている。米国 Vyteris 社が 2004 年に FDA より承認を受けたリドカイン及びエピネフリンを含有したイオントフォレーシス (LidoSite™) は、これまで医療現場で電極パッドに薬物溶液を用時含浸させていたものに対し、より簡便に投与が可能であり、装置も小型化されていることが特徴である。実際の臨床試験では、投与後わずか 10 分で、適用部位へのカニューレ挿入時の痛みを感じない局所麻酔効果をもたらしている。また、Alza 社は、麻薬性鎮痛剤であるフェンタニールを含有させた貼付型イオントフォレーシス (ION-SYST™) を開発し、2004 年 FDA から APPROVAL LETTER を受けたことを発表している。本デバイスは、塩酸フェンタニールが用いられ、健常人を用いた試験では、薬物の経皮吸収は適用する電流値の上昇に伴い、増加することが確認されている (Fig. 2)。⁸⁾ 実際の患者における臨床試験では、患者自身が痛みに応じて鎮痛剤の投与を通電により可能にする On-Demand 型イオントフォレーシスシステムとして用いられ、上腕部に貼付したイオントフォレーシスのボタンを押すことで、10 分間の通電が行わ

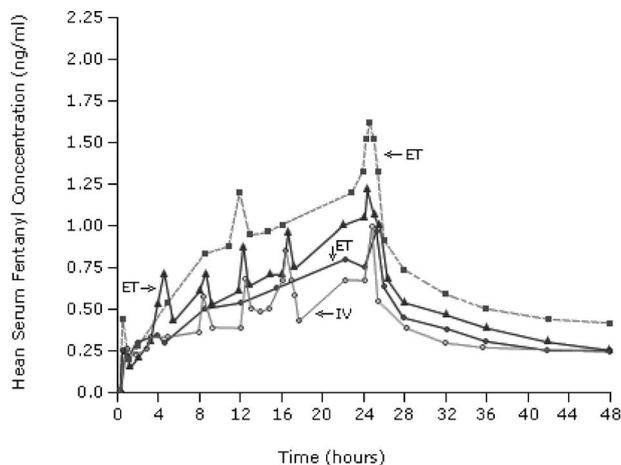


Fig. 2. E-TRANS® Systems Can Deliver a Drug Rapidly, as Shown in This Comparison of E-TRANS® (ET) Administration at Three Different Levels of Current (■=250 μ A, ▲=200 μ A, ●=150 μ A) and from Intravenous Administration (IV, ○=50 μ g)

Volunteers were administered fentanyl for 20 minutes each hour over a 24 hour period; serum was analyzed for fentanyl at the points shown.

れ、この間にフェンタニールが経皮吸収された。電流値は、経皮吸収量が 40 μ g を超えないように設定されており、最大で 80 回の投与が可能な装置が用いられた。これまでの術後疼痛の管理において、患者が自らコントロールできる装置としては、モルヒネを静脈にポンプで送る PCA (patient-controlled analgesia) が一般的であったが、本システムによる疼痛コントロールは、モルヒネの静脈内投与 PCA と有意な差はなく、小型で非侵襲的なシステムとして期待が寄せられている。⁹⁾

また、診断については、前述の陽極から陰極に向かって起こる convective flow を利用し、陰極部から体内のグルコースを抽出し定量を行う時計型グルコースモニタリング装置 (GlucoWatch Biographer™) が米国で開発された。本装置では約 3 分で体内のグルコースを陰極側から抽出し、7 分間でグルコースオキシダーゼにより反応させ生成する過酸化水素を電流量として測定するもので、体内のグルコース濃度を非侵襲的にかつ連続的に行う画期的な装置として話題を呼んだことは記憶に新しい。¹⁰⁾

3. ソノフォレーシス

ソノフォレーシスは、超音波を水溶液などの媒体を介して皮膚に適用することで、皮膚に微小な穴を開ける経皮吸収促進方法であり、特に低周波領域の超音波を用いた場合効果が高いことが報告されてい

る。¹¹⁾ 超音波の皮膚への適用により、皮膚のインピーダンスは著しく低下し、その適用後の皮膚に適用した薬物の経皮吸収が上昇することが分かっている。この主なメカニズムについては、超音波によるキャビテーション（空洞化現象）効果であると考えられている。皮膚と超音波発信体の間にある媒体に超音波をあてると、媒質中に減圧力、すなわち、負の波動エネルギーが加わり、媒質中に空洞が生じる。これは無数の陰圧の気泡となって現れるが、その空洞が消滅する際に、活性酸素、衝撃波、高熱などの非常に大きなエネルギーが局部的に発生する。このエネルギーが皮膚（角質層）に作用することで、皮膚のバリアー機能を低下させ薬物の吸収が上昇すると考えられている。キャビテーションの発生は、超音波の照射条件及び媒質の影響を受け易く、Table 2 に示すように数多くのパラメータに影響される。¹²⁾ 最近ではキャビテーション効果は超音波周波数と反比例するため、¹³⁾ より高い効果が期待される下限値である 20 kHz でのソノフォレーシスの報告が主流となっている。実際に Mitragotri らは、低周波（20 kHz）での経皮吸収促進効果が 1 MHz と比して 1000 倍程度の効果があること、また適用する溶液を脱気するとキャビテーションが起こり難くなるため経皮吸収促進効果が低下することを報告している。^{14,15)} さらにソノフォレーシス中に起こるキャビテーションの測定も試みている。^{16,17)} *In vitro* 皮膚透過試験に使用するフランツ型セルに、皮膚の代わりにアルミホイルを装着し、皮膚透過試験と同じ条件（照射時間のみ要調節）で超音波を照射すると、アルミホイル近傍で生じたキャビテーションによりアルミホイル表面に小さなくぼみが生じ、その

数を測定している（Fig. 3）。本試験方法は、以前に報告されている他の方法に比べ（活性酸素の測定やハイドロフォンを使用した波形処理法など^{18,19)}）操作が簡便であり、直接皮膚に作用するキャビテーションの強度を測定できるため経皮吸収促進におけるキャビテーション評価では、特に有用であると考えられる。超音波の経皮吸収に対する効果と、キャビテーションの強さ（くぼみの数）には良好な正の相関が認められ、キャビテーションのソノフォレーシスでの重要性を証明している。超音波照射後の皮膚電気伝導率変化もキャビテーション強度及び皮膚透過性に対して良好な相関性を示しており、キャビテーションによる皮膚中の水性透過ルート（Aqueous Pathway）の生成を示唆している。実際ソノフォレーシスが皮膚の透過ルートに作用する（数及び径の増大）ことを、ヒト皮膚及びブタ皮膚を用いた試験で報告している。²⁰⁾ ソノフォレーシスについては、Sontra 社が医療器具として FDA から承認を受けている。薬物を経皮投与する際の、前処理装置として、皮膚に約 15 秒間超音波を照射し、皮膚のバリアー機能を低下させる。これにより薬物の透過速度は促進され、リドカインを投与した場合には、5 分間の適用で、局所麻酔効果が確認されている。前述にイオントフォレーシスについても、その開発に

Table 2. Ultrasonic Parameters for Cavitation

1. Sonicator	2. Ultrasonic Coupling-medium
Ultrasonic frequency	Temperature
Ultrasonic intensity	Static pressure
	Surface tension
	Vapor pressure
	Number and size of bubbles as nuclei
	Concentration and diffusion rate of dissolved gases
	Density
	Cohesive
	Heat transfer rate

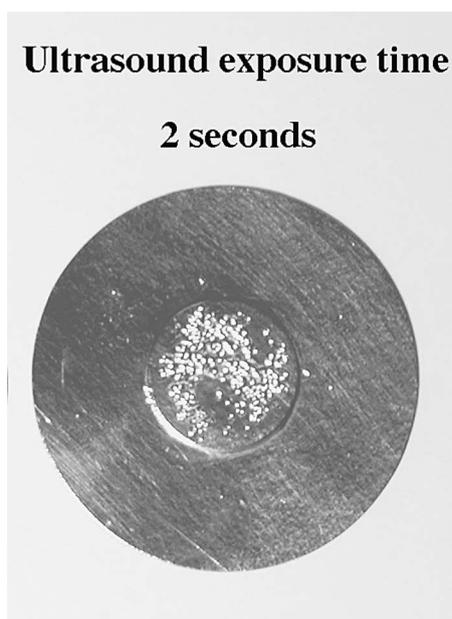


Fig. 3. Dotted Pores on Aluminum Foil Post Sonophoresis Application

Frequency: 20 kHz, Strength: 7 W/cm², Treatment period: 2 sec.

については、医療用具としての承認からスタートしている経緯を考えると、ソノフォレーシスについても今後、薬物を含有した DDS としての開発が進むことが予想される。

4. その他の物理的吸収促進法

前述したイオントフォレーシス、ソノフォレーシスの他にも様々な物理的アプローチによる経皮吸収促進技術が開発されている。エレクトロポレーションは従来遺伝子などを細胞内に導入する方法として用いられてきた技術であり、経皮吸収にも応用されている。^{21,22)} 比較的高電圧なパルスを短時間に印加することにより、皮膚の角質層構造を変化させ、薬物の経皮吸収を促進されるが、同じ電場を用いたイオントフォレーシスとは異なり、皮膚へ直接作用する点が特徴である。また、マイクロファブリケーション技術の進歩に伴い、マイクロニードルと呼ばれる経皮吸収促進用デバイスが開発されている。²³⁾ それは長さ約数百 μm の微小な針を利用し、皮膚に小さな穴を開け薬物の経皮吸収促進を図る方法である。この針は角質層のみを貫通し、神経には達しないように設計されており、痛みは感じないようになっている。このマイクロニードルは物理的に角質層に穴を開け、そのバリアー機能を低下させるため、標的となる薬物の物理化学的特性には特に制限はない。さらに、物理的に角質層に微小な穴を開ける技術としては、熱によりマイクロポアを形成させる Altea Therapeutics 社の PassPortTM なども開発されており、これら技術はタンパクなどの巨大分子のデリバリーも可能であり、痛みを伴わないワクチン接種、すなわち経皮ワクチンへの応用も期待されている。

5. 物理的経皮吸収促進法の併用

近年、イオントフォレーシスを中心として他の物理的促進法を組み合わせたケースも数多く報告されている。エレクトロポレーションとイオントフォレーシスの併用例としては、黄体形成ホルモン放出ホルモン、²⁴⁾ カルシトニン、²⁵⁾ カルセイン²⁶⁾ 等を用いた報告が、また、ソノフォレーシスとイオントフォレーシスの併用例としてはヘパリン²⁷⁾ での報告がある。それぞれの吸収促進作用については、薬物によって相乗的な効果が得られたケースとそうでないケースが報告されている。これらの報告のほとんどは、透過ルートを拡大させるためにエレクトロポ

レーションあるいはソノフォレーシスを前処理で皮膚に適用し、イオントフォレーシスの有するドライビングフォース (Electrorepulsion, Electroosmosis) を利用して効果的に経皮吸収させることを目的としている。したがって、併用促進効果を高めるためにはイオントフォレーシスによる促進効果を効率的に利用する工夫が必要である。インスリンを用いたエレクトロポレーション/イオントフォレーシスの併用報告では相乗効果が認められており、150 V 又は 300 V-10 msec のエレクトロポレーションを 10 回前処理適用することで、その後の 0.4 mA のイオントフォレーシス適用中のインスリン (MW : 36 KDa) の経皮吸収が増大することがラットで確認されている。また、このときにインスリンを溶解させる pH によってその効果は異なり、インスリンの会合状態、すなわちみかけの分子容積が、併用による経皮吸収に大きな影響を及ぼすことが示されている (Fig. 4).²⁸⁾ インスリンのような高分子は、イオントフォレーシスによって生じる convective flow によって吸収されることが予想されるが、エレクトロポレーション前処理後の convective flow の変化についてはいくつか報告されている。徳本らは、convective flow に及ぼすエレクトロポレーションの影響について報告しており、分子量の異なる中性分子、マンニトール (MW : 182) とローダミン B

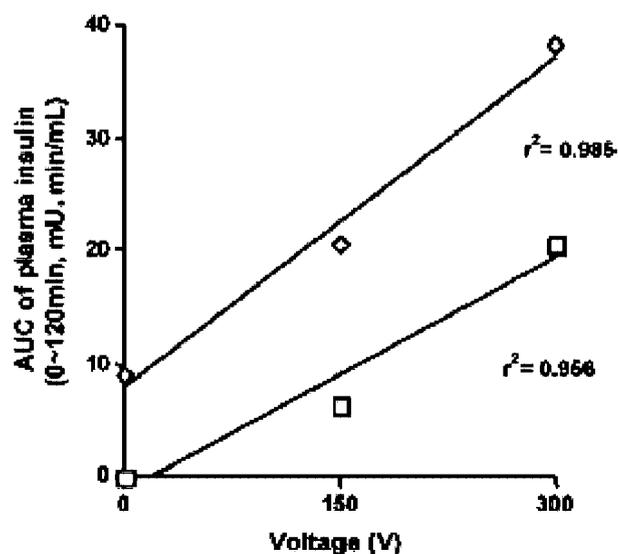


Fig. 4. Relationship between Electroporation Voltage and AUC of Plasma Concentration of Insulin from 10 to 120 min
□: iontophoresis with/without electroporation at pH 7, ◇: iontophoresis with/without electroporation at pH 10.

(MW: 10000) を用いて評価したところ、エレクトロポレーションの前処理 (150–200 V) では、逆はその後のイオントフォーシスによる convective flow の低下が確認され、マンニトールのイオントフォーシスによる吸収促進効果は減少している (Fig. 5).²⁹⁾ 一方、高分子化合物であるデキストランローダミン B については、200 V のエレクトロポレーション前処理によって相乗的な吸収促進効果が確認された (Fig. 6). これは、エレクトロポレーションにより形成される皮膚表面の細孔の大きさが原因と考えられ、比較的大きな細孔が形成された場合には、従来イオントフォーシス単独では透過できなかった高分子化合物の透過が促進される。しかしながら、同じく中性の化合物であっても低分子の場合には、薬物の物理化学的性質にも依存するが製剤中の競合イオンや生体側からのカウンターイオンの影響を受け易く、イオントフォーシスの効果が認められなかったものと推察される。このように、エレクトロポレーション及びイオントフォーシスの併用効果については、投与される薬物の分子量によって異なる現象が認められ、前処理による皮膚のイオン選択性の維持と生成される皮膚細孔の大きさによって、薬物の透過性が複雑に影響されるものと考えられる。

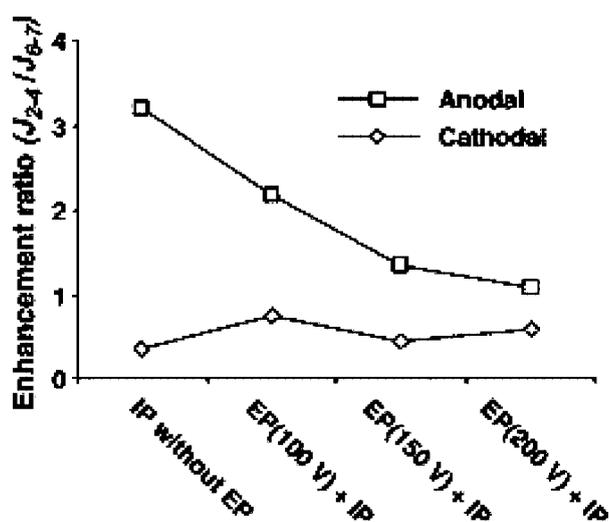


Fig. 5. The Effect of 0–200 V Electroporation on the Enhancement Ratio (ER) of Mannitol Flux during Anodal (□) and Cathodal (◇) Iontophoresis at 0.4 mA/cm²

ER was calculated by dividing the iontophoretic mannitol flux (J_{2-4}) by the passive flux (J_{6-7}) after iontophoresis.

6. 経皮ワクチン

皮膚は外部からの異物の侵入を防ぐバリアー機能を有した臓器であるが、物理的な側面のみならず、免疫機能を有する点でもバリアー機能を有している。すなわち、皮膚は外界からのアレルゲンの侵入に対して、異物と認識して積極的に排除するシステムを有している。通常、皮膚の表皮にはリンパ球は存在せず、皮膚免疫で主要な働きをするのは、表皮ランゲルハンス細胞である。皮膚から侵入した抗原は、ランゲルハンス細胞内に取り込まれて分解され、異物情報をペプチドとして、MHC 分子上に提示する。その過程で、ランゲルハンス細胞は表皮から遊走を始め、リンパ管に入り所属リンパ節に至り、リンパ節の傍皮質領域で T リンパ球に抗原提示を行い免疫系に認知、記憶されると考えられている (Fig. 7)。最近では、この皮膚特有の免疫システムを利用した治療法の開発も注目されており、様々な経皮投与手段が検討されている。ワクチンの投与ルートとしては、筋肉内注射や皮下注射が最も一般的に行われているが、経皮投与に置き換えた場合、注射による苦痛や感染を防げるだけでなく、非常に低用量で効果的な免疫を獲得できる可能性³⁰⁾や、さらには発展途上国に対するコスト的なメリット等の可能性が考えられる。したがって、近年、経皮的に抗原を吸収させる投与技術が非常に注目されており、様々な技術が考案されている。米国では既

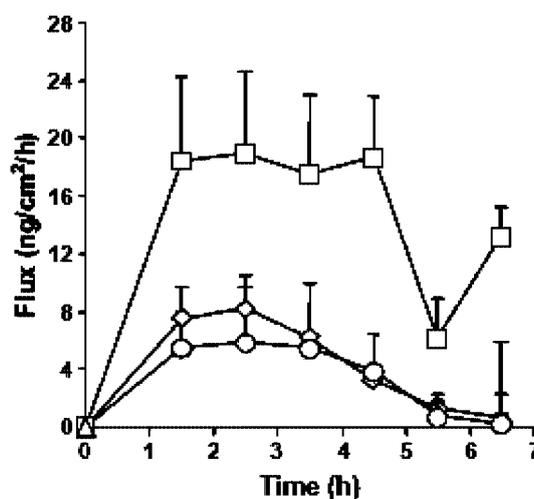


Fig. 6. Anodal Iontophoretic Flux of Dextran Rhodamin B Induced by *in Vitro* Electroporation at 0–200 V

Electroporation (10 pulses of 100–200 V, 1 ms) was applied prior to iontophoresis. ◇: iontophoresis without electroporation, ○: electroporation at 150 V with iontophoresis, □: electroporation at 200 V with iontophoresis.

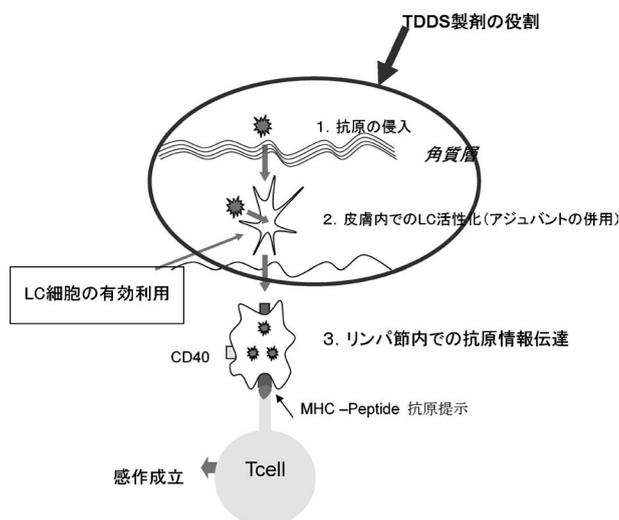


Fig. 7. Schematic Representation of Transdermal Vaccine Delivery

に IOMAI 社が独自の経皮免疫技術 (TCI: transcutaneous immunization) に基づくアジュバントパッチの臨床開発に着手しており、インフルエンザワクチンの効果を高めることが報告されている。³¹⁾ Mitragotri ら³⁰⁾は、ソノフォレーシスによる、マウスへの破傷風菌の経皮デリバリーを行い、破傷風毒素に対する血清中の IgG 抗体価を測定している。陽性対照として、皮下投与した場合の抗体価も測定しており、ソノフォレーシス適用群 (100 又は 300 J/cm²) において、皮下投与群と同等以上の抗体価の上昇が確認されている (Fig. 8)。また、特筆すべきことに、ソノフォレーシス適用により経皮的に吸収された抗原量は、それぞれ、0.9 又は 1.3 µg であり、皮下投与量 (3, 5, 10 µg) よりもかなり少ないことを報告している。筆者らは、抗原に依存しない抗体価の上昇は、ソノフォレーシスによるアジュバント効果によるものと考察している。実際にソノフォレーシス単独適用又は、ソノフォレーシス/破傷風菌適用後の、皮膚中のランゲルハンス細胞は、無処置皮膚に比べ、それぞれ、約 6 又は 20 倍増加しており、抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞がソノフォレーシスにより活性化されていることが示されている。その他、物理的吸収促進法を用いた抗原の経皮吸収方法として、エレクトロポレーション、³²⁾ 無針注射、マイクロポア形成技術、角質剥離³³⁾等が報告されており、国内外において免疫療法に関する研究が非常に活発に行われている。今後、

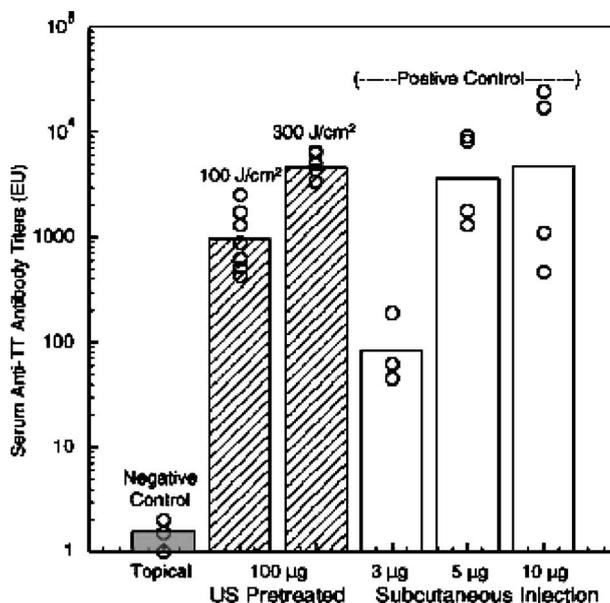


Fig. 8. Tetanus Toxin IgG Titers in Mouse Sera

Mice were immunized by application of 100 µg of tetanus toxoid on skin with or without ultrasound pretreatment. Serum was collected 5 weeks post booster immunization. Grey bar corresponds to negative control (2 h topical application of the vaccine in weeks 0 and 5). Checked bars correspond to ultrasound-mediated TCI with ultrasound energy densities of 100 and 300 J/cm². White bars correspond to positive controls (3, 5 and 10 µg subcutaneous injections of tetanus toxoid in weeks 0 and 5).³⁰⁾

さらに抗原の投与手段の1つとして、TDDSが注目されるであろう。

7. おわりに

経皮吸収促進法に関する研究は化学的手法から物理的手法へと広がりをみせている。これからの高齢化社会における在宅医療の促進のためにも、これまで注射剤でのみ投与されてきた薬物の経皮適用は、より簡便かつ非侵襲的投与方法として期待されるDDSの1つである。その実現の鍵を握る物理的経皮吸収促進法については、多くの薬物をより精密に投与する可能性を持つ手法として益々盛んに研究されるであろう。そのためにも、皮膚のバリア機能を低下させるエネルギーと薬物を正確にデリバリーするエネルギーの両機能を合わせ持つ物理的経皮吸収促進法の開発が期待される。その一方で、物理的吸収促進法には体内物質を抽出し、診断する機能も期待されている。近い将来、診断及び治療を合わせ持つ新しい世代の物理的吸収促進方法を有する経皮吸収型デバイスが臨床の場に現れることも遠くないことかもしれない。また、ワクチンデリバリーなど新しい視点から、皮膚を捉える研究報告もあり、TDDS研究の新たな広がりが期待される。

REFERENCES

- 1) Uematsu T., Nakano M., Kosuge K., Kanamaru M., Nakashima M., *Eur. J. Pharmacol.*, **44**, 361–364 (1993).
- 2) Fujiwara T., *J. New Remedies Clin.*, **48**, 1015–1024 (1999).
- 3) Stoughton R. B., McCure W. O., *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **9**, 725–744 (1983).
- 4) Yano T., Higo N., Furukawa K., Fukuda K., Tsuji M., Noda K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 775–778 (1993).
- 5) Kim A., Green P. G., Rao G., Guy R. H., *Pharm. Res.*, **10**, 1315–1320 (1993).
- 6) Marro D., Kalia Y. N., Delgado-Charro M. B., Guy R. H., *Pharm. Res.*, **18**, 1701–1708 (2001).
- 7) Chen T., Langer R., Weaver J. C., *J. Derm. Invest.*, **3**, 159–165 (1998).
- 8) Gupta S. K., Southam M., Sathyam G., Klausner M., *J. Pharm. Sci.*, **87**, 976–981 (1998).
- 9) Viscusi E. R., Reynolds L., Chung F., Atkinson L. E., Khanna S., *JAMA*, **291**, 1333–1341 (2004).
- 10) Tierney M. J., Garg S., Ackerman N. R., Fermi S. J., Kennedy J., Lopatin M., Potts R. O., Tamada J. A., *Diabetes Technol. Ther.*, **2**, 199–207 (2000).
- 11) Terahara T., Mitragotri S., Kost J., Langer R., *Int. J. Pharm.*, **235**, 35–42 (2002).
- 12) Frederick J. R., “Ultrasound Engineering,” John Wiley, New York, 1980.
- 13) Gaetner W., *J. Acoust. Soc. Am.*, **26**, 977–980 (1954).
- 14) Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R., *Pharm. Res.*, **13**, 411–420 (1996).
- 15) Mitragotri S., Edwards D., Blankschtein D., Langer R., *J. Pharm. Sci.*, **84**, 697–706 (1995).
- 16) Mitragotri S., Farrel J., Tang H., Terahara T., Kost J., Langer R., *J. Control. Release*, **63**, 41–52 (2000).
- 17) Mitragotri S., Debanjan R., Farrel J., Tang H., Yu B., Kost J., Langer R., *J. Pharm. Sci.*, **89**, 892–900 (2000).
- 18) Suslick K. S., “Ultrasound: it’s chemical, physical and biological effects,” ed. by Suslick K. S., VCH, New York, 1988.
- 19) Liu J., Lewis T., Prausnitz M., *Pharm. Res.*, **15**, 918–923 (1998).
- 20) Tang H., Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R., *J. Pharm. Sci.*, **90**, 545–568 (2001).
- 21) Bommannan D. B., Tamada J., Leung L., Potts R., *Pharm. Res.*, **11**, 1809–1814 (1994).
- 22) Prausnitz M. R., Pliquett U., Langer R., Weaver J. C., *Pharm. Res.*, **11**, 1834–1837 (1994).
- 23) Prausnitz M. R., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 581–587 (2004).
- 24) Bommannan D. B., Tamada J., Leung L., Potts R. O., *Pharm. Res.*, **11**, 1809–1814 (1994).
- 25) Chang S. L., Hofmann G. A., Zhang L., Deftos L. J., Banga A. K., *J. Control. Release*, **66**, 127–133 (2000).
- 26) Pliquett U. F., Gusbeth C. A., Weaver J. C., *J. Control. Release*, **68**, 373–386 (2000).
- 27) Le L., Kost J., Mitragotri S., *Pharm. Res.*, **17**, 1151–1154 (2000).
- 28) Tokumoto S., Higo N., Sugibayashi K., *Int. J. Pharm.*, **326**, 13–19 (2006).
- 29) Tokumoto S., Mori K., Higo N., Sugibayashi K., *J. Control. Release*, **105**, 296–304 (2005).
- 30) Tezel A., Paliwal S., Shen Z., Mitragotri S., *Vaccine*, **23**, 3800–3807 (2005).
- 31) Frech S. A., Kenney R. T., Spyr C. A., Lazar H., Viret J.-F., Herzog C., Gluck R., Glenn G. M., *Vaccine*, **23**, 946–950 (2005).
- 32) Zhang L., Nolan E., Kreitschitz S., Rabussay D. P., *Biochim. Biophys. Acta*, **1572**, 1–9 (2002).
- 33) Seo N., Tokura Y., Nishijima T., Hashizume H., Furukawa F., Takigawa M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **97**, 371–376 (2000).