DDS の臨床応用への展望と問題点

——経皮吸収型 DDS——

町 田 良 治*

Prospect for the clinical application of DDS and related problems—Transdermal DDS

Prospect for the clinical application of transdermal DDS from the viewpoints of safety, usefulness and effectiveness is described in this review. Development of the more safe materials and improvement of the dosage form itself and package should be required for the popularization of transdermal DDS in the future.

Patient compliance instruction is important for getting the better compliance and for a prevention of misuse. Problems of the poor transdermal absorption might be solved by a finding of safe and potent absorption enhancer.

Results of our recent studies on enhancing effects and safety of cyclic monoterpenes such as *d*-limonene are also described.

Yoshiharu Machida*

key words : transdermal DDS, safety, usefulness,
absorption enhancer, terpenes

経皮的に薬物を投与して全身的效果を期待する経皮吸収型 DDS は、特に狭心症の発作予防剤として、わが国でも広く用いられるようになった。局所作用を目的とする抗炎症薬や鎮痒薬を配合した新しいタイプの貼付剤も含めれば、その急速な普及ぶりがわかる。ながい歴史を持つ貼り薬が経皮吸収型 DDS とよばれる製剤へと変化しつつあることの第一の原因は、表 1 にあげた経皮投与の利点¹⁾にある。

しかしながら、これらの利点のすべてが、薬物を経皮投与した際にあてはまるのではない。これらは、開発の動機であり目標であって、その前には解決されなければならない多くの問題が存在する。この事実も考慮しながら、特に臨床的に患者に対して使用される“くすり”としての経皮吸収型 DDS について考えてみたい。

どのような剤形でも、有効性と安全性が要求されることは当然であるが、これまでとは異なった新しい使い方を必要とする製剤では、使用性もま

表 1 薬物の経皮的投与の利点¹⁾

1. 消化管と肝における初回通過代謝の回避
2. 患者間および患者内変動の減少
3. 安定した生体内薬物濃度の維持
4. 作用の長期持続
5. 投与量の減少
6. 投与回数の減少
7. コンプライアンスの改善
8. 薬物投与の迅速な中止が可能

た重要な条件となる。これらの有効性、安全性、使用性は、いずれも同一レベルに置かれるべきであると考えられる。そこで、経皮吸収型 DDS における安全性、使用性、有効性について以下に述べてみたい。

安全性に関して

製造承認を経て市販に至っている製剤であるなら、法の要求する安全性のレベルは十分に満たしている。しかし、各製剤に添付された使用上の注意を読むまでもなく、副作用から完全に自由にはなりえない。

ニトログリセリン製剤では、頭痛や血圧低下が

* Department of Pharmaceutics, Hoshi University 星薬
科大学薬剤学教室

表 2 市販ニトログリセリン貼付剤の比較

	ニトロダーム® TTS®	ミリスロール® テープ	ヘルツァー®
含 量	25 mg	5 mg	5 mg
用 量	1日1回, 1枚	1日2回, 各1枚(12時間ごと)	1日2回, 各1枚(12時間ごと)
サイズ	薬物放出有効面積 10 cm ²	5 cm×10 cm	5 cm×10 cm
貼付部位	胸, 腰, 上腕の各部	胸, 上腹, 背, 上腕, 大腿の各部	胸, 上腹, 背, 上腕, 大腿の各部
製造・販売	日本チバガイギー	トアエイヨー・山之内	ニチバン・大鵬薬品

みられることがあり, そのような場合, 通常は製剤を取り除いて対処している. これは, 表1に示した利点の好例であるが, 今後多種の薬物に対して経皮剤が応用されるようになった際に, すべての製剤でこのように都合よく対処できるとは限らない. 副作用発現の機構や薬物の体内動態が異なるうえ, 薬物の皮膚内滞留量と血中への移行速度によっては, 製剤を取り除いてもただちには副作用が消失するに至るまで, 血中濃度が低下しないことが起こりうる予測される.

経皮吸収型 DDS に必ず付随するといってもよいのは, 皮膚刺激性であろう. 製剤の通気性を良好にすれば多少は改善されることが考えられるが, 支持体には高分子フィルムや金属箔が用いられることが多く, 貼付部位が密封状態になることが避けられない. 一般には, 貼付部位を変えることで対処することになっているが, 患者によっては胸部など限られた範囲で部位を変えるだけのものもある. ニトログリセリンでは心疾患に用いるため, 腰部, 上腕部や上腹部, 背部, 大腿部に貼付してもよいと説明されても, 心理的に胸に貼付することが多くなる. 全身の副作用に比較すれば, 取るに足らないことかもしれないが, 今後の経皮吸収型 DDS の発展のためには, たとえ発赤程度でも解消されるに越したことはない.

皮膚刺激性は, 直接皮膚に接する粘着剤によって生じる可能性が高いので, すでにかなり改善されているが, さらに刺激性の少ない材料を開発する必要はあるであろう. また, 製剤の大きさ(貼付面積)を少なくすることは非常に有意義で, 硝酸イソソルビドのテープ剤であるブランドル® テープS(トアエイヨー・山之内)は, ブランドルテープの半分の 7.1×7.1 cm² にして皮膚刺激の軽減を図った製剤である. ちなみに, ニトログリセリン製剤としては, 現在表2に示した3種類が市販さ

れているが, ニトロダーム® TTS® の 10 cm² が他に比較していちじるしく小さい.

皮膚刺激に関しては, 以上のほかに製剤の支持体による物理的刺激も考慮される必要がある. 製剤を貼付した場合, 周囲の皮膚にくらべて伸縮が制限される. そこで, 製剤の周辺部にストレスが生じて刺激作用を発現すると考えられ, これを抑制するためには, 支持体を柔軟で伸縮性に富んだ材質とすることと, 不必要な刺激を避けるために製剤の角をまるくすることが有効であろう.

使用性に関して

以前に本誌(3巻3号)の総説で DDS の使用性について触れ, 患者にとっての使いやすさが重要であり, 特に高齢者を意識した包装設計も必要であることを述べた. 経皮吸収型 DDS がすべて老人向けということはないが, 狭心症発作予防剤として市販されている現状をみれば, やはり老人にも容易にまた正しく使用してもらえるような配慮が要求される. 経皮吸収型 DDS は, 長期連用に適した剤形であると考えられ, 現実に高血圧治療に用いるクロニジンや閉経後の女性に用いるエストラジオールの製剤が, 外国で開発されていることから明らかである.

経皮吸収型 DDS において, 起こりうる誤用としては, まず貼る側とはがして捨てる側をまちがえることがある. 信じがたいことだが, 保護フィルムをわざわざ粘着テープで貼り, 薬物の含有されている側を捨てるが起こるとされている. 頻度は問題にならないほど低いのであろうが, 見過ごしにはできない. PTP 包装の製剤を包装ごと服用してしまう事故も起こるのであるから, あらゆる状況を想定して事故・誤用を防止する努力が必要である.

これはまったく個人的な印象だが, 製剤に添付

図 1 用いたシクロヘキサノン誘導体⁷⁾

されている説明書は、必要な事項がすべて盛り込まれているため、字が小さく読みづらいことがある。紙の大きさには限度があるから避けられないことではあるが、視力の低下した患者が果して細かい字の部分まで読んでくれるかどうか疑問である。保護フィルムを貼る誤用の原因としては、テープ剤ではどちらも薄く区別がつけにくい点が考えられる。保護フィルムにめだつ色で印刷したり、両者の材質を変えて相違がすぐにわかるような工夫が有効であろう。また、明らかに保護フィルムとは異なるにもかかわらず誤用されることもあるということだが、保護フィルムの大きさを貼付する側より大きくしたり、中央に切れ目を入れてはがす際に2枚になるようにすることで防げるものと考えられる。

このほかに考えられる誤用としては、指示された用量を守らないことがあるが、貼り薬のイメージから必要以上に貼ることがないよう、十分に指導することが望まれる。また、テープ剤ではハサミで半分に切って使用することも可能だが、テープ剤からニトロダームに変えた際には、ハサミで切ったりしないように注意する必要がある。

メーカー側がさまざまな配慮をし、行き届いた説明書を添付してもなお誤用はありうる。それを防ぐのは、患者との接点としての薬剤師の役目であり、患者に薬を渡す際には実物またはダミーを使ってどのように用いるかを示す必要があると考えられる。

図 2 用いた 2-*n*-アルキル-シクロヘキサノン誘導体⁷⁾

$n=4$; 2-*n*-butyl
 $n=6$; 2-*n*-hexyl
 $n=8$; 2-*n*-octyl
 $n=10$; 2-*n*-decyl
 $n=12$; 2-*n*-lauryl
 $n=16$; 2-*n*-cetyl

表 3 環状モノテルペンを含むインドメタシン (IMC) ゲル軟膏の処方⁹⁾

IMC	1.0 g
カルボキシビニルポリマー	2.0 g
トリエタノールアミン	2.5 g
エタノール	50.0 g
環状モノテルペン類	1.0 g
水	全量 100.0 g

有効性に関して

再び表 1 に示した利点にもどるが、経皮吸収型 DDS の利点として、薬物の血中濃度を長時間一定範囲に保ちうることもある。狭心症発作治療剤においても、この特質は非常に役立っているのだが、その一方で耐薬性の発生もまた考慮されなければならない。ニトログリセリンの経皮適用においても、欧米では耐薬性の発現が報告されており²⁾、わが国ではまだ明らかな耐薬性の生じた例は認められないとのことだが³⁾、予期しておかなければならない。各製剤の使用説明書に“症状に応じて増減”のように記載されているが、ある程度の耐薬性ならば貼付する枚数を2枚にすることで対応可能と考えられる。

ニトログリセリンでは、適当な休薬期間を置けば耐薬性の消失が期待できるが、今後他の薬物に対して同様な剤形が適用された場合、やはり長期連用と一定した血中濃度から耐薬性の問題が生じ、しかも、短時間の休薬では解消されないこともありうる。したがって、長期間血中濃度が一定であることが、有用性の最たるものであるような現在の第1世代の経皮吸収型 DDS を、もっと自由に薬物送達パターンを変えられる第2第3の世代のシステムに成長させるための努力が今後つづけられることだろう。

有効性に関連するつぎの問題は、製剤ではなく

図 3
用いた環状モノテルペン類⁹⁾

患者側にある。経皮吸収型 DDS の利点としてコンプライアンスの改善があげられているが、これは使用回数が 1 日 1 回あるいは 2 回と少ないことを根拠にしていると推測される。経口剤において持効性製剤が通常製剤より高いコンプライアンスを与えるとされているのと同様である。しかし、経口剤と異なり体表面に貼付する製剤では、投与回数が少ないことがそのままコンプライアンスの向上には結びつかないのではないだろうか。患者は貼付剤に対して、当初は肩こりや筋肉痛に用いる従来の貼付剤に対するのと同じような意識しか持っていないと思われる。狭心症になぜ貼り薬が効くのかかわからないという感想を述べる患者がいることをみれば、十分なコンプライアンスを得るには十分な患者教育が必要であることは疑いがない。1 日たってはがした製剤がまだ薬物を含んでいるように見えれば、1 日 1 回貼りかえずに 2 日

に 1 回でよいと思う患者も出てこないとはいえない。服薬指導の伴わないコンプライアンスの向上などは考えられない。

有効性に関する最後の問題点として、薬物の経皮吸収性の良否があげられる。経皮吸収型 DDS 化が望まれる薬物としては、長期連用を要し血中濃度を長期間一定に保持することが治療上有利であり、初回通過代謝や消化管への障害などで経口投与が好ましくないものが考えられる。そしてさらになによりも経皮吸収性の良好であることが要求される。ところが、実際には経皮投与したい薬物が必ずしも経皮吸収性がよいとはいえない。そこで現在も経皮吸収を促進する物質の探求と、促進機構の解明に関する研究が活発に行われている。

筆者の属する教室でも、重要なテーマの一つになっており、これまでにペラパミルの吸収に対す

図4 ラットにおけるインドメタシン (IMC)の経皮吸収に及ぼす *d*-limonene と Azone® の効果⁹⁾ (平均±SD, n=5)

d-limonene —■—: 0.5%.

▲: 1.0%, ●: 2.0%

Azone® —□—: 0.5%, △: 1.0%.

○: 2.0%

る Azone® やミリスチン酸イソプロピルの効果⁴⁾, イオン化する水溶性薬物の吸収改善⁵⁾, トルナフエートの β -シクロデキストリンポリマーとの混合粉碎物化による吸収改善⁶⁾などの研究を行ってきた。さらに, 系統的な研究としては, シクロヘキサノン誘導体のケトプロフェンおよびインドメタシンのゲル軟膏からの経皮吸収への影響を検討し, 図1に示した各誘導体の内 2-*tert*-butyl 体が両薬物において他よりも著明な促進作用を示すことを見出した⁷⁾。これに基づき図2の 2-*n*-アルキルシクロヘキサノンについて実験したところ, 8個の炭素鎖を有する 2-*n*-octyl 体がかっともすぐれた促進効果を示すことを報告した⁷⁾。また, シクロヘキサノン誘導体の吸収促進効果は, 角質層の脂質構造に影響を及ぼすことによることを示唆する知見も得られた⁸⁾。

経皮吸収型 DDS は, 皮膚に密着し, 多くは貼付部位に対して密封効果をも与えているので, 投与薬物や粘着剤による刺激に対して敏感になっていると考えられる。また, 貼付部位を変えても腹

図5 インドメタシンゲル軟膏投与後の AUC に対する *d*-limonene とエタノールの濃度の影響¹⁰⁾ (平均±SD, n=5)

部や胸部に限定すれば1週間に1度はもとの部位にもどることもありうるので, 製剤の刺激性は極力小さくあるべきである。吸収促進剤がどのような機構で効果を発現するにしても, バリアーである角質層に対して与える影響は小さいほど好ましい。

高山らは, シクロヘキサノン誘導体で得られた知見を基盤として, その類縁化合物であるが精油に含まれることから, 安全性が期待できる天然環状モノテルペンおよび他の環状モノテルペンについて研究を進めている⁹⁻¹²⁾。

図3に用いたテルペンを示したが, これらを表3のような処方で添加したゲル軟膏とし, ラット腹部除毛皮膚に直径 16 mm のガラスセルを用いて軟膏 1.5 g を適用した。その結果, limonene, *p*-menthane, terpinolene, α -terpinene の4種がいちじるしい吸収促進作用を有することが判明したが, 使用時の香りを考慮すると, オレンジやレモンの精油に含まれる limonene がもっとも好ましく, 以下 *d*-limonene について検討することとした。

図4は, インドメタシンの血漿中濃度に対する *d*-limonene および Azone® の影響を示したもののだが, 同濃度で比較すると *d*-limonene はラグタイムを示さず, より高い血漿中濃度を与えていることが明らかである⁹⁾。

図6 ラットにおけるケトプロフェン(KPF)の経皮吸収に及ぼす単環モノテルペン類の効果¹⁰⁾(n=5)

○: *trans-p*-menthane. ●: *l*-menthol
 △: *d*-limonene. ▲: *l*-menthone.
 □: 1.8-cineole. ■: without terpenes

検討したテルペンの親油性を示す指標である lipophilic index (LI) を液体クロマトグラフィーにより求め、8時間後までの AUC との関係調べたところ、最適値が 0.17 にあることが示された。また、ゲル軟膏中に加えられているエタノールとの協力作用について検討したところ、図5のように limonene とエタノールの濃度は、AUC に対して明らかな影響を与え、両者の協力作用の存在も示された。この図から少なくとも、2%の limonene と 40%のエタノールの添加が必要であることがわかるが、軟膏を適用したラット皮膚の変化を観察した結果からも、これらの濃度は安全性の点で問題がないことが示された¹⁰⁾。

吸収促進剤の作用は、対象薬物によって異なることがありうる。図6は、ケトプロフェンを2%含むほかは表3と同様なゲル軟膏における単環モノテルペン類の促進効果を示したものである。ケトプロフェンのラット皮膚からの吸収は、*trans-p*-menthane と *d*-limonene を1%添加することによりいちじるしく促進されており、この結果

図7 吸収促進剤の1次刺激指数と経皮吸収促進効果との関係¹¹⁾

ケトプロフェン——●: *d*-limonene.
 ▲: *trans-p*-menthane. ◆: Azone®
 インドメタシン——○: *d*-limonene.
 △: *trans-p*-menthane. □: α-terpinene. ▽: terpinolene. ◇: Azone®

はインドメタシンでの場合とよく一致している。この2種のモノテルペンは、ケトプロフェンの溶解性や分配係数には影響しないことが確認され、吸収促進作用は角質層中の脂質構造に変化を与えて、薬物の皮膚への拡散性を改善することによるものであることが示唆された。ケトプロフェンの吸収においても、*d*-limonene は Azone® よりすぐれた促進作用を示し、ウサギを用いた Draize 法による皮膚刺激性の評価でも、図7のように Azone® より刺激性が低く、高い吸収促進作用を有することが確認された¹¹⁾。

インドメタシンやケトプロフェンは親油性薬物であるが、環状モノテルペンの親水性薬物に対する吸収促進作用も検討された。図8は、ジクロフェナクナトリウムを主薬として2%、エタノールを30%含有するゲル軟膏からのジクロフェナクの吸収に対するテルペンの影響を示している。この条件では、*l*-menthol が *d*-limonene よりいちじるしい吸収促進作用を有することが判明した。また *l*-menthol と Azone® の添加濃度を0, 1, 2, 3, 5%と増加してジクロフェナクの C_{max} および AUC への影響を比較すると、2%までは両促進剤は、ほぼ同様の結果を与えるが、Azone® では

図8 ラットにおけるジクロフェナク(DF)の経皮吸収に及ぼす環状モノテルペン類の影響¹²⁾
(テルペン1%, 平均±SD, n=5)

それ以上の添加は吸収量の低下を示し、一方 *l*-menthol はほぼ直線的な増加が認められた¹²⁾。

おわりに

以上のように経皮吸収型 DDS の臨床応用に関連して述べてきたが、今後、高齢者人口の増加に伴って、この剤形の需要は増加するものと予測される。使用される薬物の種類も徐々に増えるものと考えられるが、医薬品のなかで安定した位置を保ち、ごく普通の剤形として患者に受け入れられるようになるためには、さらに使いやすく、かぶれたりすることのない剤形になることが望まれる。そのためには、粘着剤の改良とともに患者の身になった剤形や包装の改善が必要になる。また、本稿の後半で紹介したように、安全性の高い吸収促進剤を探索する努力をつづけ、薬物の経皮吸収機構を明らかにしていかなければならない。

老化とともに発症してくる多くの疾患の治療が、1週間や1カ月に1回の貼付ですむようになり、飲み忘れを気にしなくともよいような日の来

ることを期待したい。

文 献

- 1) Guy, R. H.: Therapeutic Research 6: 1031, 1985.
- 2) Parker, J. O., Farrell, B., Lahey, K. A., Rose, B. F.: Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. Circulation 76: 572-576, 1987.
- 3) 谷口興一: 虚血性心疾患の治療と予防。心疾患と新しい経皮吸収剤。(廣澤弘七郎・編), 医薬ジャーナル社, 1990, p 41.
- 4) Sekine, T., Machida, Y., Nagai, T.: Gel ointment of verapamil for percutaneous absorption. Drug Des. Delivery 1: 245-252, 1987.
- 5) Ishikura, T., Nagai, T., Sakai, Y., Shishikura, T., Ebisawa, H. et al.: Enhanced percutaneous absorption of ionizable water-soluble drugs. Drug Des. Delivery 1: 285-295, 1987.
- 6) Szeman, J., Ueda, H., Szejtli, J., Fenyvesy, E., Watanabe, Y. et al.: Enhanced percutaneous absorption of homogenized toltaftate/ β -cyclodextrin polymer ground mixture. Drug Des. Delivery 1: 325-332, 1987.
- 7) Akitoshi, Y., Takayama, K., Machida, Y., Nagai, T.: Effect of cyclohexanone derivatives on percutaneous absorption of ketoprofen and indomethacin. Drug Des. Delivery 2: 239-245, 1988.
- 8) Quan, D. Y., Takayama, K., Nagai, T.: Effect of cyclohexanone derivatives on *in vitro* percutaneous absorption of indomethacin. Drug Des. Delivery 4: 323-330, 1989.
- 9) Okabe, H., Takayama, K., Ogura, A., Nagai, T.: Effect of limonene and related compounds on the percutaneous absorption of indomethacin. Drug Des. Delivery 4: 313-321, 1989.
- 10) Takayama, K., Kikuchi, K., Obata, Y., Okabe, H., Machida, Y. et al.: Terpenes as percutaneous absorption promoters. S. T. P. PHARMA, (accepted).
- 11) Okabe, H., Obata, Y., Takayama, K., Nagai, T.: Percutaneous absorption enhancing effect and skin irritation of monocyclic monoterpenes. Drug Des. Delivery 6: 229-238, 1990.
- 12) Obata, Y., Takayama, K., Okabe, H., Nagai, T.: Effect of cyclic monoterpenes on percutaneous absorption in the case of a water-soluble drug (diclofenac sodium). Drug Des. Delivery 6: 319-328, 1990.