
総 説

福山大学薬学部研究年報

第3号(1985)

ドラッグデリバリーシステム

菅 家 甫 子, 吉 富 博 則

Drug Delivery System

Motoko Kanke and Hironori Yoshitomi

ABSTRACT Basic concepts and recent works on drug delivery system are described in this review. Some of them have already introduced in the market, while the others have clinical possibilities for drug therapy. The development of not only therapeutic devices but also drug carriers and controlled release modules have made modern drug therapy completely different from the older one.

1. はじめに

薬物療法は長い間、化学的に既知の物質でしかも薬理学的に活性の認められた物質に依存してきた。そのため、製薬企業は新化合物の発見と合成に努め、他方、既知薬物の効果を高めるため、各種添加物の役割を検討してきた。いいかえると、薬物療法は近年に至る迄、化学構造と薬理作用の相関性を信じ、それ以外の考え方に目を向けなかったといえるだろう。しかしながら最近では、年々新薬の開発には莫大な経費と時間がかかるようになってきた。たとえば、1つの新薬を市場に送り出すまでにかかる費用は、40~60億円といわれる。また、新しく合成され、各種試験(化学試験、薬理試験、急性・慢性毒性試験、臨床試験)をパスし、市販されるところまでこぎつける新薬は、1/6,000とも1/10,000ともいわれる。それに加えて、最近は副作用が大きな社会問題にまで発展するケースがみられ、厚生省の製薬企業に要求する新薬に関するデータは増大し、それに答えるためには12~15年の歳月を必要とするようになってきた。

他方、従来の投与形式をとる薬物療法には限界がある。たとえば、血漿中薬物濃度の経時変化

が必ずあり、濃度の高低の巾を小さくするためには投与間隔を短くしなければならない。ところがそれは患者にとってわずらわしいこと以外の何ものでもなく、ひいては、患者のコンプライエンスを得ることが出来なくなり、薬物療法を失敗へと導くことになる。

そこで、従来の薬物療法を別の角度から、特に生体内での送達を改善するという点から検討してみようということになり、それが新しい薬物治療システム——ドラッグデリバリーシステム(DDS)へと展開していったのである。

以下に順を追って、DDS開発の指導的役割を果たしたAlza Corporationの業績(2章)およびそれに刺激されて各方面に展開していったDDS(3, 4, 5章)を紹介してみよう。

2. ドラッグデリバリーシステム(DDS)

DDSとは、特異的な治療プログラムとしてデザインされた薬物体内配送法であり、全身的もしくは標的器官に、あらかじめ設定されたパターンで、一定期間、薬物を持続的に放出する製剤、投与剤形、もしくはユニットといえるだろう¹⁾。

DDSの構成要素は、よって、薬物(1種類のみならず2種類以上でも可)、薬物放出体、支持体または輸送素子、および治療プログラムから成る。薬物放出体には、放出口(面)が含まれる。治療プログラムとは、従来の製剤が1剤形中の薬物含量を規定するのに対し、システム中では単位時間あたりの薬物放出量を定め、最適の薬物濃度を維持することをいう。

それら漸新的薬物体内配送システムの発展に大きく寄与した科学者の筆頭は、A.Zaffaroniであり、彼はDDSのアイディアを実用化すべくAlza Corporationを設立した。1968年頃のことである。

DDSの臨床使用の例および可能性は多方面にわたっており、全身治療の目的では、投与部位として血管系、胃腸管、皮膚、粘膜などが利用され、他方、局所治療の目的では眼、皮膚、体腔が利用される。以下にそれらの例をあげてみよう。

2.1 全身用DSS

2.1.1 血管内投与 薬液を血管内へ投与するために開発されたシステムに、AR/MED注入器(Alza社)²⁾がある。これは図1¹⁾に示されるユニットで、空の状態では45gという軽さであり、これを患者の上腕もしくは前腕に固定させる。薬液カートリッジを放出速度制御ユニットに連結させると、あらかじめ医師により設定された速度で薬液がカニューレを通り、連結されている血管内に入る。従来の点滴による薬物投与が、患者にベッドの上での安静を要求したのに対し、AR/MED注入器は、患者が手軽に装着し、日常活動に支障を与えることなく薬物投与を行うことが出来る³⁾。現在、この注入器を利用している例としては、急性白血病患者への cytosine ara-

binoside (抗腫瘍性化学療法剤)の連続投与, インシュリン投与などがある。

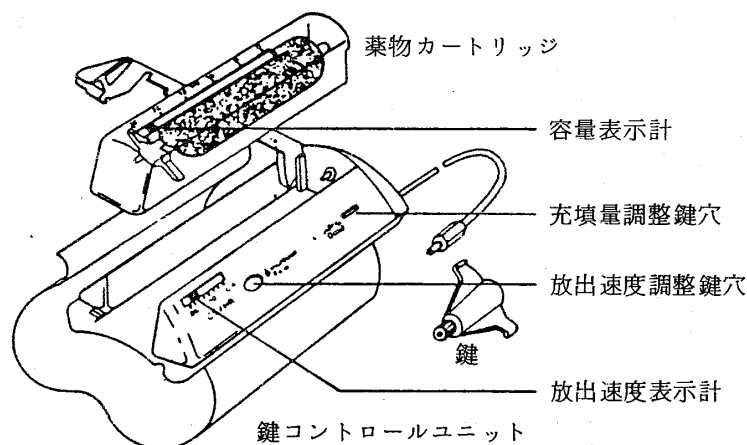


図1 AR/MED注入システムの基本構成¹⁾

2.1.2 経口投与 内服による薬物投与は容易で簡単であるため広く利用されてきているが、薬物の溶解速度は、胃内容物、周囲の pH、胃腸管の運動性に影響され、薬物の放出を制御することが出来なかった。それら欠点を改良して、新しい概念のもとで生まれた治療システムが OROS 胃腸用システム (Alza 社) である。このシステムは、一見、従来の錠剤のようであるが、薬物を支持体より放出させるエネルギー源として浸透圧を利用している。図 2¹⁾ にそのシステムの断面図を、図 3¹⁾ に薬物放出モード図を示すが、腸管の水がシステムの半透膜を通して中に浸入する。

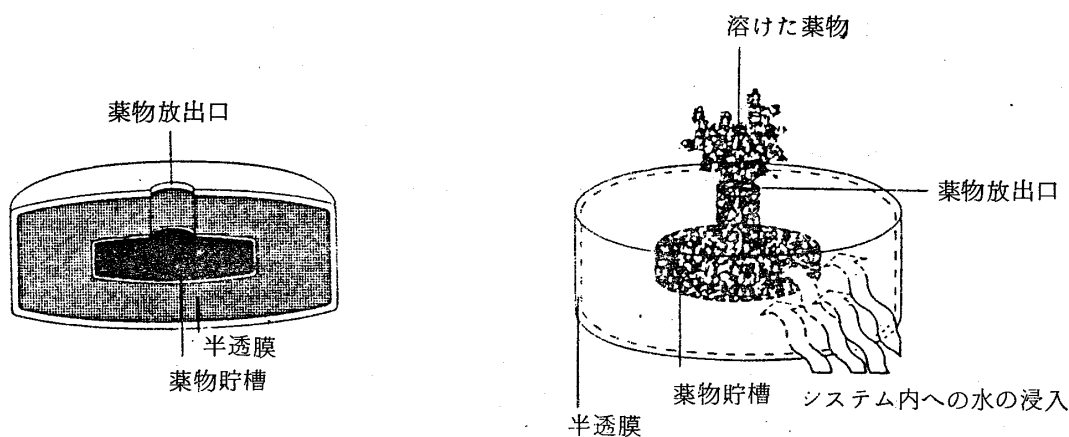


図2 OROS 胃腸用治療システムの断面図¹⁾ 図3 OROS 胃腸用治療システムの構造と機能の模式図・浸透圧による連続的な薬物放出機能¹⁾

貯槽中には薬物が固体の状態が入っていて、浸入した水に溶解し、同時に外部からの水の浸入で内部の圧が増し、薬液を放出口より外部へ放出することになる。放出速度は、貯槽内に固体物質がある限り一定であり、周囲の pH に影響されないことは *in vitro* の実験から証明される⁴⁾ (図 4¹⁾)。一方、従来の製剤の胃腸管吸収直後にみられる薬物の血中濃度の極端な上昇が、OROS

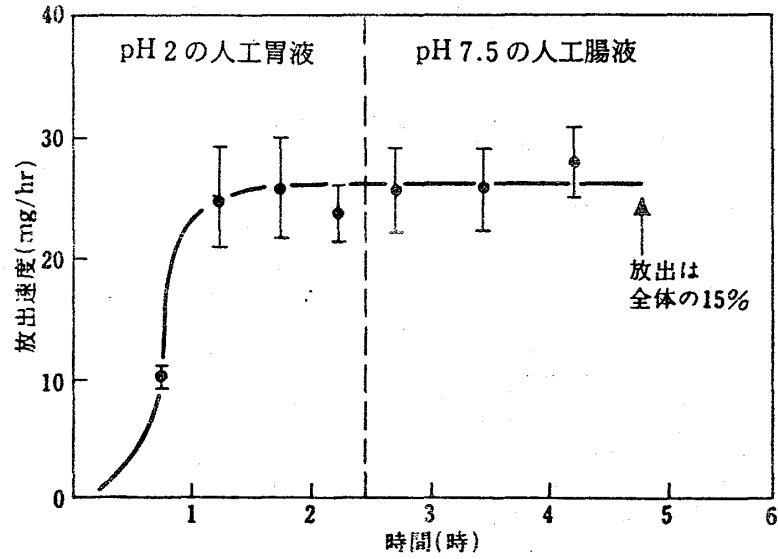


図4 OROS 胃腸用治療システムからのフェノバルビタールの放出速度。放出速度は pH に左右されない^{4,1)}

によりかなり押えられることは、インドメタシン OROS をヒトに投与した結果から伺える(図5)⁵⁾。また、従来の投与剤形では胃腸管を刺激するような薬物の投与も、本システムでは固体状態で薬物を放出しないため、不都合な作用なく行うことができる。

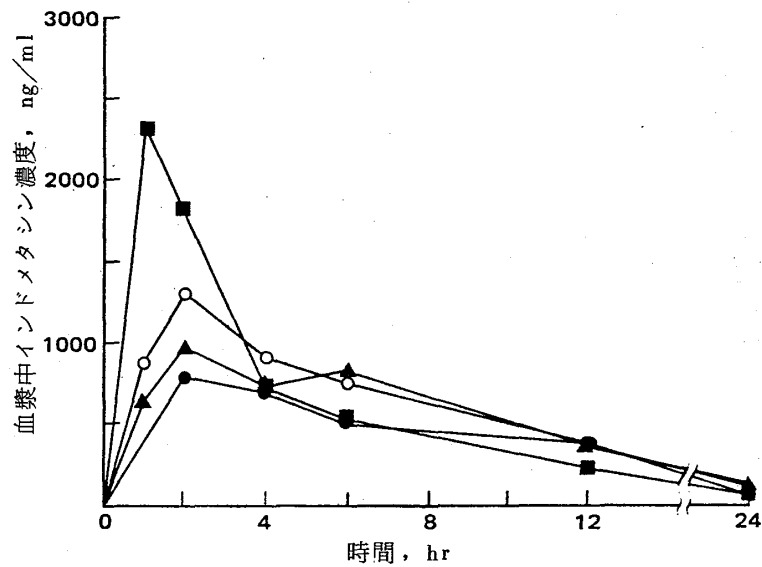


図5 インドメタシン血漿中濃度⁵⁾

- : インドメタシン 25mgカプセル (3 個)
- : インドメタシン OROS , 7 mg/ hr , 85mg
- ▲ : インドメタシン OROS 9 mg/ hr , 85mg
- : インドメタシン OROS , 12mg/hr , 85mg

2.1.3 経皮投与 Transdermal Therapeutic System (TTS) Transiderm TTS (Alza 社) は、薬物を循環系に注入し全身に配送するのに、皮膚を通して行う⁶⁾。薬物が多層の皮膚の膜を通して分子拡散する例である。

現在市販されている製品に、乗物酔いに効果のある Alza 社のスコポラミン TTS (Transiderm-V) およびニトログリセリン TTS (Alza 社 - Ciba 社, Searle 社, Key 社など) があり^{7,8)}、開発中のものとして抗高血圧剤がある¹⁾。

TTS を薬物の血管系への導入手段としてみると、①肝臓における first pass effect の回避、②経口投与の際にみられる胃腸管吸収に影響するファクターを考慮しなくともよい、③循環系に薬物が一度に過剰量入り、経時的に減少することに伴う副作用の可能性から無効までという変動が避けられる、④生物学的半減期の短い薬物の投与にも向いている、等々かなり利用できそうである。

2.2 局所投与の DDS

2.2.1 眼内投与の DDS 眼科学分野は、DDS が臨床面に導入された最初の領域であった。この分野で使用されるシステムからの薬物放出は、拡散エネルギー、浸透圧の利用、あるいは可溶ユニットの利用によって行われる。

拡散を利用して薬物の放出を計っている例として、ピロカルピン眼科用システムがあげられる。Ocuser (Alza 社, 藤沢薬工発売) と呼ばれるこのシステムは^{9,10,11)}、図 6¹⁾ に示すごとく、薬物放出体として 2 枚のエチレン/酢酸ビニル共重合膜の間にピロカルピンを貯蔵しており、貯槽中の薬物濃度により膜全面から拡散によりピロカルピンが放出される。Pilo-20 システムは 7 日間、 $20 \mu\text{g/hr}$ の放出速度で、Pilo-40 システムは同じく 7 日間、 $40 \mu\text{g/hr}$ の速度でピロカルピンを放出する。従来から緑内障の治療にはピロカルピンが有効で、また副作用が少ないため安全に使用されてきた。しかし、ピロカルピン点眼液の投与後に起きる縮瞳は数時間続き、これは治療

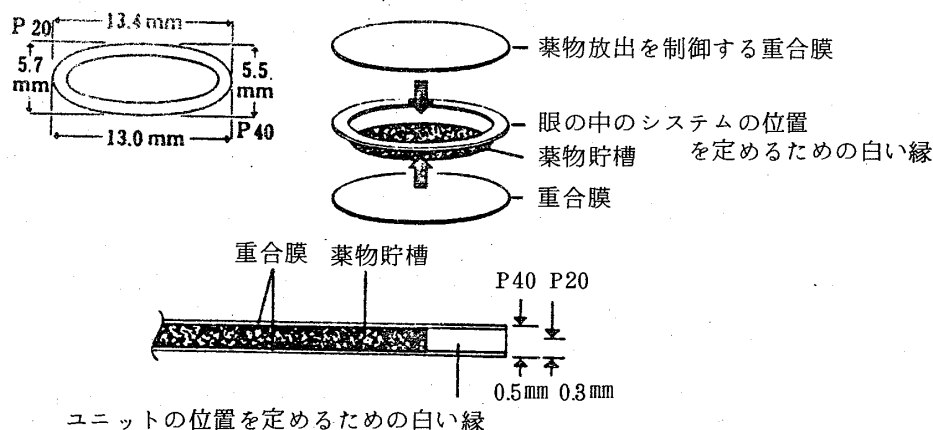


図 6 オクサート眼科用治療システム (拡散ユニット) の模式図

効果につながる眼内圧低下と何ら関係がないといわれる。よって、縮瞳の程度を最小限に抑え、持続的に眼内圧を低下させ定常圧を維持するという点において、Ocuserの出現は画期的であった。患者側からみれば、効果持続のために、従来、1日頻回の点眼を強いられ、また点眼のたびに縮瞳に伴う不快感を味わってきたために、7日に1度取り替えるだけのOcuserを喜んで受け入れている。アメリカ薬局方(USP)にも収載されている¹²⁾。

次に、浸透圧を利用する薬物放出について述べよう。図7¹⁾はミニポンプユニットと呼ばれるものの模式図であるが、このユニットは2つのcompartmentからなる。薬物compartmentと塩の入ったcompartmentで、両compartmentは弾力性のある不透膜で仕切られている。塩compartmentの外側膜は半透膜である。したがって、このユニットが水の存在下に置かれると、水は半透膜を通して塩compartmentに入り、図8に示されるように仕切りの膜を押し、薬物が放出される。放出量は水の浸入量と同じで、放出は0次反応過程に従う。

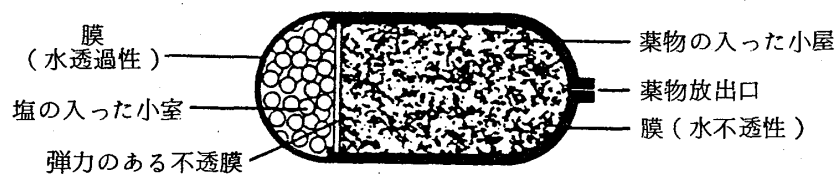


図7 ミニポンプユニットの模式図¹⁾

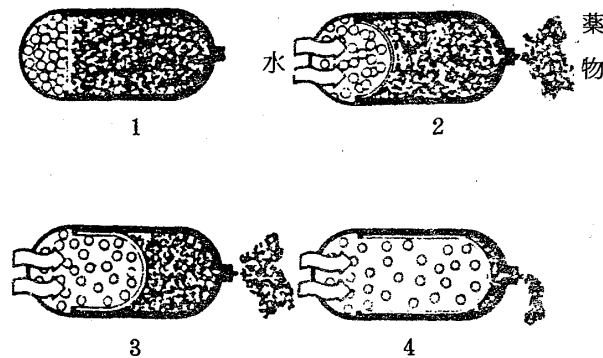


図8 ミニポンプユニットの機能を示した模式図¹⁾

同じ浸透圧を利用するのに、マイクロコンパートメントユニットがある(図9)¹⁾。これは、塩の形の薬物を疎水性ポリマーで包んだcompartmentが数千個から成っているユニットである。これを水の存在下に置くと、水が浸透圧により最外層のcompartment中に入る。内圧上昇に伴いcompartmentが開裂し薬物を放出する。次いでその次の層のcompartmentが水にさらされ、同じことが繰り返されるしくみである。

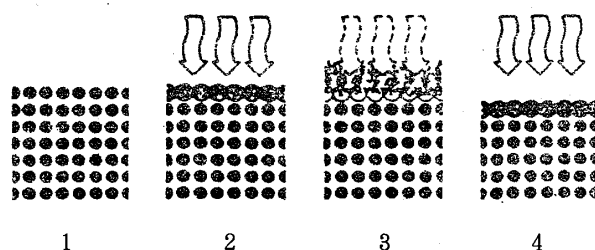


図9 マイクロコンパートメントユニットの作用様式の模式図¹⁾

可溶ユニット利用の例として、ソ連で開発された Soluble Ophthalmic Drug Insert (SODI) 可溶性眼科用薬インサートをあげることができる¹⁾ 眼の結膜嚢中に挿入する固形円盤様インサートで、膜はポリアクリルアミド、メチルアクリレート、ビニルピロリドンなどから成るポリマーであり、その膜に眼科用薬物がしみ込ませてある。膜が涙液に溶解するのに伴い、薬物が放出されるしくみである。

可溶ユニットのもう1つの例に、Slow Release Artificial Tear (SRAT) 徐放性人工涙液 (MSD社)がある。これはヒドロキシプロピルセルロースで作られた円筒状のもので、結膜嚢に挿入され、12～14時間にわたって涙液に溶解し、粘度を増大させるものである^{1, 13)}。

2.2.2 子宮内投与 従来の子宮内避妊器具 IUD を改良し、より確実に効果を得るよう開発されたもので、Progestasert (Alza社) 子宮内プロゲステロン避妊システムとよばれる¹⁴⁾。これは女性ホルモンであるプロゲステロンを子宮内支持体より一定速度で放出させるようにデザインされたシステムである。図10¹⁾に示されるように、T字型の形状をとり、中心部空洞が薬物貯槽になり、プロゲステロンがシリコン油中に硫酸バリウムと共に分散されており、エチレン/酢酸ビ

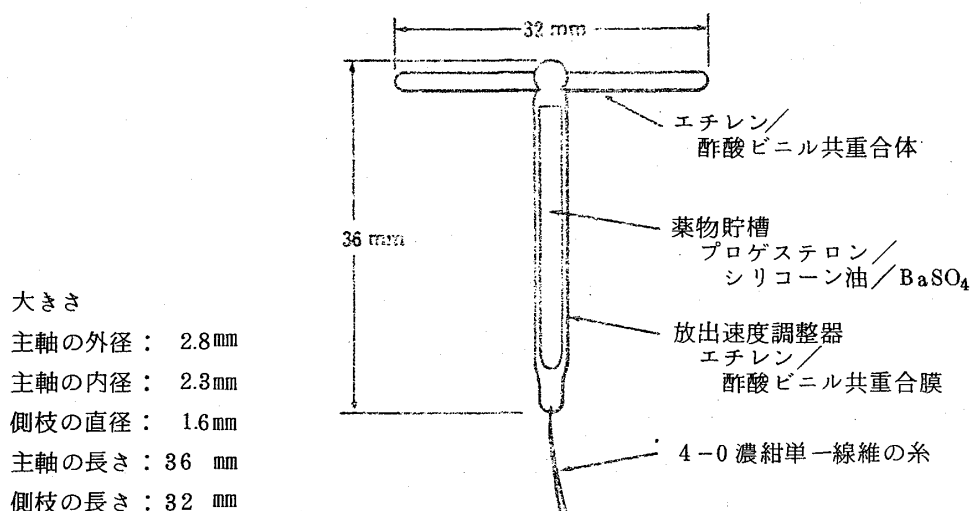


図10 プロゲスタサート・プロゲステロン子宮内避妊治療システムの模式図¹⁾

ニル共重合体の膜を通して子宮内へ拡散していく。プロゲステロンの定速放出による子宮内膜に対する効果を、長期間（通常1年間）にわたって維持するものである。これはあくまでも局所作用を目的としているため、経口避妊薬などで危惧される全身作用に基づく副作用を回避することができる。USPに記載されている¹²⁾

3. 注射利用のDDS

DDSのうちでも、薬物をリンパ系を含む循環系に入れ、標的臓器にのみ選択的に配送し、そこであらかじめ設定した放出速度でもって薬物を放出できるとすれば、毒性の強い抗腫瘍剤の投与に理想的である。そのようなDDSをめざして、現在の製剤学の分野は各種アイディアを実用化させようとしている。未だ試行錯誤の実験段階ではあるが、興味深いものをいくつか紹介してみよう。

網内系 (RES) 細胞に貪食されるため、その物質に薬物を封入しておけば、RES細胞の特によく多い肝・脾臓、リンパ組織、あるいは貪食能力のある遊走性細胞の集まる炎症部位へターゲティングできるという理論に基づいて、アルブミン^{15, 16, 17, 18)}、リポソーム^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)} の microspheres, 脂肪小粒子^{26, 27, 28, 29)} などの各種薬物の carriers としての利用が盛んに研究されている。

アルブミン microspheres は通常 $100\sim 200\mu\text{m}$ ¹⁷⁾ の大きさであるが、中には小さなものも得られることがある¹⁵⁾。一方、リポソームは通常 $1\mu\text{m}$ 以下のものが簡単に得られるが、不安定である²²⁾。

リポソーム膜の中に封入されたモデル薬物には、抗腫瘍剤として、actinomycin D^{30, 31)}、vinblastine³⁰⁾、cytosin arabinoside³⁰⁾、daunomycin³⁰⁾、methotrexate³⁰⁾ などがあり、その他 β -ラクタム抗生物質³²⁾、キレート剤²²⁾、ステロイド剤³³⁾、などがある。静注による体内分布は主に肝臓と脾臓であるが、その場合の粒子径は $2\mu\text{m}$ 以下である。腫瘍細胞にも分布することが報告されている²⁵⁾。

厳密な意味でのターゲティングではないが、筋注で局所麻酔剤をリポソームに封入し、持続効果を得ることが出来る³⁴⁾。

脂肪小粒子 lipid microspheres は、平均粒径 $0.2\mu\text{m}$ で emulsion の形をとっている。すでに動物実験で、網内系、炎症巣、および macrophages に取り込まれることがわかっている^{27, 28)}。Lipid microspheres 中に封入され臨床実験された薬物には、ステロイド剤^{29, 36)}、インドメタシン²⁹⁾、プロスタグランジン²⁹⁾ 等があり、臨床上副作用の軽減と投与量の減少など、よい結果が報告されている。

一方、リンパ系にターゲットさせるため、W/O emulsion の水相をゼラチンに薬物を溶かし

た小球体で置きかえたもので、S/O emulsion とよばれる。これを筋注でもってリンパ系に移行させ、リンパ節でゼラチン小球体から薬物が放出されるよう考えられている³⁷⁾。

同じゼラチンを用い、mitomycin Cを包含した nanospheres (平均粒径 280 nm) と microspheres (平均粒径 15 μ m) を suspension として静注すると、粒子径による分布に差がみられる³⁸⁾。これは、プラスチックの microspheres を静注した場合にも認められる臓器分布の粒子径依存と同様の現象であろう³⁹⁾。

生体内で分解されるポリマーを担体 matrices として利用し、放出制御 controlled release と臓器特異性 targeting との両性質をもった薬物配送系の開発が、現在活発に行われている。

体内で溶解する外科用縫合糸の材料 polyglycolic acid を薬物と一緒に溶媒にとかし、microspheres として成形。成形過程に溶媒を系外に除去するため、出来上がった microspheres は薬物が均等に分散している非常に多孔質なものとなる。静注後の臓器特異性は粒子径をかえることにより、また薬物放出速度はポリマーの重合度をかえたり、共重合体を作ることにより、あるいは成形過程の溶媒除去の条件をかえて microspheres の孔径をかえることにより変化させることが出来る⁴⁰⁾。他方、polyactic acid に局所麻酔剤を均等に分散させた microspheres を用いて動物に筋注し、局所での matrix からの放出制御を調べた報告もある⁴¹⁾。

標的化の試みとして、薬物を包含したアルブミン microcapsules 中に磁性微粒子を入れておき、生体に注射で投与し、標的部位に生体外から磁場を作ることによって microcapsules を誘導しようというアイディアがある^{72, 73)}。

4. 消化管吸収を目的としたDDS

現在消化管吸収を目的としたDDSを称する製剤の研究は、次のように大別することができる。

- 1) 薬物の放出速度と放出部位のコントロール
- 2) 難吸収性薬物を何らかの製剤学的技術により吸収効率を高める。

もちろん、これらの最終目的は、薬物の生物学的利用率 (bioavailability) の増加と副作用の軽減であり、更には薬物治療で最も問題となる patient non-compliance を改善しようとするものである。3.注射利用のDDSで紹介したような薬物ターゲティング (標的臓器指向化) は、現状では pro-drug による方法しか事実上検討されていない。Pro-drug による消化管吸収特性及び生体内分布の変更も広義のDDSと称することができるが、以下の項では物理的な製剤特性の変更と、他の薬物 (いわゆる全身的効果を期待しない賦形剤) との併用による吸収特性の変更を期したもののみを簡単に紹介する。

4.1 放出速度ないし部位コントロール剤形

現在広く用いられている除放性 (sustained release) 製剤は、皮覆された高分子を通しての拡散、難溶性複合体からの溶解など、いくつかの方法が実用されている。詳細は、成書を参考にされたい⁴²⁾。除放性製剤にする最も大きな利点の1つは、patient non-complianceの改善であろう。第1表⁴³⁾に患者の一日の服薬回数とnon-complianceの関係を調査した結果を示した。明らかに、服

表1 ノンコンプライアンスに対する服薬回数の影響⁴³⁾

服薬回数	ノンコンプライアンスの割合	忘れた服用量の割合
1日4回	70 %	25 ~ 50 %
3回	60	25 ~ 50
2回	30	0 ~ 25
1回	7	0 ~ 20

薬回数は、可能な限り少ない方が望ましいことがわかる。図11は、Komatsu⁴⁴⁾らが sulfamethizole についてゼラチンマイクロカプセルによる除放化に成功した例である。このように一日一回の投与で有効血中濃度が維持できれば患者の負担は、明らかに軽減する。

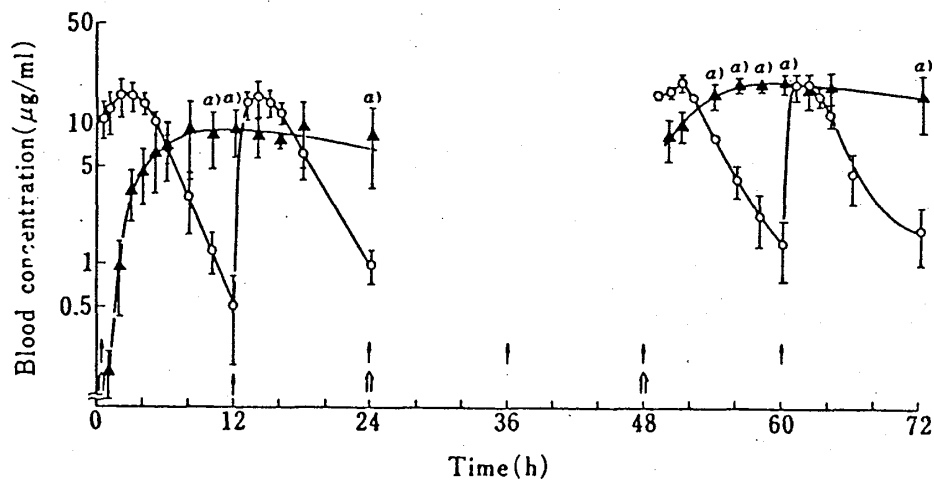


図11 ウサギに対するスルファメチゾールの粉末及びマイクロカプセル投与後の血中濃度⁴⁴⁾

白丸：粉末 (250mg/kg) 12時間おき投与 (黒矢印) $n = 3$;
 黒三角：マイクロカプセル (500mg/) 24時間おき投与 (白矢印)
 $n = 3$ 。

Sustained release の新しい方法がKällstrandらによって報告されている。polyvinyl chrolide に微粉した sucrose を懸濁させ、KCl 錠に coating し、水によって溶けた sucrose の穴から KCl を放出させるものである (図12)。使用できる薬物は限られるものの、混合する sucrose の含量

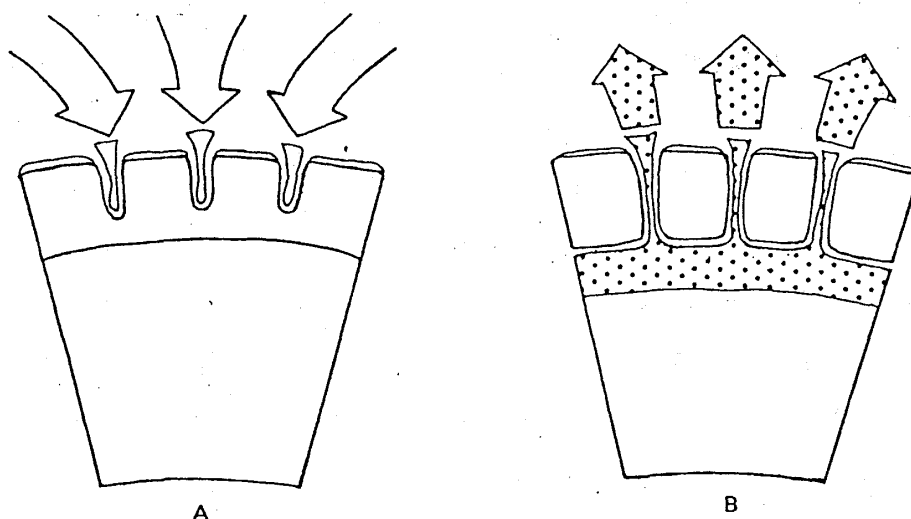


図12 ショ糖含有膜被覆錠の断面⁴⁵⁾

A：ショ糖粒子溶出によって生じた小孔からの水の浸入，B：膜孔からの薬物の溶出。

と粒子径により簡単に放出がコントロールできる為、有望な方法と云えよう。

その他エロージョン型マトリックスからの放出コントロールにより安全性を高めたテオフィリン製剤^{46, 47)} (Theophyllin-dur, Key 社) や、浸透圧コントロールによる indometacin^{48, 49)} の製剤が注目されている。

酸性条件下で分解しやすい薬物は、その分解を防止する為酸性条件下では不溶で、中性で溶解する物質で coating し腸溶性製剤として投与する。たとえばエリスロマイシンは腸溶錠として投与した際 bioavailability が大きく増加する事が図13に示すように報告⁵⁰⁾ されている。

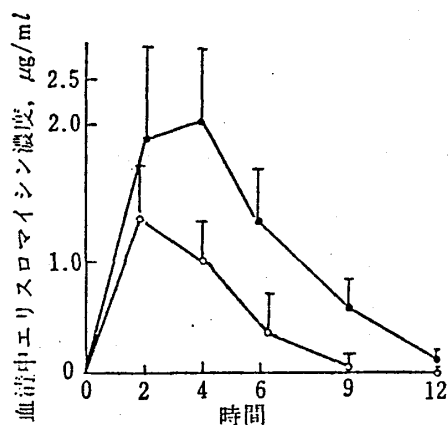


図13 エリスロマイシン 200mgを含む通常の錠剤 (白丸印) 及び腸溶錠 (黒丸印) の血清中濃度⁵⁰⁾

腸溶錠やカプセル剤では胃通過時間の影響が大きく、薬物の吸収開始時間が事実上コントロールできない。従って顆粒に腸溶性コーティングをほどこせば、胃での分解を防ぐと同時に持効性が得られる。

上記腸溶性製剤は、小腸管全体から薬物の放出と吸収が起る場合に使用されるが、吸収部位特異性のあるものでは、必ずしも成功しない為、薬物放出部位を更に厳密に規定する必要がある。レボドパは腸管上皮細胞で L-dopa decarboxylase により、いわゆる first-pass effect 受けるものとして著名である。この L-dopa decarboxylase 活性は小腸上部（十二指腸）で活性が低く、逆に吸収能は小腸上部で高いことから、発泡性の腸溶錠として12指腸部で暴発的に崩壊、溶解させることにより⁵¹⁾、その availability が表2のように大きく改善された。更にレボドパの副作用であ

表2 レボドパ発泡性腸溶錠と通常の製剤との比較⁵¹⁾

投与対象	製 剤 (投与量)	レボドパ血中濃度面積値 ($\mu\text{g} \times \text{hr}/\text{ml}$)	レボドパ/ドパミン 血中濃度面積値比
イヌ	発泡性腸溶錠 (200 mg)	11.97 \pm 0.92	3.58 \pm 0.50
	通常の製剤 (250 mg)	6.53 \pm 0.51	1.43 \pm 0.22
健常人	発泡性腸溶剤 (400 mg)	3.61 \pm 0.93	0.88 \pm 0.20
	通常の製剤 (500 mg)	1.69 \pm 0.44	0.26 \pm 0.07
患者	発泡性腸溶剤 (1,000 mg)	4.14 \pm 0.89	2.34 \pm 0.63
	通常の製剤 (1,000 mg)	3.15 \pm 0.69	0.86 \pm 0.17

る胃障害も軽減された。

Riboflavin は十二指腸部でのみ吸収される為胃排出速度により bioavailability は大きく変動する。近年2種の riboflavin DDS が発表された。一つは流体力学的平衡システム* (Hydrodynamically Balanced System, HBS)⁵²⁾ といわれるものである。これは薬物が非崩壊性の hydrocolloid のマトリックスから徐々に放出される仕組みで、かつ比重を胃液より小さくしてある為、腸管の方に製剤自身は移動しない。その為、胃内で徐々に溶け出した riboflavin はゆっくりと上腸上部を通過し、むだなく吸収される。この HBS は diazepam, chlordiazepoxide にも応用された例⁵³⁾がある。図14のように HBS カプセルは普通の錠剤よりはるかに長時間胃内に滞留し、図15のように一回投与で有効血中濃度維持可能で、かつ食事の影響も少い。

* 水圧平衡システムの訳語も使われる。

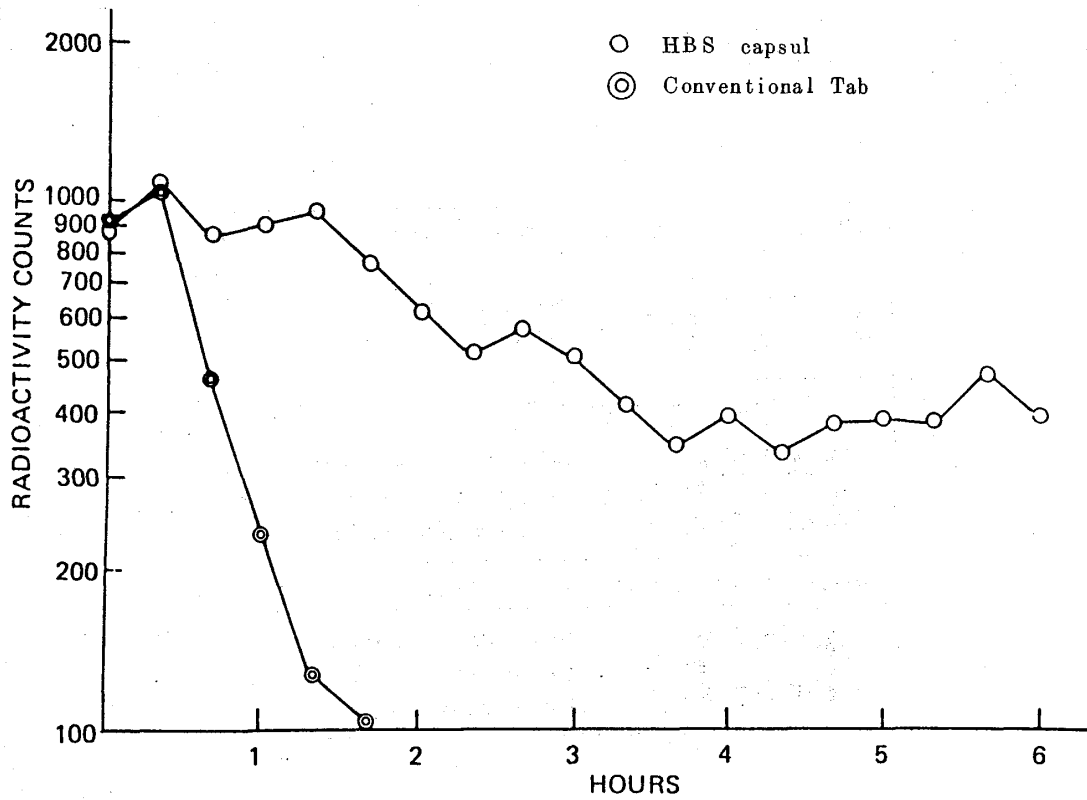


図14 普通錠剤とHBSカプセルの胃滞留時間⁵³⁾
 たて軸は胃に残存する放射活性。

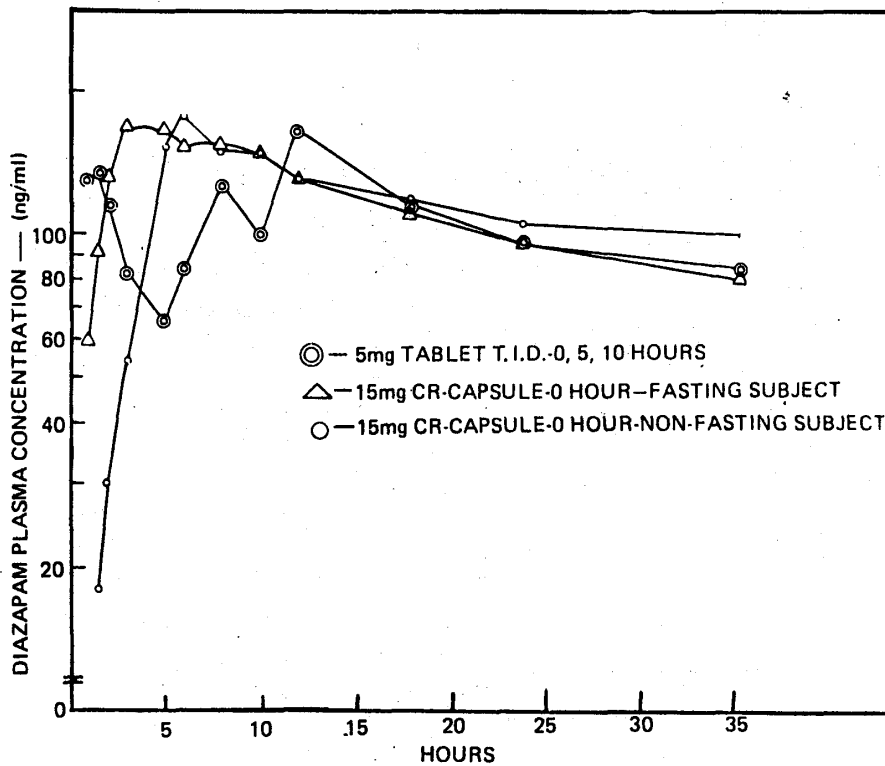
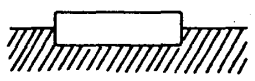
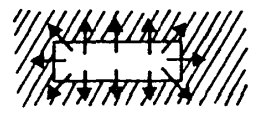
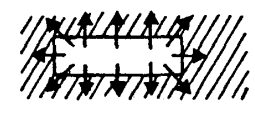


図15 ジアゼパムのHBSカプセル1回投与と普通錠3回(5時間おき)投与後の血中濃度⁵³⁾

Riboflavin についての もう一つのシステムは、錠剤の胃排出速度を HBS と違った方法で遅らせたものである。胃排出速度は表 3 にまとめたような方法で遅延化できる。R.Gröming らは⁷¹⁾第 2

表 3 薬物の消化管内移行遅延化の方法⁷¹⁾

Physical methods (passive transit control)	
	buoyant dosage forms "floating forms"
Physiological methods (active transit control)	
	release of passage- delaying food excipients i.e. Myristic acid
Pharmacological methods (active transit control)	
	release of passage- delaying drugs i.e. Propantheline

番目の physiological method を用いた。即ち胃内存在長鎖脂肪酸は、反射的に胃滞留時間を延長させることが知られ⁵⁴⁾ているが、彼等は⁷¹⁾図 16 のような錠剤により、図 17 に示すような、大きな bioavailability の改善を報告している。

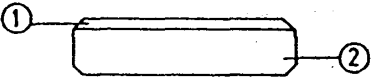
DOSAGE FORM: TWO-LAYER TABLET		DRUG: RIBOFLAVINE	
		DOSE: 20 mg	
		EXCIPIENT (TRANSIT-DELAYING): TRIETHANOLAMINEMYRISTATE	
φ=12 mm, ROUND, BIPLANAR, FACETTED		DOSE: 165 mg ± 100 mg Myr. acid	
① ACTIVE INGREDIENT LAYER		② EXCIPIENT LAYER	
Riboflavine	20 mg	Triethanolaminemyristate	165 mg
Granulatum simpl.	300 mg	Na bicarbonate	50 mg
		Tartaric acid	25 mg
		Granulatum simplex	300 mg
320 mg / tablet		530 mg / tablet	
TOTAL WEIGHT OF TABLET: 850 mg			

図 16 実験 (図 17) に用いたミリスチン酸含有錠の組成⁷¹⁾

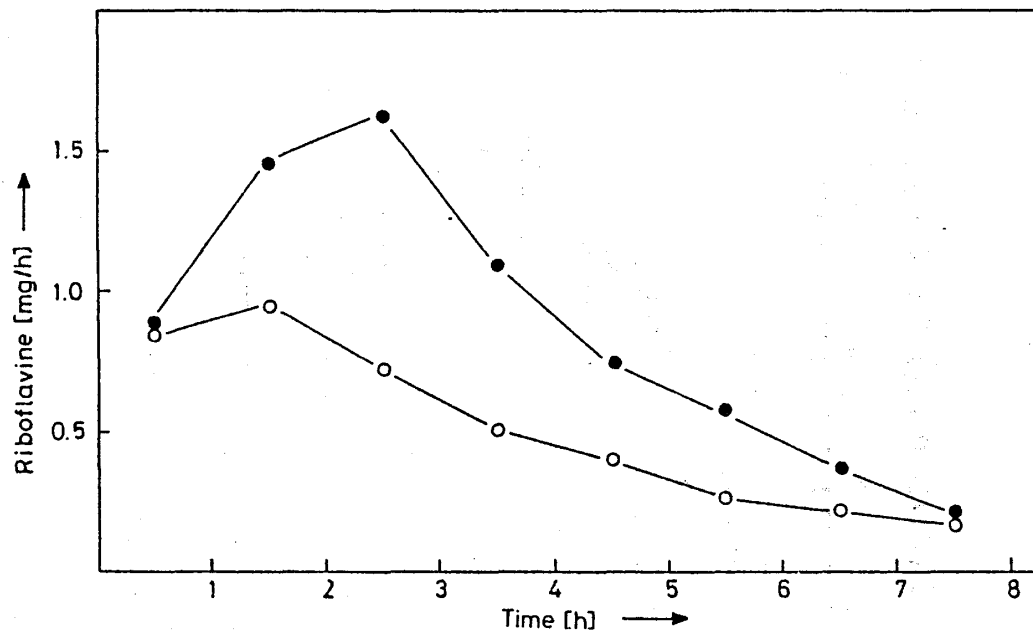


図17 生理学的消化管内移行遅延剤としてのミスチン酸トリエタノールアミンの効果、リボフラビンの腎排泄への影響⁷¹⁾

白丸印：リボフラビン 20 mg 含有錠，黒丸印：リボフラビン 20 mg 及びミスチン酸トリエタノールアミン含有錠。例数 5。

4.2 吸収促進

最近難吸収性薬物を製剤学的方法で吸収させようとする試みも精力的に行われている。エナミン類⁵⁵⁾，N-アシルコラーゲンペプチド⁵⁶⁾，サリチル酸類⁵⁷⁾，脂質と界面活性剤の mixed micelle⁵⁸⁾，triglyceride 及び脂肪酸⁵⁹⁾等が吸収促進剤として知られており，各種難吸収性抗生物質や，insulin，heparin，interferon 等の高分子の availability の増加が報告されている。これらの吸収促進剤は，吸収が腸管の動きに影響されないこと，酸素活性が低いこと，肝での first pass effect を受けないこと等の理由で，坐剤として直腸に適用される事が多い。又ほとんどの促進剤の効果は小腸管では直腸と較べて小さい。筆者らは，坐剤基剤として用いられる triglyceride が難吸収性の cefoxitin の小腸管からの吸収を大きく増加させる事を認めた(図18)⁶⁰⁾。Triglyceride は，他の吸収促進剤と異り，直腸ではほとんど効果がなく⁶¹⁾，小腸での pancreatic lipase が必須で効果の本態は消化産物である脂肪酸と考えられる。唯，直接脂肪酸を用いる場合より効果が温和であり，日常的に摂取している脂質と本質的に同じであること，又各種 triglycerid の組み合わせにより効果の強さや持続性⁶²⁾を変更可能な為，経口投与に用いる吸収促進剤として有望と考えられる。

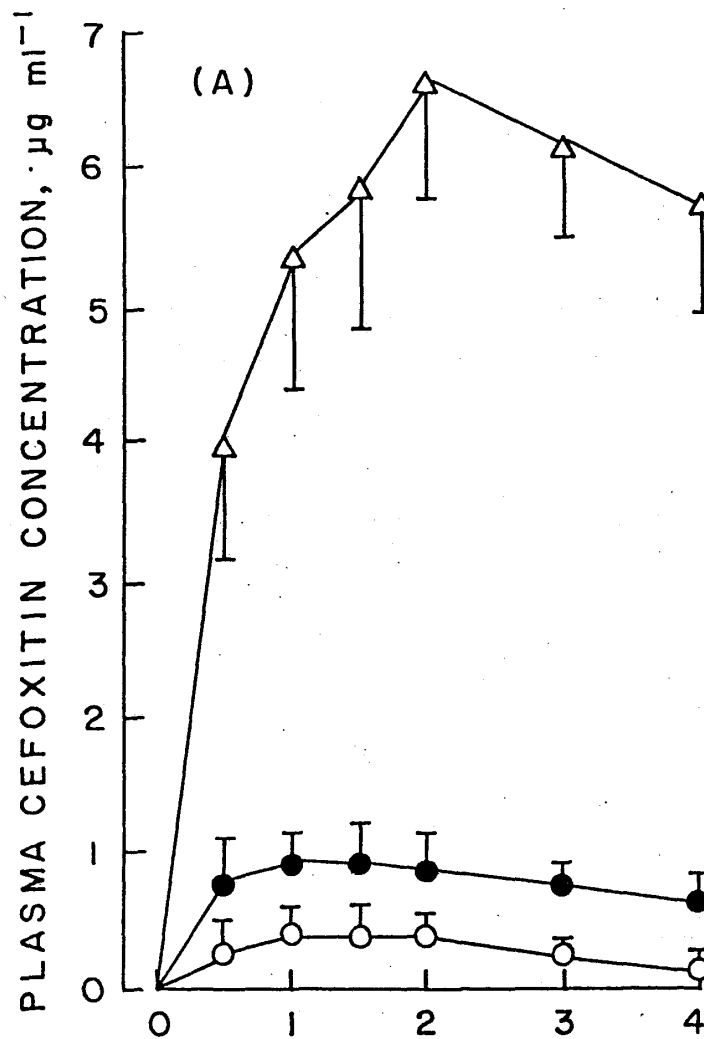


図18 セホキシチンナトリウムのラット小腸内
投与 (15 mg/kg) 後の血漿中濃度⁶⁰⁾

白丸印：水溶液 0.5mL，黒丸印：粉末，三角印：トリグリセリド基剤を用いた坐剤
(0.5g/kg)

これら吸収促進剤利用による DDS は現在の所、ほとんど製品化されていない。しかしたとえば salicylate を用いた insulin 坐剤で、糖尿病患者で 70% もの吸収率が得られた例もあり⁶³⁾、実用化も近いと考えられる。いずれにせよ、注射でしか服用できない薬物を経口剤ないし坐剤として有効に使用できれば、患者には、大きな福音となるろう。

5. 外用剤としてのDDS

古来繁用されて来た外用剤は、その形態から多くの種類に分類し得るが、そのほとんどが適用部位 (local) での効果を期待して用いられて来た。最近全身作用を目的とした経皮吸収製剤が注目を集めている。最も成功をおさめたものが2-1-3で紹介したAlza社のTTSである。この他、著名なものにnitroglycerinの外用剤を挙げることができる。初期のnitroglycerin外用剤は、ワセリンのような基剤に混ぜた軟膏であり、狭心症の発作予防には3~4時間毎に塗布する必要があった。2.1.3節で簡単に触れたように、最近製品化された製剤、表4⁶⁴⁾は、いずれも一日一

表4 ニトログリセリン貼付剤の特性⁶⁴⁾

製品名	製造者	製品の 表面積 (cm ²)	ニト グ リ セ リ ン 含 有 量 (mg)	24時間 に放出 された ニト グ リ セ リ ン (mg)
Transderm-Nitro 5	Ciba	10	25	5.0
Transderm-Nitro 10	Ciba	20	50	10.0
Nitro-Dur 5	Key	5	26	2.5
Nitro-Dur 10	Key	10	51	5.0
Nitro-Dur 15	Key	15	77	7.5
Nitro-Dur 20	Key	20	104	10.0
Nitrodisc 16	Searle	8	16	11.2
Nitrodisc 32	Searle	16	32	22.4

回の皮膚への接着により、24時間以上の効果を期待し得る。いずれも、マトリックスからの拡散もしくは membrane permeation のコントロール^{65, 66)}により上記効果を実現している。これらのシステムは、含量の全部が皮膚から吸収されるわけではなく、一面的には、むだの多いシステムであるが、release controller である各種高分子膜やマトリックスの研究が進んでいる為、availability の改善と有効時間の延長が更に行われると思われる。

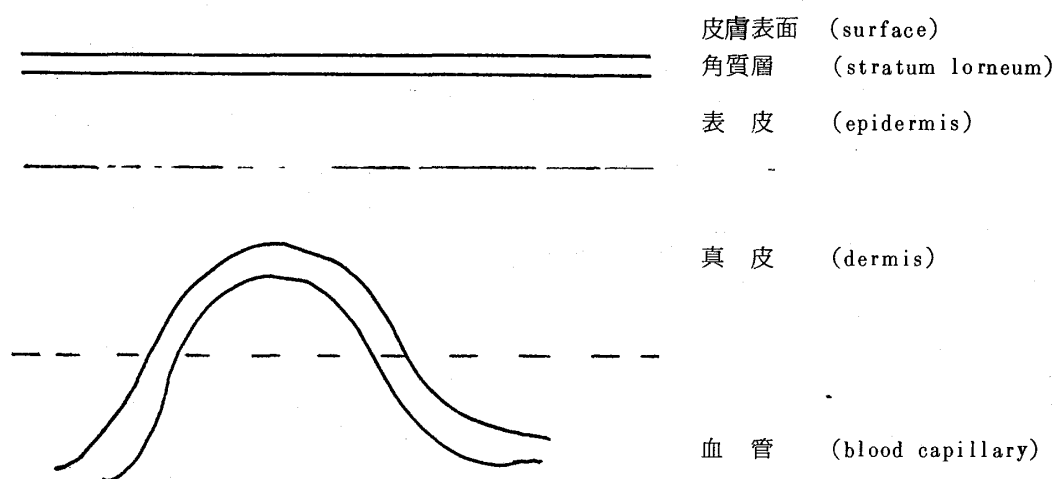


図19 皮膚の模式図

図19に示す皮膚の模式図のうち角質層は比較的うすい(普通10~15 μ m)けれどその拡散は小さく、表皮層の拡散係数が $10^{-7} \sim 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{sec}$ ⁶⁷⁾と較べ $10^{-9} \sim 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{sec}$ となっており、薬物

の皮膚透過の律速となっている。従って外用剤としての物理的システムからの薬物放出コントロールはこれからも急速に進歩するであろうが、それだけでは、経皮吸収の利用範囲は限定されてくる。皮膚を密閉状態にして保水率を高めると、薬物の透過は促進されることは良く知られている⁶⁸⁾。その他 DMSO, salicylic acid などにより角質層を変成させても透過性は増加する。又、正確なメカニズムは不明ながら Azone (図20)⁶⁹⁾ は、クリンダマイシン, 5FU, indomethacin などの経皮吸収の促進剤として有効な事が知られている。皮膚に障害を起すことなく薬物の経皮吸収を増加させる各種促進剤の開発により、外用剤としての DDS は更に期待し得ると思われる。

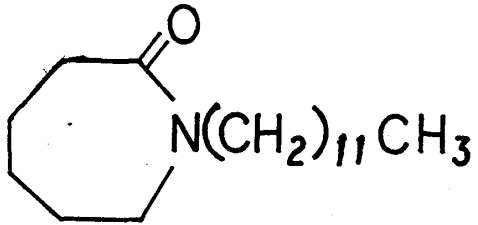


図20 Azone の構造

6. おわりに

普通の薬物投与方法による血中濃度パターン (pulse form) と異なり、各種 DDS の利用により有効血中濃度を長時間維持することが可能になりつつある。このような暴露条件の違いにより、副作用の大幅な減少や治療指数の改善された例がある。たとえば図21⁷⁰⁾は、バルプロ酸 (VPA) をマ

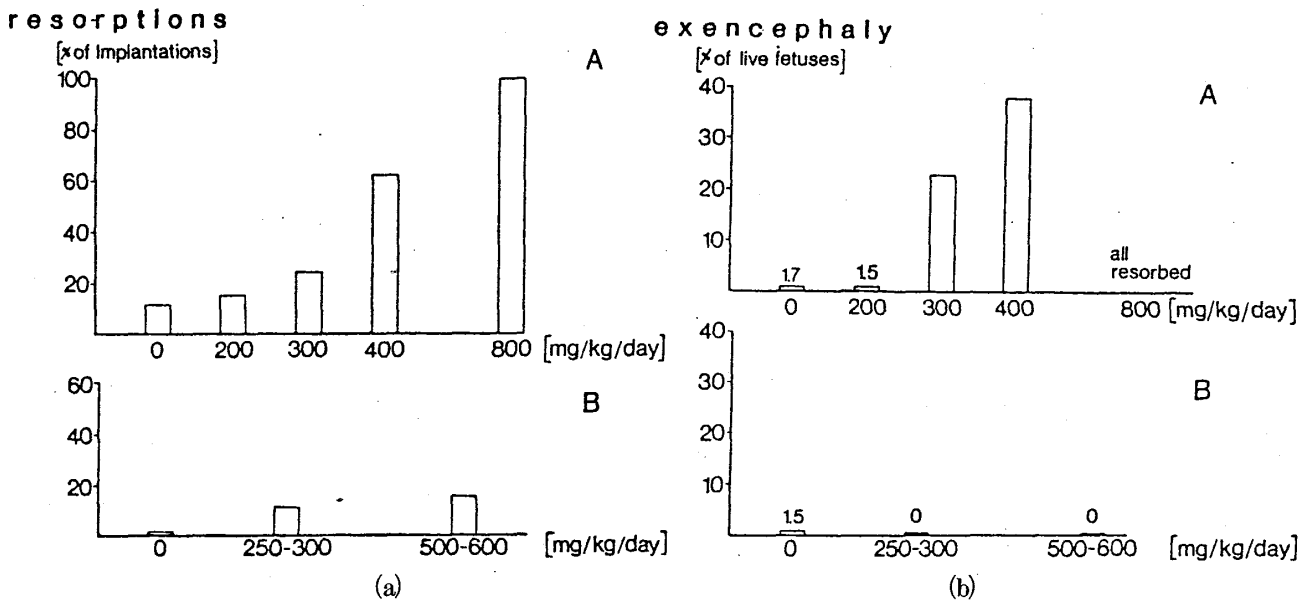


図21 妊娠7-10日のマウスにバルプロ酸を投与した際の、(a)胎児死亡 (resorption), 及び(b)催奇性 (脳露出症, exencephaly) の発生率⁷⁰⁾

A : 通常の皮下注射による隔日投与。

B : osmotic minipump による定速連続投与。

ウスに従来通り皮下注した場合と osmotic pump を用いて持続注入した場合の胎児に対する毒性を比較したものであるが、胎児死亡 (resorption) でも催奇性 (脳露出症, exencephaly) においても、毒性の発現が劇的に低下していることがよくわかる。

これからの医薬品開発における各 stage で特有の DDS を指向して行えば、これまでのスクリーニング法では消去された化合物についても新しい用途が開ける事も十分に期待し得ると思われる。

文 献

- 1) Heilmann, K., "Therapeutic Systems", Georg Thieme Publishers, Stuttgart (1978).
岡田 明, 林田 明, 菅家甫子監訳, "薬物治療システム", 医歯薬出版 (1983).
- 2) Alza Corporation: "AR/MED Infusor Product Information", Palo Alto, CA (1976).
- 3) Herbst, S. F.: *Am. J. Nurs.*, **75**, 1345 (1975).
- 4) Theeuwes, F.: *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987 (1975).
- 5) Theeuwes, F. et al.: *J. Pharm. Sci.*, **72**, 253 (1983).
- 6) Shaw, J. E., Chandrasekaran, S. D., Taskovich, L.: *The Pharmaceutical J.*, 325 (1975).
- 7) Mar, D. D.: *Am. J. Nur.*, 462 (1982).
- 8) Karim, A.: *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **9**, 671 (1983).
- 9) Alza Corporation: "The Ocusert (pilocarpine) Pilo-20/Pilo-40 ocular therapeutic system product monograph", Palo Alto, CA (1974).
- 10) Friederick, R. I.: *Ann Ophthalmol.*, **6**, 1279 (1974).
- 11) Lee, F., Shen, Y. T., Eberle, M.: *Invest. Ophthalm.*, **14**, 43 (1975).
- 12) U. S. Pharmacopeia, XX Ed., 1980 Supplement.
- 13) Katz, J. I., Kaufman, H. E., Katz, I. M.: *Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. & Otolaryngol.*, **83**: OP 159 (1977).
- 14) Pharriss, B. B., Erickson, R., Bashaw, J., Hoff, S., Place, V. A., Zaffaroni, A.: *Fertil. Steril.*, **25**, 915 (1974).
- 15) Kramer, P. A.: *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1646 (1974); *Life Sci.*, **19**, 515 (1976).
- 16) Scheffel: *J. Nucl. Med.*, **13**, 498 (1972).
- 17) Lee, T. K.: *Science*, **213**, 233 (1981).
- 18) Sugibayashi, K., Morimoto, Y., Nadai, T., Kato, Y., Hasegawa, A., Arita, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 204 (1974).

- 19) Gregoriadis, G.: *Europ. J. Biochem.*, **24**, 485 (1972).
- 20) Tyrrell, D. A., Heath, T. D., Colley, C. M., Ryman, B. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, **475**, 259 (1976).
- 21) Batzri, S., Korn, E. D.: *J. Cell Biol.*, **66**, 621 (1975).
- 22) Jonah, M. M., Cerny, E. A., Rahman, Y. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, **401**, 336 (1975).
- 23) Abra: AphA Annual Meeting, Apr. 1982.
- 24) Kimmelbert, H. K.: *Cancer Res.*, **36**, 2949 (1976); *Biochim. Biophys. Acta*, **448**, 531 (1976).
- 25) Gregoriadis, G., Neerunjun, E. D., Hunt, R.: *Life Sci.*, **21**, 357 (1977).
- 26) 水島 裕：医学のあゆみ，**125**，159（1983）。
- 27) 水島 裕，星 恵子，金子久美子，柳川 明，東海林洋子：日本医事新報，**3096**，15（1983）。
- 28) 水島 裕：医薬ジャーナル，**20**，631（1984）。
- 29) 星 恵子：医薬ジャーナル，**20**，657（1984）。
- 30) Juliano, R. L., Stamp, D.: *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 21 (1978).
- 31) Rahman, Y. E., Kisielecki, W. E., Buess, E. M., Cerny, E. A.: *Europ. J. Cancer*, **11**, 883 (1975).
- 32) Kimura, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 394 (1980).
- 33) 篠沢真哉，荒木泰典，小田琢三：薬誌，**99**，693（1979）。
- 34) 岡野定輔，芳賀 信，渡辺善照，吉村敬治：薬誌，**100**，1097（1980）。
- 35) 柳川 明，星 恵子，渡辺裕代 他：最新医学，**38**，1416（1983）。
- 36) Mizushima, Y., Hamano, T., Tokohama, K.: *Ann. Rheum. Dis.*, **41**, 263 (1982).
- 37) 村西昌三：薬誌，**100**，687（1980）。
- 38) Yoshioka, T., Hoshida, M., Muranishi, S., Sezaki, H.: *Int. J. Pharmaceutics*, **81**, 131 (1981).
- 39) Kanke, M., Simmons, G.H., Weiss, D.L., Bivins, B.A., DeLuca, P.P.: *J. Pharm. Sci.*, **69**, 755 (1980).
- 40) DeLuca, P. P., Kanke, M., Sato, T., Schroeder, H. G.: filed an application for U. S. Patent.
- 41) Wakiyama, N., Juni, K., Nakano, M.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2628 (1982).
- 42) Osol, A. et al., Ed.: Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pen., p.1594 (1984).
- 43) 北島麻利子，堀岡正義：薬局**32**，813（1981）。
- 44) Komatsu, M., Tagawa, K., Kawata, M., Goto, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 262 (1983).
- 45) Källstrand, G., Kkman, B.: *J. Pharm. Sci.*, **72**, 772 (1983).

- 46) Osman, M.A., Patel, R.B., Welling, P.G.: *Curr. Clin. Pract. Ser.*, **3**, 47–56 (1983).
- 47) Osman, M.A., Patel, R.B., Irwin, D.S., Welling, P.G.: *Biopharm. Drug Dispos.*, **4** (1), 63–72 (1983).
- 48) Rogers, J.D.: *Curr. Med. Res. Opin.*, **8** (Suppl. 2) 38–54 (1983).
- 49) Rogers, J.D., Lee, R.B., Souder, P.R., Ferguson, R.K., Davies, R.O., Theeuwes, F., Kwan, K.C.: *Int. J. Pharm.*, **16** (2) (1983).
- 50) 渡辺 康, 佐野倫男, 本橋 清, 米田良蔵: 薬誌 **98**, 1092 (1978).
- 51) 中島栄一, 森岡 正, 笹原邦宏, 似内 貴, 羽原妙子: 日本薬学会 第 97 年会 講演要旨集 IV-179, (1977).
- 52) Ermi, W.: 41st FIP meeting, Viena (1981).
- 53) Sheth, P.R., Tossounian, J.: *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**, 313 (1984).
- 54) Hunt, J.N., Knox, M.T.: *J. Physiol.*, **194**, 327 (1968).
- 55) Kamada, A., Nishihata, T., Kim, S., Yamamoto, M., Yata, N.: *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2012 (1981).
- 56) 矢田 登他: 日本薬学会 第100年会 講演要旨集, 533 (1980).
- 57) Nishihata, Y., Rytting, J.H., Higuchi, T.: *J. Pharm. Sci.*, **69**, 744 (1980).
Nishihata, T., Rytting, J.H., Higuchi, T., Caldwell, L.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 334 (1981).
- 58) Yoshikawa, H., Takada, K., Muranishi, S., Satoh, Y., Naruse, S.: *J. Pharm. Dyn.*, **7**, 59 (1984).
Muranishi, S. et al: *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1159 (1977).
- 59) 関根 實他: 第16回薬物代謝と薬効・毒性 シンポジウム講演要旨集, 33 (1984).
- 60) Nishihata, T., Yoshitomi, H., Higuchi, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, submitted.
- 61) Yoshitomi, H., Nishihata, T., Dillsaver, M., Higuchi, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, submitted.
- 62) Yoshitomi, H., Nishihata, T., Frederick, G., Higuchi, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, submitted.
- 63) Nishihata, T.: private communication.
- 64) 松村眞良: 月刊 薬事, **25**, 281 (1983).
- 65) Chien, Y.W., Keshary, P.R., Huang, Y.C., Sacropotdar, P.P.: *J. Pharm. Sci.*, **72**, 968 (1983).
- 66) Good, W.R.: *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **9**, 647 (1983).
- 67) Flynn, G.L.: “Modern Pharmaceutics”, ed. by Banker, G.S. et al Marcel Dekker, p.263 (1979).
- 68) Stuttgen, G.: in “Dermal and Transdermal Absorption, First International Symposium”, ed. by Brandau, M.R. et al, Paper back APV BD.4, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (Stuttgart), p.27 (1982).

- 69) Stoughton, R.B., McClure, W.O.: *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **9**, 725 (1983).
- 70) Nau, H., Zierer, R., Neubert, D., Gansau, C.: *Life Sci.*, **29**, 2803 (1981).
- 71) Gröning, R., Heun, G.: *Druth Dev. Ind. Pharm.*, **10**, 527 (1984).
- 72) Widder, K.J., Senyei, A.E., Scarpelli, D.G.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **158**, 141 (1978).
Senyei, A., Widder, K., Czerlinski, G.: *J. Appl. Phys.*, **49**, 3578 (1978).
- 73) Ishii, F., Takamura, A., Noro, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 678 (1984).