

## 1. 経皮吸収促進技術の基本的な考え方 ～皮膚透過に及ぼす因子と留意点～

皮膚を適用部位とする製剤は、医薬品・化粧品にまたがって研究開発が進められ、皮膚表面から全身循環にいたるまでターゲットとする部位は広範囲にわたる。医療の分野では、注射や経口投与に代わる新しい薬物全身投与方法として関心が寄せられ、化粧品の分野では、抗老化の視点から皮膚表面の状態を改善する手法に興味を持たれている。しかしながら、機能性をもつ化合物の経皮吸収は通常の状態では容易ではない。これは皮膚の一番外側に「角層」とよばれる薄い膜が存在して、生体を脱水や異物侵入から保護しているためである。「経皮吸収」という言葉は、従来は、角層のバリア機能を損なうことなく、機能性化合物を体内に送達する意味で使われてきたが、最近では、より広範な技術を包括した言葉として認識されるようになっており、経皮吸収の研究分野が発展していることを示すものである。多くの利点をもつ経皮吸収が治療やQOL改善に役立つことは疑いの余地はなく、新しい製剤の開発が望まれている。特定の疾病に苦しむ患者さんのみならず広く健常人の健康にも寄与する製剤開発のために、まず、皮膚と経皮吸収の基本を理解する必要がある。

## 2. 皮膚の構造と薬物経皮吸収

皮膚は、成人でその面積が約  $1.6 \text{ m}^2$ 、質量としては体重の約一割程度を占め体内で最大の組織ともいわれている。皮膚は解剖学的には、表面から表皮、真皮、皮下組織に分類され、感覚器として、また免疫機構の最前線としての機能も備えている(図1)。薬剤学的な立場からみるなら、皮膚を全身への薬物の投与部位として活用することができれば、投与面積の大きさ以外にも、肝初回通過効果の回避、消化管等への直接刺激の低減、持続的効果、副作用発現時の容易な投与中断など、多くの利点をあげることができる。

ホクナリンテープはツロブテロールの経皮吸収型製剤である。喘息発作の予防には気管支拡張薬の投与が効果的であるが、経口剤では投与1～3時間程度で最大血中濃度をむかえ、早朝の発作の予防は難しかった。ホクナリンテープは、就寝前に貼付して起床直前の喘息発作を予防する製剤である。「結晶レジボアシテム」とよばれる膏体中に溶解した薬物と結晶状態の薬物が共存し、皮膚への貼付で溶解している薬物が皮膚表面へと移行する。皮膚へと移行した薬物量は、結晶から膏体に溶解拡散して、膏体中では薬物濃度が一定に保たれ、持続的な放出が可能である。

現在、癌性疼痛の緩和に用いられているフェンタニルパッチは、いくつかの問題点が生じたことから発売当初のリザーバー型製剤からマトリックス型製剤に変更された。癌性疼痛により麻薬性鎮痛薬投与が行われている患者にモルヒネ経口量換算により算出した投与量のフェンタニルパッチを投与したところ、フェンタニルの血中濃度は徐々に増大し72時間後に剥離すると、血中濃度は減少した。フェンタニルは1959年ヤンセン社(ベルギー)で合成された麻薬性鎮痛薬であり、 $\mu$ 受容体に作用して鎮痛効果を発揮し、従来は全身麻酔薬として用いられてきた。しかしながら、フェンタニルは経口投与では半減期が短く、疎水性が大きいことから分布容積が大きく、治療域は狭い。また、血中濃度の減少は速やかであることが知られている。フェニルピペリジン誘導体に分類されるフェンタニルおよびその関連化合物は、従来癌性疼痛治療に用いられてきたモルヒネやコデインに比較して、融点が低く、水/オクタノール分配係数が大きいという特徴を持つ。この特徴を生かして経皮吸収型製剤が開発された。

しかしながら一方ではいくつか問題点もある。体内でのフェンタニルの代謝はCYP3A4により、その主代謝物はノルフェンタニルであり、損傷部位への貼付は避けるべきことや肝障害患者では投与に注意を要することが必要である。パッチの投与を中止した場合でも、皮膚組織に蓄積したフェンタニルが徐々に血中に移行することにより吸収の持続が認められ、血中濃度の半減期は17時間程度といわれている。したがって、血中濃度が充分低下するまでは、他の薬物との相互作用も配慮しなければならない。

スコポラミンを含有するパッチ型製剤は、1979年にFDAにより承認を受け、乗り物酔いに効果を示す。また、ニコチンパッチは禁煙補助のために繁用されるようになっている。ニコチンパッチは、支持体、薬物貯蔵層、マトリックス層、粘着層、ライナーから成る。アクリル系高分子の粘貼剤、基剤、軟化剤を配合したマトリックス層にニコチンと粘貼剤を含ま

$$A_v = C_v \gamma_v \quad (4)$$

$\gamma_v$  はドナー中薬物の活動度係数である。 $\gamma_s$  と  $\gamma_v$  は通常 1 もしくはそれ以上の値である。皮膚 / 基剤分配係数は  $K_{vs}$  はこれらの変数を組み合わせて次のように表せる。

$$k_{vs} = \frac{\gamma_v}{\gamma_s} \quad (5)$$

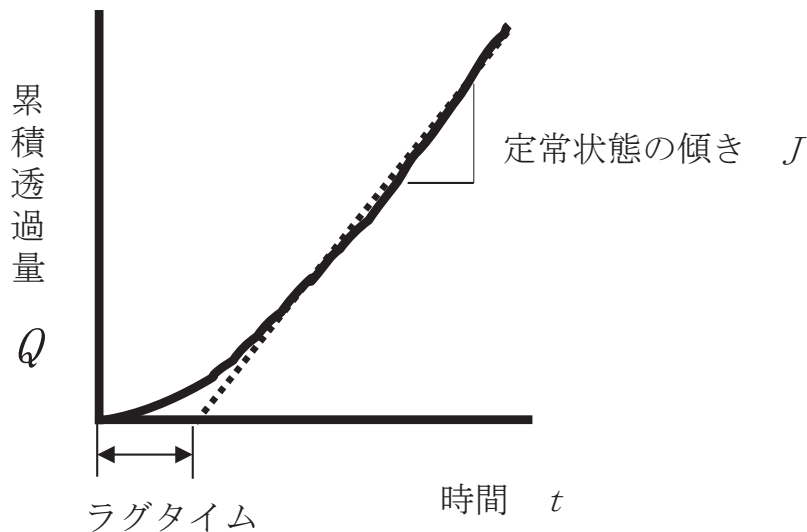


図5 薬物累積透過量—時間曲線

#### 4.3 経皮吸収性を支配する要因

薬物の物性は、経皮吸収性を左右する重要な要因である。一般的には、次のような条件を満たす薬物は相対的に皮膚透過がすぐれていると考えられる。

- ① 分子量が小さい(目安として 500 以下)
- ② 適度な脂溶性をもつ(オクタノール / 水分配係数の対数  $\log P_{o/w}$  が 2 ~ 3 程度)
- ③ 融点が低い

分子量は薬物の皮膚内拡散に影響を与える因子であり、薬物の皮膚透過は分子量が小さいほうが速やかである。薬物の皮膚透過を制御する要因には皮膚への分配性があげられるが、製剤から皮膚への移行性、すなわち分配性が優れた薬物は、皮膚透過がよいと考えられている。しかしながら、実際に製剤 / 皮膚間の分配を直接測定することは難しいために、代替指標と

て開発する際に、実現可能な選択肢を提供する重要な手法である。微細な針は痛点到達しない数 100 マクロメートルの長さで、高い技術をもって製造される。表 4 には、マイクロニードルの特徴をまとめた。

表 4 マイクロニードルの特徴

材質	利点	欠点	特徴
ステンレス、チタン、シリコンなど	強度が高い	皮膚内に破損した針が残る可能性あり	非生体内分解性
疎水性高分子	成形しやすい	皮膚内に破損した針が残る可能性あり	
(ポリカーボネートなど)	大量生産が可能		
水溶性高分子	安全性が高い	強度が弱い	
(ポリビニルアルコールなど)	大量生産が可能	吸湿性がある	
ポリ乳酸-グリコール酸共重合体	生体適合性が高い	生体内での分解が遅い	生体内分解性
	大量生産が可能		
ヒアルロン酸、デキストランなどの多糖類	生体適合性が高い	強度が弱い	
およびゼラチンやコラーゲンなどのタンパク質	溶解性が優れている		

生体内では分解されることのないステンレスやチタンなどの金属を材料とするマイクロニードルは微細加工が容易なうえ強度が確保できるため、皮膚に対する穿孔力が高い。さらに、シリコンのような材質は、溶融成形によって大量にニードルを調製することができる。これらのマイクロニードルには、ニードルの外側に薬物を塗布したり中空のニードルから薬物容積を注入する方法あるいは予め穿孔しておき、あとから薬物溶液を塗布する方法などにより薬物を皮膚内へと導入する。しかしながら、これらのマイクロニードルは、皮膚内でニードルが破砕した場合を考えると安全性面での懸念が残る。これに対して、生体内分解性高分子の利用では、高い安全性と容易な調製法の両方を達成できる。また、マイクロニードル全体に薬物を混和できるため、より多くの薬物を保持できる。これらのマイクロニードルは、先端の強度が弱い場合も多く、適用したニードルを高い確率で皮膚内へと誘導するためのアダプターの開発もあわせて行われている。

現在マイクロニードル技術の応用として注目されているのは、「経皮ワクチン」である。皮膚は体温調節や感覚器としての役割もあり、また角層直下の表皮のうち 90% 近くはケラチノサイトが占めている。ケラチノサイトは、ケモカインやサイトカインを産生して自然免疫を

て効果を期待する化粧品の開発にとっても大きな障害であることはいうまでもない。そこで、脂質でできた小胞に水溶性の薬物を内包させて、皮膚表面への分配を高める手法で市販化粧品に応用されている。また細胞間脂質の液晶構造に直接働きかけて一時的に不安定化することで、目的薬物の真皮への送達を効果的に行う化粧品も市販されている。

## 7. 経皮吸収型製剤の開発における経皮吸収の予測と制御

### 7.1 経皮吸収型製剤の製剤設計

経皮吸収型製剤を開発するうえで、開発候補薬物の「経皮吸収性の予測」は重要である。もちろん、開発候補薬物についてすべて皮膚透過実験を実施することがのぞましいがいつも可能とは限らない。そこで薬物の経皮吸収性を適切に予測できれば製剤開発の特定の段階の労力を少々軽減することができるかもしれない。すでに公表されている92種類の化合物の皮膚透過係数を、薬物の物理化学的性質のなかから分子量と水/オクタノール分配係数を選んでプロットしてスプライン補間した応答曲面は図7のようになる<sup>2)</sup>。ここからわかることは、分子量が小さく、水/オクタノール分配係数が大きい化合物は相対的に皮膚を通りやすいということである。薬物の皮膚内での拡散は、分子量の3乗根に反比例することを考慮すると、分子量は小さい方が望ましい。これまで経験的に知られている皮膚透過可能な薬物分子量の最大値は500程度である。また、角層は全体としては疎水性の膜であるため、親水性の大きい薬物は角層に分配できないことから皮膚を透過できない。したがって、製剤から角層表面へと移行するために適度な疎水性を有していることが必要であるため、水/オクタノール分配係数で3程度が目安といわれている。また、皮膚からの薬物吸収は相対的に見てそれほど多くないため、一日必要量が数100mgにもものぼるような薬物は適さない。少量で長時間の作用が有効な薬物が経皮吸収型製剤には向いているといえるだろう。

## 8. 角層細胞間脂質のラメラ構造の解析と製剤開発への応用

### 8.1 角層細胞間脂質の構造解析

角層は、皮膚の最外層であり生体と外界の境界を司ると同時に、生体の内部を脱水や異物侵入から保護するために重要な役割をもつ。皮膚が生体を守る機構としては、表皮以下で機能する免疫機構を含めた生化学的な仕組みがあるが、角層自体の物理的障壁としての存在が、機能面での役割の大半を占めているといえるだろう。とくに細胞間脂質が規則正しい配列をとることで、「ラメラ構造」を形成していることが明らかになっており、この構造が角層のバリア機能の中心と考えられている。角層細胞の外側には角化不溶性膜があり、そこに結合している脂質を足場として細胞間脂質のラメラ構造が形成される。

角層細胞間脂質は、非常に多くの成分から構成されている。大別すれば、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸に括ることができるが、それぞれ化学構造上でみると少しずつ異なる多くの誘導体を含んでいて実際には数えきれない化合物が細胞間脂質として働いている。なかでも、その含量が最も多いのがセラミドと呼ばれる一連の化合物群で、現在までのところヒト角層中に12種類が同定されている。セラミドはスフィンゴシン塩基とそれに繋がる2本の炭化水素の鎖から成り、スフィンゴシン塩基の形と炭化水素鎖の状態によって12種類に分類されている。最近の研究から、ヒト頬と前腕の比較では、セラミドの種類が異なることや、さらに病態皮膚では特定のセラミドの比率が正常皮膚とは異なっていることが明らかになっている。これは病態皮膚ではセラミドの生成過程に異常が認められ、結果として正常皮膚では多く産生されるセラミドが減少することも一因である。

物質の形態をミクロなレベルで観察する手段として、繁用される手法のひとつに顕微鏡があげられる。走査型電子顕微鏡で高い倍率で拡大した角層細胞の間には、電子密度が異なることを意味する縞模様が見える箇所があり、ラメラ構造の存在を証明する画像が得られている。一方、角層の表面をレーザー型顕微鏡で走査すると、通常の状態の皮膚表面は角層細胞が細胞間脂質よりもおよそ4 $\mu\text{m}$ ほど盛り上がった状態であった。40%エタノールで処理を行った皮膚の表面もコントロールと同様に角層細胞が細胞間脂質より高かった。これに対して、薬物の皮膚透過を促進することが明らかになっている1-メントール関連化合物を適用した角層では、細胞間脂質のほうが2 $\mu\text{m}$ ほど盛り上がった構造となった。さらに、処理の時間を変化させて高さの変化を調べると、15分と30分の間で高さの逆転が生じた。このことから、1-メントール関連化合物は細胞間脂質に作用を及ぼしている可能性が示唆された。ま