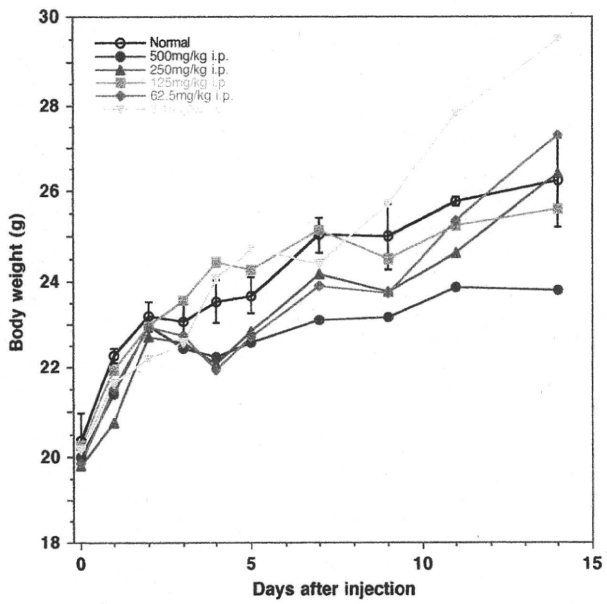
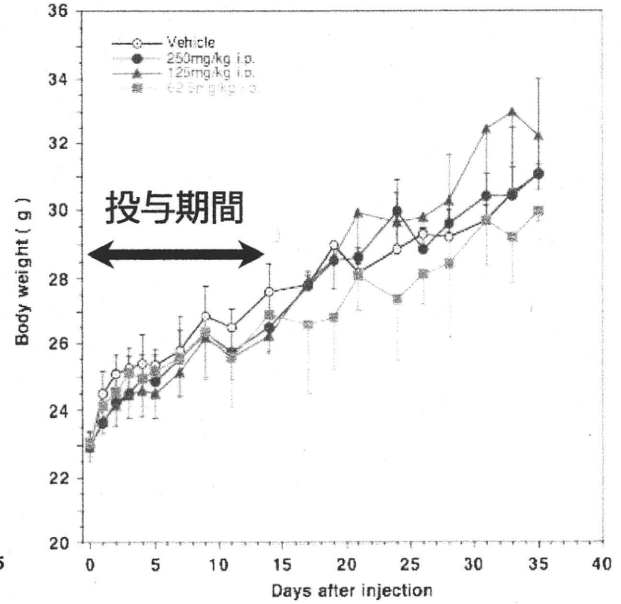


A



B



# 解説

## 経皮吸収型薬物送達の新展開

塩塚政孝 野々村禎昭 松田良一

古代ギリシャの医学者ガレノスが蜜蝋やオリーブオイルを混ぜクリームを開発して以降、薬物の皮膚への投与は古くから行われてきたが、これらは主に皮膚表面もしくは皮膚直下の組織に対する表在性皮膚疾患や細菌感染症治療のためのものであった。近年、局所効果だけでなく全身暴露を期待した薬物の投与部位として皮膚が注目され、皮膚表面から皮下の血管内に薬物を移行させ、全身的薬効を得ることを目的とした経皮薬物送達システム (Transdermal Drug Delivery System : TDDS) に関心が集まっている。経皮投与は、(1) 初回通過効果 (摂取された薬物は消化管で吸収され、門脈を経由して肝臓で代謝されるため、体循環血液中に到達する割合と速度が低下する現象) や消化管障害を回避できる、(2) 長時間にわたり一定の血中濃度を保持することができる、(3) 経口摂取が困難な薬物や患者への適用が可能で、投与が簡便なためコンプライアンス (服薬指示の遵守) の向上が見込める、といった利点が挙げられる<sup>1)</sup>。

1965年に宇宙飛行士の酔い止めにスコポラミンが用いられ、79年にFDAから承認されて以降、現在までにニトログリセリンや硝酸イソソルビド (狭心症)、エストラジオール (更年期障害)、ニコチン (禁煙) などを含有したものが薬理効果の持続性を意図して利用されている。しかし、薬物が皮膚から吸収されるためには融点が低く (200℃以下)、分子量が小さく (500Da以下)、適度に脂溶性を示すというような物理化学的条件を整える

必要があった<sup>2)</sup>。皮膚は本来、生体外からの異物侵入に対する防御の働きがあり、化学物質を容易には透過しないため、単独適用しても十分な薬効が得られないものも多く、経皮吸収型製剤として開発される薬物の選択は厳しい制約を受けてしまう。そこで、薬物の皮膚透過性を改善するために種々の経皮吸収促進法の開発が盛んに行われており、TDDSのもつ多くのメリットが活用されつつある。

本稿では現在注目を集める経皮投与技術を紹介し、その一例として化学的皮膚透過促進処理を利用した、皮膚非透過性薬剤の経皮吸収型薬物送達の有効性を示唆する結果を報告する。

### I. 薬物の皮膚透過

皮膚は人体の表面を覆い、生命環境と外界との境界バリアを形成している。その構造は組織学的に表皮、真皮、皮下組織の三層より構成され、付属器官として毛包や汗腺、脂腺などが貫通している。表皮は内側から基底層 (基底膜上に配列し、円柱状をした1層の基底細胞からなる層)、有棘層 (多角形の細胞が細胞間橋で結合する最も厚い細胞層)、顆粒層 (好塩基性のケラトヒアリン顆粒をもつ細胞層)、淡明層 (厚い角層の無構造部)、角層 (核のない角化細胞層) の5層からなり、基底層の細胞は分裂により上方に移動すると共に分化し、最終的に角層になる。皮膚最外層の角層は疎水性の脂質多重構造であり、生きた表皮層は親水

#### Recent development in transdermal drug delivery

Masataka Shiozuka, Yoshiaki Nonomura, Ryoichi Matsuda : 東京大学大学院 総合文化研究科 (〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1)

性かつ分解酵素も多く異物は代謝分解される<sup>3)</sup>。つまり、角層が物理的バリア、生きた表皮層が化学的バリアとなって、水の蒸発や物質の侵入といった皮膚内外からの透過を阻止する働きを持っている。皮膚外用剤を適用した部位による経皮吸収性の違いは角層の厚さや毛包・汗腺の数や大きさが異なることに起因することが知られている。角層の層数が少なくなるほどバリア機能は低くなるため、頭部、前額、下顎、腋窩、陰囊は吸収性が高く、手掌、足関節部、足裏は低くなる傾向にある<sup>4)</sup>。真皮は乳頭層、乳頭下層、網状層の3層からなり、コラーゲンにより構成される膠原線維がその9割を占める。毛細血管は真皮の表皮側に位置しており、皮膚表面に塗布された薬剤が血管中に移行するには表皮、真皮を透過し、さらに毛細血管壁を透過しなければならない。

薬物の皮膚透過経路は、角層中を拡散する経路と毛包や汗腺などの付属器官を介し直接真皮に移行する経路の二通りが考えられるが、付属器官の有効面積が占める割合は0.1%程度(顔と頭皮は10%)であることから、皮膚透過に関与する貢献度は低いと考えられている。また、角層中の拡散経路には角質細胞内を通る経細胞経路(Transcellular route)と細胞間隙を通る細胞間経路(Intercellular route)がある。角層はレンガ(角質細胞85%)とモルタル(細胞間脂質15%)の関係に例えられるように、ケラチン化したタンパク質がブロック状に積み重なり、その間隙にセラミドやコレステロールからなる脂質分子が埋め込まれた構造をしている<sup>5,6)</sup>。透過抵抗は細胞間経路のほうがより小さいと考えられるが、外力に対して抵抗性である角層の存在が経皮吸収の汎用化を困難なものにしており、角層の透過こそが薬物の皮膚透過の律速段階となる。

経皮投与薬物の剤形には、全身作用型の経皮吸収型製剤以外にも、油脂性軟膏剤(疎水性)やクリームのような乳剤性軟膏剤(親水性)、懸濁性のローション剤、貼付剤などが存在する。これらは主に局所作用型として用いられているが、ニトログリセリン軟膏のように全身作用型として用いられるものもある。薬物の経皮吸収性はその剤形によっても変化することが知られており、角層は脂

溶性が高いため、水溶性薬物は油脂性基剤のほうが皮膚との親和性は高まり、経皮吸収は高まる。しかし、脂溶性薬物は基剤との親和性が高いと薬物が放出されず経皮吸収は低くなるため、基剤と皮膚や薬物との親和性のバランスが重要になってくる<sup>7)</sup>。さらに、基剤が二相の剤形の場合では水中油型(水相中に油滴が分散)や油中水型によって薬物が均一に分散していないことや、基剤中の薬物の拡散性によっても影響がある。また、基剤中の薬物の状態によって、イオン化していない分子型、イオン型、飽和濃度を越えた結晶型の順に角層への分配が低くなる。しかし、敢えて結晶化させることで薬効の持続性を向上させているものもあり、経皮吸収性を高める基剤について一概には決められない。

## II. 経皮薬剤投与を促進する技術

薬物の皮膚透過を促進する方法は化学的・物理的の二つに大別される。化学的促進法は溶媒の透過性や拡散性を高めたり、角層の軟化や溶解などによって透過・吸収を促進させる方法である。テルペン(リモネン、エッセンシャルオイル)、脂肪酸(オレイン酸やラウリン酸)、界面活性剤(Tweenやラウリル硫酸ナトリウム)、メントール、尿素、ジメチルスルホキシド、エタノールやプロピレングリコールのように従来から使用されてきたものに加え、ピロリドン、ラウロカプラム、レシチン、四級アンモニウム化合物、シリコン、アルカノアート等々に至る数多くの物質に促進能があると報告されているが、限定された利用しかされていないため、現在もより透過促進効果が高く、適用薬物の範囲拡大を可能にする促進剤の開発が盛んに行われている<sup>8)</sup>。中でも注目すべきは、ケラチンのジスルフィド結合を切断するチオグリコレートを含有した、市販の除毛剤自身が非常にユニークな皮膚透過促進剤となることである。これについては後述する。

薬物の物理化学的性質を調節することで透過促進を目指すアプローチとして、プロドラッグ化がある。親油性に変換することで角層への分配性を高め、透過後に表皮の酵素反応で本来の薬物に戻す局所作用型のプロドラッグが実用化されてい

る。代謝されると活性化するプロドラッグに対し、代謝されると失活するアンテドラッグは全身性の副作用を軽減することを目的として研究されている。また、薬物運搬体として小胞体の概念を利用し、脂質二重膜を模して人工的に合成されたリポソームやその類似物質を用いた薬物のカプセル化(非イオン界面活性剤で構成されたニオソーム、アルコールを含むエソソーム、両者を含むトランスフェロソームなど)によっても到達性を改善することができる。

物理的促進法には、外部エネルギーを用いた透過推進力の増大や皮膚構造の一時的な変化による透過量の増大を狙った方法がある<sup>2,9)</sup>。イオントフォレシス(イオノフォレシス、イオン泳動法)は、皮膚に微弱な電気を流すと電圧差や陽極から皮膚内側へ向かう水の流れが生じることを利用し、イオン性薬物の経皮吸収を促進させるものである。皮膚は中性領域においては負に帯電しており、正に帯電したイオンをより選択的に吸収すると考えられている。皮膚に陽極(酸性薬物)と陰極(塩基性・中性薬物)を配置し、低電圧を印加することで電気泳動の要領で薬物を皮膚深部へと移動させる。この時電流は電気抵抗の少ない毛包や汗腺に集中するため、薬物は付属器官を介した経路で吸収される。80年代から臨床の場で医療用具として使用されており、局所麻酔薬やステロイドを適用する器具として承認されている。冷却しながらのクライオエレクトロフォレシスや局所に焦点を当てたハイドロエレクトロフォレシスは美容目的でも用いられている。

エレクトロポレーション(電気穿孔法)は、高電圧パルスを瞬間的に負荷することで角層構造を変化させ、一時的に皮膚に孔を生じさせるものであり、分子生物学分野において遺伝子を細胞内に導入する方法として用いられてきた技術を利用したものである。ソノフォレシス(フォノフォレシス)は、超音波を皮膚に適用することで角層の細胞間隙経路の脂質構造への干渉やキャビテーション(陰圧の気泡)効果により経皮吸収を促進させると考えられている。キャビテーションによって誘発される生物学的作用を排除するために、レーザー放射による圧縮波を用いる方法も開発されてい

る。これらの装置は携帯するには大きく高価だったが、ハンディサイズのものも開発され、より精密な薬物吸収制御が可能となる技術として期待されている。

マイクロニードルは、剣山のように配置した極微小な針を使用することで角層のみを貫通し、神経には達しない(痛みは感じない)よう小さな孔を開け吸収を促進させる方法である。現在では生体分解性のマイクロニードルによるパッチ剤も開発されている。サーマルアブレーションは、瞬間的に皮膚表面を選択的に加熱することで角層の水分を蒸発・除去し、孔を生じさせる方法である。さらに空気圧やバネ圧を利用した無針注射法も開発され、これら第三世代の経皮投与法は高分子やワクチンを注入できるため、表皮ランゲルハンス細胞に取り込ませることによって皮膚特有の免疫システムを利用した経皮ワクチンへの応用も期待されている。より簡便な方法として、外用剤塗布部を覆うことで角層を水和させ、温熱効果により血流を増加させる閉鎖密封法や、粘着テープで角層を剝離するテープストリッピング、サンドペーパーや微粒子を吹き付けて皮膚を擦傷させるマイクロダーマブレーションも物理的促進法に分類される。

エレクトロポレーションやソノフォレシスは積極的に薬物を移動させる駆動力が存在しないため、投与速度が制御可能なイオントフォレシスとの併用によって相乗効果が得られる。同様に化学的促進剤と物理的促進機器の併用もより一層効果的である<sup>10)</sup>。薬物によって吸収の程度が違ったり臨床実態を考慮し、これらの方法を効率的に組み合わせることで安全かつ高い透過促進効果を有する方法を選択することが必要である。

### Ⅲ. 遺伝性疾患治療のための 経皮吸収型薬物療法の試み

リードスルー療法は、薬物により未熟終止コドンを抑制し翻訳を進行させ、機能的タンパク質分子を作らせることで症状の改善を目指すものであり、現在知られている2,400種を超えるナンセンス変異型遺伝性疾患の包括的薬物療法として注目されている。これまでに、ゲンタマイシンやネガ

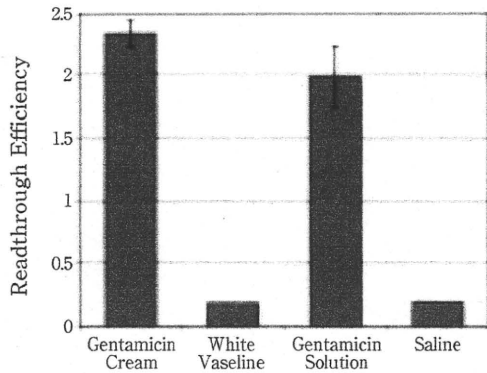


図1 ゲンタマイシンの経皮・皮下投与におけるリードスルー活性  
除毛剤処理後にゲンタマイシークリーム(Gentamicin Cream)を経皮投与したものと、同用量のゲンタマイシン注射液(Gentamicin Solution)を皮下投与したもののリードスルー活性を比較した。除毛剤は一度だけ処理(1分間)し、ゲンタマイシンの投与は7日間連日行った。投与終了後に骨格筋抽出液のリードスルー活性を定量したところ、皮下投与と同等の活性を除毛剤処理後の経皮投与で確認した。陰性対照として、それぞれ白色ワセリン(White Vaseline)と生理食塩水(Saline)を投与している。(文献13より引用)

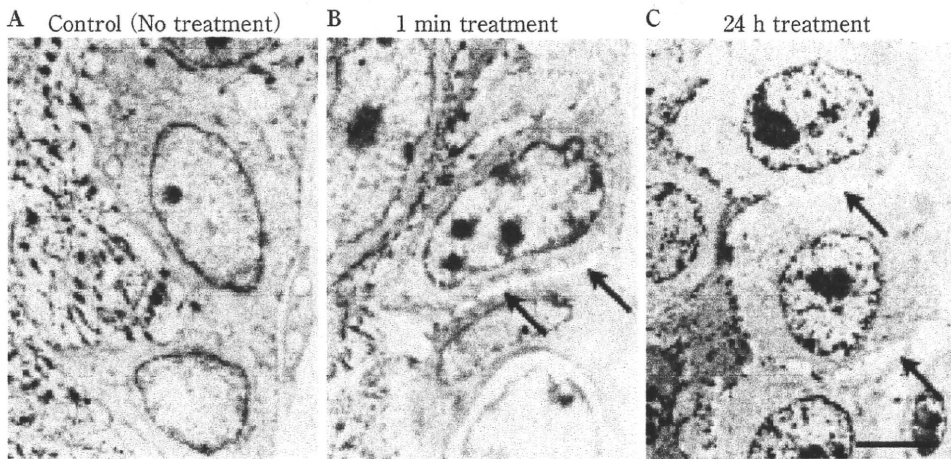


図2 5週齢雄性ヘアレスマウスの背側皮膚の透過型電子顕微鏡像

Aは除毛剤処理をしていないもの、Bは1分間の除毛剤処理後洗浄したもの、Cは比較のため除毛剤処理を24時間連続(放置)したものである。白く抜けて見える部分(矢印部)に、基底層や有棘層の細胞間に隙間が空いているのが観察できる。Barは5 $\mu$ m。(文献13より引用)

マイシンなどの抗生物質をデュシェンヌ型筋ジストロフィーの疾患モデルマウスに投与することで、ナンセンス変異により生じた未熟終止コドンを読みスルーさせ、正常機能タンパク質の発現を回復させることを米国のSweeneyらのグループ<sup>11)</sup>や筆者ら<sup>12)</sup>は示してきた。しかし、アミノグリコシド系抗生物質は経口・経皮投与が不可能なため、筋崩壊が進行している組織にさらに障害を与える筋中や静脈内投与しか方法がなく、対象患者が低年齢のため疼痛や通院頻度も問題視されている。

そこで筆者らは、新たに確立したリードスルー活性検出用遺伝子導入マウス(READマウス)に対し、化学的皮膚透過促進処理としてチオグリコレートを含む市販の除毛剤を用い、経口投与では活性をもたず経皮投与では全身暴露が不可能であったアミノグリコシド系抗生物質ゲンタマイシ

ンの皮膚外用剤(ゲンタマイシークリーム)を連日投与した。その結果、骨格筋内に皮下注射と同等の薬効(リードスルー活性)を認めた(図1)<sup>13)</sup>。また、除毛剤を用いずに剃刀で体毛を除去してからゲンタマイシンを塗布したものでは活性は検出できなかった。除毛剤処理による皮膚透過促進作用を明らかにするため、体毛が著しく少ないヘアレスマウスに投与することで血清および骨格筋組織中のゲンタマイシンの存在を液体クロマトグラフタンデム質量分析により測定した。その結果、除毛剤処理をしていないヘアレスマウスではゲンタマイシンは検出されず、除毛剤処理を施したヘアレスマウスにおいてのみ血清および骨格筋抽出液中に高レベルのゲンタマイシンの存在を認めた。また、適用する剤形は軟膏よりもクリームのほうが有効性は高かった。除毛剤の皮膚への作用を詳細に透過電顕で観察したところ、1分間の除毛剤

処理後洗浄したものに、基底層や有棘層の細胞間隙の増大が認められた(図2)<sup>13)</sup>。処理の有無やその程度による差異を明確にするため、過剰な除毛剤処理(24時間連続)したものは、細胞間の間隔がより明瞭になっているのがわかる。Leeら<sup>14)</sup>は除毛剤によって経細胞経路と経細胞間経路の両者の抵抗を減少させることで透過を上昇させたと報告しており、今回の結果で表皮の細胞間経路が拡大しているのは、細胞の縮小のためであるように観察できる。

チオグリコレートを基剤とした除毛剤処理による皮膚透過促進は、1984年にKushidaら<sup>15)</sup>がラットへのテオフィリン投与、1998年Zakzewskiら<sup>16)</sup>と1999年Kanikkannanら<sup>17)</sup>が糖尿病ラットにイオントフォレシスでのインスリン投与に有効な報告がある。また、Singhら<sup>18)</sup>は2004年にブタ表皮、Leeら<sup>14)</sup>は2008年にヒト包皮を用いて*in vitro*で解析している。*in vivo*で経皮吸収活性(薬効)と標的(血中や筋)組織中の投与物質の存在を確認し、投与時の皮膚の状態(基底層や有棘層への作用)を明らかにしたのは筆者らの研究が初めてである。

皮膚のもつ防御機能による薬物吸収を特殊な機器を必要とせず市販されている安全性の高い除毛剤により制御し、通常は皮膚を透過しない薬物の全身暴露の有効性が示されたことは、簡便かつ非侵襲的投与方法として臨床的使用に期待できる。また、高齢化社会における在宅医療や嚥下困難な患者にとっても利便性の向上を提供できると考えられる。

今後の経皮薬剤投与は既存薬物の経口剤や注射剤の代替投与方法としてだけでなく、薬物濃度を変動・制御することで生体の概日リズムに合わせ

るものや培養皮膚を用いた製剤等々のように、TDDSならではの利点を生かした開発展開が重要になってくるだろう。

本稿において紹介した筆者らの研究成果は「厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学推進事業」「厚生労働省精神・神経疾患研究委託費」によって行われたものである。

#### ●文 献

- 1) Thong HY, Zhai H, Maibach HI : *Skin Pharmacol Physiol* **20** : 272-282, 2007
- 2) Prausnitz MR, Langer R : *Nat Biotech* **2** : 1261-1268, 2008
- 3) Proksch E, Brandner JM, Jensen JM : *Exp Dermatol* **17** : 1063-1072, 2008
- 4) Feldmann RJ, Maibach HI : *J Invest Dermatol* **48** : 181-183, 1967
- 5) Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R : *Nat Rev Drug Discov* **3** : 115-124, 2004
- 6) Nino M, Calabro G, Santoianni P : *Dermatol Online J* **16** : 4, 2010
- 7) Benson HAE : *Curr Drug Deliv* **2** : 23-33, 2005
- 8) Ahad A, Aqil M, Kohli K et al : *Expert Opin Ther Patents* **19** : 969-988, 2009
- 9) Subedi RK, Oh SY, Chun MK et al : *Arch Pharm Res* **33** : 339-351, 2009
- 10) Mitragotri S : *Pharm Res* **17** : 1354-1359, 2000
- 11) Barton-Davis ER, Cordier L, Shoturma D et al : *J Clin Invest* **104** : 375-381, 1999
- 12) Arakawa M, Shiozuka M, Nakayama Y et al : *J Biochem* **134** : 751-758, 2003
- 13) Shiozuka M, Wagatsuma A, Kawamoto T et al : *J Biochem* **147** : 463-470, 2010
- 14) Lee JN, Jee SH, Chan CC et al : *J Invest Dermatol* **128** : 2240-2247, 2008
- 15) Kushida K, Masaki K, Matsumura M et al : *Chem Pharm Bull* **32** : 268-274, 1984
- 16) Zakzewski CA, Wasilewski J, Cawley P, Ford W : *J Control Release* **50** : 267-272, 1998
- 17) Kanikkannan N, Singh J, Ramarao P : *J Control Release* **59** : 99-105, 1999
- 18) Rastogi SK, Singh J : *Pharm Dev Tech* **9** : 341-348, 2004



