

# 経皮吸収型製剤の現状と将来展望

後藤 雅宏

## 1. はじめに

皮膚に塗ったり、貼ったりする薬が経皮吸収型製剤である。一般には、湿布薬や喘息用のテープ剤などが広く知られている。一方最近では、様々なバイオ医薬品に対して、安全性や非侵襲性に優れた薬物投与方法として、この経皮吸収型製剤が注目されている。ペプチドやタンパク質などのバイオ医薬品は、経口薬にすることが困難なため、そのほとんどは注射で投与されている。今日世界的な流行を見せしているコロナ感染症のワクチンも、現在全て注射投与となっている。もし、このようなワクチンの経皮投与が可能となれば、持続的な薬物放出特性により長期間の免疫誘導が期待でき、また、薬物の血中濃度を安定化させることができる。このため、注射の初期バースト時に見られるアナフィラキシー等の発生抑制も期待でき、たとえ副反応が発生しても投与の中断が可能となる。更に、経口投与と比較しても、消化管や肝臓の通過を回避でき、皮膚にタンパク質分解酵素が存在しないため、抗原の分解を心配する必要がない。また、皮膚中には抗原提示細胞など免疫を司る細胞が豊富に存在することから、低用量で高いワクチン効果を得ることが期待できる。

以上のように、経皮投与方法には多くの利点が存在し、近年盛んに研究がおこなわれているが、その社会実装には様々な課題が残されている。本稿では、これら経皮吸収型製剤の現状と今後の展望について概説する。

## 2. 皮膚の構造とバリア機能

皮膚は成人で面積が $1.6\text{ m}^2$ 、重量で体重のおよそ16%を占める人体で最大の臓器と言われている。水分損失の防止や、体温の調節、外界からの異物の侵入を防ぐなど、生命活動を維持するための重要な役割を担っている。この皮膚は、表皮、真皮、皮下組織の3層から構成される。表皮は、深部から基底層、有棘(ゆうきょく)層、顆粒(かりゅう)層、角層に分けられる(図1)。

皮膚の物理的バリア機能において、その寄与が最も大きいのは最外層に位置する角層である。角層は $15\sim 20\text{ }\mu\text{m}$ の厚さを有し、角質細胞が細胞間脂質と呼ばれる脂質によって結合した $10\sim 20$ 層の多層膜である。細胞間脂質の種類には、セラミドやコレステロール、遊離脂肪酸等がある。それらの脂質が疎水部と親水部を繰り返したラメラ構造によって、角質細胞間を高密度で強靱に結合している。また、病原体や毒物などが身体に侵入するのを防ぐと共に、水分の外気への過剰な蒸散を防いでいる。この角層は、非常に疎水的であり、特に高分子量薬物の浸透性は極めて低い。そのため、経皮促進技術を用いずに、皮膚深部まで経皮送達可能な物質は、疎水性または分子量 $500$ 以下の低分子化合物に限られ、これは「 $500\text{ Da Rule}$ 」として広く知られている<sup>1)</sup>。このため、分子量が大きいバイオ医薬品を経皮送達するためには、様々な工夫が必要となる。



Current Status and Future Prospects of Transdermal Drug Delivery System  
Masahiro GOTO(正会員)  
1989年 九州大学大学院工学研究科博士課程修了 工学博士  
2012年 九州大学 次世代経皮吸収研究センター長  
現在 九州大学大学院工学研究科応用化学部門 主幹教授  
連絡先: 〒819-0395 福岡市西区元岡744  
E-mail m-goto@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp

2022年2月14日受理

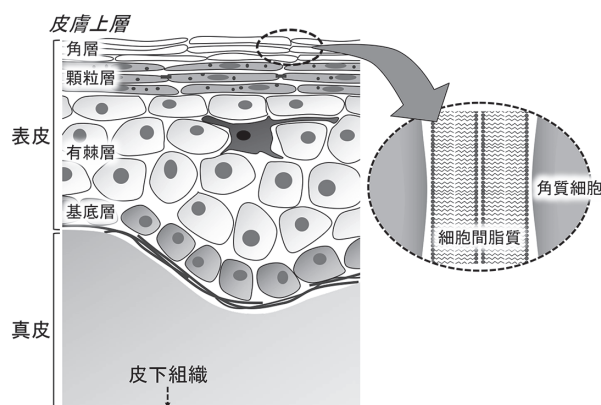


図1 皮膚の構造

### 3. 経皮製剤の浸透メカニズム

薬物が皮膚を透過する経路として、毛穴や汗腺といった付属器官を介する経付属器官経路および表皮を介する経表皮経路がある。一般に、毛穴からの薬物浸透は速やかであるとされるが、その有効面積が表皮の1/1,000程度であることから、主な浸透経路は経表皮経路であると考えられている。経表皮経路は、角質細胞内を貫通していくか、細胞間隙を通過していくかによって、更には細胞内経路と細胞間経路に分けられる。ところが角質細胞内には強靱な繊維構造を持つケラチンが凝集しており、細胞内経路での薬物の浸透は困難であるとされている。そのためほとんどの薬物は、細胞間経路で角層を通過するものと考えられる(図2)。

つまり薬物の経皮吸収は、角化細胞間の脂質ラメラ構造を突破できるかどうかにより大きく左右される。また、上記の「500 Da Rule」に則れば、タンパク質・ペプチドといった高分子量バイオ医薬品の皮膚透過が困難なことは、容易に理解できる。

### 4. 物理的な経皮浸透促進技術

バイオ医薬品の経皮吸収型製剤の実現に向け、薬物の経皮浸透性を向上させる技術がこれまで数多く研究されてきた。しかし前述の通り、親水性且つ分子量の大きいバイオ医薬品(ペプチド・タンパク質・核酸)においては、特に角層の突破が困難であることから、現状は、物理的に角層を破壊・突破する経皮促進技術が主流となっている。臨床段階の技術では角層を剥離するSkin pretreatment法やマイクロニードルが挙げられ、非臨床段階の技術ではソノフォレシスやエレクトロポレーションが挙げられる。中でも、マイクロニードルは、近年様々な薬物の経皮吸収送達技術として注目されており、本稿でも少し詳しく解説する。

マイクロニードル法とは、長さ1 mm以下の微小な針を用いることで角層に穴を開け、薬物を皮膚中へ送達する方法である(図3)<sup>2)</sup>。このように微小な針を用いた場合、皮膚中の神経終末を損傷しないため、痛みが生じない。第一世代マイクロニードルとして、単に穴を開けるSolidマイクロニードルや針に抗原をコートしたコーティングマイクロニードル、針内部の空洞に抗原を担持した中空マイクロニードルが知られており、これらを用いた経皮ワクチンにおいて、マウスで高い免疫誘導効果が確認されている<sup>3)</sup>。

しかしながら、針の材料としてシリコンや金属(ステンレス・チタン等)が使われており、皮膚中で針が折れることによる重篤な組織障害の危険性が指摘されている。そこで第二世代マイクロニードルとして、生分解性材料を用いた溶解型マイクロニードルが注目されている<sup>4)</sup>。これまでヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸といった糖あるいはPolyvinylpyrrolidoneやPolyvinylether-co-maleic acidなどの合成高分子を材料とするマイクロニードルが開発され、高いワクチン効果が認められている<sup>5)</sup>。

臨床応用に際して、指で押し付けるだけでは針を皮膚に穿刺できない可能性が指摘されていたが、アプリケーションの開発によって確実に全ての針を皮膚に穿刺できるようになっている。経皮ワクチンに関しても、季節性インフルエンザに対するマイクロニードルワクチンパッチの臨床試験が実施中であり、SARS-CoV-2に対しても動物実験レベルでの有効性が報告されている<sup>6)</sup>。しかし、依然としてマイクロニードルも、医薬品としての承認ハードルは高い。

以上のように、マイクロニードルは、微小な針によって

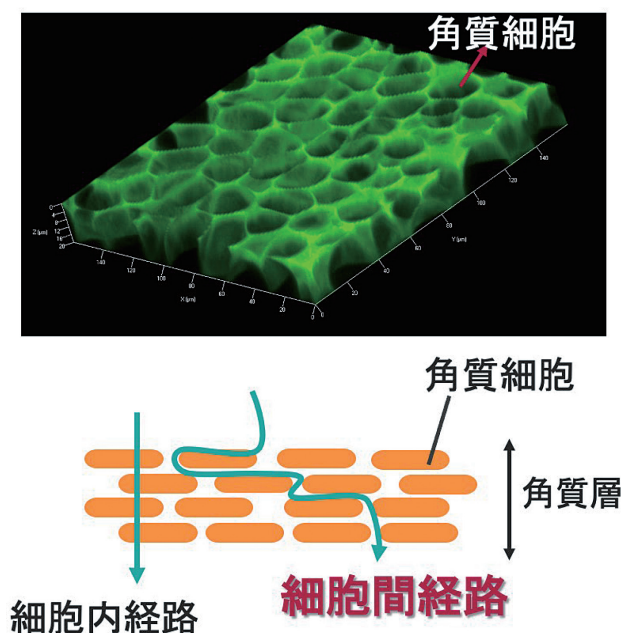


図2 薬物の経皮浸透メカニズム

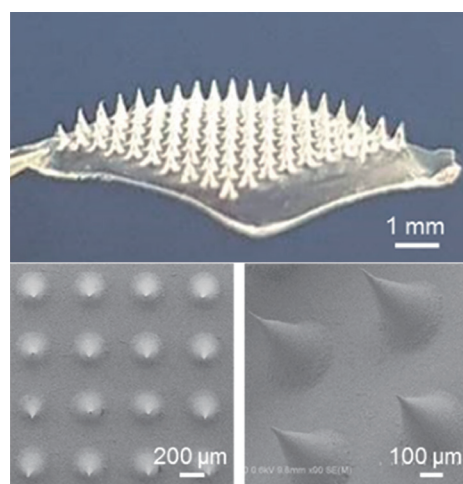


図3 マイクロニードルパッチ(上図)  
ニードルの拡大画像(SEM)(下図)

Reprinted (adapted) with permission from ref. [2]  
Copyright 2021 American Chemical Society.

角層を破壊し、薬物の浸透性を促進させるというものである。薬事法上は、注射と同様なレギュレーションが求められ、経皮吸収型製剤としての承認上のメリットが受けられていないのが現状である。そのため、皮膚表面に貼るだけ・塗るだけで抗原の経皮浸透が可能で、いわゆる非侵襲的な化学的経皮吸収促進技術の開発が望まれている。

## 5. 非侵襲性の化学的経皮吸収促進技術

### 5.1 経皮浸透促進剤

化学的な経皮浸透促進法として、古くから検討がおこなわれているのが、浸透促進剤の利用である。経皮浸透促進剤とは、角層中の細胞間脂質に作用することでバリア機能を低下させ、薬物の皮膚透過性を向上させる物質である。その作用は様々であり、角層のラメラ構造の破壊、細胞間脂質の抽出、表皮における細胞間接合の破壊などが挙げられる。またその化学種も多岐に亘り、Sulphoxide, Azone, 脂肪酸, ペプチドなどの報告例がある。中でもグリセロ脂質の一種であるモノオレイン酸グリセリン (Glyceryl monooleate, MGO) の有効性が注目されている。MGOは、1950年代から乳化剤や食品添加剤として、一般に使用されており、FDAに認可された安全性の高い界面活性物質である。MGOは、主に薬物溶液への添加剤として用いられ、ニトレンジピンやアミノレプリン酸、Cyclosporine Aの皮膚透過を促進することが報告されている。MGOの経皮浸透促進の作用機序は、角層中の脂質ラメラ構造の可逆的な破壊による流動性の増加であるとされている。2007年のThongらの総説において、いくつかの代表的な経皮浸透促進剤の比較がまとめられており、MGOの角層中の細胞間隙の流動性向上の作用は、オレイン酸やオレイン酸ナトリウム、テルペン類よりも優れていることが示されている<sup>7)</sup>。

2016年にAkinshinaらは、セラミド分子で構成されるラメラ構造を分子動力学シミュレーション上で再現し、種々の脂肪酸およびモノ脂肪酸グリセリンとの相互作用を解析している。その結果、cis型の二重結合の存在によりラメラ構造が不安定化し、モノオレイン酸グリセリンの含有量の増加に伴い、その乱れを促進することが明らかにされている<sup>8)</sup>。2019年にはGuptaらが分子動力学シミュレーション上での角層の乱れに関するパラメータを定義し、MGOの角層に及ぼす影響が最も大きいことを示している<sup>9)</sup>。また、このシミュレーション結果は、実際の測定値との高い相関が確認されている。このように、最近では、計算科学の支援によって、高効率の皮膚浸透促進剤の開発もおこなわれている。

### 5.2 ハイドロゲルパッチ

既に、臨床応用がなされた非侵襲性の経皮吸収技術とし

て、ハイドロゲルパッチがある。ハイドロゲルパッチ法は、抗原を高濃度に担持したハイドロゲルを皮膚表面に塗布する手法である。このパッチはAcrylate/vinylpyrrolidone共重合体(接着剤)をベースにグリセリン(湿潤剤)を有機溶媒中に溶解させ、これを高温乾燥させることで調製される。これに抗原水溶液を滴下すると、水分のみがパッチ内に吸収され、パッチの表面には抗原の濃縮層が形成される。これを皮膚に貼付すると、皮膚表面が密封されることで角層が水和され(密封療法)、抗原が濃度勾配を駆動力として角層の細胞間隙を浸透していく。ハイドロゲルパッチのワクチン効果は既に臨床試験で評価されており、破傷風やジフテリアでの有効性が確認されている<sup>10)</sup>。

### 5.3 リポソーム製剤

近年では、リポソームも経皮浸透促進キャリアとして利用されており、その研究例も増加傾向にある。膜を構成する脂質が角層と似た分子構造を有しているため、脂質の融合や交換によって皮膚浸透性が促進されと考えられている。特に、膜成分に界面活性剤を添加した弾性リポソームは変形性に優れ、角層の細胞間脂質内の親水チャンネルを通過できる。弾性リポソームを経皮ワクチンへと応用した例として、膜成分にデオキシコール酸ナトリウム<sup>11)</sup>やソルビタン系界面活性剤であるSpan 80<sup>12)</sup>を添加したものが挙げられる。それぞれモデル抗原であるOvalbumin、マラリア抗原であるPfMSP-119の皮膚浸透性を向上させ、Alumやイミキモドといった免疫活性化物質と併用することで、皮下注射と同程度の抗体産生を誘導することが確認されている。

### 5.4 イオン液体の利用

イオン液体(Ionic liquid, IL)とは、常温・常圧で液体の塩であると定義され、有機カチオンとアニオンからなるイオンのみから構成されており、通常は100℃以下の融点を示す液体状態ものを指す。ILの製剤利用においては、その高い溶解性が注目されている。ILを用いた経皮吸収製剤の研究は、2010年のMoniruzzamanらの研究が最初である<sup>13)</sup>。彼らは、経皮浸透促進の鍵は、ILの疎水性にあることを明らかにし、様々なILのIPM(ミリスチン酸イソプロピル)に対する溶解性を検討した(図4)。その結果、長鎖アルキル基を有するカチオンと疎水性アニオンからなる[C<sub>12</sub>mim][NTf<sub>2</sub>]が、最大25 wt%という高濃度でIPMと均一に混和することを明らかにした。我々は、この溶液に、ワクチン抗原を可溶化することで、疎水性ILが、経皮ワクチンの構築を可能とすることを初めて示した<sup>14)</sup>。その後、ILの薬物応用には、ILの安全性、すなわち生体適合性が重要であることが指摘された。2016年には、古川らによって、アミノ酸をカチオンとして構成したIL-薬物複合体が、毒性も低く、優れた経皮吸収特性を示すことが明らかにさ



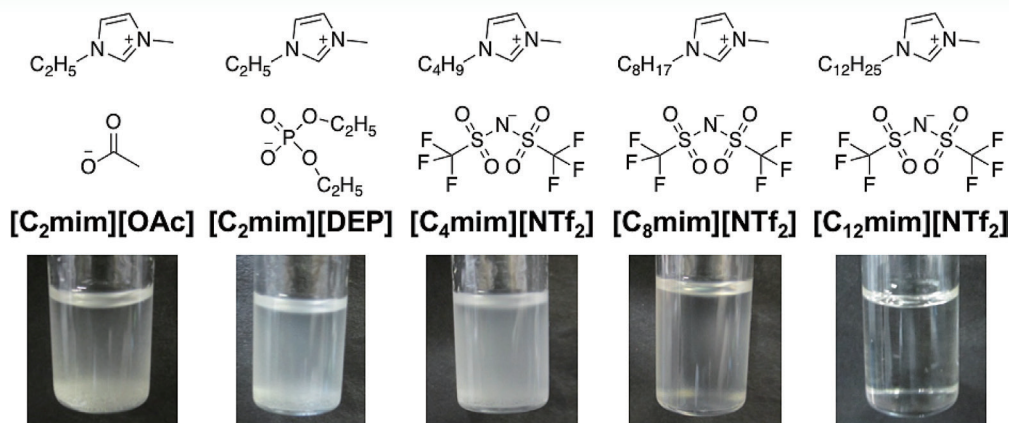


図4 様々なイオン液体とIPMの相互溶解性

れている<sup>15)</sup>。2020年にはMoshikurらが生体適合性のILを添加することで様々な薬物の経皮浸透性の向上を報告している<sup>16)</sup>。また、一般的なイミダゾール系のILでは細胞毒性が高く生体適合性が低いことが懸念されるが、Islamらは生体由来材料を用いることで、低毒性なILの合成に成功している<sup>17)</sup>。これらの研究より、経皮吸収製剤へのILの応用に際しては、生体由来材料を用いた生体適合性ILの利用が有用であることが示されている。ILの薬物応用に関しては、最近優れた総説<sup>18)</sup>や著書<sup>19)</sup>が出ているので、そちらを参照されたい。

### 5.5 Solid-in-Oil (S/O) 技術

S/O技術とは親水性物質を疎水性の界面活性剤でコーティングすることで、油状基材へ薬物をナノ分散させる手法である(図5)<sup>20)</sup>。皮膚浸透の障壁となる角層は、脂質により構成される疎水膜であるため、水中よりも油中に分散した薬物のほうが角層へ浸透しやすい。これまで、ペプチドからタンパク質に至るまで、様々なバイオ医薬品の皮膚透過性向上が報告されている<sup>20)</sup>。経皮ワクチンにおいては、田原らがS/O化モデル抗原タンパク質Ovalbumin(OVA)をモルモットに経皮投与することで、皮下注射と同程度の抗体産生が誘導されることを示している<sup>21)</sup>。更に、経皮促進剤としてペプチドやイオン液体を添加することでそのワクチン効果を高めた例も報告されている。また今回の特集号では、S/O化されたOVAおよびメラノーマ抗原ペプチドによる経皮ワクチンが、注射と同等に腫瘍成長を抑制し、

免疫賦活剤であるイミキモドを併用したものにおいては注射投与を凌ぐ効果も確認されている<sup>22,23)</sup>。更に、S/O技術を用いた花粉症に対する経皮減感作療法に対しても、マウスで良好な結果が得られたことが報告されている<sup>24-26)</sup>。現在は、臨床応用に向けての準備が進められている。

## 6. おわりに

近年の経皮吸収技術の進展によって、これまで、経皮投与が困難とされてきた様々なバイオ医薬品に対して、高浸透の経皮吸収型製剤が開発されている。経皮製剤は、注射に比べ完全非侵襲性の投与方法であるため、小児医療をはじめとした幅広い分野で、その実現が待たれている。中でも注射に代わる経皮ワクチンは、打ち手の医療従事者を必要としないため、発展途上国での普及が強く望まれている。今後、経皮吸収型製剤によるバイオ医薬品のモダリティ拡大が実現し、世界中の人々のQOLが向上することを期待している。

### 参考文献

- 1) Bos, J. D. et al. : *Dermatol.*, **9**, 165-169 (2000)
- 2) Yin, Y. et al. : *ACS Nano*, **15**, 14347-14359 (2021)
- 3) Zhu, Q. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **106**, 7968-7973 (2009)
- 4) Park, J. et al. : *J. Control. Release*, **104**, 51-66 (2005)
- 5) Naito, S. et al. : *Vaccine*, **30**, 1191-1197 (2012)
- 6) McMillan, C. L. D. et al. : *Sci. Adv.*, **7** (44), DOI : 10.1126/sciadv.abj8065 (2021)
- 7) Thong, H. Y. et al. : *Skin Pharmacol. Physiol.*, **20**, 272-282 (2007)
- 8) Akinshina, A. et al. : *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18**, 17446-17460 (2016)
- 9) Gupta, R. et al. : *Sci. Rep.*, **9**, 1456 (2019)
- 10) Okada, N. : *Yakugaku Zasshi*, **139** (9), 1129-1137 (2019)
- 11) Gao, J.-Q. Q. et al. : *Int. J. Nanomedicine*, **6**, 3241-3250 (2011)
- 12) Tyagi, R. K. et al. : *Vaccine*, **33**, 4630-4638 (2015)
- 13) Moniruzzaman, M. et al. : *Chem. Commun.*, **46**, 1452-1454 (2010)
- 14) Araki, S. et al. : *Med. Chem. Commun.*, **6**, 2124-2128 (2015)
- 15) Furukawa, S. et al. : *RSC Adv.*, **6**, 87753-87755 (2016)
- 16) Moshikur, R. M. et al. : *J. Mol. Liq.*, **299**, 112166 (2020)
- 17) Islam, M. R. et al. : *Pharmaceutics*, **12**, 1-18 (2020)
- 18) Moshikur, R. M. et al. : *Green Chemistry*, **22**, 8116-8139 (2020)
- 19) Goto, M. : *Application of Ionic Liquids in Drug Delivery*, Springer (2021)
- 20) Kitaoka, M. et al. : *Biotechnol. J.*, **11** (11), 1375-1385 (2016)
- 21) Tahara, Y. et al. : *Chem. Commun.*, **46** (48), 9200-9202 (2010)
- 22) Wakabayashi, R. et al. : *Mol. Pharm.*, **15**, 955-961 (2018)
- 23) Wakabayashi, R. et al. : *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **5**, 2297-2306 (2019)
- 24) Kitaoka, M. et al. : *Bioeng. Transl. Med.*, **2**, 102-108 (2017)
- 25) Kong, Q. et al. : *Pharmaceutics*, **12** (3), 240-248 (2020)
- 26) Higashijima, K. et al. : *Membrane*, **46** (4), 226-232 (2021)

