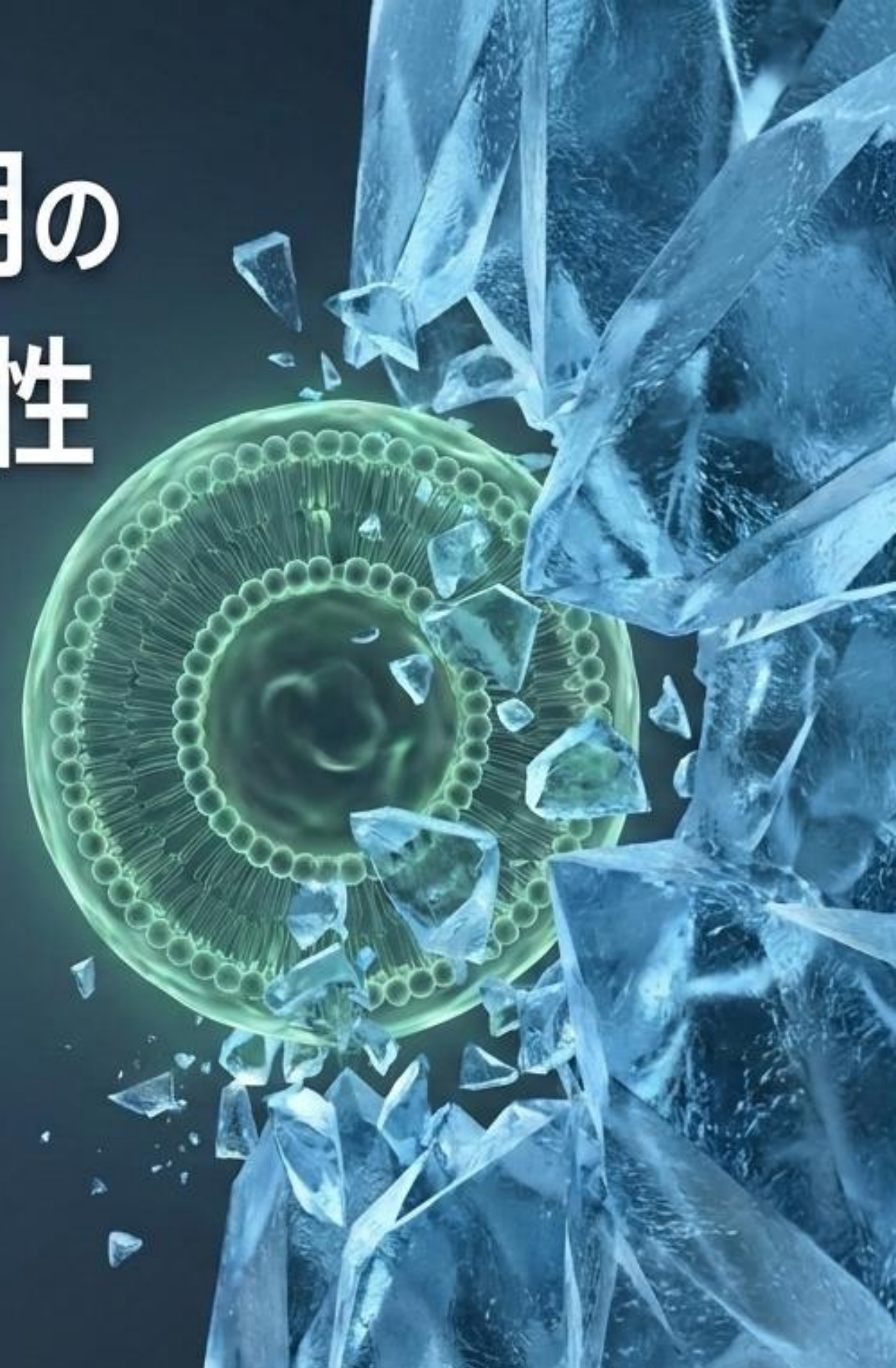


高濃度トラネキサム酸外用の 製剤設計と臨床応用の可能性

ナノミセル化が高濃度TXAの
物理的限界を突破する

山口葉子

聖マリアンナ医科大学 客員教授
株式会社ナノエッグ 代表取締役



第125回日本皮膚科学会総会 利益相反（COI）開示

演者：山口 葉子

演題発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体など：

①顧問：なし

②株保有・利益：株式会社ナノエッグ

③特許使用料：なし

④講演料：なし

⑤原稿料：なし

⑥受託研究・共同研究費：なし

⑦奨学寄付金：なし

⑧寄付講座所属：なし

⑨贈答品などの報酬：なし

株式会社ナノエッグ： 聖マリアンナ医科大学発、

先端医療の研究室から誕生した株式会社ナノエッグ。
難治性皮膚疾患の治療研究をルーツに持ち、医療現場の切実な課題を解決するための独自のナノテクノロジー（DDS：ドラッグデリバリーシステム）を開発しています。



NANOCUBE



MOISTURECUBE



NANOEGG



LIPOACTIVE



GRAegg



HAIRCARECUBE

日本全国1000件以上の医療機関様 で弊社商品のお取り扱い



Agenda



1. TXAの臨床的期待と「浸透」の壁

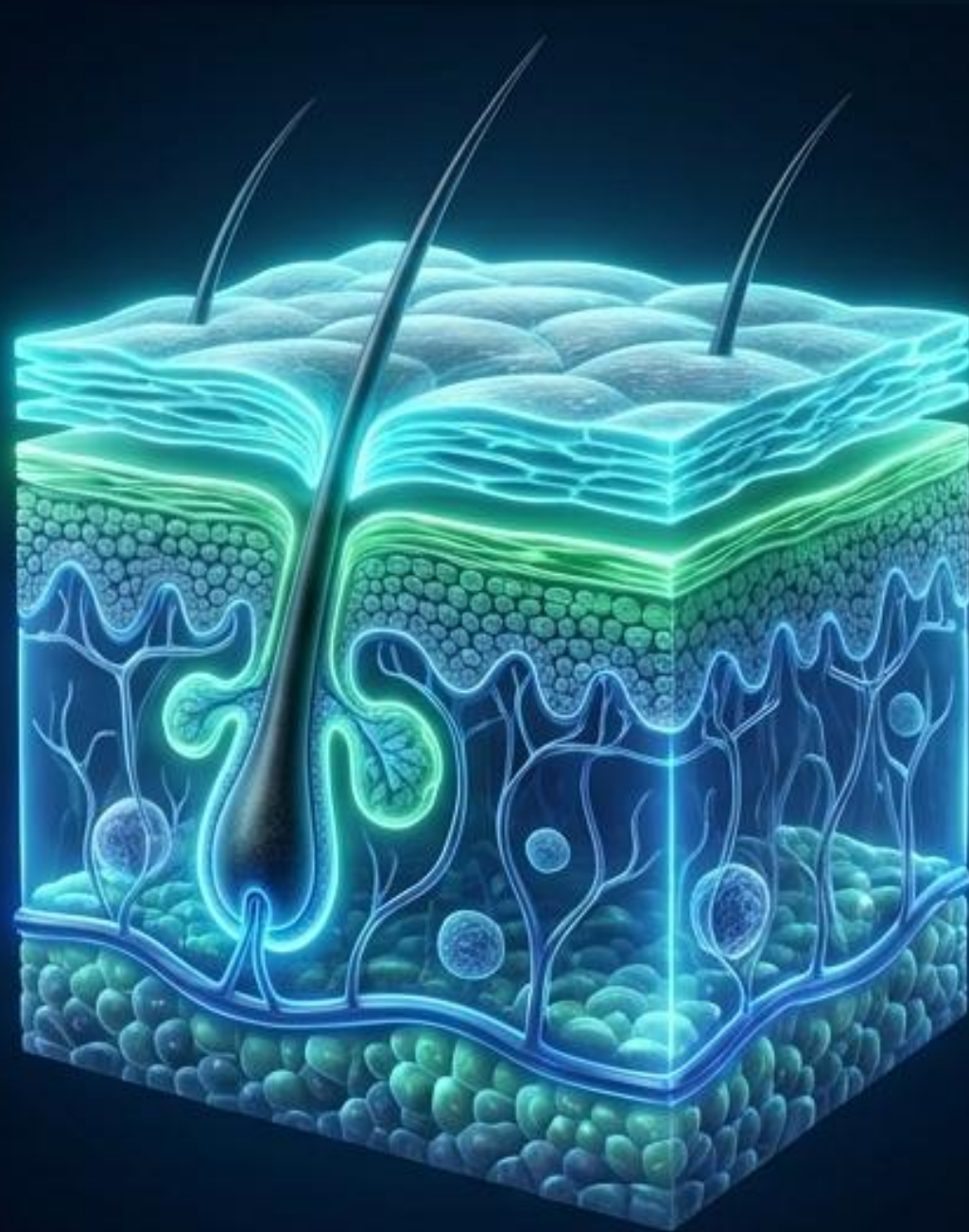
2. PCAによる極限濃度の溶解とナノミセル化のメカニズム

3. 他社品を凌駕する圧倒的な浸透スピード（実証データ）

4. 次演題（臨床報告）へのブリッジ

トラネキサム酸 (TXA) への圧倒的な臨床的期待

単なる抗炎症・美白成分を超え、「皮膚バリアの根幹」を立て直す多角的ポテンシャル



角质層 (Stratum Corneum) -
[NEW INSIGHT] 皮膚バリア機能改善

角化の正常化によるTEWL (経表皮水分蒸散量) の劇的な抑制。

表皮層 (Epidermis) - 美白作用

肝斑の改善。プラスミノゲン/プラスミン系を介したメラノサイト活性化の阻害。

真皮層 (Dermis) - 抗炎症作用

酒さ・ニキビ跡の赤み抑制。マクロファージや血管内皮細胞へのアプローチ。

The Clinical Expectation

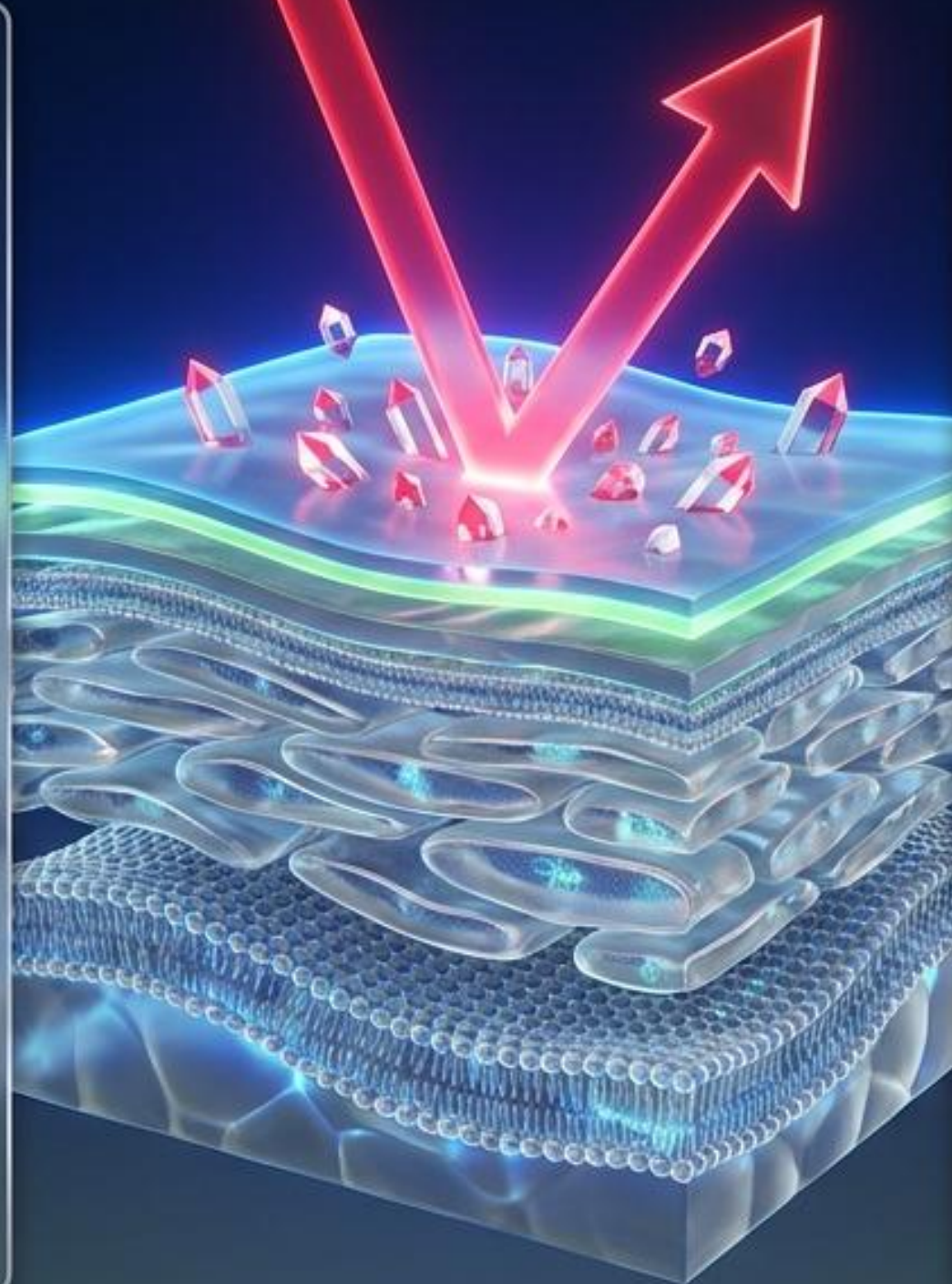
トラネキサム酸 (TXA) への高い期待

抗炎症・肝斑治療における
圧倒的な臨床的有用性。

The Physical Barrier

外用製剤としての 「立ちはだかる壁」

- 水溶性による浸透不良
(皮膚バリアによる弾き)
- 高濃度化の限界
(15%など高濃度配合時の
結晶化・析出)



外用製剤としての「立ちはだかる壁」

物理的限界の可視化：高濃度TXAの「結晶化」



高濃度TXA水溶液を塗布した際の皮膚表面。

1

現象：水分蒸発に伴うTXAの再結晶化。微細な「白い粉」として皮膚表面に残留。



2

障壁：水溶性による強固な反発（皮膚バリアによる弾き）。



3

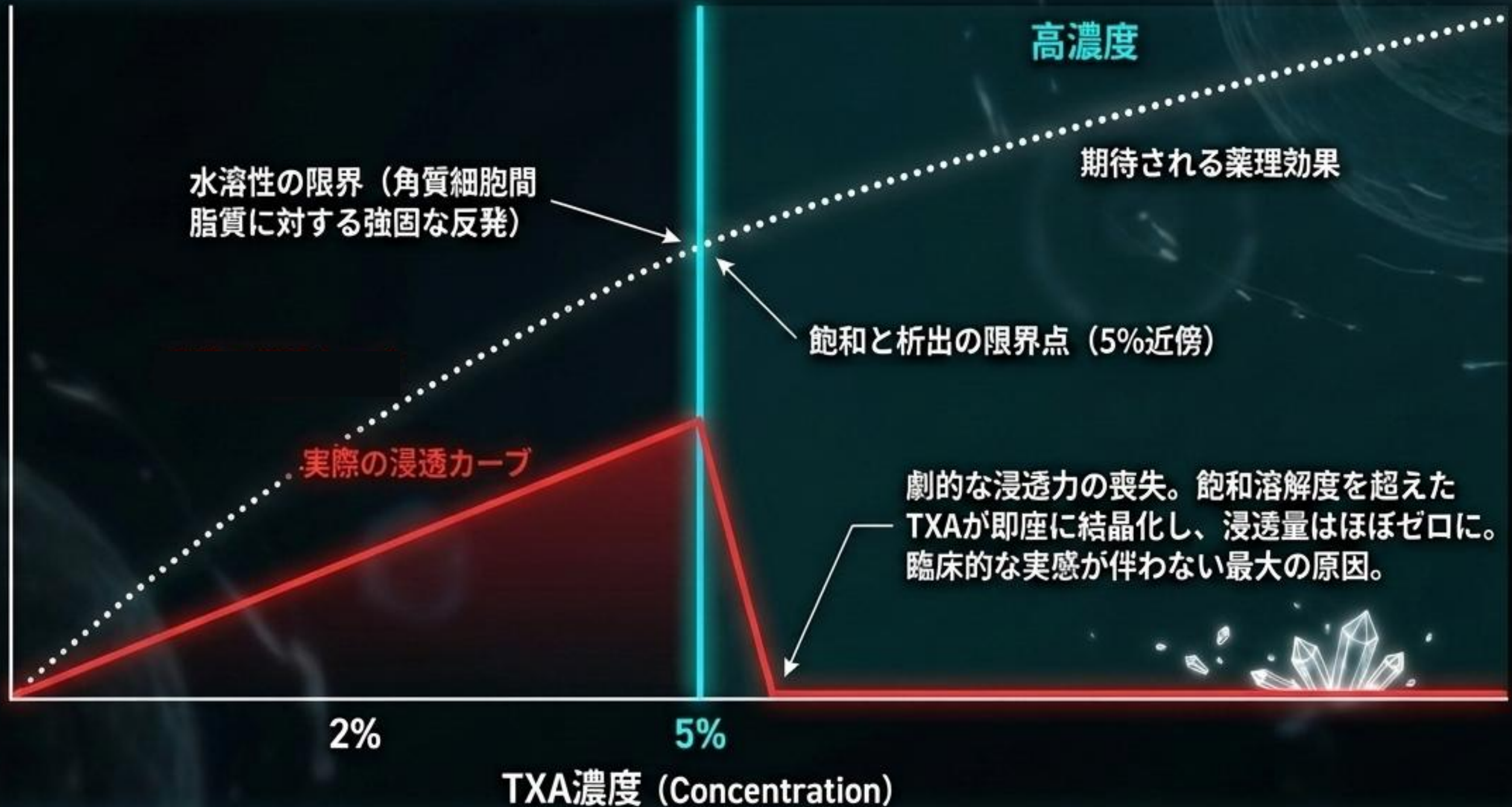
結果：物理的な分子サイズが肥大化し、角層の隙間（約50nm）を通過不可能に。成分の大部分が皮膚の「外」に留まる。



高濃度化のジレンマ：飽和溶解度の壁が生む「パラドックス」

濃度を上げれば効くという幻想と、残酷な物理の真実

皮膚への浸透量 / 臨床的実感
(Penetration / Clinical Effect)



Agenda

1. TXAの臨床的期待と「浸透」の壁

2. PCAによる極限濃度の溶解とナノミセル化のメカニズム

製造特許申請中

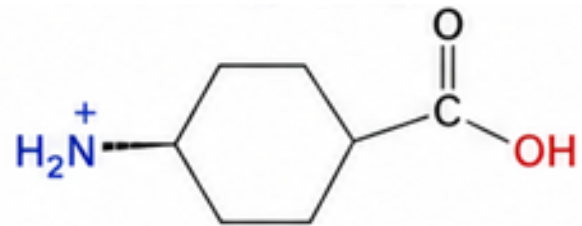
3. 他社品を凌駕する圧倒的な浸透スピード（実証データ）

4. 次演題（臨床報告）へのブリッジ

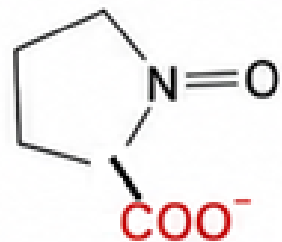
TXAとPCAのイオンペア形成とミセル化の模式図 (推定メカニズム)

① 単独の分子 (水中)

トラネキサム酸(TXA) /
両性電解質(生理的pH)



ピロリドンカルボン酸(PCA) /
陰イオン(生理的pH)



② イオンペア形成

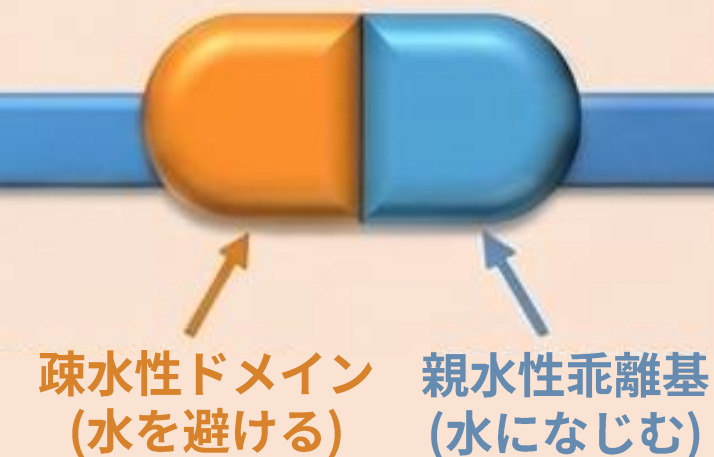
TXAのアミノ酸 (NH_3^+) とPCA
のカルボキシレート (COO^-) が
静電相互作用によりイオンペアを
形成



イオンペアにより、1分子内に
疎水性ドメインと親水性乖離
基が共存する両親媒性分子が
生成

③ 両親媒性分子の生成 (界面活性分子として振る舞う)

TXAの骨格(シクロヘキシル環)
とPCAのピロリドン環+
アミド部分 (水と相互作用しにくい)



TXAの骨格
(シクロヘキシル環)
とPCAの
ピロリドン環
+ アミド部分
(水と相互作用しにくい)

TXAのカルボン酸
($-\text{COO}^-$)
(水和しやすい)

④ ミセル形成 (水中で自発的に集合)

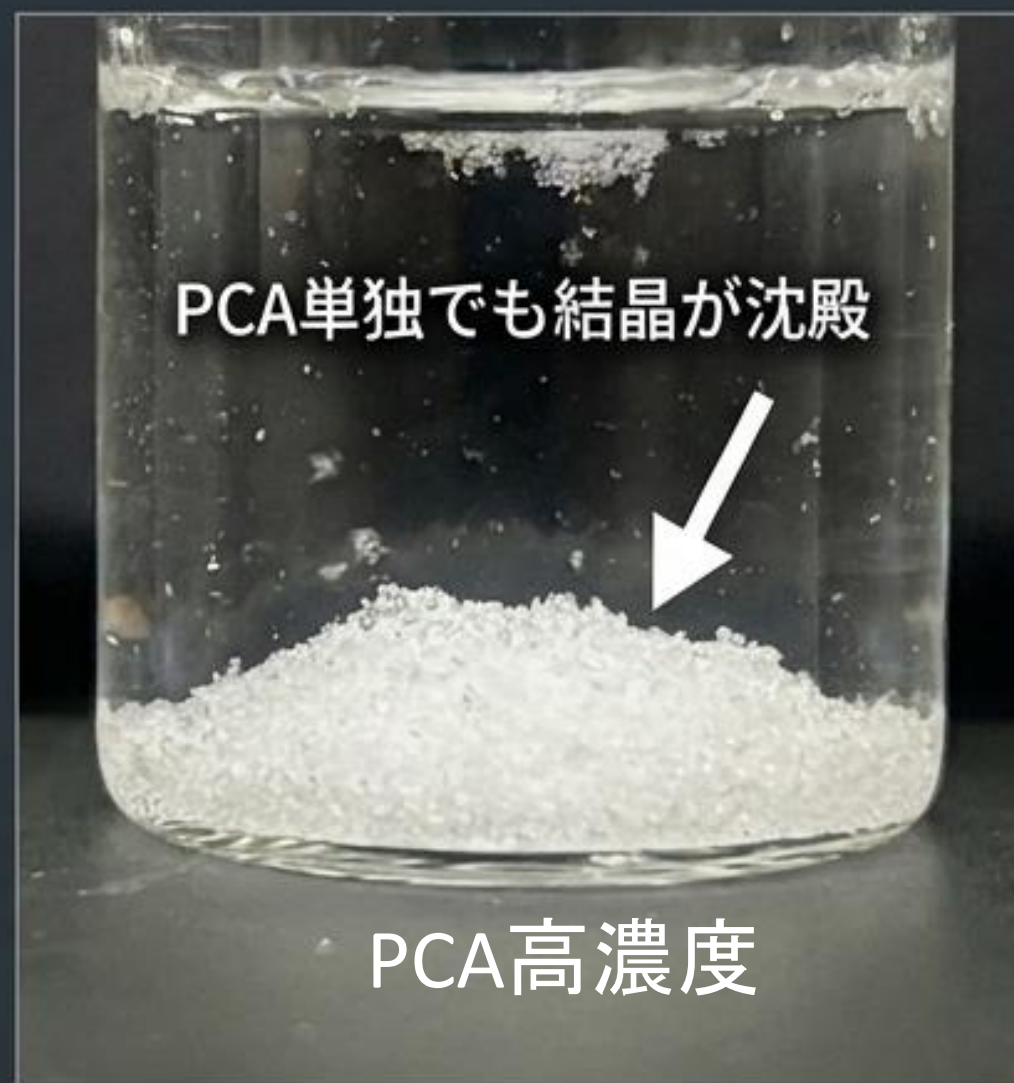
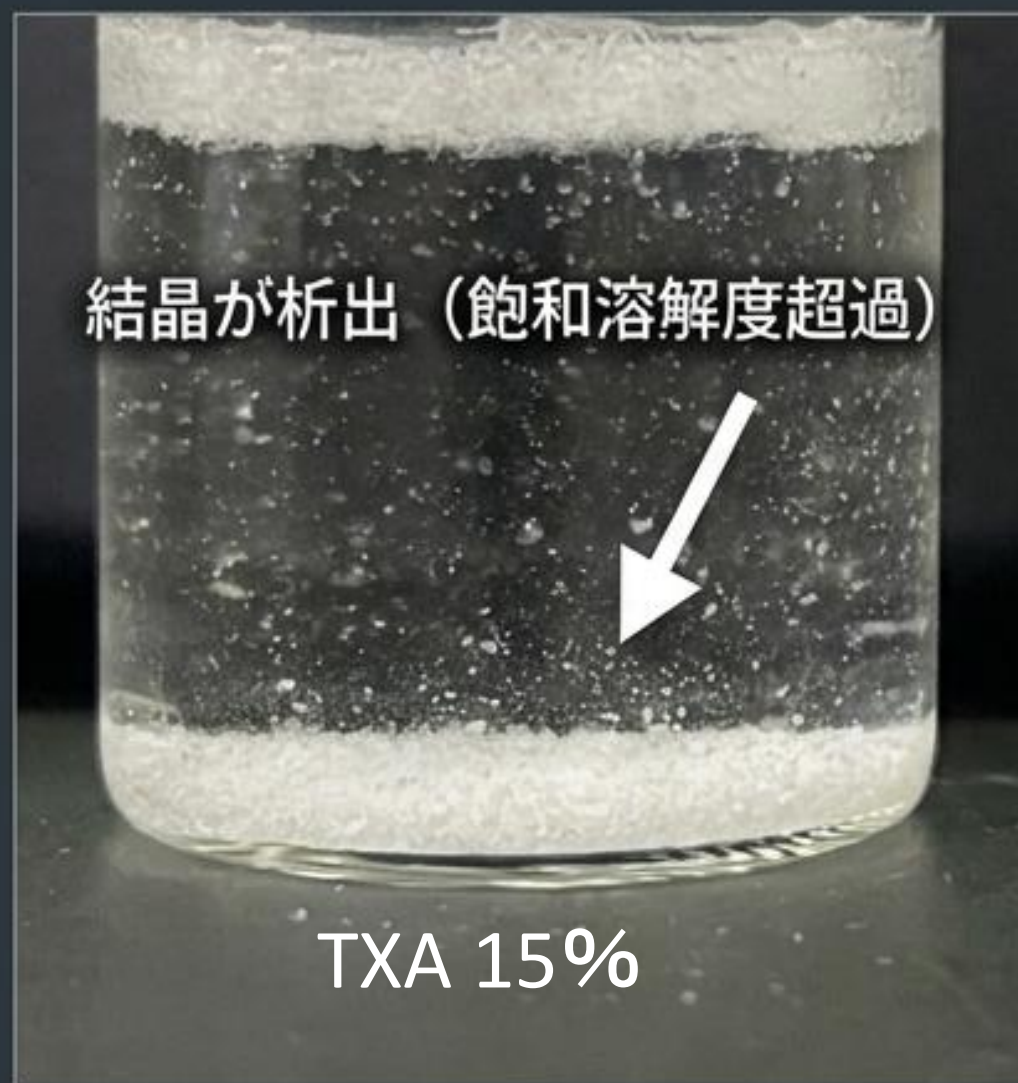
親水性乖離基 ($-\text{COO}^-$)が外側
→水和して水中に露出



疎水性ドメインが内側
→水を避けて集合(疎水コア形成)

水中で自発的に集合し、ミセル(集合体)を形成。疎水コアの形成により、疎水性相互作用が安定化し、高濃度でもTXAを可活化する。

極限濃度における溶解性の獲得



TXAとPCAが共存することで、個別の限界を超越した溶解状態を維持。

限界を超える溶解性と分子集合体（ミセル）形成の証明

PCAの共存によってのみ実現する、結晶化ゼロの物理現象

高濃度TXA 単独



判定：飽和超過・結晶析出
（浸透不可）／起泡なし

PCA 単独



判定：飽和超過・結晶沈殿
／起泡なし

高濃度TXA + PCA配合



判定：完全溶解・結晶化ゼロ
／起泡あり（ミセル形成の証）

個別の限界を超越。高濃度であっても完全に溶解し、かつミセルが形成されることが実証された。

皮膚への最適化：「脂溶性ドメイン」によるステルス浸透

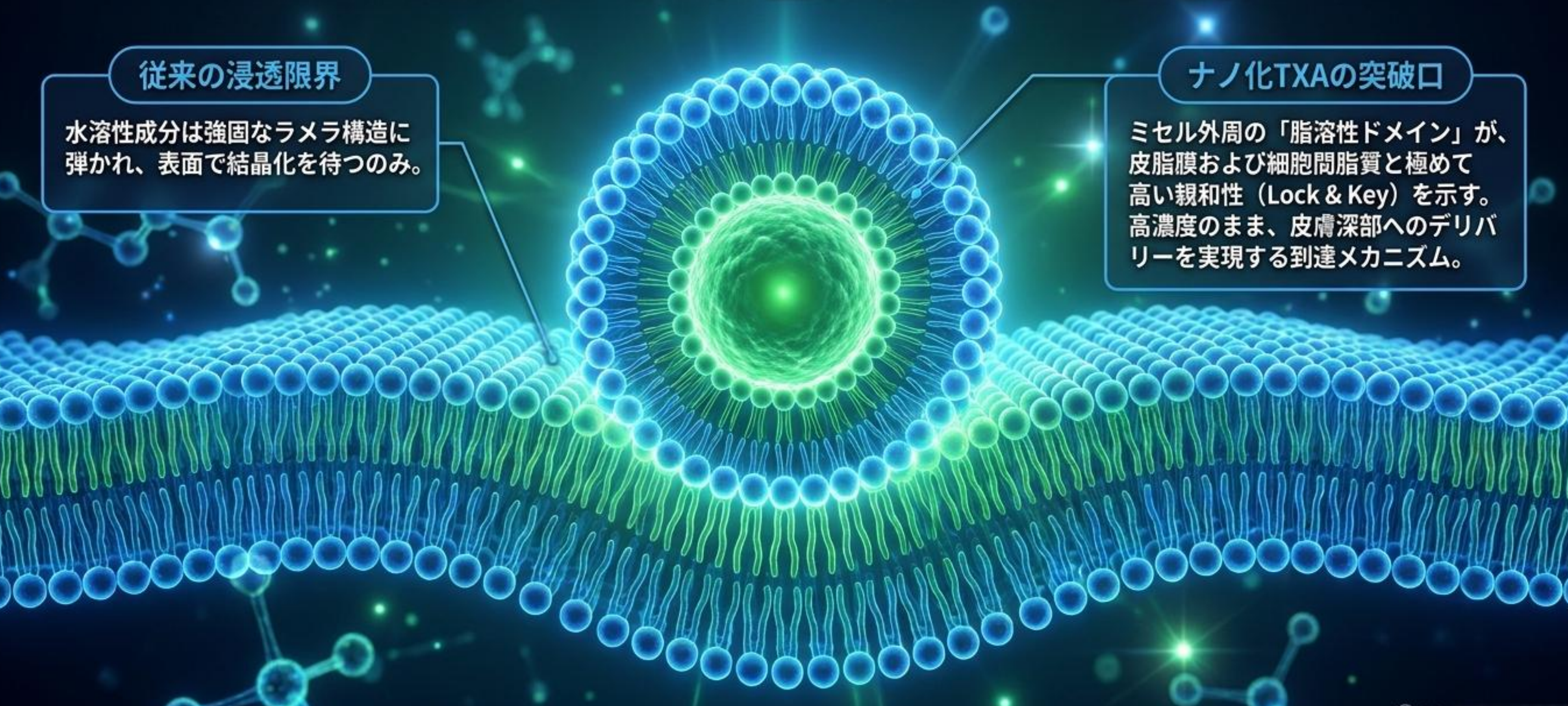
バリアを破壊するのではなく、脂質ネットワークに「溶け込む」

従来の浸透限界

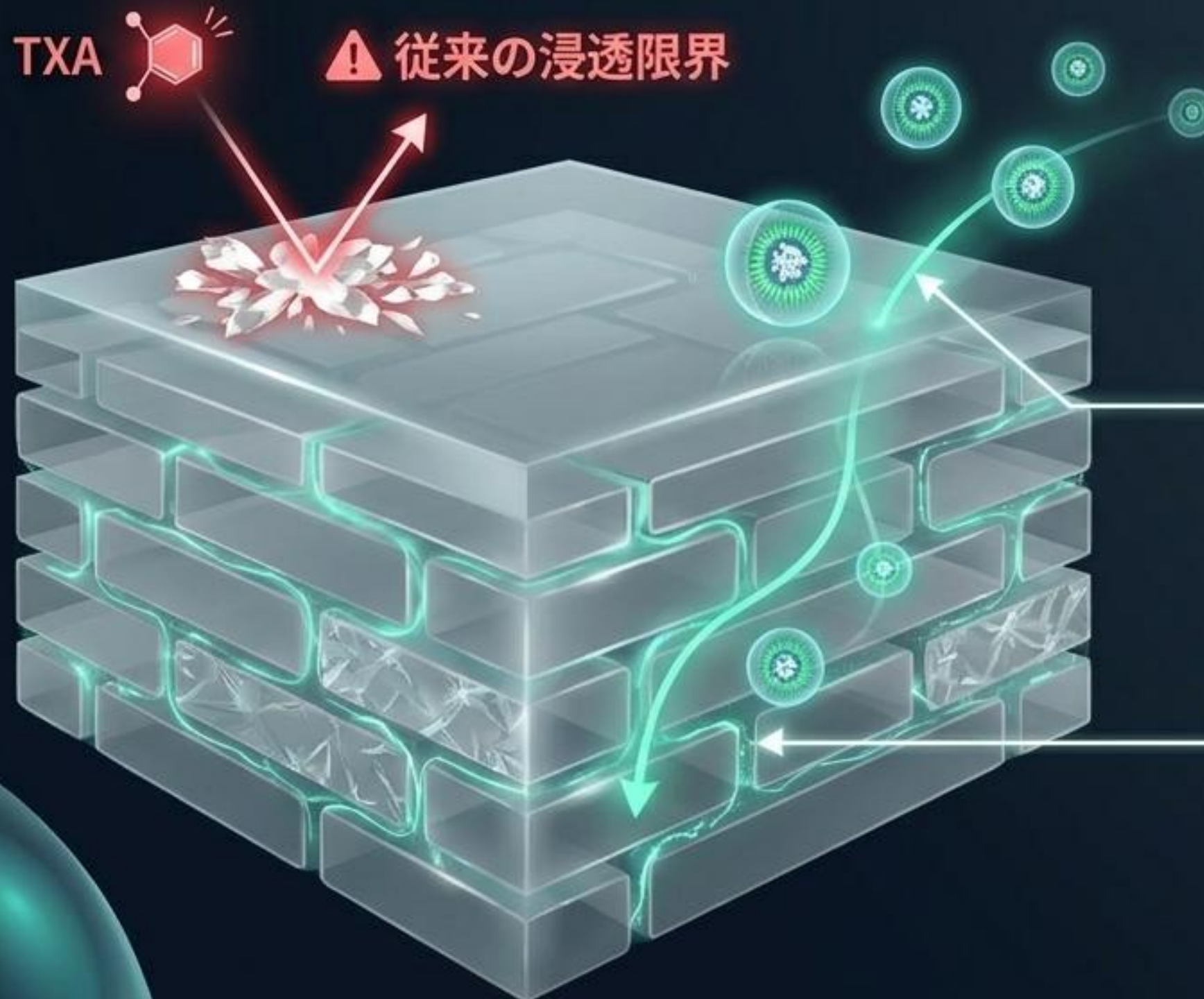
水溶性成分は強固なラメラ構造に弾かれ、表面で結晶化を待つのみ。

ナノ化TXAの突破口

ミセル外周の「脂溶性ドメイン」が、皮脂膜および細胞間脂質と極めて高い親和性（Lock & Key）を示す。高濃度のまま、皮膚深部へのデリバリーを実現する到達メカニズム。



浸透の優位性：角質細胞間脂質との「親和」



従来の浸透限界

水溶性成分は、強固なラメラ構造(角質細胞間脂質)に弾かれ、表面で結晶化を待つのみ

ナノ化TXAの突破口

ミセル外周の「脂溶性ドメイン」が、皮脂膜および細胞間脂質と極めて高い親和性(Lock&Key)を示す

到達メカニズム

バリアを「破壊」するのではなく、脂質ネットワークに「溶け込む」ことで、高濃度のまま皮膚深部へのデリバリーを実現する

Agenda

1. TXAの臨床的期待と「浸透」の壁

2. PCAによる極限濃度の溶解とナノミセル化のメカニズム

3. 他社品を凌駕する圧倒的な浸透スピード（実証データ）

4. 次演題（臨床報告）へのブリッジ

実験プロトコルと浸透性の判定基準

Step 1



蛍光色素（フルオレセイン0.002%）
を各製剤に配合

Step 2



右内腕部に10 μ L塗布し、
チップで円形に塗り広げる

Step 3



塗布3分後に紫外線暴露
（ブラックライト照射）

浸透性の判定基準

Diagram A



未浸透

蛍光色素が表面に滞留。

Diagram B



浸透完了

蛍光色素が観察されない＝皮膚深部へ移行。

塗布3分後の皮膚表面状態の比較：ナノ化有無による浸透性の違い

通常照明



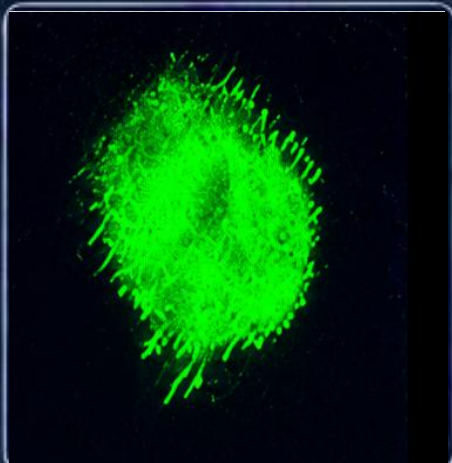
ブラックライト

TXA単体

TXA 5%



通常照明



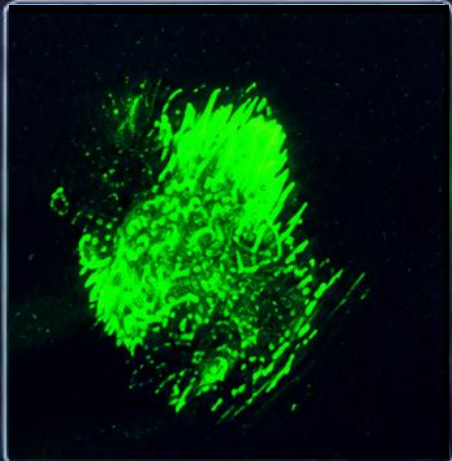
ブラックライト

TXAの結晶が皮膚の上に残り、浸透していない

TXA 15%



通常照明



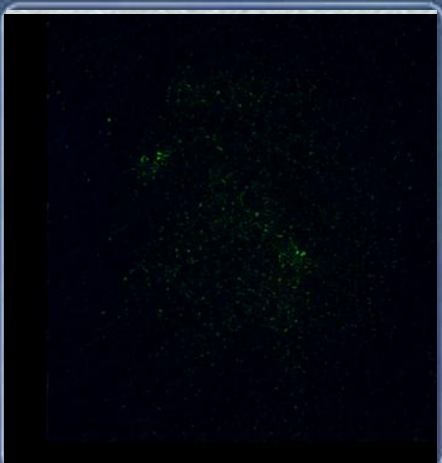
ブラックライト

高濃度のため、さらに顕著な結晶化と表面滞留が発生

TXA+PCA配合



通常照明

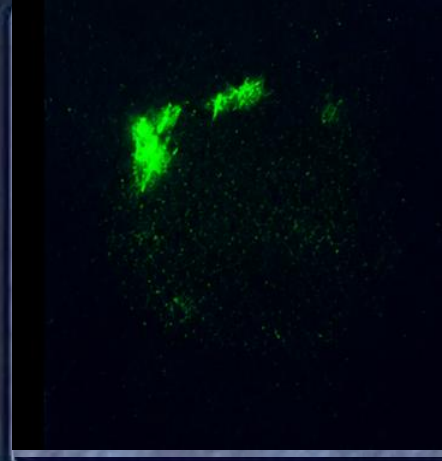


ブラックライト

結晶化を防ぎ、明らかに皮膚内に浸透している



通常照明

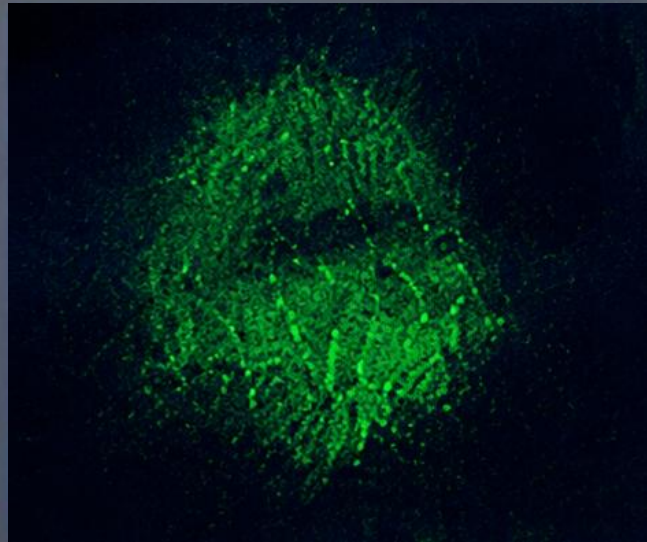


ブラックライト

高濃度でも結晶化は発生せず、PCAの作用で皮膚内に短時間で浸透

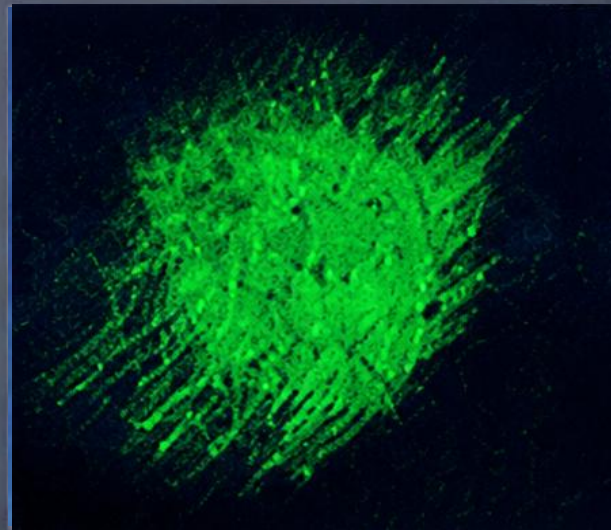
既存製剤との浸透力比較（塗布3分後）

他社品 2%
(医薬部外品)



蛍光残存（表面滞留）

他社品 5%
(医療機関専売)



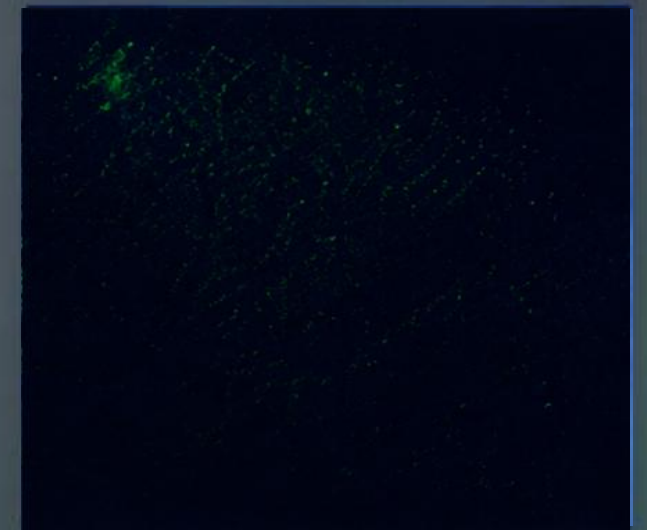
蛍光残存（表面滞留）

弊社 ナノ化TXA 5%
(研究用試薬)



蛍光消失（ほぼ浸透）

弊社 ナノ化TXA 15%
(研究用試薬)



蛍光消失（ほぼ浸透）

既存の医療機関専売品（5%）が皮膚表面に残存する中、ナノミセル化技術は【15%という超高濃度】であっても、他社低濃度品を凌駕する浸透スピード（3分）を実現。

高濃度・高浸透 ナノ化TXAの薬理学的意義

01

限界突破の溶解性

PCA（ピロリドンカルボン酸）との配合により、15%TXAの結晶化を完全に防止。

02

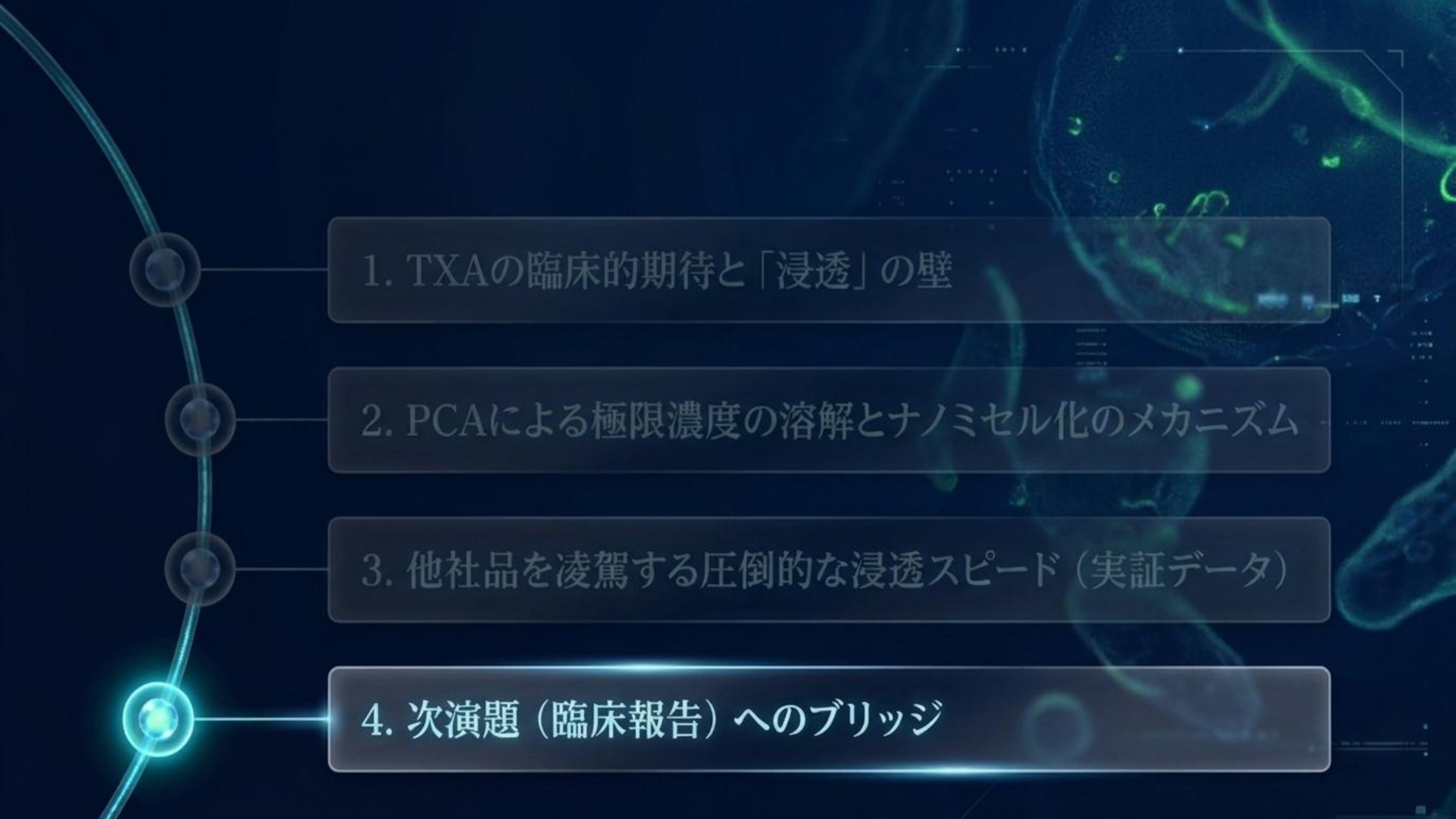
ミセルによるステルス浸透

起泡性によって証明された分子集合体が「脂溶性ドメイン」を形成し、角層バリアを突破。

03

圧倒的なスピード

わずか3分で既存の医療機関専売品（5%）を凌駕する深部浸透を蛍光色素実験で立証。



1. TXAの臨床的期待と「浸透」の壁

2. PCAによる極限濃度の溶解とナノミセル化のメカニズム

3. 他社品を凌駕する圧倒的な浸透スピード（実証データ）

4. 次演題（臨床報告）へのブリッジ

次演題へのブリッジ：浸透の壁を越えた先にある「臨床の真実」



「物理化学的な浸透の壁を突破したナノ化TXAは、実際の患者の皮膚にどのような臨床的恩恵をもたらすのか？」

特に、TXXAの最新知見である
「TEWL(経表皮水分蒸散量)の改善」と
「バリア機能の再構築」において、
その臨床効果は確認されたのでしょうか？

Next Speaker

小林美幸先生による臨床報告へ続きます。