OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	マイクロニードルテクノロジーを基盤とした経皮投与型製剤の開発に関する研究
Author(s)	平石, 恭大
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60083
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【17】

氏名	平石恭大（ひらいしやすひろ）
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第　２５９６９　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	マイクロニードルテクノロジーを基盤とした経皮投与型製剤の開発に関する研究
論文審査委員	（主査） 教授　中川　晋作 （副査） 教授　八木　清仁　　教授　辻川　和丈　　教授　水口　裕之

論文内容の要旨

皮膚は外部からの化学物質や病原体の侵入を防ぎ、生体防御として非常に重要な役割を果たしている。特に、皮膚最外層の角質層が、物理的なバリアとして機能している。この生体本来の機能が経皮投与型製剤を開発するうえで大きな障壁となっており、皮内への薬物送達効率が低いといった課題がある。このような課題を克服し、皮内送達効率向上を目的に様々な研究が行われてきた。例えば、化学的促進法、イオントフォレシス、エレクトロポレーション等の研究がある。しかし残念ながら、US FDAが承認している経皮投与型製剤の数は僅か19であり、全処方薬の数が1000を超えていることを考えると、製品化に至った経皮投与型製剤は非常に少ない。この事実から判断すると、皮内送達効率向上を目的としたこれまでの研究開発は、経皮投与型製剤を開発するうえで充分に寄与していないと考えられる。そこで申請者は、角質層バリアを克服可能な技術として、マイクロニードル(Microneedle; MN) 技術に着目した。そのコンセプトは、マイクロメートルオーダーの針を並べたパッチ型デバイスを用い、皮膚に直径が数μm、深さ数百～千μmの微小な穴をあけ、それを介して皮内に薬物を送達する方法である。この技術を適用することで、大きな障壁となっていた角質層バリアを克服でき、投与が簡便、低侵襲で痛みを伴わないといった経皮投与型製剤の利点を世の中に広く提供できる可能性が

ある。

このような観点から、申請者は、これまでにMN技術を活用した結核ワクチンの新規投与法開発に取り組んできた。結核はAIDS やマラリアと共にWHOが感染症対策として国際協力を推進している三大感染症の一つである。BCGワクチンは世界で唯一の結核予防ワクチンであり、単一の疾患に対して世界で接種数の最も多いワクチンでもある。従来の投与方法である皮内注射と比較して、トレーニングの必要無い簡便な投与、注射針の挿入深さによる副作用の防止、注射針による事故防止、スピーディーな接種、注射針やシリンジ再利用の防止、を可能とするMNを用いた経皮投与方法の提供は、グローバルヘルスケアシステムの向上につながると考えられる。

本研究ではMN技術の適用範囲を、ワクチンの投与方法のみならず皮膚疾患治療に拡げ、レチノイン酸（All-trans retinoic acid; ATRA）装填皮膚内溶解型MN（ATRA MN）を用いた脂漏性角化症の新規治療法開発を推進した。脂漏性角化症は50歳以上での発症率が80-100%と非常に高く、高齢化社会の進む我が国において、研究対象として意義が高いと考えた。治療方法として凍結切除やレーザー切除といった外科治療が一般的であるが、傷跡、色素沈着、再発といった問題がある。さらに、複数回の通院を余儀なくされる。患者のほとんどが高齢者であることを考えると治療の負担が大きい。従って、従来の外科切除に代わる新規治療法の提供は、Quality of lifeの向上につながると考えられる。ATRAは、生体内において主要な活性本体であり、表皮で強力な作用を有する。外用することにより、表皮角化細胞の増殖促進がみられ表皮のターンオーバーが加速される。こういったATRAの作用は、脂漏性角化症の薬物治療法の確立につながると考えた。しかしながら、ATRAは水への溶解度が極めて低く、熱や光に対しても非常に不安定である。これらの物理化学的性質は、外用剤として用いる際に負の要因となる。例えば、日光に曝される部位にATRAを外用すると、光分解が進み、期待される効果を充分に発揮できない可能性がある。また、ATRAの皮膚透過性は低く、皮膚表面に塗布しても表皮・真皮には適用量の数%程度しかデリバリーできない。これを補うために塗布量や回数を増やすといったことは、ATRAに起因する全身性の副作用や炎症を引き起こす可能性がある。そこで、MN技術を用い、必要最低限のATRAをケラチノサイトに直接デリバリーすることで、表皮のターンオーバーが加速され脂漏性角化部位が皮膚表面から自然に落屑し治癒するといった治療戦略を考えた。

生体適合性が高いと考えられるヒアルロン酸ナトリウムをベース基材としたATRA MNを設計し、その製剤学的評価を行った。ATRA MNを120分間貼付することにより90%以上のデリバリー効率でマウス皮内にATRAを適確にデリバリーできることを明らかとした。さらに安定性試験を行い治療薬として提供可能な安定性を有していることを示した。マウス皮膚にATRA MNを貼付したところ、表皮の肥厚、ケラチノサイト層数の増加、Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor（HB-EGF）およびCellular retinoic acid binding protein II（CRABPII）の発現上昇が検出され、皮内にデリバリーされたATRAの活性を確認した。また、ATRA MNを貼付することにより、表皮のターンオーバーが加速されることを示した。マウスおよびヒトでの安全性評価から、重篤な有害事象は認められず、脂漏性角化症の新規治療法として安全性に問題ないと結論付けた。これらのことから、脂漏性角化症の新規薬物治療法としてATRA MNのコンセプトと安全性を実証した。すなわち、MN技術を用い簡便なATRA皮内デリバリー方法を確立し、脂漏性角化症の新規治療法確立に寄与する成果と考える。

以上、本博士論文では、MN技術を用い脂漏性角化症に対する新規薬物治療法の開発を行った。MNの適用領域をワクチン投与のみならず、皮膚疾患に対する薬物治療に展開した。今後、ワクチン投与や皮膚疾患に留まらず新たな疾患領域に展開していくことで、世界の医療システムの向上に貢献できることを期待する。

論文審査の結果の要旨

皮膚は外部からの化学物質や病原体の侵入を防ぎ、生体防御として非常に重要な役割を果たしている。特に、皮膚最外層の角質層が、物理的なバリアとして機能している。この生体本来の機能が経皮投与型製剤を開発するうえで大きな障壁となっており、皮内への薬物送達効率が低いといった課題がある。本論文では、角質層バリアを克服可能な技術として、マイクロニードル（Microneedle; MN）技術に着目した。そのコンセプトは、マイクロメートルオーダーの針を並べたパッチ型デバイスを用い、皮膚に直径が数μm、深さ数百～千μmの微小な穴をあけ、それを介して皮内に薬物を送達する方法である。本論文では皮膚内溶解型MN技術を活用し、レチノイン酸（ATRA）封入MNによる脂漏性角化症に対する新規薬物治療の開発に取り組んだものであり、以下の結果を得ている。

① MNテクノロジーを適用し、生体適合性が高いと考えられるヒアルロン酸ナトリウムをベース基材としたATRA封入MNの製剤学的評価を行った。その結果、ATRA封入MNは、ATRAを適確にマウスのケラチノサイトにデリバリー可能であった。さらに、本MN製剤は脂漏性角化症の治療薬として提供可能な安定性を有していることが示された。

② 皮膚へのATRA封入MNの貼付により、表皮の肥厚がマウス皮膚において確認された。HB-EGF mRNAおよびCRABPII mRNAの発現、HB-EGF蛋白の発現からも皮内にデリバリーされたATRAの活性が示された。さらにATRA封入MNは表皮のターンオーバーを加速した。皮内でのATRA活性を実証したこれらの結果から、ATRAの皮内デリバリーシステムとしてATRA封入MNの有効性が示された。

③ ATRA封入MNについて、マウスおよびヒトでの安全性評価を行った結果、重篤な有害事象は認められず、脂漏性角化症の新規治療法として安全性に問題ないと結論付けた。

以上の結果からMN技術を用いた本研究は、脂漏性角化症に対する新規薬物治療法の開発に大きく寄与するものである。脂漏性角化症は50歳以上での発症率が80-100%と非常に高く、高齢化社会の進む我が国において、研究対象として非常に意義が高い。加えて、MN技術を皮膚疾患の薬物治療に展開した報告例はこれまでに無く、研究として新規性が高い。さらに本MN技術は、皮膚疾患に留まらず新たな疾患領域に展開出来る可能性をも有し、世界の医療システムの向上に貢献できるものであることから、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考える。