The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	感染症予防対策に貢献する新規経皮ワクチン製剤の臨床研究
Author(s)	廣部, 祥子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69675
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　廣部　祥子　）	
論文題名	感染症予防対策に貢献する新規経皮ワクチン製剤の臨床研究

論文内容の要旨

感染症は世界の死亡原因の第一位であり、その唯一根本的な予防法がワクチンである。しかしながら、現行の予防接種の大半を占める注射型ワクチンでは、その施行に医療技術者を必要とし、注射剤の輸送・保管に一貫した低温温度管理（コールドチェーン）が不可欠であるなど、技術的・経済的な制約が実際に予防接種を必要としている開発途上国へのワクチン製剤の浸透を困難にしている。そこで我々は、注射型ワクチン製剤に比べて簡便性・普及性に優れる新規ワクチン手法として、経皮ワクチン「貼るワクチン」の開発を行っている。すでに、抗原を皮膚内へと効率良く送達する二種類のデバイス（ハイドロゲルパッチ、皮膚内溶解型マイクロニードルパッチ）を応用した経皮免疫製剤が動物モデルにおいて有効かつ安全であることを実証してきた。そこで申請者は、これら経皮免疫製剤の実用化を目指し、経皮投与デバイスとしての安全性をヒトにおいて確認するとともに、経皮ワクチン製剤としての安全性および有効性を検証する臨床研究を実施した。

ハイドロゲルパッチは直接皮膚に貼付する製剤であるため、適用皮膚局所に対する刺激性や起炎性が懸念される。そこで、ハイドロゲルパッチ貼付後の適用部位を観察したところ、ハイドロゲルパッチの貼付は皮膚局所に一時的かつ軽微な刺激性を示すものの、重篤な皮膚局所反応は誘発せず、ハイドロゲルパッチ自体のヒトにおける安全性が確認された。次にハイドロゲルパッチに破傷風トキソイド（TT）ならびにジフテリアトキソイド（DT）を含有させた経皮ワクチン製剤のヒトにおける安全性ならびに有効性を検証した。TT/DT含有ゲルパッチ製剤の貼付は約1/3の被験者に軽度の紅斑を誘発したが、いずれも数日後には元の皮膚状態に回復した。また全ての被験者において血液検査値に明らかな変化を認めず、貼付60日後にはTT/DT特異的抗体価の上昇が確認された。以上、ハイドロゲルパッチを用いたワクチン製剤は、ヒトにおいても重篤な副反応を示すことなく抗原特異的な免疫応答を誘導できることを明らかにした。

ハイドロゲルパッチは水溶性抗原の角質層への分配ならびにそれに続く単純拡散を促進することによって抗原の皮膚内への送達効率を増加させるために、水に不溶性の分子あるいは懸濁された粒子状物質への適用は困難である。しかし、実用化されているワクチン抗原の多くは、無毒・弱毒化した病原体そのものや病原体のコンポーネントの凝集体といった粒子状の形態をとる。したがって、経皮ワクチン製剤の適用拡大のためには、新たな経皮ワクチンデバイスが必要とされる。

本観点から、ヒアルロン酸を主成分とした針部を有する皮膚内溶解型マイクロニードルパッチ（MH）を応用した経皮ワクチン製剤を考案、開発した。MHの針部がヒト皮膚への穿刺能を有するかを検討するために、実際にボランティアにご協力いただき、針長が800 μmのMH800のヒト皮膚への貼付を実施した。MH貼付後直ちに剥離し、共焦点レーザー生体顕微鏡により貼付部位を観察すると、皮膚表面に穿刺孔が鮮明に観察された。それらの穿刺孔を断面画像で見ると、深さ100 μm以上にまで針部が到達していることが確認された。ヒト皮膚では角質層が10～20 μm、生きた表皮が約200 μmの厚さであることから、MHの針部はヒト皮膚においても装填された抗原を生きた表皮に送達可能であることが示唆された。健康成人を対象に抗原が装填されていないMHを貼付し、局所刺激性ならびに血液検査によりヒトにおける安全性評価を行った。MH貼付後の皮膚局所を観察すると半数以上の被験者において貼付部位にわずかな紅斑を認めたが、多くの被験者において一週間以内にこれらの反応は消失した。MHの貼付は一過性の弱い皮膚刺激を伴うのみであり、重篤な局所反応を惹起しないことが判明した。さらに、MH貼付前後でいずれの被験者の血液検査値にも明らかな差異は無く、顕著な全身性の副作用は認められなかった。

MHのデバイスとしてのヒト皮膚における安全性が示されたことから、MHを用いた経皮ワクチン製剤の臨床研究へと移行した。インフルエンザ経皮ワクチン製剤（flu-MH）を被験者の上腕外側皮膚に3週間隔で2回貼付した。対照群として、臨床使用されているビケンHAを上腕外側皮膚に皮下注射した。プライマリーエンドポイントとして、インフルエンザ経皮ワクチン製剤のヒトに対する副反応誘発の可能性を評価するために、貼付部位の皮膚局所反応について検討した。経皮ワクチン群の被験者全員においてパッチ製剤貼付部位に紅斑を認めたが、時間経過とともに回復する傾

向にあった。一方、皮下注射群では、1回目のワクチン投与から2日後に紅斑が認められた被験者数は5人と少なかったが、21日後においても約半数の被験者では注射針の穿刺痕が判別できた。両群での紅斑出現頻度の差異については、皮下注射群における皮下組織に投与したHA抗原に対する生体反応（炎症）が外面的に判別しづらいのに対して、経皮ワクチンによって皮膚表層に送達されたHA抗原に対する炎症は容易に識別されたことに起因すると考えられた。また、flu-MHの適用が全身性副反応を誘発する可能性について血液検査値を指標に検証したところ、経皮ワクチン群および皮下注射群ともにいずれの検査値についてもワクチン投与に起因する明らかな変化はなかった。以上のことから、flu-MHは貼付部位の皮膚局所に対して刺激性や起炎性を示すものの、それらはワクチン接種において容認される範囲の生体反応であり、ヒトへの適用を妨げる局所性および全身性の重篤な副反応は認められなかった。

次に、セカンダリーエンドポイントである本製剤のヒトでの有効性を評価した。経時的に被験者から採取した血清中のHI価を測定し、幾何平均値（geometric titer; GMT）を求めた。両群ともに、A/California/7/2009（H1N1）株由来HA抗原に対するHI価の上昇が最も顕著であり、B/Brisbane/60/2008株由来HA抗原に対するHI価は上昇しにくい傾向が認められた。インフルエンザワクチンの有効性評価における国際基準である欧州医薬品庁（EMA）基準での判定において、1回目のワクチン投与後に経皮ワクチン群のA型株に対する有効性は皮下注射群に匹敵し、B型株に対するワクチン効果については経皮ワクチン群の方が皮下注射群よりも高いことが判明した。これらの結果から、flu-MHはヒトにおいて従来の注射型インフルエンザワクチンと同等、あるいはそれ以上のワクチン効果が得られることが明らかとなった。

以上、本研究成果は、簡便性・安全性・有効性を兼ね備えた革新的な経皮ワクチンの実用化を目指すにあたり、有益な情報を提供するものであり、全世界における感染症対策に貢献できるものであると確信している。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（廣部　祥子）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	中川　晋作
副 査	教授	藤尾　慈
副 査	教授	辻川　和丈

論文審査の結果の要旨

申請者の研究室では、注射型ワクチン製剤に比べて簡便性・普及性に優れる新規ワクチン手法として、経皮ワクチン「貼るワクチン」の開発を行っている。すでに、抗原を皮膚内へと効率良く送達する二種類のデバイス（ハイドロゲルパッチ、皮膚内溶解型マイクロニードルパッチ）を応用した経皮免疫製剤が動物モデルにおいて有効かつ安全であることを実証してきた。そこで本研究は、これら経皮免疫製剤の実用化を目指し、経皮投与デバイスとしての安全性をヒトにおいて確認するとともに、経皮ワクチン製剤としての安全性および有効性を検証する臨床研究を実施し、以下の結論を得た。

1．　ハイドロゲルパッチがヒトに安全に適用できる経皮ワクチンデバイスであることを示した。
2．　破傷風/ジフテリア混合トキソイド含有ハイドロゲルパッチがヒトにおいて安全かつ有効な経皮ワクチン製剤となることを確認した。
3．　ハイドロゲルパッチの貼付による角質層水和効果、またパッチ構成成分であるグリセリンならびに乳酸オクチルドデシルの角質層への移行を観察し、角質層の抗原透過機構の一端を明らかとした。
4．　皮膚内溶解型マイクロニードルのヒト皮膚における特性を解明するとともに、本デバイスがヒトに安全に適用できることを確認した。
5．　皮膚内溶解型マイクロニードルを用いたインフルエンザ経皮ワクチン製剤が、ヒトにおいて注射投与ワクチンに取って代わる安全かつ有効な新規ワクチン製剤となりうることを実証した。

以上、本研究成果は、簡便性・安全性・有効性を兼ね備えた革新的な経皮ワクチンの実用化を目指すにあたり、有益な情報を提供するものであり、全世界における感染症対策に貢献できる内容であることから博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。