OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	利便性及び汎用性に優れた経皮ワクチンデバイスの開発に資する新規マイクロニードルアレイの設計研究
Author(s)	小野, 彰彦
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/72332
rights	
Note	

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　（　小　野　彰　彦　）	
論文題名	利便性及び汎用性に優れた経皮ワクチンデバイスの開発に資する新規マイクロニードルアレイの設計研究

論文内容の要旨

近年、再興及び新興感染症が世界各国で発生し、感染症の増加が国際的な課題となっている。感染症は世界的流行が危惧されるため、全人類にとって脅威の疾患である。ワクチンが感染症の根本的予防策であるが、ほとんどが注射剤のため、医療従事者による投与及び一貫したコールドチェーンを必要とする。さらに開発途上国では、注射針の針刺し事故、再利用等に起因する注射針を介した二次感染並びに経済的要因による医薬品アクセス問題といった課題を抱えている。したがって、ワクチン製剤の普及促進のため、利便性、汎用性及び普及性を兼ね備えた、注射剤に代わる新規投与剤形の開発が待望されている。

注射剤に代わる新規ワクチン製剤の一つとして、経皮ワクチン製剤が挙げられる。皮膚の角質層下には抗原提示細胞（APC）が豊富に常在し、免疫学的バリアとして機能しているが、経皮ワクチン製剤は皮膚常在性APCを標的とするため、皮膚の免疫機能を最大限利用できる。また、投与法が皮膚への貼付と簡便で、注射針による二次感染も払拭できるため、開発途上国における普及促進効果が期待できる。特に近年、マイクロニードル（MN）を活用した経皮ワクチン製剤の開発が注目されている。MNは、1 mm未満の微小針が複数本配置された経皮投与デバイスであり、皮膚へ貼るだけで角質層に簡便かつ低侵襲的に微小孔を開け、ワクチン抗原を物理的かつ合理的にAPCの常在する皮内へ送達する。MNは溶解型と非溶解型に大別されるが、非溶解型MNはワクチン抗原を微小針先端へ溶着或いはコーティングし、微小針を皮膚へ穿刺してワクチン抗原を皮内へ送達する。しかしながら、従前の非溶解型MNは、微小針の構成材料がシリコン或いは金属であることから、皮膚貼付後に生じ得る折損針が皮膚内に残留し、重篤な副作用を惹起する潜在リスクがある為、未だ実用化に至っていない。一方、溶解型MNは、生体成分或いは生体適合性基剤を構成材料とし、ワクチン抗原を微小針内に装填する。さらに、溶解型MNを皮膚へ穿刺すると皮膚内で微小針が溶解し、ワクチン抗原が皮内へ送達される。したがって溶解型MNは、非溶解型MNで懸念されるような折損残留針が皮膚内で組織障害を惹起するといった安全面の課題を払拭できる。

これまでに我々は、創製した溶解型MNのMicroHyara（MH）が実用化可能となり得る有用な経皮ワクチンデバイスであることを実証してきた。しかしながら、MHの微小針はヒト皮膚内で遅溶性のため、ワクチン抗原を皮内へ確実に送達するために、6時間貼付する必要がある。したがって簡便性の観点から、微小針の皮膚内溶解速度（皮膚内針部溶解時間）を向上し、MNの皮膚貼付時間を短縮する必要がある。また、溶解型MNの微小針は、皮膚穿刺能力に直結する重要パラメーターの針部強度が、装填するワクチン抗原の種類及び含有量に影響されるが、MNの臨床使用においては、微小針がワクチン抗原の種類及び装填量に依存することなく、確実にヒト皮膚へ穿刺される必要がある。本研究では、これらの課題解決を目的に、製剤コンセプトの異なる2種類のMN（速溶型MN及び二段型MN）を設計し、製剤学的特性評価並びに有効性及び安全性を検証することで、MNを用いた経皮ワクチン製剤の早期実用化を目指した。

速溶型MNの設計は、微小針の構成基剤にMHと同じヒアルロン酸（HN）或いはカルボキシメチルセルロース（CMC Na）を選択し、単一基剤にて処方化することにより、微小針の皮膚内速溶化を試みた。作製したMN（CMC-MN及びHN-MN）はラット経皮投与において、いずれも針部溶解時間が5分であった。また両MNとも、皮内注射と比較して皮膚内抗原滞留性を高め、極めて高い抗原特異的抗体産生誘導能を示し、装填した蛍光標識抗原をヒト摘出皮膚内へ確実に送達することを確認した。さらにヒト臨床研究において、両MNは安全かつ確実な皮膚穿刺特性を示し、針部溶解時間がいずれも2時間であった。したがって本速溶型MNは、MHの製剤特性を踏襲しつつ、MHよりもヒト皮膚貼付時間を短縮できることが明らかとなった。ヒト皮膚内針部溶解時間は、実用性を考慮すると30分以内が望ましいが、単一基剤による処方設計が微小針の速溶化に有効であったことから、今後は本プロトタイプ製剤をベースに、糖の配合等、微小針の組成改変を行って、実用に適する速溶化を図る計画である。

微小針特性が、装填するワクチン抗原の物性及び含有量に影響されないMNの開発は、非溶解型MNをベースに、生体適合性材料のポリグリコール酸（PGA）或いはNylon 6を微小針の構成材料に使用し、安全面の課題克服を図った。ま

た、新規デザインとなる二段テーパー型（二段型MN）を採用して、ワクチン抗原の高装填化を試みた。二段型MN（PGA-MN及びNylon-MN）はいずれも、装填した蛍光標識抗原をヒト摘出皮膚内へ確実に送達し、皮内注射よりも皮膚内抗原滞留性を持続した。また臨床研究において、両MNとも微小針がヒト皮膚へ安全かつ確実に穿刺されたことから、設計コンセプトであるヒト安全性の確保が達成された。加えて、針部強度及び皮膚の穿孔形成を示唆する水分蒸散量の結果から、ヒト皮膚穿刺能力はPGA-MNの方がNylon-MNよりも優れていると考えられた。そこで四価季節性インフルエンザHA抗原（四価HA抗原）を装填したPGA-MNをラットへ経皮免疫し、有効性を確認した結果、皮下注射に匹敵或いは上回る抗原特異的抗体産生の誘導が認められた。さらに、臨床製剤として作製した四価HA抗原の高用量装填PGA-MNは、35℃で12ヶ月間保存しても製剤中の総HA価が全く低下しなかったため、ワクチン接種の1シーズン（約半年間）であれば、コールドチェーンフリーで取り扱える可能性が示された。したがってPGA-MNは、利便性及び普及性に優れる有望な経皮ワクチンデバイスであると考えられた。

本研究成果である実用化を指向した溶解型MNの処方設計アプローチ並びに新規非溶解型MNの開発は、利便性及び汎用性に優れる経皮ワクチンデバイスの開発に大きく貢献する知見である。両MNとも、ヒトでの有効性が早期に検証され、一日も早くMNを用いた経皮ワクチン製剤が実用化されることを期待する。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　小野彰彦　）		
	(職)	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授 副 査　教授 副 査　招へい教授	中川晋作 藤尾　慈 岡田文裕

論文審査の結果の要旨

注射剤に代わる新規ワクチン製剤の一つとして、マイクロニードル（MN）を活用した経皮ワクチン製剤が注目されている。MNは溶解型と非溶解型に大別されるが、非溶解型MNはワクチン抗原を微小針先端へ溶着或いはコーティングし、微小針を皮膚へ穿刺してワクチン抗原を皮内へ送達する。しかしながら、従前の非溶解型MNは、微小針の構成材料がシリコン或いは金属であることから、皮膚貼付後に生じ得る折損針が皮膚内に残留し、重篤な副作用を惹起する潜在リスクがある為、未だ実用化に至っていない。一方、溶解型MNは、生体成分或いは生体適合性基剤を構成材料とし、ワクチン抗原を微小針内に装填する。これまでに溶解型MNのMicroHyara（MH）が実用化可能となり得る有用な経皮ワクチンデバイスであることが実証されているが、MHの微小針はヒト皮膚内で遅溶性のため、ワクチン抗原を皮内へ確実に送達するために、6時間貼付する必要がある。したがって簡便性の観点から、微小針の皮膚内溶解速度（皮膚内針部溶解時間）を向上し、MNの皮膚貼付時間を短縮する必要がある。本論文では、これらの課題解決を目的に、製剤コンセプトの異なる2種類のMN（速溶型MN及び二段型MN）を設計し、製剤学的特性評価並びに有効性及び安全性に関し以下の結果を得ている。

(1)速溶型MN

•ヒアルロン酸（HN）或いはカルボキシメチルセルロース（CMC)を用い、単一基剤で処方化した速溶型MNのラット皮膚内針部溶解時間は、CMC-MN、HN-MNとも5分であった。

•CMC-MN、HN-MNとも、in vivo経皮免疫実験において皮下注射よりも抗原特異的抗体産生応答の誘導を増強し、皮内注射よりも皮膚内抗原滞留性を持続し、装填した蛍光標識抗原をヒト摘出皮膚内へ確実に送達した。

•CMC-MN及びHN-MNの微小針は、ヒト皮膚へ安全かつ確実に穿刺可能であった。

(2)二段型MN

•ポリグリコール酸（PGA)或いはNylon 6を構成基剤に用いて作製したPGA-MN及びNylon-MNの微小針は、ヒト皮膚へ安全かつ確実に穿刺可能であった。

•PGA-MN及びNylon-MNは、装填した蛍光標識抗原をヒト摘出皮膚内へ確実に送達し、皮内注射よりも皮膚内抗原滞留性を高めることができた。また、PGA-MNは、in vivo経皮免疫実験において注射免疫群に匹敵する或いは上回る抗原特異的抗体産生を誘導した。

•針部強度及び臨床研究におけるTEWLの測定結果から、PGA-MNの方がNylon-MNよりも、ヒト皮膚穿刺能力が優れると考えられた。

•四価季節性インフルエンザHA抗原を高用量装填したPGA-MN（高用量装填flu-PGA-MN）は35°Cで12ヶ月間保存しても、製剤中の総HA価が全く低下することなく安定に維持されていた。したがって、高用量装填PGA-MNは、コールドチェーンフリーの適用可能性が示唆された。

以上、速溶型MNと二段型MNで得られた成果は、利便性及び汎用性に優れる経皮ワクチンデバイスの開発に大きく貢献する知見であることから、博士（薬科学）の学位論文に値するものである。