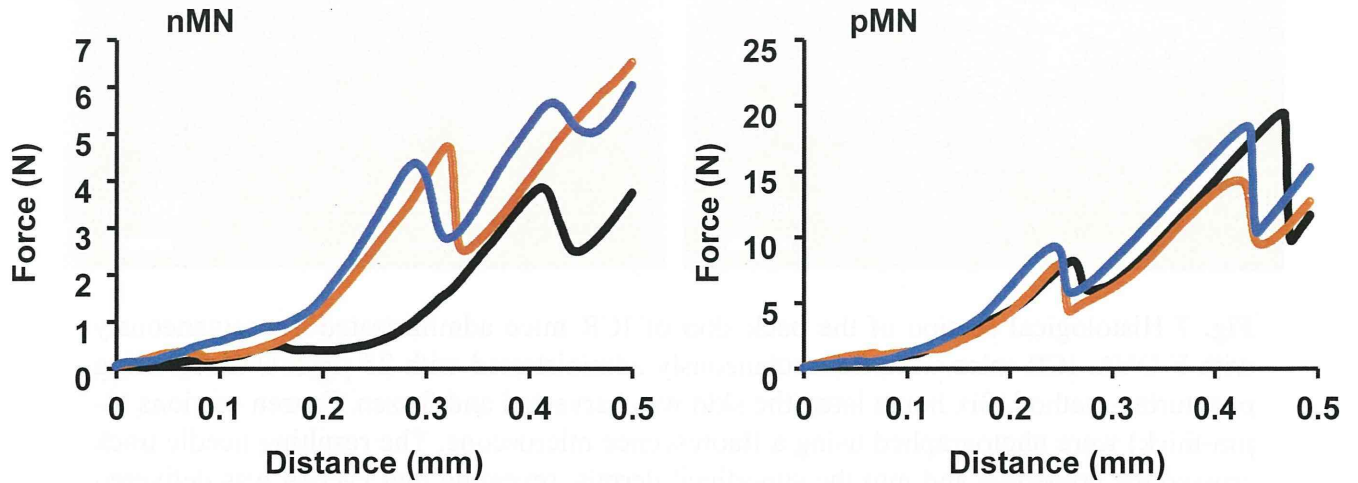


**Fig. 5** MN formulation and applicator for clinical study. A; MN cassette, B; applicator for MN application, C and D; set image of MN and applicator.

**Table 2** Scoring of patch test according to ICDRG

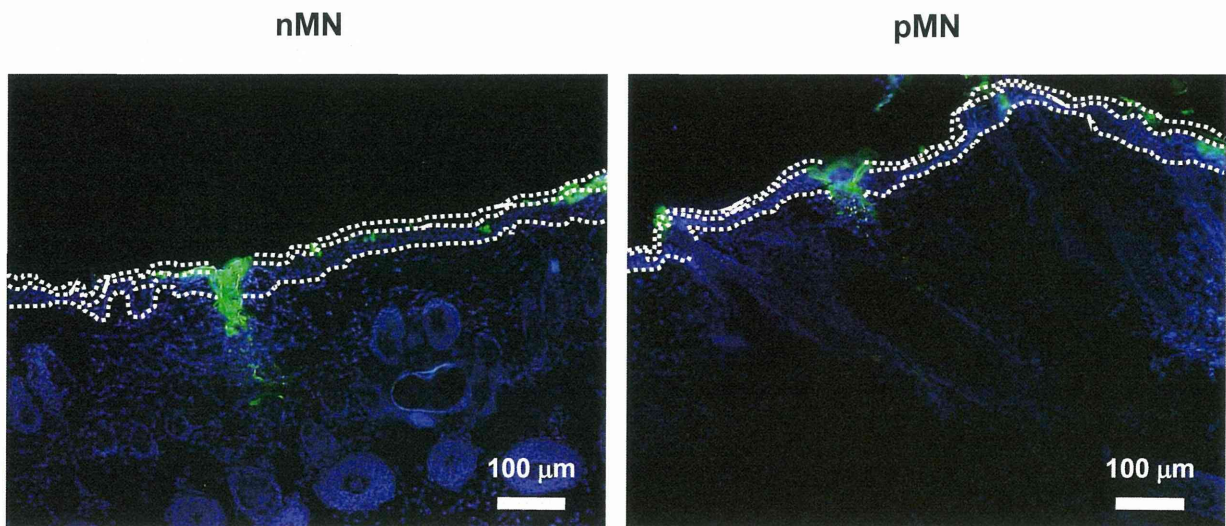
Score	Reactions
-	Negative reaction
+?	Doubtful reaction; faint erythema only
+	Weak (non-vesicular) positive reaction; erythema, infiltration and possibly papules
++	Strong (vesicular) positive reaction; erythema, infiltration, papules, vesicles
+++	Extreme positive reaction; bullous reaction
IR	Irritant reaction



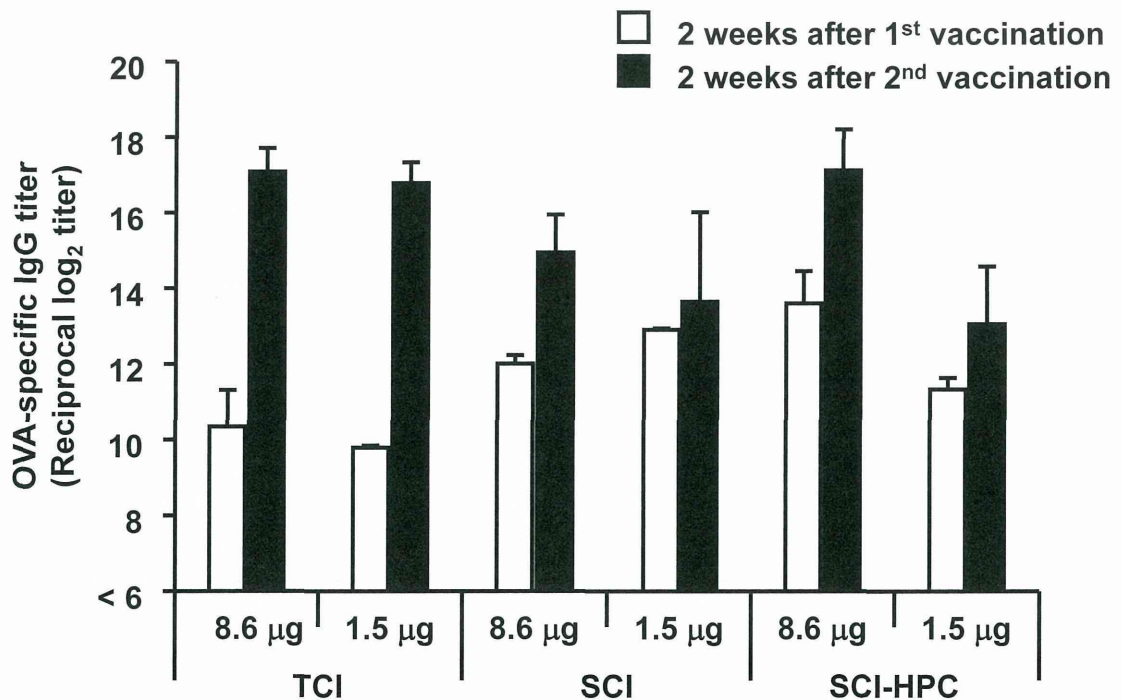
**Fig. 6** Mechanical failure force analysis of nMN and pMN. Force was measured as a function of the displacement of the stainless steel cylinder pressed against the MNs. Under an axial load, needle failure was identified by a sudden drop in force.

**Table 3** Failure force of nMN and pMN

	nMN	pMN
<b>Force (N/needle)</b>	0.029	0.063
	0.034	0.070
	0.037	0.061
<b>Average</b>	0.033	0.065
<b>S.D.</b>	0.004	0.005
<b>%CV</b>	12.1	7.3



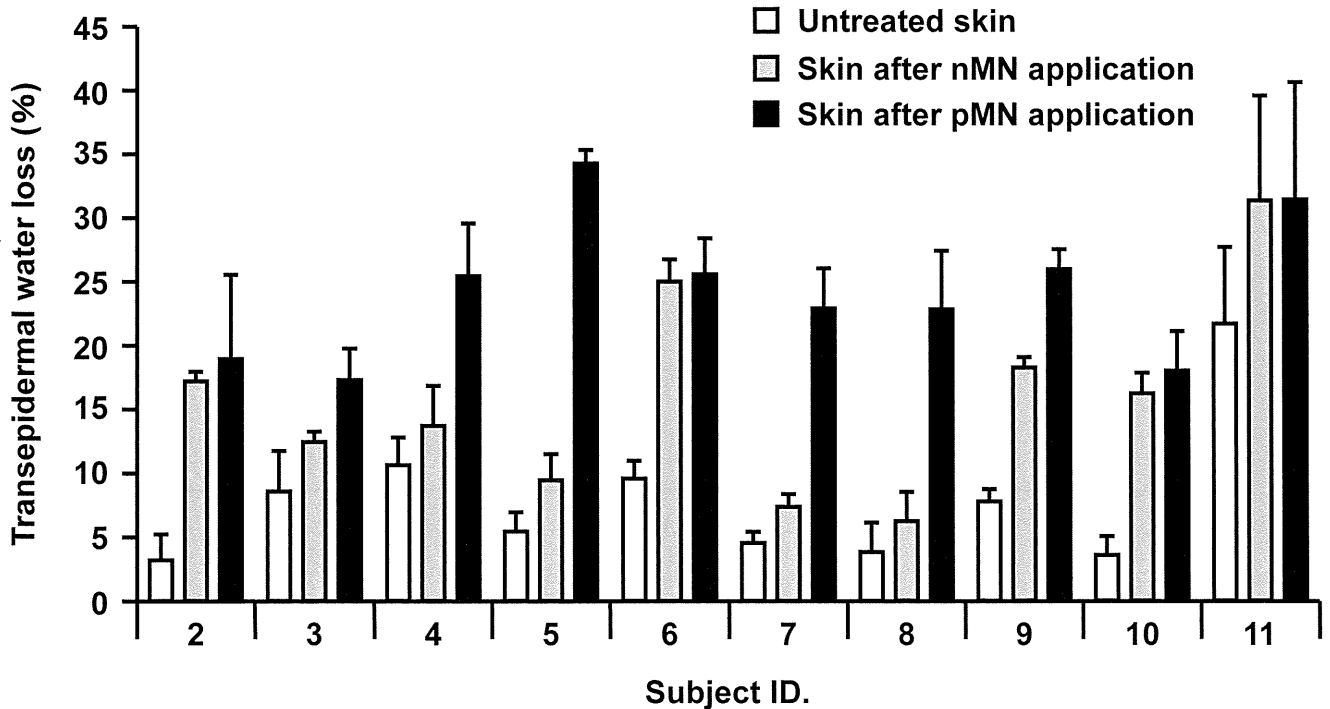
**Fig. 7** Histological section of the back skin of ICR mice administrated transcutaneously with F-OVA. ICR mice were transcutaneously administrated with 25  $\mu\text{g}$  F-OVA by using puncturing method. Six hours later, the skin was harvested and frozen. Frozen sections (8- $\mu\text{m}$ -thick) were photographed using a fluorescence microscope. The resulting needle track crossed the epidermis and into the superficial dermis, revealing that F-OVA was delivered (green spot) to both these layers. The nucleus was counterstained using DAPI (blue). The white dotted lines indicate the surfaces of the stratum corneum, epidermis, and superficial dermis, respectively, from top to bottom.



**Fig. 8** OVA-specific antibody titers in mice immunized transcutaneously with OVA-coated nMN. OVA-coated nMNs were applied to back skin of C57BL/6 mice twice at 2-week interval (TCI). As a control, OVA/PBS solution (SCI) or OVA/HPC solution (SCI-HPC) were administrated subcutaneously at the same schedule. Sera collected from these mice were assayed for the IgG titer specific against OVA by ELISA. Data are expressed as mean  $\pm$  SD of results from 3 mice.

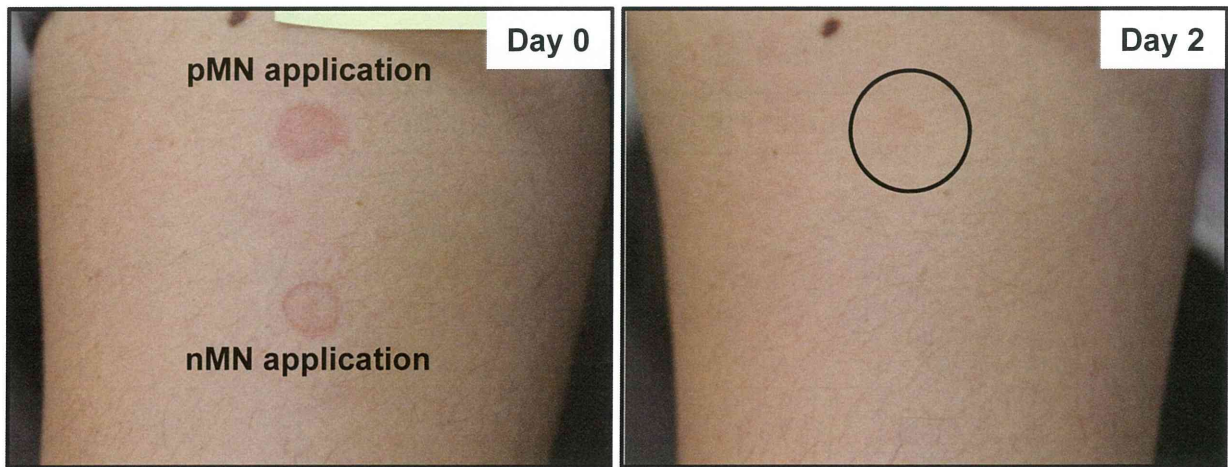
**Table 4** Pain scale in MN application

Subject ID	VAS score
2	2
3	16
4	7
5	0
6	13
7	0
8	36
9	25
10	10
11	0
Average	10.9



**Fig. 9** TEWL after MN application. MNs were applied to the skin of the left lateral upper arm of 10 healthy volunteers for 30 min. After MN-removal, TEWL of the application sites was measured. Data are expressed as mean  $\pm$  SD of results from 3 measurements.

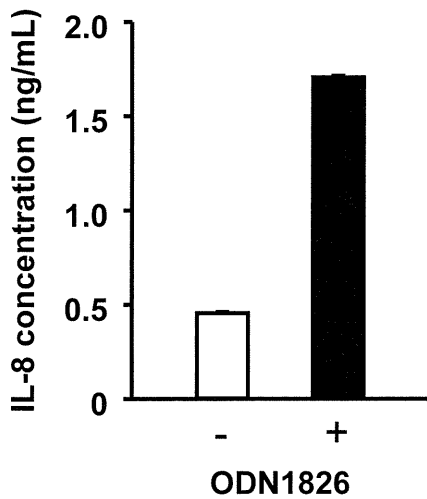




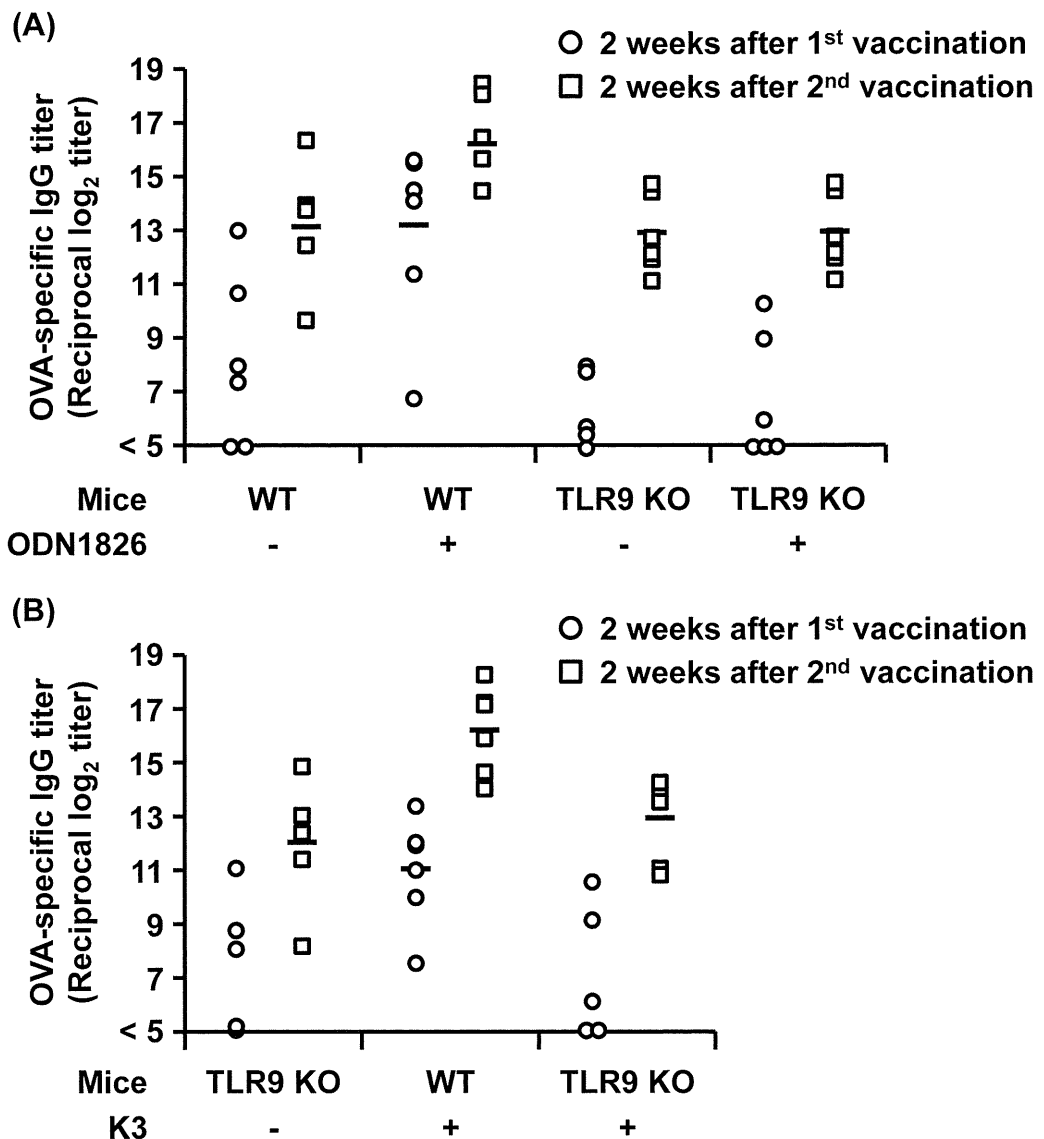
**Fig. 10** Photographs of human skin (ID 5) after MN application.

**Table 5** ICDRG score after application of MN

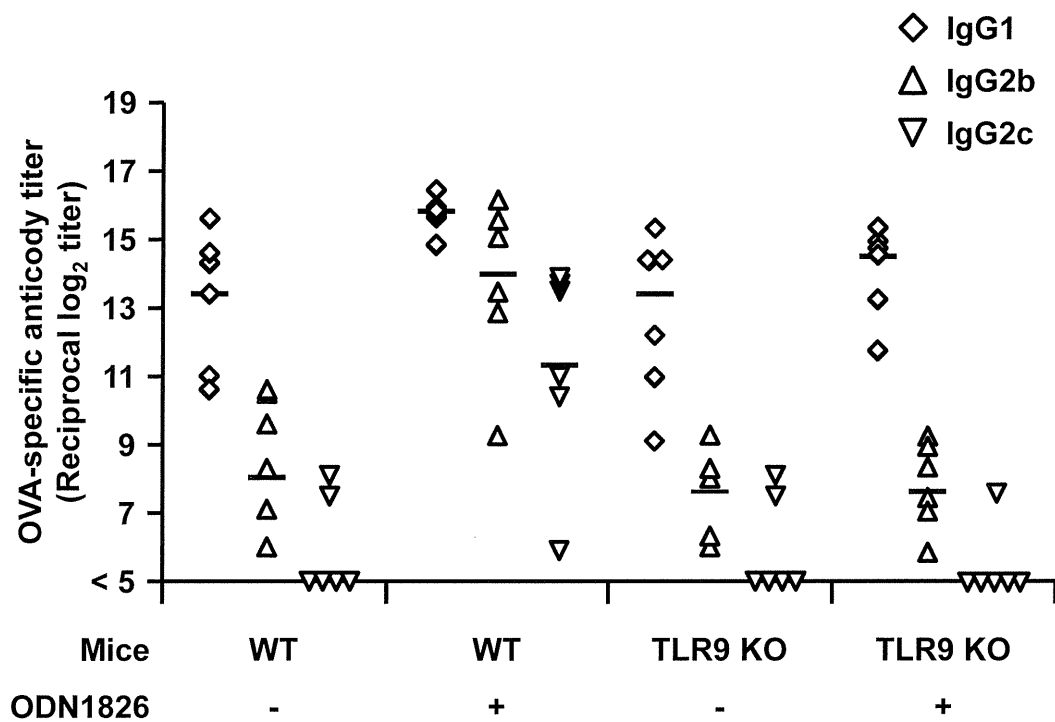
Subject ID	MN	Day 2	Day 7
2	nMN	-	-
	pMN	-	-
3	nMN	-	-
	pMN	-	-
4	nMN	-	-
	pMN	-	-
5	nMN	-	-
	pMN	+?	-
6	nMN	-	-
	pMN	-	-
7	nMN	-	-
	pMN	-	-
8	nMN	-	-
	pMN	-	-
9	nMN	-	-
	pMN	-	-
10	nMN	-	-
	pMN	-	-
11	nMN	+?	-
	pMN	+?	-



**Fig. 11** IL-8 production of KC stimulated with ODN1826. KCs isolated from C57BL/6 mice were cultured at  $5 \times 10^5$  cells/well with (filled column) or without (open column) 10  $\mu\text{g/ml}$  ODN1826. After 24 h, cell free supernatants were collected, and IL-8 production level were measured by ELISA. Results are expressed as the mean  $\pm$  S.E. of triplicate cultures.



**Fig. 12** OVA-specific antibody titers in mice immunized transcutaneously with OVA plus ODN1826 (A) or K3 (B). C57BL/6 mice (WT) or TLR9 KO mice were transcutaneously immunized with 50  $\mu\text{g}$  OVA alone or combined with ODN1826 or K3 by using puncturing method. Two weeks later, mice were immunized again with 50  $\mu\text{g}$  OVA alone by using puncturing method. Sera collected from these mice were assayed for the IgG titer specific against OVA by ELISA. Black bars are expressed as mean of results from 5-6 mice. Circles and squares indicate antibody titer of individuals.



**Fig. 13** OVA-specific IgG subclass analysis in mice immunized transcutaneously with OVA plus ODN1826. C57BL/6 mice (WT) or TLR9 KO mice were transcutaneously immunized with 50  $\mu$ g OVA alone or combined with ODN1826 by using puncturing method. Two weeks later, mice were immunized again with 50  $\mu$ g OVA alone by using puncturing method. Two weeks after second vaccination, OVA-specific IgG subclass (IgG1, IgG2b, IgG2c) titer in sera collected from these mice were determined by ELISA. Black bars are expressed as mean of results from 5-6 mice.

分担研究報告書

生分解性マイクロニードルを応用した画期的「貼るワクチン製剤」の  
開発と実用化に資する研究の総合的推進

研究分担者 小豆澤 宏明  
大阪大学大学院医学系研究科 助教

本分担研究では、マイクロニードル（MN）技術を応用した経皮ワクチン製剤のヒトにおける安全性と有効性を検証する臨床研究を実施することによって、本製剤の治験・製品化研究への移行期間の短縮に焦点を当てる。本年度は、2種類の新素材 MN のヒト皮膚に対する安全性の検証と穿刺特性の解析を目的とする臨床研究を担当した。ナイロン 6 あるいはポリグリコール酸を素材とする MN を貼付した皮膚局所には軽度の紅斑が認められたが、ワクチン接種デバイスとして容認できるレベルの局所反応であり、時間経過に伴って元の皮膚状態に回復することを確認した。また、各 MN を貼付した皮膚においては水分蒸散量の増加が認められたことから、MN のヒト皮膚への穿刺（角質層の突破）が確認された。したがって、これらの新素材 MN はヒトにおいて適用局所に重篤な副反応を誘発しない経皮ワクチン用デバイスとして応用できるものと判断した。

#### A. 研究目的

感染症パンデミックの脅威に対抗する唯一の根本的予防法はワクチンであり、従来の注射型ワクチン製剤と比較して簡便性に優れる経皮吸収型ワクチン製剤（貼るワクチン）は世界的に早期の実用化が待望されている。本観点から研究代表者の岡田らは、抗原を表皮に常在する抗原提示細胞に効率よく送達できる独自のマイクロニードル（MN）技術を開発し、これを応用した新規経皮ワクチン製剤を考案した。

本分担研究では、倫理委員会の審査・承認を経て MN のヒト皮膚への穿刺特性を検証し、経皮ワクチンデバイスとしての基礎情報の集積を図ってきた。また、MN のヒトにおける安全性、さらにはワクチン抗原を装填した MN 製剤のヒトにおける安全性・有効性を検証する臨床研究を実施した。

本年度は、これまでの皮膚内容解型 MN

とは構成素材ならびに抗原装填方式が異なる新素材 MN の開発を推進し、経皮ワクチンデバイスとしての安全性ならびに有用性を臨床研究において検証した。

本研究成果を経皮ワクチン製剤の実用化研究を加速する臨床情報として活用し、将来的に本邦発の経皮ワクチン製剤を上市することができれば、ワクチン市場におけるインパクトと発展性は非常に大きく、安心・安全な社会の実現に大いに貢献するものとなる。

#### B. 研究方法

##### (1) MNの作製

ナイロン6を素材としたMN（nMN）ならびにポリグリコール酸を素材としたMN（pMN）の作製はコスメディ製薬株式会社に依頼した。ナイロン6あるいはポリグリコール酸を射出成形によりマイクロニードル鑄型に押



し込むことでnMNおよびpMNを作製した (Fig. 1)。作製した各MNはアルミラミネートPETパックに密封包装し、実験に供するまで室温で保管した。なお本臨床研究には、物性試験、異物試験、微生物学的検査に適合したMNを使用した。

## (2) MNの貼付

本臨床研究のスケジュールをTable 1に示した。20～60歳代の健康男性10人を被験者として、上腕外側皮膚にnMNとpMNを30分間貼付した。MNの貼付にはカセット型のMNをセットして用いるバネ式アプリーケーターを使用した (Fig. 2)。

## (3) 疼痛評価

MN貼付時の痛みを疼痛VAS (Visual Analogue Scale; 無痛を0、考え得る最大の痛みを100とする) 法により評価した。

## (4) 皮膚水分蒸散量の測定

MN剥離直後に皮膚からの水分蒸散量 (transepidermal water loss; TEWL) を携帯型閉鎖チャンバー方式水分蒸散量測定装置 (VAPO SCAN AS-VT100RS; ASAHI BIOMED) により測定した。

## (5) 皮膚局所反応の評価

MN貼付から2日後および7日後に自覚症状についての問診を行うとともに、MN適用皮膚局所を観察し、International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) の判定基準 (Table 2) に従った皮膚刺激性評価を実施した。また、皮膚局所反応として紫斑の有無も評価した。

### (倫理面への配慮)

本研究課題における臨床研究の実施に当たっては、大阪大学医学部医学倫理委員会および大阪大学医学部附属病院臨床研究倫

理審査委員会の審査・承認を受け、被験者に対するインフォームド・コンセントを書面で行った。臨床研究により取得した被験者の個人情報には厳重に保管・管理し、成果発表においても個人が特定されることのないよう十分に配慮する。

## C. 研究結果

MN貼付時の痛みをVASにより評価したところ、半数以上の被験者が10以下のきわめて低いスコアを申告し、平均値10.9はほとんど痛みを伴わない投与手法であることを示すものと判断された (Table 3)。

またMNを30分間貼付した皮膚のTEWLを測定したところ、いずれの被験者においても無処置の皮膚と比較して値の上昇が認められ、nMNおよびpMNによるヒト皮膚角質層に対する穿孔が示唆された (Fig. 3)。同一被験者での両MNによるTEWL上昇程度を比較すると、nMN適用部位のほうがpMN適用部位よりも低値を示した被験者が多く、nMNは被験者によっては穿刺が浅かったり、穿刺できた微小針の数が少なかったりした可能性が疑われた。

MN貼付における皮膚局所反応を経時的に観察したところ、貼付から2日後において2人の被験者に紅斑が残っていたものの非常に軽微であり (Fig. 4)、7日後には全ての被験者で元の皮膚状態への回復が確認された (Table 4)。したがってnMNとpMNは、ヒト皮膚に対して重篤な局所反応を誘発しない経皮ワクチン用デバイスであることが実証された。

## D. 考察

ワクチン接種対象者の多くが乳幼児・小児であることを考慮すると、接種に痛みを伴わない経皮ワクチン製剤はコンプライアンスの向上にも大きく貢献できる。痛みの程度を客観的に評価することは非常に難し

いとされるが、10名の被験者に新素材 MN 貼付時の痛みを VAS により申告してもらったところ、総じて痛みがほとんどないワクチン接種法であるとの認識が得られた。また、新素材 MN はヒト角質層を突破する穿刺能力を有しており、重篤な皮膚局所反応を誘発しないデバイスであることも実証された。

今後、新素材 MN にワクチン抗原を装填した経皮ワクチン製剤の安全性ならびに有効性を検証する臨床研究を推し進めるとともに、臨床現場で本製剤を使用する際の利便性や簡便性を改善しうるアプリケーションの開発・改良も重要な検討課題であると考えらる。

## E. 結論

- ナイロン 6 あるいはポリグリコール酸を素材とする MN のヒト皮膚に対する穿刺特性を明らかとし、これらのデバイスがヒトに安全に適用できることを実証した。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### G.1. 論文発表

- 1) Sachiko Hirobe, Hiroaki Azukizawa, Kazuhiko Matsuo, You Zhai, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Hiroshi Suzuki, Ichiro Katayama, Naoki Okada, and Shinsaku Nakagawa: Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device: *Pharm. Res.* 30(10): 2664-2674 (2013)

### G.2. 学会発表

- 1) Sachiko Hirobe, Hiroaki Azukizawa, Kazuhiko Matsuo, Ying-Shu Quan, Fumio

Kamiyama, Ichiro Katayama, Naoki Okada, and Shinsaku Nakagawa: Development and clinical study of a dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device: *The Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2013 (AFPS 2013)*, Jeju, Republic of Korea, November 20-22, 2013

- 2) 廣部祥子, 小豆澤宏明, 花房崇明, 松尾一彦, 権 英淑, 神山文男, 片山一朗, 岡田直貴, 中川晋作: 臨床研究におけるインフルエンザ経皮ワクチン製剤の免疫誘導特性に関する解析: *日本薬剤学会第 28 年会*, 愛知県 (名古屋市), 2013 年 5 月 23-25 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### H.1. 特許取得

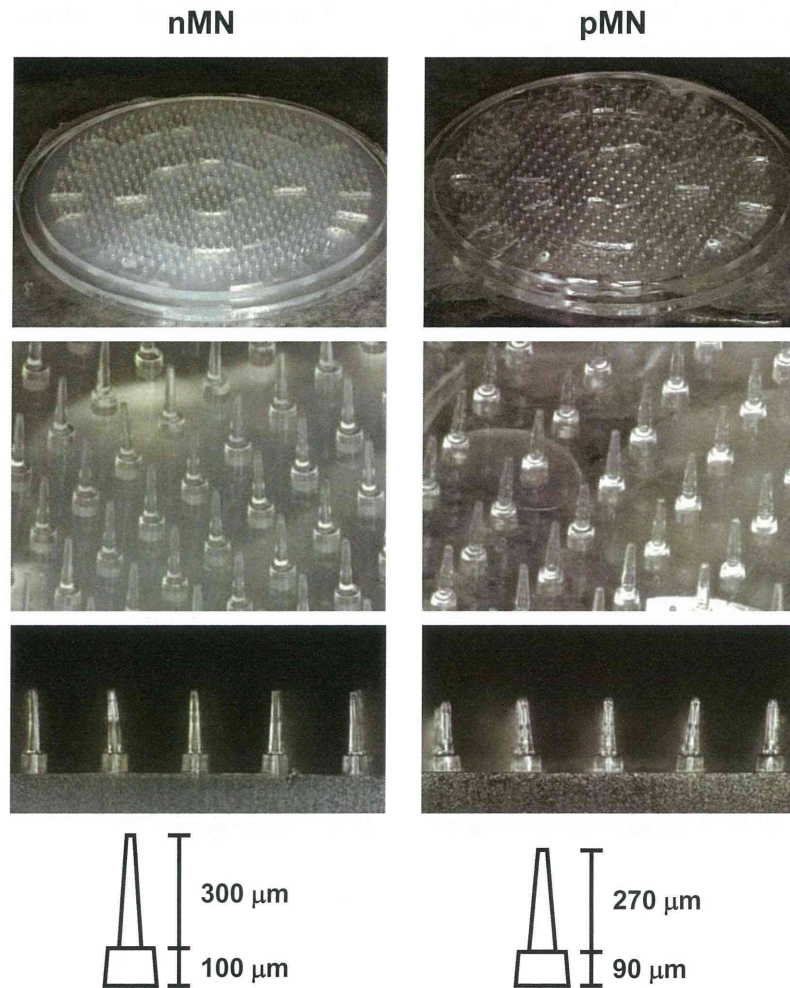
該当事項なし

### H.2. 実用新案登録

該当事項なし

### H.3. その他

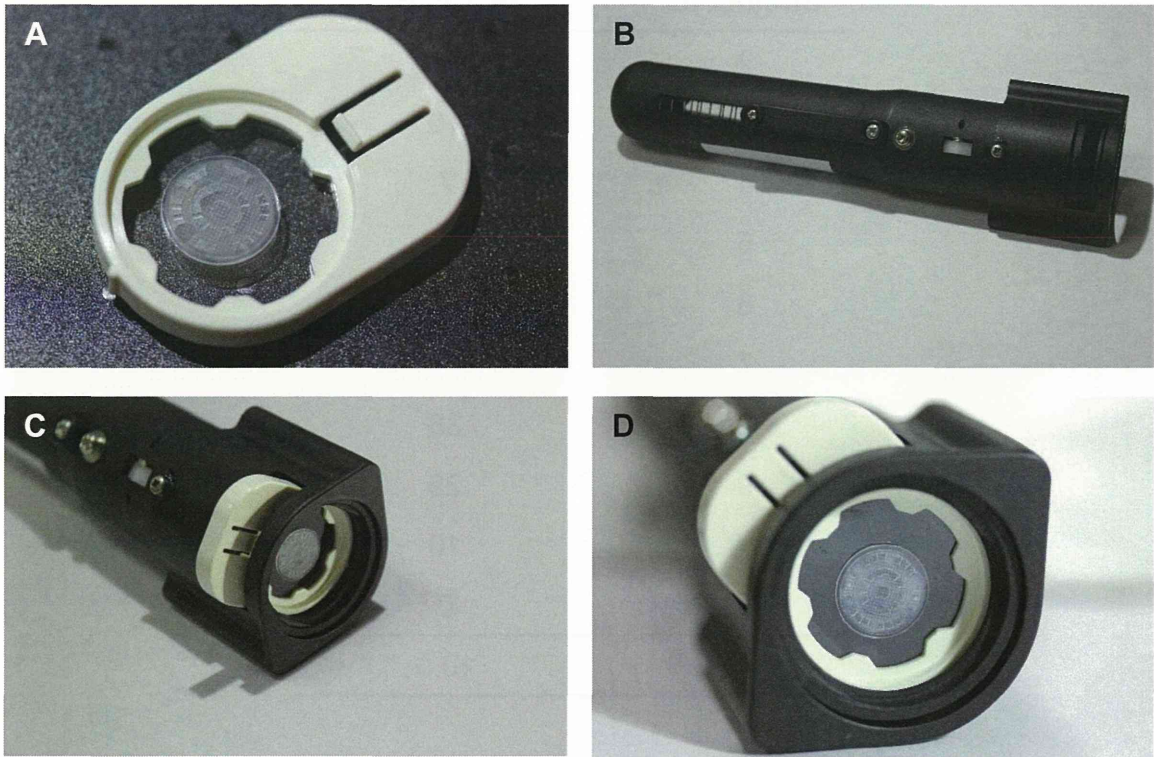
該当事項なし



**Fig. 1** Dimension of solid microneedle array (nMN and pMN).

**Table 1** Procedure of clinical study using nMN and pMN

	Time after experimental beginning			
	0	30 min	2 d	7 d
nMN and pMN	Application	Removal		
Pain scale (VAS)	●			
TEWL measurement		●		
ICDRG scoring			●	
Purpura evaluation				●



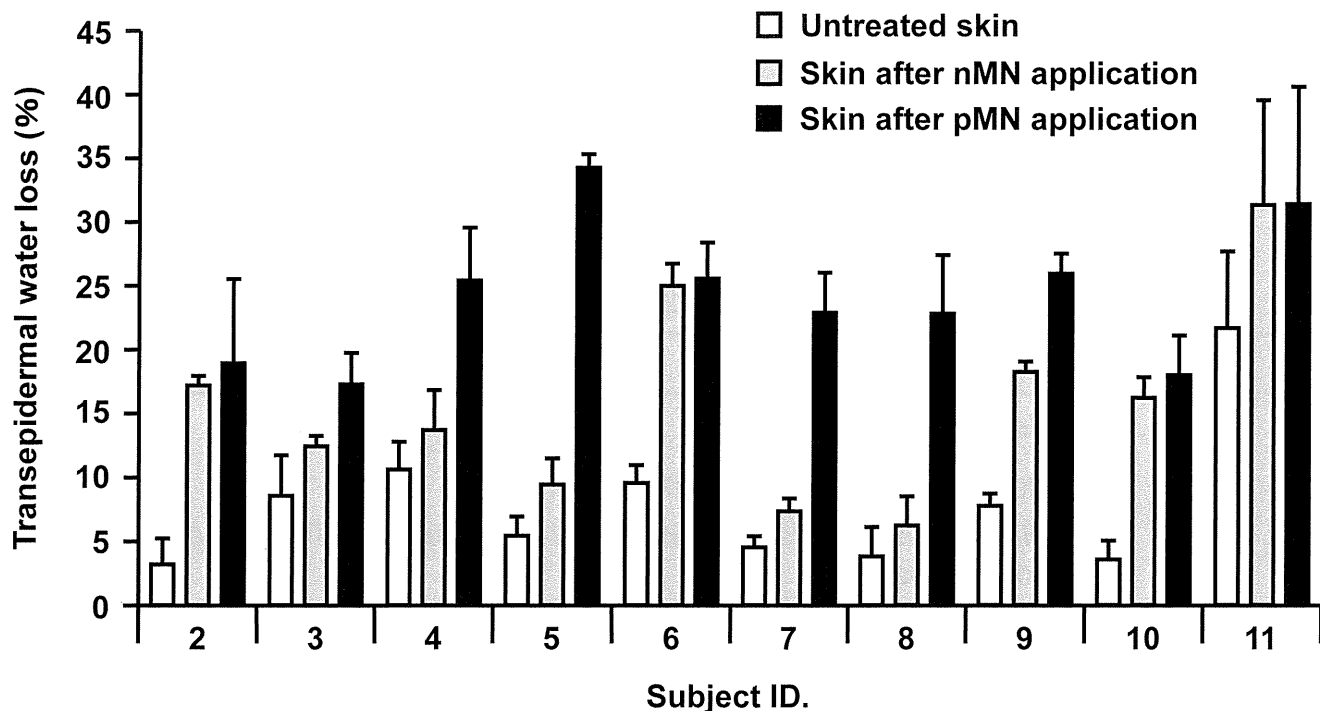
**Fig. 2** MN formulation and applicator for clinical study. A; MN cassette, B; applicator for MN application, C and D; set image of MN and applicator.

**Table 2** Scoring of patch test according to ICDRG

Score	Reactions
-	Negative reaction
+?	Doubtful reaction; faint erythema only
+	Weak (non-vesicular) positive reaction; erythema, infiltration and possibly papules
++	Strong (vesicular) positive reaction; erythema, infiltration, papules, vesicles
+++	Extreme positive reaction; bullous reaction
IR	Irritant reaction

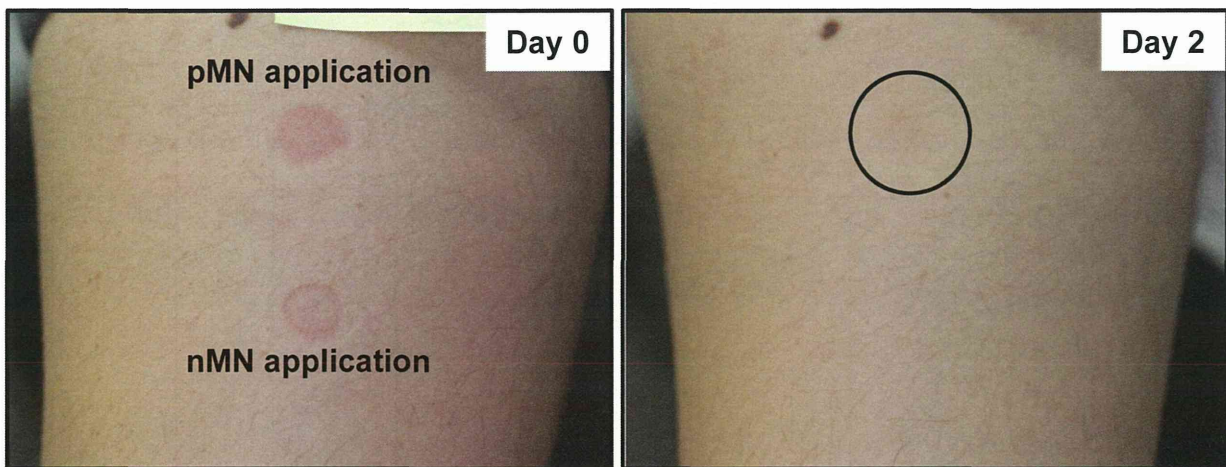
**Table 3** Pain scale in MN application

Subject ID	VAS score
2	2
3	16
4	7
5	0
6	13
7	0
8	36
9	25
10	10
11	0
Average	10.9



**Fig. 3** TEWL after MN application. MNs were applied to the skin of the left lateral upper arm of 10 healthy volunteers for 30 min. After MN-removal, TEWL of the application sites was measured. Data are expressed as mean  $\pm$  SD of results from 3 measurements.





**Fig. 4** Photographs of human skin (ID 5) after MN application.

**Table 4** ICDRG score after application of MN

Subject ID	MN	Day 2	Day 7
2	nMN	-	-
	pMN	-	-
3	nMN	-	-
	pMN	-	-
4	nMN	-	-
	pMN	-	-
5	nMN	-	-
	pMN	+?	-
6	nMN	-	-
	pMN	-	-
7	nMN	-	-
	pMN	-	-
8	nMN	-	-
	pMN	-	-
9	nMN	-	-
	pMN	-	-
10	nMN	-	-
	pMN	-	-
11	nMN	+?	-
	pMN	+?	-

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作	経皮ワクチン		ワクチン開発における最新動向～規制動向・安全性評価・品質管理・アジュバント・開発事例～	情報機構	東京	2013	197-211
廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作	経皮ワクチン	寺田弘, 中川晋作, 辻孝三, 牧野公子, 絹田精鎮, 西野敦	応用が広がるDDS－人体環境から農業・家電まで－	エヌ・テイー・エス	東京	2013	310-318
廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作	皮膚内溶解型マイクロニードルを用いた経皮ワクチン製剤の開発	山本昌	非経口投与製剤の開発と応用－次世代型医薬品の新規投与形態の開拓を目指して－	シーエムシー出版	東京	2013	172-178
廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作	経皮ワクチン製剤のDDS技術の動向と実用化の可能性		DDS製剤の開発・評価と実用手法	技術情報協会	東京	2013	186-193

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sachiko Hirobe, Hiroaki Azukizawa, Kazuhiko Matsuo, You Zhang, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Hiroshi Suzuki, Ichiro Katayama, Naoki Okada, Shinsaku Nakagawa	Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device	Pharmaceutical Research	30(10)	2664-2674	2013

Yasuhiro Hirais hi, Sachiko Hir obe, Hiroshi Ii oka, Ying-Shu Q uan, Fumio Kami yama, Hideo Asa da, Naoki Okada a, Shinsaku Nak agawa	Development of a nov el therapeutic appro ach using a retinoic acid-loaded patch f or seborrhic kerato sis treatment and sa fety study in humans	Journal of C ontrolled Re lease	171(2)	93-103	2013
Kazuhiko Matsu o, Sachiko Hiro be, Naoki Okada a, Shinsaku Nak agawa	Frontiers of transcu taneous vaccination systems: Novel techn ologies and devices for vaccine delivery	Vaccine	31(19)	2403-2415	2013
Sachiko Hirobe, Naoki Okada, S hinsaku Nakagaw a	Transcutaneous vacci nes: current and eme rging strategies	Expert Opini on on Drug D elivery	10(4)	485-498	2013
岡田直貴	経皮ワクチン製剤（貼 るワクチン）の基礎か ら臨床	薬学雑誌	133 (12)	1363-1372	2013
廣部祥子, 岡田 直貴, 中川晋作	マイクロニードル型経 皮ワクチン製剤の実用 化を目指して	感染・炎症・ 免疫	43(3)	259-262	2013

---

---

## 第 7 節 経皮ワクチン

---

---

### はじめに

ワクチンは感染症に対する根本的な予防対策であり、疾患の発症ならびに症状の重篤化を抑制する画期的な医薬品である。種痘法は天然痘に対する予防策として、1798年にエドワード・ジェンナーにより開発され、ワクチンの起源であるとともに1980年の天然痘撲滅宣言に多大な貢献をした<sup>1)</sup>。これまでに数多くのワクチンが開発されており、現在の日本では15種類を超える感染症に対してワクチン接種が可能である。しかしながら、これらのワクチンの大半が注射型ワクチンであり、接種に痛みを伴うことや医師による投与が必要であることによりワクチン接種の普及を妨げている。また、ワクチン抗原の輸送や保管には冷蔵管理が求められることや、注射針を介した二次感染が危惧されるといった問題が、開発途上国においてワクチンで予防可能な感染症が未だ蔓延している原因となっている。そこで我々は簡便な予防接種を可能にする皮膚を標的とした経皮ワクチンに着目し、本項では様々な観点から開発された経皮ワクチンデリバリー技術を概説するとともに、著者らの経皮ワクチン製剤の実用化に向けた取り組みを紹介する。

### 1. ワクチンの投与部位としての皮膚

皮膚は外的環境から身体を守る組織であり、常に外界の異物に曝されているために、異物の侵入を防ぐ“物理的バリアー”と異物の除去を担う“免疫学的バリアー”を有する。皮膚は外側から角質層、生きた表皮、真皮の三層に分けられる。皮膚の最外層に存在する角質層は、ケラチンタンパク質で出来た角質細胞が幾重にも重なることで構成され、生きた細胞の集合体である生体がウイルスや細菌に満ちた環境で生きていくための物理的バリアーとなっている(図1)。一方で、角質層下の生きた表皮ならびに真皮に存在する様々な細胞群が免疫学的バリアーとして機能している。抗原提示細胞(APC)として、生きた表皮にはランゲルハンス細胞、真皮には真皮樹状細胞が常在しており、獲得免疫応答誘導の要となっている<sup>2)</sup>。生きた表皮の90%以上を占めるケラチノサイトは、サイトカインの産生・分泌を行い、外来異物に対する免疫応答を活性化するとされている<sup>3)</sup>。これらのことから、角質層下に存在する免疫担当細胞、特にAPCへと抗原を送達することができれば、抗原を捕食したAPCがリンパ節へと遊走し、抗原特異的にT細胞ならびにB細胞を活性化することで、強力な獲得免疫応答を誘導できると考えられる。そのため、経皮ワクチン開発においては、ワクチン抗原を物理的バリアーである角質層を突破させ、免疫学的バリアーが構築されている生きた表皮ならびに真皮へと送達しなければならない。

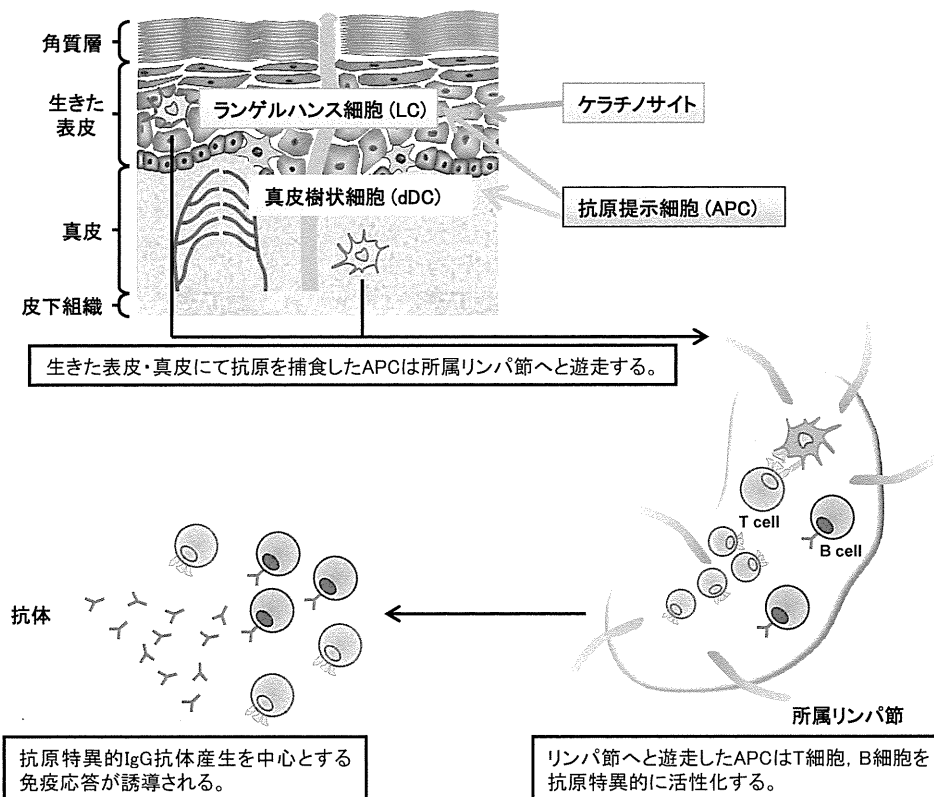


図1 経皮免疫誘導メカニズム

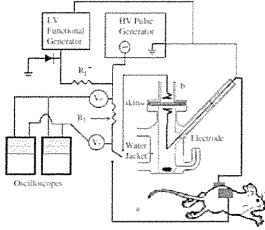
APCとして生きた表皮にはランゲルハンス細胞、真皮には真皮樹状細胞が存在し、抗原を捕食したAPCは所属リンパ節へと遊走する。リンパ節にてAPCは、T細胞、B細胞を抗原特異的に活性化し、獲得免疫を誘導する。また、生きた表皮の90%以上を占めるケラチノサイトは、サイトカインの産生・分泌を担い、免疫反応の活性化に寄与する。

## 2. 経皮ワクチンデリバリー技術の発展

ワクチン抗原は可溶性の高分子蛋白質や病原体由来コンポーネントの凝集体、さらには無毒・弱毒化したウイルスや細菌である。角質層は水溶性ならびに分子量500以上の物質についてその透過を制限することが報告されており<sup>4)</sup>、高分子あるいは粒子状のワクチン抗原を単に皮膚表面に塗布しただけでは皮膚内へと送達することは困難である。そこで、様々なアプローチにより抗原を皮膚内へと送達する手法が開発されている(表1)。



表1 代表的な経皮ワクチンデリバリー技術

経皮ワクチンデリバリー技術	方法	利点と欠点
<p>エレクトロポレーション</p> 	<p>正負の両電極間に負荷する電圧により、一時的に皮膚に孔を生じさせることで、抗原の角質層透過を促進する</p>	<p>(利点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>細胞内へと直接物質を送達することも可能</li> </ul> <p>(欠点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>費用が高い</li> <li>特殊で大型の装置が必要</li> </ul>
<p>Jet injector</p> 	<p>特殊なデバイスを用いて、圧力によって抗原を皮膚内に注入する</p>	<p>(利点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与が迅速</li> </ul> <p>(欠点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与時の痛み</li> <li>神経線維の損傷</li> <li>費用が高い</li> </ul>
<p>マイクロニードル</p> 	<p>微小な針を用いて、角質層に孔をあけ、抗原を皮膚内へと送達する</p>	<p>(利点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>痛みがない</li> <li>投与が簡便</li> <li>輸送、管理、備蓄が容易</li> </ul> <p>(欠点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>針の皮膚内残存の危険性</li> </ul>
<p>パッチ製剤</p> 	<p>抗原を含んだガーゼパッチあるいは粘着性パッチを皮膚に貼付して、抗原を送達する</p>	<p>(利点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>痛みがない</li> <li>投与が簡便</li> <li>輸送、管理、備蓄が容易</li> </ul> <p>(欠点)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗原の利用率が低い</li> </ul>

## 2.1 エレクトロポレーション

エレクトロポレーション法は、皮膚への電圧負荷により角質層に一時的に孔をあけて抗原を皮膚内へ送達する物理的経皮送達手法の一つである<sup>5)</sup>。本手法の特徴は、電圧パルスによって細胞膜の構造が緩むことから、皮膚細胞内へ直接物質を導入できることであり、特に DNA を用いたワクチンにおいて効率的に免疫応答を誘導できる。動物モデルにおいてエレクトロポレーションを用いた経皮ワクチンの有効性は多数示されており<sup>6-8)</sup>、注射型製剤に比べて低侵襲な手法であることから、ヒトへの適用が期待されている。しかしながら、実用化に向けては、特殊かつ大きな装置を必要とするために、コストが高いことが大きな課題となっている。

## 2.2 Jet injector

Jet injector は針を用いずに、空気の圧力によって抗原を皮膚内へ送達する手法である<sup>9)</sup>。針を介した二次感染の危険性がなく、迅速な大規模接種を可能にすることから、軍隊での使用を目的に開発された。日本においても 1970 年代に小・中学校の予防接種に用いられた実績を有するが、神経線維の損傷が多発したことや痛みが大きいことを受け、すでに使用は取りやめられている。現在ではより安価かつ簡便に扱える Jet injector の開発が進められ、臨床試験において様々な感染症に対する有効性が報告されており<sup>10-16)</sup>、実用化に向けた安全性の担保が重要となっている。

## 3. 粘着性およびガーゼパッチを用いた経皮ワクチン

経皮ワクチンデリバリー技術の中でも特殊な装置を必要とせず、ただ貼るだけでワクチン効果を誘導できる粘着性パッチおよびガーゼパッチの開発が世界各国へのワクチン普及や大規模接種の観点から重要視されている。IOMAI 社（2008 年に Intercell 社により買収）は、アルコールと綿棒で角質層を除去する SPS (skin preparation system) という手法を用いたガーゼパッチワクチンを開発している<sup>17,18)</sup>。他にも、接着剤であるシアノアクリレートを用いた角質層の除去 (CSSS; cyanoacrylate skin surface stripping) により、抗原透過を促進するガーゼパッチ製剤のヒトへの適用が検討されている<sup>19-21)</sup>。しかしながら、これらの従来型のパッチ製剤は貼付前に角質層の一部を除去する前処理を必要とするだけでなく、皮膚に適用する直前に抗原溶液をパッチにしみ込ませるため、簡便性に欠けている。また、注射型ワクチンと同様に抗原溶液の輸送や保管に冷蔵管理を要するなど、さらなる改良を加える必要がある。そこで著者らは、コスメディ製薬株式会社と共同開発した親水性ゲルパッチを応用した経皮ワクチン製剤の開発を推進している<sup>22-27)</sup>。