



図2 皮膚内溶解型マイクロニードルによる経皮デリバリー

▲ 針長800 μm の皮膚内溶解型マイクロニードルに蛍光標識OVAを装填し、マウス背部皮膚に6時間貼付した。貼付部位の皮膚を回収し、凍結切片を作製後、蛍光顕微鏡により観察した。文献8より転載。

■ インフルエンザHA抗原[A/Brisbane/59/2007(H1N1)]を0.2 μg 装填した針長800 μm のマイクロニードルパッチをマウス背部皮膚に6時間貼付した。対照群のマウスには同量のインフルエンザHA抗原を大腿部筋肉内注射した。これらのワクチン投与を4週間隔で2回実施し(図中の↑)。経時的に血中の抗HA抗体価をELISA法により測定した。抗体価は免疫前のサンプルよりも吸光度が0.1以上高い最大希釈倍率の逆数の対数をReciprocal log₂ titerとして表した。文献9より作成。

□ 針長800 μm の皮膚内溶解型マイクロニードルパッチを成人健康男性の左上腕外側皮膚に1時間あるいは6時間貼付し、剥離後のマイクロニードルを実体顕微鏡により観察した。文献11より転載。

◇ 針長800 μm の皮膚内溶解型マイクロニードルパッチを成人健康男性の左上腕外側皮膚に5秒間貼付し、剥離直後の貼付部位を共焦点レーザー生体顕微鏡により観察した。深さ1 μm 毎に撮影した画像を三次元構築することで、皮膚断面像を得た。文献11より転載。

とが示唆された。現在、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の臨床研究を実施しており、抗原装填マイクロニードルパッチがヒト皮膚に対して安全に適用でき、皮下注射とほぼ同等の抗体産生を誘導することを確認している。今後は、実用化に向けて、製剤製造法の樹立や品質試験法の確立など、製品化に焦点をおいた取り組みを推進していくことが重要であると考えている。

おわりに

皮膚に貼るだけで予防接種が可能
なマイクロニードル製剤を用いた経皮

ワクチンの研究開発に期待が寄せられており、筆者らは独自の皮膚内溶解型マイクロニードルを応用した経皮ワクチン製剤をすでに臨床研究へと展開し、ヒトにおける有用性を見出している。これらの研究成果は世界初のマイクロニードル型経皮ワクチンの実現に向けた大きな一歩であると考えられる。簡便性ならびに有効性に優れる経皮ワクチン製剤が実用化されれば、乳幼児へのワクチン接種の負担を大きく軽減できるのみならず、感染症地域への渡航者に対する事前予防ワクチンの施行、開発途上国へのワクチン普及に大きく貢献できるものと期待する。

参 考 文 献

- 1) Hirobe S, Okada N, Nakagawa S. Transcutaneous vaccines-current and emerging strategies. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 485-98.
- 2) Matsuo K, Hirobe S, Okada N, et al. Frontiers of transcutaneous vaccination systems: novel technologies and devices for vaccine delivery. *Vaccine* 2013; 31: 2403-15.
- 3) Gerstel MS, Place VA. Drug delivery device. US Patent No. 3 1976; 964: 482.
- 4) Kaushik S, Hord AH, Denson DD, et al. Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth Analg* 2001; 92: 502-4.
- 5) Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F, Van der Wielen M, et al. Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose

- sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults. *Vaccine* 2009 ; 27 : 454-9.
- 6)Gill HS, Prausnitz MR. Coating formulations for microneedles. *Pharm Res* 2007 ; 24 : 1369-80.
- 7)Sullivan SP, Koutsonanos DG, Del Pilar Martin M, *et al.* Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med* 2010 ; 16 : 915-20.
- 8)Matsuo K, Yokota Y, Zhai Y, *et al.* A low-invasive and effective transcutaneous immunization system using a novel dissolving microneedle array for soluble and particulate antigens. *J Control Release* 2012 ; 161 : 10-7.
- 9)Matsuo K, Hirobe S, Yokota Y, *et al.* Transcutaneous immunization using a dissolving microneedle array protects against tetanus, diphtheria, malaria, and influenza. *J Control Release* 2012 ; 160 : 495-501.
- 10)Hiraishi Y, Nakagawa T, Quan YS, *et al.* Performance and characteristics evaluation of a sodium hyaluronate-based microneedle patch for a transcutaneous drug delivery system. *Int J Pharm* 2013 ; 441 : 570-9.
- 11)Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, *et al.* Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res* in press.

