

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670076

研究課題名(和文) マイクロニードル技術を用いた免疫性皮膚疾患に対する新規薬物療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel pharmacotherapy using microneedle technology for immunologic skin diseases

研究代表者

岡田 直貴 (OKADA, NAOKI)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90312123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：脂漏性角化症や老人性色素斑は50歳以上のヒトで一般的に認められる皮膚疾患であり、死に至る疾患ではないが見た目が悪く精神的にもネガティブなインパクトを与える。レチノイン酸による薬物治療はこれら皮膚疾患に対する在宅療法として魅力的である。本研究ではレチノイン酸装填マイクロニードル(ATRA-MN)を開発し、マウスにおいて薬理効果を確認した。さらに、ATRA-MNの安全性および有効性を検証する臨床研究を実施したところ、重篤な副作用を誘起することなく角質層の剥離(薬効)を認めた。したがって、ATRA-MN治療は脂漏性角化症と老人性色素斑のための安全かつ有効な薬物治療法として有望である。

研究成果の概要(英文)：Pigmented lesions such as of seborrheic keratosis and senile lentigo, which are commonly seen on skin of people >50 years of age, are considered unattractive and disfiguring because of their negative psychological impact. Drug therapy using all-trans retinoic acid (ATRA) is an attractive option for self-treatment at home. We developed an ATRA-loaded microneedle patch (ATRA-MN) and confirmed the pharmacological effects of ATRA-MN application in mice. Moreover, we conducted a clinical study to evaluate the safety and efficacy of ATRA-MN in subjects with seborrheic keratosis or senile lentigo. Desquamation of the stratum corneum was observed following four ATRA-MN applications at 1-week intervals, but ATRA-MN applications did not induce severe local or systemic adverse effects. These results showed that ATRA-MN treatment is promising as a safe and effective therapy for seborrheic keratosis and senile lentigo.

研究分野：薬剤学、免疫学

キーワード：マイクロニードル 経皮薬物治療

1. 研究開始当初の背景

皮膚疾患治療において病巣部に直接薬物送達できる経皮投与は多くの利点を有しているが、皮膚には固有のバリア機能である角質層が存在するため、治療効果が得られる十分な量を皮膚表面から受動的に拡散できる薬物分子となるとそのサイズと種類が限定されてしまう。この障壁を打開するアプローチとして、ミクロンサイズの微小針でもって角質層を物理的に突破し、痛みを伴うことなくタンパク質やペプチドといった高分子物質をも表皮・真皮へと送達できるマイクロニードル (MN) 技術が注目されている。

一定面積の支持体上に数十～数百本の MN を整列させた MN アレイは、近年の精密微細加工技術の進歩と相俟って著しい発展を遂げており、患者にとって注射針を使用しない、安心して確実な、痛みの少ない薬物送達法を提供するとともに、使用方法が簡便で薬物自己投与を推進できる経皮投与デバイスとして期待されている。

2. 研究の目的

独自に開発した MN 技術を応用することによって、皮膚疾患の病変部位に痛みや刺激を伴うことなく確実に薬効成分を送達できる経皮投与製剤を開発し、その安全性と有効性を評価する前臨床研究・臨床研究を強力に推進する。また、MN 製剤の物理化学的特性と皮膚穿刺特性との関連性を精査し、ヒト皮膚に確実に穿刺することのできる MN 製剤を安定に製造する基幹技術の改良・強化を図る。

さらに、従来の MN とは薬物装填方式の異なる改良型 MN 製剤の作製とその有用性評価にも取り組み、経皮投与用デバイスとしての最適化につながる基礎情報を収集する。

最終的には、これら基礎研究から臨床研究までの成果を活用して、日本発・世界初の皮膚疾患治療用 MN 製剤の上市・臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

各種薬物を装填した MN 製剤を作製し、動物実験においてそれらの皮膚疾患治療における有効性と安全性を検証する。また、各種 MN 製剤の物理化学的特性および皮膚穿刺特性を解析し、ヒト皮膚に確実に刺入できる MN が具備すべき条件の抽出と、それらに対応した MN 製剤作製に適う基幹技術の改良・強化を図る。

さらに、これまで開発を進めてきた薬物内封型 MN で課題とされてきた薬物利用率の低さを克服するために、新たな薬物装填方式によって針部表面にのみ薬物を担持させることのできる溶着型 MN 製剤の開発に組み込み、その経皮投与用デバイスとしての有用性を評価する。

これらの基礎データを理論的根拠に倫理委員会の審査・承認を経て、皮膚疾患治療用

MN 製剤のヒトにおける安全性を検証する臨床研究を実施する。

4. 研究成果

(1) ステロイドあるいはタクロリムスを装填した MN 製剤の特性解析および実験動物における有効性評価

ステロイド (ベタメタゾン) あるいはタクロリムスを針部に装填した皮膚内溶解型 MN を作製し、それらがマウスあるいはラット皮膚に貼付した際に効率よく装填薬物を表皮・真皮へと送達できることを確認した。また、これらの MN 製剤の針部強度を測定すると、ヒト皮膚に対して穿刺能力を有する基準をクリアしていた。皮膚炎モデルマウスに対してベタメタゾンを装填した皮膚内溶解型 MN を連日病変部に貼付したところ、対照群であるベタメタゾン軟膏塗布群と比較して適用部位の炎症所見に高い改善効果が認められた。

(2) 薬物溶着型 MN の開発

これまで使用してきた皮膚内溶解型 MN とは薬物装填方式の異なる MN の開発・評価を進め、ヒト皮膚に対して十分な穿刺能力ならびに薬物送達効率を示す薬物溶着型 MN 製剤の作製法の確立に成功した。

(3) 脂漏性角化症・老人性色素斑に対するレチノイン酸装填 MN 製剤の開発

脂漏性角化症は良性の腫瘍で、50 歳以上で 80～100%の割合で起こり、大きさが数 mm から数 cm であり、少し盛り上がった茶色から黒色の表面が少しざらついた様子のもので、掌および足の裏以外の全身で発症する。死に至る疾患ではないが、刺激性、かゆみを生じる。見た目も悪く、精神的にも Negative インパクトを与える。その高い発症率にもかかわらず、研究報告は驚くほど少ない。現時点で脂漏性角化症の発病メカニズムは明らかになっていないが、年齢や紫外線がリスクファクターとして考えられている。近年、脂漏性角化症部位で Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) の変異が高い確率で確認されており、発病メカニズムも明らかにされつつある。

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。しかしながら、傷跡、色素沈着、再発といった問題があるとともに、患者さんは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く、外科治療に代わる新しい治療方法の提供は QOL の向上といった観点で大きな意義を持つと考えられる。

脂漏性角化症に対する薬物治療は未だ確立されていないが、医療の向上にとって魅力的な Option である。報告例は少ないものの、レチノイドを用いた薬物治療の報告がある。レチノイドである Tazarotene cream 0.1%を

1日2回適用することで、15人中7人で脂漏性角化症に対する治療効果が認められている。また、脂漏性角化症様患者にレチノイン酸溶液0.075%を6週間外用することで症状が緩和したことが報告されている。しかしながら、完治には至っていない。

ビタミンAとその類縁化合物の総称であるレチノイドは、生体内で形態形成制御、細胞の分化増殖制御等の作用がある。レチノイドの中でもレチノイン酸は、生体内において主要な活性本体であり、表皮において強力な作用を有する。レチノイン酸を外用することにより、表皮角化細胞の強い増殖促進作用がみられ表皮は肥厚する。これはレチノイン酸の作用により基底層直上のケラチノサイトから Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) が分泌され、表皮全体に分布している epidermal growth factor receptor (EGFR) に対してリガンドとして作用し、基底細胞の増殖が促進されることによる。EGFR はケラチノサイト増殖による再上皮化に重要な役割を果たしており、ATRA を適用することにより表皮のターンオーバーが加速される。こういったレチノイン酸の効果は、脂漏性角化症の薬物治療法確立につながると考えた。

しかしながら、レチノイン酸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。これらレチノイン酸の物理化学的性質は、外用剤としてレチノイン酸を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レチノイン酸を外用すると、光分解が進み、期待される効果を十分に発揮できない可能性がある。また、レチノイン酸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。例えば、米国で市販されているレチノイン酸クリームである Retin-A について、ブタ皮膚での皮膚透過率は約5%であることが報告されている。投与量や投回数を増やすことで皮内デリバリー量を増やすといった方法も考えられるが、全身的な副作用や Retinoid dermatitis と呼ばれる炎症を引き起こす可能性が高い。こういった課題を解決するために、MN 技術を用い、必要最低限のレチノイン酸を皮内に的確にデリバリーする方法を考えた。MN によりレチノイン酸をケラチノサイトに直接デリバリーできれば、表皮のターンオーバーを加速できる。そして脂漏性角化部位が皮膚表面から自然に落屑し治療するという仮説を立てた。この仮説を検証するために、レチノイン酸装填 MN 製剤を作製し、その製剤学的評価を行った。また、MN により皮内にデリバリーされたレチノイン酸の活性を動物実験にて確認した。脂漏性角化症の動物モデルは未だ確立されていないことから、レチノイン酸装填 MN 製剤の脂漏性角化症に対する治療効果を動物実験で検証することはできない。つまり、治療効果の検証はヒトにて行う必要があった。

そこで倫理委員会の審査・承認を経て、GMP 準拠で製造したレチノイン酸装填 MN 製剤について、老人性色素斑・脂漏性角化症患者を対象とした安全性評価（プライマリーエンドポイント）ならびに有効性評価（セカンダリーエンドポイント）を実施した。レチノイン酸装填 MN 製剤はヒトに安全に適用できることが確認されるとともに、老人性色素斑・脂漏性角化症において十分な有効性を引き出すためにはより長期の継続的な適用が必要であることも判明した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計1件)

Sachiko Hirobe, Risa Otsuka, Hiroshi Iioka, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Hideo Asada, Naoki Okada, and Shinsaku Nakagawa: Clinical study of a retinoic acid-loaded microneedle patch for seborrheic keratosis or senile lentigo: *Life Sci.* in press (2016): 査読有
DOI: 10.1016/j.lfs.2015.12.051.

〔学会発表〕(計6件)

廣部祥子, 小野彰彦, 権 英淑, 神山文男, 中川晋作, 岡田直貴: 生体適合性材料を用いた新規ソリッドマイクロニードルパッチの開発: 日本薬学会第136年会 [神奈川県 (横浜市), 2016年3月27-29日]

井本英志, 間 久直, 廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作, 粟津邦男: レーザーイオン化イメージング質量分析による経皮投与型薬剤の動態分析: 光・量子デバイス研究会 [東京都 (千代田区), 2015年9月28日]

井本英志, 間 久直, 廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作, 粟津邦男: 経皮投与型薬剤の動態分析に向けたレーザーイオン化イメージング質量分析手法の開発: 第63回質量分析総合討論会 [茨城県 (つくば市), 2015年6月17-19日]

Eishi Imoto, Hisanao Hazama, Sachiko Hirobe, Naoki Okada, Shinsaku Nakagawa, Kunio Awazu: MALDI-imaging mass spectrometry for pharmacokinetics of transcutaneous medicine: 63rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics [U.S.A. (St. Louis, Missouri), 2015年5月31日-6月4日]

須佐井 亮, 大塚梨沙, 廣部祥子, 権英淑, 神山文男, 岡田直貴, 中川晋作: マイクロニードルの穿刺に伴う皮膚内免疫反応に関する基礎的検討: 第30回日本DDS学会学術集会 [東京都 (港区),

2014年7月30-31日]

井本英志, 間久直, 廣部祥子, 岡田直貴, 中川晋作, 粟津邦男: 皮膚組織内の薬剤分析に向けたレーザーイオン化イメージング質量分析手法の開発: 第62回質量分析総合討論会 [大阪府(吹田市), 2014年5月14-16日]

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 直貴 (OKADA, Naoki)

大阪大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号: 90312123