

令和 5 年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書

研究開発課題名	注射に代わる非侵襲性次世代経皮吸収送達技術に関する研究	
代表機関名	国立大学法人九州大学	
研究開発代表者	所属 役職	大学院工学研究院 教授
	氏名	後藤 雅宏
全研究開発期間	令和 3 年 11 月 30 日 ～ 令和 8 年 3 月 31 日 (予定)	

研究開発成果概要：

本研究の目的は、核酸やペプチドなどのバイオ製剤に油状ナノ分散化技術 (Solid-in-Oil (S/O) 技術) を応用し、今まで注射でしか投与できなかった生物製剤 (バイオ医薬品) を塗り薬あるいは貼り薬として投与できる新たな経皮創薬プラットフォーム技術を創出することである。

我々はこれまでに、独自に開発した経皮促進技術(S/O 技術)を利用し、分子量 500 以上の生体分子の皮膚透過および徐放性付与に成功した。本研究では、これまでの研究で蓄積した知見に基づいて、未だ誰も成し得なかった中分子薬 (ペプチド薬等) ならびに核酸医薬に対して、注射に代わる痛みのない完全非侵襲性の新たな経皮投与プラットフォーム技術を構築する。

今回の中間報告では、主に、中分子薬および核酸医薬への適応拡大を中心に研究を展開した。我々はこれまで、インスリンに対し、長期の徐放特性を有する S/O 製剤が可能となることを示してきた。本研究では、S/O 技術を新たな中分子薬へ展開するために、GLP-1 受容体作動薬への拡張を試みた。五種類の GLP-1 受容体作動薬の S/O 製剤化を検討した結果、リラグルチドが最も安定な S/O 製剤を与えることを明らかにした。リラグルチド(分子量 3751)は、2 型糖尿病治療用の長期作用型 GLP-1 受容体作動薬である。血糖値の高い場合にのみインスリン分泌効果を発揮し、臨床的に有意な血糖降下作用を示す。本研究では、糖尿病マウスに対して注射および S/O 製剤の経皮投与を行い、投与開始から 6 時間おきに血糖値および餌の重量変化を観察することで、血糖値降下作用および食欲抑制作用の評価を行った。その結果、注射群と S/O 製剤群で血糖値の大幅な低下が確認され、さらに、注射群と比較し、S/O 製剤群で持続的な血糖値の低下が観察された。また、餌の摂取量を観察した結果、注射群および S/O 製剤群で餌の摂取量が顕著に減少していることが確認された。ただし、現状で S/O 経皮製剤は、注射の 15 倍の量を必要としている。今後は、S/O 製剤のさらなる効率化によって、投与量の減容化を図る計画である。

アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) をはじめとする核酸医薬は、難治性疾患の新規治療薬として注目を集めている。しかし ASO の投与方法は現在注射に限定されており、重篤な注射部位反応や医療従事者の必要性が大きな課題となっている。そこで本研究では、「経皮投与」による完全非侵襲性の核酸送達技術の確立を目指した。

本研究では、ASO の皮膚浸透を促進するために、Solid-in-Oil (S/O) 技術 を用い、薬物を疎水性界面活性剤分子、特に高い膜透過促進機能を有する脂質由来のイオン液体 (IL) でコーティングした。作成した IL-S/O 製剤について、*in vitro* の皮膚透過性及び細胞内送達性、*in vivo* の抗腫瘍効果を検討した。モデル核酸として、抗腫瘍効果をもつ Trabedersen (ASO) を選択して実験を行なった。その結果、*in vitro* の皮膚透過試験から、IL-S/O 製剤は水溶液と比較して、皮膚浸透と細胞内取込みを有意に促進

することが確認された。Trabedersen は、TGF- β 2 mRNA の翻訳を阻害することによりアンチセンス効果を発揮する ASO である。今回 *in vivo* の試験において、IL-S/O 製剤は ASO の腫瘍内送達を有意に増加させ、TGF- β 2 発現を抑制することが示された。さらに IL-S/O は注射投与と同等に腫瘍成長を抑制することがわかった。本研究の成果によって、核酸医薬の経皮製剤化の可能性が広がったと考えられる。

以上