

課題番号 24

マイクロニードルの非臨床評価方法に関する研究

[1] 組織

代表者：岡本 吉弘
(国立医薬品食品衛生研究所)
対応者：白石 泰之
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：迫田 秀行
(国立医薬品食品衛生研究所)
分担者：坪子 佑佑
(国立医薬品食品衛生研究所)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

(2-1) 背景

マイクロニードルは医療機器であり、その微細針に薬剤を塗布や含有させ皮膚に穿刺・薬剤溶出する次世代の経皮的吸収技術である。ワクチンへの応用、痛みを伴わない投与他今までにない利点を有しているが、皮膚への穿刺長のばらつきが大きく、投与量のコントロールが難しいことが実用化の課題となっている。マイクロニードルの物理試験方法については、簡易的な圧縮試験が主となっており、様々な条件を考慮した評価方法が定まっておらず、投与量との相関が高い穿刺長を予測できる評価方法の開発が望まれている。

本研究では、皮膚の硬さや形状、穿刺時の打ち込み方法等、様々な要素のマイクロニードルの有効性へ与える影響を評価する方法を検討する。具体的には、マイクロニードルを高速で皮膚へ打ち込みする際の皮膚組織への物理的負荷による変位を3次的に観察可能とする評価方法を構築することを目的とし、実際の皮膚組織として動物皮膚や模擬皮膚を用いた評価系の構築を検討した。

国立衛研ではマイクロニードルの基礎特性とし評価方法と各種条件との関係を検討し、加齢研の受け入れ担当である白石准教授は、試験装置の設計、製作、評価、実験結果の解析を共同で実施する他、超音波診断装置を用いた穿刺状態評価を担当した。

以下、研究活動状況の概要を記す。

代表者、対応者、分担者の関係者で R5 年 4 月以降

2 カ月に 1 回程度 web にて進捗会議を実施した他、対面での打合せも重視し、12 月、1 月、2 月と対面での打合せを実施した。実際の実験としては R5 年 8 月、11 月にマイクロニードル形状の 1 本針で、穿刺時の皮膚変形形状解析評価方法の検討を共同で実施した。引張試験機に針を取り付け、模擬皮膚への穿刺状況をステレオカメラで撮影することで皮膚変形および荷重の変化を評価した。

同じく R5 年 8 月に、穿刺される皮膚側の特性影響確認のため、穿刺想定部位の皮下厚みや性状等の評価するため、超音波画像診断装置にて基礎特性を取得する方法の検討を実施した他、打込み装置を用いた際の、生体組織の変形挙動解析の評価方法として、穿刺の裏側から組織変形挙動を評価する装置について検討を実施した。

本年度、実験および打合せを多く実施でき、今後の研究につながる知見を得られることができた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

① 穿刺時の皮膚変形解析方法の検討

マイクロニードルの基礎特性として、1 本の針にて、針荷重および穿刺する際の変形挙動を評価するため、ハイスピードカメラを 2 台用いたステレオカメラシステムを検討した。模擬皮膚への穿刺時の、微小な針先端の挙動を確認できる望遠レンズを用いて評価系を構築した。また、専用のキャリブレーション板 (図 1) を用いて、キャリブレーションを実施した。

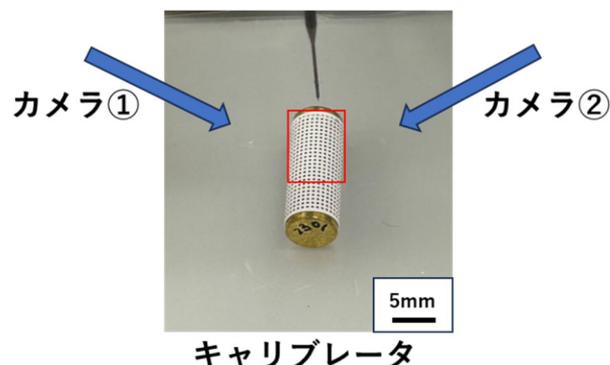


図 1 キャリブレーション画像取得
課題として、皮膚の押し込み変形する際に、画像の焦

点が合わなくなり鮮明な画像が得られなくなること、穿刺の瞬間の荷重変化が小さくその挙動を確認できないことが判明した。

② 穿刺想定部位の組織性状の超音波画像診断装置による評価

穿刺部位の硬さの影響が穿刺深さに影響を与えると考えられるため、穿刺が想定される部位にて、皮下組織性状を評価し、その影響を確認するための基礎データを取得した。プローブの当て方による画像の違いを確認し、柔らかい部分においては、プローブの圧力による脂肪組織等の厚み計測に影響が出る可能性が示唆された。

③ マイクロニードル打込装置（アプリータ）使用時の生体組織変形等の評価

マイクロニードルアレイを打込み装置を使用して穿刺した際のハイスピードカメラを用いた評価系について、実際の生体皮膚への穿刺の特性に類似した、模擬皮膚特性を検討した。今後は、薬剤溶出特性も評価可能な評価系を検討する予定である。

3次元座標解析を迅速に行うため、前項①の検証を併せて行うことを目的として2次元超音波画像を用いた3次元構築を試みた。図2には特許共同出願中の試験装置において2次元超音波プローブを用いて表面形状を計測する試験を示した。被験物表面または裏側表面がアプリータにより加圧変形の影響を受けて表面形状の変化を示し、画像解析によって非接触で表面形状を定量評価する。プローブを固定したまま軸回転の超音波画像を取得し、図3の Euler 角（回転角）座標変換を行って表面変位を示した（図4）。



図2 アプリータによる皮膚モデル裏側表面の超音波画像計測

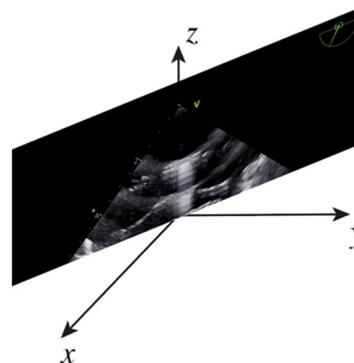


図3 アプリータ奥行き方向の皮膚表面変位（z）の超音波画像回転座標変換の概念図

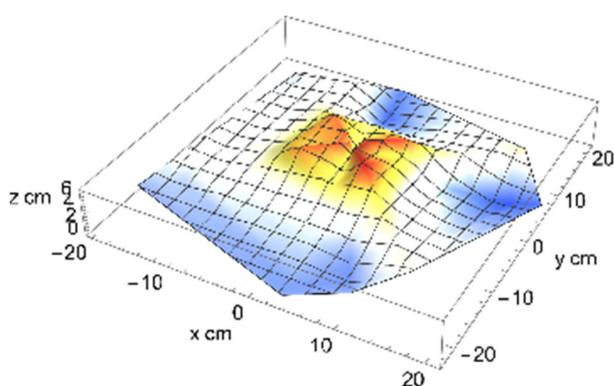


図4 アプリータによる2次元超音波画像から算出した3次元変位例

（3-2）波及効果と発展性など

マイクロニードルを医療用に実用化するためには、安定した薬剤投与量を実現する必要があり、適切なニードルの穿刺長が必要である。本共同研究は、東北大加齢医学研究所の動物実験および非臨床試験の経験と、国立医薬品食品衛生研究所のレギュラトリーサイエンス研究等の技術や情報を共有する相乗効果が期待され、今までは想定していなかった様々な研究領域へ応用が期待される。

[4] 成果資料
準備中