

《最近のトピックス》



マイクロニードル製品化への道程



権 英 淑* Ying-shu Quan
 神 山 文 男** Fumio Kamiyama
 コスメディ製薬株式会社

1. はじめに—マイクロニードル製品化の現状

薬物の経皮吸収を著しく促進するための新しい Drug Delivery System (DDS)としてマイクロニードル (以下 MN という) 法は極めて魅力に富んだ手法である。すなわち, 1) 薬物などの経皮吸収機構が明確でありかつ説得的である, 2) 吸収の分子量依存性は無く必要であればナノ粒子のような巨大物の経皮吸収も十分に可能となる, 3) イオントフォoresis, 超音波などと異なり投与に当って装置を必要としない, など他の経皮吸収促進法に無い優れた特徴を有する。

このように MN 法は DDS として多くの特徴を有しかつその研究の歴史は米国において最も古く 1970 年代まで遡るが, 昨年秋に弊社から MicroHyal[®]が国内上市されるまで MN 応用製品が世界的にも医薬品あるいは化粧品として商品化されることは無かった。以下, MN 製品化に関わる諸要因と現状に関し MN を材質, 構成面から 3 群に大別してそれぞれに関し述べる。

(第 1 群) 米国において先行し研究開発が盛んに実

施されてきたのはシリコン¹⁾, 金属²⁾, などを用いる MN であり, 電子工業において蓄積された微細加工技術を応用して作製されたニードルである。本群 MN の特徴としては美しく形の整った硬い針が得られることであるが, 大きな欠点は大量製造が困難であり製品の高コストにある。またシリコン MN の場合, 皮膚挿入に際し皮膚内に MN の一部が折れて残留する危険性を担保することも出来ない。本群 MN を用いて薬物投与する方式としては MN の皮膚挿入によって角質マイクロポアを形成し, MN 剥離後に薬剤を経皮投与することが多い。しかしながらデータを持って後述するように筆者らは角質に形成されたマイクロポアは生体の防御反応により比較的速やかに閉じることを観察している。本事実には薬剤の徐放の観点からは好ましくはなく, また薬物の吸収量が限られている。

(第 2 群) 主として日米において今世紀初頭より開発が進められてきた 1 群の MN は生分解性合成高分子あるいは生体由来高分子・低分子を構成材料とするものである。より具体的にはポリ乳酸, カルボキシメチルセルロース Na 塩, マルトース, コンドロイチン硫酸, 等を用いる MN である³⁻⁶⁾。これらの MN は広い意味における鋳型成型によって作製されることが多いので大量製造に向いている。またシリコン MN などに比べての大きな特徴は薬剤を内部に含有する MN が作製可能となる点である。さらに構成材料が水溶性である場合, 構成材料が挿入時皮膚中で水分により溶解し薬物の体内放出するようなデザインが可能となる。このように優れた特性を有す

*1999 年京都薬科大学薬学科博士課程修了。英国 ProStrakan 社, 中国鈴鋭製薬社コンサルタントを経て, 現在コスメディ製薬(株)取締役。

E-mail: quan@cosmed-pharm.co.jp

**1965 年京都大学理学部化学科修士課程修了。京都大学工学博士。積水化学工業(株)メディカル研究所長を経て, 現在コスメディ製薬(株)代表取締役。

E-mail: kamiyama@cosmed-pharm.co.jp 連絡先: 〒602-0841 京都市上京区梶井町 448-5 コスメディ製薬(株)内 TEL: 075-950-1510, FAX: 075-950-1512

る第2群であるが製品化のためクリアすべき技術課題も多い。それらをMNの製作プロセス順に述べると、1) 実使用の目的に応じたMNを作製するための適切な鋳型の設計・製作、2) 鋳型を用いてのMNの無菌的製作と取り出し、3) 保護ケース、保護フィルムなどを用いる密閉包装、4) MNを用いる薬理・有効性試験、安全性試験実施とその結果解析、などである。これらの全プロセスを完遂するにはプロセス毎に全く異なる固有技術と高度のノウハウが必要となり、それらを統合しプロセスのサイクルを回しつつ製品化へ結び付けることが必須となる。

(第3群) 上記1, 2群の材料を用いて成型した内部空孔を有するMNに関しても検討されてきた⁷⁾。MNの内部空孔を通じて薬液を皮膚内へ送達するDDS開発を目的とするものである。中空MNを組み込んだDDSを実現するためにはMN本体製作以外にレザボア、アクチエーター、の設計製作など更に別種の固有技術が必要となりそれら全てを結合しての製品化への道程には克服すべき課題も第1群、第2群製品に比べて格段に多い。

2. マイクロニードル製品化

2.1 概要

平成20年11月12日(いい皮膚の日)、弊社開発製造のMicroHyal[®]化粧品が国内上市された。世界初のMN商品であり、小じわ軽減を狙ったものである。次いで平成21年5月には美白を目的とする別種新製品を上市予定である。本製品は前節第2群に

属するMNでありヒアルロン酸を主構成材料としている。ヒアルロン酸を用いた理由は化粧品としての用途を考慮して最もユーザーに抵抗無く受け入れられることおよびヒアルロン酸自身が皮膚中で膨潤し小じわを伸ばす効果発現を意図したものである。ヒアルロン酸をMN構成材料とする試みは従来からあり、1997年にインスリン含有ヒアルロン酸MNの医療への応用まで遡る事が出来る⁸⁾。筆者らはヒアルロン酸の有するポテンシャルに再度注目し前節で述べた技術的・製造的課題を解決することにより本製品へと結実させることが出来た。以下それらの詳細を述べる。

2.2 MicroHyal[®]のコンセプト

従来から研究開発されてきたMNは構成材料の違いのみならず、針形状・サイズ、針間隔、ニードルパッチ形状・サイズ、などが千差万別である。医療用または美容用と目的が異なれば最適のMNはそれぞれに応じて異なるはずである。筆者らは形状・サイズの異なる多くのMNを試作し*in vitro*、及び*in vivo*評価を通じてさらに改良を加え3種の異なったMNを完成させた。それらの概要を表1にまとめる。

MicroHyal 800は円錐形を成しアスペクト比が大きい針として設計した。その効果として皮膚挿入が容易となりかつ痛みも少ない。MicroHyal 300と200とは皮膚内到達部位を意識して設計し、それぞれ表皮及び角質への薬物送達を目的としている。形状としてコニーデ形をなしており、円錐形針に比

表1 MicroHyal[®]のコンセプト

名称	MicroHyal 800	MicroHyal 300	MicroHyal 200
製剤構成			
主構成材料	ヒアルロン酸	ヒアルロン酸	ヒアルロン酸
形状	円錐形	コニーデ形	コニーデ形
高さ(μm)	800	300	200
針間隔(μm)	600	600	600
到達深度(μm)	500-600	100	20-50
到達部位	真皮	表皮	角質
顕微鏡写真			
用途・目的	(医療用、医療器具) 高分子薬剤経皮送達	(医療用、医療器具) ワクチン接種	(化粧品) マイクロポイントとして 上市中
挿入時痛み	弱い痛み	ほぼ無痛	無痛

べて機械的強度が増し皮膚への挿入が容易，確実に
なるという特徴を有している．皮膚安全性を最大限
に考慮し筆者らは MicroHyal 200 を化粧品用途に
供することとした．また，MicroHyal 200 表面は
先端部の超微細化によりその形状が肉眼ではパッチ
一面に凹凸の微小な点群（ポイント）が配列されて
いるように見えたため，化粧品向け MN はマイクロポ
イント（MicroPoints）とした．

2.3 マイクロポイントの製法

化粧用 MN（マイクロポイント）の製法を模式的
に図 1 に示す．マイクロポイントは化粧品 GMP に
準拠して製造を実施しているが，その皮膚内溶解性
を考慮し注射剤と同様の無菌的製造法により製品化
している．材料は全て滅菌し無菌的環境で包装工程
までを実施し，最終製品は特別設計したケースに納
め，さらにアルミラミネート袋により包装されるこ
とにより無菌状態が保持される．

2.4 マイクロポイント製品形状及び使用法

MN が立錐したパッチ（MN パッチという）は円
状粘着性保護テープで裏打ちされ，図 2 に示すよ
うなケースに収められて製品となる．MN パッチは長
径 12 mm，短径 8 mm の楕円型をなし，その上に



図 1 マイクロポイント製造フロー

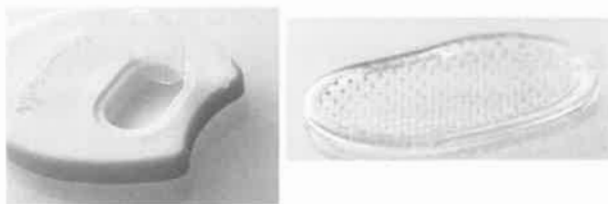


図 2 マイクロポイントの外形（左）及び拡大図（右）

120 本のコニーデ型 MN を有する．使用に当っては
ケースから保護テープ付きの MN パッチを取り出し
皮膚標的部位に貼付し付属の applicator で軽く
押しつけて皮膚に密着させ，保護テープにより密着性
を保ちつつ 1～1.5 時間貼付する．

3. マイクロポイントの特徴

3.1 皮膚内溶解性

マイクロポイントは化粧品として設計されてお
り，MN の先端は決して皮膚内の生きている表皮に
は浸入せず角質内にとどまるような形状となってい
る．マイクロポイントを皮膚に貼付した時のイメー
ジ図を図 3 に示す．またヒト顔面に 90 分貼付した
前後のマイクロポイントの顕微鏡写真を図 4 に示
す．同図から明らかなようにマイクロポイントの先
端部の数十ミクロンが皮膚内で溶解していることが
分かる．

3.2 皮膚への放出性

マイクロポイント適用後の皮膚組織顕微鏡写真を
図 5 に示す．本試験はマイクロポイントを *in vitro*

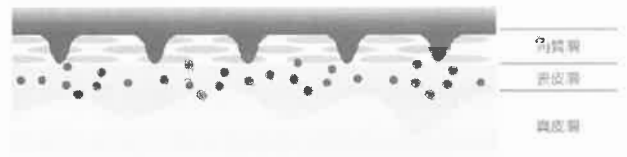


図 3 マイクロポイント皮膚貼付時の模式図

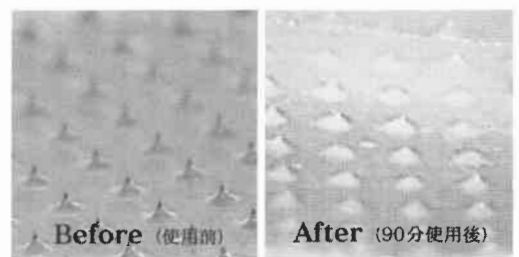


図 4 マイクロポイント皮膚貼付前後での形状変化

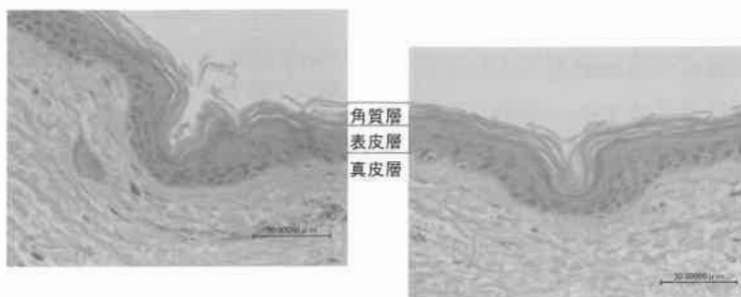


図 5 マイクロポイントのヒト皮膚への挿入深さ及び組織変化

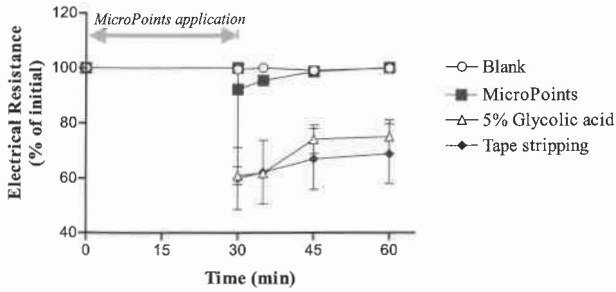


図6 *In vivo* ラット皮膚におけるマイクロポイント使用前後の皮膚電気抵抗値の変化

ヒト皮膚に30分貼付後直ちに皮膚を固定しスライス後切片を観察した。皮膚角質層に乱れが生じているのが明瞭に認められるが、その乱れは角質にとどまり生きた表皮には及んでいない。一方、マイクロポイントにFITCラベル化デキストラン (FD4, 分子量4,000) を含浸させて *in vitro* ヒト皮膚へ貼付し、その30分後皮膚断面を観察すると、FITCの蛍光強度は主に角質層に分布しているが、表皮内部にも拡散していることが認められ、デキストランのような高分子が表皮内部へ浸透して行くことが判明した。

3.3 皮膚安全性

マイクロポイント皮膚貼付による皮膚刺激性を評価するため *in vivo* ラットにおける皮膚一次刺激性試験を実施した。Draize 判定基準により、マイクロポイントのP.I.I. 値 (一次刺激指数) は0.0であり無刺激と判定された。

別途皮膚バリアーへの影響及び回復性について皮膚電気抵抗値の変化を *in vivo* ラット皮膚により測定した。マイクロポイント30分貼付後の皮膚電気抵抗値の時間変化を貼付前との比でプロットしたのが図6である。同時に比較したケミカルピーリング (5%グリコール酸含有ローション) 処置および角質ストリッピング処置などに比べてマイクロポイント貼付は、はるかに皮膚のバリアーへの影響度合いが小さいことがわかる。また一時的に低下した皮膚電気抵抗値も15分以内に回復することも興味ある結果である。

3.4 有用性

美容医療において、しわの治療としてヒアルロン酸やコラーゲンの皮内注入が広く行われている。ヒアルロン酸はグリコサミノグルカンの一種でD-グルクロン酸とN-アセチル-D-グリコサミンの繰り返し

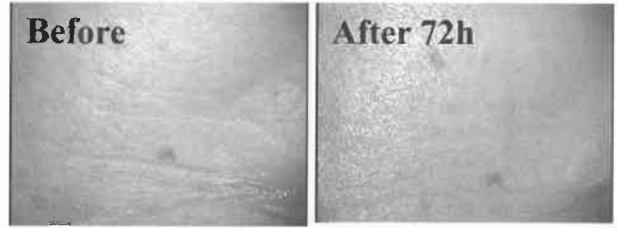


図7 マイクロポイントを用いた小じわへのケア効果

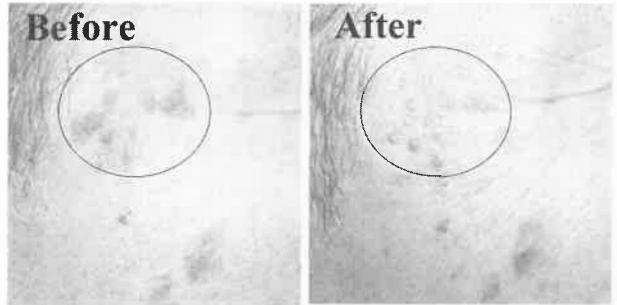


図8 マイクロポイントを用いたしみへのケア効果

し構成単位二糖からなる直鎖の高分子多糖体である。その弾性物質が吸水により何十倍の容積に膨らむ性質からしわへの充填剤として注目されている。また、ヒアルロン酸は生物学的活性を有する細胞外マトリックス成分として存在し、組織の創傷治癒や形態発生に重要な役割が果たしていることが知られている。マイクロポイントはこのようなヒアルロン酸を主構成材料とするので、皮膚内膨潤による皮膚押し広げ効果に起因する小じわ軽減がプラセボMNで期待される。また、経皮吸収システムとして美白成分を添加することでシミへの集中的薬剤放出による高いケア効果が期待される。図7はマイクロポイント発売に先立つ臨床試験により得られた結果であり目尻の小じわへの効果が認められた。投与回数は1回でありながら、3日間持続効果が見られる。モデル薬剤として0.4%のレチノイン酸添加によるシミへの効果は著しく多くの臨床例数を数える、その1例を図8に示す。本投与回数は2回/週であり、写真は1か月後の結果である。

4. 今後の展開

MNは歴史的には医薬用DDSを目的に主として研究開発が進められてきた。筆者らも短期的には化粧品分野への進出を目標としてきたが、同時に長期的観点からMNの医薬DDSへの適用に関しても鋭

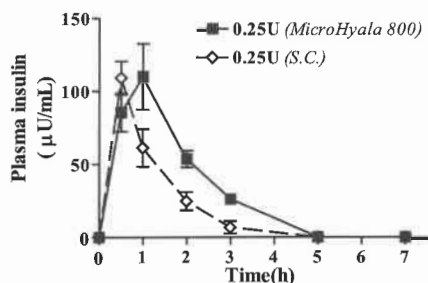


図9 インスリン含有 MicroHyal 800 を用いた糖尿病ラットモデルの血中濃度推移



図10 先端コーティング MicroHyal 800

意開発中である。その一端を紹介したい。以下の検討で用いた MN は MicroHyal 800 である。

MicroHyal 800 にインスリンを含有させ糖尿病モデルラットに投与すると期待通り血糖値は降下し同時に血中インスリン濃度は上昇した。その 1 例を図 9 に示す。皮下注射 (s.c.) と比べるとさらに持続効果が高いことが分かる。本結果は MicroHyal 800 を用いる蛋白質経皮投与の可能性を裏付けるものである (京都薬科大学薬剤学教室, 山本 昌教授と共同)。

一方 MicroHyal を用いる経皮ワクチン開発への研究も進行中である (大阪大学大学院薬学部薬剤学教室, 中川晋作教授, 岡田直貴講師と共同)。MicroHyal の 3 シリーズは異なる皮下到達深度を有する。それら 3 種の特性を生かして抗原到達部位を変更することも視野に入れつつ研究開発を進めており, 既にニワトリ卵白アルブミン (モデル抗原), 破傷風・ジフテリアトキソイド, などにおいて抗体産生を確認している。抗原などの微量投与に当っては抗原を MN 中に含浸させるよりも表面にコーテ

ィングさせるほうが実用的であることが多い。図 10 は MN 先端部をモデル色素によりコーティング着色した MicroHyal 800 の顕微鏡写真であり, 第 1 群 MN (シリコンなど) における薬物保持形態であるコーティング法が MicroHyal においても可能であることを示すものである。

5. 最 後 に

MN の有する大きなポテンシャルを, 筆者らは工業的製法を確立することで機能性化粧品として上市し, MN は DDS の有効かつ現実的手法であることを実証することができた。今後とも, MN 技術のさらなる医療・美容への展開を目指して邁進したい。

引用文献

- 1) J.D. Zahn, N.H. Talbol, A.P. Pisano, D. Liepmann, Microfabricated polysilicon microneedles for minimally invasive biomedical devices, *Biomed. Microdevices*, **2**, 295–303 (2000).
- 2) M. Cormier, et al., B. Johnson, M. Ameri, K. Libiran, D.D. Zhang, P. Daddona, Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system, *J. Control. Release*, **97**, 503–511 (2004).
- 3) J.H. Park, M.G. Allen, M.R. Prausnitz, Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, *J. Control. Release*, **104**, 51–66 (2005).
- 4) S.Y. Kwon, *In vitro* evaluation of transdermal drug delivery by a micro-needle patch, *Controlled Release Society 31st Annual Meeting (2004)* #115.
- 5) T. Miyano, Y. Tobinaga, T. Kanno, Y. Matsuzaki, H. Takeda, M. Wakui, K Hanada, Sugar micro needles as transdermal drug delivery system, *Biomed. Microdevices*, **7**, 185–188 (2005).
- 6) Y. Ito, J. Yoshimitsu, K. Shiroyama, N. Sugioka, K. Takada, Self-dissolving microneedles for the percutaneous absorption of EPO in mice, *J. Drug Targeting*, **14**, 255–261 (2006).
- 7) J.G.E. Gardeniers, R. Luttge, A. Van der Berg, J.W. Berenschot, M.J. de Boer, Y. Yeshurun, M. Hefetz, R. van t Oever, Silicon micromachined hollow microneedles for transdermal liquid transport, *J. Microelectromech. Syst.*, **6**, 855–862 (2003).
- 8) U.S. Patent 5,660,846 (1997).