

化粧品・医薬品デバイスとしての マイクロニードルの開発



技術解説

権 英 淑^{*}, 中 川 晋 作^{**}

Development of microneedle array as cosmetic and medical devices

Key Words : microneedle, vaccine, cosmetic, skin

はじめに

近年、皮膚適用製剤は、皮膚局所での治療効果を目的とした製剤のみならず、内服や注射に代わる全身作用を目的とした薬物の新規投与製剤として注目を集めている。皮膚適用製剤による薬物の経皮吸収は、薬物の肝初回通過効果を回避できるだけでなく、注射投与に比べ安全かつ簡便に薬物を投与できることから、世界各国でその研究が精力的に行われている。その標的組織である皮膚は解剖学的に見れば外側から角質層、生きた表皮（顆粒層、有棘層、基底層）、真皮の大きく3層に分けられる（図1）。最外層を構成する角質層は外界からの異物侵入を阻止する、いわば物質透過における物理的バリアとして機能する¹。そのため経皮吸収により有効血中濃度に達することのできる薬物は一般的にオクタノール/水分配係数が1~4、つまり適度に脂溶性であり、分子量が500以下の低分子に限定される²。これま

で薬物の経皮吸収効率を改善させるためにエレクトロポレーション法やイオントフォoresis法、ソノフォoresis法など、様々な経皮薬物デリバリー技術が考案された。しかしこれらの手法は確かに高分子の薬物についても皮膚からの吸収を促進させるが、いずれも大型な電源装置を必要とするために汎用性に欠けるなどの課題を残している。この様な中、より簡便で安全に経皮吸収を達成出来る技術としてマイクロニードル（MN）が注目されている。本稿では、我々が開発したMN並びにそれを基盤とした化粧品および貼るワクチンの開発について概説する。

1. マイクロニードルの特徴

MNはマイクロメートルサイズの微小針を皮膚に適用することにより角質層に微小孔をあけ、物質の経皮送達効率を向上させる技術である（図1）。この概念は1976年にGerstelとPlaceらによって初めて報告された³。それ以来、製造技術が困難であることから費用対効果の面が問題となり開発研究は停滞していたが、1990年代になって電子工業が発展することで微細加工技術が容易になり、現在では様々なMNの開発が進められている。MNを用いた経皮投与は、他の経皮吸収促進法と比べ、(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)薬物分子量・油水分配係数など物理化学的性質に依存せず水溶性の高分子のみならず粒子状の物質をも皮膚内に送達できる、(3)MNの種類により速効又はコントロールリリースの設計が可能である、(4)自己投与が可能である、(5)ニードルの微小化により無痛である、といった特徴を有している。

2. MNの種類および構成材料とその特徴

MNは形状的に中空型（Hollow type）と中実型（Solid type）に大別される。中空型はいわば既存の

*Ying-shu QUAN

1964年1月生
京都薬科大学 薬剤学教室（1999年）
現在、コスメディ製薬株式会社 取締役
薬学博士 薬剤学
TEL：075-950-1510
FAX：075-950-1512
E-mail：quan@cosmed-pharm.co.jp



** Shinsaku NAKAGAWA

1959年12月生
神戸学院大学大学院薬学研究所修士課程
修了（1984年）
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 薬
剤学分野 教授 博士（薬学） 生物薬
剤学
TEL：06-6879-8175
FAX：06-6879-8179
E-mail：nakagawa@phs.osaka-u.ac.jp



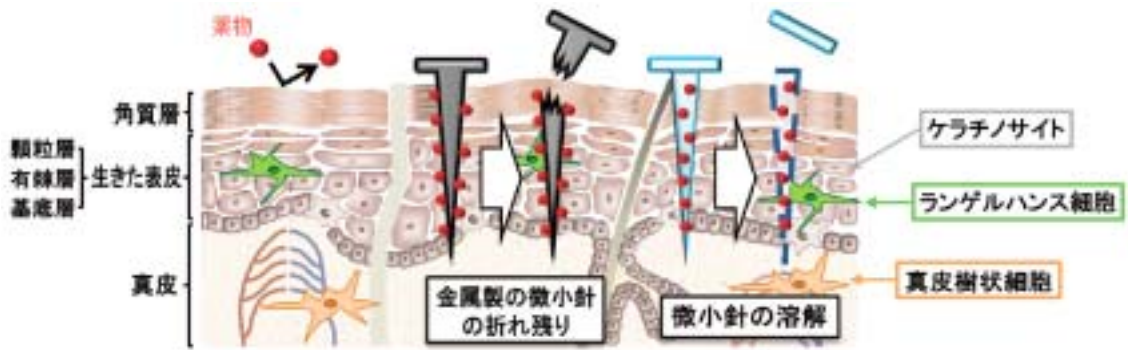


図1 皮膚の構造とマイクロニードル

注射針を小さくしたもので、その機能も同様である。一方、中実型は、薬物を微小針表面に吸着（表面吸着型）或いは微小針内に内包（内包型）したタイプに分類される。本稿においては主に中実型に関して述べるが、MNはその構成材料によって必然的に製法が異なる。現在世界において開発が進められている MN は、構成材料面から非生分解性と生分解性に分類される（表1）。

非生分解性の材料としてシリコンや金属（チタン、ステンレスなど）を用いた MN^{4,5} は、微細機械加工、電解メッキ、折り曲げ法などにより作製される。本 MN は、成形しやすく、また剛性に優れているため皮膚挿入性が良好な針が得られるといった利点を有している。また、ポリカーボネートなどの熱可塑性の合成高分子からなる MN^{6,7} は、材料をその融解温度以上において溶解させ射出成形、プレス成形などにより作製されるため、成形しやすく大量製造に適している。これら非生分解性の材料を用いた MN の場合、薬物の投与方式としては、MN で処置した

皮膚に対して薬物を塗布する（図2A）微小針の中空から薬物溶液を注入する（図2B）微小針に薬物を吸着させて経皮送達する（表面吸着型）（図2C）といった方法になる。しかしながらこれら MN は生体内で溶解も分解もしないため、皮膚内に挿入した際、微小針が皮膚内で折れて残留する危険性を払拭することが出来ず、実用化する上で大きな課題を抱えている（図1）。

一方、生分解性の材料としてポリ乳酸（PLA）やポリグリコール酸（PGA）、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）などの生分解性合成高分子を用いた MN^{8,9} は、安全性が高く、射出成形、プレス成形など鋳型成型により作製され、大量製造に適している。これらの MN は、基剤溶液に薬物を溶解あるいは分散させて微小針を成形することが出来るため、薬物の投与方式としては、図2AおよびCの方法だけでなく、微小針内に薬物を内包させて経皮送達する（内包型）（図2D）ことも出来る。この内包型 MN は、表面吸着型と比較してその薬物

表1 マイクロニードルの構成材料および特徴

	素材	長所	短所	経皮薬物送達機構
非生分解性	> シリコン、金属（ステンレス、チタンなど）	> 強度が高く、角回部を円滑しやすい	> 皮膚内で針が折れ残る危険性がある	> 図2 A, B, C
	> 非水溶性合成高分子（ポリカーボネートなど）	> 成形しやすく、大量製造が可能	> 皮膚内で針が折れ残る危険性がある	> 図2 A, C
	> 水溶性合成高分子（PVA, PVPなど）	> 安全性が高く、大量製造が可能	> 強度が弱く、吸湿しやすい	> 図2 C, D
生分解性	> PLA, PGA, PLGA	> 安全性が高く、大量製造が可能	> 体内での代謝が遅い	> 図2 A, C, D
	> 多糖類（ヒアルロン酸、デキストランなど）、蛋白質（ゼラチン、コラーゲンなど）	> 安全性が高く、皮膚内での溶解性に優れている	> 強度が弱く、吸湿しやすい	> 図2 C, D

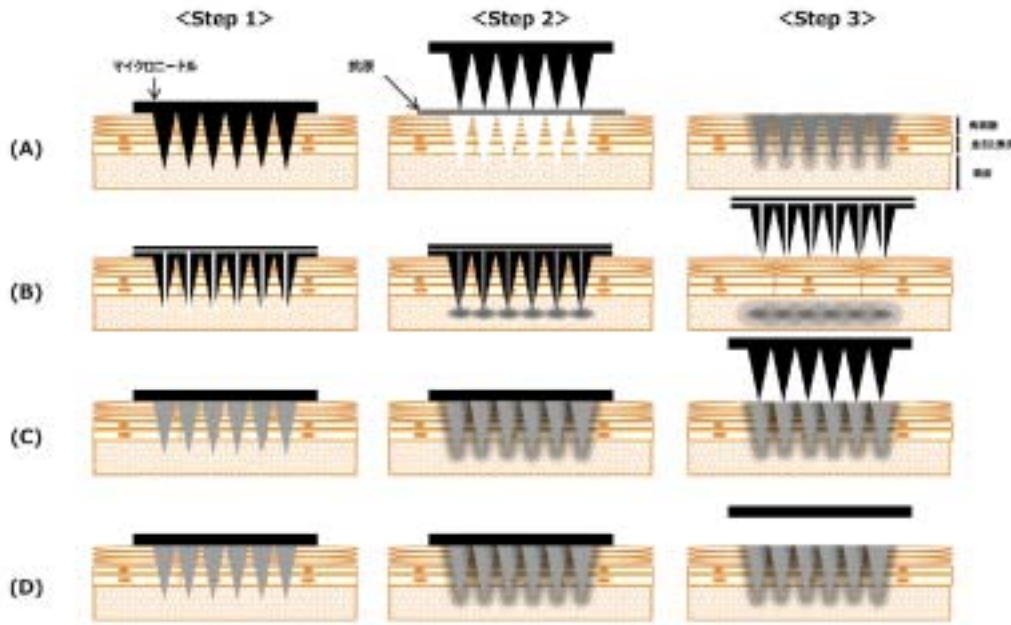


図2 マイクロニードルを用いた経皮薬物送達機構

- (A) マイクロニードルを適用した (Step 1) 後に、抗原溶液を皮膚に塗布し (Step 2)、生じた微小孔を介して抗原を皮膚内へと送達する (Step 3)
- (B) マイクロニードルを貼付し (Step 1)、その中空を介して抗原溶液を皮膚内へと注入した (Step 2) 後に、マイクロニードルを剥がす (Step 3)
- (C) 微小針に抗原をコーティングしたマイクロニードルを貼付し (Step 1)、抗原が皮膚内へと拡散した (Step 2) 後に、マイクロニードルを剥がす (Step 3)
- (D) 微小針に抗原をコーティングあるいは装填したマイクロニードルを貼付し (Step 1)、微小針の溶解とともに抗原が皮膚内へと拡散する (Step 2, 3)

保持量は極めて大きく、また微小針が生体内で分解して内包されている薬物を放出するため (図1)、貼付部位において数時間から数カ月のコントロールリリースも可能である⁸。この他には、多糖類 (ヒアルロン酸、デキストラン、マルトース、ガラクトースなど) や蛋白質 (ゼラチン、コラーゲンなど) などの生物由来高分子からなる MN¹⁰⁻¹⁴ もある。これらの MN は、一般的には鋳成型や濃厚水溶液の引っ張り成形などにより作製され、大量製造に適している。また安全性が高く、先に示した生分解性合成高分子と比べて皮膚内での溶解性が格段に優れている。溶解性の観点から薬物の投与方式としては、図2CおよびDの方法が取られている。さらに生分解性では無いが、安全性並びに溶解性に優れたポリビニルアルコール (PVA) やポリビニルピロリドン (PVP) などの水溶性合成高分子からなる MN も多糖類や蛋白質からなる MN と同様の特徴を有しており、これら水溶性合成高分子と生物由来高分子を種々組み合わせた MN も開発されている。

我々はヒアルロン酸を主材料とする皮膚内溶解性

材料からなる MN (皮膚内溶解型 MN) の優れた諸特性に着目し化粧品および医薬品分野への応用に関し研究開発している。

3. 皮膚内溶解型 MN について

皮膚内溶解型 MN の製法を模式的に図3に示す。皮膚内溶解型 MN の製造における重要ポイントを製作プロセス順に述べると、

1. 使用の目的に応じた種々の形状・サイズの MN を作製するにあたってそれらに対応する適切な鋳型の設計・製作
2. 鋳型を用いての原料水溶液の充填・乾燥・型抜き、からなるプロセスによる形の整った MN の無菌的製作
3. 皮膚粘着性に優れた保護フィルム、無菌性を担保する保護ケース、などを用いての MN の密閉包装、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ごとにまった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

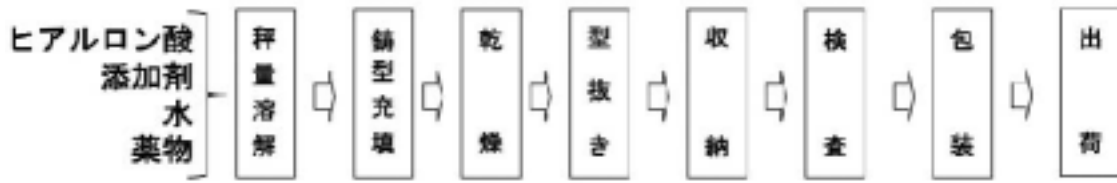


図3 皮膚内溶解型マイクロニードルの製法模式図

つつ製品化へ結びつけることが必須となる。

我々は、多くの形状・サイズの異なった MN を開発製造しているがその製造に当たり、臨床研究用の MN は治験薬 GMP に準拠し、化粧品 MN は化粧品 GMP に準拠して製造を実施しており、皮膚内溶解性を考慮し注射剤と同様に無菌的に製造している。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。

表2に我々が作製した代表的な3種類の MN (MicroHyal 200、300、800) の特徴を示している。MicroHyal 200 と 300 は皮膚内到達部位を意識して設計し、それぞれ表皮および角質への薬物送達を目的として、形状はコニーデ形に設計している。これにより円錐形ニードルに比べて機械的強度が増しかつ先端部細部しか皮膚に入らないため皮膚への挿入深さが精確にコントロールされる。特に MicroHyal 200 はマイクロニードルを超微小化しその形状は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る (図4)。MicroHyal 200 は化粧品用途として角質層に密着することにより高分子ヒアルロン酸が皮膚に溶解・浸透するように設計した。一方、MicroHyal 800 は円

錐形をなしアスペクト比が大きい針として設計しており、その効果として皮膚挿入が容易でかつ痛みも少ない。以下に MicroHyal 200 の化粧品分野への応用および MicroHyal 800 を用いた貼るワクチンの開発について述べる。

4. MicroHyal 200 の化粧品分野への応用

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構成単位二糖からなる直鎖の高分子多糖体であり、吸水により何十倍の容積に膨らむ性質から皮膚科学の領域では、しわへの充填剤として注目されている。しかしながらヒアルロン酸のような高分子化合物は皮膚への透過性が極めて低く、臨床でしわへのケア効果を得るためには注射によらなければならない。そこで我々は、ヒアルロン酸が主構成材料である MicroHyal 200 を用い、そのスキンラフネス (Skin roughness) に対する効果を 30 歳代 ~ 60 歳代の健康女性ボランティア 22 名に対して評価した。MicroHyal 200 をヒト皮膚に 6 時間貼付した後の顕微鏡写真を図4に示した。写真から明らかに先端部の数十ミクロンが皮膚内で溶解されたことが分かる。この MicroHyal 200 を週に 2 回貼付したところ、適用期間の増加とともにスキンラ

表2 皮膚内溶解型マイクロニードル (MicroHyal) の特徴

種類	MicroHyal 200	MicroHyal 300	MicroHyal 800
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	コニーデ型	コニーデ型	円錐型
顕微鏡写真			
ニードル長さ	200 μm	300 μm	800 μm
ニードル本数	200本/0.80 cm ²	200本/0.80 cm ²	200本/0.80 cm ²
ニードル到達部位	角質層	生きた表皮	真皮
用途・目的	美容化粧品	医療用、医療器具	医療用、医療器具
装着感	無痛	ほぼ無痛	ほぼ無痛

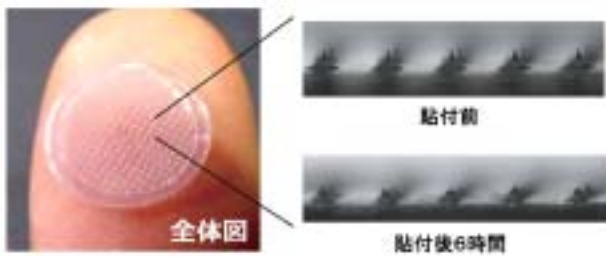
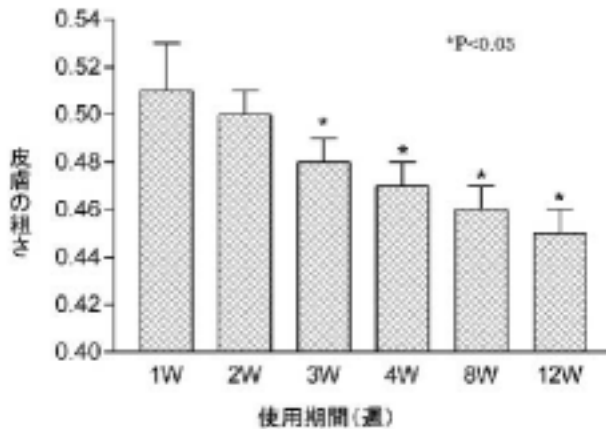


図4 MicroHyal 200

図5 MicroHyal 200のスキンラフネス改善効果
(目元に週に2回、3ヶ月使用)

フネスが顕著に改善されることが確認された(図5)。また、別途30歳代～50歳代女性26名に対してしわの改善効果を評価した結果、MicroHyal 200の連用1ヶ月において皮膚の粘弾性の有意な増加としわ面積の有意な減少が認められた。また、皮膚安全性の評価では、アンケートによるチクチク感・かゆみ・くすぐったさ・ただれ・ヒリヒリ感・堅さ・こわばりなどの皮膚刺激性は認められなかった。さらに専門医による皮膚観察においても赤み・むくみ・落屑(らくせい)は認められず、MicroHyal 200の皮膚に対する安全性が確認された。これらの成果をもとに我々は、しわ改善用化粧品としてのMicroHyal 200を平成20年11月12日に発売するに至った。

5. MicroHyal 800を用いた貼るワクチンの開発

皮膚の生きた表皮を構成する細胞の約95%以上を占めるケラチノサイトは、異物の侵入を感知してサイトカインやケモカインなどの炎症メディエーターを産生することで自然免疫の誘導に関わる¹⁵。またケラチノサイトの細胞間隙には、ランゲルハンス

細胞(Langerhans cell; LC)と呼ばれる強力な抗原提示細胞が存在している¹⁶(図1)。さらに真皮には真皮樹状細胞(dermal dendritic cell; dDC)が常在しており、異物を認識・捕食したLCやdDCは所属リンパ節へと遊走し、T細胞、B細胞を抗原特異的に活性化することで、異物に対する免疫応答を誘導する。したがって、ワクチン抗原をLCやdDCに送達することができれば、高いワクチン効果の誘導が期待できる。その為、効果的な貼るワクチンを開発するにあたっては、LCやdDCへの抗原送達を可能とする基盤技術の開発が必要とされる。そこで我々は、MicroHyal 800を経皮ワクチンデバイスとして利用した貼るワクチンの開発を行っている。これまでにモデル薬物を装填したMicroHyal 800をマウス皮膚に貼付すると、微小針は皮膚内で溶解し、装填した薬物の形状(可溶性分子および不溶性粒子)に拘わらず、LCが存在する生きた表皮、さらにはその下のdDCが存在する真皮へと送達できることを明らかとしている。さらにMicroHyal 800を応用した貼るワクチンは、破傷風・ジフテリアトキソイド混合ワクチンやインフルエンザHAワクチン、ワクチン抗原SE36を用いた新規マラリアワクチンなど様々な抗原の有効性評価において良好な結果が得られており、簡便かつ抗原種を問わない新規ワクチン手法として、今後の展開に期待がもたれる。

おわりに

我々は、化粧品として世界初のMN(MicroHyal 200)を開発・発売した。またMN(MicroHyal 800)を用いた貼るインフルエンザワクチンの臨床研究も実施しており、ヒトにおいても安全性および有効性を確認している。これらの研究成果を通じて、注射剤に代わる簡便、安価、低侵襲な皮膚適用製剤としてのMNの開発へとつながることを期待している。

謝辞

本稿にて紹介した研究内容の一部は、「保健医療分野における基盤研究推進事業(独立行政法人医薬基盤研究所)」からの研究助成によるものであります。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

参考論文

1. Barry BW, Nat Biotechnol, 22, 165 (2004)
2. Bos JD, Meinardi MM, Exp Dermatol, 9, 165 (2000)
3. Gerstel MS, Place V.A.. Drug Delivery Device, US Patent No. 3, 964, 482 (1976)
4. Henry S, et al., J Pharm Sci, 87, 922 (1998)
5. Verbaan FJ, et al., J Contr Rel, 117, 238 (2007)
6. Jin CY et al., Biomed Microdevices, 11, 1195 (2009)
7. Oh JH et al., Eur J Pharm Biopharm, 69, 1040 (2008)
8. Park JH et al., Pharm Res, 23, 1008 (2006)
9. Kim M, et al., Biomaterials, 33, 668 (2012)
10. Ito Y et al., Eur J Pharm Sci, 29, 82 (2006)
11. Miyano T, et al., Biomed Microdevices, 7, 185 (2005)
12. Kolli CS, Banga AK, Pharm Res, 25, 104 (2008)
13. Donnelly RF, et al., Drug Dev Ind Pharm, 35, 1242 (2009)
14. Perennes F, et al., J Micromech Microeng, 16, 473 (2006)
15. Wu C, et al., Exp Dermatol, 17, 645 (2008)
16. Mathers AR, et al., Immunol Res, 36, 127 (2006)

