

新型医療用マイクロニードルの実用化開発

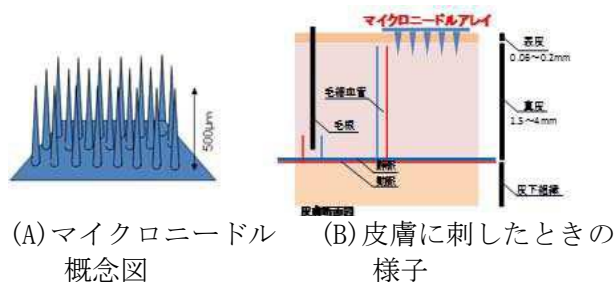
九州工業大学 大学院情報工学研究院 伊藤 高廣

1. はじめに

高齢化が進む現在、諸課題の中でも医療の占める比率が増加している。中でも、投薬をいつでもどこでも誰でも可能とする、痛くない注射、マイクロニードルが注目されている。0.1mm オーダーの太さ高さの微小な針を多数並べ、皮膚表面の角質層に穴をあけることにより、新薬に多い高分子量の薬剤を皮膚から体内に入れることができる。このマイクロニードルを、低コストで大量に作ることができる金型射出成型の研究開発を行った。従来マイクロニードルの弱点といわれた薬剤量が少ないことを克服するため、ニードル先端形状を新規に考案し、複雑な形状でも安定して成形できる金型、成形方法を研究した。この結果、穿刺性と従来の倍以上の薬剤保持を達成、料率することができた。

2. 目的

皮膚から投薬できる、マイクロニードルを提供し、だれでもどこでも使える痛くない注射を実現する。マイクロニードルの表面や窪みに薬剤をコーティングし、皮膚に刺すことで、表皮下に薬剤を供給する。マイクロニードルの形態、皮膚に当たったときの断面図、使用概念図を図1に示す。



(A) マイクロニードル概念図 (B) 皮膚に刺したときの様子



(C) マイクロニードルアレイ (D) 使用方法
図1 マイクロニードル概要図

3. 実用的な価値、実用化の見込など

新薬に多いバイオ医薬品は、分子量が大きく、経口投与でも小腸からほとんど吸収されない。皮膚に塗っても入らない。マイクロニードルを使用することで、皮膚に貼るだけで投与できるようになる。従来注射に伴った痛みによる患者の精神的ストレス、ことの場合恐怖心を除去できる。医師看護師など資格が無くても貼るだけで投薬できるため、いつでもだれでもどこでも投薬ができるようになり、医師不足の山間へき地、離島、開発途上国の医療状況を各段に改善できるようになる。

マイクロニードルは化粧品や美容の分野ではすでに製品があるものの、薬剤の定量的投与が要求される医療の分野では製品化されていない。十分な穿刺性、薬剤保持量がこんなだったためである。

本研究により、安定してマイクロニードルが生産供給できるようになれば、従来困難であった投薬に対し新たな市場を創設し、注射のみで形成されていた市場に入り拡大してゆくことが期待できる。

今までに、金型設計、加工技術を向上させてきた。今回の研究開発で目標達成ができれば、実用化まで1年ほどのレベルにたどり着くことができる。

4. 研究内容の詳細

新規に提案したマイクロニードル形状は、図2に示すように、先端部の割れた形、製図用具の鳥口に似た形状である。

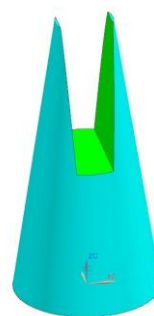


図2 鳥口タイプのマイクロニードル

この形状を射出成型できるよう、金型を設計し、成形試験を行った。

本研究の、金型、射出成型による製造概略を、図3に示す。

成形材料は、医療用の樹脂として広く使われていてかつ安価なポリカーボネートを使用した。マイクロニードルでは、皮膚への穿刺性を高めるために先端の先鋭さが求められる。しかし、成形時にはニードル先端部の金型にガスがたまり樹脂が奥まで入らず先端が丸くなる、先鋭化できない問題があった。そこで、金型側にガスを逃がす加工を施し、樹脂奥まで入り、鋭い先端が成形できるようにした。

マイクロニードルによる投薬方法の検討と、評価も行った。マイクロニードルを用いた主な投薬方法を表1にまとめる。

表1において左に示した「中空」ニードルは、微小な注射針が並んでいるタイプである。中空針の中を通して薬剤を入れるので、投薬量を確保するうえで有利である。しかし、薬剤を押し込むためのポンプは動力が必要であること、液体の薬剤を保管、輸送するためには温度管理や環境設定が必要となることが難点である。

表1中ほどに示した「先端溶解」ニードルは、皮膚に刺した先端が離脱して皮膚に残り、溶解しながら薬剤が体内に入る方式である。体内で溶ける機材とそこに混ぜられる薬剤に限定されるため使える薬に限られる難点がある。

表1右に示した「コーティング」ニードルは、ニードル表面に薬剤をコーティングし、皮膚に刺した後薬剤だけ体内に残すタイプである。使う薬剤は、コーティングできれば制限がない一方、ニードル表面にコーティングできる薬剤量が少ないという問題があった。そこで本研究では、コーティング型ニードルの利点に、薬剤塗布量を倍以上増加できる新規形状を提案した。図4に特徴を示す。本提案のマイクロニードルは、製図用具に鳥口に形状が似ていることから、「鳥口」タイプのマイクロニードルと名付けた。

図4に示す鳥口タイプのマイクロニードルでは、コーティングタイプのマイクロニードルと同様周囲に薬剤を付着させることに加え、中央部の割れ目に薬剤を入れる。割れ目なので、残留ガスによって薬剤侵入が妨げられることもなく、薬剤が毛細管現象によって吸い込まれるように入る。このため、コーティングタイプと同様、薬剤に浸して塗布する同じ方法でも、2倍以上の薬剤を付着させることができた。

図5に、射出成型で製作した鳥口タイプのマイクロニードルアレイを示す。均一な形状で、成形できていることがわかる。図6は先端部分拡大である。

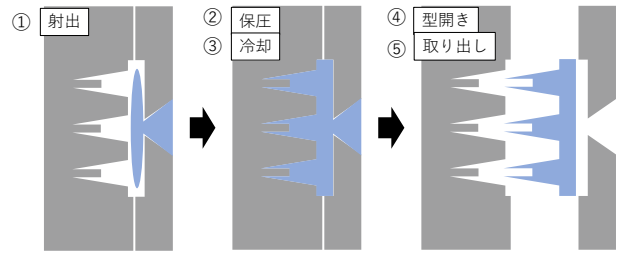


図3 マイクロニードルアレイ成形方法

表1. マイクロニードルによる主な投薬方法

仕様概要図	中空	先端溶解	コーティング
薬剤の状態	液体	固体	液体, 固体
ポンプ	必要	不要	不要

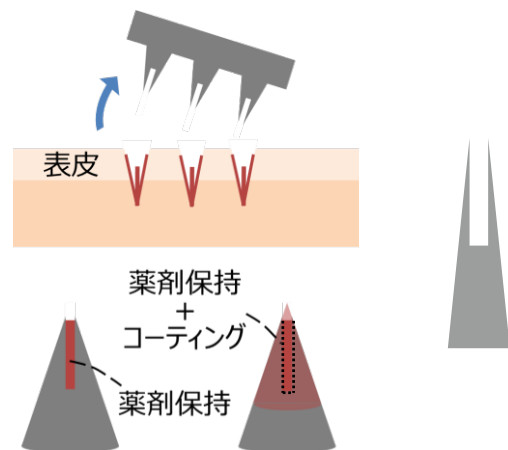


図4 鳥口タイプマイクロニードルの特徴

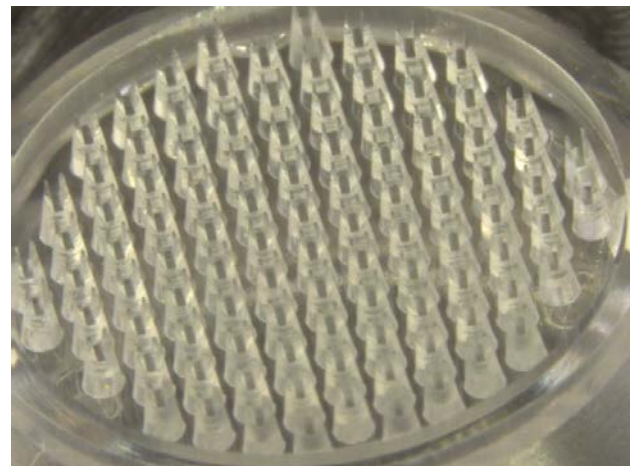


図5 成形した鳥口タイプマイクロニードル

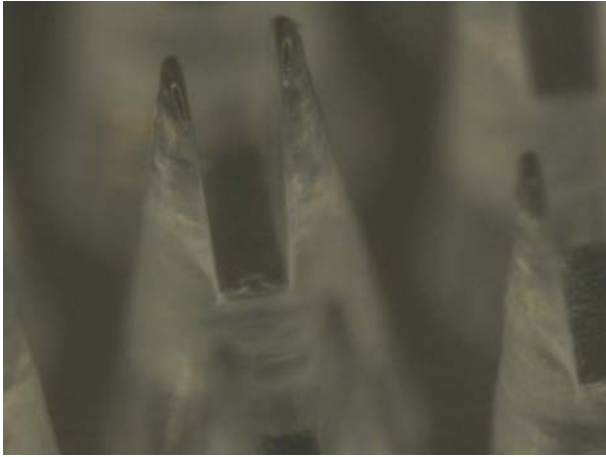


図6 鳥口タイプマイクロニードル（先端部）

図7に模擬薬剤を塗布したマイクロニードルアレイを示す。図8は先端部拡大写真である。

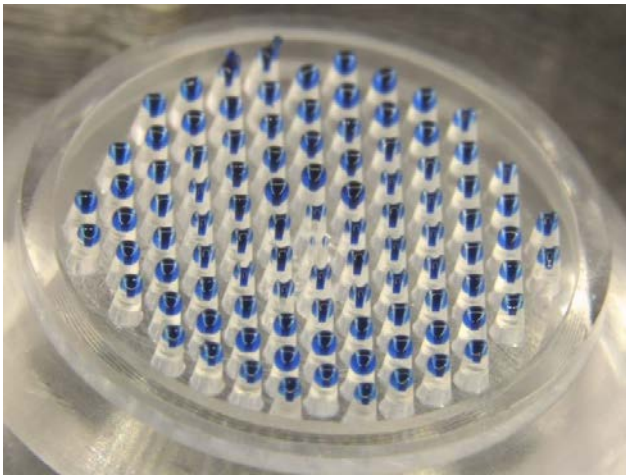


図7 薬剤を塗布した鳥口マイクロニードル



図8 薬剤を塗布した鳥口マイクロニードル(先端)

図から、鳥口型マイクロニードルが、図2で示した設計形状通り均一に成形されていることがわかる。均一形状であることは、薬剤を塗布した際に、設計値通りの定量が確保できることを示している。

穿刺性能の評価を行った。人工の皮膚を用いて、刺したときの表面状態、断面状態を、OCT(光干渉断層撮影)装置を用いて観察した。図9に、OCT装置外観を示す。

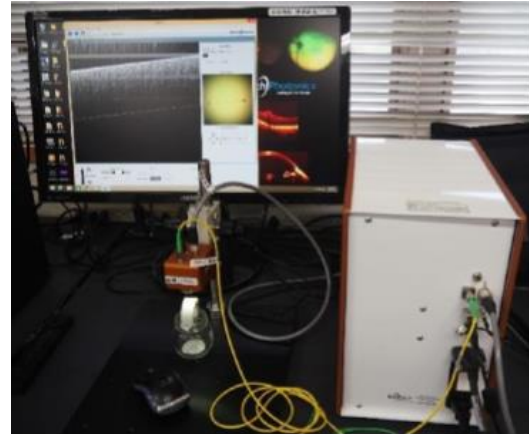


図9 OCT装置外観

図10には、人口の皮膚に穿刺した際の上面からの観察増、図11には、断面観察増を示す。

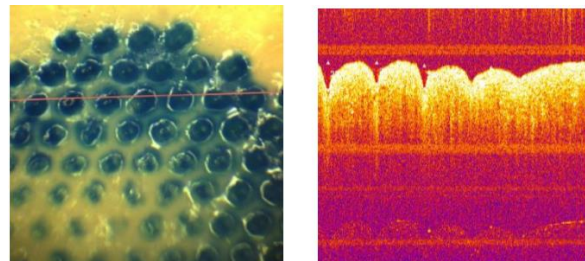


図10 穿刺後皮膚表面 図11 OCT観察像

図11から、角質に相当する $200\mu\text{m}$ 以上、 $300\mu\text{m}$ 深さまで穿刺できていることが確認できた。

マイクロニードルアレイへの薬剤塗布量の評価を行った。従来の中実型円錐形状では、目標値の約 1/10 の薬剤塗布量であった。鳥口タイプは従来の倍以上塗布できるものの、1回の塗布では十分ではないため、塗布と乾燥の工程を5回繰り返した。この重ね塗りにより、目標塗布量である3mgを達成した。図12に、目標と不良を達成した鳥口タイプマイクロニードルアレイを示す。直径10mmの基板に100本のニードルが等間隔で並べてある。目標値の3mgは、病院への聞き取り調査において、糖尿病の治療に使うインスリンの1回当たりの投与量の平均値から求めた。

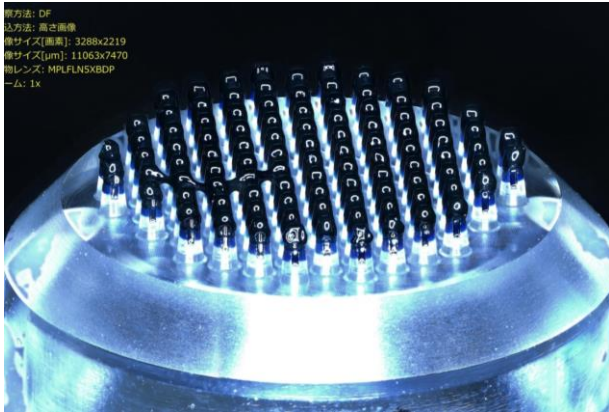


図12 目標の塗布量を達成したマイクロニードル

5. まとめ(結言)

新形状の医療用マイクロニードルを提案し、金型、射出成型により、目標値を満たす製品の製造に見通しをつけた。穿刺性と薬剤保持量確保の両立を可能とした。今後は、実用化製品化を目指してさらに改良を続ける。

6. 参考文献等

[1] Taichi HANADA, Takahiro ITO, Tomohiro HIKIMA, Sunao MURAKAMI, Hirotsada TSUBAKI, Masaya HARA, Yasunori TASHIRO, Masaaki MATSUO., “Microneedle array for medical application,” ICPE 2018, C-2-2.

[2] 山田 一也, 花田 大知, 伊藤 高廣, 引間 知広, 福田 龍彌, 村上 直, 椿 浩忠, 原 正哉, 田代 康典, 松尾 正昭, “医療用マイクロニードルアレイの研究 — 新規形状の提案と作製 —,” 2019 年度精密工学会春季大会, 2019. N-16.

[3] 花田 大知, 伊藤 高廣, 引間 知広, 福田 龍彌, 村上 直, 椿 浩忠, 原 正哉, 田代 康典, 松尾 正昭, “医療用マイクロニードルアレイの作製” 2018 年度精密工学会秋季大会, 2018. H02-7.