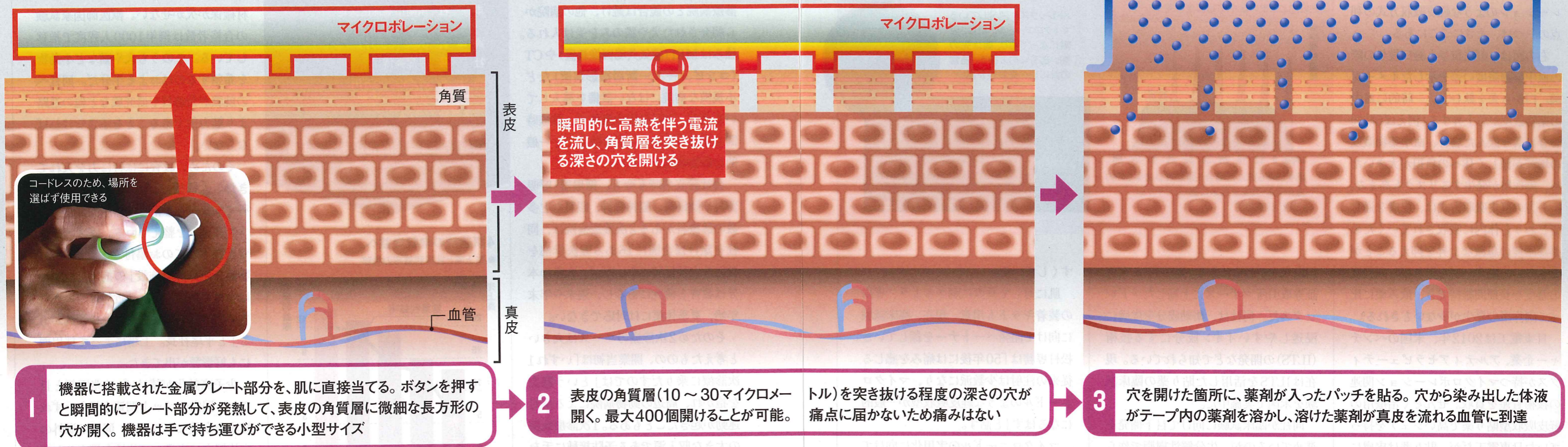


## 肌に浅い穴を開け、そこから投薬



# Technology File: 032 経皮吸収型の投薬技術 「無痛」で薬を体内に取り込む

日東電気 / メドレックス / 富士フイルム

皮膚から薬を投与する経皮吸収型の投薬技術が進化している。痛みや副作用が少なく、体への負担が軽いなどの利点を持つ。痛くない注射針「マイクロニードル」も本格的な実用化への道が開けつつある。

風邪をひくなど、病気にかかったりした際、体内に薬を送り込む方法はいくつもある。ぱっと頭に浮かぶのは、薬を飲む経口投与や、点滴など注射による投与。しかしここ最近、薬物を皮膚の表面から投与して血中に導入する投薬技術、「経皮吸収」が実用化へ向け進

化を遂げている。肌に400個の穴を開け薬を投与——。こう聞くと、思わず顔をしかめたくなる方が大半だろう。しかし、「実際はほとんど痛みを感じません」。こう話すのは、日東電気のメディカル事業部ビジネス開発部の西尾信彦課長。同社では

現在、熱で皮膚に穴を開け薬を投与する「マイクロポレーション」と呼ばれる技術の開発を進めている。使用するのには、手に収まる大きさの小さな機器。金属のプレートに押し当て電気を流し、皮膚の表面上に多数の小さな穴を開ける。それらの穴を

覆うように、薬剤を染み込ませたばんそうこうのようなテープを貼り、穴を通じて体内に薬を浸透させる。

### 「痛点」に届かない浅い穴

貼付薬を除く経皮吸収型の投薬法としては、「マイクロニードル」が最もよく知られている。薬が塗られた微細針を皮膚の表面に刺して投薬する技術で、いわば貼るタイプの注射だ。

日本マイクロニードル研究会によると、マイクロニードルの概念自体が登場したのは1970年代で実際に製造されたのは90年代と、技術としての歴史は長い。しかし、皮膚内で針が折れ体の中に残ってしまったり、真つすぐ肌に刺せなかったりするなどの問題があり、医療分野での本格的な活用はこれからの段階だ。

こうした課題を克服し、実用化をいち早く進めるために、各社知恵を絞り開発を進めている。日東電気が手掛けるマイクロポレーションは、針を使わず熱で直接肌に穴を開けることで従来のマイクロニードルの欠点をカバーする技術だ。

肌は表面から表皮、真皮の順で重なっている。薬を体内に循環させる血管は真皮にあるため、注射の場合、真皮めがけて針を刺す。注射の際に人間が「痛い」と感じるのは、表皮と真皮の境目付近に痛点があるから。マイクロポレーションで開ける穴は、表皮の表面にある角質層(厚さ10~30マイクロメートル=マイクロは100万分の1)より少し深い程度。「痛点に届かないほどの浅い穴なので、痛みを感じない」(西尾課長)。

投薬量によって肌に開ける穴の数は異なるが、1cm<sup>2</sup>の金属プレートを使用した場合、最大400個の穴を開けることが可能。1つの穴は数百マイクロメートル×数十マイクロメートルの長方形。数ミリ秒の間に、数百度の高熱を生じる電流を流すことで開ける。

肌に穴を開けると、そこから体液が染み出す。穴にかぶせるように貼るテープには粉末状の薬が入っており、染み出した体液で溶かされた薬は、ゆっくりと肌の中に吸収され、表皮、真皮を経由し血管にたどり着く。西尾課長は、「薬物の差や個人の差はあるが、穴を開けてから数十分で血管に到達する」と説明する。

数十分もかかれば即効性がないと感ずるかもしれない。確かに、口から薬を飲んだり注射をしたりする方がす

ぐに症状に効く。しかし、マイクロポレーションのような経皮吸収方式の利点の一つは、まさにここにある。

右の図は、経皮投与と経口投与の際の血中薬物濃度の差を示したイメージ図。口から薬を飲むと、一時的に血中の薬物濃度が急上昇する。例えば6時間おきに薬を飲んだ場合、血中薬物濃度の増減が激しく体への負担が大きいため、副作用が発生するリスクも高まる。

一方の経皮吸収方式は、皮膚を通じてじわりと体内に吸収されていくため、薬物濃度の急激な上昇を抑えることができる。一度テープを貼れば、同程度の濃度を長期間維持でき、飲み薬に比べて副作用の発生が少ないとされる。

日東電工は2012年、米国のベンチャー企業、アルティアセラピューティクスが持つマイクロポレーション関連の技術資産を買収。ぜんそく治療用の経皮吸収型貼り薬で高いシェアを持っていた日東電工だが、貼り薬は皮膚に穴を開けないため体内に浸透しやすい低分子の薬物しか投与できなかった。

そこで目を付けたのが、アルティアが開発していたマイクロポレーション技術。同技術を活用すれば、従来の貼り薬に比べて高分子の薬物でも経皮投与しやすい。例えば、糖尿病患者の多くが注射で投与している「インスリン」を、痛みなくかつ自宅で手軽に投与できる可能性も広がるのだ。

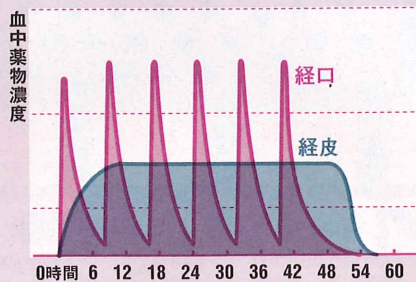
今年5月には、米国で臨床試験の実施を視野に第一三共とパートナーシップ契約を締結。臨床試験は長期を要するが、「10年以内には実用化にこぎつけたい」(西尾課長)と話す。

## 究極の「痛くない注射」

針の構造を変えることで、従来のマイクロニードルの課題を克服しようと研究開発を進めるベンチャー企業が香

### 経皮吸収は体への負担が少ない

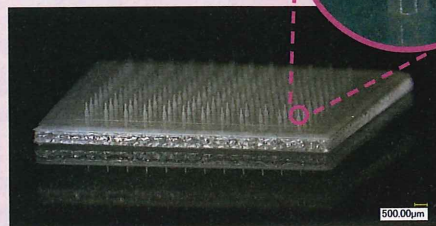
●経口と経皮の血中薬物濃度の差イメージ



薬を口から飲んだ場合、即効性はあるものの血中薬物濃度が急激に高くなりやすい(出所:日東電工)

### 2段階針で確実に肌に針を刺す

メドレックスが開発しているマイクロニードル。針は2段階になっており、薬は先の細い部分にのみ塗る。通常の針に比べ先鋭性が高い



川県東かがわ市にある。2013年に東京証券取引所マザーズに上場したメドレックスだ。同社は、薬効成分を皮膚に浸透しやすいイオン成分にする技術(ILTS)の開発などで知られている。現在はILTSを活用した貼り薬の臨床試験を米国で実施中だ。

同社が臨床試験に向けて目下開発を進めているのが、生分解性樹脂で作られた長さ600マイクロメートルの針を使ったマイクロニードル。針は1cm四方のシートに100本敷き詰められており、肌に貼るとちょうど表皮と真皮の境界に達するあたりまで刺さる。

針の外側には薬剤が塗られており、最短数分で薬剤は皮膚を経由し血液内に届くという。こちらも痛みに届かない程度の浅い針だ。松村米浩専務によると、「蚊に刺された程度の痛みしか感じない」。主に、インフルエンザなど感染症のワクチン投与などでの利用を想定している。

マイクロニードルの場合、肌に確実に刺す必要があるが、薬剤を針に塗ると先端に薬がたまり刺さりにくくなってしまう。メドレックスでは、2段階になった形状の針を独自で開発(上の写真参照)。先の細い箇所のみ薬を塗ることで、針の先鋭性を維持し刺しや

すくしている。

肌に対して垂直に刺さるよう、専用の装着キットも用意。現在、臨床試験に向けて開発パートナーを探している。松村専務は「50年後には痛みを感じる従来の注射は少数派になり、マイクロニードルのような経皮吸収型が一般的になるはず」と話す。

マイクロニードルの実用化に向けては、米スリーエムや富士フィルムなども開発を進める。富士フィルムの場合、薬剤を含有させた針の突起部分が皮膚内で溶けることで薬剤を送り込む「自己溶解型」のマイクロニードルの商品化に取り組んでいる。

突起部分には注射剤成分として実績のある「多糖類」などを採用。針を肌に刺した後、数分以内に突起部分が皮膚下で溶解する。現在、ワクチンなどを充填させたマイクロニードルの動物実験を実施中。人での臨床研究に向け準備を進めている。

従来の投薬の概念を変える、これらの新たな経皮吸収の技術。臨床実験には長い時間と、膨大な資金が欠かせないが、各社実用化のめども見え始めてきた。副作用と痛みの不安が軽い投薬が当たり前の時代が、一歩ずつ近づきつつある。

(齊藤 美保)