厚生労働行政推進事業補助金
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
分担研究報告書

我が国における今後の国際標準獲得推進（医療機器分野）を担う人材育成推進事業
（24KC5001）
４．医療機器・再生医療等製品基準策定のための実証研究
4-1. マイクロニードルの評価方法に関する研究の進捗状況

研究分担者　迫田秀行　　国立医薬品食品衛生研究所医療機器部　主任研究官
研究協力者　岡本吉弘　　国立医薬品食品衛生研究所医療機器部性能評価室　室長
研究協力者　坪子侑佑　　国立医薬品食品衛生研究所医療機器部　主任研究官

研究要旨：
様々な薬剤の新たな投与方法として、マイクロニードル（以下、MN）の実用化のための研究開発が進められている。MN が性能を発揮するためには、微細なニードルが目的の長さ皮膚に穿刺され、意図した深さの皮膚組織に、意図した量の薬剤が投与される必要がある。しかし、臨床現場や臨床試験、動物試験で穿刺深さなど穿刺状態を正確に評価する方法は確立されていない。MN の穿刺性は、MN 自体の特性だけでなく、併用する打ち込み装置（アプリケーター）の特性やその使用方法、穿刺部位の皮膚や皮下組織の特性などにも影響される可能性があるが、これらの影響について十分に明らかになっていない。
そこで本研究では、コンソーシアムを通じて、MN の穿刺性に影響し得る要素を抽出し、国内ガイダンス案について検討を実施した。また、昨年度実施した臨床試験の結果に基づき、in vitro 穿刺性試験法を開発し、皮膚の構造による穿刺性への影響について検討すると共に、MN の穿刺性に対する年齢の影響を考察するための臨床試験を実施した。
1. ガイダンス案の検討
産官学から構成されるコンソーシアム「医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能評価方法の標準化に向けた検討会」にて MN の穿刺性に影響し得る要素を抽出した。また、これに基づいて、「薬剤投与を目的とした医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能の評価に関するガイダンス」の項目案を作成すると共に、国際標準化活動の適切な場について検討した。
2. In vitro 穿刺性試験における生体組織の構造による影響の検討
昨年度実施した臨床試験に基づき、in vitro 穿刺性を評価する試験系を構築し、穿刺性に対する皮下組織の厚さや骨形状の影響を検討した。その結果、皮下組織の厚さが穿刺深さや穿刺パターンに影響する一方、骨形状の影響は小さいことがわかった。
3. MN の穿刺性に対する年齢の影響について検討する臨床試験
高齢者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、高齢者においても部位による差異が大きいことがわかった。また、腹部と下腿部では、有意に高齢者の方が発生する圧縮荷重の大きさが小さいことがわかった。

A. 研究の背景・目的

MN は、常温での流通や保管が可能なこと、痛みなく適用できるため患者のアドヒアランスの向上が期待できること、自己投与が可能であることなどから、ワクチンを含む様々な薬剤の新たな投与方法として、実用化のための研究開発が進められている。MN からの薬剤溶出量は MN の穿刺長の影響を受け、また、ワクチンの場合は投与される深さにより効果が異なる可能性も指摘されているため、性能を発揮するためには、微細なニードルが目的の長さ皮膚に穿刺され、意図した深さの皮膚組織に、意図した量の薬剤が投与される必要がある。ニードルが微細であるため、臨床現場で使用した際に穿刺状態を直接確認することができないことから、確実な穿刺ができるように設計され、予め確認されている必要がある。加えて、臨床試験や動物試験など、in vivo で穿刺深さなど穿刺状態を正確に評価する方法は確立されていないことが課題になっている。

MN の穿刺性は、MN の材質や形状、配置などの特性だけでなく、併用する打ち込み装置（アプリケーター）の打ち込み速度などの特性やその使用方法、穿刺部位の皮膚や皮下組織の構造や力学特性などの特性やその個体差などにも影響される可能性があるが、これらの影響について十分に明らかになっていない。そのため、穿刺性を評価する標準的な評価方法は存在せず、早期実用化を阻害する要因となっている。

そこで本研究では、産官学の有識者から構成されるコンソーシアムである「医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能評価方法の標準化に向けた検討会」において、計 3 回の会議を開催し、MN の穿刺性に影響し得る要素について検討した。これに基づき、国際的な公開を通じて、国際標準化を進めることを目的に、MN の穿刺性評価法の国内ガイダンス案について検討を実施した。また、昨年度実施した臨床試験の結果に基づき、in vitro 穿刺性試験法を開発し、皮膚の構造による穿刺性への影響について検討すると共に、MN の穿刺性に対する年齢の影響を考察するための臨床試験を実施した。

B. 研究方法

B-1. ガイダンス案の検討

MN を開発している企業 4 社、アカデミアの有識者 8 名に加え、事務局として国立医薬品食品衛生研究所医療機器部、オブザーバーとして、厚生労働省医薬局 医療機器審査管理課、医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部から構成されるコンソーシアム「医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能評価方法の標準化に向けた検討会」の会議を 3 回開催した。別紙 1 に、検討会の関係者名簿を示す。会議では、MN の穿刺性を評価する上で、現在、実施可能な試験方法について洗い出すと共に、穿刺性に影響し得る要素について検討した。これに基づき、「薬剤投与を目的とした医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能の評価に関するガイダンス」の項目案を作成した。別紙 2 に項目案を示す。

国際標準化活動の適切な場について検討した結果、国際標準化機構（ISO）では、直ちに提案可能な技術委員会（TC）がないことがわかった。そのため、ISO での国際標準化を進める場合は、TC の設立から開始する必要があると思われた。

一方、MN の規制に関して標準化を進めている団体として、MAP-RWG があることがわかった。この団体からは、white paper が論文として公開されていた。今後の方針として、white paper の内容を取り込むことや、協力体制を構築していくことなどが考えられた。

B-2. In vitro 穿刺性試験における生体組織の

構造による影響の検討

骨を模擬した曲率が異なる硬質プラスチックの上に、皮下組織を模擬した厚さが異なるウレタンゲル（UG）（人肌のゲルシート、エクシール）を配置し、さらにその上にパラフィンフィルム（PF）（パラフィルム、Bemis）を 8 層重ね合わせたものを配置し、皮膚を模擬した。模擬皮膚の上にポリグリコール酸製の MN を置き、ばねの力を利用したアプリケーターを用いて PF に打ち付けた（図 1）。なお、昨年度実施した臨床試験では、アプリケーターで打ちつけたときに発生する荷重が体表各部位で異なることを報告した。本研究では、それぞれの部位で測定された荷重を再現するため、厚さの異なる UG を用い、比較のため、UG なしでも試験した。穿刺試験後の PF を 1 枚ずつ分離し、デジタルマイクロスコープ（VHX-8000、キーエンス）で観察した（図 2）。各層の穿刺痕を計数し、各針が到達した PF の枚数を求めた。

平板の骨モデルを用い、UG なしの場合、全ての針が 4 層目まで至り、ほぼ均一に穿刺された（図 3）。骨モデルの曲率が小さくなるにつれ、針の位置により穿刺深さが異なるようになり、平均の穿刺深さは低下した。

UG を用いた場合、骨の曲率の影響がほとんど見られなくなった。また、UG の厚さが増すにつれ、穿刺深さは低下した（図 4）。また、MN の中央部で穿刺深さが浅くなる傾向が見られた（図 5）。

以上より、皮下組織の厚さや骨形状が MNA の穿刺深さに影響することが確認された。適用部位の組織の特性に応じた試験条件で穿刺性能を評価することの重要性が示唆された。また、荷重により皮膚が凹面状に変形するため、MNA の中央部で穿刺深さが浅くなると考えられた。一方、一定の厚さの皮下組織がある場合は、骨の曲率の影響を無視できる可能性がある。

B-3. MN の穿刺性に対する年齢の影響について検討する臨床試験

昨年度は、平均年齢 36 歳（22～49 歳）の成人 15 名のボランティアを対象として、開発したアプリケーターによる打ち込み時に発生する圧縮荷重を測定する臨床試験を実施した。本年度は、年齢による影響について検討することを目的に、高齢者のボランティアを対象として、同様の臨床試験を行った。

アプリケーター試験機は、打ち込み時の速度や運動エネルギーといった仕様を変更できるが、比較可能とするため、昨年度と同様の仕様とした。荷重は、瞬間的な荷重を 100 kHz で計測可能な計測システムを用いた。試験部位は、MN の適用部位となり得る部位に加え、皮下の構造の影響について検討する目的で、前頭部、胸部、腹部、上腕背部（左右）、下腿後面（左右）とした。昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認（承認番号 2024-256-A）を得た上で、20 名の被験者を対象として同様の臨床試験を実施した。うち男性が 10 名、平均年齢は 64 歳（60～69 歳）であった。

図 6 に本試験の主な結果を示す。打ち込みの際に発生する圧縮荷重の大きさは、高齢者であっても個体差による影響より、部位の違いによる影響の方が大きかった。年齢による影響については、前頭部、胸部、上腕部では、統計学的に有意な差は認められなかった。これに対し、腹部と下腿部では、有意に高齢者の方が圧縮荷重の大きさが小さいことがわかった。

この結果より、MN の穿刺性を評価する際には、適用部位を明確にすることが最も重要であることが再確認された。

C. 研究発表

1. Tsuboko, Y.†, Sakoda, H.†, Okamoto, Y., Nomura, Y. and Yamamoto, Y.：Mechanical characterization of individual needles in

microneedle arrays: factors affecting compression test results. † These authors contributed equally to this work. *Pharmaceutics* 2024;16:1480.

2. 迫田秀行，坪子侑佑，岡本吉弘，野村祐介，山本栄一 : 皮膚に適用する医療機器分野からの事例紹介．日本機械学会 第 36 回 バイオエンジニアリング講演会（2024.5.12）
3. 迫田秀行，坪子侑佑，岡本吉弘，山本栄一，滝伊織，山崎大義，當重明子，龍家圭，三邉武彦，肥田典子 : Measurement of the compressive load generated during application of a microneedle array using an applicator. 生体医工学シンポジウム 2024 （2024.9.12）（ポスター賞受賞）
4. 湯町柊太，坪子侑佑，迫田秀行，岡本吉弘，森脇健司 : 角質層を模したフィルム-ゲル皮膚モデルによるマイクロニードルの穿刺性能評価．第 62 回日本人工臓器学会大会（2024.11.14）（優秀賞受賞）
5. 湯町柊太，坪子侑佑，迫田秀行，岡本吉弘，森脇健司 : 模擬角質層の厚みがマイクロニードルの穿刺へ及ぼす影響の調査. 日本機械学会 第 35 回バイオフロンティア講演会（2024.12.14）
6. 迫田秀行，坪子侑佑，岡本吉弘，山本栄一 : 臨床試験で得られた圧縮荷重推移に基づくマイクロニードルアレイの in vitro 穿刺性評価法の開発に向けた取り組み. 第 45 回 バイオトライボロジシンポジウム（2025.3.8）
7. 迫田秀行，坪子侑佑，岡本吉弘，山本栄一 : マイクロニードルアレイの穿刺性に対する皮下組織の影響の in vitro モデルによる検証．日本薬学会 第 145 年会（2025.3.27）

D. 知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

別紙 1

医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能評価方法の標準化に向けた検討会
関係者名簿

企業会員（50 音順）

花王株式会社
コスメディ製薬株式会社
シンクランド株式会社
株式会社メドレックス

学術機関会員（50 音順）

安藤 大介	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官
伊豆津 健一	国際医療福祉大学 薬学部 薬学科 教授
佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
白石 泰之	東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進分野 准教授
藤堂 浩明	城西大学 薬学部 薬科学科 教授
中村 匡徳	名古屋工業大学 電気・機械工学科 教授
森脇 健司	弘前大学 大学院理工学研究科 機械科学コース 准教授
湯町 柊太	弘前大学 理工学部 機械工学科

事務局

山本 栄一	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長
岡本 吉弘	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 性能評価室長
迫田 秀行	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官
坪子 侑佑	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官

別紙 2

薬剤投与を目的とした医療用マイクロニードルアレイの穿刺性能の評価に関するガイダン項目案

1. はじめに

2. 本ガイダンスの対象

3. 本ガイダンス（案）の位置づけ

4. 評価にあたって留意すべき事項
   (1) 穿刺に関わる安全性評価
      1) 動物試験
         ① 評価項目
         ② 動物種の選択（選択方法は？）
         ③ 留意事項

      2) 臨床試験
         ① 評価項目
         ② 留意事項

   (2) 穿刺に関わる性能評価
      1) In vitro 試験
         ① 評価項目
         ② モデル皮膚
         ③ 評価方法

      2) 動物試験
         ① 評価項目
         ② 動物種
         ③ 評価方法

      3) 臨床試験
         ① 評価項目
         ② 評価方法

   (3) 投与性に関わる性能評価
      1) In vitro 試験
         ① 評価項目

② モデル皮膚
③ 評価方法

2) 動物試験
① 評価項目
② 動物種（選択方法は？）
③ 評価方法

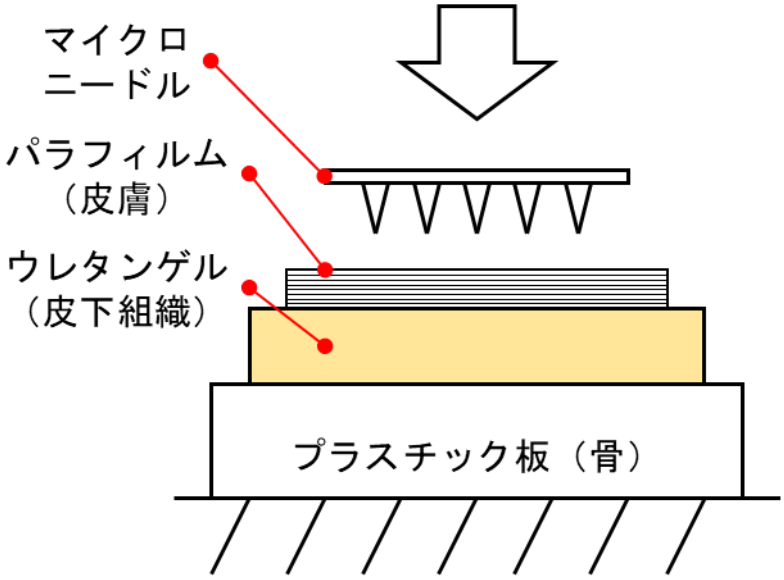


図 1　In vitro 穿刺性試験の模式図

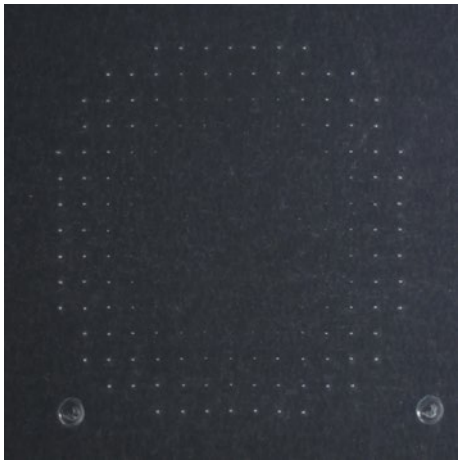


図 2　デジタルマイクロスコープで観察した穿刺試験後のパラフィルムの例

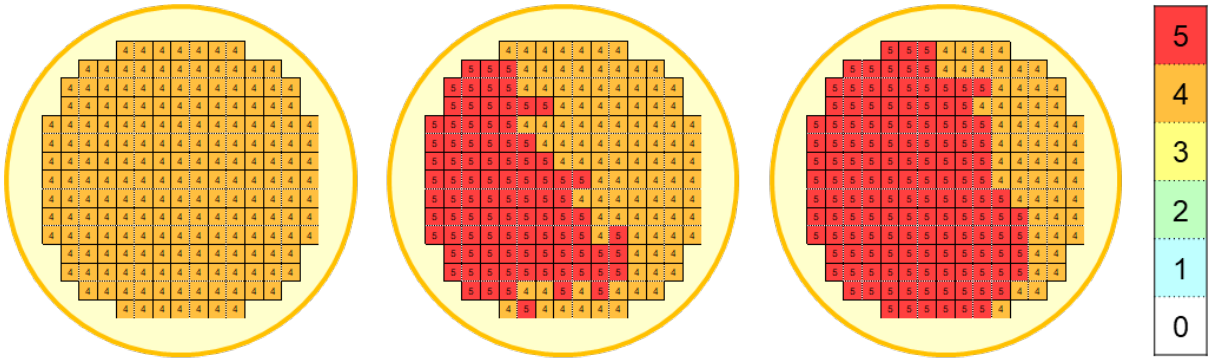


図 3　ウレタンゲルなしの場合の穿刺パターン。試験した 3 例それぞれの結果を示す。
数字は各針が到達したパラフィルムの層の枚数を示す。

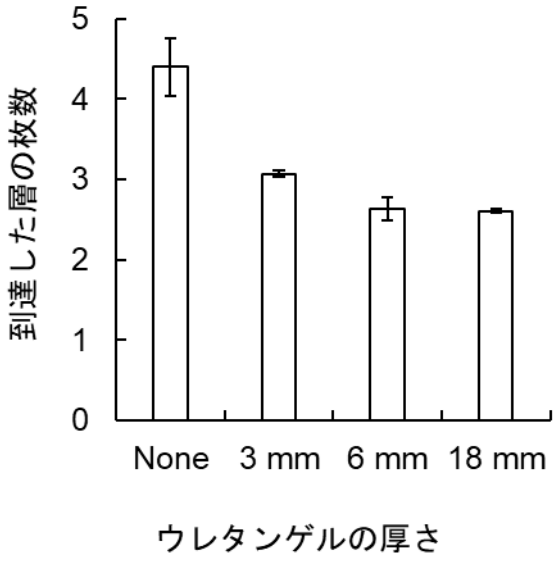


図 4　ウレタンゲルの厚さと平均穿刺深さの関係

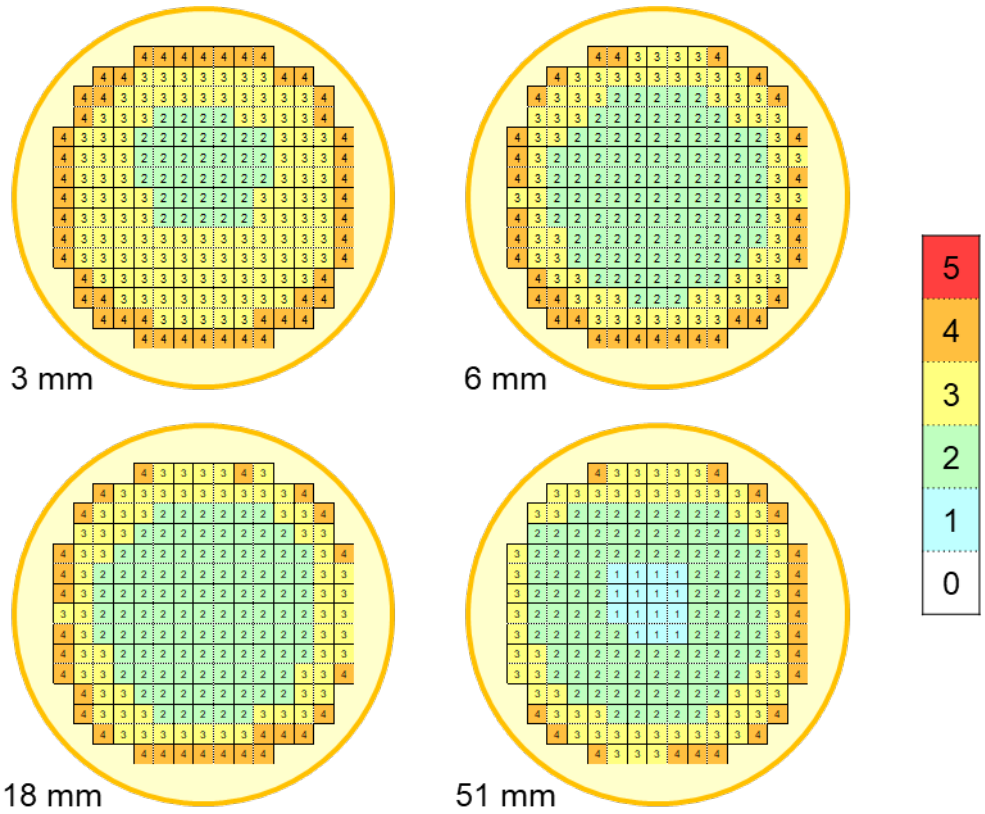


図 5　ウレタンゲルを用いた場合の穿刺パターンについて、典型的な結果を抜粋して示す。
数字は各針が到達したパラフィルムの層の枚数を示す。

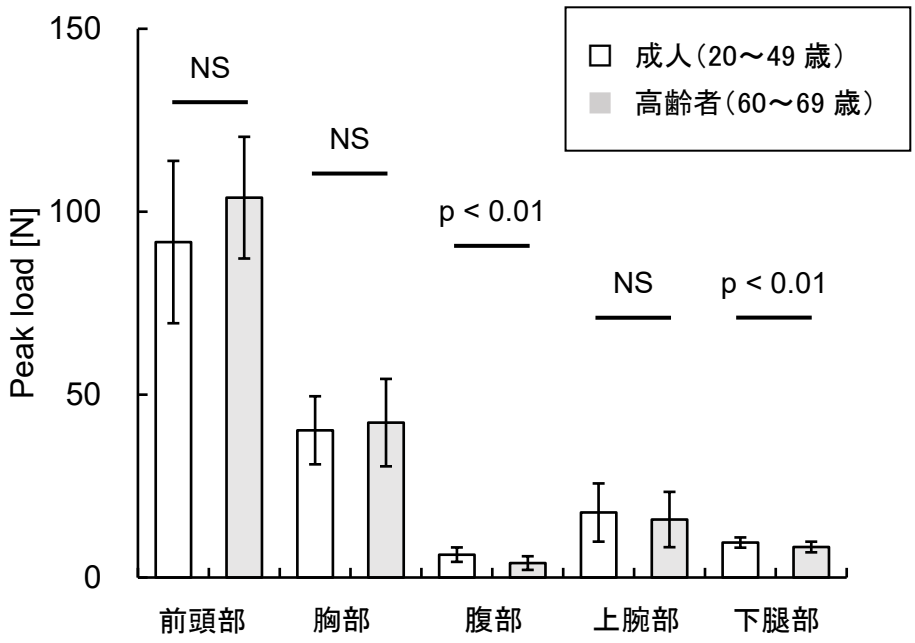


図 6　体表各部における打ち込みの際に発生する圧縮荷重の大きさ