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

医療機器に関する国際標準化（23KC5001）

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　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　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　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
研究協力者　植松美幸　　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：
マイクロニードル（以下、MN）が性能を発揮するためには、微細な針が目的の長さ皮膚に穿刺される必要があるが、どの様な要因がどの程度穿刺長へ影響するかは明らかになっていない。
そこで本研究では、昨年度の研究に引続き、穿刺長へ影響する要素とその影響度を明らかにするために有用な評価方法を確立し、標準化を目指すことを目的とした。穿刺長に影響すると思われる要因とその影響を把握するために、以下の評価方法について検討した。
1.穿刺時の荷重挙動の把握のため、MN 形状の針 1 本によるブタ皮膚およびモデル皮膚への穿刺時の荷重評価を実施し、皮膚材料の違い、穿刺スピードの影響、皮膚テンションの影響を評価し、これらの要因が穿刺荷重や穿刺までの押込み変位量へ影響することを明らかにした。
2.穿刺時の皮膚変形挙動を 2 台のハイスピードカメラを用いたステレオ画像相関解析のシステムを構築し、針近傍の表面変形挙動を 3 次元的に解析し、刺入のタイミングを観察することに成功した。
3. 開発したアプリケーター（打込み装置）評価装置を用い、アプリケーター使用時の皮膚への荷重評価方法を検討し、3 名の被験者に対して皮膚の部位および個体差により荷重が大きく異なることを定量的に確認した。
4.皮膚特性の個体差を把握するため、15 名の被験者を対象に 3. と同様の評価を実施する臨床試験を実施し、そのばらつきの大きさについて確認した。
5.穿刺性能を評価するための模擬皮膚について検討し、皮膚構造として厚みや硬さを変化させることで、穿刺時の荷重も変化することを明らかにした。
6.アプリケーターによる穿刺時の生体組織変形挙動を把握するため、組織変位を高精度にて計測を行う試験システムの計測系を改良した。
7.X 線マイクロ CT によるモデル皮膚穿刺時の各針の穿刺長評価方法の改良を実施した。
上記の通り、MN の性能評価に有用な、穿刺状態の把握と穿刺長への影響する生体組織の特性等の要素についての様々な評価方法の開発を進めた。

A. 研究の背景・目的

MN は、常温での流通・保管、自己投与等が期待できるため、コロナウィルス等の感染症対策（ワクチン・診断等）での実用化のための研究開発が進められている。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必要量の薬剤が投与される必要があるが、個人の皮膚の硬さや打込み装置の特性等の違いが穿刺状態に影響するためその評価は難しい。現状では、穿刺状況及び影響する要素とその影響度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。本研究では、昨年度に引き続き MN の穿刺性能へ影響する要素を把握し、その要素を考慮した評価系を構築するための基礎的検討を実施した。

MN からの薬剤溶出量は MN の穿刺長、接触面積、体積等の影響を受けるが穿刺長等の穿刺状況を正確に評価する方法は確立されていない。投与量を予測する性能評価は動物試験や治験による薬物動態に頼っており、時間および費用の面より実用化の課題となっている。また、穿刺長へ影響する要素として、対象物である皮膚および皮下組織を含む対象部位の硬さや形状、打込み装置であるアプリケーターの打込み速度、ニードル形状とその配置等による影響が考えられるが、これらの要素による穿刺長への影響を定量的に評価する方法はなく、標準化されているものはない。

そこで本研究では、穿刺状態の詳細を把握することと、穿刺長へ影響する要素とその影響度を明らかにするための評価方法を開発し、有用な評価方法の標準化を目指すための基礎的な検討を実施した。

B. 研究方法

B-1. MN の穿刺時の針への荷重挙動の評価

穿刺時の荷重挙動の把握のため、MN 形状の針 1 本による動物皮膚、モデル皮膚への穿刺時の荷重評価を実施し、皮膚材料の違い、穿刺スピードの影響、皮膚テンションの影響を評価し、これらの要因が穿刺荷重、穿刺までの針押込み長さへ影響することを明らかにした。

MN の 1 本の針形状を模擬した、先端 ϕ 30 μm、基部 ϕ 100 μm、長さ 600 μm の円錐形状の金属針治具を設計・製作し、圧縮試験機に取り付け、穿刺スピード 3 mm、30 mm にて穿刺試験を実施した。被穿刺体としては、模擬皮膚（硬度 15 のゲル＋フィルムドレッシング材）およびブタ皮膚を用いた。

穿刺したタイミングを荷重変化および皮膚表面の戻り挙動を撮影した動画から確認したが、本条件では、皮膚表面の変形量は少なく荷重変化にて穿刺したタイミングを判断する方が分かりやすいことが判明した。穿刺時の荷重および穿刺までの針押込み長さは、模擬皮膚の方が小さく、これらの特性を理解した上で模擬皮膚を使用する必要があることが判明した。

皮膚のテンション影響を評価するため、皮膚へのテンション負荷装置の開発・改良を実施し、4 点および改良した 8 点で皮膚へのテンションを負荷可能な評価系を構築した（図 1-1）。テンション負荷をすることにより、穿刺荷重および穿刺までの針押込み量は減少し、実使用において穿刺部の皮膚へテンションをかけることによりより確実な MN の穿刺が可能になることが示唆された。

B-2.穿刺時の皮膚変形挙動の解析

本課題では、穿刺時の皮膚表面の三次元形状および変形を計測する試験系を構築した。MN アレイ計測の前段階として、観察を容易にするために 1 本の基部/先端径が 100/30 μm のテーパ形状、針長 600 μm の超硬合金製針を作製し、万能試験機（MST-X HS、島津製作所）に接続した。次に、評価対象として、除毛処理して切り出したブタ背部皮膚と、表

皮と皮下組織の模擬としてフィルム材（優肌パーミロール、ニトムズ）と超軟質ウレタン樹脂（人肌のゲル、エクシール）からなる皮膚モデルを用いた。

2 台のハイスピードカメラ（HAS-U2、DITECT）で圧縮試験時の皮膚モデルへの針の穿刺を撮影し、デジタル画像相関法（DIC）ソフトウェア（Stereo-DIC Dipp-Strain、カトウ光研）を用いてステレオ画像相関 DIC 解析を実施した（図 2-1）。

試験の結果、ブタ皮膚において金属針を中心とした 2.5 mm2 の皮膚表面変形分布が得られ、周囲皮膚の沈み込み、先端の皮膚表面への刺入を検出することができた（図 2-2）。今後は、光学系と撮像条件の調整により皮膚表面の微小変形解析を進め、MNA アレイの穿刺性能評価法確立を目指す。

B-3.アプリケーター（打込み装置）使用時の皮膚への荷重評価

開発したアプリケーター試験機と、瞬間的な荷重を 100 kHz で計測可能な計測システムを用いて、3 名の被験者を対象として、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。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、本研究では一定とした。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。国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会の承認（No. 367）を得た上で、(1) アプリケーター試験機で打ちつけた際の圧縮荷重推移の測定、(2) 超音波診断装置による皮下の構造測定、(3) 吸引式皮膚粘弾性測定装置（キュートメーター）を用いた皮膚粘弾性特性の測定、(4) 筋粘弾性計を用いた皮下組織の粘弾性特性の測定を行った。

その結果、打ち込みの際に発生する圧縮荷重の大きさと継続時間は、部位により大きく異なることが判明した（図 3-1）。その傾向は、皮膚や皮下の粘弾性とは相関せず、皮下組織の構造と相関していた（図 3-2）。従って、MN アレイの刺入性を評価する際には、適用部位に応じた評価が必要であり、皮膚の力学特性だけでなく、皮下の構造も重要であることが明らかになった。ただし、本研究では被験者数が少なく、体格や年齢などの影響は検討できなかった。また、被験者が全員男性であったことも課題と考えられた。

B-4.皮膚物理特性の個体差確認のための臨床試験

前項で得られた知見を活用し、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 2023-244-A）を得た上で、15 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 9 名、平均年齢は 36 歳（22～49 歳）であった。測定項目としては、前項の(1)～(4)に加え、(5) 体成分分析装置を用いた測定も行った。

その結果、打ち込みの際に発生する圧縮荷重の大きさと継続時間に与える影響は、個体差によるものより、部位による差異の方が大きいことが明らかになった（図 4-1）。部位による差異は、年齢や性別にかかわらず、3 名を対象とした試験の結果と同様の傾向が見られることが明らかになった。一方、吸引式皮膚粘弾性測定装置や筋粘弾性計を用いた測定では、体格により計測できない場合があることが判明した。これらの装置は、特定の部位の経時的な変化や、特定の処置の前後比較などの目的に使用されることが多く、部位間の力学特性の差異を評価する目的には適していない可能性も考えられた。

B-5.穿刺評価用の模擬皮膚開発

厚さ 10 mm のゴム板の上に、1 mm から 15 mm まで、厚さが異なる超軟質ウレタン

ゲルを設置し、アプリケーター試験機で打ちつけた際の圧縮荷重推移をそれぞれ測定した。また、得られた圧縮荷重推移の特徴を分析し、(1) 初回のピーク荷重、(2) 初回のピーク荷重から 2 回目のピーク荷重までの時間、(3) 主要ピークの最大荷重、(4) 初回ピークから主要ピークの最大荷重までの時間、の 4 つのパラメーターを算出し、超軟質ウレタンゲルの厚さによる圧縮荷重推移への影響を検討すると共に、臨床試験結果との比較を行った。

その結果、超軟質ウレタンゲルの厚さが増加するにつれ、初回のピーク荷重と主要ピークの最大荷重は減少し、初回のピーク荷重から 2 回目のピーク荷重までの時間と初回ピークから主要ピークの最大荷重までの時間は増大することが明らかになった。また、厚さ 10 mm のゴム板上に厚さ 3 mm の超軟質ウレタンゲルを 2 枚設置した場合の圧縮荷重推移が、胸部に対して打ち付けた際の圧縮荷重推移と類似していることが判明した（図 5-1）。今後、異なる力学特性を有する素材と組み合わせることなどにより、臨床試験で測定された各部位における圧縮荷重推移をより高い精度で再現できると考えられた。

B-6.アプリケーターによる穿刺時の生体組織変形挙動解析

MN のアプリケーターによるニードル刺入組織の変位高精度計測を行う試験システムの計測系の改良を進めた。MN 打ち込み用のアプリケーター使用時には、生体組織変形を来すが、MN の穿刺性評価において生体組織変形と穿刺時の刺入性の定量観察が重要なパラメーターとなる。これまでに基礎的な構成を構築した MN 穿刺性評価の試験装置（図 6-1）について、スペックルパターンを定着させた皮膚モデル体内側の画像を取得した。本年度は、スペックルパターンによる複数台カメラを用いた MN アプリケーターの穿刺時の皮膚変形を 3D 高精細変位として取得する方法に加えて、穿刺後 3D 計測値としてエコー画像から組織内形態および表面形状の変容を取得可能とする方法を検討した。

高分解能超音波診断装置（Vivid-iQ, GE）の経食道用 2D プローブを用いて軸回転のスキャンを行い、MN 穿刺後の皮膚モデル体内側の皮膚変形および性状を 3D 構築する方法を新たに検討した。2D プローブの撮像素子を回転させ（図 6-2）、取得した画像（図 6-3）を複数の回転データとして計測し、2D 回転体の構造を算出した（図 6-4）。

2D のエコー画像情報として、MN 穿刺後の皮膚形状（体内側計測）の変形量だけでなく皮膚内組織情報も計測取得可能である。本年度検討した方法では、皮膚モデル内部の透過画像から穿刺後皮膚構造の 3D 形態を構築可能である。一般に 2D エコーによる診断用 3D 画像構築については、境界の描出と画像化について 3 次元表面形状を再構築し、形態学的評価データを示す方法はすでに臨床に広く応用されている。しかしながら、組織内部の変位を含めて画像化し診断に応用する方法として、皮膚組織に非接触で MN による変位の多い組織変化を定量的に計測する方法はこれまで十分に検討されていない。一方、スペックルパターンを用いた 3D 変形量の解析方法では、高速度変位を穿刺性および MN の局所刺入性について定量評価が可能な試験システムとなり、超音波による組織像をあわせて解析することで、MN の穿刺後局所の物理的刺入性を評価することが可能となると考えられた。MN の穿刺性及び薬物動態等については引き続きモデル試験系により検討を続けることが重要である。

B-7. マイクロ CT による穿刺長評価

MN アレイの穿刺長等、穿刺性能の生体外定量評価試験系および試験法の構築を目的

として、マイクロフォーカス X 線 CT 装置（μCT）による MN およびモデル皮膚の三次元表面形態計測評価を実施した。

皮膚の角質層と皮下組織を模擬するため、熱可塑性ウレタンエラストマーと皮膚保護用の粘着フィルム材の 2 層からなる皮膚モデルを用いた。なお、本モデルにおいてばね式アプリケーター打ち込み時の荷重負荷計測を行い、従来使用していたパラフィルムの積層モデル等に対して荷重推移がヒトでの計測結果と近似していることを確認済みである。本モデルにおいて、ばね式アプリケーターでの MN アレイの穿刺を実施したのちに μCT での MN アレイ及びモデル皮膚の形態計測を行った。取得した CT 像に対して解析・可視化ソフトウェア（VGSTUDIO MAX、Volume Graphics）、同ソフトウェアの座標計測モジュールでの刺入形態解析を実施し、MNA を構成する全ての針の刺入長の算出を試みた。

結果として、6 μm の空間分解能で連続断層画像が取得できた。ウレタンエラストマーへの X 線の透過性が MN アレイ材料と比較的近似していたことから、透過像のコントラストが小さく針の画像検出が困難であったが、X 線管電圧・電流の調整や、線質調整用の Cu フィルターを用いることで一定のコントラスト向上が得られた。また、解析ソフトウェアでの二値化処理や、アーチファクト除去等の画像の前処理も有効であった。画像の三次元再構築後の針の検出においては、輝度値差に基づいた MN アレイと皮膚モデルの区別・抽出が有効であり、座標計測モジュールを用いて全ての針長の定量計測を行えた。現在解析効率の更なる向上と解析の自動化を検討中である。

また、使用した皮膚モデルに関しては、生体の荷重応答をある程度模擬出来た一方で、ウレタンエラストマーの弾性特性によって穿刺後にアプリケーターでの押し込みが除荷されるとただちに形態復元しようとするため、MN アレイが抜けて穿刺痕も消えてしまうという結果となった。今回の計測では、アプリケーターの除荷後速やかに粘着フィルム材によって MN アレイの穿刺状態を固定することで μCT での計測を行えた。しかしながら、生体皮膚においては、MN アレイの穿刺直後には角質や真皮といった周辺組織は塑性変形特性を示しており、MN アレイの抜去後しばらくは MN の穿刺痕が残る報告もなされている。今後、穿刺性能の生体外試験系のうち、皮膚のモデル化においては、角質模擬のフィルム層に加えて、皮下組織の変形特性を考慮した材料選定と組み合わせを検討していく。

C. 研究発表

1. 迫田秀行、坪子侑佑、岡本吉弘、山本栄一、アプリケーターを用いたマイクロニードルパッチ打ち込み時に発生する圧縮荷重の計測法の開発、日本機械学会 2023 年度年次大会、2023 年 9 月 4 日
2. 坪子侑佑、植松美幸、迫田秀行、岡本吉弘、山本栄一、医療用マイクロニードルアレイの穿刺性評価に関する研究、第 61 回日本人工臓器学会大会、2023 年 11 月 10 日
3. 坪子侑佑、湯町柊太、岡本吉弘、森脇健司、迫田秀行、山本栄一、ステレオ画像相関法によるマイクロニードル穿刺時の皮膚変形計測系の構築、第 63 回日本生体医工学会大会、2024 年 5 月 25 日

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

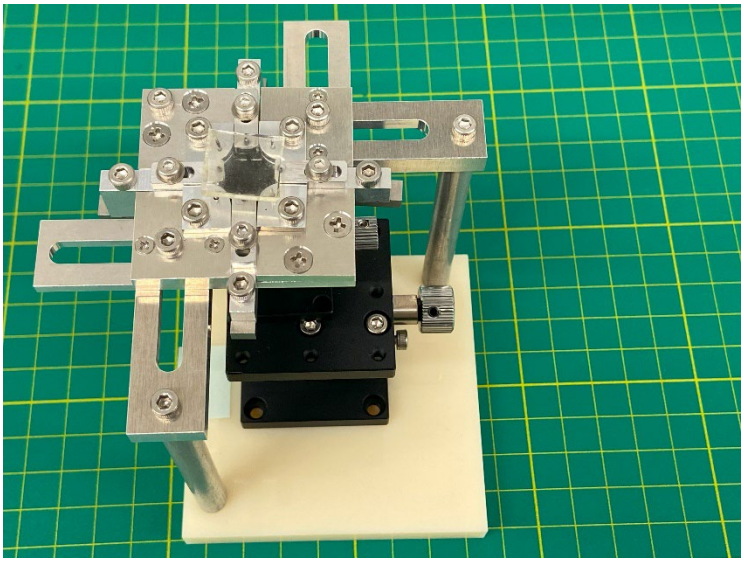


図 1-1　開発した二軸張力負荷装置



図 2-1　2 台のハイスピードカメラにより構築したステレオ画像相関計測実験系

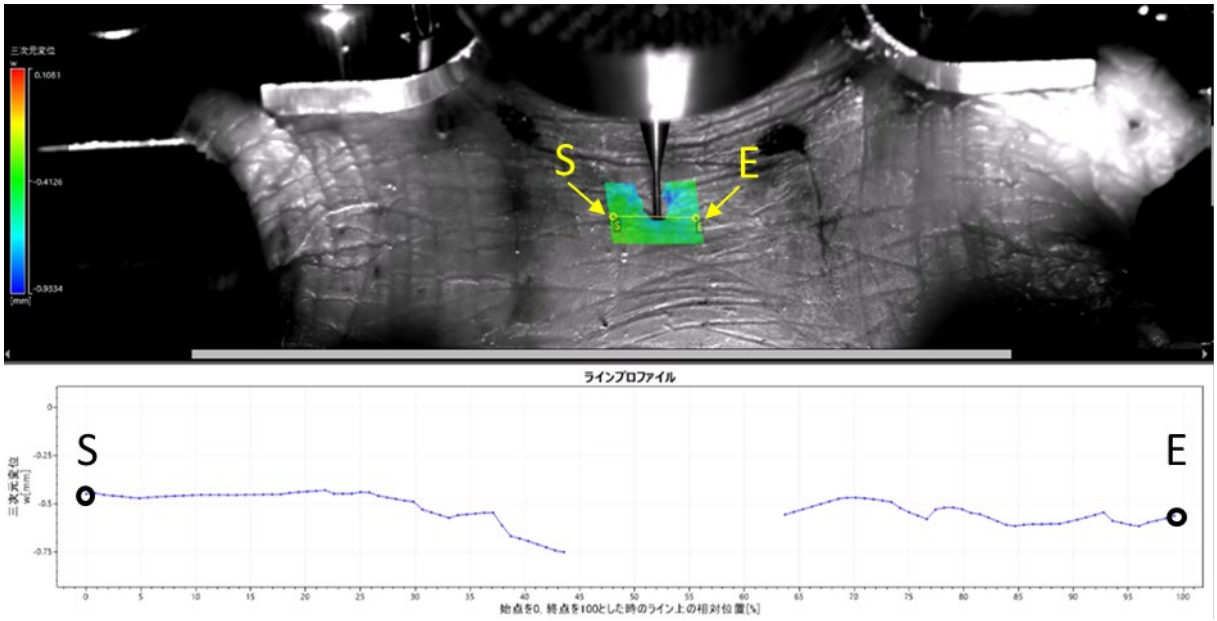


図 2-2　ステレオ画像相関解析により得られた MN 穿刺時のブタ皮膚の変形解析結果
（上）取得動画上に重ね合わせて表示した MN 周辺ひずみ分布
（下）図中 S-E 点間直線の三次元変位（深さ方向）の定量化

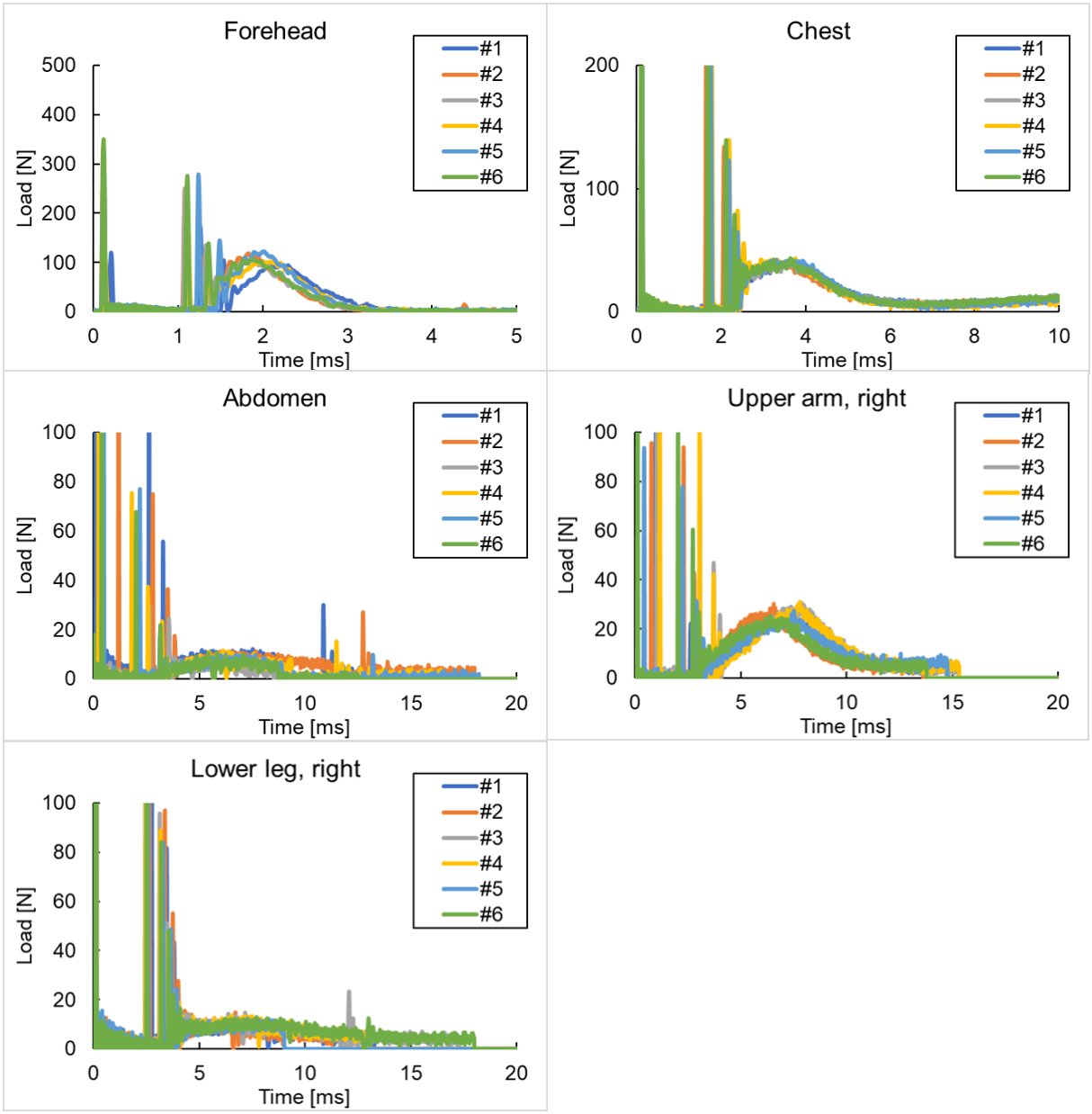


図 3-1 体表各部における打ち込みの際に発生する圧縮荷重の大きさと継続時間

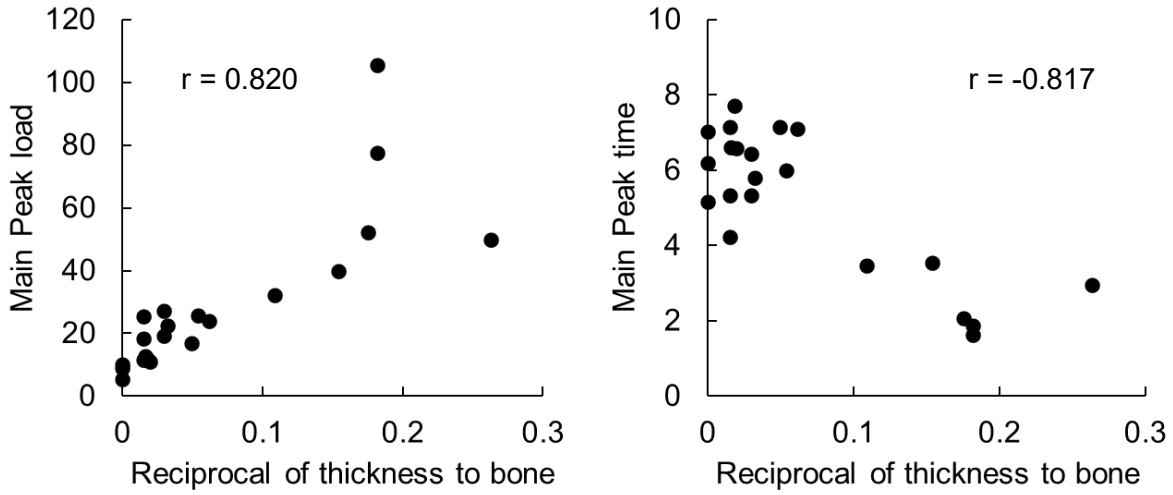


図 3-2 （左）圧縮荷重の大きさと骨までの距離の逆数の関係。（右）圧縮荷重の継続時間と骨までの距離の逆数の関係。

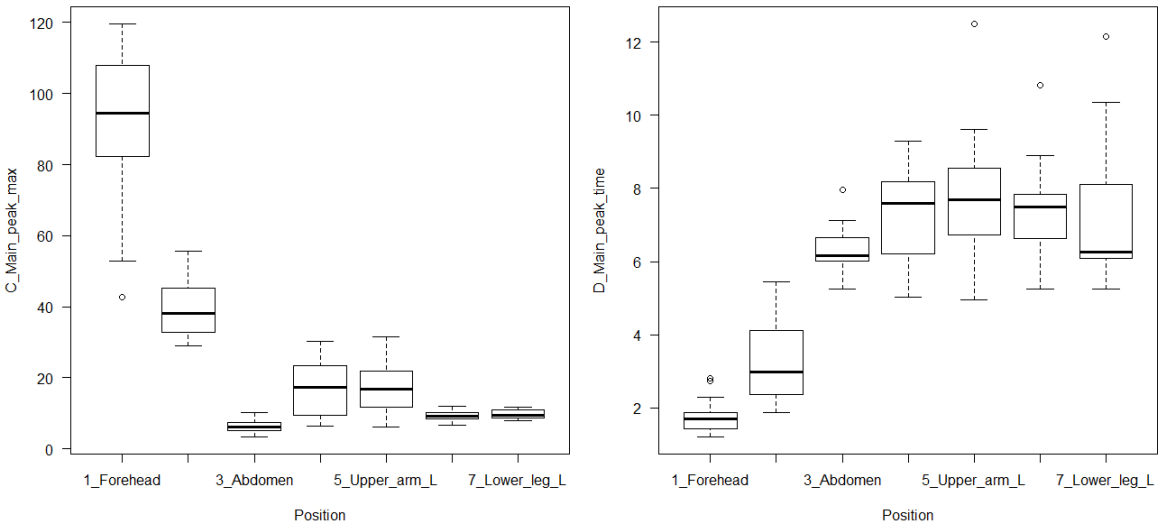


図 4-1 打ち込みの際に発生する、部位別の（左）圧縮荷重の大きさと（右）継続時間。

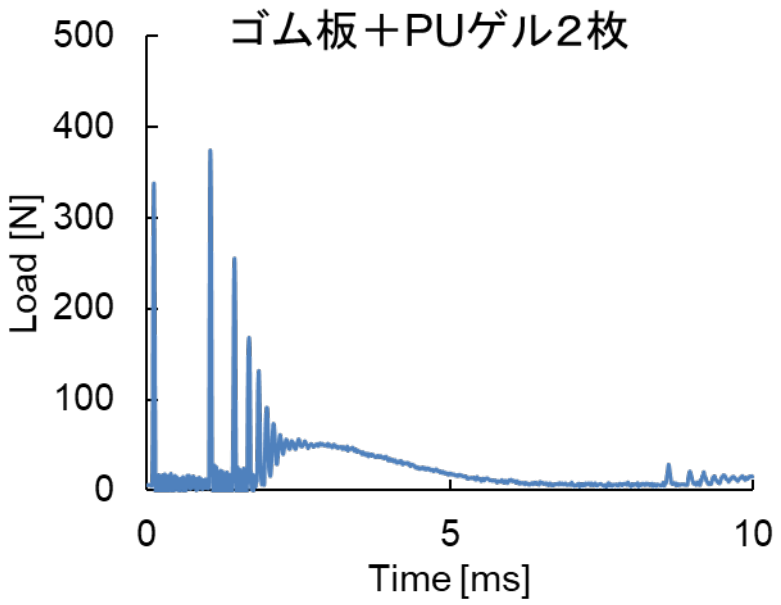


図 5-1 厚さ 10 mm のゴム板上に厚さ 3 mm の超軟質ウレタンゲルを 2 枚設置した場合の圧縮荷重推移。

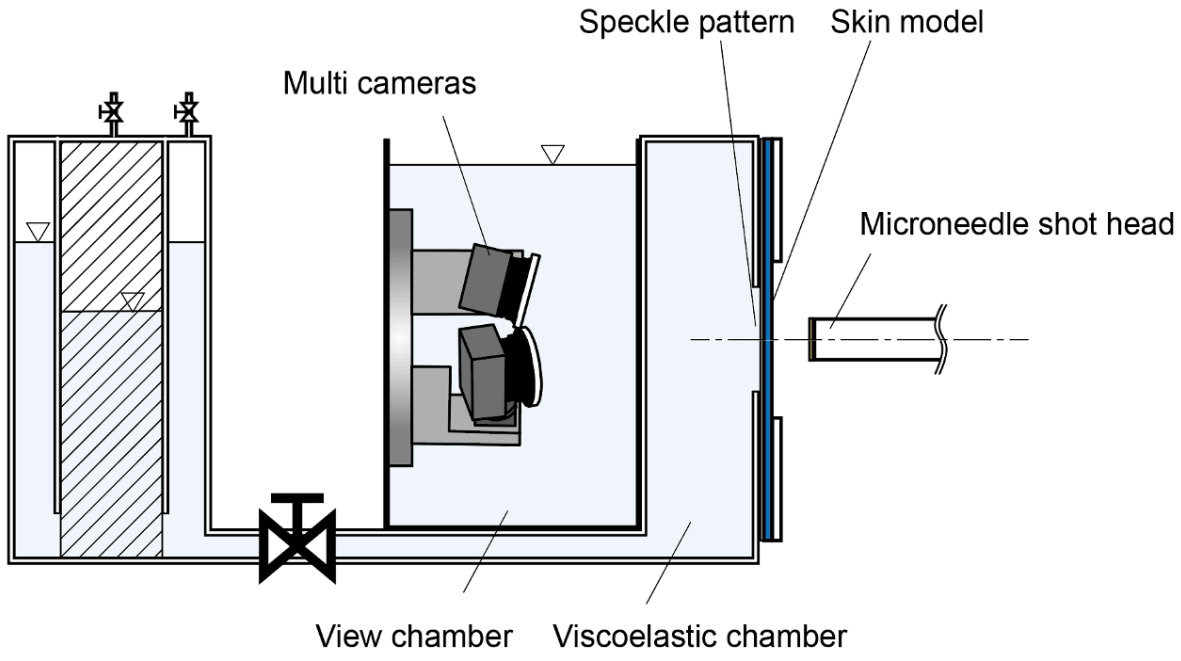


図 6-1　マイクロニードル穿刺性評価試験装置概要



図 6-2　アプリケーターによる皮膚モデル体内側エコープローブ計測の概要

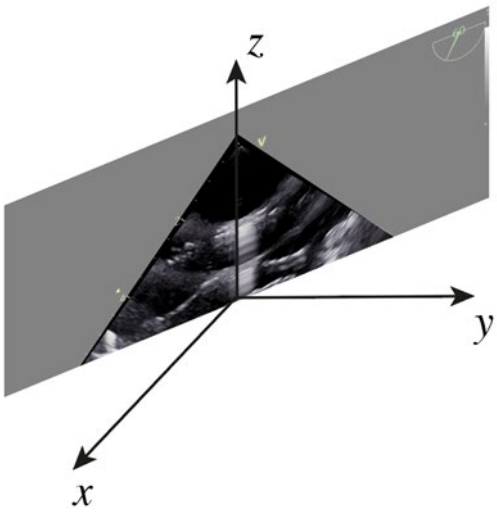


図 6-3　3 次元回転像再構成のための 2D エコー画像計測の概要：Z 軸回転像として取得

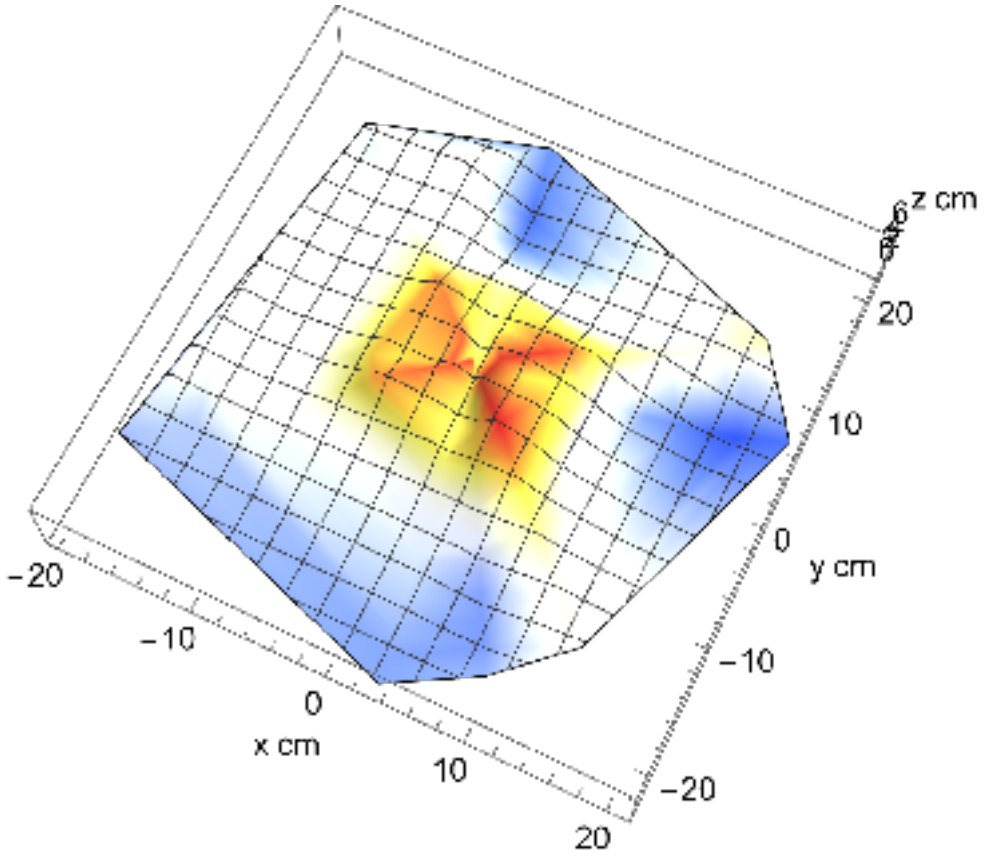


図 6-4　マイクロニードルアプリケーターの穿刺完了後の体内側皮膚モデルの境界像表示例