Droplet-born Air Blowing (DAB) 法を用いた生体溶解性マイクロニードルの開発*

Development of Dissolvable Microneedles by Using Droplet-born Air Blowing

金 正東** 鄭 道鉉** 金 範埜***

Jung Dong KIM, Dohyeon JEONG and Beomjoon KIM

Key words dissolvable micro needles, transdermal DDS, vaccine delivery, drawing lithography

1. 緒 言

マイクロニードルパッチは、経口・注射薬物送達方法の利点を維持しながら、経皮薬物送達方法の欠点を克服するために開発された技術である。特に、さまざまな種類のマイクロニードルの中で溶解性マイクロニードル(Dissolving Microneedle)パッチは、最も安全性の高い製品で、肌に着けるパッチの利点と注射器の効率的な薬物送達機能を合わせた製品だといえる¹⁾²⁾。溶解性マイクロニードルパッチの最も大きな利点は、注射器の痛みを抑えていること、何より注射恐怖症の人も使用できることである。そのほかにも、利便性を高めたパッチ型であり、固形化されているため、液状の薬品に比べ、より安定的に流通が可能であるという利点をもっている。また、針やガラスびんなどの医療廃棄物が発生しない、すなわち環境に優しい技術であるという点など、さまざまな特長をもっている³⁾⁴⁾⁵⁾⁻⁹⁾。

溶解性マイクロニードルの製造技術は、複数の種類がある。Micro moulding, Drawing lithography, Droplet-born Air Blowing, micro moulding と dispensing を組み合わせた技術など、さまざまな技術を基に、世界各国のさまざまな機関の研究者が溶解性マイクロニードルの技術開発に努力している。これらの製造技術は、それぞれの長所と短所が存在するが、欠点の改善は日々続けられている。このうち、いくつかの製造技術は、実際の製造に適用されており、また、臨床試験や非臨床試験の試作にも応用されている¹⁰⁾¹¹⁾。

最初につくられた溶解性マイクロニードルは、フォトリソグラフィによる半導体加工方式が用いられた。フォトリソグラフィ技術を用いた溶解性マイクロニードルの製造方法は、以下のとおりである。①フォトリソグラフィとイオンエッチング方法、マイクロ加工技術などを用いて

シリコンあるいはSU-8(Epoxy タイプのポリマー)や金属のマイクロニードルを製作して鋳型として使用する。②その上にPDMS(polydimethylsiloxane)を注ぎ、マイクロニードル状の穴の空いたPDMS枠組み(金型)を作る。③PDMS枠の中に溶解性物質を真空や遠心分離方法で詰め、加熱、紫外線照射、数十時間常温乾燥方式などで硬化させる。④硬化後に枠(金型)から取り外すと、金属マイクロニードルのような形の溶解性マイクロニードルが製造される。これが「マイクロモルディング(micro moulding)」技術である。これまでのほとんどの研究や応用分野ではこの技術を使用している¹²⁾⁻¹⁵⁾。

また、最近になって micro moulding 技術と dispensing 技術を組み合わせ、既存の micro moulding 技術の欠点である薬物の損失やPDMS型からマイクロニードルの分離といった困難を克服する技術が開発されている¹⁶⁾。

Drawing lithography¹⁷⁾は、H. Jungらのグループが開発したマイクロニードルの製作技術である。この技術では、熱硬化性の溶解性物質を基板に塗布し、これに熱を加えて硬化させながら溶解性物質を引き伸ばすことで、マイクロニードルがつくれる。この技術は、簡単かつ迅速な製造方法であると共にマイクロニードルの直径と長さを自由に調整できるという利点のため、国際学術誌『Advanced Materials』の表紙論文¹⁷⁾で紹介され、それ以来、さまざまな方法の応用研究が進められた¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、硬化のために加熱を必要とすること、基板をコーティングする過程で薬物の損失が大きいという欠点があり、溶解性マイクロニードル内にさまざまなバイオ医薬品を搭載するには制限があるといわれる。

2013年に発表された「Droplet-born Air Blowing (DAB)」技術は、drawing lithographyの欠点を改善して新たに開発された技術である。この技術では、インクジェットを用いて薬物が混合された溶解性物質を定量吐出し、送風してdropletの形からマイクロニードルの形に引き伸ばす²⁰⁾。

この技術は、薬物の損失がなく、熱を使用せず、送風だけで短時間に溶解性マイクロニードルが製造できるという

*原稿受付 平成28年10月5日

** (株)ラパス、東京大学生産技術研究所(東京都目黒区駒場4-6-1)

*** 東京大学生産技術研究所(東京都目黒区駒場4-6-1)

図1 目元のしわの改善用マイクロニードルパッチの臨床試験の結果

利点がある。このような特徴から、マイクロニードル内にさまざまな薬物の配合が期待され、今後応用範囲が多岐にわたると判断される。

本解説では、溶解性マイクロニードルの実用化方策と現在の産業化において最も進んでいると判断される DAB 技術について主に述べる。

2. 溶解性マイクロニードルパッチ

2.1 溶解性マイクロニードルの実用化

Micro moulding 技術を活用して、溶解性マイクロニードルを製造するというアイデアは、1999 年に米国で特許として出願された²¹⁾ (Patent No. US6334856)。

一方で、溶解性マイクロニードルパッチは、まだ世界のどの国でも医薬品として販売されていない。現在の状況では溶解性マイクロニードル技術が本格的に医薬品に使用されるためには、いくつかの壁を乗り越えなければならない。

まず、技術的観点から述べると、溶解性マイクロニードルは、全世界でまだ基準および試験方法が標準化されていない。また、学系およびいくつかの研究レベルでは、新規薬物送達システムとしてマイクロニードルパッチの応用可能性を示している。しかし、何よりも商用化のための実用研究 (translational research) が切実に求められている。

このため、商用化を目指す企業は、企業自力でさまざまな研究に取り組んでいるが難航している。原因は、医療機器や医薬品としての ISO および GMP など国際的な製造管理および品質管理規格に適した製造方式の確立が難しいためである。特に溶解性マイクロニードルは、まだ新しい技術のため、これに対する明確な規定が定められていない。

これらの課題を解決するためには、端的な費用だけの投資ではなく、人材や時間への投資が必要である。特に、創薬・医療系などとの連携強化はもちろん政府の制度面での支援なども欠かせない。この技術の実用化のためには比較的に取り組みやすい分野から始めて、制度的な問題を解いていくべきものと考えられる。例えば、溶解性マイクロニードルは、現在、美容分野においては、既に実用化されている (図 1)。

図2 DAB 技術を用いたマイクロニードルパッチの製造方法

図3 DAB 技術を用いて製造したマイクロニードルパッチ

日本を含む世界各国で、マイクロニードル美容パッチを開発している。そのマイクロニードルパッチにある無数の溶解性マイクロニードルから、高機能性有効成分が皮膚の中に送達される²²⁾⁻²⁶⁾。

美容製品を使用して製造工程と品質管理のための基準を確保し、製品の有効性と安全性が立証されると、徐々にその領域を拡大し、医療機器、医薬品分野まで溶解性マイクロニードルが実用化されると予想される。

2.2 Droplet-born Air Blowing

図 2 に DAB 技術の製造過程、図 3 は DAB 技術を用いて製造した溶解性マイクロニードルパッチを示してある。

簡単に説明すると、蜂蜜のような高い粘性の物質を一滴落とした後、指で接してから引き伸ばし、細長く伸長させ、その状態で、横から風を加えるとかたく固まる原理を利用したものである。この原理で最も重要な現象は、最終的に送風により高分子物質の硬化と elastic recoil 現象によって、中央部分が薄くなることである²⁷⁾。

DAB 技術は、前述したように、工程が非常に簡単なので、一度の製造工程にかかる時間が 5 分以内と非常に短い。また常温・送風での乾燥で固形化されるため、熱や紫外線に弱い薬物の搭載に比較的有利である。最後に、金型を使用していないので、マイクロニードルの長さやパターンの調節を分離させる工程を必要としない²⁰⁾²⁸⁾⁻³⁰⁾。

これらの技術的利点のために開発されて以来、5 年以内

の短い期間で商用化が行われ、現在、最も多くの溶解性マイクロニードルを製造して販売する技術の一つとして知られている。しかし、DAB 技術も開発初期には解決すべき課題が山積していた。特に商用化に欠かせない大量生産ということであった。約 3 年間、大量生産に向けた研究に取り組んだ結果、製品の品質に影響を与える製造工程上の重要なパラメータの値（例えば、湿度、周辺温度、液滴濃度や粘度など）を確保した。また、製品の品質管理のための物理化学的特性を集中管理し、大量生産を実現した。現在は、月産数百万個の溶解性マイクロニードルパッチが生産できる独自の製造施設を保有している³¹⁾³²⁾。

最初は、sodium hyaluronate, sodium carboxymethyl-cellulose, polyvinylpyrrolidone の 3 つの高分子物質を使用して、マイクロニードルを製造していた。現在、製造・販売されているほとんどの製品は「sodium hyaluronate」がベースになっており、有効成分として epidermal growth factor (EGF), ascorbic acid, niacinamide, rucinol など、さまざまな成分を入れた抗老化関連製品を発売している。

さらに今後、DAB 技術を活用して新製品を開発する際には、高分子物質と有効成分の相互作用への研究や製造条件による物性の変化を観察して搭載するなど、有効成分に応じて高分子物質を判断する試みも必要とされる。特に薬物の搭載時には、薬物の安定性、放出メカニズムなどを考慮すべきである。

3. 結 言

溶解性マイクロニードル技術は、産業へはまだ導入段階であると考えられる。最近になって DAB 技術と micro moulding 技術を利用した美容製品が発売されているが、産業化されたばかりで、一般の消費者にはまだ十分に知られていないからである。このような状況で溶解性マイクロニードルの市場を拡大するためには、研究者間の連携をはじめ、産業界の投資による広報活動、消費者の意識の変化を促す持続的な活動が必要である。新しい技術を適用した製品が市場に広がるためには、単に技術の発展だけではなく、市場の成長が必要である。

また、最近になって多くの国で施行されている規制改革に合わせて、各国政府の支援方策を活用した製品許可が得られるための戦略の確立が急がれる。最近になって、世界各地で美容関連の溶解性マイクロニードルパッチの許認可が行われている。しかし、医療機器として認可された事例は、韓国の DAB 技術を使用した製品のみである。このような状況では、世界各地の溶解性マイクロニードルの開発者が競合することより、市場拡大を見据えて政府の規制改革を主導することがより重要だと思われる。最近、美容関連の溶解性マイクロニードル製品に DAB 技術を応用した結果が発表されており、これにより市場が少しずつ成長しているが、DAB 技術を含む溶解性マイクロニードル技術はまだ克服すべき点が存在する。

製品の国際標準がまだ確立されていないため、溶解性マイクロニードルの生産技術を保有している企業で生産品質と製造工程の継続的な改善と補完を通じて標準化された試験方法と品質基準を提示する必要がある。

最後に、DAB 技術と他の溶解性マイクロニードルの製造技術と差別的優位性を示すためには、DAB 技術が適用された医薬品を開発する必要がある。数十年前からマイクロモルディング技術を使用して溶解性マイクロニードルにワクチン、骨粗しょう症治療剤、成長ホルモン、認知症治療剤など、さまざまな医薬品を搭載して開発を進めた大学研究機関と企業が多くあったが、10 年以上の長年の研究にもかかわらず、まだ商用化された事例が少ない。今後、医薬品として許認可される溶解性マイクロニードルパッチは、早期に市場に投入され、注射剤の不快感と経口剤の副作用を克服することができる新しい技術として、広く活用されると期待される。

参 考 文 献

- 1) D.V. McAllister, P.M. Wang, S.P. Davis, J.H. Park, P.J. Canatella and M.G. Allen: Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: novel fabrication methods and transport studies, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **100** (2003) 13755-13760.
- 2) M.R. Prausnitz and R. Langer: Transdermal drug delivery, *Nat. Biotechnol.*, **26** (2008) 1261-1268.
- 3) J.-H. Park, M.G. Allen and M.R. Prausnitz: Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, *J. Cont. Rel.*, **104** (2005) 51-66.
- 4) J.H. Park, M.G. Allen and M.R. Prausnitz: Polymer microneedles for controlled-release drug delivery, *Pharm. Res.*, **23** (2006) 1008-1019.
- 5) J.W. Lee, J.H. Park and M.R. Prausnitz: Dissolving microneedles for transdermal drug delivery, *Biomaterials*, **29** (2008) 2113-2124.
- 6) H.S. Gill, D.D. Denson, B.A. Burris and M.R. Prausnitz: Effect of microneedle design on pain in human subjects, *Clin. J. Pain*, **24** (2008) 585-594.
- 7) S.P. Sullivan, N. Murthy and M.R. Prausnitz: Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles, *Adv. Mater.*, **20** (2008) 933-938.
- 8) S.P. Sullivan, D.G. Koutsonanos, M.P. Martin, J.W. Lee, V. Zarnitsyn, S.O. Choi, N. Murthy, R.W. Compans, I. Skountzou and M.R. Prausnitz: Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination, *Nat. Med.*, **16** (2010) 915-920.
- 9) J.W. Lee, S.O. Choi, E.I. Felner and M.R. Prausnitz: Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone, *Small*, **7** (2011) 531-539.
- 10) S. Indermun, R. Luttge, Y.E. Choonara, P. Kumar, L.C. du Toit, G. Modi and V. Pillay: Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery, *J. Cont. Rel.*, **185** (2014) 130-138.
- 11) K. Ita: Transdermal delivery of drugs with microneedles: Strategies and outcomes, *J. Drug Deliv. Sci. & Technol.*, **29** (2015) 16-23.
- 12) S. Kommareddy, B.C. Baudner, S. Oh, S.-Y. Kwon, M. Singh and D.T. O'Hagan: Dissolvable Microneedle Patches for the Delivery of Cell-Culture-Derived Influenza Vaccine, *J. Pharm. Sci.*, **101** (2012) 1021-1027.
- 13) C.J. Martin, C.J. Allender, K.R. Brain, A. Morrissey and J.C. Birchall: Low temperature fabrication of biodegradable sugar glass microneedles for transdermal drug delivery applications, *J.*

- Cont. Rel., **158** (2012) 93-101.
- 14) S. Hirobe, H. Azukizawa, K. Matsuo, Y. Zhai, Y.-S. Quan, F. Kamiyama, H. Suzuki, I. Katayama, N. Okada and S. Nakagawa : Development and Clinical Study of a Self-Dissolving Microneedle Patch for Transcutaneous Immunization Device, *Pharm. Res.*, **30** (2013) 2664-2674.
 - 15) Q.L. Wang, D.D. Zhu, Y. Chen and X.D. Guo : A fabrication method of microneedle molds with controlled microstructures, *Mat. Sci. & Eng.*, **C 65** (2016) 135-142.
 - 16) A. Vrdoljak, E.A. Allen, F. Ferrara, N.J. Temperton, A.M. Crean and A.C. Moore : Induction of broad immunity by thermostabilised vaccines incorporated in dissolvable microneedles using novel fabrication methods, *J. Cont. Rel.*, **225** (2016) 192-204.
 - 17) K. Lee, H.C. Lee, D.S. Lee and H. Jung : Drawing lithography : three-dimensional fabrication of an ultrahigh-aspect-ratio microneedle, *Adv. Mater.*, **22** (2010) 483-486.
 - 18) K. Lee, C.Y. Lee and H. Jung : Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose, *Biomaterials* **32** (11) (2011) 3134-3140.
 - 19) K. Lee, J.D. Kim, C.Y. Lee, S. Her and H. Jung : A high-capacity, hybrid electro-microneedle for in-situ cutaneous gene transfer, *Biomaterials* **32** (2011) 7705-7710.
 - 20) J.D. Kim, M. Kim, H. Yang, K. Lee and H. Jung : Droplet-born air blowing : Novel dissolving microneedle fabrication, *J. Cont. Rel.*, **170** (2013) 430-436.
 - 21) M.G. Allen, M.R. Prausnitz et al. : US Patent No. 9, 316, 229 (1999).
 - 22) J.D. Kim : Successful mass production of an innovative drug delivery technology, *On Drug Deliv.*, (2014) 19-24.
 - 23) J. Park, J. Seo, J. U Shin, D.H. Jeong, J.D. Kim and K.H. Lee : Efficacy of Biodegradable Microneedle Patches on Periorbital Wrinkles, *Kor. J. Dermatol.*, **52** (2014) 597-607.
 - 24) S.G. Lee, J.H. Jeong, K.M. Lee, K.H. Jeong, H. Yang, M. Kim, H. Jung, S. Lee and Y.W. Choi : Nanostructured lipid carrier-loaded hyaluronic acid microneedles for controlled dermal delivery of a lipophilic molecule, *Int. J. Nanomedicine* **9** (2014) 289-299.
 - 25) M. Kim, H. Yang, H. Kim and H. Jung : Novel cosmetic patches for wrinkle improvement : retinyl retinoate and ascorbic acid-loaded dissolving microneedles, *Int. Cosmet. Sci.*, **36** (2014) 207-212.
 - 26) S. Kim, H. Yang, M. Kim, J.H. Baek, S.J. Kim, S.M. An, J.S. Koh, R. Seo and H. Jung : 4-n-butylresorcinol dissolving microneedle patch for skin depigmentation : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J. Cos. Dermatol.*, **15** (2015) 16-23.
 - 27) A. Tripathi, K.C. Tam and G.H. McKinley : Rheology and Dynamics of Associative Polymers in Shear and Extension : Theory and Experiments, *Macromolecules*, **39** (5) (2006) 1981-1999.
 - 28) R. Mo, T. Jiang, J. Di, W. Taiac and Z. Gu : Emerging micro-and nanotechnology based synthetic approaches for insulin delivery, *Chem. Soc. Rev.*, **43** (2014) 3595-3629.
 - 29) S. Indermun, R. Luttge, Y.E. Choonara, P. Kumar, L.C. du Toit, G. Modi and V. Pillay : Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery, *J. Cont. Rel.*, **185** (2014) 130-138.
 - 30) K. Ita : Transdermal delivery of drugs with microneedles : Strategies and outcomes, *J. Drug Deliv. Sci. and Technol.*, **29** (2015) 16-23.
 - 31) J.D. Kim, J. Bae, H.K. Kim and D.H. Jeong : Novel fabrication technique for the industrialization of dissolving microneedle, *IEEE Nanomed WS-3*, (2015)
 - 32) J.D. Kim, J. Bae, H.K. Kim and D.H. Jeong : Droplet-born Air Blowing (DAB) Technology for the Industrialization of Dissolving Microneedle, *Proc. World Congress on the Rec. Adv. In Nanotechnol. (RAN'16)*, NDDTE 122 (2016).

金 正 東

2006年韓国延世大学生命工学科卒業。2014年同大学院博士課程修了，工学博士（生命工学）。2010年（株）ラパス社に入社，現在，同社の最高技術責任者（CTO）。2014年より，東京大学生産技術研究所の協力研究員として，金研との共同研究に従事している。2016年韓国未来創造部大臣賞「蔣英賞受賞」，主な研究分野は薬物送達システム，マイクロニードル。

鄭 道 鉉

2004年韓国延世大学生命工学科博士課程卒業。2008年韓国鳥山大学教授。2009年（株）ラパス社設立，現在同社代表取締役。2014年より東京大学生産技術研究所と共同研究に従事。2016年産業省大臣賞「技術事業化大賞」受賞，同年韓国未来創造科学省大臣賞「蔣英賞」受賞。主な研究分野は，「薬物送達システム」「マイクロニードル」。マイクロニードル関連特許17件保有。

金 範 峻

1993年韓国ソウル大学機械設計学科卒業。1995年東京大学大学院精密機械工学専攻修士。1998年同大学院博士課程修了，工学博士。フランス国立科学研究センターとオランダ・ツウェンテ大学博士研究員を経て，2000年9月東京大学生産技術研究所に准教授として着任。2014年4月から同研究所で教授，現在に至る。主にマイクロ・ナノ加工技術，エネルギーハーベस्टデバイス，DDS開発に関した研究に従事している。