

【講演】

「皮内投与デバイスの開発」

テルモ株式会社研究開発本部新規探索グループ上席主任研究員 小岩井一倫

小林先生、ご紹介いただきありがとうございます。

テルモ株式会社の小岩井と申します。我々は、ワクチン開発そのものはやっておりますので、今までの話とはかなり毛色の違った話になると思います。よろしく願いいたします。

我々は体温計とかシリンジなどをつくっている医療器メーカーです。こうした医療器の技術でパンデミック対策に貢献できないかと考え、検討を進めてまいりました。

パンデミックといいますと、鳥インフルエンザが危険視され、随分前から準備されてきました。「鳥や、鳥や」と言っていたのですが、昨年、急に「豚」がやはりワクチンが足りないというようなことが起こってまいりました。もし1人当たりのワクチン量を大幅に減らすデバイスがありますと、限られた量のワクチンをより多くの人々に供給することができると考えられます。こうした機能をもつデバイスを実現するために、皮内投与に着目して検討を始めております。

本日の内容ですが、皮内投与の狙いと、皮内投与デバイスの開発の背景、皮内投与デバイスの形状設計、それから、開発状況と今後の検討課題について話をさせていただきます。

皮内投与の狙いですが、まずは1人当たりの抗原量を減らしてワクチンの接種人数を増やすということを考えております。次に、免疫惹起能を高めるということから、特にハイリスクと言われております高齢者等の免疫獲得、それからアジュバントが不要にできる可能性、こういった機能や効果を狙っております。3番目に、皮内投与により細胞性免疫が惹起できるのではないかと、ということも考えています。

皮内投与デバイス開発の背景について説明します。これは皮膚の模式図ですが、表皮があって、真皮があって、皮下組織があります。表皮と真皮の厚さが大体2mmぐらいだということになっておりまして、表皮と真皮の部分には免疫担当細胞であるランゲルハンスセルとか、あるいはダーマル dendritic cell が多いということが言われております。模式図で緑に囲みました、この部分に

ワクチンを投与することによって、より強い免疫が惹起できるのではないかと期待しております。

今のところ、皮内投与用の専用デバイスはありませんので、マントー法という方法で投与されています。これは、阪大微研の奥野先生の発表によくわかる写真があったのですが、ツベルクリン反応に利用される方法でして、皮膚に浅い角度で針を刺して皮内に薬剤を投与するという方法で、かなりの習熟が必要だと言われています。

皮内投与の有用性についてはWHOでもオーソライズしております。効果的な抗原の取り込みがある、あるいは抗原量が削減できる、さらにCTL、DTHなど、様々な免疫が惹起できるということも認められているという状況になっております。

ここでは、皮内投与による抗原量の削減効果についてと、細胞性免疫惹起についての論文を紹介させていただきたいと思います。

これは抗原量削減の例で、ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシンに発表されたものです。治験デザインについて説明すると、18歳から40歳の100名で実施し、抗原量については、筋肉内投与は15 μ g、皮内投与は3 μ gで、免疫惹起効果の比較を行っています。評価方法は、投与21日後と42日後にHI抗体価を測定しています。

42日後の結果をここに載せてあります。筋肉内投与15 μ gと皮内投与3 μ gの比較ですが、いずれの投与経路でも抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率に差がないという結果になりました。従って、皮内にワクチンを投与すると筋肉内投与の5分の1量でも同等の効果がある、とが結論づけられています。

次に、細胞性免疫の惹起について、ザ・ジャーナル・オブ・イムノロジーに出た論文を紹介します。本論文では、季節性のサブユニットワクチンを投与しています。抗原量については、筋肉内投与は15 μ g、経皮投与、つまり皮膚の浅い部分にすり込むような投与方法で同じ15 μ gを投与し比較しています。

そのICSアッセイの結果を示します。ここで着目していただきたいのは、CD4とCD8についてのポジティブレスポンドの割合です。人数は、10名、筋肉内投与が4名、経皮投与が6名での比較です。CD4につきましては、筋肉内投与及び経皮投与のすべての人で上がっています。CD8につきましては、ポジティブレスポンドが筋肉内投与ではゼロだったのに対して、経皮投与では6人中4人と高い割合での上昇が確認されました。このことから、

皮膚へのワクチン接種で細胞性免疫が惹起できると結論づけられています。

その他の文献も参考にしてみますと、皮内投与と筋肉内投与を比較すると、皮内投与は、有効性については筋肉内投与よりも優れている、安全性については全身性の副反応は同等であるが、局所反応については皮膚の非常に浅いところでの反応になるので高頻度に観察される、こういうことが発表されているという状況になります。

これから、我々の皮内投与デバイスの話をさせていただきます。皮内投与デバイスは「だれでも簡単・確実に皮内投与できる」をコンセプトに、設計を開始しました。

パンデミックのときのワクチン投与という状況であれば、接種希望者が殺到するでしょうから、簡単・確実に投与できなければ、多くの人数をさばくことはできないということになります。それから、仮にワクチン量を減らしたいということで、皮内投与を試みても、マントー法の皮内投与に習熟しているとは限らないということがあります。そこで我々は、「だれでも簡単に確実に皮内投与できる」を実現するために、「垂直に穿刺する、確実に皮内に投与できる」、この2つの機能を満たすデバイスを開発することにしました。そして、これらの機能を針に持たせましょうということで、針の設計を行いました。

まず、針を設計するに当たり、ヒトの皮膚がどういうものであるかということについて検討しました。これはヒトの皮膚の模式図ですが、表皮があって、真皮があって、皮下組織があるという図です。通常の医療用の超音波装置で皮膚を見ても、この図に相当するような画像は得られません。プローブ波長がかなり長いものを使っておりますので、深部は見られますが、皮膚の観察はできません。そこで、どういうプローブ波長がいいのかといろいろ検討を行いました。結論から言いますと、短波長で観察すると皮膚をきれいに描出することができます。この方法でヒトの皮膚の厚みがわかるだろうと考え、測定した結果約2mmという値が得られました。論文と比較したところほぼ同じ値でしたので、画像のこの部分が真皮、この部分が表皮に当たると結論づけ、このデータをもとに検討しました。

体のあちこちの皮膚厚を測定し、皮内投与の場所としてどこが最適かということも含めて検討しました。70人ぐらいのボランティアではからせていただいたところ、個人差、部位差はかなりありますが、傾向としては背中の中真ん中から離れれば離れるほど薄くなるということがわかってまいりました。

皮内投与のしやすさから言うと皮膚が厚いほうが簡単で有利ということになります。どの部分がいいのかといろいろ検討してみましたが、実際の投与を考えますと、肩の上部がいいだろうと考えています。13歳以上ですと、個人差はあっても年齢とか性別に関係ない、そういう状況がわかってまいりました。

皮の厚いところといいますと、手の平とか、面の皮はちょっとわからないのですが、その辺が厚いかなと思って測定してみたのですが、意外に薄くて皮内投与には向かないということがわかりました。

次に、皮内投与デバイスの設計ということで、どのように設計したのかについて話させていただきます。この図は、針先端部の模式図になります。先ほど言いましたが、針で実現すべき機能は、「垂直に穿刺して確実に皮内投与する」ということです。通常の針を単に垂直に刺したら深く刺さりすぎますので、皮内に留めるためには、針の長さを2mm以下にしなければならないこととなります。それから、長さ2mmの針を皮膚に刺すとなると、かなり鋭くなければいけないため、確実に皮膚を穿刺できる針の先端形状が必要になってまいります。したがって、まず我々はこの針の先端形状について検討を行いました。

針の先端形状の最適化について説明します。どうやって針を作るのかといいますと、図に示したのはステンレスのパイプですが、これを3回削り針にします。1回削ると、竹やり状になりますが、竹やり状のものは皮膚に刺すことができません。2回目で先端を削り出し、さらに3回目でもう一回先端を削り出します。削った部分が刃物になりますので、この刃物で皮膚を切り裂いて進むことができるようになります。

製造条件をいろいろ変えると、様々な形状の針ができます。1回目の研磨角度を変えますと、刃の長さを変えることができます。それから、2回目、3回目の研磨を変えますと、先端の鋭さの形状を変えることができます。薄い刃物状にも、きりのようにとがった形にもできることを示しています。刃の形状だけでなくパイプの直径もいろいろと変えて針を試作し、皮膚に最も刺さりやすい最適なものを選択するというで針の形状を決めてまいりました。

この針を先端にくっつけても、図に示した形状では最適の位置にぴったりと留めることはできません。垂直に押し当てることも、それから穿刺深さをコントロールすることも、どちらもできない状況です。

そこで、まず追加部材Aを加えまして、深く刺し過ぎないようにしました。これにより針先端の長さを2mm以下に規定できるためと、針先端を皮内に留め

ることが可能になります。

ただ、この加工だけでは安定的に垂直に穿刺することはできませんので、次に垂直に穿刺する、あるいは皮膚を針に対して垂直に固定することを目的に、追加部材Bを加えました。ちょうど外側に「お椀」をかぶせるような形になり、この部材Bにより軸の傾きを制限することができます。つまり、目視で部材Bの円周部分を皮膚に当てることでデバイス全体を垂直に押し当てることができるようになります。そのため針の垂直穿刺が可能になりました。

この形状で投与しますと、投与者によってデバイスを押しついたり押しつかなかったりするため、押しつけ圧はどのぐらいの程度が適切なのかという問題が生じました。医師や看護師の方々に、本デバイスを用いたダミー実験をしていただいて、どのぐらいの力で押しつけるのか測定したところ、ある圧力範囲に収まるということが判明しました。この範囲の押し付け圧ならば確実に穿刺できますが、弱い力でなでるように押しつける方がいると困ります。なでられたら刺さりませんので、部材Cを追加して「ここまで皮膚に押し込んでください」との目安をつけました。これらの追加部材3つを組み合わせますと、「誰でも簡単に皮内投与できる」、そういうデバイスができ上がります。

そこで、このデバイスによる皮内投与について実証してみました。これは、皮膚厚がヒトに近い約2mmのブタの皮膚に造影剤を投与した結果を示した画像です。ブタの皮膚は厚くて硬いため、ヒト皮膚のモデルにはなりにくいのですが、図に示すこの部位はヒトにかなり近い状況になっています。厚さが約2mmのところを選択して実験に使用しました。これは超音波装置で見た皮膚の画像です。投与する前と比較すると、投与後はこのように真皮層が厚くなってまいります。そのため、この部分に薬剤が投与できたのだろうということがわかるのですが、造影剤を投与して観察しますと、厚くなった部分にだけ薬剤が分布しているということが明らかになりました。

次に、皮内投与の有用性について、どの程度の効果があるのかというのを確認しました。動物実験を実施するというところで、実験動物はマウスということになりました。ちょっと考えただけで、マウスは皮膚が非常に薄いだろうというのは想定できます。まずは、マウス皮膚の状態を観察し、マントー法で確実な皮内投与ができるかどうかについて検討しました。

マウスの皮膚を超音波装置で見えますと、厚みは0.4mm程度しかありません。ここに図示している注射針は、市販で最も細い30Gの針です。こんな

太い針で薄い皮膚に投与したらだめだろう、というのは容易に想像がつくのですが、30G注射針で実際に投与したらどうなるのか確認してみました。

これがマントー法でマウスに投与した結果になります。マントー法でマウスに投与しますと、このように、ぷくっと豆状に膨らんだ膨隆が形成されます。膨隆が形成されたことは皮内投与が成功した証拠と言われていまして、マントー法はうまくいっているよという話になっていました。マウスの場合、外見上は同じに見える膨隆を超音波装置で確認してみたところ、皮膚が厚くなって真皮内に薬剤が投与されている個体と、真皮の厚さは薄いままで変わらず皮下組織に薬剤が投与されている個体との両方があるということがわかりました。

この結果から、マウスで皮内投与の効果を検討しようとする、投与がかなり難しいということがわかりました。このため、マウス専用のミニデバイスが必要だろうということで、ヒト用デバイスのダウンサイジングをかなりやりました、マウス用に非常に小さなものを作りました。このミニデバイスを用い、投与後の薬剤分布について全例測定する、という方法で、皮内投与が確実に成功している個体のみを用いて検討を行っています。

マウスを用いた季節性のインフルエンザワクチンの皮内投与結果について報告します。投与経路は、皮下投与と皮内投与、皮内投与はマントー法とミニデバイス法の計3通りについて比較検討しました。抗原量は、低濃度、中濃度、高濃度の3ドーズで、これは公比10で振っております。また、評価方法は、HI抗体価と中和抗体価を測定しました。

皮内投与では、低濃度、中濃度でも皮下投与に比べ有意に高い抗体価が得られております。抗体陽性率につきましても、中濃度で70%を超えるという結果が得られております。この結果から、皮内投与では抗原量が5分の1以下で皮下投与と同等の免疫惹起能があるということが結論づけられました。

今後の検討課題としては、皮内投与がなぜ免疫惹起効果が高いのか、そのメカニズムは何かということになり、確認すべき点と考えています。ようやくマウスに確実に皮内投与できるデバイスを開発しましたので、このデバイスを用いて、皮内投与に関わる免疫担当細胞の種類、その細胞がどのように体の中で動いていくのか、あるいは活性化機序などについて、IgGのサブクラスやサイトカインの解析、細胞表面マーカーの解析等を用いて検討していきたいと考えております。

以上、ご清聴ありがとうございました。（拍手）