

皮内投与デバイスの開発

テルモ株式会社

2010年9月14日
小岩井一倫

Pandemic対策

もし、一人当たりのワクチン量を
大幅に減らすデバイス(投与方法)があれば...

→ 皮内投与

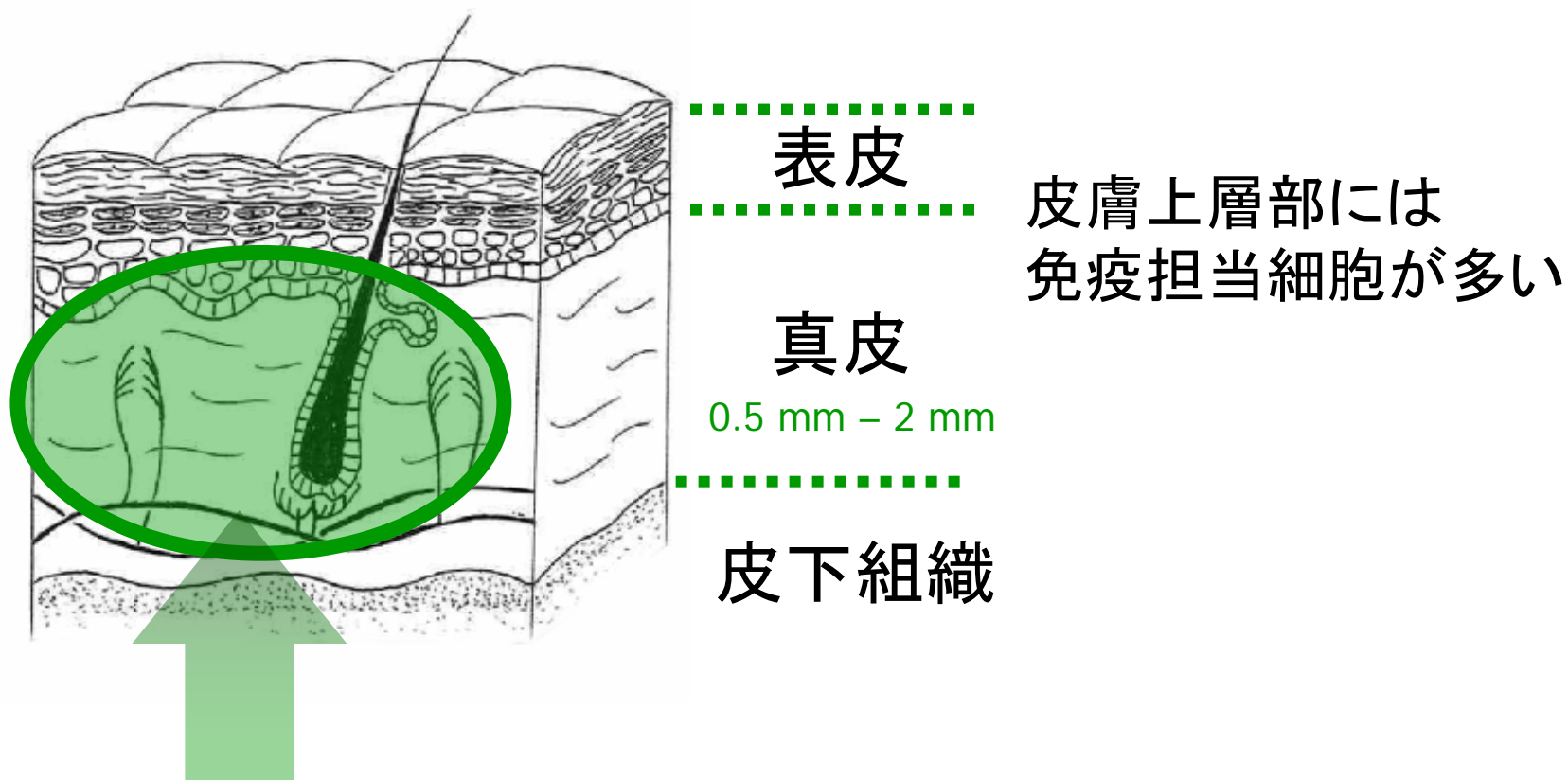
内容

- (1) 皮内投与の狙い
- (2) 皮内投与デバイス開発の背景
- (3) 皮内投与デバイス
- (4) 開発状況
- (5) 今後の検討課題

(1) 皮内投与の狙い

- ① 一人当たりの抗原量を減らす
ワクチン接種人数を増やす
- ② 免疫惹起能を高める
高齢者等の免疫獲得
アジュバントの削減
- ③ 細胞性免疫の誘導

(2) 皮内投与デバイス開発の背景



皮内投与による免疫惹起能の向上

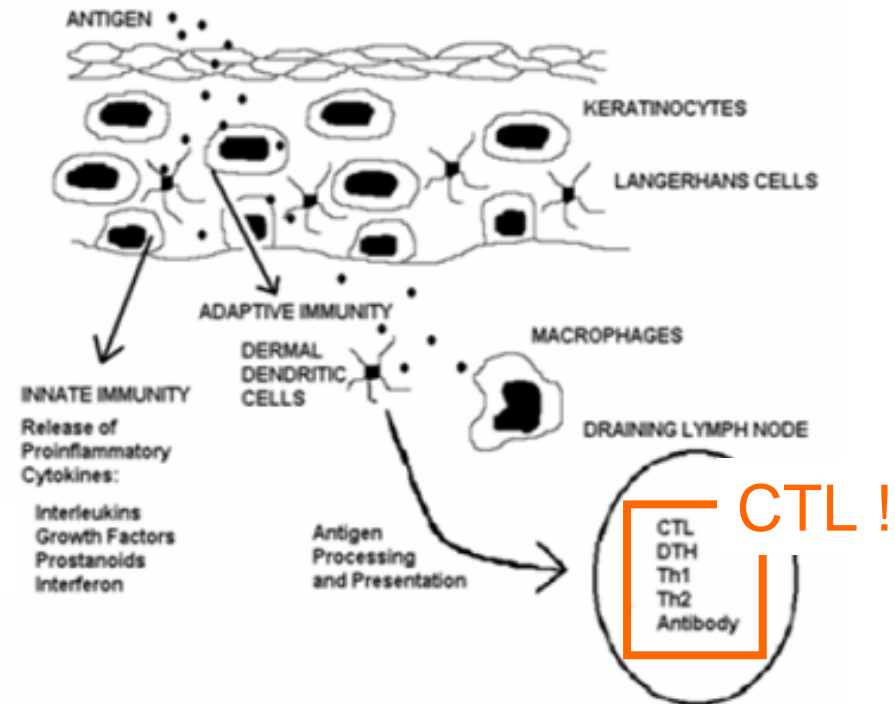
今のところ、皮内投与ニマントー法(ツベルクリン反応)

皮内投与に対するWHOの見解

Intradermal Vaccination as a Dose-sparing Strategy

- Skin an excellent immune organ
- High density of Langerhans cells
 - Specialised dendritic cells

- More efficient antigen uptake 抗原量削減可能！
- Less antigen needed.



抗原量削減の例

Dose Sparing with intradermal injection of influenza vaccine

R. T. Kenney et al.,

New England Journal of Medicine (2004; 351; pp. 2295-2301)

- デザイン
 - 100人 18-40歳 単回接種
- ワクチン
 - Fluvirin (季節性Flu HAワクチン)
- 投与 (Deltoid)
 - IM(筋肉内投与) 15 μ g HA/0.5mL
 - ID(皮内投与) 3 μ g HA/0.1mL
- 評価
 - 接種21,42日後 HI抗体価

抗原量削減の例

1/5量の皮内ワクチン接種で
通常量の筋肉内投与と同等の効果

42日後の結果		IM(15 μ g)		ID(3 μ g)
抗体陽転率 (%)	H1N1	74	=	84
	H3N2	60	=	78
	B	78	=	72
抗体変化率	H1N1	12.7	=	13.4
	H3N2	6.0	<	16.4
	B	13.1	=	10.4
抗体保有率 (%)	H1N1	90	=	86
	H3N2	94	=	96
	B	100	=	92

細胞性免疫への効果

Transcutaneous Anti-Influenza Vaccination Promotes Both CD4 and CD8 T Cell Immune Responses in Human

Vogt A et al., The Journal of Immunology(2008; 180; pp. 1482-1489)

- ワクチン
 - Agrippal (季節性Flu サブユニットワクチン)
- 投与
 - IM(筋肉内投与) 15 μ g HA/0.5mL
 - TC(経皮投与) 15 μ g HA/0.5mL

細胞性免疫への効果

皮膚へのワクチン接種で
細胞性免疫を惹起

	IM (n=4)			TC (n=6)		
	Day0	Day14	Day28	Day0	Day14	Day28
IFN γ + CD4						
Median	0	0.36	0.16	0.03	0.10	0.12
Positive Responders	1/4	4/4	3/4	3/6	6/6	6/6
IFN γ + CD8						
Median	0	0	0	0	0.06	0
Positive Responders	0/4	0/4	0/4	1/6	4/6	2/6

文献情報のまとめ

IDとIMとを比較すると

有効性



優れる

ID

安全性

- 全身反応
- 局所反応



同等



高頻度

(3) 皮内投与デバイス

誰でも・簡単・確実に

パンデミック時ワクチン投与の特徴

- 接種希望者が殺到する
 - 簡単・確実に投与できねばならない
- ワクチン量を減らすために皮内投与を試みても
 - マントー法皮内投与に習熟しているとは限らない

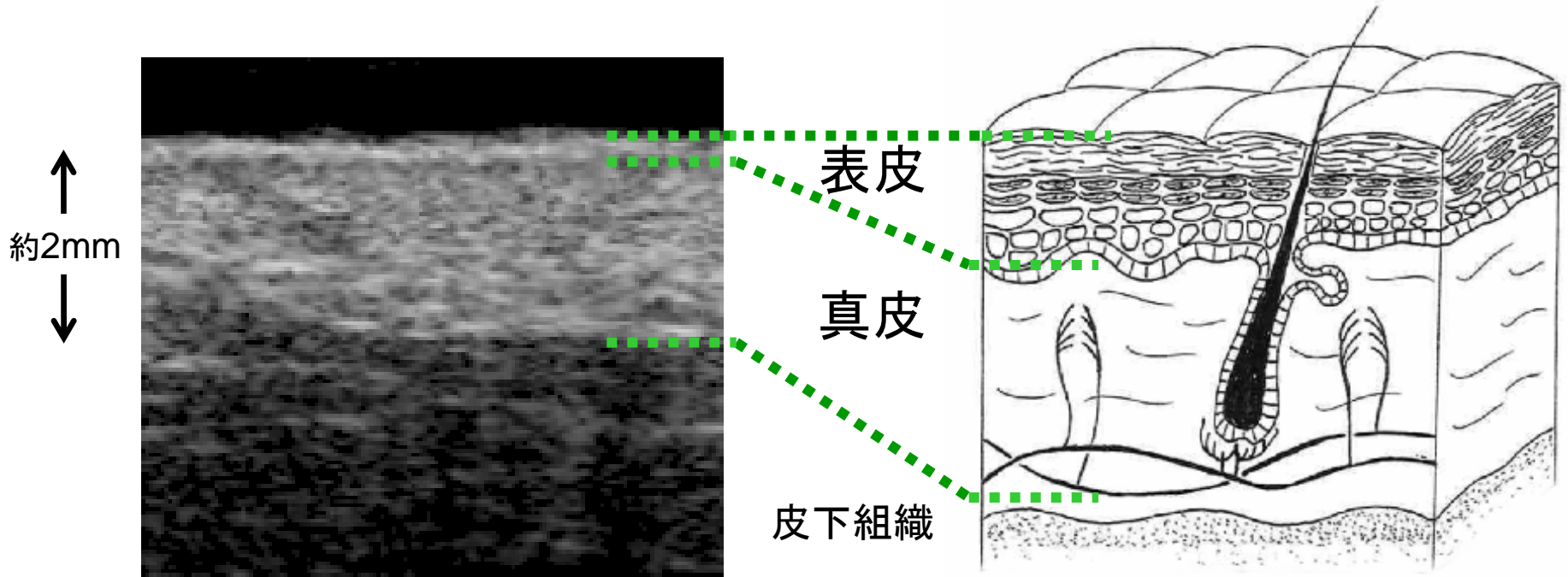
- 垂直に穿刺
 - 確実に皮内に投与
- } 「針」で実現する

(4) 開発状況

- ① ヒトの皮膚
- ② 皮内投与デバイスの設計
- ③ 皮内投与の有効性の検討

ヒトの皮膚

皮膚厚のエコー解析



(4) 開発状況

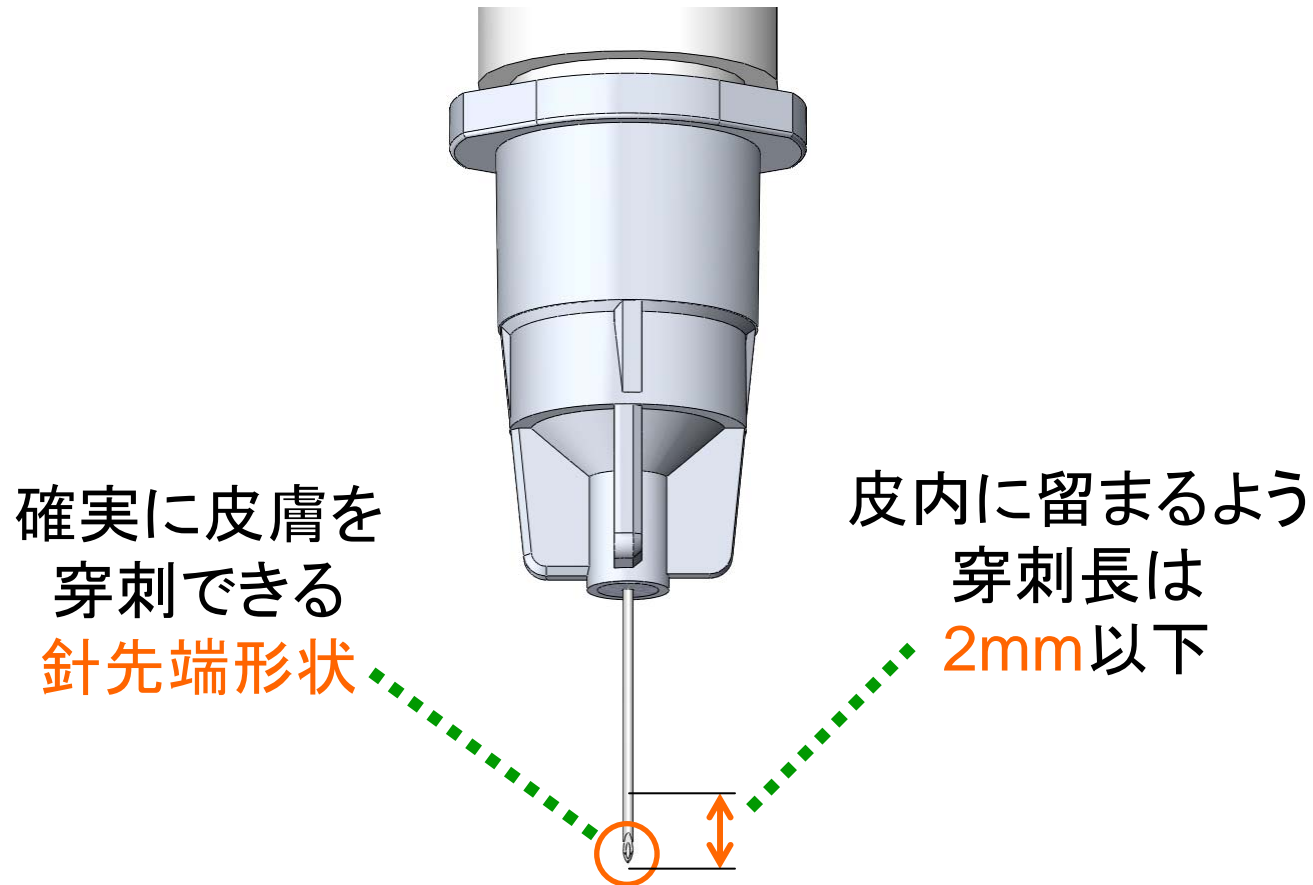
① ヒトの皮膚

② 皮内投与デバイスの設計

③ 皮内投与の有効性の検討

皮内投与デバイスの設計

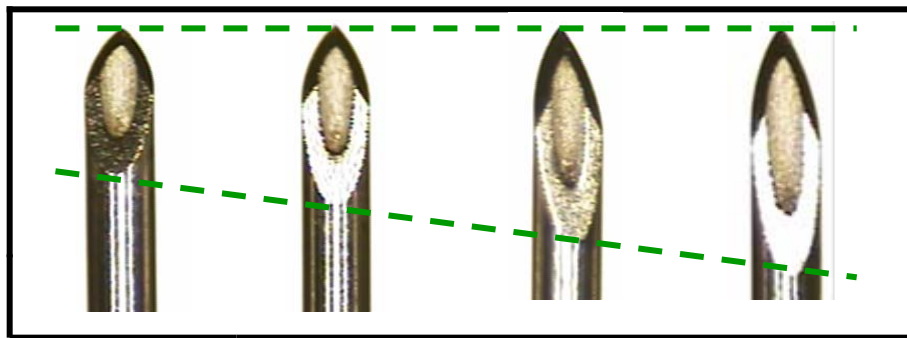
- コンセプト
- 垂直に穿刺
 - 確実に皮内に投与
- 「針」で実現する



先端形状の最適化

様々な形状を試作

1回目の研磨を変えると刃の長さが変わる

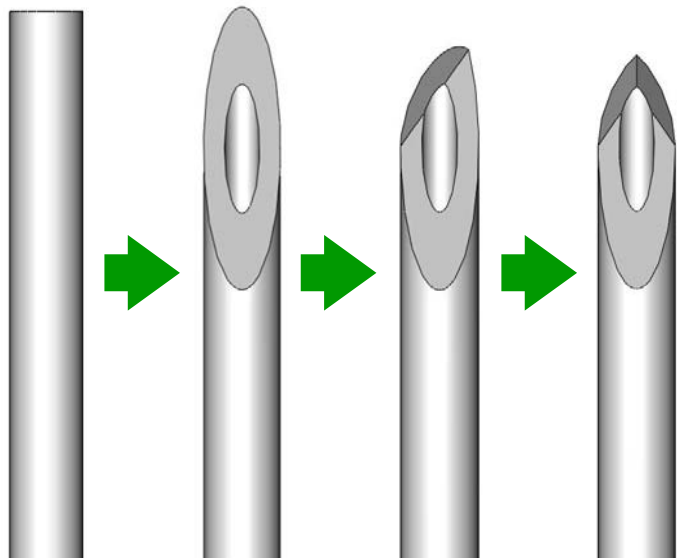


針は3回研磨で作られる

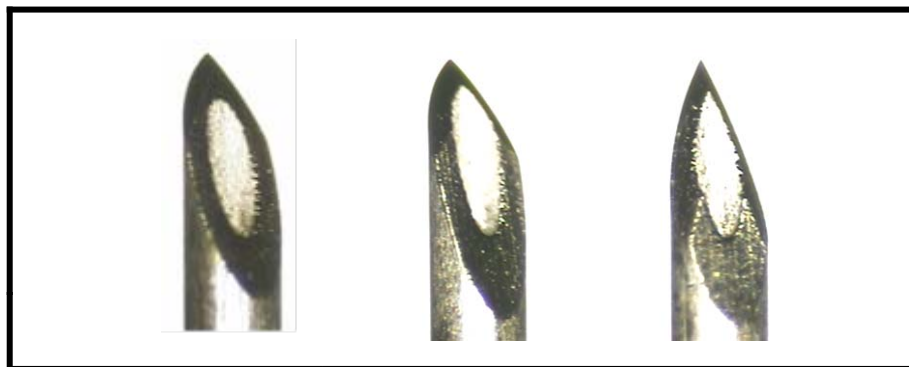
1回目

2回目

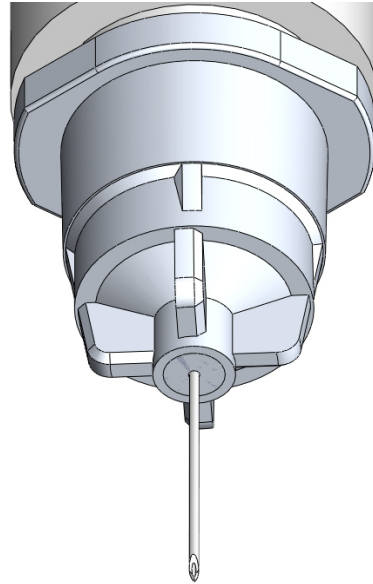
3回目



2・3回目の研磨を変えると針先の形状が変わる

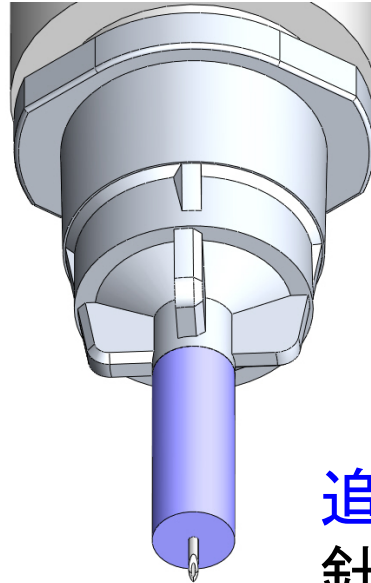


皮内投与に適した針形状とは



このままでは
「垂直に押し当てる」
「穿刺深さをコントロールする」
いずれも不可能

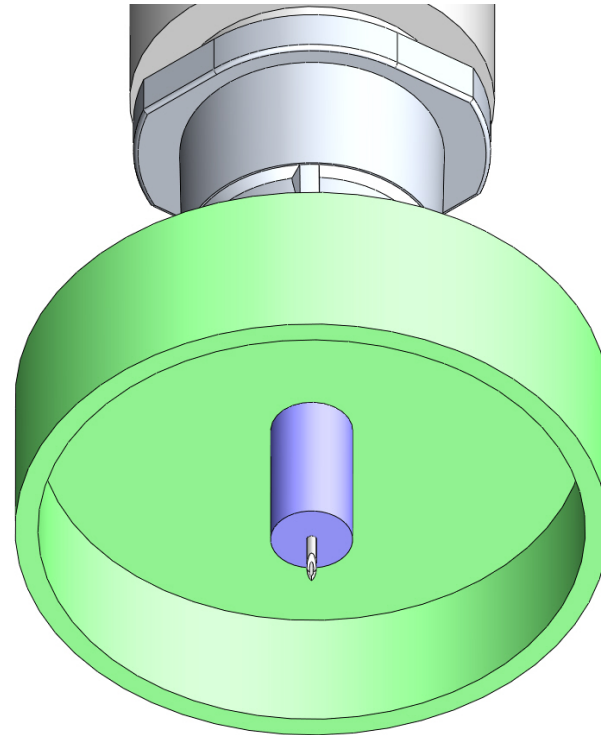
深く刺しすぎないように



追加部材Aで
針の長さを制限

針先が皮内にとどまる

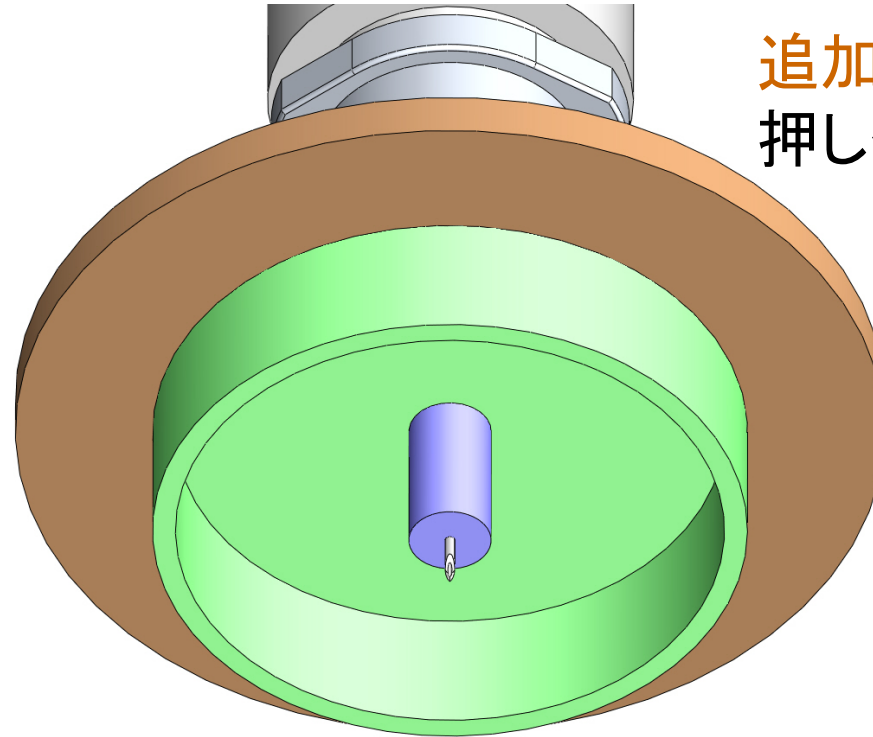
垂直に穿刺・皮膚を固定



追加部材Bで
軸の傾きを制限

皮膚に対して針を垂直にできる

押し付け圧はどの程度か

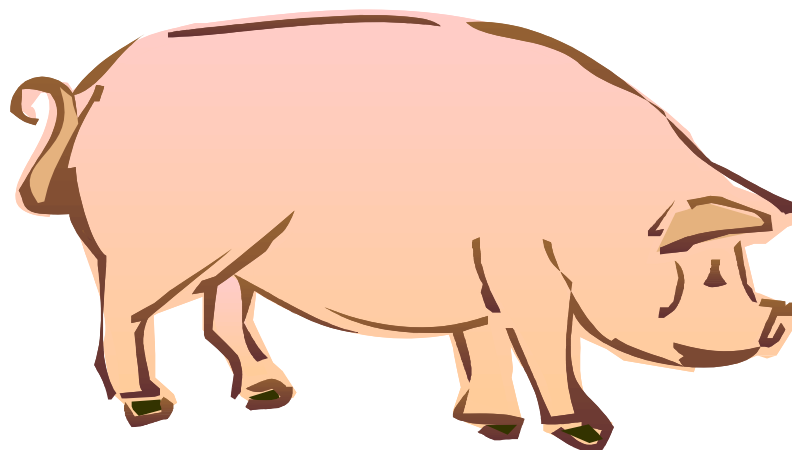
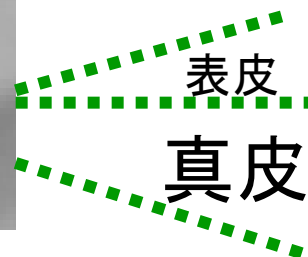
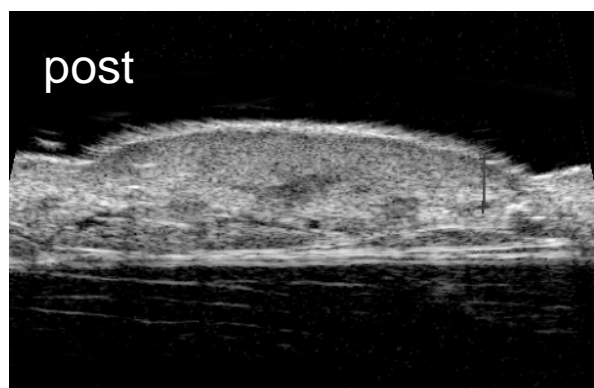
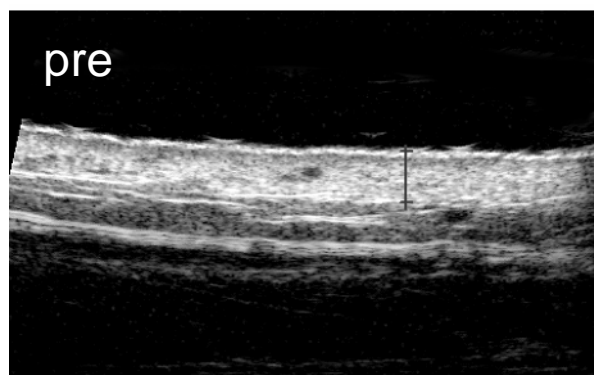


追加部材Cで
押し付け加減をガイド

追加部材Cまで皮膚に押し付けると
適切な押し圧になっている

新デバイスによる皮内投与

皮膚厚がヒトに近い(約2mm)ブタ皮膚に造影剤を投与
エコー装置、X線撮影で薬剤の皮内分布を確認



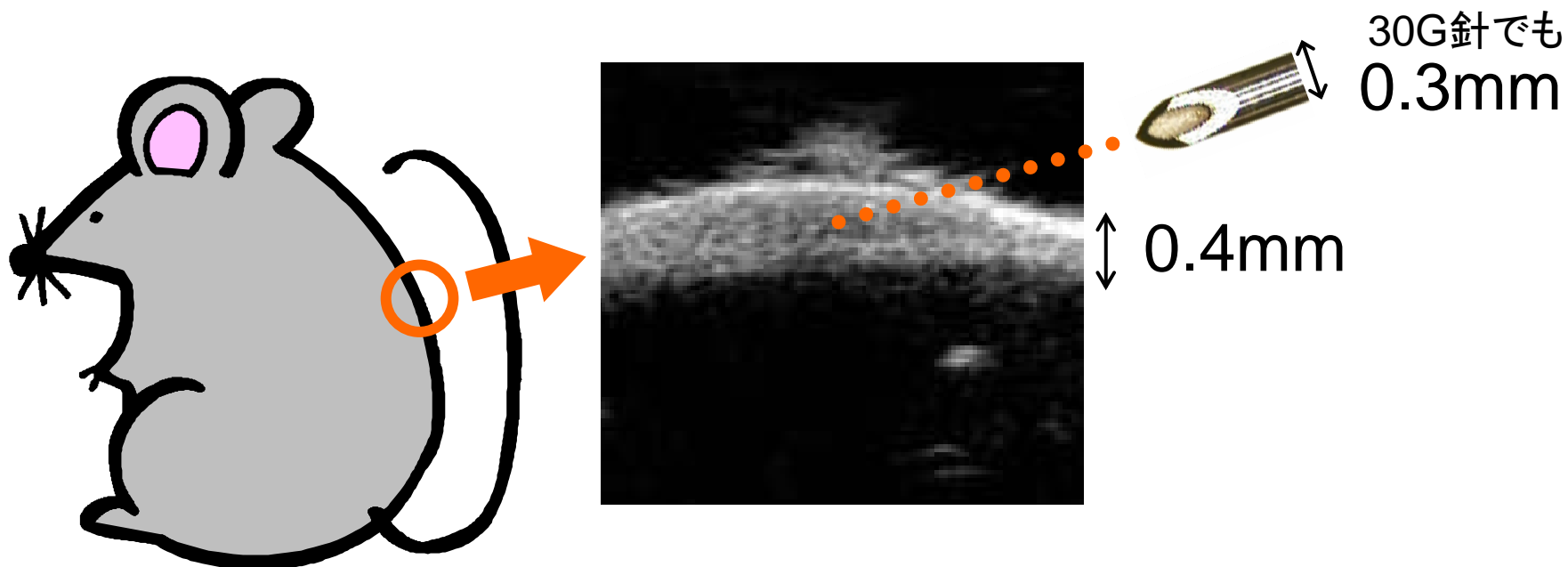
(4) 開発状況

- ① ヒトの皮膚
- ② 皮内投与デバイスの設計
- ③ 皮内投与の有効性の検討

動物実験

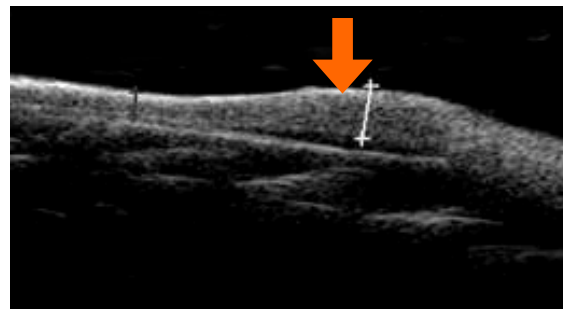
- 実験動物はマウス
ヒトに比べ皮膚がとても薄い

マンロー法で確実な皮内投与が可能か？

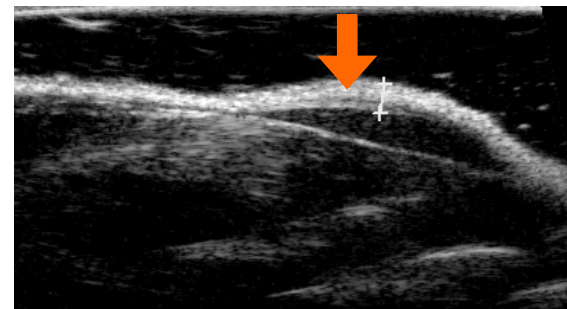


マントー法@マウスの試行

マントー法の特徴である膨隆が形成されていても
皮内に投与できているとは限らない



成功: 皮内



失敗: 皮下組織

→ マウス専用のミニデバイスが必要
& 投与後の薬剤分布を全例測定

ミニデバイス@マウスの試験

- 動物：
 - マウス (BALB/c)
- 被験物質
 - 季節性インフルエンザ ワクチン
- 投与条件
 - 投与経路: 皮下, 皮内, 皮内 (ミニデバイス)
 - 抗原量: 0 (対照), 低濃度, 中濃度, 高濃度 (公比10)
- 評価方法
 - HI抗体価, 中和抗体価

有用性：結果及び考察

抗原量1/5以下で皮下と同等の免疫惹起

- 投与群
 - 皮下
 - 用量依存的な免疫応答あり
 - EMEA基準を満たす免疫応答：高濃度
 - 皮内
 - 低・中用量：用量依存的な免疫応答
 - 高用量：抗体価の差がなくなる
 - EMEA基準を満たす免疫応答：中濃度

今後の検討課題

皮内投与がなぜ効果が高いのか？
そのメカニズムは？

免疫担当細胞の種類
免疫担当細胞の動き
活性化機序

IgGサブクラス
サイトカイン
細胞表面マーカー