



国立大学法人

東京農工大学

Tokyo University of Agriculture and Technology

異なる周波数を重畳した超音波による 経皮薬剤投与デバイス

大学院工学研究院

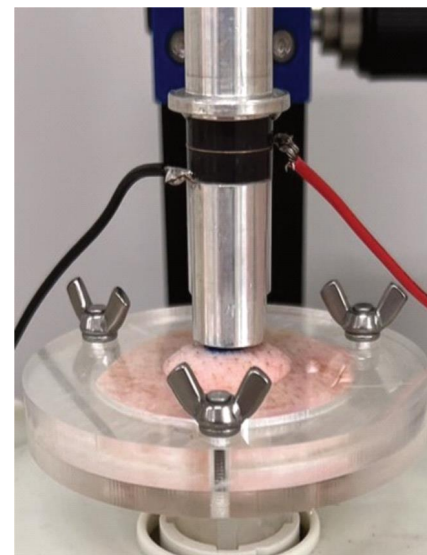
先端機械システム部門

准教授 倉科 佑太

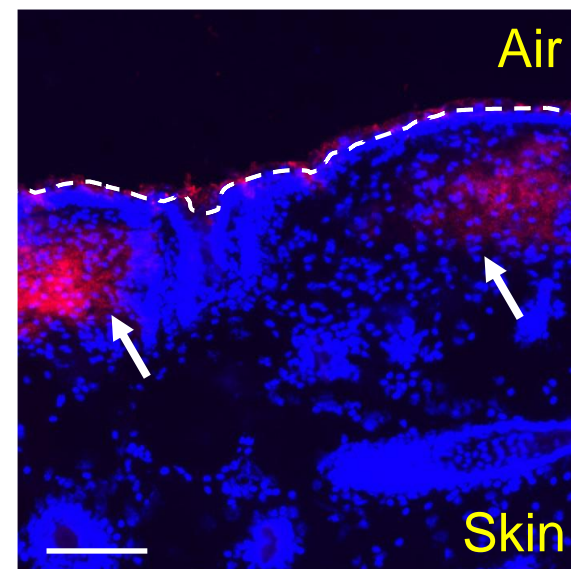
2024年 7月 25日

新技術の概要

- 皮膚を透過しない高分子医薬品を針なしで投与できる手法を超音波技術により実現



- 継続的に投与が必要な点滴常用疾患や注射を厭う伴侶動物の治療などの医療・獣医療の高分子医薬品の薬剤投与デバイスに応用



生体高分子薬剤

分類	低分子薬剤	中分子薬剤	高分子薬剤 (生体高分子薬剤)
分子量(Da)	~500	500~2000	2000~

遺伝子組み換えや微生物・動物細胞での培養により
生産されるたんぱく質を有効成分とする医薬品

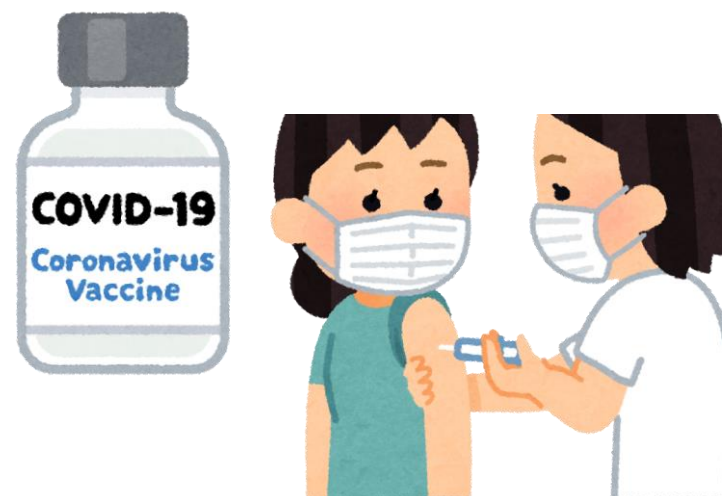
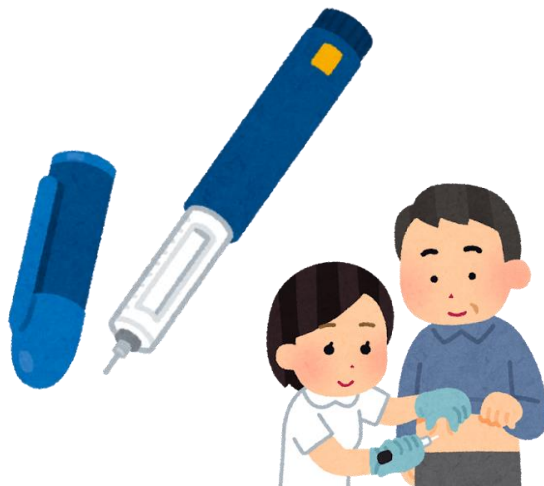
■ 特徴

- 高い特異性
- 高い薬効
- 少ない副作用
- × 親水性
- × 高分子量

■ 生体高分子薬剤の例

インスリン：糖尿病
分子量：約6000 Da

mRNA vaccine：COVID19
分子量：数万～数十万 Da



生体高分子薬剤の投与方法

■ 現在の投与方法

注射投与



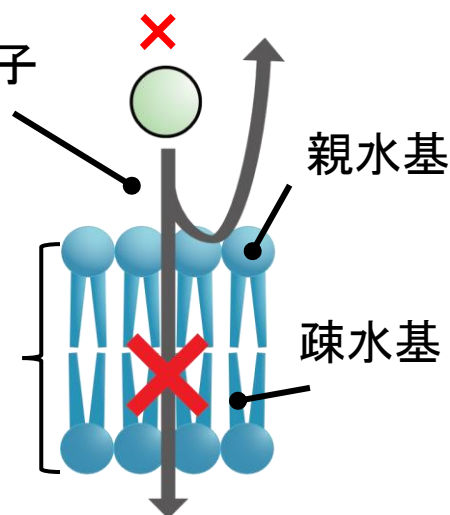
× 高侵襲

■ 主な低侵襲な投与方法(1)

親水性 ▶ 経口投与

生体高分子
薬剤

細胞膜

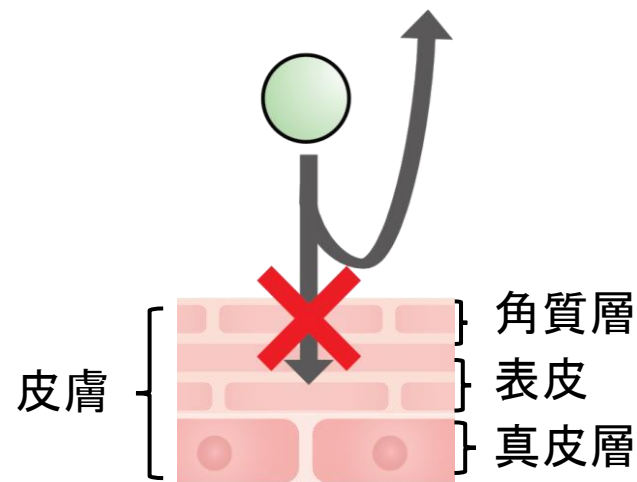


親水基

疎水基

疎水性の細胞膜が親水性の
薬剤の浸透を阻害

高分子量 ▶



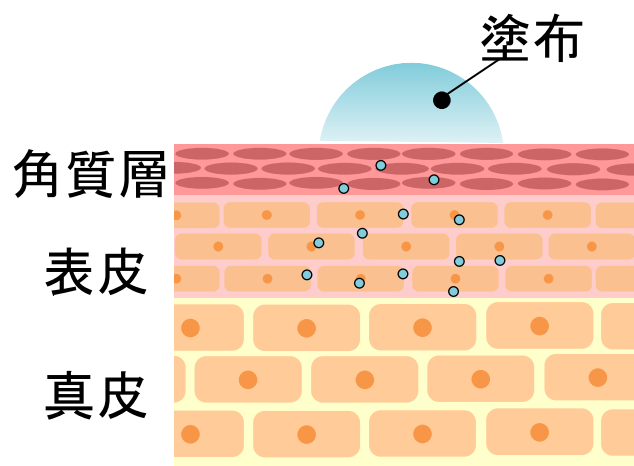
角質層が高分子量の薬剤
(Mw>500)の浸透を阻害

生体高分子薬剤の低侵襲な投与方法が必要

従来技術との比較

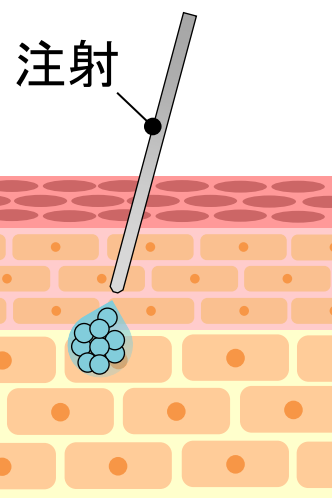
高分子薬剤を安全に拡散して投与方法として
期待される超音波経皮投与に着目

塗布・貼付
経皮パッチ



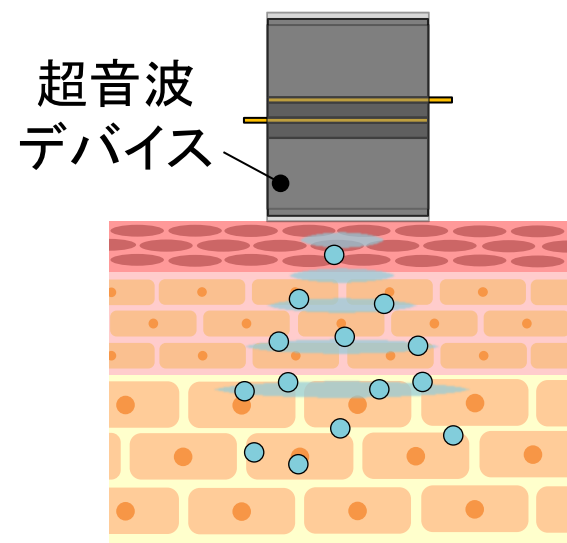
× 低分子薬剤のみ ($M_w < 500$)
○ 薬剤が拡散

注射



○ 高分子薬剤を投与可
× 薬剤が拡散せず

超音波経皮投与



○ 高分子薬剤を投与可
○ 薬剤が拡散

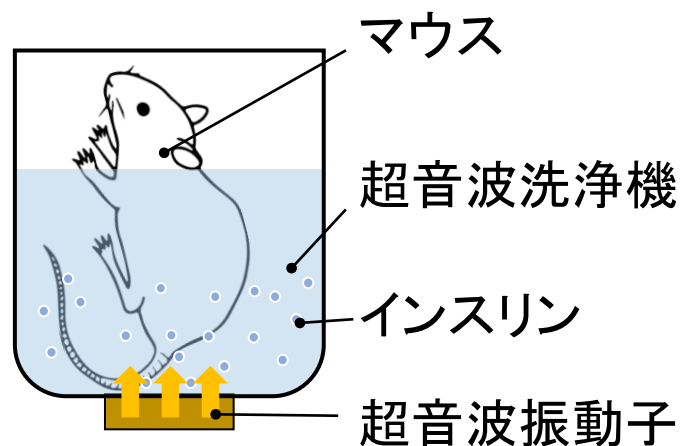
超音波経皮投与の先行研究

主にkHz帯の超音波照射により低侵襲で経皮薬剤投与が可能な技術

■ 従来研究

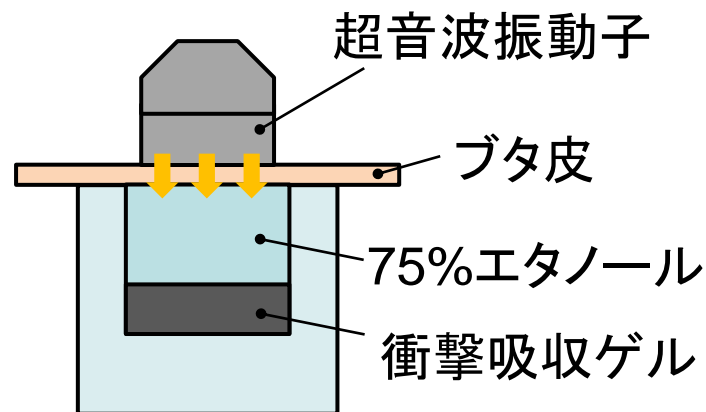
インスリンを超音波洗浄機に満たしてマウスへの経皮投与⁽¹⁾

血中グルコース濃度が向上



超音波照射してポリスチレン
ナノ粒子をブタ皮膚に投与⁽²⁾

低周波の超音波を用いること
で投与量が向上



(1) N. Yamashita, et al., *Anat. Rec.* 1997

(2) N. Zhang, et al., *Biomed Res. Int.* (2017)

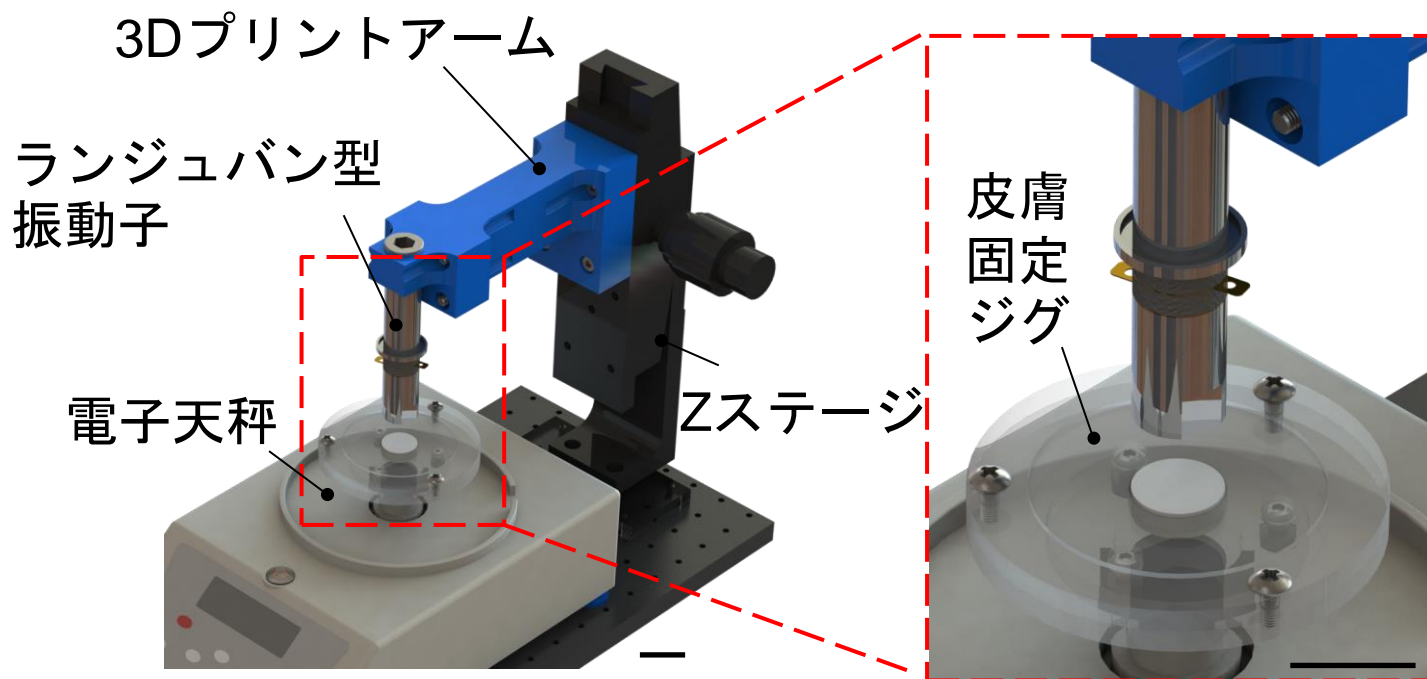
これまでの研究成果に基づく問題点

(1) Kurashina *et al.*, *Ultrasound Med. Biol.* 2022

超音波照射デバイスを製作して，周囲の音場状況を評価 (1)



下地にマウス
皮膚を固定



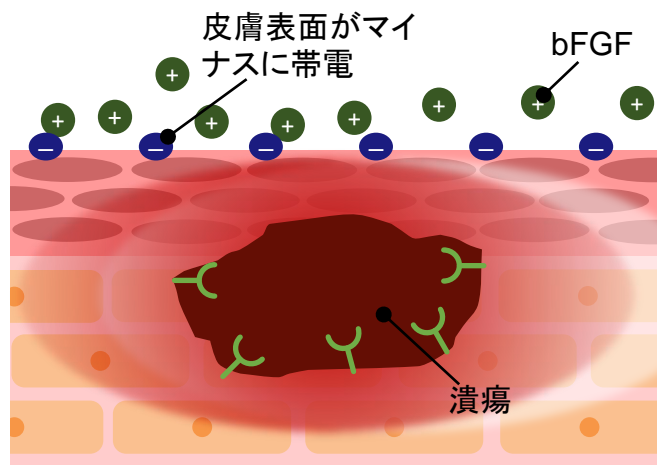
製作した超音波照射デバイス

これまでの研究成果に基づく問題点

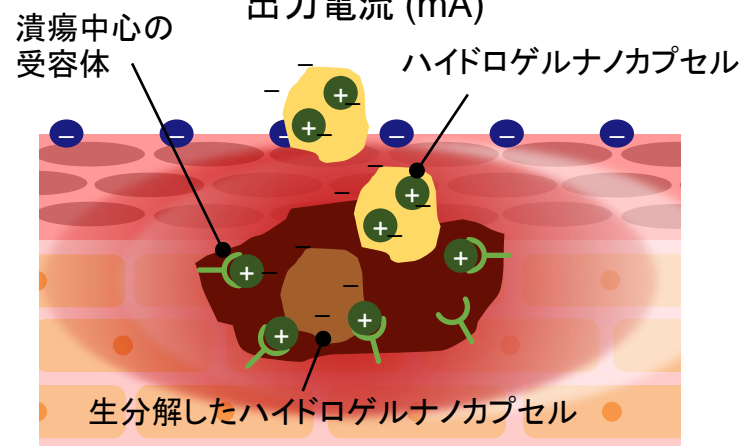
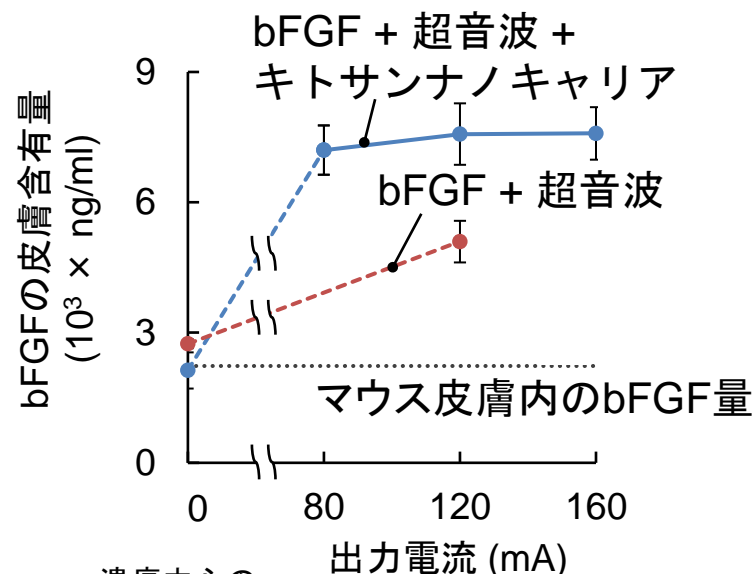
生体内に投与しづらい生体高分子
(ex. 成長因子(bFGF))の特性

- 溶液中に存在するとすぐに分解
- 皮膚表面に吸着しやすい

ハイドロゲルナノカプセルでbFGFを保護して、超音波投与



bFGF(+)が皮膚表面(-)の電荷に捕捉され、潰瘍の中心に届かない



高分子キャリアが皮下で分解し、bFGFを潰瘍で徐放が可能

(2) X. Xie, et al., *J Drug Deliv Sci Technol* 2022

従来技術とその問題点

■ 従来のソノフォレシス(1)

kHz帯の超音波により生じるキャビテーションバブルの崩壊に誘起される衝撃波とマイクロジェットによって薬剤を投与する技術



マイクロジェットに代わる指向性を持った投与方法が必要

新技術の特徴

kHz帯とMHz帯の順次照射により効率的な経皮薬剤投与を実現

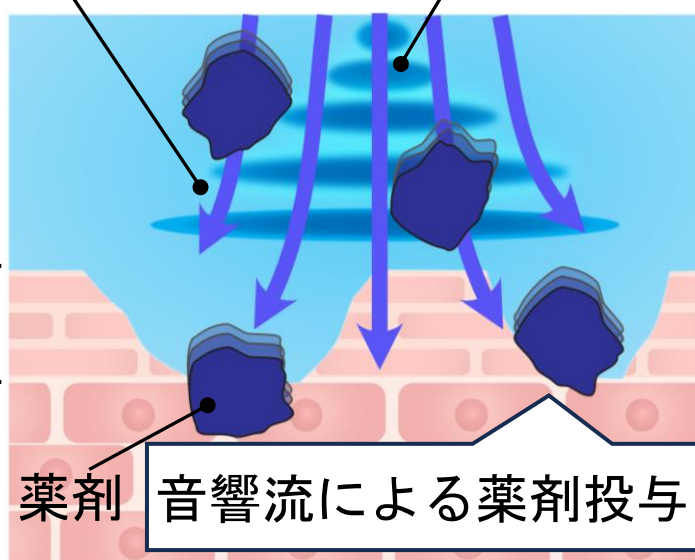
■ 提案手法

キャビテーション
シオンバブル 超音波(kHz帯)



+
角質層

超音波(MHz帯) 音響流



■ 音響流

MHz帯の超音波により生じる直線的な流体

▶ ○ 指向性



○ 低侵襲

○ 高効率

従来技術との比較

既存の製品はなく、近年の報告よりも低出力・高分子を実現

	周波数	出力（音響インテンシティ）	高分子医薬品	投与方法	文献等
従来手法	4 kHz	No data（推定値 10 W/cm ² 以上）	B型肝炎ワクチン (20 kDa)	超音波のみ	Jeon et. al., <i>Ultrasound Med Biol</i> 2019
	20 kHz	6.9 W/cm ²	メトトレキサート (450 Da)	超音波のみ	Nguruyen et. al., <i>Pharmaceutics</i> 2018
	40 kHz	800 mW/cm ²	オキサプロジン (300 Da)	超音波+電気エネルギー	Park et. al., <i>AAPS PharmSciTech</i> 2019
	40 kHz~3 MHz	500 mW/cm ²	デキストラン (70 kDa)	超音波（角質のない眼球）	Chau et. al., <i>Eur J Pharm Sci</i> 2017
	1 MHz	2 W/cm ²	シスプラチン (300 Da)	超音波のみ	Ma et al., <i>OncoTargets Ther</i> 2020
	4 MHz	3 W/cm ²	メトトレキサート (450 Da)	超音波+薬剤パッチ	Vaidya, et. al., <i>AAPS PharmSciTech</i> 2020
提案手法	40 kHz & 2 MHz	2 W/cm ² (kHz), 500 mW/cm ² (MHz)	オボアルブミン (45 kDa)	超音波のみ	Kurashina et. al., <i>Ultrasound Med Biol</i> 2022; Xie et. al., <i>J Drug Deliv Sci Technol</i> 2022; 経皮薬剤投与システム（特願2023-184230）

超音波照射デバイス

■ kHz帯の振動子

共振周波数 : 45.9 kHz

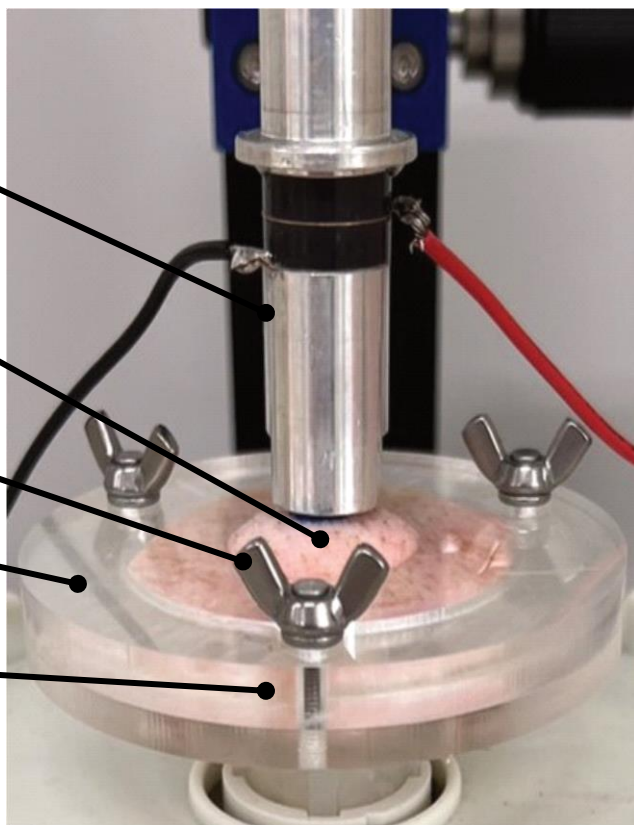
ランジュバン型
振動子

薬剤モデル

ブタ皮膚

皮膚固定治具

秤



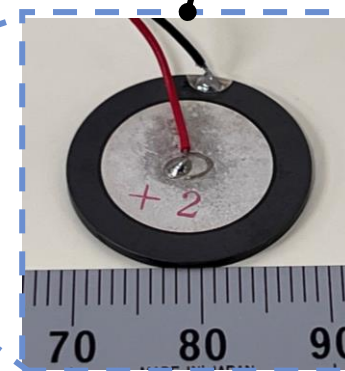
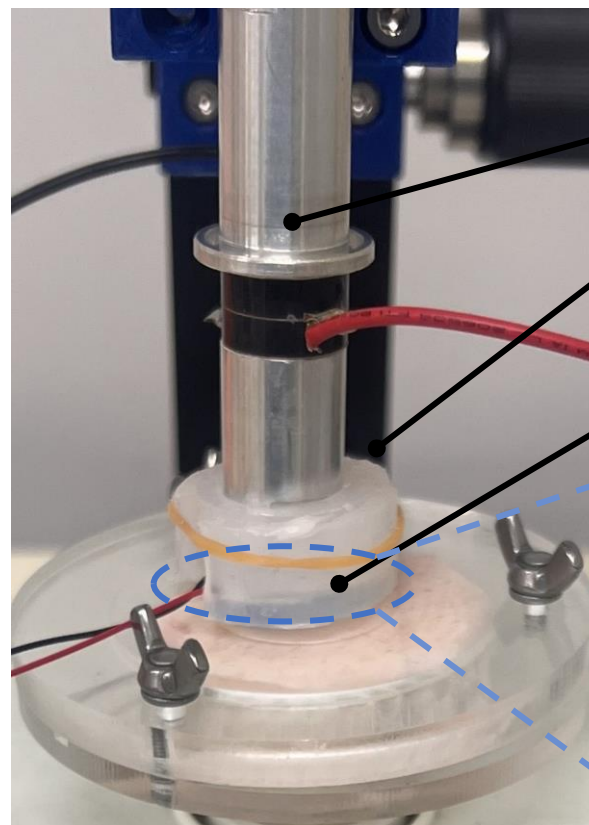
■ MHz帯の振動子

共振周波数 : 1.97 MHz

固定軸

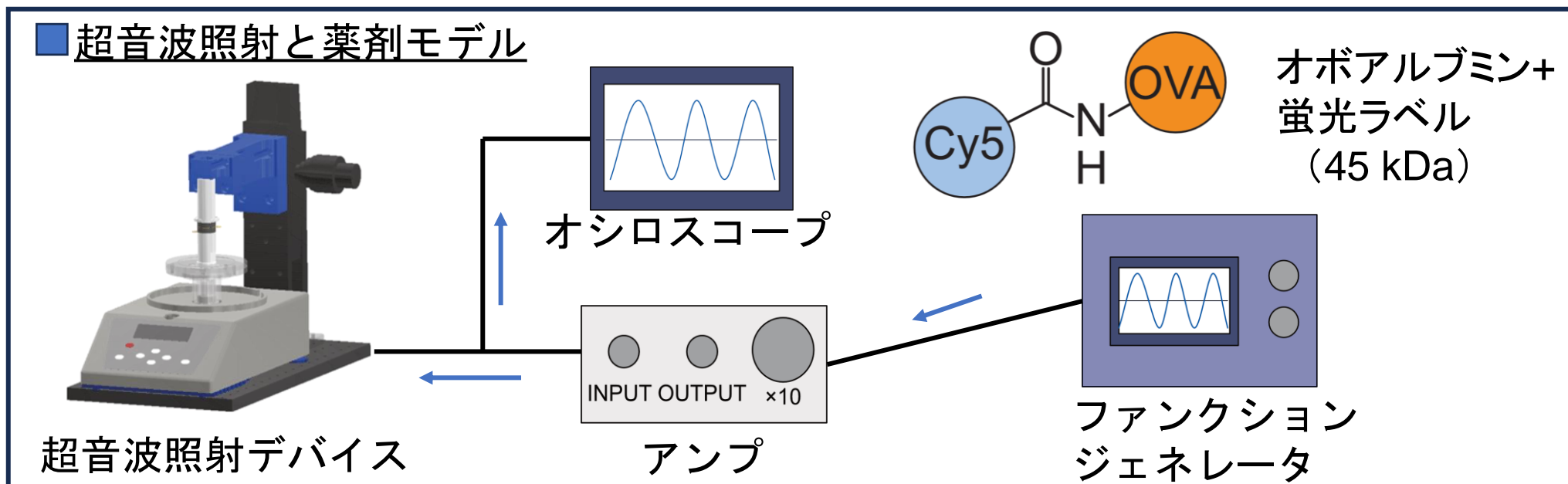
シリコン治具

ピエゾ素子

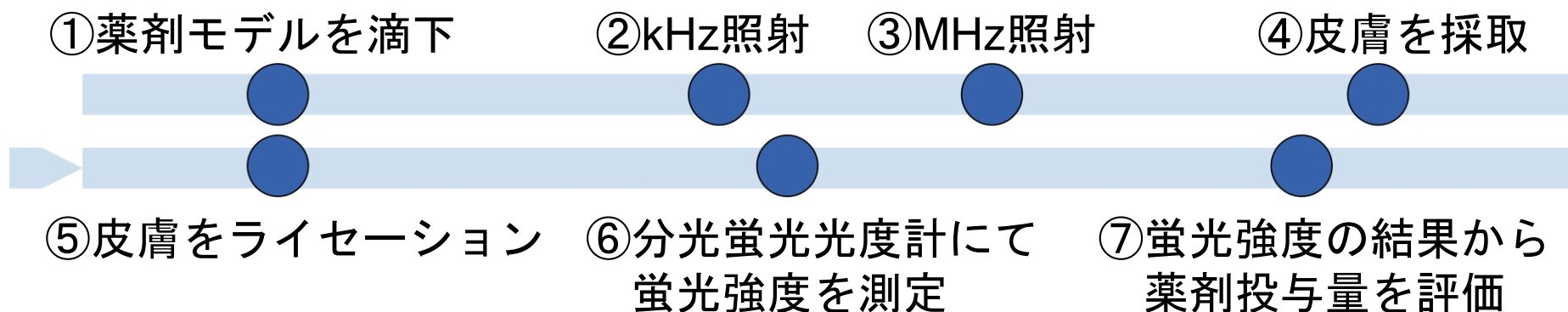


超音波経皮投与方法の概要

■ 超音波照射と薬剤モデル



■ kHz帯とMHz帯の順次照射の手順



各超音波照射条件での投与結果

(3) Matsubara et al., *MRS Spring Meeting & Exhibit 2024*

実験条件と結果⁽³⁾

照射方法	kHz	MHz
	照射時間(分)	
Control (塗布)		
kHz	10	
MHz		10
kHz→MHz (提案手法)	5	5
MHz→kHz	5	5

各超音波照射条件と薬剤投与量の関係

	Control (塗布)	kHz	MHz	KHz→MHz	MHz→kHz
蛍光強度	63	568	102	758	414

kHz帯とMHz帯の順次照射で薬剤投与量が最大

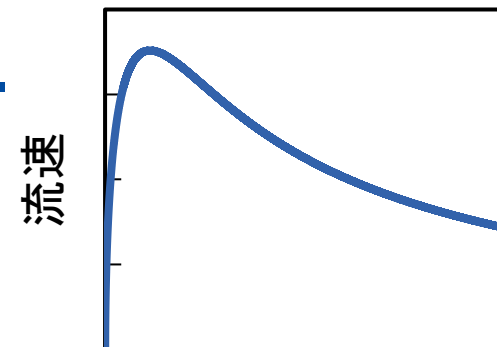
kHz帯とMHz帯の超音波順次照射の有効性を確認

各超音波照射条件での投与結果

(3) Matsubara et al., *MRS Spring Meeting & Exhibit 2024*

実験条件

照射方法	kHz	MHz	MHz照射 距離 (mm)
	照射時間 (分)		
kHz	10		
kHz→MHz	5	5	1
kHz→MHz	5	5	2
kHz→MHz	5	5	3



照射源からの距離
流速と距離の関係 (理論値)

距離と薬剤投与量の関係

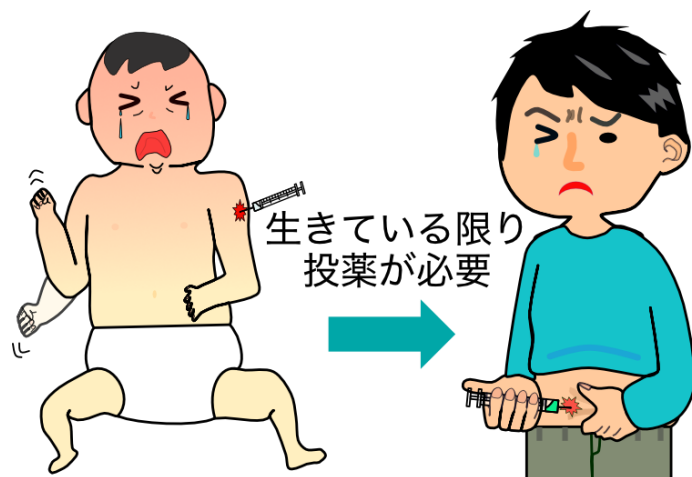
	Control (kHz)	1 mm	2 mm	3 mm
蛍光強度	450	436	585	806

照射距離3 mmで薬剤投与量が最大

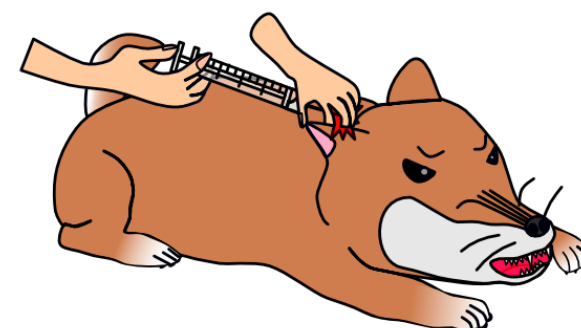
MHz帯が薬剤投与量増加に寄与

想定される用途

- 本技術は針を刺さずに薬剤を投与できることから、継続的に点滴投与を必要とする難病患者などの治療へ応用
- 低侵襲での投与が期待できることから、ヒト以外の伴侶動物などの獣医療分野への応用が期待
- また、針を用いないことから衛生状態に不安のある発展途上国などでの注射代替



指定難病患者への継続投与



動物・飼い主共に苦痛

動物への苦痛軽減治療

実用化に向けた課題

- 本技術は超音波照射により高分子医薬品が投与できることは検証済みであるが、実際の投与に向けたデバイスの最適化はまだ達成しておらず、最適デバイスの開発が必要
- 今後、動物実験を踏まえた高分子医薬品の効果について詳細に検証し、各医薬品に応じた超音波の照射条件を検討
- 実用化に薬剤の濃度など投与するための薬液の最適化が必要

企業への期待

- 超音波照射デバイスを最適な製品に具現化するためのパッケージング化を可能とする電気電子・精密機器の技術を有する企業と共同研究を希望
- 投与するための高分子医薬品については制限はなく、本技術にマッチした疾患や医薬品を有する製薬企業に本技術を導入することが有効と期待

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：経皮薬剤投与システム、経皮薬剤投与方法及び経皮薬剤投与装置
- 出願番号：出願済み、未公開
- 出願人：東京農工大学
- 発明者：倉科 佑太、松原 健悟

お問い合わせ先

東京農工大学
先端産学連携研究推進センター

Tel 042-388-7550

Fax 042-388-7553

e-mail suishin@ml.tuat.ac.jp



MORE
SENSE

Tokyo University of
Agriculture and Technology

