



2025 年 12 月 5 日

東京慈恵会医科大学

就実大学

## 患者にやさしい新規医薬品皮下投与法の開発

### ～パイロドライブジェットインジェクターを用いた無針投与法の開発～

東京慈恵会医科大学・臨床薬理学講座の橋口 正行教授および志賀 剛教授らは、就実大学薬学部・薬物動態学研究室の清水 美貴子教授との共同研究により、パイロドライブジェットインジェクター（PJI）を用いた、**投与時の穿刺の恐怖感を軽減した患者にやさしい新規皮下投与方法**を開発しました。

本研究は、従来の皮下注射が抱える「穿刺に対する恐怖感」といった課題を根本的に解消するものであり、既存の皮下注射製剤投与の概念を大きく変える革新的な技術です。本方法の導入により、患者の負担軽減だけでなく、治療継続性の向上や治療効果の最大化にも寄与することが期待されます。

本研究の成果は、2025 年 11 月 12 日付で「Scientific Reports」誌に原著論文として掲載されました<sup>1</sup>。

#### 【本研究のポイント】

- 皮下注射は投与時の痛みや恐怖感を伴うことから、治療への抵抗感やアドヒアランス低下を引き起こし、結果として皮下注射製剤による薬物治療を断念せざるを得ない患者も存在します。
- 本研究では、注射針を使用しない「パイロドライブジェットインジェクター」という新規薬剤注入メカニズムを活用し、リウマチ治療薬のアンカードラッグであるメトトレキサートをモデル薬として、**無針による新たな皮下投与方法**を開発しました。
- 開発した新規投与方法は、ラットを用いた動物実験において、従来の皮下注射製剤と同等のバイオアベイラビリティ（BA）を示すことを明らかにしました。

**バイオアベイラビリティ（BA）**：投与された薬物が体内にどの程度吸収され、利用可能となったかを示す薬物動態学的指標。吸収効率を評価する上で不可欠なパラメータ。

## 【研究の概要】

多くの疾患の治療において、皮下投与シリンジ製剤などが広く市販され、皮下投与法は一般的に利用されています。近年では、患者自身が投与可能な自己注射製剤も普及し、在宅医療の現場でも幅広く用いられています。

しかし、皮下注射は投与時の痛みや恐怖感を伴うことから、治療に抵抗感を示す患者も少なくなく、その結果、治療アドヒアランスが低下し、皮下注射製剤による薬物治療を断念せざるを得ないケースも存在します。

本研究では、従来の皮下注射製剤と同等のBAを示す新規投与法を開発し、既存の皮下注射に代わりうる新たな投与手段となる可能性を明らかにしました。穿刺を伴わない患者にやさしい投与法の実現は、これまで穿刺に対する恐怖感のために治療継続が困難であった患者に対して大きな助けとなるものです。

この新規投与法は、治療継続性の向上を通じて、将来的には治療効果および治癒率の向上に寄与することが期待されます。

## 【研究メンバー】

- ・ 東京慈恵会医科大学 臨床薬理講座 教授 橋口 正行
- ・ 東京慈恵会医科大学 臨床薬理講座 教授 志賀 剛
- ・ 就実大学薬学部薬物動態学研究室 教授 清水 美貴子

## 【論文情報】

<sup>1</sup> Mikiko Shimizu, Tsuyoshi Shiga, Masayuki Hashiguchi. A new, patient-friendly, needleless methotrexate administration method using the pyro-drive jet injector in rats. Sci Rep. 2025 Nov 12;15(1):39599. doi: 10.1038/s41598-025-23302-6. PMID: 41225020

## 【お問合せ先】

(本研究内容についてのお問い合わせ先)

東京慈恵会医科大学 臨床薬理学講座 教授 橋口 正行 電話 03-3433-1111 (代)

(報道機関からのお問い合わせ窓口)

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課 電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp

## 1. 研究背景

関節リウマチ（RA）は、慢性進行性の関節破壊を特徴とする原因不明の全身性炎症性疾患である。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）および分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（tsDMARD）の登場により、この 30 年間で RA 治療は大きく進展した。現在、「ターゲットにした治療（Treat to Target：T2T）」の推奨に基づき、RA 治療の目標は寛解達成とされている。

数多くの RA 治療薬の中でも、最も広く使用されている疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）であるメトトレキサート（MTX）は、長年にわたり American College of Rheumatology（ACR）、日本リウマチ学会（JCR）、European Alliance of Associations for Rheumatology（EULAR）の RA ガイドラインにおいて第一選択薬として位置付けられている。ガイドラインでは、MTX は主として低用量パルス療法として経口（PO）投与される。

しかし、経口 MTX 療法はバイオアベイラビリティ（BA）の個人差が大きく、治療効果や副作用発現にばらつきが生じる。また、胃腸障害を伴うことも多く、継続が困難となる患者も少なくない。一方、MTX 皮下（SC）投与は胃腸障害等の副作用が少ない点で経口投与より利点があるものの、注射時の痛みや恐怖感、さらに使用済み器具の医療廃棄物処理に関する規制上の課題など、依然として多くの欠点を抱えている。

そこで我々は、パイロドライブジェットインジェクター（PJI）による薬物標的送達を可能とする革新的な無針ドラッグデリバリーシステムを活用し、従来の MTX 皮下投与が持つ課題を克服する「患者にやさしい MTX 皮下投与方法」を開発した。

## 2. 手法

Sprague-Dawley ラットを用い、PJI によるインドインクの皮膚組織への浸透性を評価するとともに、メトトレキサート（MTX）2.5 mg/kg を 静脈内（IV）、経口（PO）、皮下（SC）、PJI の 4 種類の投与方法で投与し、薬物動態（PK）および BA を比較した。血漿中 MTX 濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。薬物動態解析は Noncompartment analysis（非コンパートメント解析）を用いて実施し、各投与方法における PK パラメータを比較検討した。

### 3. 成果

PJI により注入されたインドインクは、筋肉層を含む皮下組織へ広範囲かつ迅速に浸透することが確認された (Fig.1)。血中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は、経口 (PO) 投与後が静脈内 (IV)、皮下 (SC)、および PJI 投与後と比較して有意に小さい値を示した (Fig.2)。PO、SC、PJI 投与後の絶対 BA はそれぞれ 30.6%、99.1%、100.8% であり、SC 投与に対する PJI 投与の相対 BA は 101.7% であった。

これらの結果から、ラットにおいて PJI による MTX 投与は、従来の SC 投与とほぼ同等の BA を示すことが実証された。

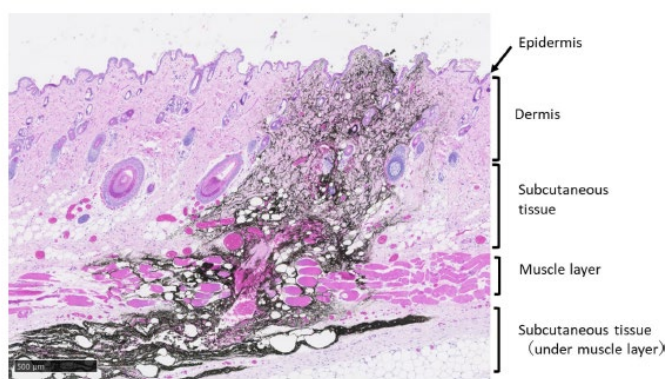


Fig. 1. Dispersion pattern of black ink immediately after injection into the flank of a rat using the PJI. 50  $\mu$ L of twofold-diluted India ink aqueous solution was injected into the rat flank. Dispersion areas are shown in black.

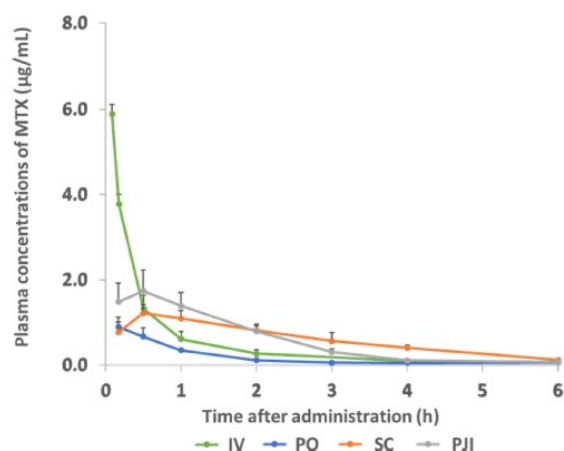


Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of MTX after intravenous (IV), oral (PO), subcutaneous (SC), and pyro-drive jet injectors (PJI) administration of a 2.5 mg/kg dose of MTX. Values are means and standard deviations (SD); n: number of rats (IV, n = 4; PO, n = 3; SC, n = 4; PJI, n = 4).

### 4. 今後の応用・展開

MTX は RA 治療において長年その有効性が示されており、ガイドラインでも最初に使用するアンカードラッグとして位置づけられている。また、bDMARD や tsDMARD と比較して安価である点も、MTX 治療を推奨する大きな利点である。

一方で、経口 MTX の副作用により使用が困難な患者も存在し、そのような場合には皮下投与製剤が有用となる。しかし、皮下投与は痛みや注射への恐怖感を伴うこと、さらに使用済みシリンジの廃棄にかかる医療機関・薬局での費用負担や、医療スタッフの針刺し事故など感染リスクといった課題もある。

これらの課題を解決しうる PJI を用いた、注射針のない患者にやさしい新規 MTX 投与方法は、臨床現場において大いに有用であることが期待される。さらに本投与システムは他の多くの皮下注射製剤の代替法として使用できることが期待される。今後は、臨床研究を通じてヒトにおけるバイオアベイラビリティ (BA) や既存の皮下注射製剤との生物学的同等性 (BE) を検証していく予定である。

## 5. 用語説明

### ※1 パイロドライブジェットインjekター (PJI)

PJI は、ガス発生器、ピストン、プランジャー、コンテナで構成される無針投与デバイスである。ガス発生器には、燃焼時にガスを発生しない点火装置と、ガスを発生させる無煙粉末 (SP) が用いられている。本研究では、株式会社ダイセルが販売する *Actranza® lab.* を使用した。

### ※2 血中濃度曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC)

AUC は、薬物投与後の血中濃度-時間曲線の下面積を示す指標であり、体内に吸収された薬物量を評価するために用いられる。薬物動態学において、治療効果や投与量設計を検討する上で重要なパラメータである。

### ※3 バイオアベイラビリティ (BA)

バイオアベイラビリティ (BA) は、投与された薬物が体内にどの程度吸収され、利用可能となったかを示す薬物動態学的指標である。吸収効率を評価する上で不可欠なパラメータである。

### ※4 生物学的同等性 (Bioequivalence : BE)

生物学的同等性 (BE) とは、同一有効成分を含む 2 つの製剤 (通常は先発医薬品と後発医薬品) を同条件下で投与した際に、吸収速度および吸収量が実質的に同等であると評価されることを指す。BE が確認されることで、両製剤は同等の効果と安全性を持つと判断される。

以上