

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年12月17日(17.12.2015)

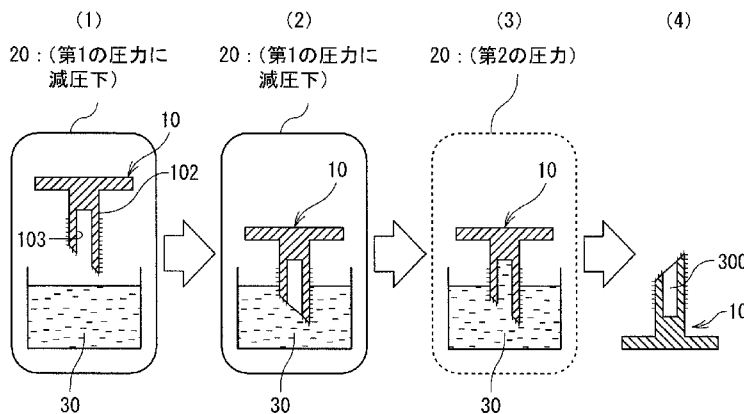


(10) 国際公開番号
WO 2015/190098 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01) A61B 17/20 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/002912
 - (22) 国際出願日: 2015年6月10日(10.06.2015)
 - (25) 国際出願の言語: 日本語
 - (26) 国際公開の言語: 日本語
 - (30) 優先権データ:
特願 2014-122515 2014年6月13日(13.06.2014) JP
 - (71) 出願人: 凸版印刷株式会社(TOPPAN PRINTING CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1100016 東京都台東区台東一丁目5番1号 Tokyo (JP).
 - (72) 発明者: 旭井 亮一(ASAI, Ryoichi); 〒1100016 東京都台東区台東一丁目5番1号 凸版印刷株式会社内 Tokyo (JP). 住田 知也(SUMIDA, Tomoya); 〒1100016 東京都台東区台東一丁目5番1号 凸版印刷株式会社内 Tokyo (JP).
 - (74) 代理人: 廣瀬 一, 外(HIROSE, Hajime et al.); 〒1056032 東京都港区虎ノ門四丁目3番1号 城山トラストタワー3 2階 特許業務法人日栄国際特許事務所 Tokyo (JP).
 - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NEEDLE-SHAPED BODY MANUFACTURING METHOD AND NEEDLE-SHAPED BODY

(54) 発明の名称: 針状体の製造方法及び針状体

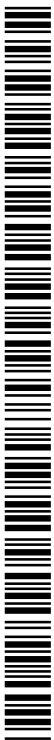


(1), (2) (Reduction to first pressure)
(3) (Second pressure)

(57) Abstract: An objective of the present invention is to provide a needle-shaped body, the interior of which is filled with a freeze-dried medicinal fluid. A needle-shaped body (10) is prepared upon one surface of a substrate, said needle-shaped body (10) comprising a needle-shaped part (102) and a hollow hole (103) in the needle-shaped part. The leading end part of the needle-shaped part (102) is treated with a water-repellent process. Thereafter, the needle-shaped body (10) and a medicinal fluid are positioned in reduced pressure, the hollow hole (103) of the needle-shaped body (10) and the surface of the medicinal fluid are brought into contact, and with atmospheric pressure (first pressure) applied with the hollow hole (103) of the needle-shaped body (10) and the surface of the medicinal fluid in contact, the hollow hole (103) is filled with the medicinal fluid. Thereafter, the medicinal fluid with which the hollow hole (103) is filled is freeze-dried.

(57) 要約: 内部に凍結乾燥された薬液が充填された針状体を提供する。基板の一方の面に針状部(102)を備え、該針状部に中空孔(103)を備

える針状体(10)を用意する。そして、針状部(102)の先端部に撥水処理した後、針状体(10)及び薬液を減圧下に配置して、針状体(10)の中空孔(103)と薬液の液面を接触させ、針状体(10)の中空孔(103)と薬液の液面を接触させた状態で大気圧(第1の圧力)とすることで、中空孔(103)に薬液を充填する。その後、中空孔(103)に充填された薬液を凍結乾燥する。



WO 2015/190098 A1

明 細 書

発明の名称：針状体の製造方法及び針状体

技術分野

[0001] 本発明は、針状体に関する技術であり、特にワクチン等の経皮投与を行うための中空型マイクロニードルなどの針状体に関する技術である。

背景技術

[0002] 人体に痛みを与えることなく簡便に送達物を投与することができる方法として、皮膚上から薬剤（薬液）等の送達物を浸透させ体内に送達物を投与する経皮吸収法がある。この経皮吸収法の1つとして、 μm オーダーのマイクロニードル（微細針）を用いて皮膚を穿刺し、皮膚内に薬剤を投与する方法がある（特許文献1参照）。

このときに用いる微細なマイクロニードルの形状は、皮膚を穿孔するための十分な細さと先端角、及び皮下に薬液を浸透させるための十分な長さを有していることが好ましい。例えば、直径は数 μm から数百 μm （具体的には、例えば、 $1\mu\text{m}\sim 300\mu\text{m}$ 程度）、長さは、具体的には数十 μm から数百 μm （具体的には、例えば、 $10\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ 程度）のものが望ましい。

[0003] 一般的にマイクロニードルを形成する工程では、サンドブラスト、レーザー加工、及びマイクロドリル等によりマイクロニードルや貫通孔を形成する工程が用いられている。また、切削加工を用いて原版を作成し、原版から複製版を形成し、複製版を用いた転写加工成形を行うことが提案されている（特許文献2参照）。

マイクロニードルを構成する材料としては、仮にマイクロニードルが体内に残留する場合でも、人体に悪影響を及ぼさない材料であることが望ましい。このような材料としては、ポリ乳酸、ヒアルロン酸等の生体適合材料が提案されている（特許文献3参照）。塗布型においては、例えば浸漬によるコーティング方法が提案されている（特許文献4参照）。

[0004] 一方、医薬品として広く利用されている酵素、抗体、ペプチド等のタンパク質は、製造工程及び保存期間中に生理活性が損なわれないことが重要である。特に高分子であるタンパク質を水溶液とした場合、生理活性が長期間維持できない問題があるため、乾燥状態で保存されている。

乾燥方法としては、噴霧乾燥法（スプレードライ）、凍結乾燥法（フリーズドライ）等がある。噴霧乾燥法は、液体を微細な霧状にし、これを熱風中に噴出させ、瞬間的に粉状の乾燥物を得る方法である。この方法は、連続生産性・大量生産性に長けており、製品ロスも少ないためコストを安価にする事ができる。しかし、噴霧乾燥法で得られたスプレードライ製品は、製造時に熱風中にさらされるため、凍結乾燥法で得られたフリーズドライ製品よりも品質が劣るとされている。

[0005] これに対し、凍結乾燥法は、溶液を一度凍結させ、減圧下で水分を昇華させて乾燥物を得る方法である。この方法は製品に熱が加わらないため、品質劣化が少ないことが特徴である。凍結乾燥法では、凍結された薬物の氷の昇華によって乾燥が進むため、乾燥による薬剤分子の構造変化がなく、薬物の活性を保持したまま乾燥することができると考えられている。凍結乾燥法は、凍結・乾燥工程にコスト・時間がかかるため、一般的には高価な医薬品等を長期保存する場合に採用されている。

[0006] タンパク質の多くは熱によって失活しやすい性質を有するが、凍結乾燥法では、熱をかけずにタンパク質を安定化することができるため、薬剤としての医薬物質を高安定性、高信頼性に収容するために、薬液から水等の揮発性物質を取り除く処理である凍結乾燥が好適に用いられている。

以上のことを鑑みて用いられている固形注射剤は、使用する際に生理的食塩水等で溶解又は懸濁して用いるものである。そのため、注射製剤として、シリンジ（注射筒）自体を凍結乾燥の容器として使用すれば、凍結乾燥した薬剤を移し替える必要がなく好都合であることが知られている（特許文献5参照）。

[0007] 凍結乾燥製剤は、使用時に水溶液として溶解して用いる場合、タンパク質

製剤を必要な濃度に調整した水溶液をその都度に調製しなければならないという煩雑さの問題がある。このような理由から、一般に、タンパク質やペプチド等の高分子の医薬品を凍結乾燥する際に安定化剤として糖類が添加されている。例えば、タンパク質を類含有水溶液又は糖類含有緩衝液で安定化させる技術が公開されている（特許文献6参照）。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：特許第4427691号公報
- 特許文献2：特許第5285943号公報
- 特許文献3：特許第5267910号公報
- 特許文献4：特許第5049268号公報
- 特許文献5：特開2008-67982号公報
- 特許文献6：特許第5401446号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] マイクロニードルは形状的に中空型と中実型に大別される。中空型は、既存の注射針を小型化したもので、それと同様の薬液が体内に注入される機能を持つ。中実型は、更に塗布型と溶解型に分類される。塗布型は、薬剤（薬液）がマイクロニードル表面に塗られる。溶解型は、薬物含有のマイクロニードルが皮膚内（皮下）の体液等で溶解して薬物が皮膚内で放出されるように、薬剤と針が一体となっている。
- [0010] 中実塗布型マイクロニードルにおいては、一定量以上の薬剤を固定化できないため、塗布量に制限がある。また、中空型マイクロニードル表面へ薬剤を固定化する量を上げる（増やす）と、薬剤が充填後凍結乾燥された際に、マイクロニードルの先端においてマッチ棒の様に薬剤が固まり、先端が丸みを帯びた状態となり先端の鋭角度が失われる。一方、中実溶解型のマイクロニードルにおいては、穿刺された針の高さでのみ経皮中で溶け出すため、薬

剤の経皮吸収量に制限が有る。そのため、中空型マイクロニードルを採用することが好ましい。しかしながら、貫通孔のある中空型マイクロニードルにおいては、貫通孔に薬液を注入する際、貫通孔の一端が薬液内に浸漬していても、他端が薬液の外に露出している場合、この他端から貫通孔の内部に夾雑物が入り込む可能性がある。また、貫通孔の内部において薬液は薬液の液面までしか注入できない。したがって、中空型マイクロニードル全体を薬液に浸漬する必要があり、更に貫通孔全体に薬液を充填する必要があるため、注入する薬液を格納するチャンバー（容器）内の薬液タンクに高価な薬液を多量に用意する必要があった。

そこで、本発明は、上述の課題を鑑みてなされたものであり、有底孔からなる中空孔を有する針状部を備え、中空孔の内部に夾雑物が入り込むことなく薬液を充填して凍結乾燥できる針状体を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明の一態様である針状体の製造方法は、基板の一方の面に、針状の構造体であり且つ先端部から基板側に延在する有底孔からなる中空孔を備える針状部を形成する工程と、

大気圧よりも減圧した第1の圧力の雰囲気中で、前記針状部の先端部と薬液の液面とを接触させる工程と、前記針状部の先端部と前記薬液の液面とを接触させた状態で、前記第1の圧力から該第1の圧力よりも高い前記第2の圧力の雰囲気に変化させ、前記中空孔に前記薬液を充填する工程と、前記中空孔に充填された前記薬液を凍結乾燥する工程と、を有することを特徴とする。

[0012] また、本発明の一態様である針状体は、基板の一方の面に、針状の構造体であり且つ先端部から基板側に延在する有底孔からなる中空孔を備える針状部を備え、前記基板から前記針状部の先端までの前記針状部の高さをHとし、前記針状部の軸に直交する断面積を円に換算したときの最大の直径をAとし、前記有底孔の深さをDと定義した場合、前記針状部は、下記（4）式～（6）式を満足し、且つ、前記有底孔の内部に凍結乾燥薬剤が充填されてい

ることを特徴とする。

$$0.3 \text{ mm} \leq H \leq 3 \text{ mm} \quad \dots (4)$$

$$1 \leq (H/A) \leq 8 \quad \dots (5)$$

$$1/4 \leq (D/H) \leq 5 \quad \dots (6)$$

発明の効果

[0013] 本発明の一態様によれば、中空孔の先端部（少なくとも中空孔の開口部）を薬液の液面に接触させ、減圧後に大気開放を行うことにより薬液を非貫通の中空孔に充填する。このため、高価な薬液を多量に用意しなくても、中空孔の内部に夾雑物が入り込むことなく、非貫通の中空孔の一部（先端付近）に薬液を充填して凍結乾燥させた中空型マイクロニードルを安価に製造することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明の実施形態に係る針状体を説明する図であり、（a）は斜視図であり、（b）は断面図である。

[図2]本発明に基づく実施形態に係る針状部の他の形状の例を示す断面図である。

[図3]本発明の実施形態に係る針状体に薬剤を充填し凍結乾燥する方法の説明図である。

[図4]本発明の実施形態に係る針状体用の浸漬冶具の説明図である。

[図5A]本発明の実施形態に係る針状体用の浸漬冶具の説明図である。

[図5B]本発明の実施形態に係る針状体用の浸漬冶具の説明図である。

[図6]本発明の実施形態に係る針状体用の浸漬冶具の説明図である。

[図7A]本発明の実施形態に係る針状体用の浸漬冶具の説明図である。

[図7B]本発明の実施形態に係る針状体用の浸漬冶具の説明図である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に、本発明の実施形態について図面を参照して説明する。

本発明に基づく針状体、及びその針状体の製造方法について説明する。ここでは、本実施形態に係る針状体の一例として、非貫通（有底孔）の中空型

マイクロニードルを示す。この中空型マイクロニードルには、薬剤（薬液）が充填後凍結乾燥される。

ここで、各図面は模式的なものであり、寸法や各部の比率等は現実のものとは異なる。また、以下に示す実施形態は、本発明の技術的思想を具体化するための構成を例示するものであって、本発明の技術的思想は、構成部品の材質、形状、構造等が下記のものに特定するものでない。本発明の技術的思想は、特許請求の範囲に記載された請求項が規定する技術的範囲内において、種々の変更を加えることができる。

[0016] <針状体>

まず、本実施形態の針状体について説明する。この針状体は、例えば後述の製造方法によって製造される。

本実施形態の針状体は、図1に示すように、基板101の一方の面に針状の構造体である針状部102を備える。針状部102は先端部から基板101側に延在する有底孔からなる中空孔103を備える。中空孔103には図1(b)に示すように、凍結乾燥薬剤300が充填される。図1(b)では、凍結乾燥薬剤300が中空孔103の底まで充填された場合を例示しているが、中空孔103の底まで凍結乾燥薬剤300が充填されていなくても良い。

なお、本発明の針状体にあつては、1つの基板101上に形成される針状部102の数は1つに限定されるものではない。基板上には複数の針状部が形成されていてもよい。なお、複数の針状部を形成することにより、より多くの凍結乾燥薬剤を皮膚内に放出させることができる。また、基板101の面に対して針状部102は鉛直方向に立設していなくとも良い。

[0017] 図1では、針状部102が四角柱状の場合を例示した。針状部102の形状としては、円柱や四角柱等の角柱からなる柱状形状であつてもよいし、図2(a)、(b)のように、円錐や四角錐といった多角錐からなる錐体形状であつてもよい。また、針状部102は、図1に示すように、柱状形状の先端部を切り落とした形状であつてもよいし、図2(c)のように、先端部を切

り落とさなくても良い。また針状部102は、図2(d)に示すように、基板101側から順に柱状形状と錐体形状を組み合わせた鉛筆形状であってもよい。また、針状部102は、基板101側から順に錐体形状と柱状形状を組み合わせた形状であってもよい。

更に、中空孔103の形成位置も、図2(b)のように、針状部102の中心軸から偏心させて形成していても良い。要は、中空孔103は、針状部102の先端部から基板101側に向けて延在した有底孔となっていれば良い。図2では、凍結乾燥薬剤300の図示を省略している。

[0018] ここで、図1に示すように、基板101の面から針状部102の先端までの針状部102の高さをHとし、針状部102の軸に直交する断面積を円に換算したときの最大の直径をAとし、中空孔103を構成する有底孔の深さをDと定義した場合、下記(1)式～(3)式を満足することが好ましい。

$$0.3\text{ mm} \leq H \leq 3\text{ mm} \quad \dots (1)$$

$$1 \leq (H/A) \leq 8 \quad \dots (2)$$

$$1/4 \leq (D/H) \leq 5 \quad \dots (3)$$

針状部102の高さ(H)が0.3mmに満たない場合、針状部102を皮膚に穿刺することが困難となる場合がある。一方、針状部102の高さ(H)が3mmを超える場合、針状体を皮膚に穿刺した場合に被穿刺者が穿刺に伴い大きな痛みを感じる場合がある。

[0019] また、(H/A)が1に満たない場合、針状部102を皮膚に穿刺することが困難となる場合がある。一方(H/A)が8を超える場合、針状部102の強度が低下し、針状体を皮膚に穿刺した際に針状部102が変形または破壊する恐れがある。

また、(D/H)が1/4に満たない場合、皮膚内に十分な凍結乾燥薬剤300の量を放出することが困難となる場合がある。一方、(D/H)が5倍を超える場合、皮膚内に凍結乾燥薬剤300の量を放出までの時間が長くなる場合がある。

[0020] 次に、本実施形態に係る針状体10の製造方法の一例を説明する。

<マイクロニードル作製工程>

まず、基板101として、厚さ700 μ mの単結晶のシリコンウェハ等のシリコン(Si)基板を準備し、レーザー加工を用いて、シリコン基板上に貫通孔を形成する。ここで、貫通孔を形成する工程は、レーザー加工に限らず、ウェットエッチング、ドライエッチング、機械加工等の各種の公知技術を用いることができる。例えば、シリコン基板のような板状の加工対象物にレーザー光を集光させて加工対象物の内部に改質領域を形成する。

[0021] その後、この加工対象物にエッチング処理を施して改質領域を除去することにより、厚さ方向に沿った貫通孔をシリコン基板上に形成する。

次に、ダイヤモンド刃を有する切削加工装置を用いてシリコン基板を研削し、貫通孔が中心部の流路(軸孔)となるように1個の針状部102を形成する。実際には、複数個の針状部102を形成しても良い。このとき、針状部102は、針状の構造体であり、中心部(中心軸)に貫通孔を備え、先端部と末端部(基板101側)の両方にこの貫通孔の開口部を有する状態である。

[0022] 基板101において、針状部102を形成した面を表面、その反対側を裏面としたとき、針状部102の底部となる基板101がシリコン基板である。このため、陽極接合法を用いて基板101の裏面にガラス基板を貼り合わせることができる。例えば、ソーダガラス等のガラス基板を、基板101の裏面に載せ、界面でガラスとシリコンとを接触させる。そして、300~450 $^{\circ}$ C程度に加熱しつつ、シリコンを陽極側として500Vの高電圧を印加し、ガラス内の易移動陽イオンを陰極側に移動させ、ガラスとシリコンとの界面において静電的且つ化学的に強固な結合を生じさせる。これによって、基板101とガラス基板とを貼り合わせる(接合する)。ガラス基板の代わりに樹脂を用いても良い。例えば、ポリエーテルエーテルケトン製樹脂を基板101の裏面に載せ、界面に熱可塑性樹脂を含む粘着材(接着剤)等を用いて、基板101とポリエーテルエーテルケトン製樹脂とを貼り合わせても良い。

これにより、貼り合わせたガラス基板や樹脂が蓋となって貫通孔の一端を閉鎖し、貫通孔を非貫通（有底）の中空孔103にする。すなわち、針状部102は、中心部に非貫通（有底）で先端部に開口した有底孔からなる中空孔103を備える状態になる（図1参照）。

[0023] また、針状体10の他の製造方法として、原版から複製版を作製し、複製版を用いて転写成形加工を行って針状部102を作製しても良い。例えば、熱硬化型シリコン樹脂溶液の1つであるPDMS（ポリジメチルシロキサン）溶液を原版に垂らし、転写させる複製版の基材となるシリコン基板を載せる。その後、100℃10分間加熱し、PDMS溶液を硬化する。その後、原版を剥離して完全に除去し、190℃で1時間加熱しキュア（硬化）することで、PDMSから成る複製版が得られる。得られた複製版を用いて針状部102を作製する場合には、熱圧縮成形を用いる。針状部102の材料として、融点が230℃と高い材料であるPGA（ポリグリコール酸）を採用し、PGAを複製版上に配置し、280℃で加熱してPGAを溶融し、金属の熱プレス機で溶融しPGAを圧縮して成形することができる。

[0024] その後、熱圧縮中に複製版と成形材料であるPGAを室温まで急速に冷却して複製版からのPGAの離型を促進する。このとき、PGAは複製版から容易に剥離される。例えば、ピンセットでマイクロニードル材料であるPGAの端部を摘んで複製版から容易に剥離することができる、このとき、基板101と針状部102は、PGAにより一体成形されるため、いずれもPGA製である。但し、実際には、PGAを複製版上に配置した後、基板101としてシリコン基板等を複製版上に配置しても良い。熱圧縮成形により得られた針状部102に対してレーザー加工することにより、非貫通（有底）の中空孔103が得られる。この時点で、針状部102は、中心部に非貫通（有底）で先端部に開口した中空孔103を備える状態になる。

[0025] 以上により、図1に示すような、針状部102に非貫通で中空の流路（中空孔103）を有するマイクロニードル10が得られる。得られたマイクロニードル10の針状部102は、基板101の一方の面から立設した柱状の

構造物であり、先端部が斜めに切断されて尖っている。図1では、針状部102の構造体が四角柱を基準とした場合を例示し、先端部の切断面の先端角が 20.2° 、針状部102の高さが約 $1400\mu\text{m}$ 、基板101の一辺の幅が $500\mu\text{m}$ の場合を例示している。

[0026] なお、上記のマイクロニードル10の作製方法については、特に制限はない。マイクロニードル10の作製方法は、公知の方法を用いても良く、機械加工若しくは半導体製造に用いられる微細加工を用いることもできる。このとき、基板101としては、材質は特に制限されず、加工適性や、材料の入手容易性等から材質を選択することが望ましい。例えば、SUSやアルミ、チタン等の金属材料、アルミナ、窒化アルミニウム、マシナブルセラミックス等のセラミックス、又はシリコンやガラス等の硬脆性材料、アクリルやポリアセタール等の有機材料が挙げられる。作製するマイクロニードル10の形状に応じて適宜公知の製造方法を用いて良い。例えば、微細加工技術によって所望するパターン形状を有する原版を作製しても良い。ここで、微細加工技術としては、例えば、リソグラフィ法、ウェットエッチング法、ドライエッチング法、サンドブラスト法、レーザー加工法、精密機械加工法等を用いても良い。原版材料についての制限は特に無く、微細加工に用いる方法に適する材料を選択することができる。

[0027] <薬剤充填工程>

まず、マイクロニードル10に対して、図3(1)のように、基板101のうち、針状部102の少なくとも先端部(中空孔103内を除く)に撥水処理を施す。これによって、図3に示すように、Z軸制御コントローラ等を用いて、マイクロニードル10の先端部を薬液30に接触させたときに、撥水効果により中空孔103だけに薬液30を残存させることができる。このとき、針状部102の中心部の流路(中空孔103)と、針状部102の先端部の表面(中空孔103の開口部の周縁部)を避けて撥水処理を施すようにすることが好ましい。少なくとも中空孔103内に、薬液30を残存させるようにする必要がある。針状部102の末端部の周縁部(基板101に近

い部分)にも撥水処理を施しても良い。ただし、中空孔の深さ(D)が十分である場合、中空孔103の開口部の周縁部だけに撥水処理が施されていてもよい。

[0028] 撥水処理としては、プラズマ処理による超撥水化、フッ素系表面改質剤による超撥水化、化学吸着法による超撥水化、ゾルーゲル法による超撥水化、フッ素系グラフト共重合体・フッ素系樹脂微粒子添加電着塗装による超撥水処理、シランカップリング剤による撥水化、アクリルシリコン/シリカ複合膜による超撥水化、化学吸着単分子膜による撥水化、イオンビーム改質による超撥水化等の技術や、飽和フルオロアルキル基、アルキルシリル基、フルオロアシル基、長鎖アルキル基等の官能基をもつ化学物質をコーティングする等の技術があり、種々の試料に対応して選択して用いることができる。

[0029] 薬液30は、薬剤が水等の溶媒に溶解または分散させたものを使用することができる。ここで、薬剤としては、薬理活性物質、あるいは、化粧品組成物を用いることができる。薬剤は、使用者の用途に応じて適宜選択される。薬理活性物質としては、インフルエンザワクチン等の菌体、癌患者等が用いる痛止め薬、インスリン、生物製剤、遺伝子治療薬、注射剤、経口剤、及び、皮膚適用製剤をあげることができる。菌体とは、病原性を持つウイルス、細菌、微生物の毒性を弱めたもの、若しくは化学処理したものを示し、ワクチンである。

[0030] 薬液30には、薬剤の他に安定化剤を含有させることができる。特に、薬剤として菌体を用いた場合、糖類を薬液に加えることにより薬剤を安定化することができる。薬液30に添加する糖類としては、例えばイノシトール、ガラクトース、キシロース、グルコース、フルクトース、マンノース、リボース等の単糖類、スクロース、セロビオース、トレハロース、マルトース、ラクトース等の二糖類、メレジトース、ラフィノース等の三糖類、シクロデキストリン等のオリゴ糖、デキストリン等の多糖類、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、マンニトール等の糖アルコール等が挙げられる。これらの糖類の中では単糖類又は二糖類が好ましく、中でもグルコース、スク

ロース、トレハロース、フルクトース、ラクトース及びこれらの混合物から選ばれる糖類が入手性等の点からより好ましい。

[0031] また、正確な浸漬を行うためには、図4に示すような浸漬治具40でマイクロニードルを固定して針状部102の軸方向に数値制御することで、針状部102の先端側のみ薬液面に接触させることができる。針状部102の軸方向とは、3次元空間の直交座標系において、薬液面をXY平面としたときのZ軸方向である。浸漬治具40は、浸漬治具40の支持体402に取り付けられた複数の爪401を開閉することにより、マイクロニードル10を掴む（把持する）ことができる。例えば、浸漬治具40はロボットハンド又はグリップである。爪401は、図5Aの(A)(B)に示すように2点又は3点でマイクロニードル10を掴むことができるし、図5Bに示すように複数個のマイクロニードル10を掴むことができる。このとき、爪401は、マイクロニードル10が外部からの圧力で浸漬治具40から容易に離れるように、マイクロニードル10を一時的に保持する。

[0032] 中空孔103への薬液充填については、図3(1)、図3(2)に示すように、大気圧よりも減圧した第1の圧力の雰囲気減圧したチャンバー20の内部において、マイクロニードル10の針状部102の先端部を、薬液30に浸漬した後に、図3(3)に示すように、チャンバー20内の圧力を、第1の圧力よりも高い第2の圧力（例えば大気圧に開放）とすることで、薬液30が有底孔からなる中空孔103に充填される。その後、図4(4)のように、薬剤を凍結乾燥させる。

[0033] 他の充填方法の例としては、図6に示すように、減圧チャンバー20（図6では不図示）内の薬液タンク50を用いて有底孔からなる中空孔103に薬液30を充填することができる。減圧チャンバー20は、内部に、薬液タンク50と、薬液タンク50に一端開口部を接続する配管502を備える。配管502の壁部には、内部に連通する開口部501を有する。薬液タンク50は、薬液30を貯蔵する。開口部501は、薬液30を外部に一定量だけ滲み出ることが可能となっている。なお、少なくとも開口部501部分が

減圧チャンバー 20 内に配置されていればよい。

[0034] そして、減圧チャンバー 20 内において、浸漬治具 40 でマイクロニードル 10 の針状部 102 を下向きにして、減圧下（第 1 の圧力：減圧した雰囲気）で、図 6 に示すように薬液 30 に先端部を接触させて浸漬し、針状部 102 に薬液 30 が残存した状態で、第 1 の圧力よりも高い第 2 の圧力（例えば大気圧）とすることで、中空孔 103 に薬液 30 が充填する。

ここで、中空孔 103 に薬液 30 を充填するにあっては、第 1 の圧力から第 2 の圧力に変化させるにあたっては、第 1 の圧力より高い第 2 の圧力に圧力を調整すればよい。このとき、第 2 の圧力を大気圧とする場合には、簡易な制御で第 2 圧力とすることができる。

[0035] また、前記第 1 の圧力と前記第 2 の圧力との差が 0.02 MPa 以上 0.08 MPa 以下の範囲内であることが好ましい。前記第 1 の圧力と前記第 2 の圧力の差が 0.02 MPa に満たない場合、中空孔 103 に十分な量の薬液 30 を充填することが困難となる場合がある。一方、前記第 1 の圧力と前記第 2 の圧力の差が 0.08 MPa を超える場合、薬液の液面が揺れる可能性があり、薬液と針状部先端の接触が不安定となり、中空孔 103 に薬液 30 を充填することが困難となる場合がある。

[0036] 開口部 501 を直線状に延びるように形成して、図 7 A に示すように、複数個のマイクロニードル 10 の針状部 102 の中空孔 103 が同時に浸漬できるような開口部 501 にすることもできる。この場合、浸漬治具 40 の形態は、図 5 B に示すような一直線状に針状部 102 が並ぶような把持形態となる。

また、図 7 B に示すように、開口部 501 として、配管 502 の壁部に万年筆のペン先のような直線状の裂け目（スリット）を形成し、薬液 30 が毛細管効果により直線状の裂け目を伝って配管 502 の開口部 501 にまで供給される方式を採用しても良い。

薬剤充填工程において、液体を上方から供給し、針状部 102 の先端が下方に向いた状態で液面に接触させることも可能である。ただし、液体を安定

的に針状部に接触させるためには、図3に示すように、針状部先端が下方に向いた状態で液面に接触させることが好ましい。

[0037] <薬液の凍結乾燥工程>

マイクロニードル10の針状部102の中空孔103へ充填された薬液30については、例えば液体窒素等で急速冷凍させ、その後、減圧しながら乾燥させる。この場合、試料温度を時間の経過とともに上昇させながら乾燥させると乾燥時間を短くすることができるため、試料温度を時間の経過とともに上昇させながら乾燥させるのが好ましい。例えばマイクロニードルのマイクロニードル部を上向きにした状態で、凍結乾燥機に入れ、乾燥させる。乾燥は、1.33Paの減圧下で行う。このときの温度上昇の条件として、-40℃から5℃までは3時間ごとに5℃ずつ温度を上昇させ、5℃から25℃までは3時間ごとに10℃ずつ温度を上昇させる。次に、凍結乾燥機から乾燥物を取り出し、シリカゲルを入れたデシケーター（防湿庫）に移し、7日間保存し、完全脱水することで、中空孔103に薬液30が充填後凍結乾燥されたマイクロニードル10を得る。

[0038] 得られたマイクロニードル10は、指又は専用の器具であるアプリケータ（圧着機器）を用いて、皮膚に穿刺される。そして、一定時間経過後、マイクロニードル10は皮膚から取り除かれる。アプリケータは、マイクロニードル10の穿刺位置及び皮膚に対する角度を固定するための補助器具であり、マイクロニードル10の形状に応じて作製される。アプリケータを用いることにより、マイクロニードル10の使用は穿刺を容易に特定できる。また、アプリケータを用いることにより、使用者がマイクロニードル10を皮膚に穿刺する際に、穿刺する針状体の針部を皮膚に対して垂直方向から穿刺することを容易に実施することができる。凍結乾燥した薬液30は、マイクロニードル10を皮膚に穿刺した際に、皮膚内（皮下）の体液等で溶解して薬物が皮膚内で放出される。

[0039] なお、凍結乾燥した薬液30を保護するため、針状部102又はその先端部（少なくとも中空孔103の開口部）を保護フィルムで被覆（カバー）す

るようにしても良い。例えば、この保護フィルムは、耐水性（防水性）又は耐湿性を有する。また、耐熱性、対磨耗性、対酸化性、耐薬品性、耐汚染性等を有していても良い。この保護フィルムは、マイクロニードル10の作製後に、針状部102又はその先端部（少なくとも中空孔103の開口部）に装着され、マイクロニードル10の使用時に取り外すものであると好ましい。但し、実際には、上記の例に限らず、薬液30を一時的に保護するものとして、この保護フィルムを人体に無害且つ皮膚内（皮下）の体液等で溶解する素材で形成し、マイクロニードル10と共に皮膚に穿刺するようにしても良い。また、マイクロニードル10全体を保護フィルムで被覆するようにしても良い。例えば、保護フィルムは、マイクロニードル10の収納容器（ケース）でも良い。

以上より、本実施形態に係る薬剤が充填後凍結乾燥された中空型マイクロニードルの製造を実施することができる。なお、本実施形態に係る中空型マイクロニードル並びにその製造方法は、本実施形態に限定されず、各工程において類推することのできる他の公知の方法をも含むものとする。

[0040] <本実施形態の効果>

本実施形態に係る針状体の製造方法は、薬剤が充填後凍結乾燥された微細な針状体を製造する方法である。例えば、針状体は、非貫通（有底孔）中空孔を有する中空型マイクロニードルである。具体的には、レーザー加工等によって針状体の中心部に非貫通（有底）で先端部に開口した中空孔を開け、チャンバー内に針状体と薬液を配置して減圧し、針状体の先端部（少なくとも中空孔の開口部）に薬液を接触させ、接触させた状態で大気開放することにより薬液を中空孔内に充填し、中空孔内の薬液を凍結乾燥によって固定化する。

[0041] 本実施形態によれば、針状体の中心部に非貫通（有底）で先端部に開口した中空孔を備え、針状体の先端部（少なくとも中空孔の開口部）を薬液の液面に接触させ、減圧後に大気開放することで薬液を有底孔の中空孔に充填する。このため、チャンバー（容器）内の薬液タンクに多量の薬液を用意しな

くても、内部に夾雑物が入り込むことなく、薬液を充填して凍結乾燥させた中空型マイクロニードルを安価に製造することができる。また、薬液を中空孔に充填した後に凍結乾燥により薬液を固定化することで、針状体を皮膚に穿刺した際に、皮膚内（皮下）の体液等が中空孔に固定化された薬液を溶かすことによって、薬液が放出されるという徐放性を持たせることができる。

[0042] 本発明の針状体は、非貫通（有底孔）中空孔に所望の量を安定的に充填することが可能となる。減圧下で注入することにより、大気圧下で薬液を充填する場合と比較して、非貫通（有底孔）中空孔に薬液と同時に気泡が混入することをなくすることができる。

また、貫通孔を備える中空型マイクロニードルの基板側から吸引により薬液を充填する場合と比較して、薬液の充填量のばらつきを抑えることができる。

[0043] 以上、本願が優先権を主張する、日本国特許出願2014-122515（2014年6月13日出願）の全内容は、参照により本開示の一部をなす。

ここでは、限られた数の実施形態を参照しながら説明したが、権利範囲はそれらに限定されるものではなく、上記の開示に基づく各実施形態の改変は当業者にとって自明なことである。すなわち、本発明は、以上に記載した各実施形態に限定されうるものではない。当業者の知識に基づいて各実施形態に設計の変更等を加えることが可能であり、そのような変更等を加えた態様も本発明の範囲に含まれる。

産業上の利用可能性

[0044] 製造現場において、微細な中空型マイクロニードルの中空孔への薬液の導入の際に夾雑物の混入を防止できると共に、使用現場においては、単純な押圧操作により速やかに痛みも無く経皮に薬剤を投与可能なので、臨床医療現場での利用可能性は極めて大きい。また、医療のみならず、微細な中空型マイクロニードルを必要とする様々な分野に利用可能である。例えば、MEMSデバイス、光学部材、創薬、化粧品、美容用途等に用いる微細

な薬剤が充填後凍結乾燥された中空型マイクロニードルの製造方法としても有用である。

以上、本発明の実施形態を詳述してきたが、実際には、実施形態に限られるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲の変更があっても本発明に含まれる。

符号の説明

- [0045] 10 マイクロニードル
20 減圧チャンバー
30 薬液
300 凍結乾燥薬剤
40 浸漬冶具
50 薬液タンク
101 基板
102 針状部
103 中空孔
401 爪
402 支持体
501 開口部
502 配管

請求の範囲

- [請求項1] 基板の一方の面に、針状の構造体であり且つ先端部から基板側に延在する有底孔からなる中空孔を備える針状部を形成する工程と、
大気圧よりも減圧した第1の圧力の雰囲気中で、前記針状部の先端部と薬液の液面とを接触させる工程と、
前記針状部の先端部と前記薬液の液面とを接触させた状態で、前記第1の圧力から該第1の圧力よりも高い第2の圧力の雰囲気に変化させて、前記中空孔に前記薬液を充填する工程と、
前記中空孔に充填された前記薬液を凍結乾燥する工程と、を有することを特徴とする針状体の製造方法。
- [請求項2] 前記針状部の先端部と薬液の液面とを接触させる工程の前に、前記先端部に撥水処理を実施する工程を備えることを特徴とする請求項1に記載の針状体の製造方法。
- [請求項3] 前記針状部の先端部と薬液の液面との接触を、前記針状部の先端側が下方に向けた状態で行うことを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の針状体の製造方法。
- [請求項4] 前記第2の圧力が大気圧であることを特徴とする請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の針状体の製造方法。
- [請求項5] 前記第1の圧力と前記第2の圧力の差が0.02MPa以上0.08MPa以下の範囲内であることを特徴とする請求項1～請求項4のいずれか1項に記載の針状体の製造方法。
- [請求項6] 前記薬液を貯蔵する薬液タンクと、前記薬液タンクから延びて前記薬液を所定量滲み出させることが可能な開口部を有する配管とを備え、
前記針状部の先端部と前記薬液の液面とを接触させる工程において、少なくとも前記配管の開口部部分をチャンバー内に配置し、前記チャンバー内を前記第1の圧力に減圧した状態で、前記配管の開口部から滲み出ている薬剤に前記針状部の先端部を接触させることを特徴と

する請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の針状体の製造方法。

[請求項7]

前記薬液は菌体と糖類とを含み、

前記糖類は、グルコース、スクロース、トレハロース、フルクトース、ラクトース及びこれらの混合物のうちのいずれかであることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれか1項に記載の針状体の製造方法。

[請求項8]

前記基板から前記針状部の先端までの前記針状部の高さをHとし、前記針状部の軸に直交する断面積を円に換算したときの最大の直径をAとし、前記有底孔の深さをDと定義した場合、下記(1)式～(3)式を満足することを特徴とする請求項1～請求項7のいずれか1項に記載の針状体の製造方法。

$$0.3 \text{ mm} \leq H \leq 3 \text{ mm} \quad \dots (1)$$

$$1 \leq (H/A) \leq 8 \quad \dots (2)$$

$$1/4 \leq (D/H) \leq 5 \quad \dots (3)$$

[請求項9]

基板の一方の面に、針状の構造体であり且つ先端部から基板側に延在する有底孔からなる中空孔を備える針状部を備え、

前記基板から前記針状部の先端までの前記針状部の高さをHとし、前記針状部の軸に直交する断面積を円に換算したときの最大の直径をAとし、前記有底孔の深さをDと定義した場合、前記針状部は、下記(4)式～(6)式を満足し、

且つ、前記有底孔の内部に凍結乾燥薬剤が充填されていることを特徴とする針状体。

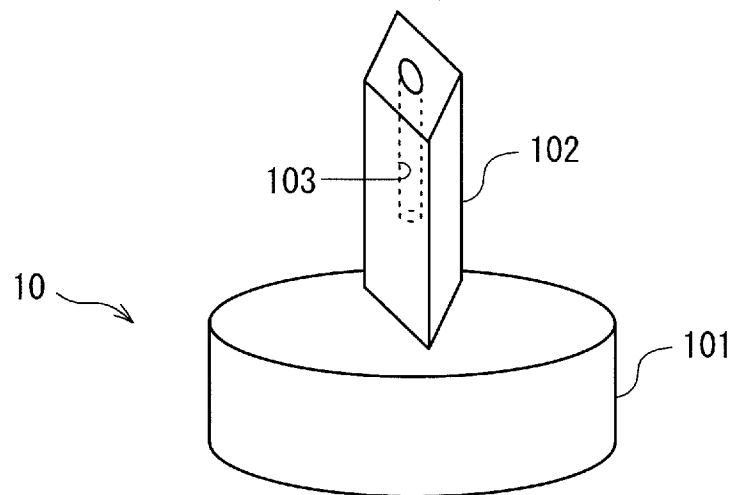
$$0.3 \text{ mm} \leq H \leq 3 \text{ mm} \quad \dots (4)$$

$$1 \leq (H/A) \leq 8 \quad \dots (5)$$

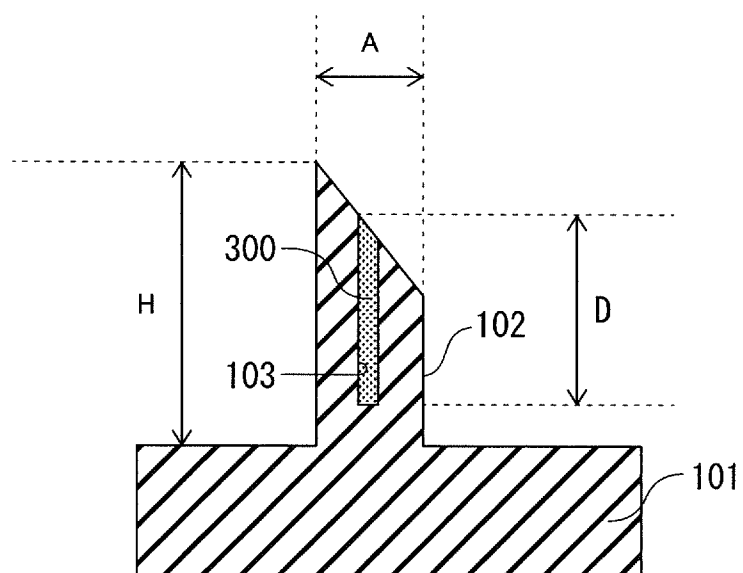
$$1/4 \leq (D/H) \leq 5 \quad \dots (6)$$

[図1]

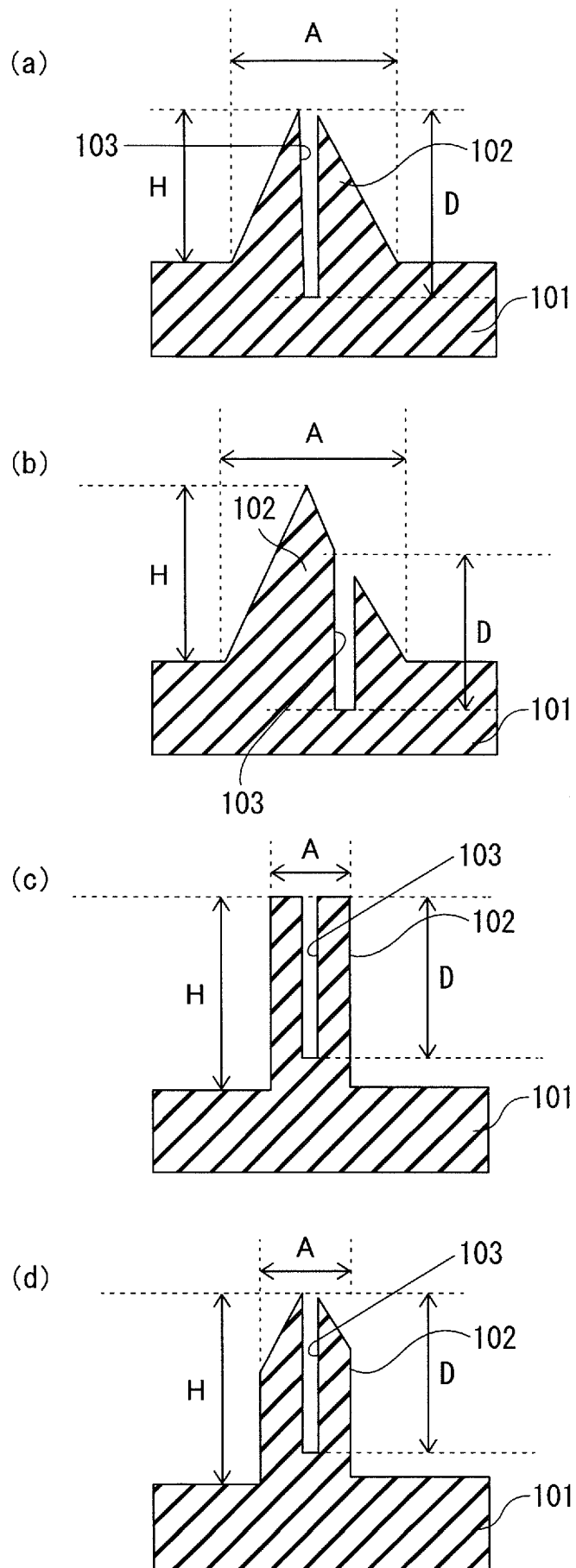
(a)



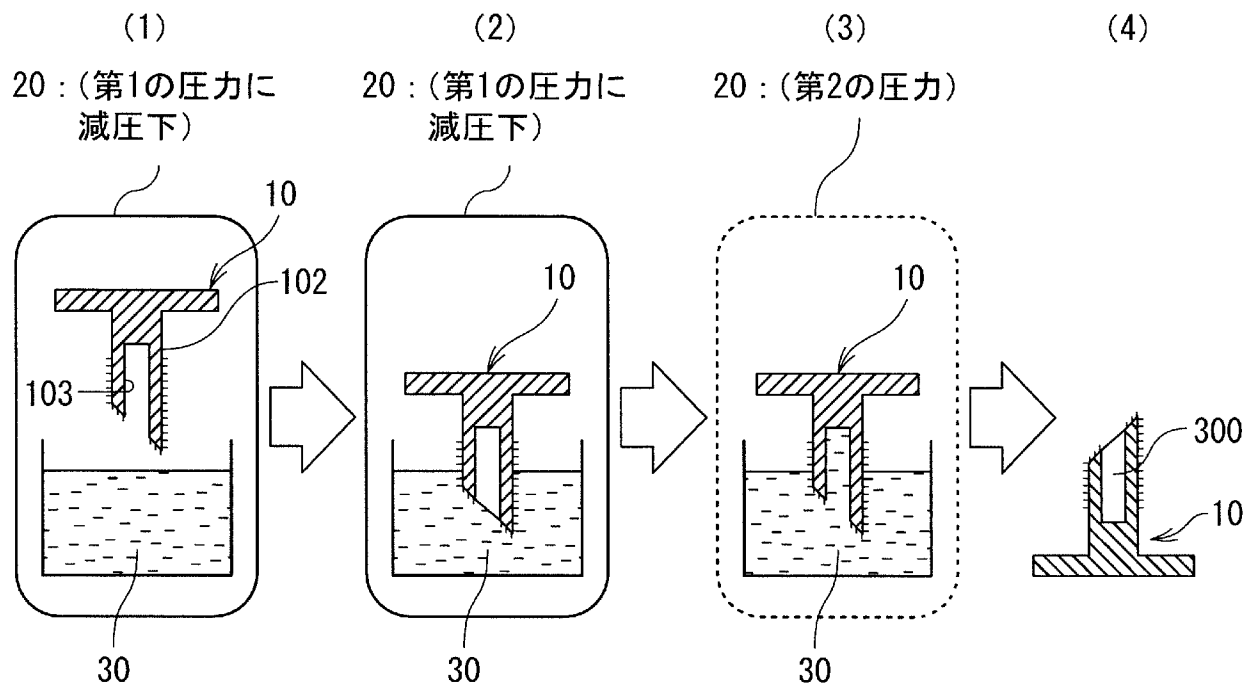
(b)



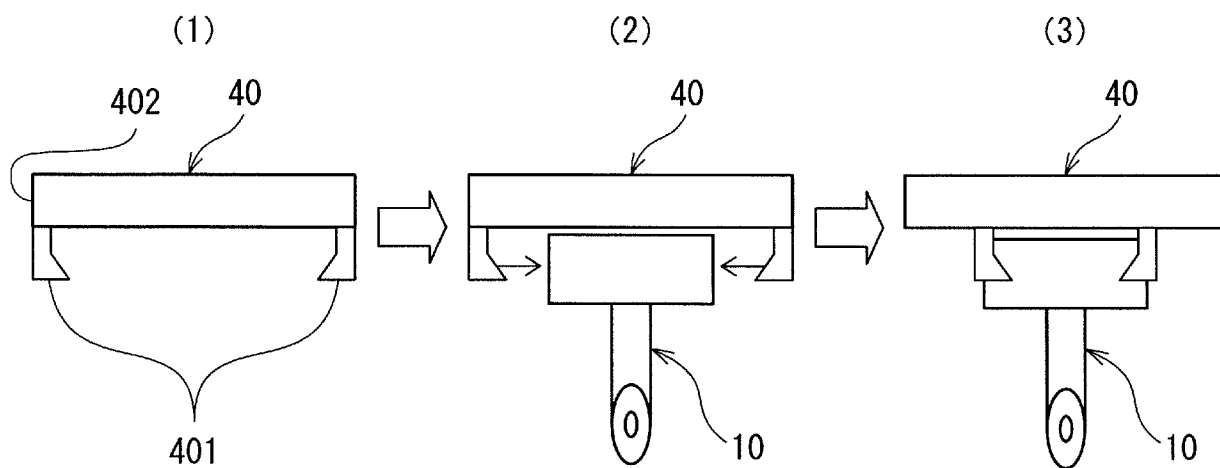
[図2]



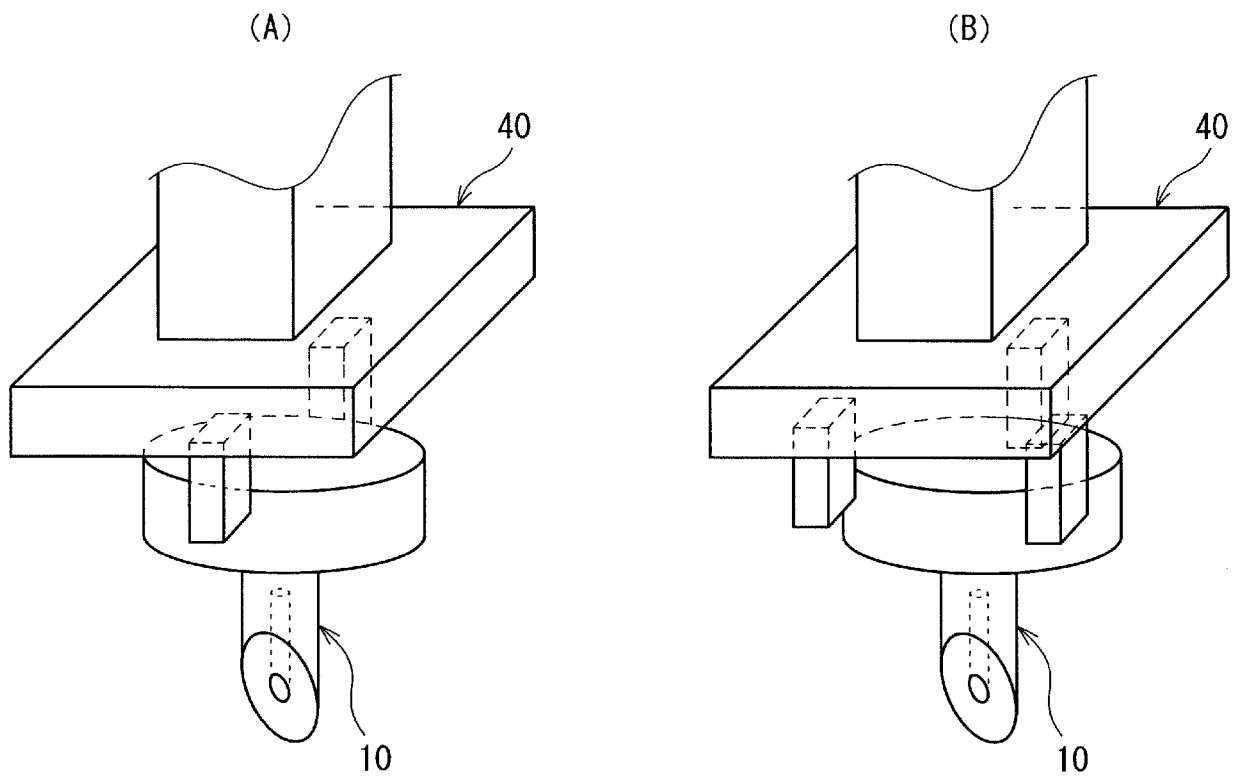
[図3]



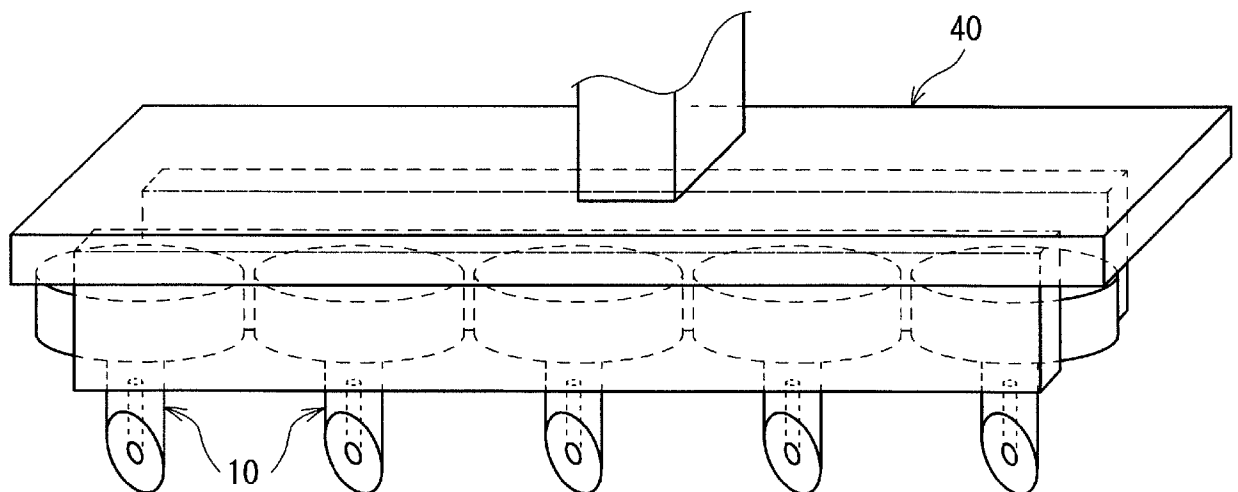
[図4]



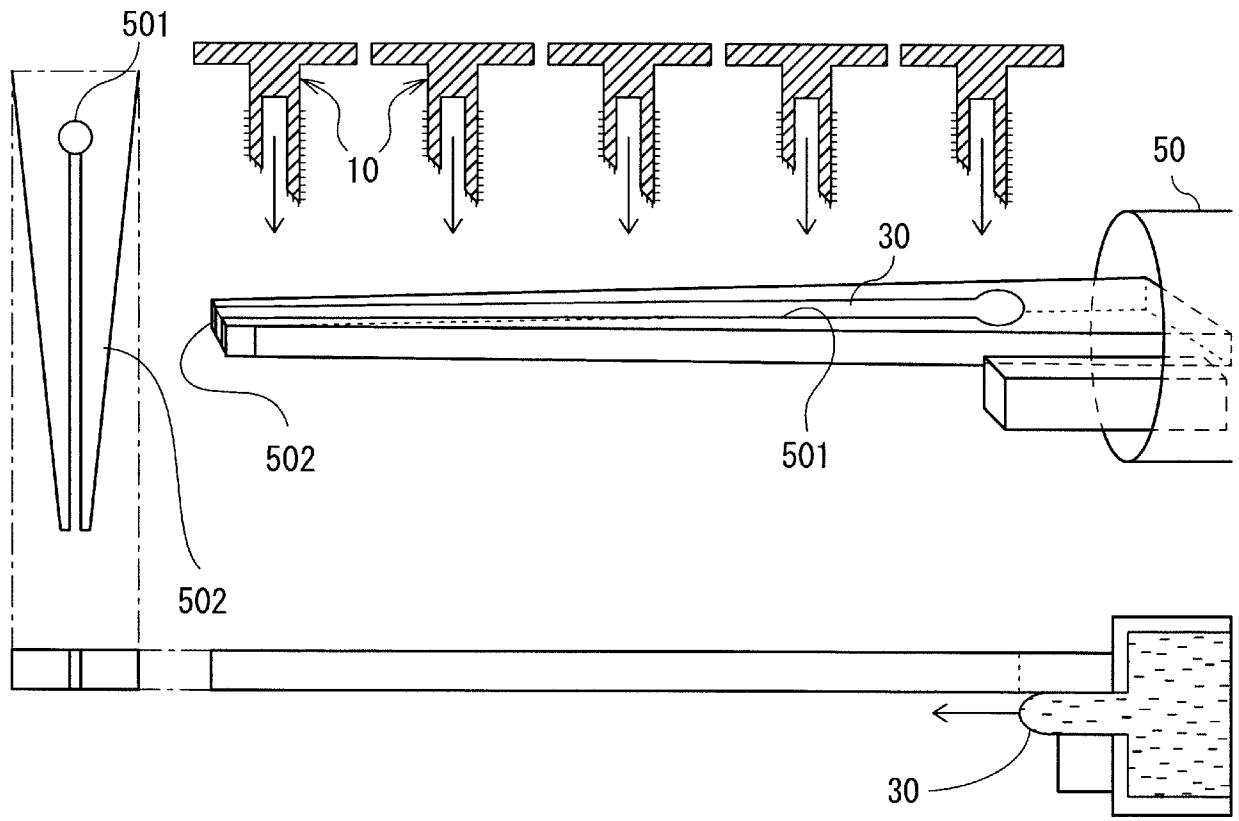
[図5A]



[図5B]



[図7B]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/002912

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61M37/00(2006.01) i, A61B17/20(2006.01) i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M37/00, A61B17/20</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI</p>											
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">A Y</td> <td>JP 2011-156370 A (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.), 18 August 2011 (18.08.2011), paragraphs [0019] to [0042]; fig. 5 & US 2004/0049150 A1 & WO 2002/007813 A1 & EP 1512429 A1</td> <td align="center">1-8 9</td> </tr> <tr> <td align="center">A Y</td> <td>WO 2013/129028 A1 (Toppan Printing Co., Ltd.), 06 September 2013 (06.09.2013), paragraphs [0036] to [0044]; fig. 1 & US 2014/0361459 A1 & EP 2821096 A</td> <td align="center">1-8 9</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A Y	JP 2011-156370 A (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.), 18 August 2011 (18.08.2011), paragraphs [0019] to [0042]; fig. 5 & US 2004/0049150 A1 & WO 2002/007813 A1 & EP 1512429 A1	1-8 9	A Y	WO 2013/129028 A1 (Toppan Printing Co., Ltd.), 06 September 2013 (06.09.2013), paragraphs [0036] to [0044]; fig. 1 & US 2014/0361459 A1 & EP 2821096 A	1-8 9
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A Y	JP 2011-156370 A (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.), 18 August 2011 (18.08.2011), paragraphs [0019] to [0042]; fig. 5 & US 2004/0049150 A1 & WO 2002/007813 A1 & EP 1512429 A1	1-8 9									
A Y	WO 2013/129028 A1 (Toppan Printing Co., Ltd.), 06 September 2013 (06.09.2013), paragraphs [0036] to [0044]; fig. 1 & US 2014/0361459 A1 & EP 2821096 A	1-8 9									
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width:50%;"> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>							
<p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>										
<p>Date of the actual completion of the international search 10 August 2015 (10.08.15)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 18 August 2015 (18.08.15)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>									

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61M37/00(2006.01)i, A61B17/20(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61M37/00, A61B17/20		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) WPI		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A Y	JP 2011-156370 A (グラクソスミスクライン バイオロジカルズ ソシエテ アノニム) 2011.08.18, 段落 [0019] - [0042], 第5図 & US 2004/0049150 A1 & WO 2002/007813 A1 & EP 1512429 A1	1-8 9
A Y	WO 2013/129028 A1 (凸版印刷株式会社) 2013.09.06, 段落 [0036] - [0044], 第1図 & US 2014/0361459 A1 & EP 2821096 A	1-8 9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.08.2015	国際調査報告の発送日 18.08.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田中 玲子 電話番号 03-3581-1101 内線 3346	3E 9242