

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7165471号
(P7165471)

(45)発行日 令和4年11月4日(2022.11.4)

(24)登録日 令和4年10月26日(2022.10.26)

(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 M 37/00 (2006.01)	A 6 1 M	37/00	5 3 0
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K 39/145 (2006.01)	A 6 1 K	39/145	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70	
請求項の数 5 (全26頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2021-502286(P2021-502286)	(73)特許権者	306037311 富士フイルム株式会社 東京都港区西麻布2丁目26番30号
(86)(22)出願日	令和2年2月26日(2020.2.26)	(74)代理人	110000109弁理士法人特許事務所サイクス
(86)国際出願番号	PCT/JP2020/007559	(72)発明者	阪井 正樹 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
(87)国際公開番号	WO2020/175500	(72)発明者	柿田 浩輔 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
(87)国際公開日	令和2年9月3日(2020.9.3)	(72)発明者	中務 陽裕 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
審査請求日	令和3年7月15日(2021.7.15)	(72)発明者	森 久容
(31)優先権主張番号	特願2019-34107(P2019-34107)		
(32)優先日	平成31年2月27日(2019.2.27)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 マイクロニードルアレイ及びマイクロニードルアレイの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、針部が水溶性高分子、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を内包し、針部におけるメグルミン又はその塩の含有量が、インフルエンザワクチンの含有量に対して0.01倍から15倍であり、針部が溶解することによりインフルエンザワクチンが体内に投与される自己溶解型マイクロニードルアレイ。

【請求項2】

針部に含まれる水溶性高分子の含有量が、針部の固形分に対して10質量%以上99質量%以下である、請求項1に記載のマイクロニードルアレイ。

【請求項3】

針部が、糖類を含有する、請求項1又は2に記載のマイクロニードルアレイ。

【請求項4】

インフルエンザワクチンを濃縮する工程、前記工程で得られた濃縮されたインフルエンザワクチンを用いて針部を形成する工程、及びシート部を形成する工程を含む、請求項1から3の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

【請求項5】

インフルエンザワクチンを濃縮する工程が、遠心によりインフルエンザワクチンを濃縮する工程である、請求項4に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】**【0001】**

本発明は、マイクロニードルアレイ及びその製造方法に関する。本発明は特に、インフルエンザワクチンを含有したマイクロニードルアレイ及びその製造方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

近年、生体内溶解性の物質からなる基材に薬物を含有させた溶解型マイクロニードルアレイが開発されている。マイクロニードルアレイの針は細く、短いことから、神経への刺激が少ない。このため、マイクロニードルアレイは、「痛くない注射」とも称される。

【0003】

特許文献1には、経皮送達装置を製造するための方法であって、(i)複数の微小突起を有する微小突起部材を提供する工程と、(ii)生物活性薬剤を含む生体適合性被膜剤形を提供する工程と、(iii)微小突起部材を生体適合性被膜剤形で被膜して経皮送達装置を形成する工程と、(iv)経皮送達装置を乾燥した不活性雰囲気条件下及び/又は部分真空下で包装する工程とを含む方法が記載されている。特許文献1には、生物学的薬剤の対イオンとしてメグルミンを添加してもよいことが記載されている。特許文献1に記載のマイクロニードルアレイは、針部が溶解することで薬物が体内に投与される自己溶解型マイクロニードルアレイではない。一方、特許文献2には、メグルミンを含有する、タンパク質を安定化した薬剤が記載されている。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0004】**

【文献】特表2009-522288号公報
国際公開W008/132363号公報

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

従来、インフルエンザワクチンの投与は皮下及び筋肉内への注射が行われている。その際、注射針に対する恐怖心、注射時の痛み、及び精神的ストレスなどが問題となっている。それを解決するために、痛みを伴わない手法としてマイクロニードルアレイによる投与が提案されている。特に、ワクチンを内包したマイクロニードルアレイは有効性の向上が期待されており、インフルエンザワクチン内包マイクロニードルアレイの登場が期待されている。

【0006】

マイクロニードルアレイは微小な製剤であるため、薬物を含有する容積が小さく、注射剤に比べて高濃度に薬物を含有する必要がある。そのため、薬物間の距離が近くなり、凝集や反応が起こりやすく、薬物の安定性が損なわれる可能性がある。本発明者らは検討したインフルエンザワクチンを内包したマイクロニードルアレイにおいてもインフルエンザワクチンの安定性が、注射剤と比べて損なわれる結果が得られており、インフルエンザワクチンの安定性を改善することが求められる。

【0007】

また、マイクロニードルアレイに内包された薬物は、生体内に投与されない部分があると薬物を無駄に多く消費することになる。そのため、マイクロニードルアレイにおいては針先端部分に薬物を集中させることが求められる。

【0008】

本発明の課題は、インフルエンザワクチンの安定性が良好であり、かつインフルエンザワクチンの利用効率が高いマイクロニードルアレイ、及びその製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】**【0009】**

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、インフルエンザワクチンを含有するマイクロニードルアレイにおいて、インフルエンザワクチンを含有する針部にメグルミン又はその塩を添加することにより、経時によるインフルエンザワクチンの安定性が向上すること、並びにインフルエンザワクチンの先端充填性能が向上することを見出した。本発明は、上記知見に基づいて完成したものである。

【0010】

即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

(1) シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、針部が水溶性高分子、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含有し、針部が溶解することによりインフルエンザワクチンが体内に投与される自己溶解型マイクロニードルアレイ。

10

(2) 針部に含まれる水溶性高分子の含有量が針部の固形分に対して10質量%以上99質量%以下である、(1)に記載のマイクロニードルアレイ。

(3) メグルミン又はその塩の含有量が、インフルエンザワクチンの含有量に対して0.01倍から300倍である、(1)又は(2)に記載のマイクロニードルアレイ。

(4) 針部が、糖類を含有する、(1)から(3)の何れか一に記載のマイクロニードルアレイ。

(5) インフルエンザワクチンを濃縮する工程、上記工程で得られた濃縮されたインフルエンザワクチンを用いて針部を形成する工程、及びシート部を形成する工程

20

を含む、(1)から(4)の何れか一に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

(6) インフルエンザワクチンを濃縮する工程が、遠心によりインフルエンザワクチンを濃縮する工程である、(5)に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

【発明の効果】

【0011】

本発明のインフルエンザワクチン内包マイクロニードルアレイにおいては、インフルエンザワクチンの安定性が良好であり、かつインフルエンザワクチンの利用効率が高い。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、マイクロニードルの針先から600 μ mまでの領域と、マイクロニードルの針先から800 μ mまでの領域とを示す。

30

【図2】図2Aは、円錐状のマイクロニードルの斜視図であり、図2Bは、角錐状のマイクロニードルの斜視図であり、図2Cは、円錐状及び角錐状のマイクロニードルの断面図である。

【図3】図3は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

【図4】図4は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

【図5】図5は、図3、図4に示すマイクロニードルの断面図である。

【図6】図6は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

【図7】図7は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

【図8】図8は、図6、図7に示すマイクロニードルの断面図である。

40

【図9】図9は、針部側面の傾き(角度)が連続的に変化した別の形状のマイクロニードルの断面図である。

【図10】図10A~Cは、モールドの製造方法の工程図である。

【図11】図11は、モールドの拡大図である。

【図12】図12は、別の形態のモールドを示す断面図である。

【図13】図13A~Cは、インフルエンザワクチン含有液をモールドに充填する工程を示す概略図である。

【図14】図14は、ノズルの先端を示す斜視図である。

【図15】図15は、充填中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

【図16】図16は、移動中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

50

【図 17】図 17 A ~ D は、別のマイクロニードルアレイの形成工程を示す説明図である。

【図 18】図 18 A ~ C は、別のマイクロニードルアレイの形成工程を示す説明図である。

【図 19】図 19 は、剥離工程を示す説明図である。

【図 20】図 20 は、別の剥離工程を示す説明図である。

【図 21】図 21 は、マイクロニードルアレイを示す説明図である。

【図 22】図 22 の (A) 及び (B) は、原版の平面図及び側面図である。

【図 23】図 23 は、実施例で使用した充填装置の模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

10

本明細書において、「薬物を含む」とは、体表に穿孔する際に、薬効が発揮される量の薬物を含むことを意味する。「薬物を含まない」とは、薬効が発揮される量の薬物を含んでいないことを意味し、薬物の量の範囲が、薬物を全く含まない場合から、薬効が発揮されない量までの範囲を含む。

【0014】

本発明のマイクロニードルアレイにおいては、針部にメグルミンを含有させることによって、インフルエンザワクチンの安定性を向上し、さらに、針部の先端に局在させることが可能になる。針部にメグルミンを含有させることによって、インフルエンザワクチンの安定性を向上し、さらに針部の先端に局在させることができることは、従来技術からは予想できない効果である。なお、本発明のマイクロニードルアレイにおいては、特許文献 1

20

【0015】

[マイクロニードルアレイの構成]

本発明のマイクロニードルアレイは、シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、上記針部が、インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有し、針部が溶解することにより薬物であるインフルエンザワクチン体内に投与される自己溶解型マイクロニードルアレイである。

30

【0016】

本発明において複数とは、1つ以上のことを意味する。

本発明のマイクロニードルアレイは、薬物を効率的に皮膚中に投与するために、シート部及び針部を少なくとも含み、針部に薬物を担持させている。

【0017】

本発明のマイクロニードルアレイとは、シート部の上面側に、複数の針部がアレイ状に配置されているデバイスである。針部は、シート部の上面側に配置されていることが好ましい。針部は、シート部の上面に直接配置されていてもよいし、あるいは針部は、シート部の上面に配置された錐台部の上面に配置されていてもよい。

【0018】

シート部は、針部を支持するための土台であり、図 2 ~ 9 に示すシート部 116 のような平面状の形状を有する。このとき、シート部の上面とは、面上に複数の針部がアレイ状に配置された面を指す。

40

シート部の面積は、特に限定されないが、 $0.005 \sim 1000 \text{ mm}^2$ であることが好ましく、 $0.1 \sim 800 \text{ mm}^2$ であることがより好ましく、 $1 \sim 800 \text{ mm}^2$ であることがさらに好ましい。

【0019】

シート部の厚さは、錐台部又は針部と接している面と、反対側の面との距離で表す。シート部の厚さとしては、 $1 \mu\text{m}$ 以上 $2000 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $3 \mu\text{m}$ 以上 $1500 \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $5 \mu\text{m}$ 以上 $1000 \mu\text{m}$ 以下であること

50

がさらに好ましい。

シート部は、水溶性高分子を含むことが好ましい。シート部は、水溶性高分子から構成されていてもよいし、それ以外の添加物（例えば、二糖類など）を含んでいてもよい。なお、シート部には薬物を含まないことが好ましい。

【0020】

シート部に含まれる水溶性高分子としては、特に限定されないが、多糖類（例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、プルラン、デキストラン、デキストリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アラビアゴム等）、タンパク質（例えば、ゼラチンなど）を挙げることができる。上記の成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上の混合物として用いてもよい。上記の中でも多糖類が好ましく、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールがさらに好ましく、コンドロイチン硫酸及びデキストランが特に好ましい。

10

【0021】

シート部には、二糖類を添加してもよく、二糖類としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハース又はセロビオースなどが挙げられ、特にスクロース、マルトース、トレハロースが好ましい。

20

【0022】

マイクロニードルアレイは、シート部の上面側に、アレイ状に配置された複数の針部から構成される。針部は、先端を有する凸状構造物であって、鋭い先端を有する針形状に限定されるものではなく、先の尖っていない形状でもよい。

針部の形状の例としては、円錐状、多角錐状（四角錐状など）、又は紡錘状などが挙げられる。例えば、図2～9に示す針部112のような形状を有し、針部の全体の形状が、円錐状又は多角錐状（四角錐状など）であってもよいし、針部側面の傾き（角度）を連続的に変化させた構造であってもよい。また、針部側面の傾き（角度）が非連続的に変化する、二層又はそれ以上の多層構造をとることもできる。

30

本発明のマイクロニードルアレイを皮膚に適用した場合、針部が皮膚に挿入され、シート部の上面又はその一部が皮膚に接するようになることが好ましい。

【0023】

針部の高さ（長さ）は、針部の先端から、錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の長さで表す。針部の高さ（長さ）は特に限定されないが、好ましくは50 μm 以上3000 μm 以下であり、より好ましくは100 μm 以上1500 μm 以下であり、さらに好ましくは100 μm 以上1000 μm 以下である。針部の長さが50 μm 以上であれば、薬物の経皮投与を行うことができ、また針部の長さが3000 μm 以下とすることで、針部が神経に接触することによる痛みの発生を防止し、また出血を回避できるため、好ましい。

40

【0024】

錐台部（ただし、錐台部が存在しない場合には針部）とシート部の界面を基底部と呼ぶ。1つの針部の基底部における最も遠い点間の距離が、50 μm 以上2000 μm 以下であることが好ましく、100 μm 以上1500 μm 以下であることがより好ましく、100 μm 以上1000 μm 以下であることがさらに好ましい。

【0025】

針部は、1つのマイクロニードルアレイあたり1～2000本配置されることが好ましく、3～1000本配置されることがより好ましく、5～500本配置されることがさらに好ましい。1つのマイクロニードルアレイあたり2本の針部を含む場合、針部の間隔は、針部の先端から錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の足の

50

間の距離で表す。1つのマイクロニードルあたり3本以上の針部を含む場合、配列される針部の間隔は、全ての針部においてそれぞれ最も近接した針部に対して先端から錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の足の間の距離を求め、その平均値で表す。針部の間隔は、0.1 mm以上10 mm以下であることが好ましく、0.2 mm以上5 mm以下であることがより好ましく、0.3 mm以上3 mm以下であることがさらに好ましい。

【0026】

針部は、インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する。針部が皮膚内に残留しても人体に支障が生じないように、水溶性高分子は生体溶解性物質であることが好ましい。

10

【0027】

針部に含まれる水溶性高分子としては、特に限定されないが、多糖類（例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、プルラン、デキストラン、デキストリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アラビアゴム等）、タンパク質（例えば、ゼラチンなど）を挙げることができる。上記の成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上の混合物として用いてもよい。上記の中でも多糖類が好ましく、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールがさらに好ましく、ヒドロキシエチルスターチ及びデキストランが特に好ましい。更に、薬物との混合時に凝集しにくくするため、一般的に電荷を持たない多糖類がより好ましい。針部に含まれる水溶性高分子は、シート部に含まれる水溶性高分子と同一であってもよいし、異なってもよい。

20

針部に含まれる水溶性高分子の含有量は、針部の固形分に対して、好ましくは10質量%以上99質量%以下であり、より好ましくは10質量%以上70質量%以下であり、さらに好ましくは20質量%以上50質量%以下である。

【0028】

針部は、薬物として、インフルエンザワクチンを含む。

インフルエンザワクチンは単一のウイルス抗原を含有してもよく、2種類以上のウイルス抗原を含有してもよい。特定のインフルエンザウイルスが流行し、特定の株のワクチンを迅速に製造供給する場合には、ワクチンは単一のウイルス抗原を含有する場合は好ましい。ワクチン投与により広域なウイルス株に対する免疫を付与させる場合には、好ましくは、ワクチンは2種類以上のウイルス抗原を含有する。インフルエンザワクチンは、好ましくは、A型インフルエンザウイルス抗原、B型インフルエンザウイルス抗原、又はそれらの混合物を含むことができる。さらに好ましくは、インフルエンザワクチンは、A型インフルエンザウイルスH1N1抗原、A型インフルエンザウイルスH3N2抗原、B型インフルエンザウイルス抗原、又はそれらの混合物を含む。インフルエンザワクチンに2種類以上のウイルス抗原が含まれる場合、各ウイルス由来の抗原量は特に限定されないが、好ましくは各ウイルス由来の抗原をワクチン中に等量含めてもよい。

30

40

【0029】

インフルエンザワクチン、及びワクチン原液は、必要に応じて、医薬として許容されうる担体を含んでいてもよい。医薬として許容されうる担体としては、ワクチン製造に用いられる担体を限定なく使用することができ、具体的には、糖類、無機塩類、緩衝食塩水、デキストロース、水、グリセロール、等張水性緩衝液、界面活性剤、乳化剤、保存剤、等張化剤、pH調整剤及び不活化剤、及びこれらの2種類以上の組み合わせが適宜配合される。

【0030】

50

インフルエンザワクチン、及びワクチン原液は免疫増強剤（アジュバント）を含有してもよい。アジュバントとしては鉱物含有組成物、油性エマルジョン、サポニン組成物、ピロゾーム及びウイルス様粒子（VLP）、細菌誘導体又は微生物誘導体（腸内細菌リポポリサッカライドの非毒性誘導体、脂質A誘導体、免疫刺激性オリゴヌクレオチドADPリポシル化毒素及びその解毒誘導体）などが挙げられる。

【0031】

針部全体におけるインフルエンザワクチンの含有量は、特に限定されないが、1製剤当たりのHA含有量として0.01 μ g~200 μ gを含有することが好ましい。より好ましくは1 μ g~100 μ gである。HAは、ヘマグルチニン（hemagglutinin）の略である。

10

針部中における薬物と水溶性高分子との質量比は、特に限定されないが、好ましくは1/0.5~1/10であり、より好ましくは、1/0.5~1/4である。

【0032】

本発明において、針部はメグルミン又はその塩を含有する。なお、メグルミンは、メチルグルカミン（N-メチル-D-グルカミン）とも言う。

メグルミンの塩の具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、カルボン酸塩、ホウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びアスコルビン酸塩などを挙げることができ、上記の中でも塩酸塩が好ましい。

針部中におけるメグルミン又はその塩の含有量は、好ましくは、インフルエンザワクチンの含有量に対して0.01倍から300倍であり、より好ましくはインフルエンザワクチンの含有量に対して0.5倍から3倍である。

20

【0033】

針部は、可溶性添加剤をさらに含んでもよい。

可溶性添加剤としては、糖類を挙げることができる。

糖類としては、単糖類、二糖類、オリゴ糖及び多糖のうちの一つ以上を使用することができる。好ましくは、針部には、二糖類を添加することができる。二糖類としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハース又はセロビオースなどが挙げられ、特にスクロース、マルトース、トレハロースが好ましい。

針部が、可溶性添加剤を含む場合、薬物（インフルエンザワクチン）と可溶性添加剤との質量比は特に限定されないが、好ましくは1/0.1~1/10であり、より好ましくは1/0.5~1/3である。

30

【0034】

以下、添付の図面に従って、本発明の好ましい実施の形態について説明するが、本発明はこれに限定されない。

【0035】

図2~図9は、マイクロニードルアレイの一部拡大図であるマイクロニードル110を示している。本発明のマイクロニードルアレイは、シート部116の表面に複数個の針部112が形成されることで、構成される（図においては、シート部116上に1つの針部112のみ、あるいは1つの錘台部113と1つの針部112を表示し、これをマイクロニードル110と称する）。

40

【0036】

図2Aにおいて、針部112は円錐状の形状を有し、図2Bにおいて、針部112は四角錐状の形状を有している。図2Cにおいて、Hは針部112の高さを、Wは針部112の直径（幅）を、Tはシート部116の高さ（厚み）を示す。

【0037】

図3及び図4は、シート部116の表面に、錘台部113及び針部112が形成された別の形状を有するマイクロニードル110を示している。図3において、錘台部113は、円錐台の形状を有し、針部112は円錐の形状を有している。また、図4において、錘台部113は、四角錐台の形状を有し、針部112は四角錐の形状を有している。ただし、針部の形状は、これらの形状に限定されるものではない。

50

【 0 0 3 8 】

図 5 は、図 3 及び図 4 に示されるマイクロニードル 1 1 0 の断面図である。図 5 において、H は針部 1 1 2 の高さを、W は基底部の直径（幅）を、T はシート部 1 1 6 の高さ（厚み）を示す。

【 0 0 3 9 】

本発明のマイクロニードルアレイは、図 2 C のマイクロニードル 1 1 0 の形状より、図 5 のマイクロニードル 1 1 0 の形状とすることが好ましい。このような構造をとることで、針部全体の体積が大きくなり、マイクロニードルアレイの製造時において、より多くの薬物を針部の上端に集中させることができる。

【 0 0 4 0 】

図 6 及び図 7 は、さらに別の形状を有するマイクロニードル 1 1 0 を示している。

【 0 0 4 1 】

図 6 に示される針部第 1 層 1 1 2 A は円錐状の形状を有し、針部第 2 層 1 1 2 B は円柱状の形状を有している。図 7 に示される針部第 1 層 1 1 2 A は四角錐状の形状を有し、針部第 2 層 1 1 2 B は四角柱状の形状を有している。ただし、針部の形状は、これらの形状に限定されるものではない。

【 0 0 4 2 】

図 8 は、図 6 及び図 7 に示されるマイクロニードル 1 1 0 の断面図である。図 8 において、H は針部 1 1 2 の高さを、W は基底部の直径（幅）を、T はシート部 1 1 6 の高さ（厚み）を示す。

【 0 0 4 3 】

図 9 は、針部 1 1 2 の側面の傾き（角度）が連続的に変化した別の形状のマイクロニードルの断面図である。図 9 において、H は針部 1 1 2 の高さを、T はシート部 1 1 6 の高さ（厚み）を示す。

【 0 0 4 4 】

本発明のマイクロニードルアレイにおいて、針部は、横列について 1 mm 当たり約 0 . 1 ~ 1 0 本の間隔で配置されていることが好ましい。マイクロニードルアレイは、1 c m² 当たり 1 ~ 1 0 0 0 0 本のマイクロニードルを有することがより好ましい。マイクロニードルの密度を 1 本 / c m² 以上とすることにより効率良く皮膚を穿孔することができ、またマイクロニードルの密度を 1 0 0 0 0 本 / c m² 以下とすることにより、マイクロニードルアレイが十分に穿刺することが可能になる。針部の密度は、好ましくは 1 0 ~ 5 0 0 0 本 / c m² であり、さらに好ましくは 2 5 ~ 1 0 0 0 本 / c m² であり、特に好ましくは 2 5 ~ 4 0 0 本 / c m² である。

【 0 0 4 5 】

本発明のマイクロニードルアレイは、乾燥剤と一緒に密閉保存されている形態で供給することができる。乾燥剤としては、公知の乾燥剤（例えば、シリカゲル、生石灰、塩化カルシウム、シリカアルミナ、シート状乾燥剤など）を使用することができる。

【 0 0 4 6 】

[マイクロニードルアレイの製造方法]

本発明によれば、インフルエンザワクチンを濃縮する工程、上記工程で得られた濃縮されたインフルエンザワクチンを用いて針部を形成する工程、及びシート部を形成する工程を含む、本発明のマイクロニードルアレイの製造方法が提供される。

インフルエンザワクチンを濃縮する工程は、好ましくは、遠心によりインフルエンザワクチンを濃縮する工程である。

【 0 0 4 7 】

本発明においては、インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する液をモールドに充填することによって、針部を形成することができる。

本発明のマイクロニードルアレイは、例えば、特開 2 0 1 3 - 1 5 3 8 6 6 号公報又は国際公開 W O 2 0 1 4 / 0 7 7 2 4 2 号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

(モールドの作製)

図10Aから10Cは、モールド(型)の作製の工程図である。図10Aに示すように、モールドを作製するための原版を先ず作製する。この原版11の作製方法は2種類ある。
【0049】

1番目の方法は、Si基板上にフォトレジストを塗布した後、露光、現像を行う。そして、RIE(リアクティブイオンエッチング)等によるエッチングを行うことにより、原版11の表面に円錐の形状部(凸部)12のアレイを作製する。尚、原版11の表面に円錐の形状部を形成するようにRIE等のエッチングを行う際には、Si基板を回転させながら斜め方向からのエッチングを行うことにより、円錐の形状を形成することが可能である。2番目の方法は、Ni等の金属基板に、ダイヤモンドバイト等の切削工具を用いた加工により、原版11の表面に四角錐などの形状部12のアレイを形成する方法がある。

10

【0050】

次に、モールドの作製を行う。具体的には、図10Bに示すように、原版11よりモールド13を作製する。方法としては以下の4つの方法が考えられる。

1番目の方法は、原版11にPDMS(ポリジメチルシロキサン、例えば、ダウコーニング社製のシルガード184(登録商標))に硬化剤を添加したシリコーン樹脂を流し込み、100で加熱処理し硬化した後に、原版11より剥離する方法である。2番目の方法は、紫外線を照射することにより硬化するUV(Ultraviolet)硬化樹脂を原版11に流し込み、窒素雰囲気中で紫外線を照射した後に、原版11より剥離する方法である。3番目の方法は、ポリスチレンやPMA(ポリメチルメタクリレート)等のプラスチック樹脂を有機溶剤に溶解させた溶液を剥離剤の塗布された原版11に流し込み、乾燥させることにより有機溶剤を揮発させて硬化させた後に、原版11より剥離する方法である。4番目の方法は、Ni電鍍により反転品を作成する方法である。

20

【0051】

これにより、原版11の円錐形又は角錐形の反転形状である針状凹部15が2次元配列で配列されたモールド13が作製される。このようにして作製されたモールド13を図10Cに示す。

【0052】

図11は他の好ましいモールド13の態様を示したものである。針状凹部15は、モールド13の表面から深さ方向に狭くなるテーパ状の入口部15Aと、深さ方向に先細りの先端凹部15Bとを備えている。入口部15Aをテーパ形状とすることで、水溶性高分子溶解液を針状凹部15に充填しやすくなる。

30

【0053】

図12は、マイクロニードルアレイの製造を行う上で、より好ましいモールド複合体18の態様を示したものである。図12中、(A)部はモールド複合体18を示す。図12中、(B)部は、(A)部のうち、円で囲まれた部分の拡大図である。

【0054】

図12の(A)部に示すように、モールド複合体18は、針状凹部15の先端(底)に空気抜き孔15Cが形成されたモールド13、及び、モールド13の裏面に貼り合わされ、気体は透過するが液体は透過しない材料で形成された気体透過シート19と、を備える。空気抜き孔15Cは、モールド13の裏面を貫通する貫通孔として形成される。ここで、モールド13の裏面とは、空気抜き孔15Cが形成された側の面を言う。これにより、針状凹部15の先端は空気抜き孔15C、及び気体透過シート19を介して大気と連通する。

40

このようなモールド複合体18を使用することで、針状凹部15に充填される高分子溶解液は透過せず、針状凹部15に存在する空気のみを針状凹部15から追い出すことができる。これにより、針状凹部15の形状を高分子に転写する転写性が良くなり、よりシャープな針部を形成することができる。

【0055】

空気抜き孔15Cの径D(直径)としては、1~50µmの範囲が好ましい。空気抜き

50

孔15Cの径Dが1 μ m未満の場合、空気抜き孔としての役目を十分に果たせない。また、空気抜き孔15Cの径Dが50 μ mを超える場合、成形されたマイクロニードルの先端部のシャープ性が損なわれる。

【0056】

気体は透過するが液体は透過しない材料で形成された気体透過シート19としては、例えば気体透過性フィルム（住友電気工業社製、ポアフロン（登録商標）、FP-010）を好適に使用できる。

【0057】

モールド13に用いる材料としては、弾性素材又は金属製素材を用いることができ、弾性素材が好ましく、気体透過性の高い素材が更に好ましい。気体透過性の代表である酸素透過性は、 1×10^{-12} (mL/s \cdot m² \cdot Pa)以上が好ましく、 1×10^{-10} (mL/s \cdot m² \cdot Pa)以上がさらに好ましい。なお、1mLは、 10^{-6} m³である。気体透過性を上記範囲とすることにより、モールド13の凹部に存在する空気を型側から追い出すことができ、欠陥の少ないマイクロニードルアレイを製造することができる。このような材料として、具体的には、シリコーン樹脂（例えば、ダウコーニング社製のシルガード184（登録商標）、信越化学工業株式会社のKE-1310ST（品番））、紫外線硬化樹脂、プラスチック樹脂（例えば、ポリスチレン、PMMA（ポリメチルメタクリレート））を溶融、又は溶剤に溶解させたものなどを挙げることができる。これらの中でもシリコーンゴム系の素材は、繰り返し加圧による転写に耐久性があり、かつ素材との剥離性がよいため好ましい。また、金属製素材としては、Ni、Cu、Cr、Mo、W、Ir、Tr、Fe、Co、MgO、Ti、Zr、Hf、V、Nb、Ta、 α -酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、ステンレス（例えば、ボーラー・ウッデホルム社（Bohler-Uddeholm KK）のスタバックス材(STAVAX)（商標））などやその合金を挙げることができる。枠の材質としては、モールド13の材質と同様の材質のものを用いることができる。

【0058】

（水溶性高分子溶解液）

本発明においては、針部の少なくとも一部を形成するためのインフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液、及び、シート部を形成するための水溶性高分子溶解液、を準備することが好ましい。

水溶性高分子の種類は、本明細書中上記した通りである。

上記のいずれの水溶性高分子溶解液にも、二糖類を混合してもよく、二糖類の種類は、本明細書中上記した通りである。

また、溶解に用いる溶媒は、温水以外であっても揮発性を有するものであればよく、メチルエチルケトン（MEK）、アルコールなどを用いることができる。

【0059】

針部の少なくとも一部を形成するための薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液は、具体的には、インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する液である。

インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する液におけるインフルエンザワクチン濃度は特に限定されないが、好ましくは0.001mg/mL \sim 100mg/mLであり、より好ましくは0.1mg/mL \sim 20mg/mLである。

【0060】

インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する液におけるメグルミンの濃度は特に限定されないが、好ましくは0.001mg/mL \sim 100mg/mLであり、より好ましくは0.1mg/mL \sim 20mg/mLである。

インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する液における水溶性高分子の濃度は特に限定されないが、好ましくは1mg/mL \sim 100mg/mLであり、より好ましくは5mg/mL \sim 50mg/mLである。

【0061】

（針部の形成）

図 1 3 A に示すように、2 次元配列された針状凹部 1 5 を有するモールド 1 3 が、基台 2 0 の上に配置される。モールド 1 3 には、5 × 5 の 2 次元配列された、2 組の複数の針状凹部 1 5 が形成されている。薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 を収容するタンク 3 0、タンクに接続される配管 3 2、及び、配管 3 2 の先端に接続されたノズル 3 4、を有する液供給装置 3 6 が準備される。なお、本例では、針状凹部 1 5 が 5 × 5 で 2 次元配列されている場合を例示しているが、針状凹部 1 5 の個数は 5 × 5 に限定されるものではなく、M × N (M 及び N はそれぞれ独立に 1 以上の任意の整数を示し、好ましくは 2 ~ 3 0、より好ましくは 3 ~ 2 5、さらに好ましくは 3 ~ 2 0 である) で 2 次元配列されていればよい。

【 0 0 6 2 】

図 1 4 はノズルの先端部の概略斜視図を示している。図 1 4 に示すように、ノズル 3 4 の先端には平坦面であるリップ部 3 4 A 及びスリット形状の開口部 3 4 B を備えている。スリット形状の開口部 3 4 B により、例えば、1 列を構成する複数の針状凹部 1 5 に同時に、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 を充填することが可能となる。開口部 3 4 B の大きさ (長さ と 幅) は、一度に充填すべき針状凹部 1 5 の数に応じて適宜選択される。開口部 3 4 B の長さを長くすることで、より多くの針状凹部 1 5 に一度に薬物を含む高分子溶解液 2 2 を充填することができる。これにより、生産性を向上させることが可能となる。

【 0 0 6 3 】

ノズル 3 4 に用いる材料としては、弾性素材又は金属製素材を用いることができる。例えば、テフロン (登録商標)、ステンレス鋼 (S U S (Steel Special Use Stainless))、チタン等が挙げられる。

【 0 0 6 4 】

図 1 3 B に示すように、ノズル 3 4 の開口部 3 4 B が針状凹部 1 5 の上に位置調整される。ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A とモールド 1 3 の表面とは接触している。液供給装置 3 6 から、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 がモールド 1 3 に供給され、ノズル 3 4 の開口部 3 4 B から薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 が針状凹部 1 5 に充填される。本実施形態では、1 列を構成する複数の針状凹部 1 5 に薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 が同時に充填される。ただし、これに限定されず、針状凹部 1 5 に一つずつ充填するようにすることも

【 0 0 6 5 】

モールド 1 3 が気体透過性を有する素材で構成される場合、モールド 1 3 の裏面から吸引することで薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 を吸引でき、針状凹部 1 5 内への薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 の充填を促進させることができる。

【 0 0 6 6 】

図 1 3 B を参照して充填工程に次いで、図 1 3 C に示すように、ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A とモールド 1 3 の表面とを接触させながら、開口部 3 4 B の長さ方向と垂直方向に液供給装置 3 6 を相対的に移動し、ノズル 3 4 を、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 が充填されていない針状凹部 1 5 に移動する。ノズル 3 4 の開口部 3 4 B が針状凹部 1 5 の上に位置調整される。本実施の形態では、ノズル 3 4 を移動させる例で説明したが、モールド 1 3 を移動させてもよい。

【 0 0 6 7 】

ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A とモールド 1 3 の表面とを接触させて移動しているので、ノズル 3 4 がモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外の表面に残る薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 を掻き取ることができる。薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液 2 2 をモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外に残らないようにすることができる。

【 0 0 6 8 】

10

20

30

40

50

モールド13へのダメージを減らすことと、モールド13の圧縮による変形をできるだけ抑制するため、移動する際のノズル34のモールド13への押付け圧はできる限り小さい方が好ましい。また、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22がモールド13の針状凹部15以外に残らないようにするため、モールド13もしくはノズル34の少なくとも一方がフレキシブルな弾性変形する素材であることが望ましい。

【0069】

図13Bの充填工程と、図13Cの移動工程とを繰り返すことで、5×5の2次元配列された針状凹部15に、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22が充填される。5×5の2次元配列された針状凹部15に薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22が充填されると、隣接する5×5の2次元配列された針状凹部15に液供給装置36を移動し、図13Bの充填工程と、図13Cの移動工程とを繰り返す。隣接する5×5の2次元配列された針状凹部15にも薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22が充填される。

10

【0070】

上述の充填工程と移動工程について、(1)ノズル34を移動しながら薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を針状凹部15に充填する態様でもよいし、(2)ノズル34の移動中に針状凹部15の上でノズル34を一旦静止して薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を充填し、充填後にノズル34を再度移動させる態様でもよい。充填工程と移動工程との間、ノズル34のリップ部34Aがモールド13の表面に接触している。

20

【0071】

図15は、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を針状凹部15に充填中におけるノズル34の先端とモールド13との部分拡大図である。図15に示すように、ノズル34内に加圧力P1を加えることで、針状凹部15内へ薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を充填するのを促進することができる。さらに、針状凹部15内へ薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を充填する際、ノズル34をモールド13の表面に接触させる押付け力P2を、ノズル34内の加圧力P1以上とすることが好ましい。押付け力P2 加圧力P1とすることにより、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22が針状凹部15からモールド13の表面に漏れ出すのを抑制することができる。

30

【0072】

図16は、ノズル34の移動中における、ノズル34の先端とモールド13との部分拡大図である。ノズル34をモールド13に対して相対的に移動する際、ノズル34をモールド13の表面に接触させる押付け力P3を、充填中のノズル34をモールド13の表面に接触させる押付け力P2より小さくすることが好ましい。モールド13へのダメージを減らし、モールド13の圧縮による変形を抑制するためである。

【0073】

5×5で構成される複数の針状凹部15への充填が完了すると、ノズル34は、隣接する5×5で構成される複数の針状凹部15へ移動される。液供給に関して、隣接する5×5で構成される複数の針状凹部15へ移動する際、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22の供給を停止するのが好ましい。5列目の針状凹部15から次の1列目の針状凹部15までは距離がある。その間をノズル34が移動する間、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を供給し続けると、ノズル34内の液圧が高くなりすぎる場合がある。その結果、ノズル34から薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22がモールド13の針状凹部15以外に流れ出る場合があり、これを抑制するため、ノズル34内の液圧を検出し、液圧が高くなりすぎると判定した際には薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22の供給を停止するのが好ましい。

40

【0074】

なお、上記においてはノズルを有するディスペンサーを用いて薬物及びメグルミン又は

50

その塩を含む水溶性高分子溶解液を供給する方法を説明したが、ディスペンサーによる塗布に加えて、バー塗布、スピン塗布、スプレーなどによる塗布などを適用することもできる。

【0075】

本発明においては、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液を針状凹部に供給した後、乾燥処理を実施することが好ましい。即ち、本発明によるマイクロニードルアレイの製造方法においては、インフルエンザワクチン、水溶性高分子、及びメグルミン又はその塩を含有する液をモールドに充填する充填工程の後に、上記液を乾燥する乾燥工程を含むことが好ましい。

【0076】

さらに本発明によるマイクロニードルアレイの製造方法においては、上記の乾燥工程後のモールドに、水溶性高分子溶解液を塗布する工程を含むことが好ましい。即ち、本発明のマイクロニードルアレイの製造方法の好ましい一例としては、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む第一の水溶性高分子溶解液を充填した針部形成用モールドを、乾燥することによって針部の一部を形成する工程；及び、第二の水溶性高分子溶解液を、上記で形成された針部の一部の上面に充填して乾燥する工程を含む方法を挙げることができる。

【0077】

インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む第一の水溶性高分子溶解液を充填した針部形成用モールドを乾燥する際の条件としては、乾燥開始後30分から300分間経過してから、第一の水溶性高分子溶解液の含水率が20%以下に到達する条件であることが好ましい。

特に好ましくは、上記の乾燥は、薬物が失効しない温度以下に保ち、かつ乾燥開始後60分以上経過してから、水溶性高分子溶解液の含水率が20%以下に到達するように制御することができる。

【0078】

上記した乾燥速度の制御の方法としては、例えば、温度、湿度、乾燥風量、容器の使用、容器の容積及びノズル又は形状など、乾燥を遅らすことが可能な任意の手段を取ることができる。

【0079】

乾燥は、好ましくは、薬物を含む第一の水溶性高分子溶解液を充填した針部形成用モールドを、容器を被せた状態又は容器に収容した状態で、行うことができる。

乾燥の際の温度は、好ましくは1～45℃であり、より好ましくは1～40℃である。

乾燥の際の相対湿度は、好ましくは10～95%であり、より好ましくは20～95%であり、さらに好ましくは30～95%である。

【0080】

(シート部の形成)

シート部を形成する工程について、いくつかの態様を説明する。

シート部を形成する工程について、第1の態様について図17Aから17Dを参照して説明する。モールド13の針状凹部15に薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22をノズル34から充填する。次いで、図17Bに示すように、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を乾燥固化させることで、針状凹部15内に薬物を含む層120が形成される。次いで、図17Cに示すように、薬物を含む層120が形成されたモールド13に、水溶性高分子溶解液24をディスペンサーにより塗布する。ディスペンサーによる塗布に加えて、バー塗布、スピン塗布、スプレーなどによる塗布などを適用することができる。薬物を含む層120は固化されているので、薬物が、水溶性高分子溶解液24に拡散するのを抑制することができる。次いで、図17Dに示すように、水溶性高分子溶解液24を乾燥固化させることで、複数の針部112、錐台部113及び、シート部116から構成されるマイクロニードルアレイ1が形成される。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

第1の態様において、インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22、及び水溶性高分子溶解液24の針状凹部15内への充填を促進させるために、モールド13の表面からの加圧、及び、モールド13の裏面からの減圧吸引を行うことも好ましい。

【 0 0 8 2 】

次に、第2の態様について図18Aから18Cを参照して説明する。図18Aに示すように、モールド13の針状凹部15に薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22をノズル34から充填する。次いで、図17Bと同様に、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液22を乾燥固化させることで、薬物を含む層120が針状凹部15内に形成される。次に、図18Bに示すように、別の支持体29の上に、水溶性高分子溶解液24を塗布する。支持体29は限定されるものではないが、例えば、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリプロピレン、アクリル樹脂、トリアセチルセルロース、ガラス等を使用することができる。次に、図18Cに示すように、針状凹部15に薬物を含む層120が形成されたモールド13に、支持体29の上に形成された水溶性高分子溶解液24を重ねる。これにより、水溶性高分子溶解液24を針状凹部15の内部に充填させる。薬物を含む層120は固化されているので、薬物が、水溶性高分子溶解液24に拡散するのを抑制することができる。次に、水溶性高分子溶解液24を乾燥固化させることで、複数の針部112、錐台部113及びシート部116から構成されるマイクロニードルアレイが形成される。

【 0 0 8 3 】

第2の態様において、水溶性高分子溶解液24の針状凹部15内への充填を促進させるために、モールド13の表面からの加圧及びモールド13の裏面からの減圧吸引を行うことも好ましい。

【 0 0 8 4 】

水溶性高分子溶解液24を乾燥させる方法として、高分子溶解液中の溶媒を揮発させる工程であればよい。その方法は特に限定するものではなく、例えば加熱、送風、減圧等の方法が用いられる。乾燥処理は、1～50で1～72時間の条件で行うことができる。送風の場合には、0.1～10m/秒の温風を吹き付ける方法が挙げられる。乾燥温度は、薬物を含む高分子溶解液22内の薬物を熱劣化させない温度であることが好ましい。

【 0 0 8 5 】

(剥離)

マイクロニードルアレイをモールド13から剥離する方法は特に限定されない。剥離の際に針部が曲がったり折れたりしないことが好ましい。具体的には、図19に示すように、マイクロニードルアレイの上に、粘着性の粘着層が形成されているシート状の基材40を付着させた後、端部から基材40をめくるように剥離を行うことができる。ただし、この方法では針部が曲がる可能性がある。そのため、図20に示すように、マイクロニードルアレイの上の基材40に吸盤(図示せず)を設置し、エアーで吸引しながら垂直に引き上げる方法を適用することができる。なお、基材40として支持体29を使用してもよい。

【 0 0 8 6 】

図21はモールド13から剥離されたマイクロニードルアレイ2を示している。マイクロニードルアレイ2は、基材40、基材40の上に形成された針部112、錐台部113及びシート部116で構成される。針部112は、円錐形状又は多角錐形状を少なくとも先端に有しているが、針部112はこの形状に限定されるものではない。

【 0 0 8 7 】

本発明のマイクロニードルアレイの製造法としては、特に限定されないが、(1)モールドの製造工程、(2)インフルエンザワクチン及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液を調製する工程、(3)(2)で得た液をモールドに充填し、針部の上端部を形成する工程、(4)水溶性高分子をモールドに充填し、針部の下端部及びシート部を形成する工程、(5)モールドから剥離する工程、を含む製造法によって得ることが好ま

10

20

30

40

50

しい。

【 0 0 8 8 】

以下に、本発明の実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下の実施例に示される材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

【実施例】

【 0 0 8 9 】

<インフルエンザワクチンを含有するマイクロニードルアレイの作製>

(モールドの製造)

一辺 40 mm の平滑な Ni 板の表面に、図 22 に示すような、底面が 800 μm の直径 D1 で、200 μm の高さ H1 の円錐台 50 上に、340 μm の直径 D2 で、834 μm の高さ H2 の円錐 52 が形成された針状構造の形状部 12 を、1000 μm のピッチ L1 にて四角形状に 100 本の針を 2 次元正方配列に研削加工することで、原版 11 を作製した。この原版 11 の上に、シリコンゴム (ダウ・コーニング社製 SILASTIC MDX4-4210) を用いて 0.6 mm の厚みで膜を形成し、膜面から原版 11 の円錐先端部 50 μm を突出させた状態で熱硬化させ、剥離した。これにより、約 30 μm の直径の貫通孔を有するシリコンゴムの反転品を作製した。このシリコンゴム反転品の、中央部に 10 列 \times 10 行の 2 次元配列された針状凹部が形成された、一辺 30 mm の平面部外を切り落としたものをモールドとして用いた。針状凹部の開口部が広い方をモールドの表面とし、30 μm の直径の貫通孔 (空気抜き孔) を有する面をモールドの裏面とした。

【 0 0 9 0 】

(インフルエンザワクチン濃縮液の調製)

インフルエンザワクチン原液を超遠心専用容器に入れ、超遠心 (条件: 131, 491 $\times g$ 、90 分、4) をかけてインフルエンザワクチンを沈降した。上清を廃棄して、代わりに PBS (リン酸緩衝生理食塩水) を添加してボルテックスをかけ、4 で終夜静置してインフルエンザワクチン濃縮液を調製した。

【 0 0 9 1 】

(インフルエンザワクチン及びメグルミンを含む水溶性高分子溶解液の調製)

インフルエンザワクチン濃縮液、水溶性高分子、メグルミン (富士フィルム和光純薬)、糖類、Tween (登録商標) 80 (MERCK) を混合した水溶液を調製し、インフルエンザワクチンを含む水溶性高分子溶解液とした。水溶性高分子はヒドロキシエチルスターチ (HES) (Fresenius Kabi) 及びコンドロイチン硫酸 (CS) (マルハニチロ食品社) を使用した。糖類はスクロース (Suc) (日本薬局方グレード 富士フィルム和光純薬)、トレハロース (Tre) (林原)、ブドウ糖 (日本薬局方グレード 富士フィルム和光純薬) を使用した。各溶解液の処方については、下記表 1、表 2 及び表 3 に記載した通りである。表 1 及び表 3 のインフルエンザワクチン含量は 1 mL 当たり 9 mg とした。表 2 のインフルエンザワクチン含量は 1 mL 当たり 0.3 mg とした。

【 0 0 9 2 】

(シート部を形成する水溶性高分子溶解液の調製)

コンドロイチン硫酸 (マルハニチロ食品社) を水に溶解し、シート部を形成する水溶性高分子溶解液を調製した。

【 0 0 9 3 】

(薬物を含む高分子溶解液の充填及び乾燥)

図 23 に示す充填装置を使用した。充填装置は、モールドとノズルの相対位置座標を制御する X 軸駆動部 61 及び Z 軸駆動部 62、ノズル 63 を取り付け可能な液供給装置 64 (武蔵エンジニアリング社製超微量定量ディスペンサー SMP-III)、モールド 69 を固定する吸引台 65、モールド表面形状を測定するレーザー変位計 66 (パナソニック社製 HL-C201A)、ノズル押し込み圧力を測定するロードセル 67 (共和電業製 LCX-A-500N)、及び表面形状及び押し付け圧力の測定値のデータを基に Z 軸を制御する

10

20

30

40

50

制御機構 68 を備える。

【0094】

水平な吸引台上に一边 15 mm の気体透過性フィルム（住友電気工業社製、ポアフロン（登録商標）、FP-010）を置き、その上に表面が上になるようにモールドを設置した。モールド裏面方向からゲージ圧 90 kPa の吸引圧で減圧して、気体透過性フィルムとモールドをバキューム台に固定した。

【0095】

図 14 に示すような形状の SUS 製（ステンレス鋼）のノズルを準備し、長さ 20 mm、幅 2 mm のリップ部の中央に、長さ 12 mm、幅 0.2 mm のスリット状の開口部を形成した。このノズルを液供給装置に接続した。3 mL の薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液を、液供給装置とノズル内部に装填した。開口部を、モールドの表面に形成された複数の針状凹部で構成される 1 列目と平行となるようにノズルを調整した。1 列目に対して 2 列目と反対方向に 2 mm の間隔をおいた位置で、ノズルを $1.372 \times 10^4 \text{ Pa}$ (0.14 kgf/cm^2) の圧力でモールドに押し付けた。ノズルを押し付けたまま、押し付け圧の変動が $\pm 0.490 \times 10^4 \text{ Pa}$ (0.05 kgf/cm^2) に収まるように Z 軸を制御しつつ、0.5 mm/秒で開口部の長さ方向と垂直方向に移動させながら、液供給装置にて、薬物及びメグルミン又はその塩を含む水溶性高分子溶解液を、0.15 μL /秒で 20 秒間、開口部から放出した。2 次元配列された複数の針状凹部の孔パターンを通過して、2 mm 間隔を置いた位置でノズルの移動を停止し、ノズルをモールドから離れた。

10

20

【0096】

インフルエンザワクチンを含む水溶性高分子溶解液を充填したモールドを、温度 23、相対湿度 45% の環境下で静置し、乾燥した。

【0097】

（シート部の形成及び乾燥）

インフルエンザワクチンを含む水溶性高分子溶解液を充填したモールドをバキューム台に乗せて減圧吸引した状態で、シート部を形成する水溶性高分子溶解液を吸引しているモールド上に展開した。水溶性高分子溶解液添加から 60 分後に吸引を止め、温度 23、相対湿度 45% の環境下で静置し、乾燥した。

【0098】

（剥離）

乾燥固化したマイクロニードルアレイをモールドから慎重に剥離することで、インフルエンザワクチンを含有するマイクロニードルアレイが形成された。本マイクロニードルは、錘台部と針部から構成されており、針部が、高さ：約 800 μm 、基底部の幅：約 320 μm 、錘台部が、高さ約 160 μm 、上底面直径約 320 μm 、下底面直径約 780 μm の円錐台構造であり、シート部厚さ約 200 μm 、針本数 100 本、針の間隔約 1 mm で正方配置されている。

30

【0099】

< マイクロニードルアレイの評価 >

（マイクロニードル中のインフルエンザワクチン含量の定量）

（a）針先から先端 600 μm までのマイクロニードル中の含量

800 μm の針長のマイクロニードルの針部分を、カッター刃を用いて針先から 800 μm の位置で裁断した。裁断した針部を 1.5 mL チューブに回収した。回収した針部を含む 1.5 mL チューブに、リン酸バッファー 0.5 mL を添加して攪拌し、針部を溶解した。針部の溶解液を適当な濃度にリン酸バッファーで希釈して、ELISA（酵素結合免疫吸収アッセイ）法により、裁断した針部に含有しているインフルエンザワクチン含量を定量した。

40

【0100】

（b）針先から先端 800 μm までのマイクロニードル中の含量

先端から 600 μm で裁断した針残部分を、カッター刃を用いて針部と錘台部との境目

50

の位置で裁断した。裁断した針残部分を1.5 mLチューブに回収した。回収した針部を含有する1.5 mLチューブに、リン酸バッファー0.5 mLを添加して攪拌し、針部を溶解した。針部の溶解液を適当な濃度にリン酸バッファーで希釈して、ELISA法により、裁断した針部に含有しているインフルエンザワクチン含量を定量した。

定量した針残部分の含量と、上記(a)で定量した針先から600 μmのマイクロニードル中含量を足したものを、針先から800 μmのマイクロニードル中含量とした。

【0101】

マイクロニードルの針先から600 μmまでの領域と、マイクロニードルの針先から800 μmまでの領域とを、図1に示す。なお、上記(b)における針残部分とは、図1における200 μmの領域(即ち、針先から800 μmまでの領域から、針先から600 μmまでの領域を除いた領域)に対応する。

10

【0102】

各マイクロニードルアレイについて、以下の式により、先端充填率を求めた結果を下記表1、表2及び表3に記載した。

先端充填率 = 針先から先端600 μmまでのマイクロニードル中のインフルエンザワクチン含量 / 針先から先端800 μmまでのマイクロニードル中のインフルエンザワクチン含量

【0103】

(マイクロニードル中のインフルエンザワクチン含量の安定性)

製造したインフルエンザワクチン内包マイクロニードルアレイについて、35℃で3日間静置した。静置後にマイクロニードルアレイを取り出して、ワクチン含有量を調べた。ワクチン含有量はELISA法を用いて評価した。

20

製造直後のワクチン含有量に対する35℃3日間静置後のワクチン含有量をワクチン残存率とした。

【0104】

【表1】

処方 (インフルエンザワクチンを1とした時の含量の比率)			結果		実施例/比較例
インフルエンザワクチン	ヒドロキシエチルスターチ	メグルミン	インフルエンザワクチン残存率	先端充填率	
1	3	0.010	60%	68%	実施例
1	3	0.10	76%	71%	実施例
1	3	1.0	80%	80%	実施例
1	3	1.5	81%	82%	実施例
1	3	3.0	81%	83%	実施例
1	3	4.5	83%	83%	実施例
1	3	7.6	85%	84%	実施例
1	3	15	85%	86%	実施例
1	3	—	40%	59%	比較例

30

40

【0105】

50

【表 2】

処方 (インフルエンザワクチンを1とした時の含量の比率)			結果		実施例/比較例
インフルエンザワクチン	ヒドロキシエチルスターチ	メグルミン	インフルエンザワクチン残存率	先端充填率	
1	68	0.03	72%	72%	実施例
1	68	0.3	80%	79%	実施例
1	68	3	84%	83%	実施例
1	68	30	85%	83%	実施例
1	68	90	85%	84%	実施例
1	68	300	88%	79%	実施例
1	68	—	42%	65%	比較例

10

20

【0106】

【表 3】

処方 (インフルエンザワクチンを1とした時の含量の比率)								結果		実施例/比較例
インフルエンザワクチン	ヒドロキシエチルスターチ	コンドロイチン硫酸	メグルミン	スクロース	トレハロース	ブドウ糖	Tween(登録商標)80	インフルエンザワクチン残存率	先端充填率	
1	1.5	—	1	1.5	—	—	0.1	88%	95%	実施例
1	1.5	—	1	—	1.5	—	0.1	85%	93%	実施例
1	1.5	—	1	—	—	1.5	0.1	88%	91%	実施例
1	—	1.5	1	1.5	—	—	0.1	83%	95%	実施例
1	—	3.0	1	—	—	—	0.1	78%	83%	実施例

30

【符号の説明】

【0107】

- 1 マイクロニードルアレイ
- 2 マイクロニードルアレイ
- 110 マイクロニードル
- 112 針部
- 113 錐台部
- 116 シート部
- 120 ポリオワクチンを含む層
- 122 ポリオワクチンを含まない層
- W 直径(幅)

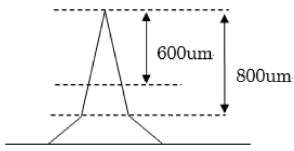
40

50

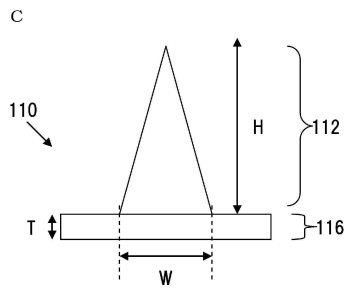
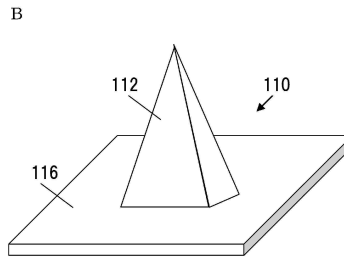
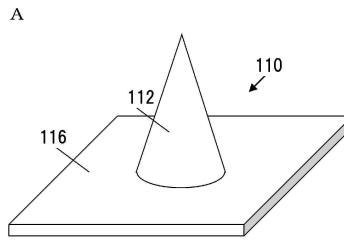
H	高さ	
T	高さ（厚み）	
1 1	原版	
1 2	形状部	
1 3	モールド	
1 5	針状凹部	
D	径（直径）	
1 8	モールド複合体	
1 9	気体透過シート	
2 0	基台	10
2 2	ポリオワクチン含有液	
2 4	水溶性高分子溶解液	
2 9	支持体	
3 0	タンク	
3 2	配管	
3 4	ノズル	
3 4 A	リップ部	
3 4 B	開口部	
3 6	液供給装置	
P 1	加圧力	20
P 2	押付け力	
P 3	押付け力	
4 0	基材	
5 0	円錐台	
5 2	円錐	
D 1	直径	
D 2	直径	
L 1	ピッチ	
H 1	高さ	
H 2	高さ	30
6 1	X軸駆動部	
6 2	Z軸駆動部	
6 3	ノズル	
6 4	液供給装置	
6 5	吸引台	
6 6	レーザー変位計	
6 7	ロードセル	
6 8	制御機構	
6 9	モールド	40

【図面】

【図 1】



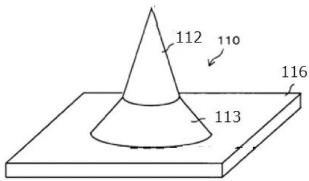
【図 2】



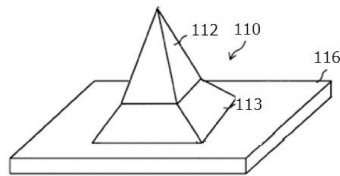
10

20

【図 3】



【図 4】

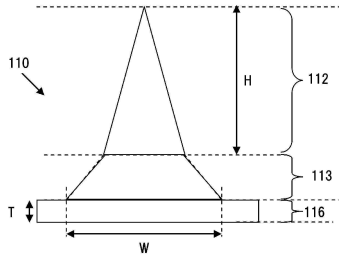


30

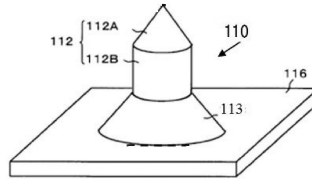
40

50

【図 5】

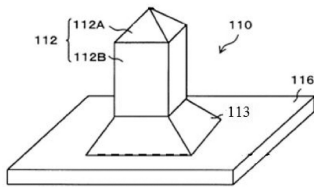


【図 6】

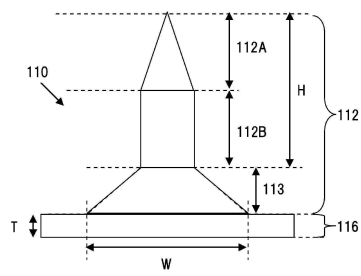


10

【図 7】



【図 8】



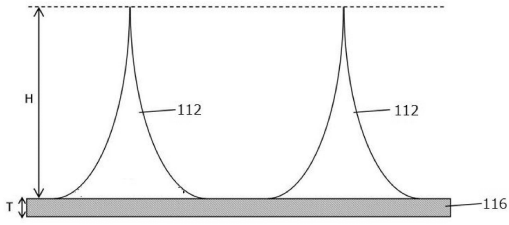
20

30

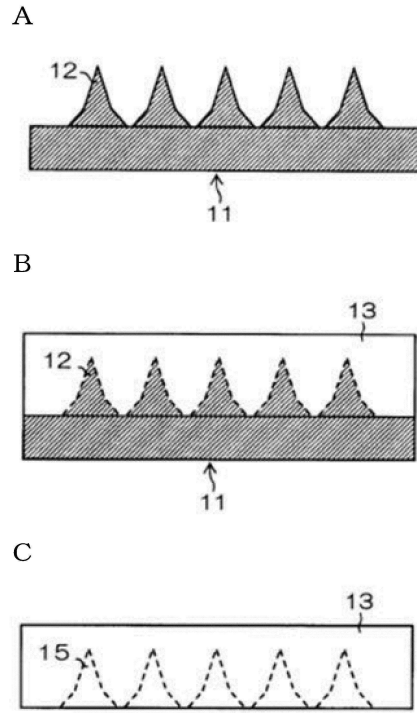
40

50

【 9 】



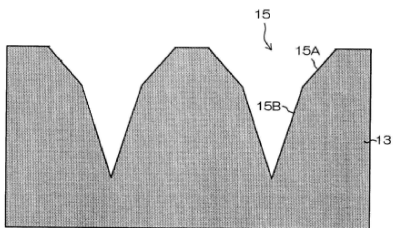
【 1 0 】



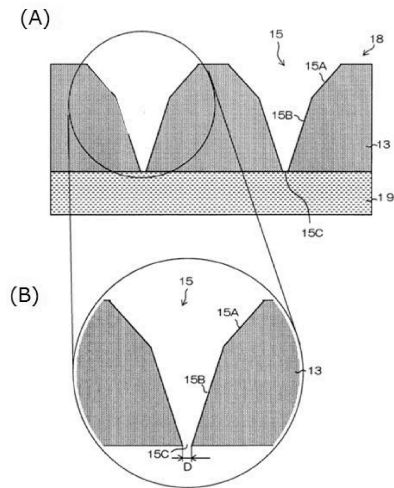
10

20

【 1 1 】



【 1 2 】

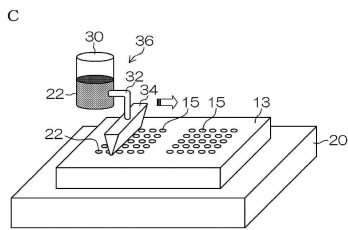
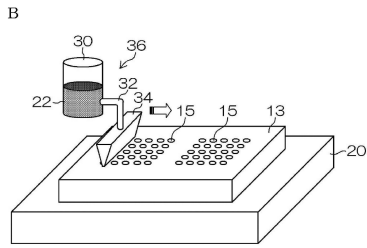
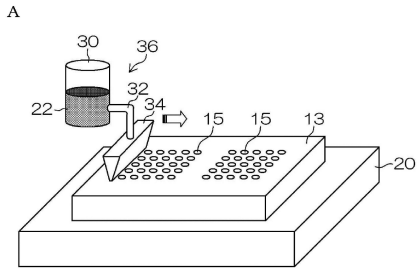


30

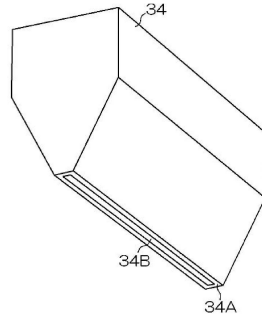
40

50

【図 1 3】



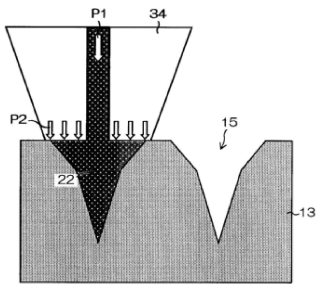
【図 1 4】



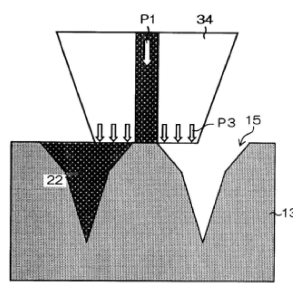
10

20

【図 1 5】



【図 1 6】

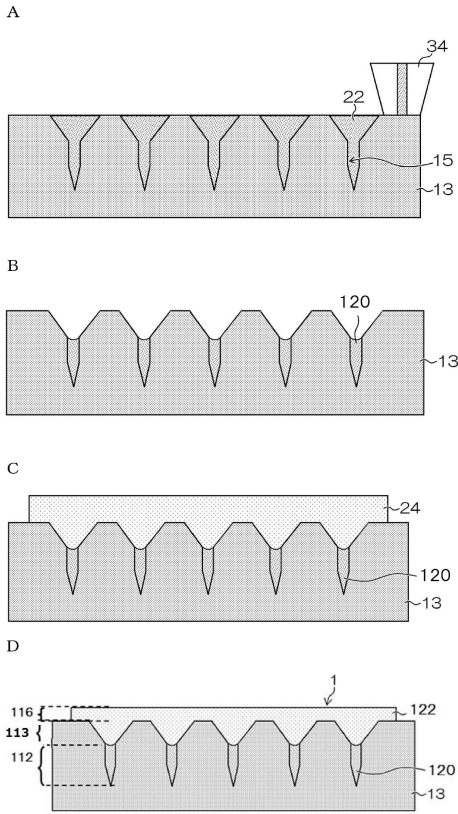


30

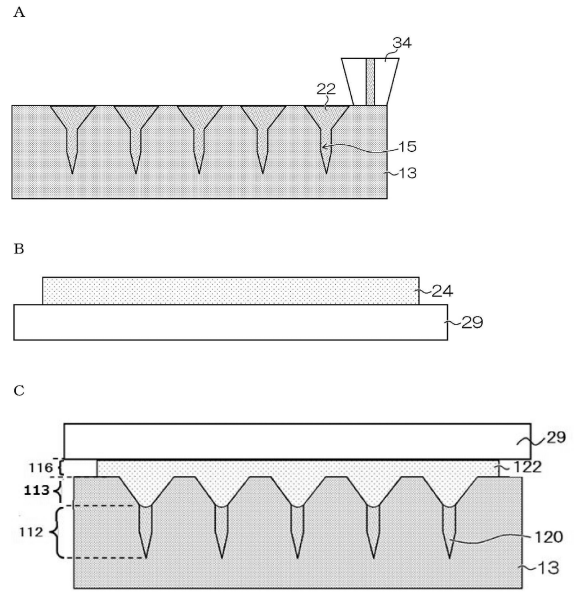
40

50

【図 17】



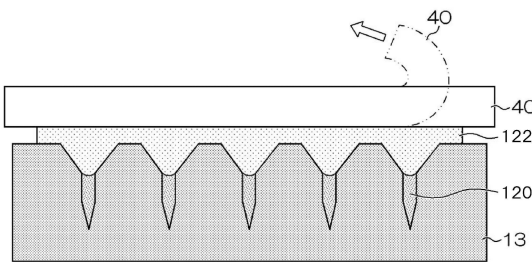
【図 18】



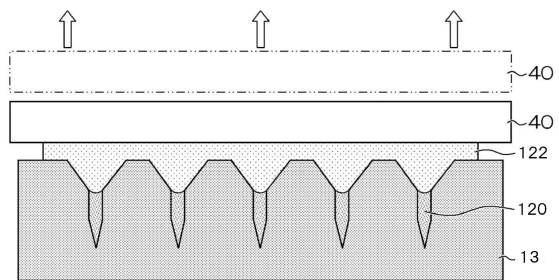
10

20

【図 19】



【図 20】

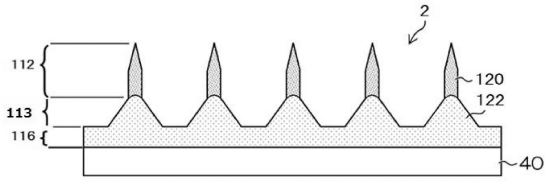


30

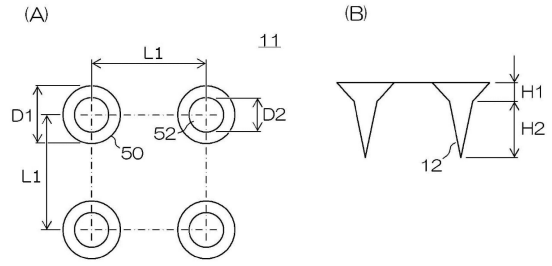
40

50

【 2 1 】

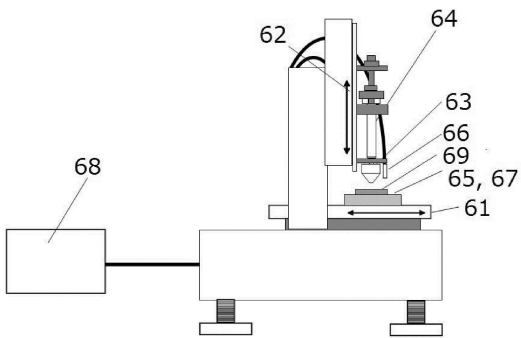


【 2 2 】



10

【 2 3 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26

神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内

審査官 上石 大

(56)参考文献	国際公開第2018/155433(WO, A1)
	特開2017-189486(JP, A)
	米国特許出願公開第2014/0330198(US, A1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)	
	A 6 1 M 37/00
	A 6 1 P 31/16
	A 6 1 P 37/04
	A 6 1 K 39/145
	A 6 1 K 9/70
	A 6 1 K 47/18
	A 6 1 K 47/36
	A 6 1 K 47/26