

(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
2016年6月23日(23.06.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/098780 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01) *B81B 1/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/085107
- (22) 国際出願日: 2015年12月15日(15.12.2015)
- (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 2014-252907 2014年12月15日(15.12.2014) JP
- (71) 出願人: 日本写真印刷株式会社(NISSHA PRINTING CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 Kyoto (JP). 株式会社ラボ・ジュヴェルサ(LABO JUVERSA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒0600001 北海道札幌市中央区北1条西3丁目3-27 札幌北1条駅前通りビル7階 Hokkaido (JP). 株式会社バイオセレンタック(BIOSERENTACH CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6008040 京都府京都市下京区河原町通五条上る安土町618 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 小野一郎(ONO, Ichiro); 〒0600001 北海道札幌市中央区北1条西18丁目2-2-1102 Hokkaido (JP). 山田真也(YAMADA, Shinya); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 智山大煥

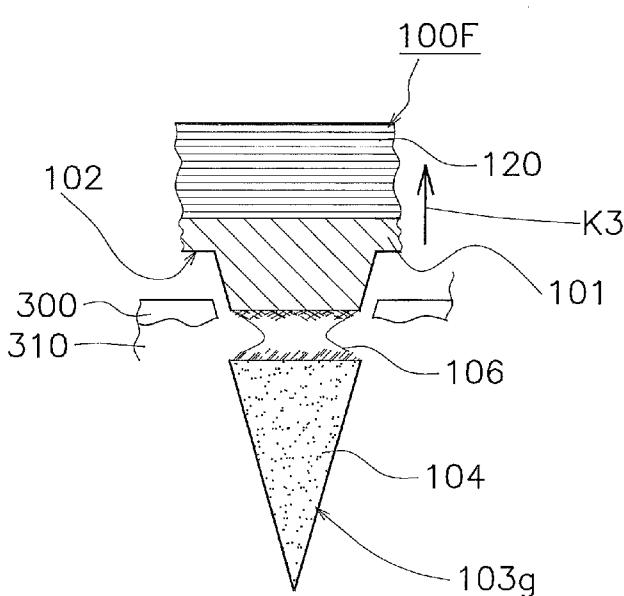
(CHIYAMA, Masateru); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 秋田憲作(AKITA, Kensaku); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 上野多佳子(UENO, Takako); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 井手裕子(IDE, Yuko); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 永井佐知(NAGAI, Sachie); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 赤尾長信(AKAO, Osanobu); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 高田寛治(TAKADA, Kanji); 〒6008040 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618 Kyoto (JP).

- (74) 代理人: 吉田新吾, 外(YOSHIDA, Shingo et al.); 〒5300054 大阪府大阪市北区南森町1丁目4番19号 サウスホレストビル11階 新樹グローバル・アイピー特許業務法人 Osaka (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,

[続葉有]

(54) Title: MICRONEEDLE PATCH, METHOD FOR MANUFACTURING SAME, AND APPARATUS FOR MANUFACTURING MICRONEEDLE ARRAY

(54) 発明の名称: マイクロニードルパッチ、及びその製造方法並びにマイクロニードルアレイ製造装置



(57) Abstract: Provided is a microneedle patch with which a treatment can be reliably completed in a short time when microneedles are administered to the skin or mucous membranes. A microneedle patch (100F) is provided with a base member (101) and a plurality of microneedles (103g) supported by the base member (101). Each microneedle (103g) is provided with: a top-section layer (104) containing a biologically active substance to be inserted into the dermis (310); and an intermediate layer (106) provided between the top-section layer (104) and the base member (101), the intermediate layer (106) having a composition of lower breaking strength than that of the composition of the top-section layer (104) and measuring 5-100 µm in thickness.

(57) 要約: マイクロニードルを皮膚や粘膜に投与した際に短時間で確実に治療が終了するマイクロニードルパッチを提供する。マイクロニードルパッチ(100F)は、ベース部材(101)とベース部材(101)に支持された複数のマイクロニードル(103g)とを備える。各々のマイクロニードル(103g)は、真皮(310)に入れられるべき生物活性物質を含む頂部層(104)と、

と、頂部層(104)とベース部材(101)との間に設けられ、頂部層(104)の組成よりも破断強度が弱い組成を持ち、厚さが5 µm以上100 µm以下の中间層(106)とを備える。



IR, IS, 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))

明細書

発明の名称：

マイクロニードルパッチ、及びその製造方法並びにマイクロニードルアレイ製造装置

技術分野

[0001] 本発明は、経皮的に真皮内に所定の薬剤を到達させるための、マイクロニードルアレイの性能を向上させるとともに薬剤の投与の際の破断性を向上させ、迅速・確実な投薬を可能としたマイクロニードルパッチ、及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、マイクロニードルが例えば医療に関する分野及び美容と健康に関する分野で使用される場面が増えてきている。例えば、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを使って、例えば皮膚や粘膜などの人体の体表面から薬物を投与することが行なわれている。このようなマイクロニードルアレイの製造方法としては、例えば、特許文献1（特開2012-200572号公報）に記載されているように、複数の凹部を持つ型にスキー^ジでニードル原料を充填して乾燥して固める方法が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2012-200572号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明では高精度な外観と精度を持つマイクロニードルアレイをインクジェット法で精密、且つ大量に生産する技術を提供するとともに、そのマイクロニードルを皮膚や粘膜に投与した際に短時間で確実に治療が終了するよう、皮膚に挿入後に直ちに薬剤含有部の底部層側端で破断し、目的とした表

皮あるいは真皮内に薬剤含有部である頂部を留置、初期の目的を確実に達成可能なように内部構造を制御する技術について、大量生産性にも優れた技術詳細の提供。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討し、底部層の境界部の形状を制御するとともに強度が他部位より明確に異なる中間層を作製してその部位に限局して破断性が高く、かつ含有させて薬剤を目的とする部位に適切に投薬する性能を有するマイクロニードルを作製するに至った。また、同中間層を2層性として硬度が高く、吸収が遅い原材料で第1中間層を、相対的に硬度が低く、吸収が早い原材料で第2中間層を作成する事で放出した薬剤含有部である頂部層の真皮内の留置を確実とする目的で作用させる。本発明を実施するためにマイクロニードルを構成する生体吸収製剤の混合比、濃度を適宜変更した原材料を吐出可能な前記液滴吐出装置を複数有するマイクロニードルアレイ製造装置を考案し、その作動状況を制御する制御装置を組み合わせた高度な技術を応用した装置を実現した。この際、当該、中間部用原材料には薬品を含んでも、含まなくても良い。

[0006] 以下に、課題を解決するための手段として複数の態様を説明する。これら態様は、必要に応じて任意に組み合せることができる。

本発明の一見地に係るマイクロニードルアレイ製造装置は、本発明を実施するためにマイクロニードルを構成する生体吸収製剤の混合比、濃度を適宜変更した原材料を、吐出可能な複数前記液滴吐出装置を有する。

[0007] 本発明の一見地に係るマイクロニードルパッチは、原料液として、互いに成分の異なる第1、第2、第3、第4液等を別々に吐出可能に構成された液滴吐出装置で作製するマイクロニードルパッチであって、生物活性材料を含む頂部層の吐出・乾燥・硬化後に頂部層よりも破断性が高く、真皮内に放出された薬剤の穿通孔からの逆流を防止する機能を有する、5-100 μmの厚さの、中間層が形成され、5-20秒程度で中間層が真皮内で破断可能に構成されている。

- [0008] 本発明の他の見地に係るマイクロニードルパッチは、原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、マイクロニードルの強度が高い順番は底部層、引き続いて薬剤を含んだ頂部、そして最も強度が低い層を中間層と設定した、ものである。
- [0009] 本発明のさらに他の見地に係るマイクロニードルパッチは、原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、マイクロニードルの重量平均分子量が高い順番は薬剤を含んだ頂部、引き続いて底部層、そして最も重量平均分子量が低い層を中間層とする。
- [0010] また、マイクロニードルパッチは、異なる原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、中間層が一層ないし二層あるいはそれ以上の層から成る、ものであってもよい。
- [0011] 本発明のさらに他の見地に係るマイクロニードルパッチは、異なる原料液を液滴吐出装置で吐出することにより作製する、二層以上の中間層を持つマイクロニードルパッチであって、第1中間層の硬度が高く、吸収性が低い高分子材料を濃度を高く選択した原材料に選択して形成、本層の溶解時間は10分から24時間に制御して、頂部に含有され、真皮内に放出された薬剤が穿通孔から表皮方向に逆流することを防止する、ものである。
- また、異なる原料液を液滴吐出装置により吐出することにより作製する、二層以上の中間層を持つマイクロニードルパッチであって、第2中間層の硬度が低く、吸収性が高い高分子材料を濃度を低く選択した原材料に選択して形成、頂部を底部層から容易に破断分離して真皮内に確実に短時間に留置する機能を持たせた、ものであってもよい。
- [0012] 本発明のさらに他の見地に係るマイクロニードルパッチは、原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、底部層の一部あるいは全部を作製する際に基板に付着する接着面・平面と一体化して作成し、打ち込みによるマイクロニードルの倒壊が防止されるとともに底部層から薬剤を含有した頂部の破断がその部位で容易確実な物と実現し、真皮内からの薬剤の逆流防止機能を持つ複数の中間層を持つ。

[0013] 本発明のさらに他の見地に係るマイクロニードルパッチは、原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、頂部と底部層との間に中間層を持つことで、5-20秒程度で中間層が真皮内で破断して頂部を真皮内に留置できるように構成されている。

また、原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、中間層が底部層の内部に存在する、ものであってもよい。

[0014] 本発明の一見地に係るマイクロニードルアレイ製造装置は、型に形成されている複数の凹部にマイクロニードルを形成するための原料液を充填して、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを成形するためのマイクロニードルアレイ製造装置であって、各凹部に対して当該凹部の容積以下の所定量ずつ原料液の液滴を吐出可能な少なくとも1つの液滴吐出装置と、液滴吐出装置から各凹部の中に液滴を着弾させられるように、液滴吐出装置と型との相対的な位置を合わせることが可能な位置合せ装置とを備え、少なくとも1つの液滴吐出装置は、マイクロニードルを構成する生体吸収製剤の混合比、濃度を適宜変更した原材料を、吐出可能な複数の液滴吐出装置である。

[0015] 本発明の一見地に係るマイクロニードルアレイ製造方法は、型の凹部に頂部層を形成する工程と、頂部層の上に液滴吐出装置で第1中間層用原料液の複数の液滴を凹部に吐出する工程と、引き続いて第2中間層用原料液を硬化して頂部層よりも破断強度の弱い中間層を形成する工程と、中間層の上に液滴吐出装置で底部層用原料液の複数の液滴を凹部に吐出する工程と、底部層用原料液を硬化して中間層よりも破断強度の強い底部層を形成する工程とを備える。

発明の効果

[0016] 本発明のマイクロニードルパッチによれば、高精度な外観と精度を持つマイクロニードルアレイをインクジェット法で精密、且つ大量に生産するとともに、そのマイクロニードルを皮膚や粘膜に投与した際に短時間で確実に治療が終了するように、皮膚に挿入後に直ちに薬剤含有部である頂部の底部層

側断端で破断し、目的とした表皮あるいは真皮内に薬剤含有部である頂部を留置、初期の目的を確実に達成を可能にし、大量生産性にも優れたものとすることができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]第1実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置の概要を示す模式的な斜視図。

[図2]図1のマイクロニードルアレイ製造装置の制御系統を説明するためのブロック図。

[図3]第1実施形態のマイクロニードルアレイを有する製品の一例を示す斜視図。

[図4]図3の一部を拡大した部分拡大斜視図。

[図5]第1実施形態の型の一例を示す斜視図。

[図6]第1実施形態のマイクロニードルアレイの製造方法の一例を示すフローチャート。

[図7]凹部への液滴の吐出を説明するための模式的な断面図。

[図8]凹部への液滴の着弾を説明するための模式的な拡大断面図。

[図9] (a) 組み立て工程の組み立て前の状態を示す模式的な断面図、(b) 組み立て工程の組み立て中の状態を示す模式的な断面図、(c) 組み立て工程の組み立てが完了した状態を示す模式的な断面図。

[図10]第2実施形態における凹部への液滴の吐出を説明するための模式的な断面図。

[図11]第2実施形態のマイクロニードルアレイを有する製品の一例を示す斜視図。

[図12]図11の一部を拡大した部分拡大斜視図。

[図13]第2実施形態のマイクロニードルアレイを有する製品の他の例を示す斜視図。

[図14]図13の一部を拡大した部分拡大斜視図。

[図15] (a) 変形例2Cに係るマイクロニードルアレイを説明するための模

式的な断面図、（b）変形例2Cに係るマイクロニードルアレイを有する製品の一例を説明するための概念図、（c）変形例2Cに係るマイクロニードルアレイを有する製品の他の例を説明するための概念図。

[図16]第3実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置を説明するための概念図。

[図17]（a）変形例1Cに係るマイクロニードルアレイの製造方法を説明するための模式的な断面図、（b）変形例1Cに係るマイクロニードルアレイを有する製品の一例を説明するための概念図。

[図18]（a）従来のマイクロニードルアレイの製造方法を説明するための模式的な断面図、（b）従来のマイクロニードルアレイの一製造工程を示す模式的な断面図、（c）従来の頂部層が形成された型の模式的な断面図、（d）従来のマイクロニードルアレイの充填工程を説明するための模式的な断面図、（e）従来のマイクロニードルアレイの固定工程を示す模式的な断面図。

[図19]マイクロニードルパッチの頂部層の形成工程を示す模式的断面図。

[図20]マイクロニードルパッチの中間層の形成工程を示す模式的断面図。

[図21]マイクロニードルパッチの中間層の形成工程並びに形成後を示す模式的断面図。

[図22]マイクロニードルパッチの底部層の形成工程を示す模式的断面図。

[図23]マイクロニードルパッチを刺入した状態を示す模式的断面図。

[図24]マイクロニードルパッチを引き抜くときの状態を示す模式的断面図。

[図25]マイクロニードルの溶解を説明するための模式的断面図。

[図26]マイクロニードルの中間層の溶解を説明するための模式的断面図。

[図27]マイクロニードルパッチの頂部層の形成工程を示す模式的断面図。

[図28]マイクロニードルパッチの第1中間層の形成工程を示す模式的断面図。

[図29]マイクロニードルパッチの第2中間層の形成工程を示す模式的断面図。

[図30]マイクロニードルパッチの底部層の形成工程を示す模式的断面図。

[図31]マイクロニードルパッチを刺入した状態を示す模式的断面図。

[図32]マイクロニードルパッチを引き抜くときの状態を示す模式的断面図。

[図33]マイクロニードルの溶解を説明するための模式的断面図。

[図34]マイクロニードルの中間層の溶解を説明するための模式的断面図。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明は、マイクロニードルアレイ製造装置および破断性を最適化し、迅速な投薬を可能としたマイクロニードルアレイの製造方法ならびにマイクロニードルアレイを有する製品に係るものである。

<第1実施形態>

以下、本発明の第1実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法並びに製造されたマイクロニードルアレイを有する製品について図面を用いて説明する。

(1) マイクロニードルアレイ製造装置の概要

図1は、マイクロニードルアレイ製造装置の概要を示す模式的な斜視図である。図1に示されているように、マイクロニードルアレイ製造装置1は、液滴吐出装置10と位置合せ装置20とを備えている。位置合せ装置20は、XYZステージ21とCCDカメラ22とアライメントモニタ23を備えている。液滴吐出装置10には、図1に示されている液滴を吐出するためのノズル11aと、ノズル11aに供給される原料液が入れられているカートリッジ13aが設けられている。なお、図1には示されていないが、液滴吐出装置10は、図10に示されている他のノズル11b及び他のカートリッジ13bも有している。

[0019] また、マイクロニードルアレイ製造装置1を制御系統の観点から見ると、図2に示されているように、マイクロニードルアレイ製造装置1は、制御装置30を備えており、この制御装置30が液滴吐出装置10と位置合せ装置20とを制御する。液滴吐出装置10では、制御装置30により、第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aと第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bと

が制御される。マイクロニードルアレイ製造装置1は、制御装置30が第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aと第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bとを制御することにより、ノズル11a, 11bから吐出される液適量の微量な調整ができるように構成されている。位置合せ装置20では、制御装置30により、XYZステージ21のX軸用ステッピングモータ21aとY軸用ステッピングモータ21bとZ軸用ステッピングモータ21cとθ軸用ステッピングモータ21d、CCDカメラ22及びアライメントモニタ23が制御される。XYZステージ21に載置される型80は、X軸用ステッピングモータ21aによりX軸方向に移動され、Y軸用ステッピングモータ21bによりY軸方向に移動され、Z軸用ステッピングモータ21cによりZ軸方向に移動され、θ軸用ステッピングモータ21dによりXYZステージ21の中心で鉛直方向（Z軸方向）に延びる中心軸の周りで回転移動される。

[0020] (2) マイクロニードルアレイを有する製品

マイクロニードルアレイ製造装置1を使って製造されるマイクロニードルアレイを有する製品について説明する。マイクロニードルアレイ製造装置1によって形成されるのは、図3に示されている複数のマイクロニードル103からなるマイクロニードルアレイ110である。

マイクロニードル103の大きさは、例えば、高さが $10\text{ }\mu\text{m}$ から 1 mm で、底面の最大幅が $10\text{ }\mu\text{m}$ から 1 mm で、アスペクト比が 0.5 から 4 の範囲で設定される。

また、互いに隣接するマイクロニードル103の間隔d1（表面102において最も近接する箇所の距離）は、例えば、 $10\text{ }\mu\text{m}$ から 2 mm の範囲で設定される。マイクロニードルアレイ110を構成するマイクロニードル103の密度でいえば、例えば1平方センチメートル当たりのおよその本数が数本から 10^5 本程度の範囲で設定される。このようなマイクロニードルアレイ110を製造するために、マイクロニードルアレイ製造装置1は、マイクロニードル103の間隔d1以下の移動距離を繰り返すことができるよう

構成されている。また、マイクロニードルアレイ製造装置1の移動距離の誤差は、マイクロニードル103の底面の最大幅よりも小さくなるように設定されている。

[0021] マイクロニードルアレイ110は、板状のベース部材101の表面102に固定される。ベース部材101の外寸は、例えば2mm×17mm×17mm程度の大きさである。表面102にマイクロニードルアレイ110を固定するために、底部層105と同じ組成物の積層膜109がベース部材101の表面102に形成されている。このようにマイクロニードルアレイ110がベース部材101に固定されてマイクロニードルアレイを有する製品100が形成される。マイクロニードル103の先端部を尖らせるときには、先端部の鉛直方向の断面における角度が例えば30度である。このようにマイクロニードル103の先端部が尖っていると、液滴が着弾する凹部81(図8参照)の壁が傾斜することになるので、液滴で充填するには適した形状の凹部81を形成し易くなる。ここで凹部81に液滴が着弾するとは、凹部81の壁面に液滴が当たって付着することである。

この板状のベース部材101は、通気性の良いベース部材であり、例えば多孔質ベース部材である。多孔質ベース部材としては、例えば、酢酸セルロースを主成分とする多孔質ベース部材、多孔質セラミックベース部材、多孔質金属ベース部材、パルプを板状に成形されてなるパルプ成形品又は多孔質樹脂ベース部材を用いることができる。

図4には、図3の一部領域EA1が拡大して示されている。マイクロニードル103は、先端の頂部層104とそれに続く底部層105とからなる2層構造を有している。これら頂部層104と底部層105は、互いに組成物が異なっている。

以下の説明で、原料液の成分というときには、必ずしもその成分が原料液に溶解している必要は無く、例えば原料液が懸濁液であるときにその懸濁液の成分が例えばマイクロカプセル又はリポソームである場合も含まれる。

[0022] (3) 型

図5に示されている型80は、原料液におかされない衛生的な材料で形成されればよいが、気体透過度が大きい材質であることが好ましい。例えばプラスチック、エラストマー、セラミック又は金属で形成できる。型80を形成する材料としては、シリコーンゴムが好ましい。また、型80を形成するプラスチックとしては、例えば、ポリメチルペンテン（TPX（登録商標））又はポリテトラフルオロエチレンが好ましい。また、型80を形成する金属としては、気体を透過しないが鋸び難いので、例えばステンレスが好ましい。型80の凹部81は、型80の表面82に沿った水平断面の形状が例えば円形、多角形又は橢円形である。そして、凹部81の内部空間は、例えば円錐状、角錐状、円柱状又は角柱状の空間である。

型80の表面82には、アライメントマーク83が形成されている。このアライメントマーク83は、マイクロニードルアレイ製造装置1のCCDカメラ22によって読み取られる。アライメントマーク83を基準として液滴吐出装置10から吐出された液滴が凹部81内に着弾するように制御されるので、アライメントマーク83を基準として各凹部81の位置が定まっている。なお、このアライメントマーク83は、衛生的なものであり、例えば表面82の凹凸で形成される。

シリコーンゴムで形成される場合の型80の外寸は、例えば6mm×20mm×20mmであり、凹部81が形成される領域の大きさは、例えば15mm×15mmである。

[0023] (4) 原料液

マイクロニードル103の頂部層104を形成するための頂部層用原料液91（図7参照）は、例えば水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固体の原材料を溶かし込んだ溶液、水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固体の原材料を分散した懸濁液、又はそれらの混合液である。固体の原材料としては、人体に無害な高分子物質であり、例えば、人体に無害な樹脂、人体に無害な多糖類及び人体に無害なタンパク質並びにそれらに由来する人体に無害な化合物が含まれる。人体に導入するための化合

物としては、例えば傷病の治療や診断や予防目的のために用いられる生物活性物質が挙げられる。

頂部層用原料液は、例えば水溶性の多糖類（その誘導体及びそれらの塩を含む）が溶かしこまれた溶媒に、疾病の診断、治療や予防のために投与される生物活性物質が添加されたものである。このような頂部層用原料液の溶媒が蒸発させられることにより、多糖類の基材中に生物活性物質が含まれた頂部層104が形成される。水溶性の多糖類（その誘導体及びそれらの塩を含む）としては、例えばコンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸、デキストラン及びカルボキシメチルセルロースがある。また、このような生物活性物質としては、例えばインスリン及び成長ホルモンがある。

[0024] マイクロニードル103の底部層105を形成するための底部層用原料液は、固体の原材料及び溶媒のうちの少なくとも一つの組成が頂部層用原料液と異なっている。このように頂部層用原料液と底部層用原料液の組成を異ならせることで、マイクロニードル103は、頂部層104と底部層105の組成を異ならせる。本実施形態では、マイクロニードル103を医療に用いる場合の例として、頂部層104に薬効のある生物活性物質を含め、底部層105には生物活性物質を含めない構成について説明している。しかし、例えば、マイクロニードル103を医療に用いる場合に、頂部層104と底部層105の両方に薬効のある生物活性物質を含めてもよく、頂部層104に含ませる生物活性物質の種類や含有量と底部層105の生物活性物質の種類や含有量を異ならせることによって、頂部層104によって発揮される薬効や薬効の持続時間と底部層によって発揮される薬効や薬効の持続時間を異なるように構成することもできる。マイクロニードルアレイを有する製品100を医療に用いる場合には、このようにマイクロニードル103を二層構造にすることによって様々な投薬に対応し易くなる。

頂部層用原料液は、例えば、液滴吐出装置10から液滴として吐出されるが、液滴の量は、例えば0.1ナノリットル／滴から1マイクロリットル／滴の範囲で設定される。例えば、1本のマイクロニードル103を形成する

ための凹部81の容量が20ナノリットルとすると、1個の凹部81を20滴で充填するとすれば、1滴が1ナノリットルになる。このような微小な液滴で充填するためには粘度が低いことが好ましく、例えば、0.1 mPa·secから100 mPa·secの範囲、好ましくは1 mPa·secから10 mPa·secの範囲で設定される。

[0025] (5) マイクロニードルアレイを有する製品の製造方法

図6は、マイクロニードルアレイ製造装置1を用いた上述のマイクロニードルアレイを有する製品100の製造工程を説明するためのフローチャートである。マイクロニードルアレイを有する製品100の製造工程において、図6のステップS1からステップS5までの作業とステップS11からステップS15までの作業とは互いに独立に並行して実施することができる。ただし、2つの作業の流れにおいて、共通化できる作業は共通化されてもよい。また、各ステップにおけるマイクロニードルアレイ製造装置1の動作が制御装置30によって制御されるが、以下の説明では、マイクロニードルアレイ製造装置1の各部の制御装置30による制御についての言及が一部省略されている。なお、第1実施形態では、ノズル11aから液滴を吐出させる第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aのみが用いられ、第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bを用いる製造方法についての説明は第2実施形態において行われる。また、第1実施形態ではθ軸用ステッピングモータ21dが用いられず、θ軸用ステッピングモータ21dを用いる製造方法についての説明は第3実施形態において行われる。

図6のステップS1からステップS5までは、型80を用いる作業である。まず、図5に示されている型80を準備する（ステップS1）。ステップS1の型80の準備工程では、例えば所定数の型80の水洗が行なわれて所定の場所に並べられる。準備された全ての型80は、例えばオートクレーブ（図示せず）を使用して滅菌される（ステップS2）。滅菌された型80は、清浄な環境下で、マイクロニードルアレイ製造装置1のXYZステージ21の上に載置されて位置合せが行なわれる（ステップS3）。

[0026] 滅菌された型80の位置合せは、例えば滅菌されたロボットアームなどによって型80がXYZステージ21上に載置されてから行われる。XYZステージ21上の型80のアライメントマーク83をCCDカメラ22で撮影し、制御装置30がアライメントマーク83を基準として認識することによって位置合せが行なわれる。制御装置30において型80のアライメントマーク83から各凹部81の位置が特定されることにより、一筆書きの要領で順に隣接する凹部81に液滴吐出装置10のノズル11aが対応して動くように、XYZステージ21による、液滴吐出装置10のノズル11aに対する型80の相対的な移動が可能になる。

ステップS4では、図7及び図8に示されているように、ノズル11aに対して型80を移動させ、型80の各凹部81にノズル11aから吐出される液滴を直接着弾させて、各凹部81に頂部層用原料液91を充填する。図8に示されているように各凹部81に着弾する液滴を小分けにすると、空気に触れる量が増えて頂部層用原料液91の乾燥時間を短くすることができる。ノズル11aから吐出される頂部層用原料液91は、型80の表面82には着弾しないように、液滴吐出装置10とXYZステージ21が同期して動作するように制御されている。図8には、一つの凹部81に対してノズル11aから吐出された5滴の頂部層用原料液91の液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91eと、各液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91eのそれぞれの着弾点Lp1, Lp2, Lp3, Lp4, Lp5が示されている。着弾点Lp1, Lp2, Lp3, Lp4, Lp5は、各凹部81の中であって互いに異なる位置である。例えば、一定の速度でノズル11aを型80に対して相対的に移動させながら液滴を順次吐出することで着弾点Lp1, Lp2, Lp3, Lp4, Lp5を異ならせることができる。このようにノズル11aを移動させながら吐出を繰り返して異なる位置に液滴を着弾させると、各型80における充填時間を短縮でき、ひいてはマイクロニードルアレイを有する製品を短い時間で製造することができる。また、各凹部81に着弾が始まってから着弾が終了するまでの間で、型80に対するノズル11

aの相対的な速度を変化させるように設定してもよい。

[0027] 吐出する頂部層用原料液91の液滴数は、5つに限られるものではなく、適宜設定できる。一つの凹部81当たりの液滴数は、例えば、1滴から数十滴の範囲で設定される。また、吐出する頂部層用原料液91の液滴量も適宜設定可能である。例えば、各液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91eの量を一定にすることもできるし、互いに異ならせるように設定することもできる。例えば、各凹部81の端に近いほど液適量を少なくして中心部に近いほど液適量を多くする設定、その逆に各凹部81の端に近いほど液適量を多くして中心部に近いほど液適量を少なくする設定、各凹部81において吐出し始めたときよりも吐出の終わりに近づくに従って液適量を少なくする設定、及びその逆に各凹部81において吐出し始めたときよりも吐出の終わりに近づくに従って液適量を多くする設定がある。

また、ここでは、一つの凹部81に吐出される5滴の頂部層用原料液91の液滴量の総計が当該凹部81の内部空間の体積（凹部81の容積）に等しく設定されている。従って、ステップS4の頂部層用原料液充填工程が終了すると、全ての凹部81に満杯に頂部層用原料液91が充填される。しかし、一つの型80における頂部層用原料液91の充填量を、各凹部81の位置に応じて異ならせるように設定することもできる。例えば、型80の中心部に近い凹部81の頂部層用原料液91の充填量を多くして型80の端部に近づくに従って充填量を少なくする設定及び、その逆に型80の中心部に近い凹部81の充填量を多くして型80の端部に近づくに従って充填量を少なくする設定である。充填量を変えるには、例えば1滴の液適量を変化させてもよく、各凹部81当たりの液滴数を変化させてもよく、あるいは液適量と液滴数の両方を変化させてもよい。

[0028] 各凹部81に対するノズル11aの相対的な移動は、XYZステージ21のXY座標、つまり型80の表面82の面内方向への移動が主であるが、Z軸方向への移動を合わせて行わせててもよい。例えば、型80の各凹部81の大きさが場所によって異なる場合に、着弾の精度を変更するために型80に

ノズル 11a を近づけたり、離したりしてもよい。

頂部層用原料液充填工程（ステップ S 4）が終了すると、型 80 は、例えば滅菌されたロボットアームなどによって XYZ ステージ 21 から風乾部（図示せず）に移動される。風乾部では、例えば、充填を終えた型 80 が順次ベルトコンベア（図示せず）に乗せられて、クリーンなドライエアーの送風下で移動される。そして、ベルトコンベアの終点では、頂部層用原料液 91 が乾燥されて固化された状態で、型 80 が順次取り出されて次の組み合わせ工程に移される。

[0029] 上述のステップ S 1 からステップ S 5 の作業と並行して行なわれるステップ S 11 からステップ S 15 の作業は、多孔質ベース部材 85（図 9 (a) 参照）を用いて行われる作業である。まず、多孔質ベース部材 85 の準備工程では、例えばエアーによって所定数の多孔質ベース部材 85 の表面の清掃が行われて所定の場所に並べられる。準備された全ての多孔質ベース部材 85 は、例えばオートクレーブ（図示せず）を使用して滅菌される（ステップ S 12）。滅菌された多孔質ベース部材 85 は、フィーダ装置（図示せず）により順次ディスペンス部にあるディスペンサ（図示せず）に対して位置合わせが行なわれる（ステップ S 13）。

[0030] ステップ S 14 では、ディスペンサにより底部層用原料液 92 が多孔質ベース部材 85 に分配され、図 9 (a) に示されているように、多孔質ベース部材 85 に底部層用原料液 92 が接触するように多孔質ベース部材 85 の上に置かれる。この底部層用原料液 92 は、例えば、粘度が 1 Pa · sec より大きく 1000 Pa · sec より小さい範囲で設定されており、型 80 が 20 mm × 20 mm であれば底部層用原料液 92 の量が数十 mg に設定される。この底部層用原料液 92 は、後述した方法によって積層膜 109 を構成する材料でもあるので、上述のような比較的高い粘度を有していることが好ましい。このような比較的高い粘度を有する底部層用原料液 92 を多孔質ベース部材 85 に馴染ませるため、この製造方法では、底部層用原料液 92 が充填されてすぐに乾燥・貼り合わせ工程（ステップ S 20）に移行しない。

毛細管現象などによって底部層用原料液92が多孔質ベース部材85の中に浸透する時間につくるための養生工程（ステップS15）が設けられている。養生工程では、例えば、数秒から数十秒の範囲内の適当な時間放置されるだけである。養生工程では、例えば多孔質ベース部材85に底部層用原料液92が接触している状態で振動や高気圧を加えるような浸透促進手段を適用してもよい。

[0031] 次の組み合わせ工程（ステップS20）では、図9（a）に示されているように、吸着ステージ41に型80を吸着して固定する。また、載置ステージ42に多孔質ベース部材85を載置する。そのために、乾燥工程（ステップS5）を経た型80は、例えば滅菌されたロボットアームで吸着ステージ41の上に載置され、養生工程（ステップS15）を経た多孔質ベース部材85は、例えば滅菌されたロボットアームで載置ステージ42の上に載置される。

[0032] 次に、図9（b）に示されているように、吸着ステージ41が持ち上げて反転させられ、載置ステージ42に置かれている多孔質ベース部材85の上に、吸着ステージ41に固定されている型80が重ねられる。図9（b）に示されているように、多孔質ベース部材85の上に型80が重ねられている状態で、吸着ステージ41を載置ステージ42の方に押し付けて所定の圧力を印加する。この所定の圧力によって、多孔質ベース部材85と型80の間に挟まれた底部層用原料液92が広がる。ただし、底部層用原料液92が広がり過ぎて多孔質ベース部材85から食み出さないように、印加される圧力が所定の圧力に調整されている。このような結果を得るために、例えば、予備実験を行って所定の圧力の適切な値が調べられる。吸着ステージ41によって型80に圧力を加えるときには、吸着ステージ41に対する型80の固定がなされたままでもよく、また固定が解除されていてもよい。次に、図9（c）に示されているように、型80に対する吸着ステージ41の固定が解除された状態で、吸着ステージ41が型80から外される。なお、頂部層用原料液91は、乾燥することで体積が減少し、型80の表面82と頂部層用

原料液91が固化してできた物質の表面との間に段差ができている。この段差でできた各凹部81内の空間に底部層用原料液92が浸入することで、マイクロニードル103の底部層105が形成できる。

図9(c)の状態にある型80と多孔質ベース部材85とが載置ステージ42からストック部(図示せず)に移動される。ストック部では、型80の上から荷重を掛けた状態で、型80と多孔質ベース部材85との間の底部層用原料液92の乾燥が行われる。型80の上から荷重を掛ける方法は、例えば、型80の上に重りを載せる方法、又は空気圧やバネによる圧力によって荷重をかける荷重ストック専用機に型80と多孔質ベース部材85の組立体をセットする方法である。

[0033] (6) 変形例

(6-1) 変形例1A

上記第1実施形態では、頂部層104が生物活性物質を含み薬効があるが底部層105が生物活性物質を含まず薬効がない2層構造のマイクロニードル103について説明している。例えば、頂部層104に含まれる薬剤の量の製造誤差を極めて小さくしたい場合には、凹部に充填される原料液の量を極めて精度良く制御することが必要になる。そのような場合において、従来のようにスキージを使って凹部に原料液を充填するのに比べて、上述の第1実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置1やマイクロニードルアレイの製造方法は、液量が調節された所定数の液滴で凹部に原料液を充填する方が原料液の量を精度良く制御することができるので、薬剤の量を極めて精度よく調整することができる。

しかし、第1実施形態で説明したマイクロニードルアレイ製造装置1やマイクロニードルアレイの製造方法により製造できるマイクロニードルアレイは、上述の2層構造のマイクロニードル103からなるマイクロニードルアレイ110にかぎられるものではない。例えば、頂部層104が生物活性物質を含まずに薬効がなく底部層105が生物活性物質を含み薬効がある2層構造のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを製造することも

できる。また、上記（4）原料液のところで説明したように、各マイクロニードルの頂部層と底部層の両方に薬効のある生物活性物質を含めてもよい。さらに、2層よりも多い3層以上の層からなる多層構造を有するマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを製造することもできる。このように、第1実施形態で説明したマイクロニードルアレイ製造装置1やマイクロニードルアレイの製造方法は、複数の層の組成物が互いに異なる複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを有する製品の製造に適している。

また、マイクロニードルアレイが用いられる分野が医療以外の分野である場合には、例えば美容と健康に関する分野である場合には、頂部層104と底部層105の両方が生物活性物質を含まず薬効がない2層構造のマイクロニードル103であってもよい。

また、頂部層104及び底部層105の少なくとも一方は、第1実施形態で例示した多糖類を用いずに、生物活性物質のみで形成することもできる。

上述の頂部層用原料液は、例えば上述の水溶性の多糖類、水溶性のタンパク質、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー及びポリアクリル酸ナトリウムのうちの少なくとも一つ又はそれらのうちの幾つかの組み合せを溶かした溶液であってもよい。水溶性のタンパク質としては、例えば血清アルブミンがある。また、頂部層用原料液には、他の物質が含まれてもよく、例えば、単糖類や小糖類が含まれてもよい。単糖類としては、例えばブドウ糖があり、小糖類としては二糖類が挙げられ、二糖類としては例えばシヨ糖がある。

[0034] (6-2) 変形例1B

上記第1実施形態では、アライメントマーク83をCCDカメラ22で撮影して、アライメントマーク83を基準にXYZステージ21を移動させることによって位置合せが行なわれるが、位置を合わせる方法はこのような方法に限られるものではなく、例えば、治具に型80の側面を突き当てることで基準位置を設定して位置合せを行ってもよい。

[0035] (6-3) 変形例 1 C

上記第1実施形態では、ベース部材101が平坦な板状の形状を持つ場合を例に挙げて説明したが、ベース部材101は、薄いシート状であってもよく、また表面が曲面の立体的な形状を持つものであってもよい。図17(a)に示されているように、型80Aの表面82Aが凹面鏡のように湾曲した形状にして、この表面82の曲面に沿ってノズル11aを動かして各凹部81に頂部層用原料液91を充填することができる。このようにして形成すると、図17(b)に示されているように、固定部109fの表面102fの曲面形状に関わらず常に複数のマイクロニードル103fを互いに平行に形成することができる。それにより、マイクロニードルアレイ110Eのいずれの箇所のマイクロニードル103fも刺さり易くなる。例えば、シートの上にマイクロニードルアレイを形成してシートを立体的に変形させると、マイクロニードルは曲面に対して略垂直になり、互いに平行にならないので一部のマイクロニードルが刺さり難くなったり、壊れ易くなったりする。

また、固定部109fは、底部層用原料液92を用いて第1実施形態と同様の方法で形成することができる。頂部層用原料液91の液滴数によって、一本のマイクロニードル103f当たりに含める組成物の量を、予め設定されている設定量に精度良く調整することができる。

なお、固定部109fの表面形状は、立体的な形状であれば、他の形状であってもよい。また、複数のマイクロニードル103fは、固定部109fの表面102f上に立体的に配置され、互いに平行に形成されれば、上述の作用効果を奏する。

[0036] <第2実施形態>

(7) マイクロニードルアレイの製造方法の概要

上記第1実施形態では、液滴吐出装置10において、一つのノズル11aを使う場合について説明したが、第2実施形態として、図10に示されているように、2つのノズル11a, 11bを使う場合を説明する。図10に示されている2つのカートリッジ13a, 13bには、組成の異なる頂部層用

原料液91, 93が入っている。

図10に示されている液滴吐出装置10は、互いに隣接する凹部81にノズル11aとノズル11bで交互に頂部層用原料液91の液滴と頂部層用原料液93の液滴を吐出している。また、各凹部81当たりにノズル11a, 11bが吐出する総液適量がそれぞれ異なっている。

図11には、上述の製造方法により形成されたマイクロニードルアレイ110Aを有する製品100Aが示されている。図12には、図11の一部領域EA2が拡大して示されている。第2実施形態に係る第1マイクロニードル103aと第2マイクロニードル103bも、第1実施形態に係るマイクロニードル103と同様に、先端の頂部層104a, 104bとそれに続く底部層105a, 105bとからなる2層構造を有している。ここでは、底部層105a, 105bが頂部層104a, 104bの次の第2層になっている。第1マイクロニードル103aの頂部層104aと底部層105aは互いに異なっており、第2マイクロニードル103bの頂部層104bと底部層105bは互いに異なっている。底部層105a, 105bは、第1実施形態と同様の方法で形成されて互いに同じ成分で形成されているが、頂部層104a, 104bの層厚みが異なることから底部層105a, 105bの層厚みが自ずと互いに異なるものになる。

[0037] ここでは、第1マイクロニードル103aの頂部層104aの組成物（第1組成物）に対して第1マイクロニードル103aの底部層105a（第3組成物）の種類が異なるとともに第2マイクロニードル103bの頂部層104bの組成物（第2組成物）に対して第2マイクロニードル103bの底部層105bの組成物（第4組成物）の種類が異なっている。そして、第1マイクロニードル103aの頂部層104aの組成物（第1組成物）に対して第2マイクロニードル103bの頂部層104bの組成物（第2組成物）の種類及び量が異なっている。さらに、第1マイクロニードル103aの底部層105aの組成物（第3組成物）と第2マイクロニードル103bの底部層105b（第4組成物）の量が異なる場合が示されている。

[0038] 図11及び図12において、第1マイクロニードル103aが形成されている列が第1領域Ar1であり、第2マイクロニードル103bが形成されている列が第2領域Ar2である。第2領域Ar2は、第1領域Ar1を囲むようにその両側に配置されている。この場合は同時に、第1領域Ar1も、第2領域Ar2を囲むようにその両側に配置されている構成になっている。つまり、複数の第1領域Ar1と複数の第2領域Ar2は、互いに交互に並べて配置されている構成である。

従来のスキージを用いたマイクロニードルアレイの製造方法では、このように互いに隣接する列ごとに交互にマイクロニードルの構造を異ならせ、しかも各マイクロニードルの層厚みを精度良く調整することが難しかったが、第2実施形態のマイクロニードルアレイ110Aの製造方法ではそれが可能になっている。

上述のように第2実施形態によるマイクロニードルアレイ110Aの製造方法では、図6に示されている頂部層用原料液充填工程（ステップS4）が上述のように変更されるだけで、他の工程は第1実施形態と同様に行われる。

[0039] (8) 変形例

(8-1) 変形例2A

上記第2実施形態では、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なっている。そして、第1組成物に対して第2組成物の種類及び量が異なっている。第2実施形態では、さらに、第3組成物と第4組成物の量が異なる場合を例に挙げて示したが、次のような組み合わせも可能である。

つまり、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、且つ第1組成物に対して第2組成物の種類又は量が異なり、且つ第3組成物と第4組成物の両方が異なるように構成することができる。

例えば、カートリッジ13aとカートリッジ13bの中身に同じ組成物の

頂部層用原料液91を入れることによって、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、第1組成物と第2組成物の量のみが異なり、第3組成物と第4組成物の量のみが異なるように構成することができる。

[0040] (8-2) 変形例2B

上記第2実施形態では、図11及び図12に示されているように、一直線に配置されている第1マイクロニードル103aの列と、一直線に配置されている第2マイクロニードル103bについて説明した。しかし、異なる構造のマイクロニードルの配置は、図11及び図12に示されている配置に限られない。例えば、第1マイクロニードル103aをm1列(m1は自然数)並べ、次に第2マイクロニードル103bをn1列(n1は自然数)並べ、次に第1マイクロニードル103aをm2列(m2は自然数)並べ、次に第2マイクロニードル103bをn2列(n2は自然数)並べるというよう任意の列数で交互に第1マイクロニードル103aと第2マイクロニードル103bとを並べてもよい。それぞれの列数を調節することによって、一つのマイクロニードルアレイに含まれる第1マイクロニードル103aの頂部層104aの総体積と第2マイクロニードル103bの頂部層104bの総体積との割合を調節することで、例えば2種類の薬剤の投薬量を調節することができる。

[0041] また、例えば、図13及び図14に示されているように、円形状の第1領域A_{r3}及びリング状の第1領域A_{r5}に第1マイクロニードル103aの列を配置し、第1領域A_{r3}の第1マイクロニードル103aの列を囲むように第2マイクロニードル103bの列がある第2領域A_{r4}を配置することもできる。また、この場合には、第2領域A_{r4}の周囲を囲むように第1領域A_{r5}が配置されている。このように円内にマイクロニードルアレイ10Bが配置される場合は、同心円状に異なる種類のマイクロニードル103a, 103bを配置すると、例えば投薬に用いる場合にはいずれかの種類のマイクロニードルが接触しなくなるという状況を避け易くなる。

ここでは、2つの第1領域Ar3, Ar5のマイクロニードル103aが同じ場合について説明したが、2つの第1領域Ar3, Ar5のマイクロニードルの種類（含有する組成物の種類と量）を異ならせて、Ar5で示されている領域を第3領域とすることもできる。例えば、医療の分野で用いる場合に、第1領域Ar3のマイクロニードルで薬剤 α を20wt%投薬し、第2領域Ar4で薬剤 β を35wt%投薬し、第3領域で薬剤 γ を45wt%投薬するように構成することができる。

[0042] (8-3) 変形例2C

上記第1実施形態及び第2実施形態では、マイクロニードル103, 103a, 103bが、頂部層104, 104a, 104bに続いて底部層105, 105a, 105bが形成される2層構造を持つ場合について説明している。しかし、マイクロニードルが3層以上の構造を持っててもよい。例えば、図15(a)に示されているマイクロニードル103c, 103d, 103eのように、頂部層104c, 104d, 104eと底部層105c, 105d, 105eの間に、一つの中間層106c, 106d, 106eを形成することもできる。ここでは、中間層106c, 106d, 106eであるが、中間層を複数層にすることもできる。

マイクロニードル103c, 103d, 103eが持つような3層構造を形成する場合には、例えば、図6に示されている乾燥工程（ステップS5）と組み合わせ工程（ステップS20）の間に、中間層用原料液充填工程と、その中間層を乾燥させる他の乾燥工程が追加される。中間層用原料液充填工程では、液滴吐出装置10を用いて頂部層用原料液充填工程と同じようにして中間層用原料液を充填することができる。なお、図15(a)のように、3種類のマイクロニードル103c, 103d, 103eを持つマイクロニードルアレイの製造は、液滴吐出装置10を用いて、2種類のマイクロニードル103c, 103dのための充填を終えた後にカートリッジ13a又はカートリッジ13bを交換してもう1種類のマイクロニードル103eのための充填を行うようにしてもよいが、ノズル11a, 11b以外の第3のノ

ズルと、カートリッジ13a, 13b以外の第3のカートリッジをさらに備える他の液滴吐出装置（図示せず）を用いるとカートリッジの交換の手間が省けて製造時間を短縮することができる。

[0043] また、中間層用原料液は、頂部層用原料液と同様に、例えば水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固形の原材料を溶かし込んだ溶液、水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固形の原材料を分散した懸濁液、又はそれらの混合液である。

上述のマイクロニードル103cを図15（b）に示されている第1領域Ar6に配置し、マイクロニードル103dを第2領域Ar7に配置し、マイクロニードル103eを第3領域Ar8に配置して、マイクロニードルアレイ110Cを構成することもできる。あるいは、マイクロニードル103cを図15（c）に示されている第1領域Ar9に配置し、マイクロニードル103dを第2領域Ar10に配置し、マイクロニードル103eを第3領域Ar11に配置して、マイクロニードルアレイ110Dを構成することもできる。

このような場合に、第1領域Ar6, Ar9に配置される第1マイクロニードル103cと、第2領域Ar7, Ar10に配置される第2マイクロニードル103dとに着目すると、第1マイクロニードル103cの頂部層104cの組成物（第1組成物）に対して第1マイクロニードル103cの中間層106c（第3組成物）の種類が異なるとともに第2マイクロニードル103dの頂部層104dの組成物（第2組成物）に対して第2マイクロニードル103dの中間層106dの組成物（第4組成物）の種類を異ならせることができる。そして、第1マイクロニードル103cの頂部層104cの組成物（第1組成物）に対して第2マイクロニードル103dの頂部層104dの組成物（第2組成物）の種類及び量のうちの少なくとも一方を異ならせることができる。さらに、第1マイクロニードル103cの中間層106cの組成物（第3組成物）と第2マイクロニードル103dの中間層106d（第4組成物）の種類及び量のうちの少なくとも一方を異ならせること

ができる。なお、ここでは、中間層 106c, 106d が第2層に相当する。

[0044] そして、医療の分野で用いる場合に、第1マイクロニードル 103c で、第1成分 P1 を含む頂部層 104c と第2成分 P2 を含む中間層 106c で第1薬剤 α 1 を構成し、第2マイクロニードル 103d で、第3成分 Q1 を含む頂部層 104d と第4成分 Q2 を含む中間層 106d で第2薬剤 β 1 を構成し、第3マイクロニードル 103e で、第5成分 R1 を含む頂部層 104e と第6成分 R2 を含む中間層 106e で第3薬剤 γ 1 からなる薬を構成することができる。この薬において、例えば、第1マイクロニードル 103c と第2マイクロニードル 103d と第3マイクロニードル 103e のそれぞれの1本の重量と各領域に配置される密度と同じにしておいて、第1領域 Ar6, Ar9 の面積と第2領域 Ar7, Ar10 の面積と第3領域 Ar8, Ar11 の面積との比によって投薬量を調整することができる。例えば、第1領域 Ar6, Ar9 の面積と第2領域 Ar7, Ar10 の面積と第3領域 Ar8, Ar11 の面積の比を 4 : 7 : 9 にすると、薬剤 α 1 を 20wt%、薬剤 β 1 を 35wt%、そして薬剤 γ 1 を 45wt% 含む薬を調合することができる。

[0045] (8-4) 変形例 2D

図 13 には、第1領域 Ar3 が第2領域 Ar4 の中に同心円状に含まれる場合が示されているが、第1領域 Ar3 が第2領域 Ar4 に含まれる形態はこれだけには限られない。例えば、マイクロニードルアレイにおいて、複数の第1領域が第2領域の海の中に島のように点在する海島構造を呈するように構成することもできる。

[0046] <第3実施形態>

(9) マイクロニードルアレイ製造装置と製造方法の概要

上記第1実施形態及び第2実施形態では、同じマイクロニードルのための充填を行うために 1 つのノズル 11a, 11b を使う場合について説明したが、同じマイクロニードルのための充填を複数の凹部 81 に対して一緒に行

うために、ノズルをアレイ状に配置してもよい。

図16に示されている第3実施形態に係る液滴吐出装置10Aは、アレイ状に配置されたノズル11c, 11dを備えている。13個のノズル11cには、13個の第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aが取り付けられ、13個のノズル11dには、13個の第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bが取り付けられている。

一方、一つのXYZステージ21上に載せられて連続してX軸方向に移動する型80A, 80B, 80Cは、それぞれX軸方向に10個、Y軸方向に10個の凹部81がマトリクス状に並んでいる。

[0047] X軸に平行に並ぶ一列の複数の凹部81に着目すると、例えば、図16のノズル11caとノズル11daで一列の凹部81に対して液滴を吐出することができる。このように一列だけに着目したときの構成は、図10で説明した第2実施形態の液滴吐出装置10と同じになる。従って、各列の凹部81に対しては、第2実施形態のように充填すれば、図6に示されている頂部層用原料液充填工程（ステップS4）を実施することができる。

このとき、型80に対応する凹部81の存在しないノズル、例えばノズル11cb, 11dbは、対応する第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aの動作が停止されるとともに、対応する第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bの動作が停止されて、液滴の吐出をしないように制御される。

型80A, 80B, 80Cが連続して移動されるので、一つのノズルアレイのノズル11caが型80Aに対して吐出しているときに、他のノズル11ccが次の型80Bに対して吐出している状態が生じる。液滴吐出装置10Aが、このように連続する複数の型80A, 80Bに対して同時に吐出することにより、液滴吐出装置10Aによる充填時間を短縮することができる。

[0048] また、他のロットの製造において、凹部81の配置間隔が異なる型に対して液滴を吐出させる場合、液滴吐出装置10Aのノズル11c, 11dが並ぶ方向Dr2とノズル11c, 11dの相対的な移動方向Dr1とのなす角

θ を、図2に示されている θ 軸用ステッピングモータ21dで調節する。それによって複数のノズル11c, 11dのそれぞれのY座標と複数の凹部81のY座標とを一致させることができる。

なお、図16に示されているマイクロニードルアレイ製造装置1Aの図示されていない部分の構成は、第1実施形態のマイクロニードルアレイ製造装置1と同じように構成することができる。

[0049] (10) 変形例

(10-1) 変形例3A

上記第3実施形態では、ノズル11c, 11dが2列に並べて配置されている場合について説明したが、液滴吐出装置10Aを3列以上のノズルを持つように構成することもできる。また、液滴吐出装置10Aをノズル11cのみ1列に並べて配置されているものに変更することもできる。

[0050] (10-2) 変形例3B

上記第3実施形態では、複数の凹部81が正方形状に配置されていたが、複数の凹部81が円形状に配置されている場合には、型を θ 方向に回転せながら吐出するように構成することもできる。

[0051] (11) 特徴

(11-1)

以上説明したように、マイクロニードルアレイ製造装置1, 1Aは、型80, 80A, 80B, 80Cに形成されている複数の凹部81に、マイクロニードル103, 103a~103fを成形するための原料液を充填してマイクロニードル103, 103a~103fからなるマイクロニードルアレイ110, 110A~110Eを成形するための装置であり、液滴吐出装置10, 10Aと位置合せ装置20とを備えている。位置合せ装置20のXYZステージ21によって、位置合せ装置20は、例えば図8に示されているように、液滴吐出装置10, 10Aから各凹部81の中に液滴を着弾させられるように、液滴吐出装置10, 10Aのノズル11a, 11b, 11c, 11dと型80との相対的な位置を合わせる。そして、液滴吐出装置10,

10Aは、各凹部81に対して当該凹部81の容積以下の所定量ずつ、例えば図8に示されているように頂部層用原料液91の液滴91a～91eを吐出して充填する。

[0052] これをマイクロニードルアレイの製造方法の観点から見ると、図6に示されている頂部層用原料液充填工程（ステップS4）は、型80, 80A～80Cの複数の凹部81（第1凹部の例）の中に凹部81の容積以下の量の頂部層用原料液91（第1原料液の例）の液滴91a～91eを着弾させて複数の凹部81に頂部層用原料液91を充填する第1充填工程である。また、図6の乾燥工程（ステップS5）は、複数の凹部81の頂部層用原料液91を乾燥させて複数のマイクロニードル103, 103a～103fからなるマイクロニードルアレイ110, 110A～110Eを形成する乾燥工程である。

このように、1つの凹部81当たりに吐出される液滴91a～91eの総量を調節することで、1つの凹部81当たりの頂部層用原料液91の量が精度良く調整される。この頂部層用原料液91の中の組成物の濃度がほぼ一定していることから、頂部層用原料液91を原料にして固化されてできる頂部層104, 104a～104eに含まれる組成物の量が精度良く調整される。その結果、マイクロニードルアレイ110, 110A～110Eの組成物の分布が精度良く調整される。

[0053] (11-2)

上述のように、液滴吐出装置10, 10Aは、図8に示されているように、複数の液滴91a～91eで各凹部81の容積以下になるように吐出可能に構成されている。1滴で凹部81に頂部層用原料液91を充填しようとすると、図8に示されているような円錐形の凹部81の場合には、底部に気泡ができ易くなったり、着弾したときの反動で凹部81の外に頂部層用原料液91がこぼれ易くなったりする。それに対して、複数の液滴で充填する場合には、底部に気泡ができにくくなり、また凹部81の外部にこぼれ難くなるので、充填量を精度良く調整し易くなる。

[0054] (11-3)

上述の図8に示されている場合には、5滴の液滴91a～91eで一つの凹部81を満杯にする場合について説明したが、液滴吐出装置10, 10Aは、1回に吐出する1つの液滴の液量が各凹部81の容積の3分の1以下になるように調節可能に構成されている。そして、液滴吐出装置10, 10Aと位置合せ装置20は、3滴以上の液滴が凹部81内の異なる位置に着弾するように位置合せを行なうことができるよう構成されている。例えば、図8に示されている場合には、着弾位置は、それぞれ異なる着弾点Lp1～Lp5である。このように液滴91a～91eが着弾する位置がことなることで、頂部層用原料液91の粘度が高い場合であっても、凹部81内に気泡が発生するのを抑えられ、外部にこぼれたりするのを防止することができる。

[0055] (11-4)

上記第2実施形態及び第3実施形態で説明したように、カートリッジ13a, 13bに頂部層用原料液91(第1液の例)と頂部層用原料液93(第2液の例)を入れることで、液滴吐出装置10, 10Aは、原料液として、互いに成分が異なる頂部層用原料液91, 93をノズル11aとノズル11b又はノズル11cとノズル11dを使って別々に吐出することができる。その結果、様々なマイクロニードル103, 103a～103fを組み合わせて、例えば図4、図11乃至図15、及び図17に示されているような様々な形態のマイクロニードルアレイ110, 110A～110Eを容易に形成することができるようになる。

[0056] (11-5)

図10乃至図14を用いて説明したように、液滴吐出装置10, 10Aと位置合せ装置20は、型80の第1領域Ar1, AR3, Ar5, Ar6, Ar9にある凹部81の中に原料液を第1の量だけ充填し、型80の第2領域Ar2, AR4, Ar7, Ar6, Ar10にある凹部81の中に原料液を第2の量だけ充填することができるように構成されている。その結果、第1領域Ar1, AR3, Ar5, Ar6, Ar9の組成物の量と、第2領域

A_r2, A_R4, A_r7, A_r6, A_r10の組成物の量を精度良く調節することができるようになる。

[0057] (11-6)

図10を用いて説明した頂部層用原料液93が着弾する凹部81を第2凹部とみなすことができる。そのようにみなした場合には、この頂部層用原料液93を充填するための図6の頂部層用原料液充填工程（ステップS4）は、型80の凹部81の中に凹部81の容積以下の量の頂部層用原料液93（第2原料液の例）の液滴を着弾させて凹部81に頂部層用原料液93を充填する第2充填工程である。また、図6の乾燥工程（ステップS5）は、複数の凹部81の頂部層用原料液93を乾燥させて複数のマイクロニードル103a～103fからなるマイクロニードルアレイ110A～110Eを形成する乾燥工程とみなすことができる。

この場合には、頂部層用原料液91（第1原料液の例）から製造されるマイクロニードルの配置領域と、頂部層用原料液93（第2原料液の例）から製造されるマイクロニードルの配置領域とを様々な組み合わせて、種々のマイクロニードルアレイを製造することが可能になる。

[0058] また、図15を用いて説明した変形例2Cのように、頂部層用原料液91, 93（第1原料液の例）が乾燥された固体で一部埋められた凹部81を第2凹部とみなすことができる。つまり、変形例2Cの中間層用原料液充填工程は、頂部層用原料液91, 93が乾燥された型80の凹部（第2凹部の例）の中に凹部81の容積以下の量（この場合には、頂部層用原料液91, 93が乾燥してできた固体の体積を差し引いた容積）の中間層用原料液の液滴を着弾させて凹部81に中間層用原料液を充填する第2充填工程である。また、中間層用原料液の乾燥工程は、複数の凹部81の中間層用原料液を乾燥させて複数のマイクロニードル103a～103fからなるマイクロニードルアレイ110A～110Eを形成する乾燥工程とみなすことができる。

この場合には、頂部層用原料液91, 93（第1原料液の例）から製造される頂部層104c, 104d, 104eと、中間層用原料液（第2原料液

の例) から製造される中間層 106c, 106d, 106e とを様々に組み合わせて、種々のマイクロニードルアレイ 110C, 110D を製造するこ^トが可能になる。

[0059] (11-7)

図 6 の組み合わせ工程 (ステップ S 20) と乾燥・貼り合せ (ステップ S 21) は、底部層用原料液 92 (第 3 原料液の例) で表面の少なくとも一部が覆われている多孔質ベース部材 85 を、型 80 の凹部 81 が形成されている面の上に重ね合わせて、底部層用原料液 92 を乾燥させることによって多孔質ベース部材 85 の上に頂部層用原料液 91, 93 が乾燥して成形された部分を含むマイクロニードル 103a ~ 103f を固着させる固着工程である。

多孔質ベース部材 85 の表面の少なくとも一部を底部層用原料液 92 で覆うことで、多孔質ベース部材 85 の孔の中に底部層用原料液 92 が浸透し易くなり、多孔質ベース部材 85 にしっかりと固定されたマイクロニードルを有する製品 100, 100A を形成し易くなる。固着工程の前に、養生工程 (ステップ S 15) を設けることで、その効果が向上する。

[0060] (11-8)

例えば、図 11 乃至図 15 を用いて説明したように、第 1 マイクロニードル 103a, 103c は、少なくとも一つの第 1 領域 Ar1, Ar3, Ar5, Ar6, Ar9 に形成され、先端にある頂部層 104a, 104c に第 1 組成物を含み、次の底部層 105a (第 1 マイクロニードルの第 2 層の例) 又は中間層 106c (第 1 マイクロニードルの第 2 層の例) に第 3 組成物を含んでいる。また、第 2 マイクロニードル 103b, 103d は、第 1 領域 Ar1, Ar3, Ar5, Ar6, Ar9 に隣接する少なくとも一つの第 2 領域 Ar2, Ar4, Ar7, Ar10 に形成され、先端にある頂部層 104b, 104d に第 2 組成物を含み、次の底部層 105b (第 2 マイクロニードルの第 2 層の例) 又は中間層 106d (第 2 マイクロニードルの第 2 層の例) に第 4 組成物を含んでいる。そして、上述のマイクロニードルアレ

イ製造装置又はマイクロニードルアレイの製造方法を用いることにより、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、且つ第1組成物に対して第2組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なり、且つ第3組成物と第4組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なるように構成することができるようになっている。

その結果、例えば医療分野でマイクロニードルアレイを有する製品100, 100A, 100C, 100Dを使用すると、様々な薬剤の調合に対応できるようになり、様々な投薬の場面で使用できるようになる。

[0061] (11-9)

また、上述のマイクロニードルアレイ製造装置又はマイクロニードルアレイの製造方法を用いることにより、少なくとも一つの第2領域Ar2, Ar4, Ar7は、少なくとも一つの前記第1領域Ar1, Ar3, Ar6の周囲を囲むように配置されているように構成することができる。その結果、マイクロニードルアレイを有する製品100, 100A, 100Cは、例えば皮膚にマイクロニードル全体が接触しなかったときに、一方の領域のマイクロニードルだけが使われるという不具合を防止することができる。

[0062] (11-10)

上述の図17(a)及び図17(b)を用いて変形例1Cとして説明したように、マイクロニードルアレイを有する製品100Eは、固定部109fと複数のマイクロニードル103fとを備えている。固定部109fの表面102fは、凹面鏡のように湾曲した立体的な形状である。そのため、複数のマイクロニードル103fも固定部109fの表面102f上に凹面鏡のように湾曲した立体形状に沿って立体的に配置されている。しかも、複数のマイクロニードル103fは、互いに平行に形成されているので、押し付ける方向に全てのマイクロニードル103fが延びて刺さり易くなる。また、例えば耳のように複雑な立体形状をした比較的小さな箇所にも取り付け易くなる。

[0063] <第4実施形態>

(12) 破断性の優れたマイクロニードルパッチの作成のための中間層の作製法

マイクロニードルでは薬剤を含む頂部と薬剤を含まない底部層とに大きく分かれているが、本発明ではその作製に当たり、はじめに頂部を作製し、乾燥工程が終了した後、直ちに底部層を作製する原材料を噴霧するのではなく、他の2層作成用の原材料より明確に強度が異なり、破断性の高い、原材料を用いて薄層(中間層)を作成する事でマイクロニードルの破損する部分をこの脆弱な境界部に限定させることができるとするマイクロニードル作成法を考案した。つまり薬剤含有部である頂部の底部層端側の所に、この中間層を作成する事で薬剤を含有した頂部の基底側断端で破断し、目的の真皮内に留置して当該薬剤の全量投与が可能となる。この際、この中間部を作製するための原材料の乾燥後の強度は他の2部分(頂部と底部層)と比較して、明らかに異なるように設定する。ただし、薬剤を含む頂部が2層以上の場合は破断して皮膚の表皮・真皮の中に留置する部分と底部層の間に当該中間部を設定する。同様にさらに多層の薬剤を含有する頂部の層をもつマイクロニードルでも破断して皮膚の中に留置する部分と底部層の間に中間部を形成する。ただし、マイクロニードル含有する薬剤の性質や投与目的でこの中間層の位置は前項の位置に限らない。

[0064] (13) 二層性の中間層の作製

前項で作製する中間層は1層から成り、強度が多部位と明らかに異なっていて確実な破断を惹起する目的で限局されたもので有った。それに対して薬剤を含有した頂部を作製し、乾燥硬化した後に作製する中間層(第1中間層)を作製、乾燥硬化の後に同様な操作を繰り返して別途、中間層(第2中間層)形成して作製、乾燥硬化させる。それぞれの中間層の厚さの比率は1:1で良いが後述の厚さにとどまる場合にそれぞれの比率はどのように設定しても良い。

[0065] (14) 中間層の厚さ

前項の中間層の厚さは1層から成る場合は5-50 μm、好ましくは10-30 μm、

さらに好ましくは15-20 μm であるマイクロニードルの中間層で良い。第2中間層を有する場合は概略その2倍の厚さとして良い。つまり、2層の中間層を有する場合、全体で10-100 μm 、好ましくは20-60 μm 、さらに好ましくは30-40 μm であるマイクロニードルの中間層で良い。生物活性材料(薬剤)を含む層を作製し、乾燥させた後に、当該中間層を前記原材料を表面が平面となるように調整して形成後に乾燥し、引き続いて基底層を作製する。本工程でマイクロニードルをその部位で確実に破損し、短時間にかつ確実に留置可能な性能を内蔵するとともに真皮内に第1中間層を作製する原材料の溶解速度が頂部より遅い原材料を選択する事で、頂部より放出された薬剤の穿通孔からの逆流を防止する機能を有したマイクロニードルを作成する事ができる。

[0066] (15) マイクロニードルの強度設定

本発明によるマイクロニードルの各部分の強度について1種類の薬剤を含有し、薬剤を含まない底部層を持つマイクロニードルを例にそのそれぞれの層の強度設定について説明する。本発明で作製したマイクロニードルの強度が高い順番は底部層、引き続いて薬剤を含んだ頂部、そして最も強度が低い層を中間層とする。ただし、薬剤含有部である頂部が2層以上の場合には破断して皮膚の中に留置する部分と底部層の間に中間部を設定し、その強度は同様に底部層、引き続いて薬剤を含んだ頂部、そして最も強度が低い層を中間層とする。この目的を達成するためには、それぞれの層を構成する高分子化合物の重量平均分子量は頂部を最も高くし、引き続いて底部層、中間部はさらに低く設定可能である。ただし、重量分子量は各層とも前記強度条件を満たせば同等であっても、逆であっても良い。さらに中間層の硬度、平均重量分子量が最も高くて良い。2層から成る中間層を作製する場合には、第1中間層は硬度が高く、吸収性が低い高分子材料を濃度を高くして原材料に選択して形成、第2中間層は強度が第1中間層、底部層の両者よりも明らかに低く、吸収性が高く、且つ高分子材料を濃度を低く設定した原材料に選択して形成する。ただし、それぞれの中間層の強度等の設定は使用する薬剤などの違いにより、この順番に限定されないし、一方のみを形成しても良い。また、この

工程をさらに効率よく実現するために、さらに多層性の中間層を形成しても良いし、それらのいずれかに薬剤を含有しても良いし、しなくともかまわない。また、薬剤含有部である頂部作製直後に本中間層を作製せずに底部層作成用原材料を一部吐出し、硬化させた後に中間層を作製、引き続き残りの底部層原材料を吐出して底部層全体の形成を終了しても良い。このようにして作製したマイクロニードルの中間層は頂部と低層部の接合面に存在するのでは無く、底部層内に形成されることとなる。この際、添加する薬剤の種類は問わない。この場合、本発明のマイクロニードルマイクロニードルアレイ製造装置により作成されるマイクロニードルを構成するために最適化された生体吸収製剤の混合比、濃度を適宜変更した原材料を吐出可能な前記液滴吐出装置を複数有することが必須である。

[0067] (16) 接触面を持つ基板と一体化した基底層の作製

インクジェット法でマイクロニードルアレイを作製する場合、底部層の一部あるいは全部を作製する際に基板に付着する接着面・平面と一体化して作成する事で、打ち込みによるマイクロニードルの倒壊が防止されるとともに底部層から薬剤を含有した頂部の破断がその部位で容易確実な物と出来るマイクロニードルアレイの作成法。この場合、底部層の頂部との接着面は平面で良いが、必ずしも平面に限定されない。この場合にも前項の中間層を前記原材料を噴霧して形成した後に、底部層を作成する事でマイクロニードルをその部位でより確実に破損し、留置可能な性能を内蔵したマイクロニードルとすることが可能である。本法の場合にも中間層は前項で示したように2層性、あるいはさらに多層性であって良い。

[0068] (17) 治療時間の短縮の中間層の意義

中間層を持たない従来法で作製したマイクロニードルパッチの治療では確実な薬剤投与を行うために薬剤含有部である頂部の原材料の溶解時間に従い、最短でも10-30分、最長1-2時間マイクロニードルパッチを投与部位に固定して薬剤含有部が溶解して薬剤の投薬が終了するまでマイクロニードルを固定する必要が有った。それに対して、破断性に優れた中間層を持つマイクロ

ニードルパッチでは挿入とほぼ同時に薬剤を含有した頂部が中間部で瞬間的に真皮内で破断され、留置されるので、薬剤含有部である頂部の高分子原材料の溶解時間に関わらず、頂部が破断された直後に底部層を除去してかまわないとため、5-20秒程度で一連のマイクロニードルパッチによる投薬が終了する。

[0069] (18) 真皮内で溶解し、放出された薬剤のマイクロニードルを刺入した穿通孔からの逆流防止

前項発明で作製したマイクロニードルを皮膚に穿刺し、薬剤を含有した頂部を真皮内の目的とする部位に到達させて、形成された高分子化合物が自己融解することで含有された薬剤が真皮内に放出される。その場合、強度が弱く吸収性の高い中間層が薬剤を含有した頂部の基底側に存在することで穿通孔からの逆流は一定程度防止される。この場合にさらに前項の第1中間層を作製すれば、本第1中間層は硬度が高く、吸収性が低い高分子材料を濃度を高くして原材料に選択して形成されているので、頂部を構成する高分子化合物が溶解して薬剤が放出された後も一定期間、穿通孔を完全に閉鎖して逆流を防止する効果がある。この密封期間は形成するのに用いる高分子材料の溶解性を制御することで望む期間に自由に設定可能である。本層の溶解時間は10分から24時間、好ましくは15分から6時間、さらに好ましくは30分から3時間である。この事で頂部に含有させ、投与した薬剤の全量が確実に真皮内の目的とした部位で溶解放出されることを担保できるのであれば、この時間に限定されない。

[0070] (19) 図面を用いる発明の説明

(19-1) マイクロニードルパッチの製造方法

図19から図22を用いて、後述する頂部層104（上述の薬剤含有部である頂部に対応する）と中間層106（上述の破断性の高い薄層に対応する）と底部層105（上述の底部層に対応する）を持つ複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルパッチの製造方法を説明する。

図19には、型80の凹部81の頂部層形成部位86に、薬剤を含む頂部

層用原料液 9 1（第 1 原料液）を充填するための液滴 9 1 a, 9 1 b が、上述のマイクロニードルアレイ製造装置 1, 1 B を用いて吐出されている状態が示されている。

中心部 C P から図 1 9 に破線で示されている高さまでの頂部層形成部位 8 6 に頂部層用原料液 9 1（第 1 原料液）が充填された後、頂部層用原料液 9 1（第 1 原料液）が乾燥されて硬化される。なお、乾燥されて硬化される場合は固化と同様の意味で用いている。

図 2 0 には、硬化された頂部層 1 0 4 の上に、中間層用原料液 9 4（第 2 原料液）を充填するための液滴 9 4 a, 9 4 b が、上述のマイクロニードルアレイ製造装置 1, 1 B を用いて吐出されている状態が示されている。

図 2 1 には、中間層用原料液 9 4（第 2 原料液）が乾燥して硬化され、中間層 1 0 6 が頂部層 1 0 4 の上に接して形成されている状態が示されている。中間層 1 0 6 を形成する際は、中間層用原料液 9 4（第 2 原料液）が少し長めに乾燥される。

図 2 2 には、中間層 1 0 6 の上に底部層 1 0 5 が中間層 1 0 6 に接して形成された状態が示されている。底部層 1 0 5 は、底部層用原料液 9 2（第 3 原料液）をマイクロニードルアレイ製造装置 1, 1 B を用いて充填して形成される。中間層 1 0 6 の反対側にある底部層 1 0 5 の上面は、図 2 3 に示されている支持部材 1 2 0 を接着するための接着面 A F である。

[0071] (1 9 – 2) マイクロニードルパッチの使用方法

図 2 3 から図 2 6 を用いて、上述の頂部層 1 0 4 と中間層 1 0 6 と底部層 1 0 5 を持つ複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルパッチの使用方法を説明する。

図 2 3 には、表皮 3 0 0 を貫通して真皮 3 1 0 まで刺入されたマイクロニードル 1 0 3 g が示されている。このマイクロニードル 1 0 3 g は、上述の図 1 9 から図 2 2 までを用いて説明した頂部層 1 0 4 と中間層 1 0 6 と底部層 1 0 5 を備えている。また、複数のマイクロニードル 1 0 3 g と支持部材 1 2 0 を備えるマイクロニードルパッチ 1 0 0 F は、マイクロニードルアレ

イを有する製品である。

図23に示されているように、ベース部材101の表面102が表皮300に接触している状態で、底部層105が表皮300を貫通して、中間層106及び頂部層104が真皮310に達している。図23において、矢印K1は、マイクロニードル103gの刺入方向を示している。また、矢印K2は、マイクロニードル103gの破断箇所を示している。

図24には、真皮310まで刺入されたマイクロニードル103gの中間層106が破断されている状態が示されている。図24において、矢印K3は、マイクロニードルパッチ100Fを皮膚から引き抜く方向を示している。マイクロニードルパッチ100Fを引き剥がすことで、マイクロニードル103gの中で破断強度が最も弱い中間層106が破断し、頂部層104が真皮310の中に留置される。

図25には、薬剤を含有する薬剤含有部である頂部層104の溶解と薬剤の放出が示されている。マイクロニードルパッチ100Fを皮膚から引き抜いた後には、図25に示されているように、表皮300には極めて小さな刺入孔320が形成される。図25において、矢印K4は頂部層104に含有されていた薬剤の放出を表している。

図26には、中間層106が頂部層104から遅れて溶解する状態が示されている。図26の矢印K5は、中間層106の溶解を表している。また、図26の破線で囲まれた範囲は、頂部層104が溶解したものが拡散する範囲を表している。

[0072] (19-3) マイクロニードルパッチの他の製造方法

図27から図30を用いて、後述する頂部層104（上述の薬剤含有部である頂部に対応する）と第1中間層1061と第2中間層1062と底部層105（上述の底部層に対応する）を持つ複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルパッチの製造方法を説明する。

図27には、型80の凹部81の頂部層形成部位86に、薬剤を含む頂部層用原料液91（第1原料液）を充填するための液滴91a, 91bが、上

述のマイクロニードルアレイ製造装置 1，1B を用いて吐出されている状態が示されている。

中心部 CP から図 27 に破線で示されている高さまでの頂部層形成部位 86 に頂部層用原料液 91（第 1 原料液）が充填された後、頂部層用原料液 91（第 1 原料液）が乾燥されて硬化される。

図 28 には、硬化された頂部層 104 の上に、第 1 の中間層用原料液 941（第 2 原料液）を充填するための液滴 94c, 94d が、上述のマイクロニードルアレイ製造装置 1，1B を用いて吐出されている状態が示されている。

図 29 には、第 1 の中間層用原料液 941（第 2 原料液）が乾燥して硬化され、第 1 中間層 1061 が頂部層 104 の上に接して形成されている状態が示されている。また、図 29 には、第 1 中間層 1061 の上に、第 2 の中間層用原料液 942 を充填するための液滴 94e, 94f が、上述のマイクロニードルアレイ製造装置 1，1B を用いて吐出されている状態が示されている。第 2 中間層 1062 を形成する際は、第 2 の中間層用原料液 942（第 3 原料液）が少し長めに乾燥される。

図 30 には、第 2 中間層 1062 の上に底部層 105 が第 2 中間層 1062 に接して形成された状態が示されている。底部層 105 は、底部層用原料液 92（第 4 原料液）をマイクロニードルアレイ製造装置 1，1B を用いて充填して形成される。第 2 中間層 1062 の反対側にある底部層 105 の上面は、図 31 に示されている支持部材 120 を接着するための接着面 AF である。

[0073] (19-4) マイクロニードルパッチの他の使用方法

図 31 から図 34 を用いて、上述の頂部層 104 と第 1 中間層 1061 と第 2 中間層 1062 と底部層 105 を持つ複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルパッチの使用方法を説明する。

図 31 には、表皮 300 を貫通して真皮 310 まで刺入されたマイクロニードル 103h が示されている。このマイクロニードル 103h は、上述の

図27から図30までを用いて説明した頂部層104と第1中間層1061と第2中間層1062と底部層105を備えている。また、複数のマイクロニードル103hと支持部材120を備えるマイクロニードルパッチ100Gは、マイクロニードルアレイを有する製品である。

図31に示されているように、ベース部材101の表面102が表皮300に接触している状態で、底部層105が表皮300を貫通して、第1中間層1061、第2中間層1062及び頂部層104が真皮310に達している。図31において、矢印K1は、マイクロニードル103hの刺入方向を示している。また、矢印K2は、マイクロニードル103hの破断箇所を示している。

図32には、真皮310まで刺入されたマイクロニードル103hの第2中間層1062が破断されている状態が示されている。図32において、矢印K3は、マイクロニードルパッチ100Gのを皮膚から引き抜く方向を示している。マイクロニードルパッチ100Gを引き剥がすことで、マイクロニードル103hの中で破断強度が最も弱い第2中間層1062が破断し、頂部層104が真皮310の中に留置される。

図33には、薬剤を含有する薬剤含有部である頂部層104の溶解と薬剤の放出が示されている。マイクロニードルパッチ100Gを皮膚から引き抜いた後には、図33に示されているように、表皮300には極めて小さな刺入孔320が形成される。図33において、矢印K4は頂部層104に含有されていた薬剤の放出を表している。

図34には、中間層106が頂部層104から遅れて溶解する状態が示されている。図34の矢印K5は、第1中間層1061の溶解を表している。また、図34の破線で囲まれた範囲は、頂部層104が溶解したものが拡散する範囲を表している。

[0074] (20) 備考

(20-1) 発明の前提技術

(前提技術の名称)

マイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法
並びにマイクロニードルアレイを有する製品
(技術分野)

本前提技術は、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを製造するためのマイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法並びにマイクロニードルアレイを有する製品に関する。

[0075] (前提技術が解決した課題)

特許文献1に記載されている型の一種であるスタンパ200とスキージ210を使って図18(a)、図18(b)、図18(c)、図18(d)及び図18(e)の順にニードル原料の充填と乾燥を交互に繰り返す方法では、各凹部201, 202, 203, 204に充填されるマイクロニードル原料291, 292, 293の充填量の誤差が大きくなる傾向がある。例えば、マイクロニードル221, 222, 223, 224の上層231, 232, 233, 234の層厚みLh1, Lh2, Lh3, Lh4に差が生じてしまう。これらの層厚みの差は組成物の分布の精度の悪化をもたらすものであり、4つのマイクロニードル221, 222, 223, 224の間で薬剤の量が異なったり、全体としての薬剤の量に大きな誤差が生じたりする不具合が生じる。特に本発明の中間層のような均一で薄い平面の層を作製する事は上述のマイクロニードルアレイ製造装置1, 1Aで最適に行えるようになったもので有り、本発明のマイクロニードル作製装置で実用性の高いものが提供できる。

前提技術の課題は、マイクロニードルアレイの組成物の分布を精度良く調整することができるマイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法を提供することであり、組成物の分布が精度良く調整されたマイクロニードルアレイを有する製品を提供することである。

[0076] (他の表現を用いて説明した課題を解決するための手段)

第1観点に係るマイクロニードルパッチは、ベース部材と前記ベース部材に支持された複数のマイクロニードルとを備え、各々の前記マイクロニード

ルは、真皮内に入れられるべき生物活性物質を含む頂部層と、前記頂部層と前記ベース部材との間に設けられ、前記頂部層の組成よりも破断強度が弱い組成を持ち、厚さが 5 μm 以上 100 μm 以下の中间層とを備える。

第2観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点に係るマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層の厚さは、10 μm 以上 30 μm 以下である。

第3観点に係るマイクロニードルパッチは、第2観点に係るマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層の厚さは、15 μm 以上 20 μm 以下である。

第4観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第3観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層は、真皮内で前記頂部層よりも遅れて溶解する材料で構成されている、ものである。

第5観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第4観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層は、真皮内で 20 秒以内に破断するように調整されたものである。

第6観点に係るマイクロニードルパッチは、第5観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層は、真皮内で 5 秒以内に破断するように調整されたものである。

第7観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第6観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層と前記ベース部材とを接合する底部層をさらに備え、前記中間層は、前記頂部層よりも破断強度が弱く、前記頂部層は前記底部層よりも破断強度が弱い、ものである。

第8観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第6観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層と前記ベース部材とを接合する底部層をさらに備え、前記中間層は、前記底部層よりも重量平均分子量が低く、前記底部層は前記頂部層よりも重量平均分子量が低い、ものである。

第9観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第8観点のいず

れかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層は、水分の吸収性が前記頂部層よりも低い高分子材料を主材として形成された第1中間層を含み、真皮内での溶解が前記頂部層よりも遅くなるように調整されているものである。ここで、主材とは、全体の50%を超える含有率を持つ材料である。

第10観点に係るマイクロニードルパッチは、第9観点に係るマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層は、水分の吸収性が前記頂部層よりも高い高分子材料を主材として形成された第2中間層を含み、真皮内での溶解が前記頂部層よりも速くなるように調整されているものである。ここで、主材とは、全体の50%を超える含有率を持つ材料である

第11観点に係るマイクロニードルパッチは、ベース部材と前記ベース部材に支持された複数のマイクロニードルとを備え、各々の前記マイクロニードルは、真皮内に入れられるべき生物活性物質を含む頂部層と、前記頂部層と前記ベース部材との間に設けられた中間層とを備え、前記中間層は、水分の吸収性が前記頂部層よりも高い高分子材料を主材として形成され、真皮内で前記中間層が20秒以内に破断するように調整されたものである。

第12観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第11観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記生物活性物質が薬剤である、ものである。

第13観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第12観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層と前記ベース部材とを接合する底部層をさらに備え、前記中間層が前記底部層の内部に存在する、ものである。

第14観点に係るマイクロニードルパッチは、第1観点から第13観点のいずれかのマイクロニードルパッチにおいて、前記中間層と前記ベース部材とを接合する底部層をさらに備え、前記底部層の厚さが表皮よりも厚いものであり、前記ベース部材の表面が表皮に接触しているときに前記中間層が真皮に到達している、ものである。

第1観点から第14観点に係るマイクロニードルパッチでは、マイクロニ

ードルを皮膚や粘膜に投与した際に短時間で確実に、生物活性物質を粘膜、表皮あるいは真皮内に留置することができる。その結果、マイクロニードルを皮膚や粘膜に投与した際に短時間で確実に治療が終了するという効果が得られる。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明のマイクロニードルアレイ製造装置は、高精度な外観と精度を持つマイクロニードルアレイをインクジェット法で精密、且つ大量に生産する技術を提供するとともに、そのマイクロニードルの破断性や内部構造を制御する技術について従来の方法では不可能であった新規技術を提供する極めて現実的で再現性に富み、大量生産性にも優れた技術詳細を提供することでそれぞれの目的達成のために投与の際の破断性に優れたマイクロニードルを製造する装置の開発に関するもので、マイクロニードルパッチを用いた迅速な治療が可能となる点に加え、真皮内に投薬した薬剤の穿通孔からの逆流を防止する機能を内蔵する点から医療分野における産業上の有用性は高い。

符号の説明

[0078] 1, 1 A マイクロニードルアレイ製造装置

10, 10 A 液滴吐出装置

11 a, 11 b, 11 c, 11 d ノズル

12 a 第1吐出ヘッド用アクチュエータ

12 b 第2吐出ヘッド用アクチュエータ

13 a, 13 b カートリッジ

20 位置合せ装置

21 XYZステージ

22 CCDカメラ

23 アライメントモニタ

80, 80 A, 80 B, 80 C 型

81 凹部

83 アライメントマーク

85 多孔質ベース部材

91, 93 頂部層用原料液

92 底部層用原料液

100, 100A, 100C, 100D, 100E マイクロニードルアレイを有する製品

100F, 100G マイクロニードルパッチ

101 ベース部材

102 表面

103, 103a～103h マイクロニードル

104, 104a～104e 頂部層

105, 105a～105c, 105e 底部層

106, 106c～106e 中間層

1061 第1中間層

1062 第2中間層

110, 110A～110E マイクロニードルアレイ

請求の範囲

- [請求項1] 原料液として、互いに成分の異なる第1、第2、第3、第4液等を別々に吐出可能に構成された液滴吐出装置で作製するマイクロニードルパッチであって、
生物活性物質を含む頂部層の吐出・乾燥・硬化後に前記頂部層よりも破断性が高く、
真皮内に放出された薬剤の穿通孔からの逆流を防止する機能を有する
、
5-100 μm の厚さの、中間層が形成され、
5-20秒程度で前記中間層が真皮内で破断可能に構成されている、マイクロニードルパッチ。
- [請求項2] 原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、
マイクロニードルの強度が高い順番は底部層、引き続いて薬剤を含んだ頂部、そして最も強度が低い層を中間層と設定した、マイクロニードルパッチ。
- [請求項3] 原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、
マイクロニードルの重量平均分子量が高い順番は生物活性物質を含んだ頂部、引き続いて底部層、そして最も重量平均分子量が低い層を中間層とする、マイクロニードルパッチ。
- [請求項4] 異なる原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチであって、
前記中間層が二層あるいはそれ以上の層から成る、
請求項1から3のいずれか一項に記載のマイクロニードルパッチ。
- [請求項5] 異なる原料液を液滴吐出装置で吐出することにより作製する、
二層以上の中間層を持つマイクロニードルパッチであって、
第1中間層の硬度が高く、吸収性が低い高分子材料を濃度を高く選択

した原材料に選択して形成、
本層の溶解時間は10分から24時間に制御して、
頂部に含有され、真皮内に放出された薬剤が穿通孔から表皮方向に逆
流することを防止する、マイクロニードルパッチ。

[請求項6] 異なる原料液を液滴吐出装置により吐出することにより作製する、
二層以上の複数の中間層を持つマイクロニードルパッチであって、
第2中間層の硬度が低く、吸収性が高い高分子材料を濃度を低く選択
した原材料に選択して形成、
頂部を底部層から容易に破断分離して真皮内に確実に短時間に留置す
る機能を持たせた、請求項5記載のマイクロニードルパッチ。

[請求項7] 原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチ
であって、
中間層が底部層の内部に存在するマイクロニードルパッチ。

[請求項8] 原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチ
であって、
底部層の一部あるいは全部を作製する際に基板に付着する接着面・平
面と一体化して作成し、
打ち込みによるマイクロニードルの倒壊が防止されるとともに底部層
から生物活性物質を含む頂部の破断がその部位で容易確実な物と実現
し、
真皮内からの生物活性物質の逆流防止機能を持つ複数の中間層を持つ
、マイクロニードルパッチ。

[請求項9] 原料液を液滴吐出装置で吐出して作製するマイクロニードルパッチ
であって、
頂部と底部層との間に中間層を持つことで、
5-20秒程度で前記中間層が真皮内で破断して前記頂部を真皮内に留置
できるように構成されている、マイクロニードルパッチ。

[請求項10] 型に形成されている複数の凹部にマイクロニードルを形成するため

の原料液を充填して、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを成形するためのマイクロニードルアレイ製造装置であって、

各前記凹部に対して当該凹部の容積以下の所定量ずつ前記原料液の液滴を吐出可能な少なくとも1つの液滴吐出装置と、

前記液滴吐出装置から各前記凹部の中に前記液滴を着弾させられるように、前記液滴吐出装置と前記型との相対的な位置を合わせることが可能な位置合せ装置と

を備え、

少なくとも1つの前記液滴吐出装置は、マイクロニードルを構成する生体吸収製剤の混合比、濃度を適宜変更した原材料を、吐出可能な複数の液滴吐出装置である、マイクロニードルアレイ製造装置。

[請求項11]

型の凹部に頂部層を形成する工程と、

前記頂部層の上に液滴吐出装置で中間層用原料液の複数の液滴を前記凹部に吐出する工程と、

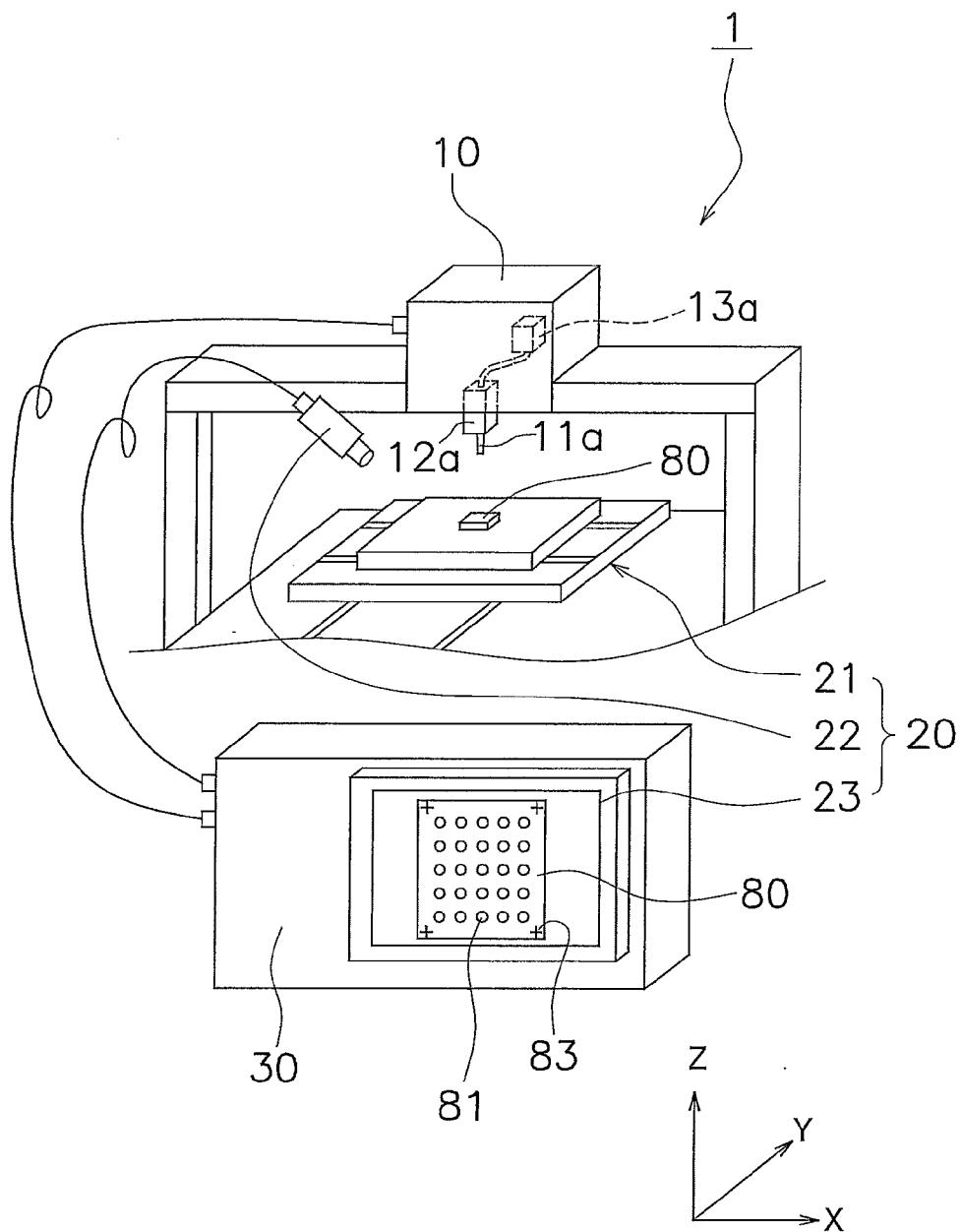
前記中間層用原料液を硬化して前記頂部層よりも破断強度の弱い中間層を形成する工程と、

前記中間層の上に液滴吐出装置で底部層用原料液の複数の液滴を前記凹部に吐出する工程と、

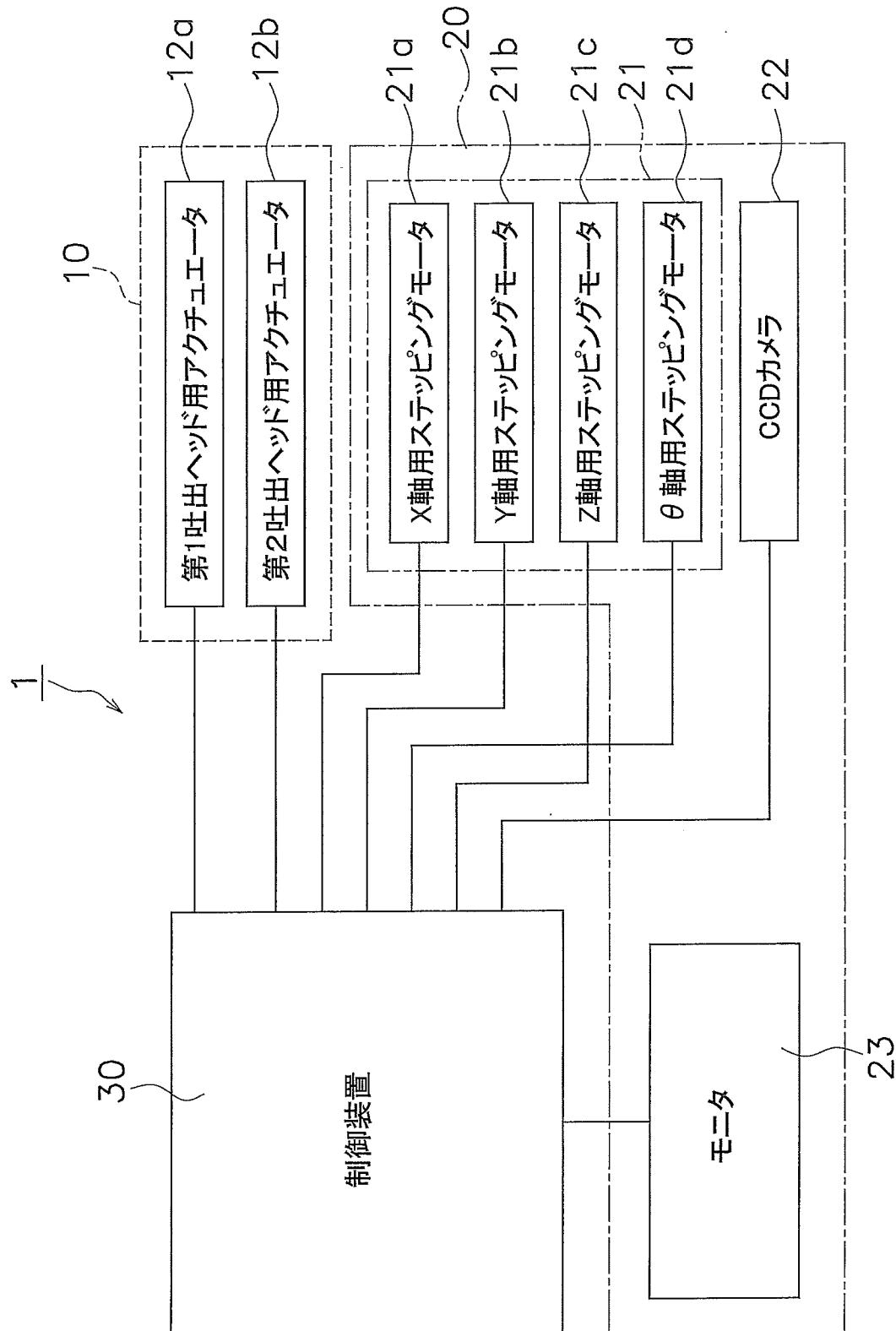
前記底部層用原料液を硬化して前記中間層よりも破断強度の強い底部層を形成する工程とを備える、マイクロニードルパッチの製造方法

。

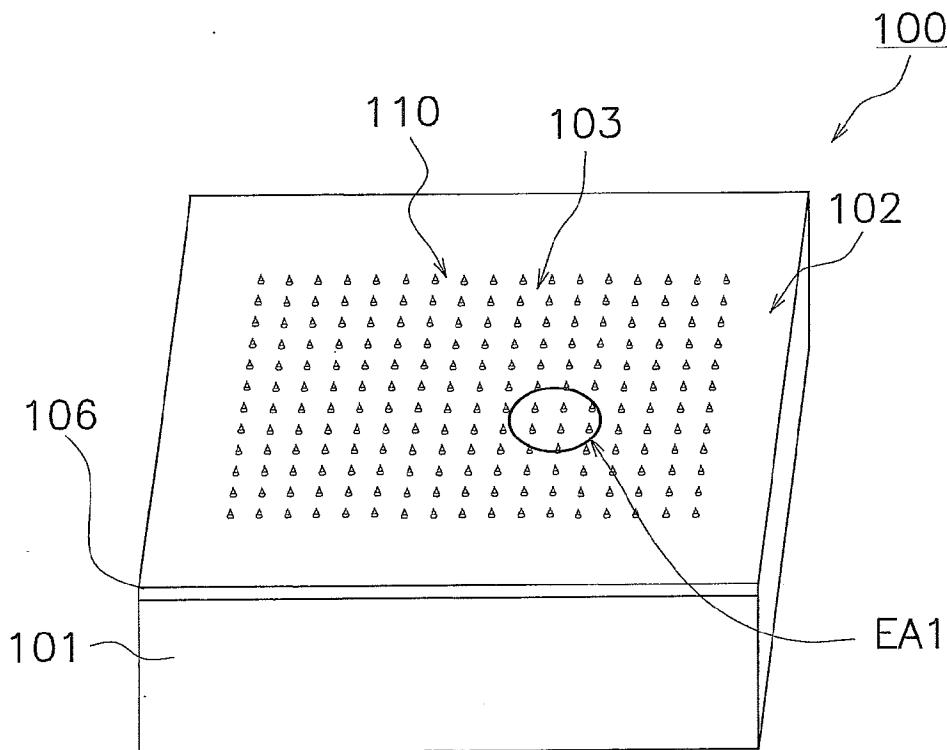
[図1]



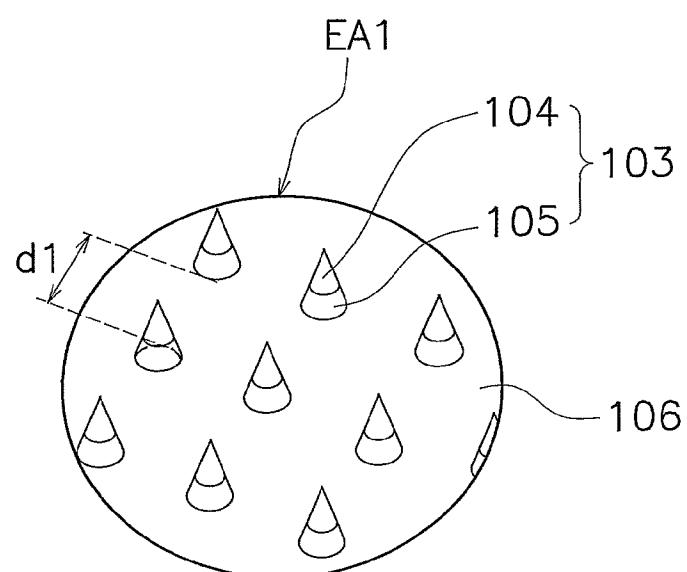
[図2]



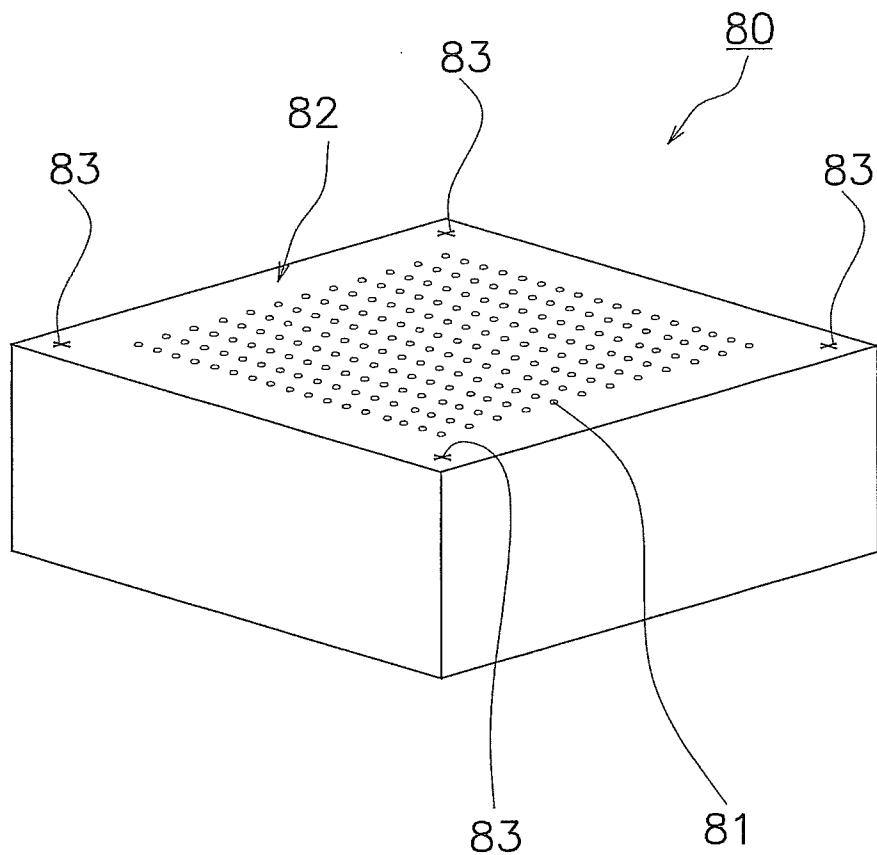
[図3]



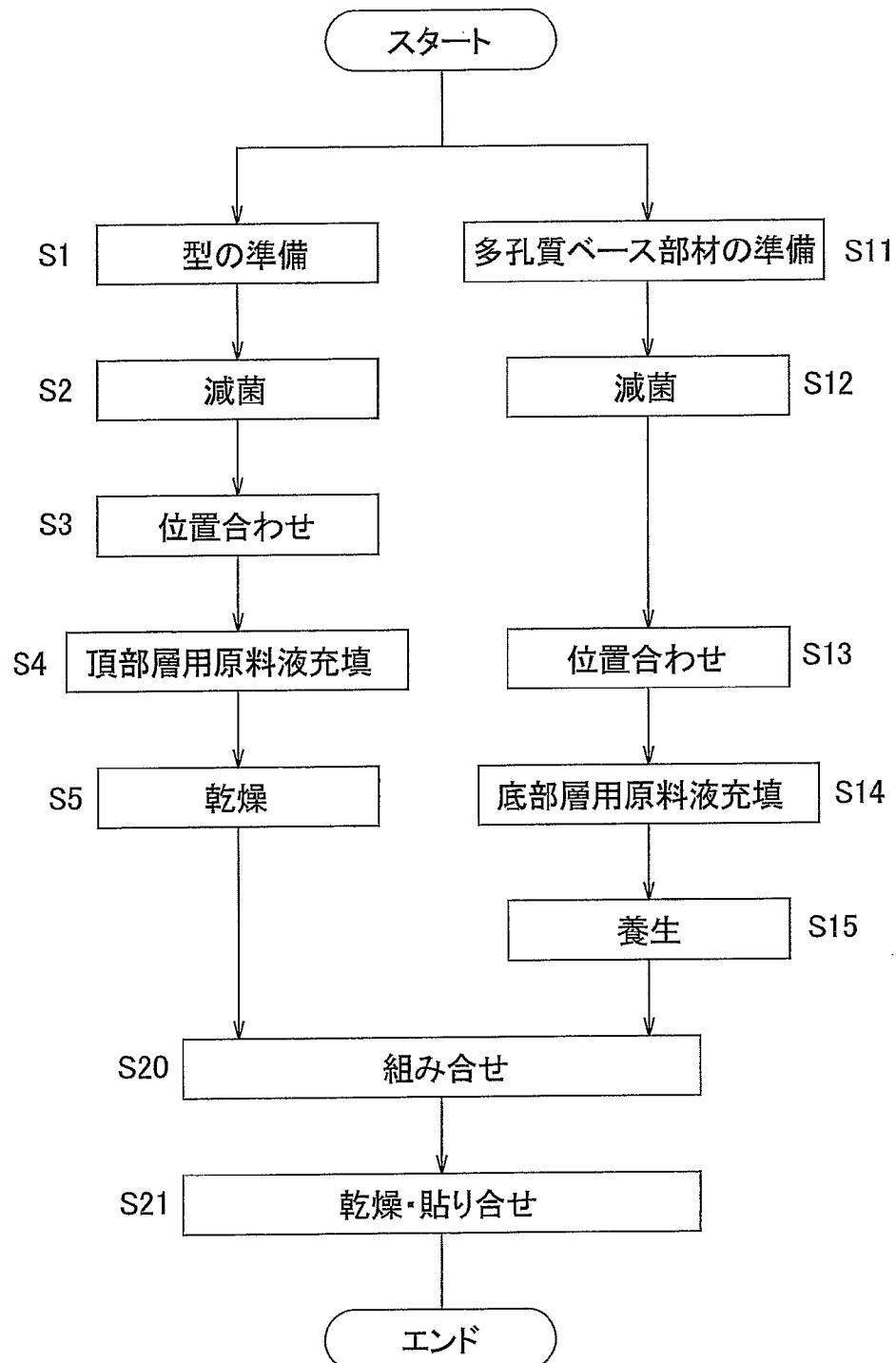
[図4]



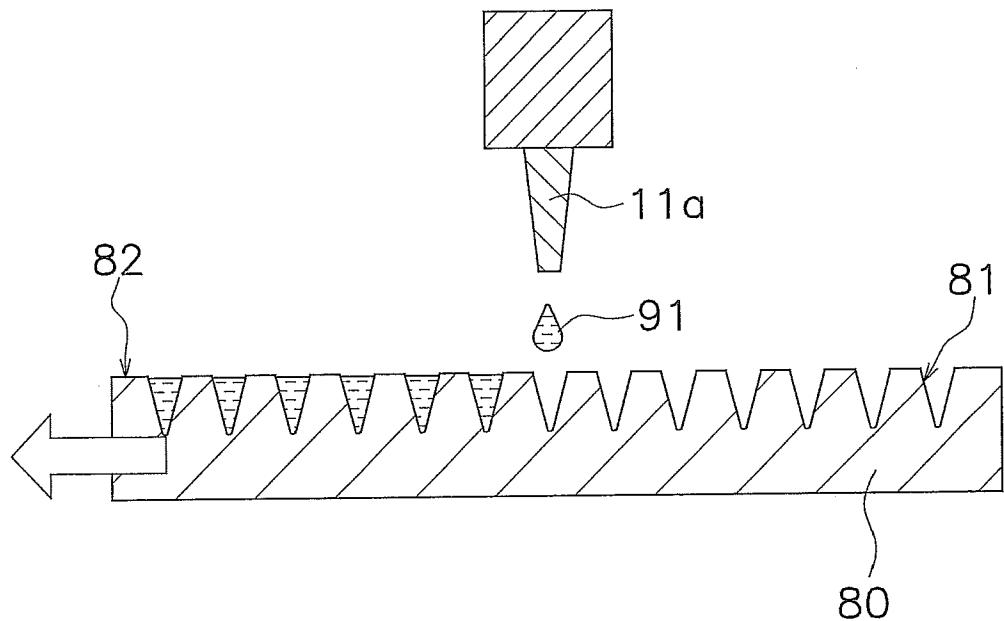
[図5]



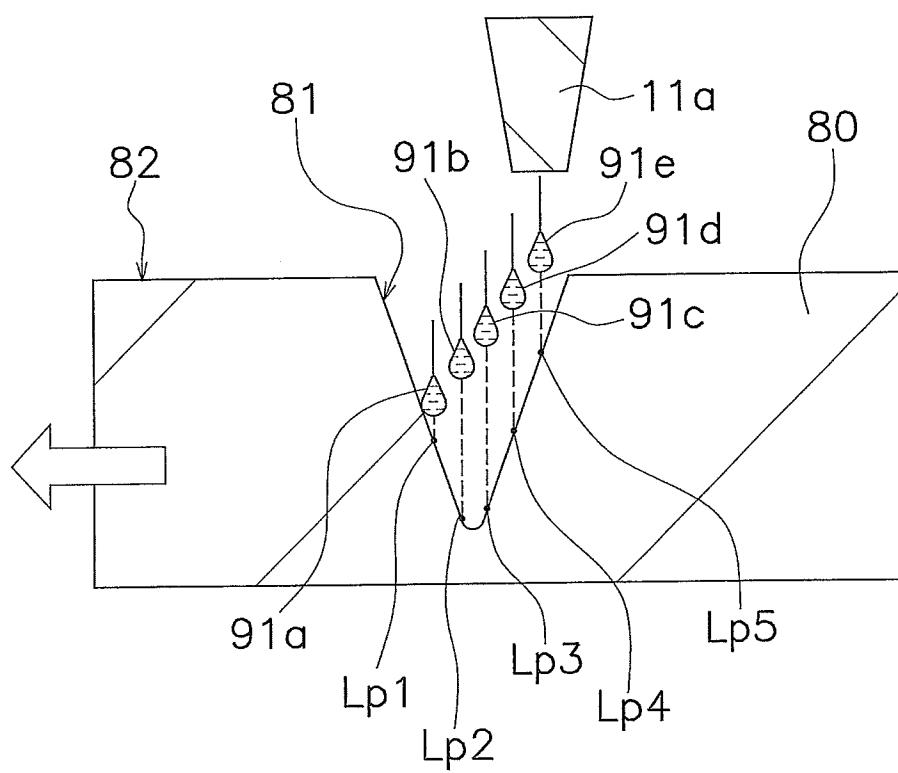
[図6]



[図7]

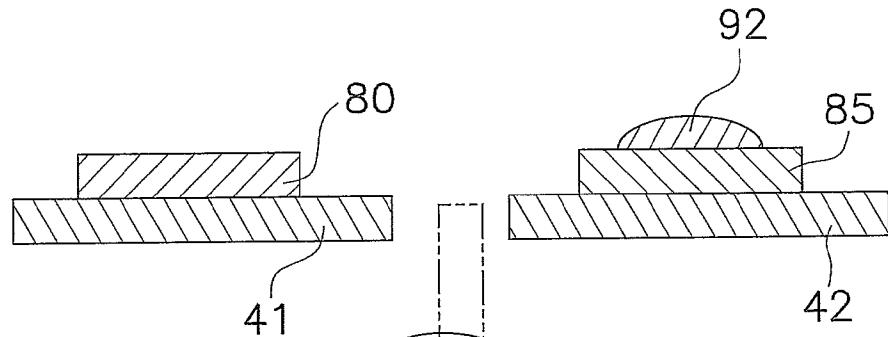


[図8]

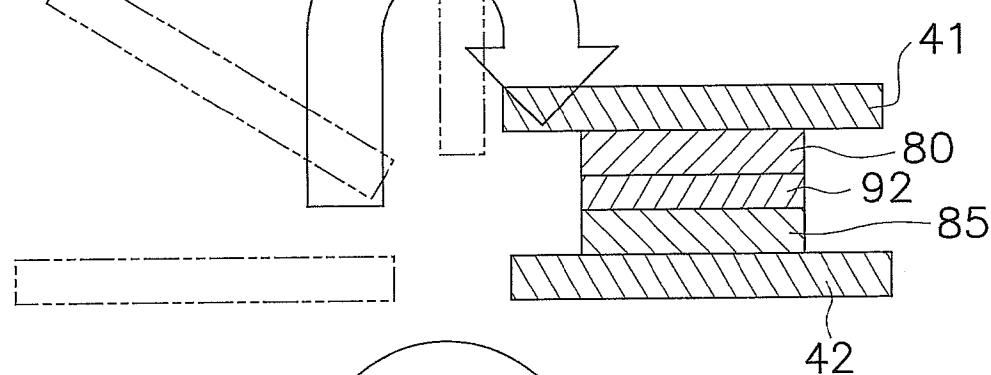


[図9]

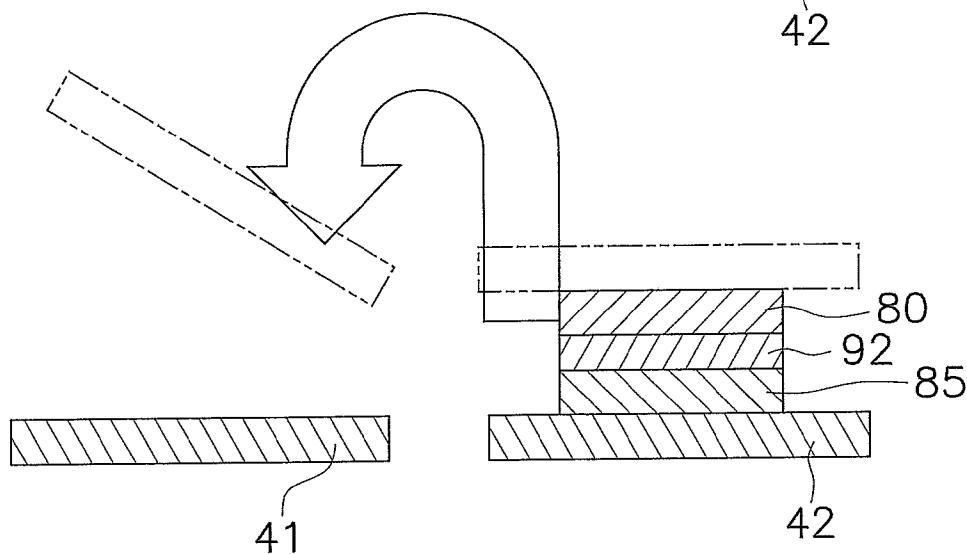
(a)



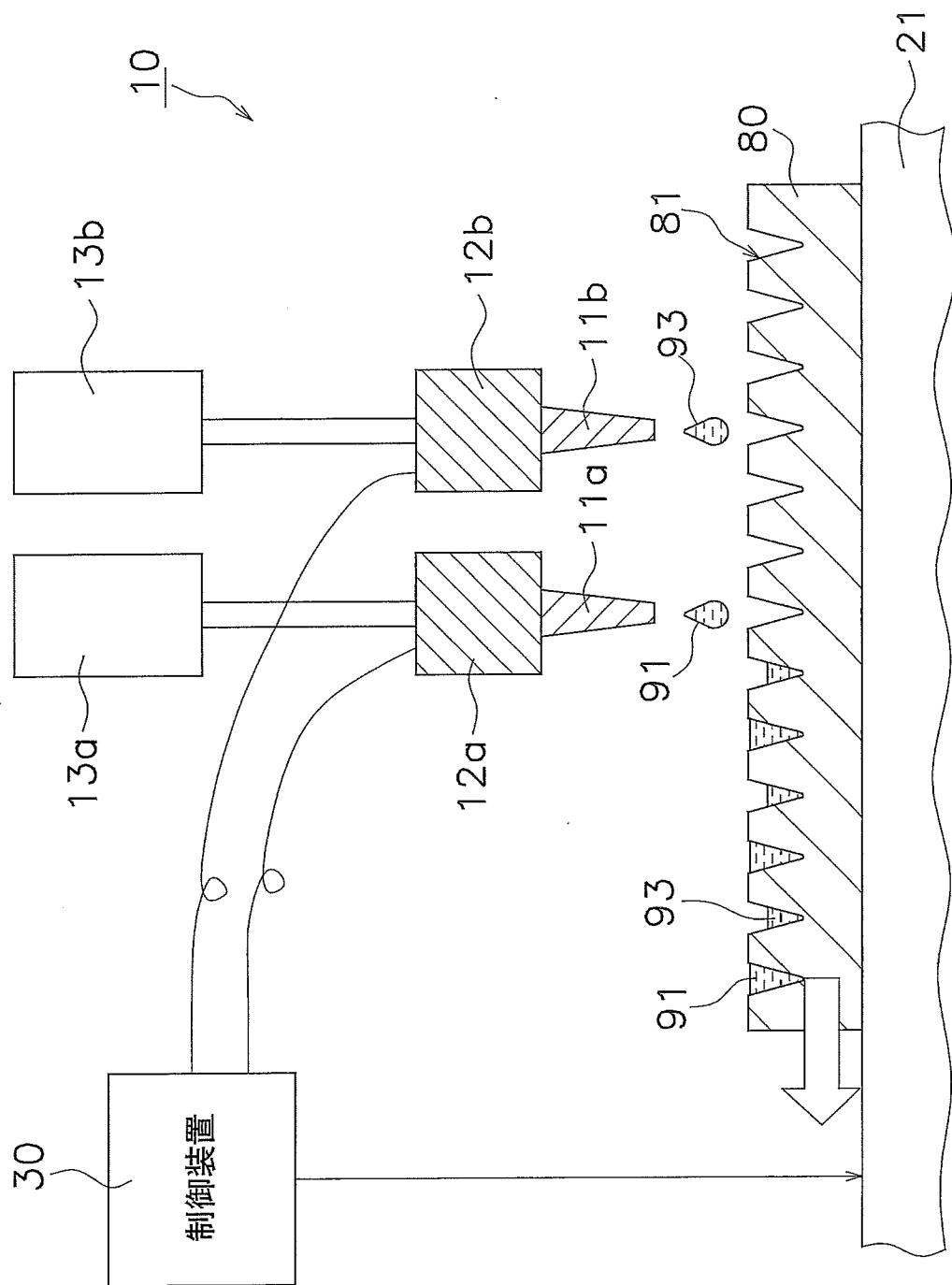
(b)



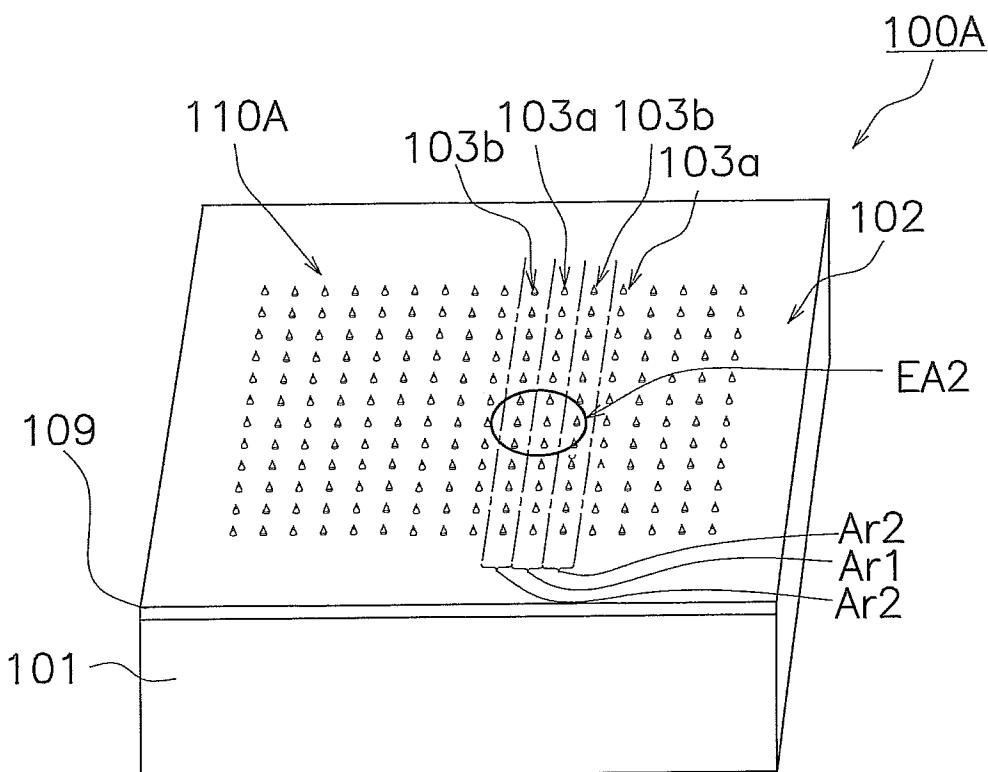
(c)



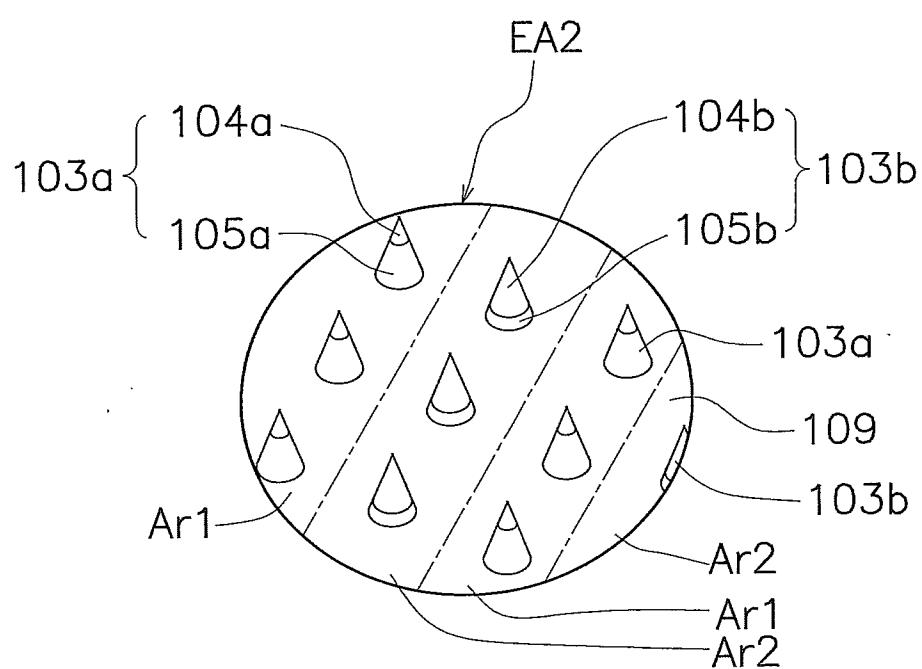
[図10]



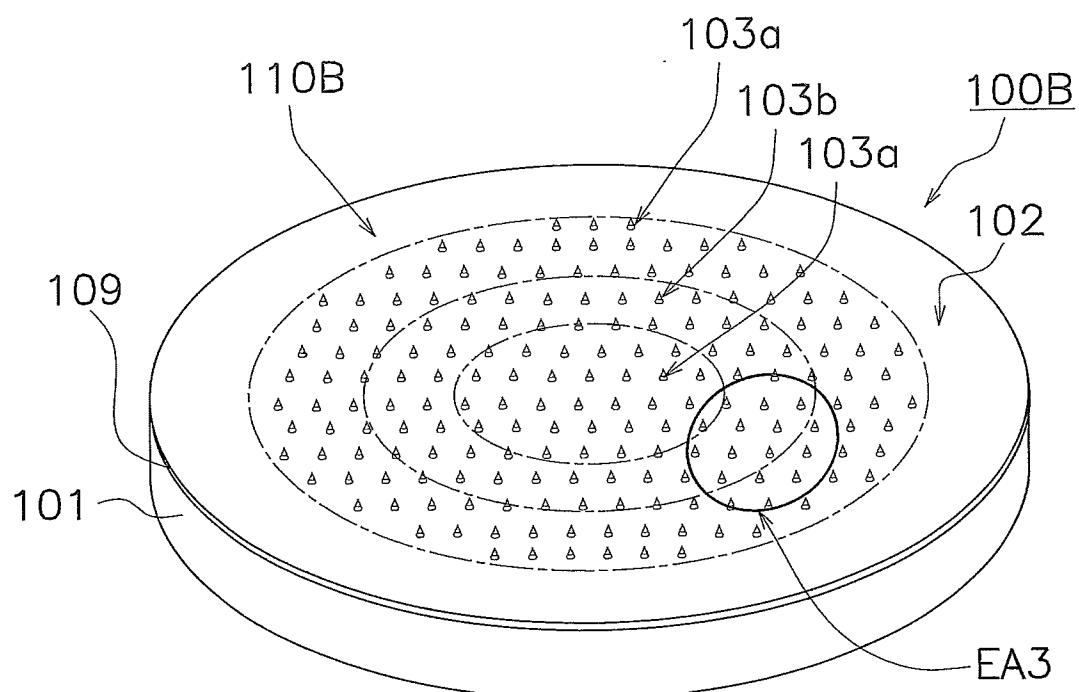
[図11]



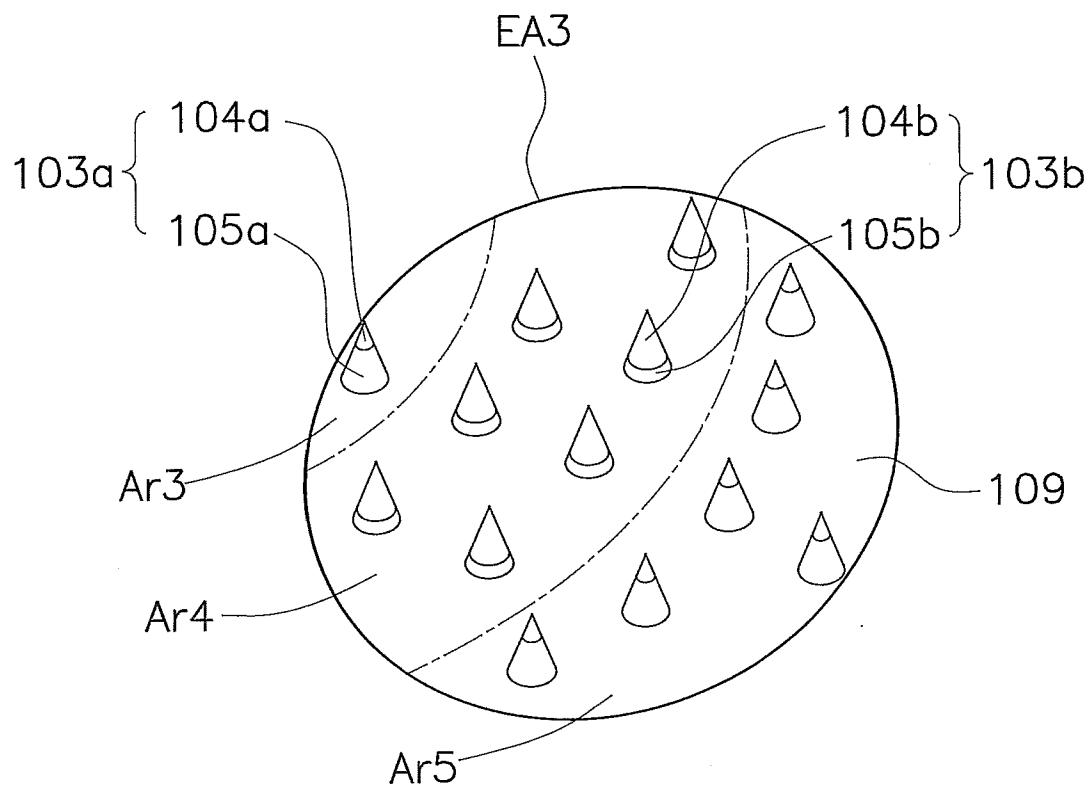
[図12]



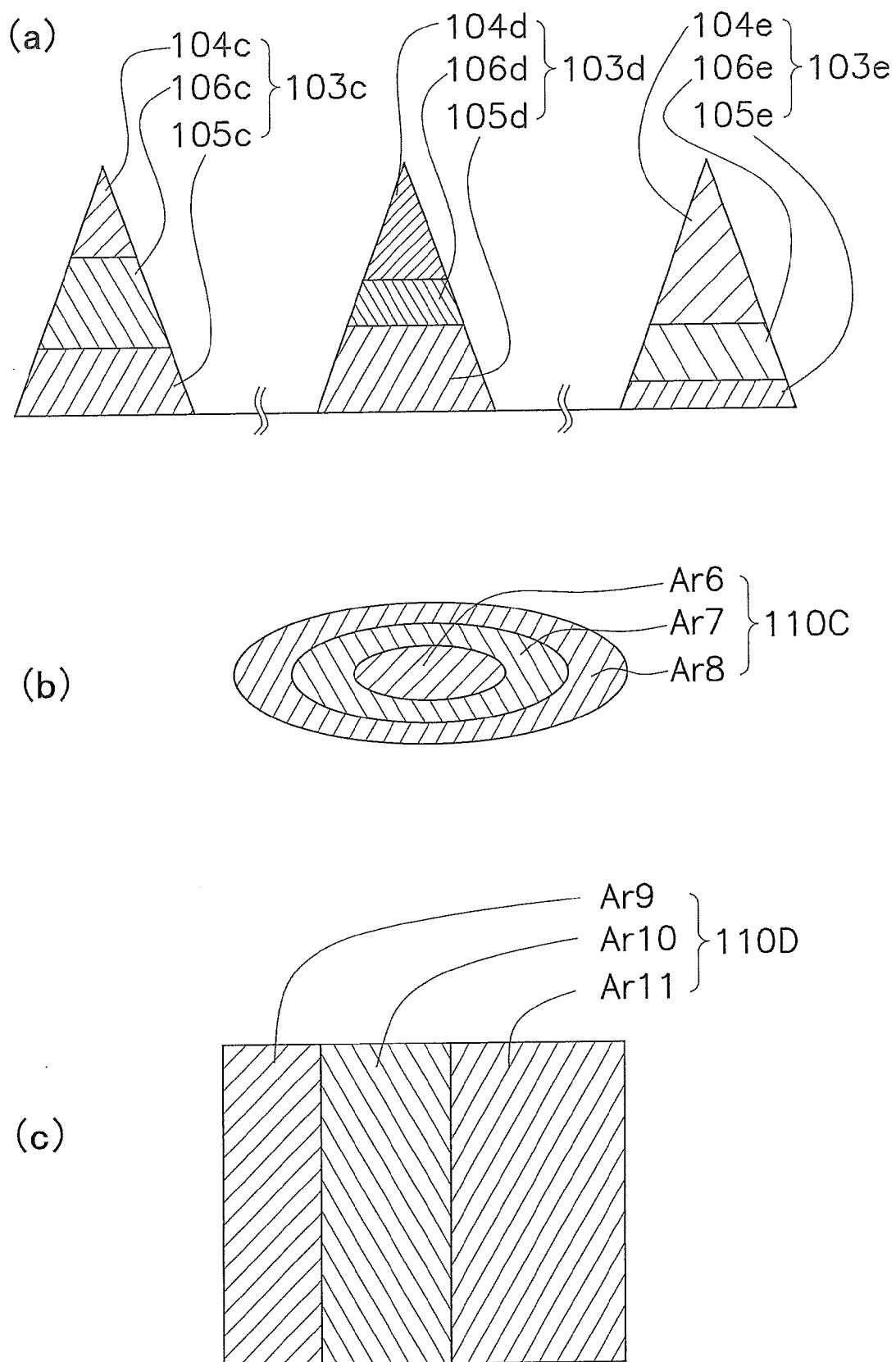
[図13]



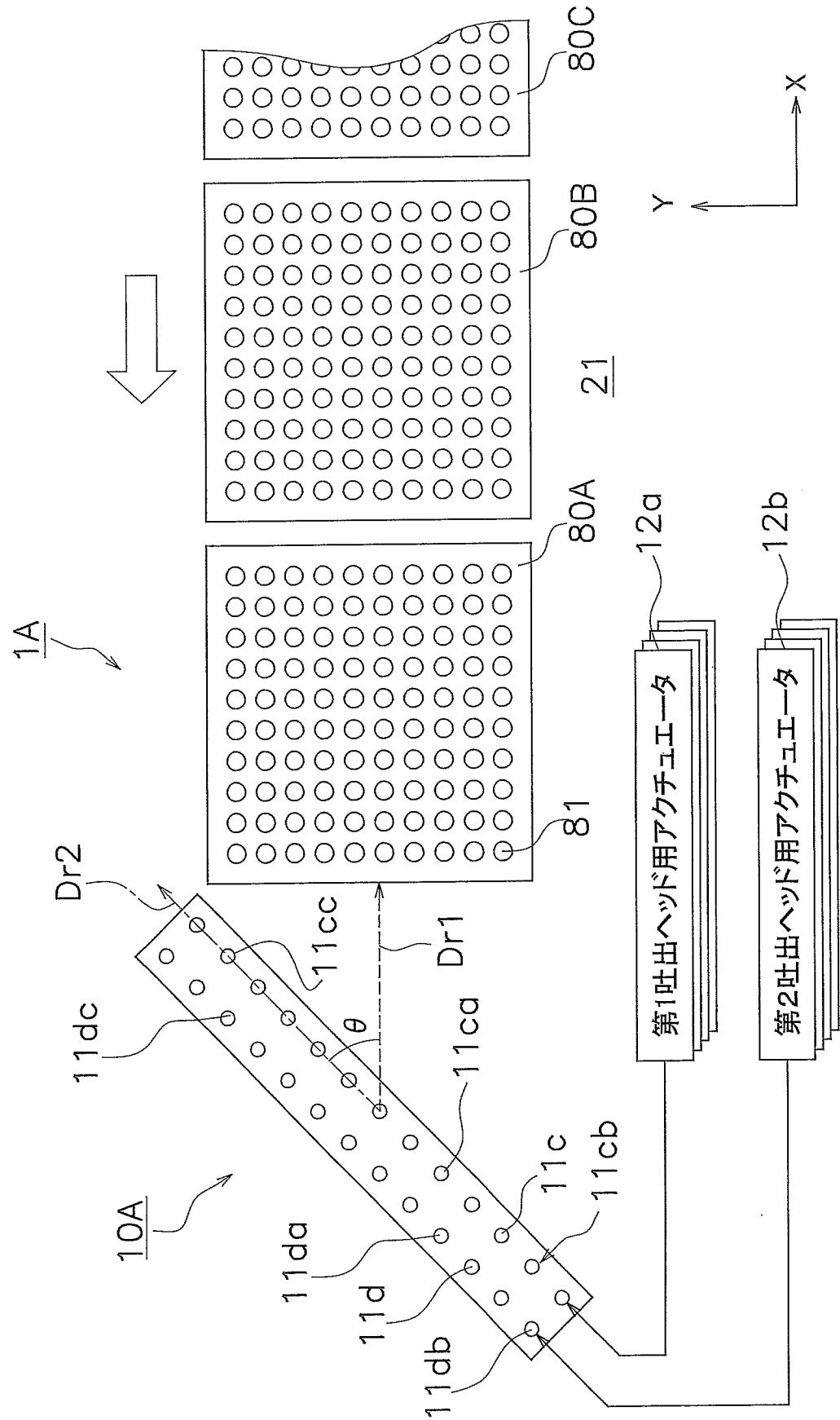
[図14]



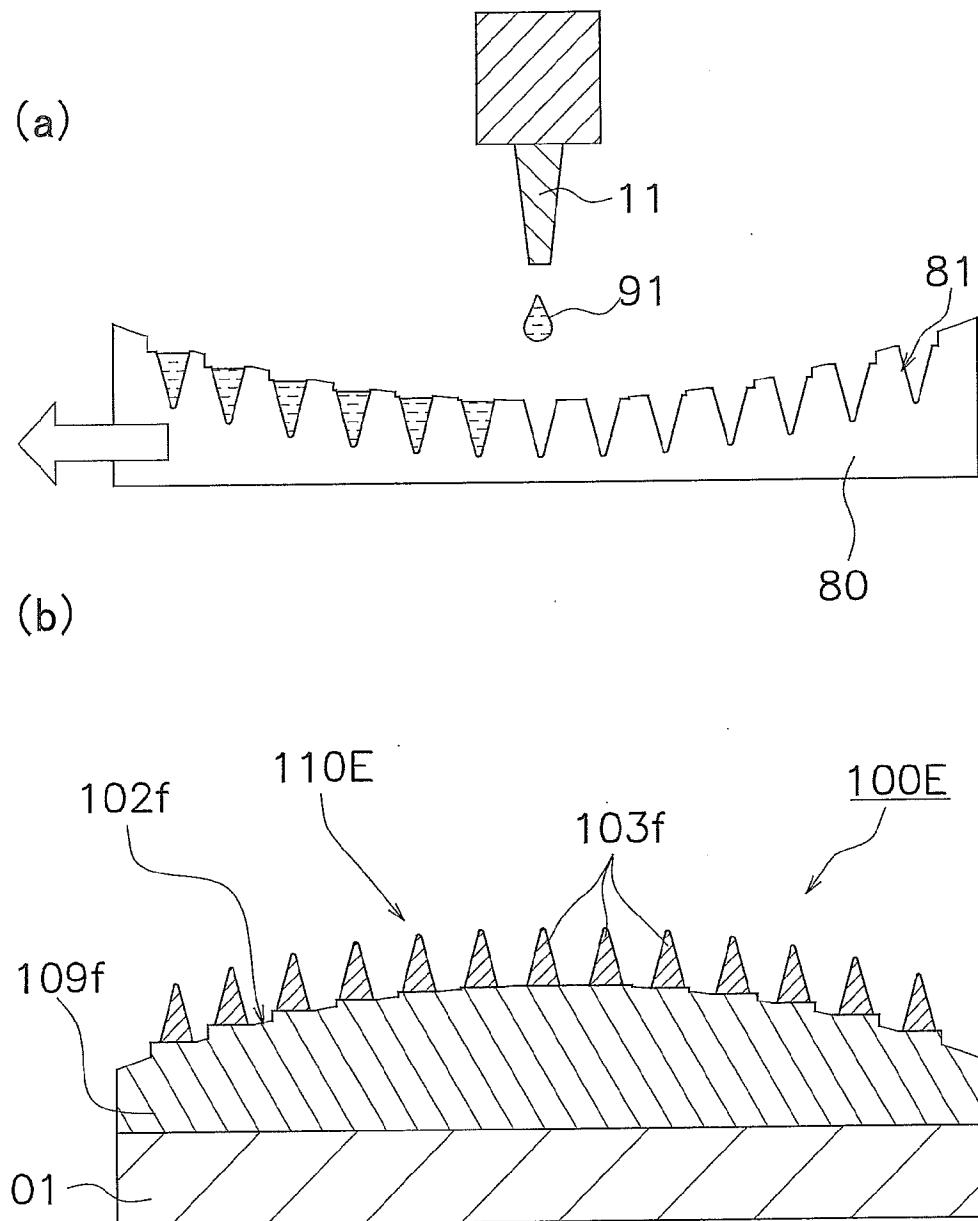
[図15]



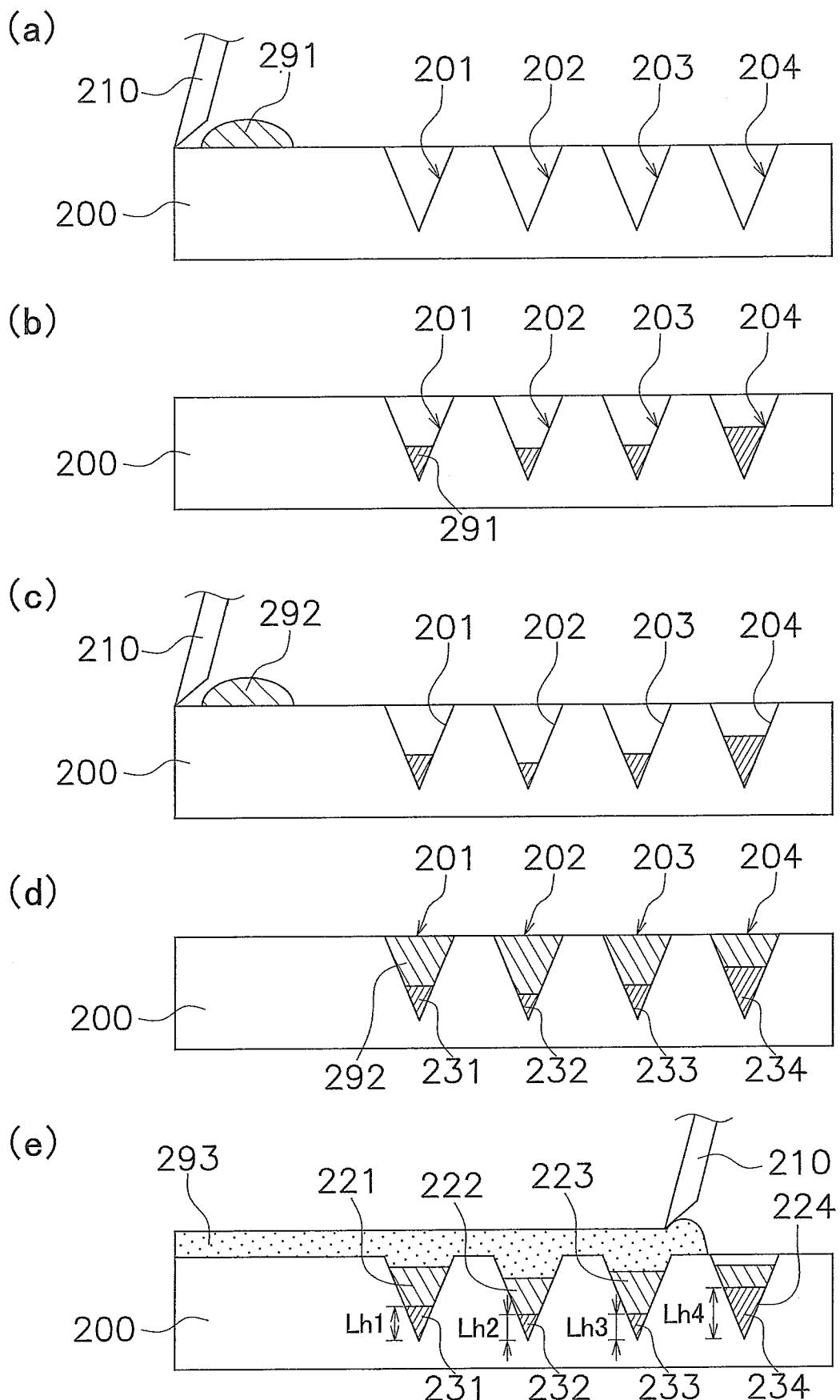
[図16]



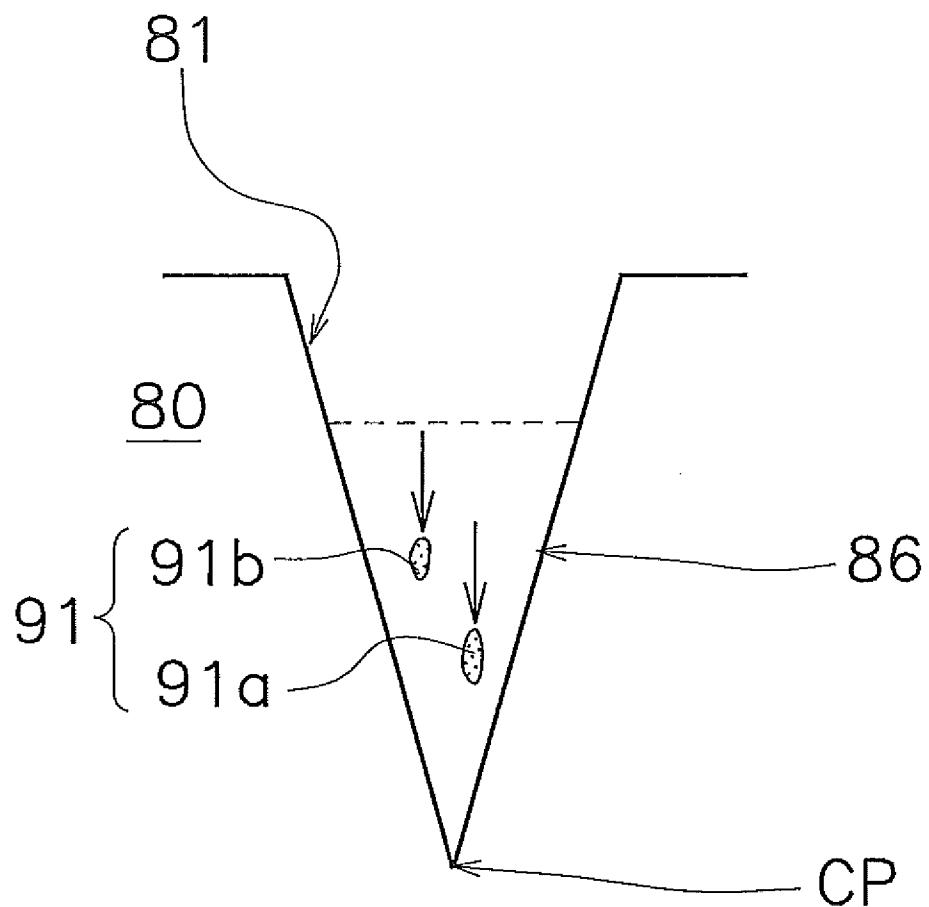
[図17]



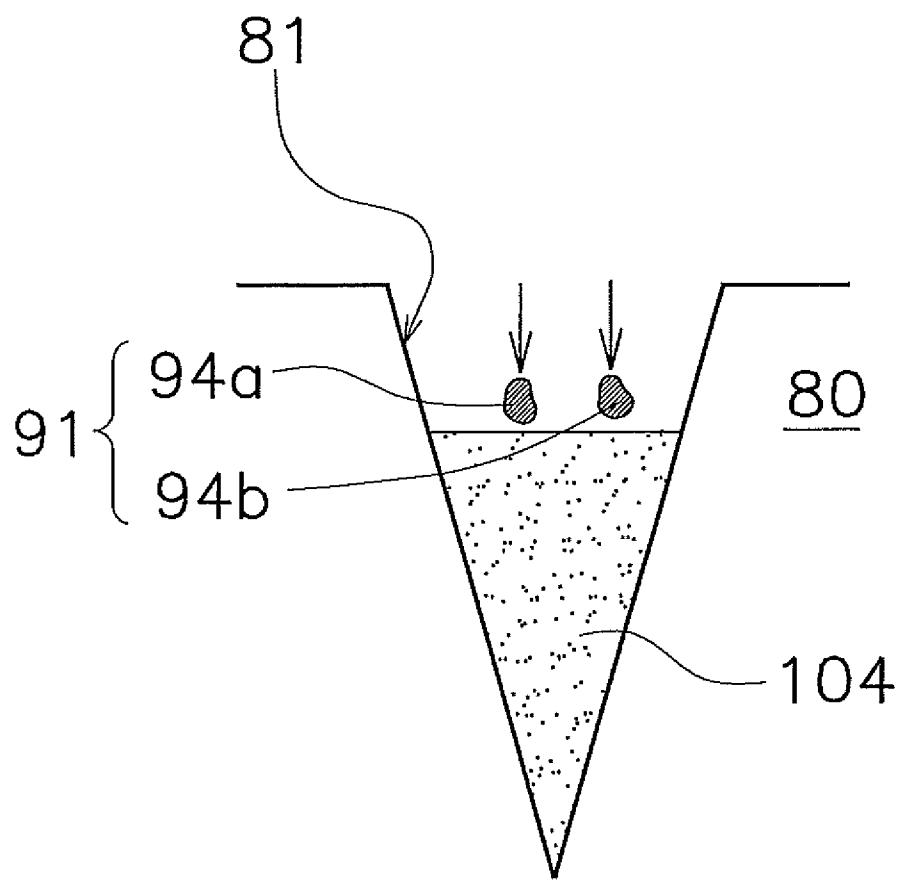
[図18]



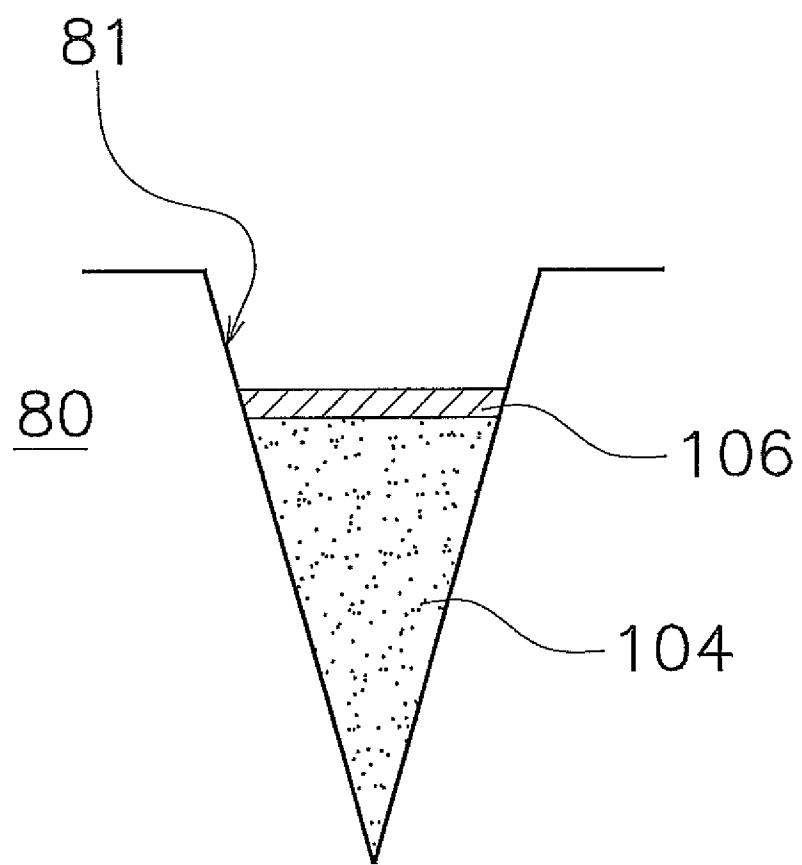
[図19]



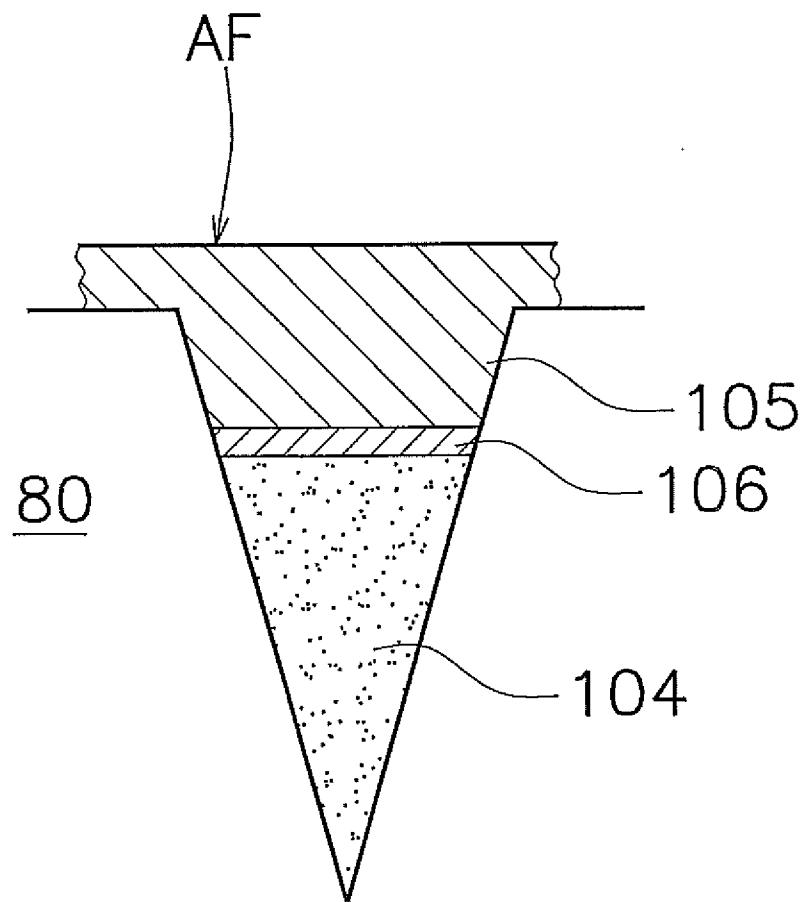
[図20]



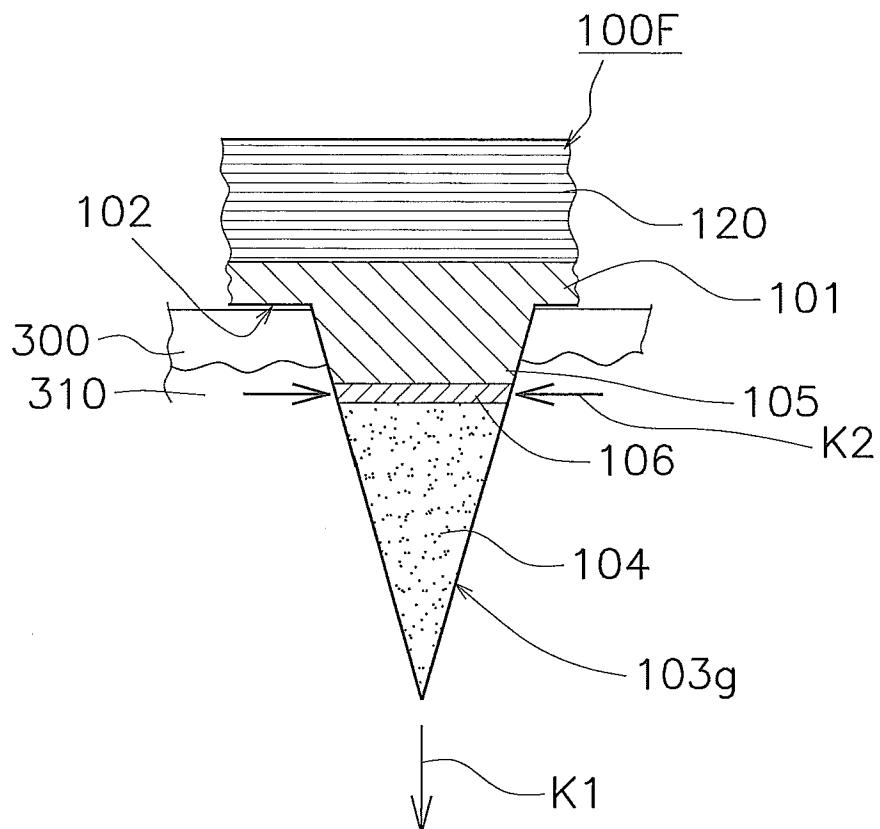
[図21]



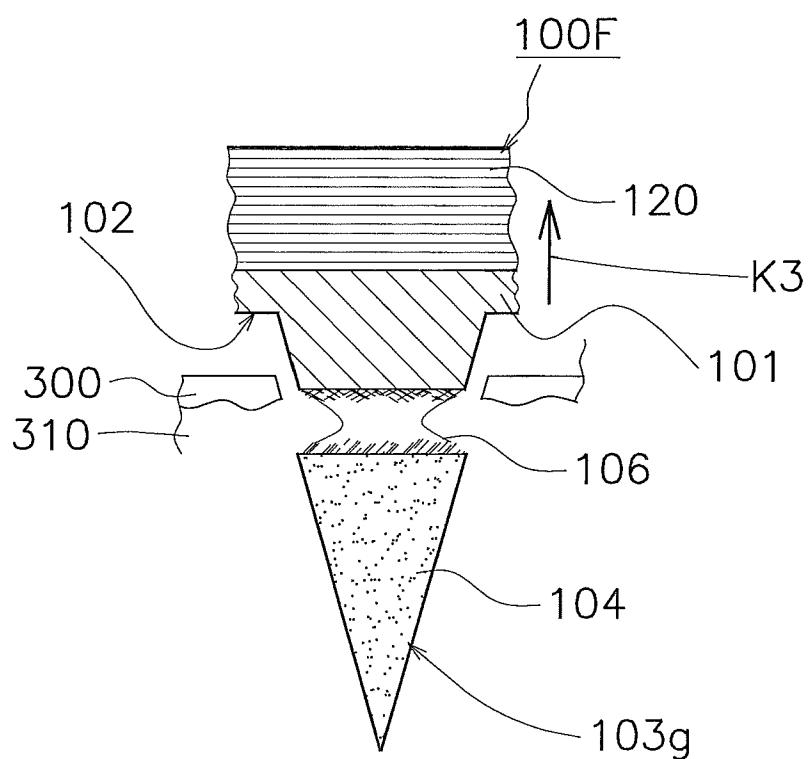
[図22]



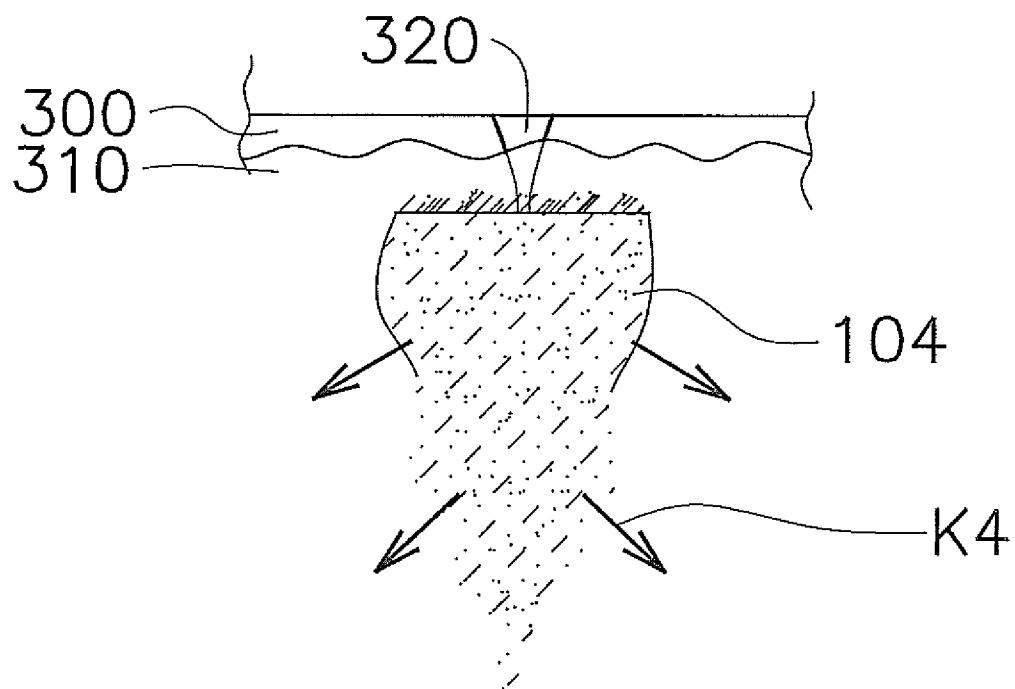
[図23]



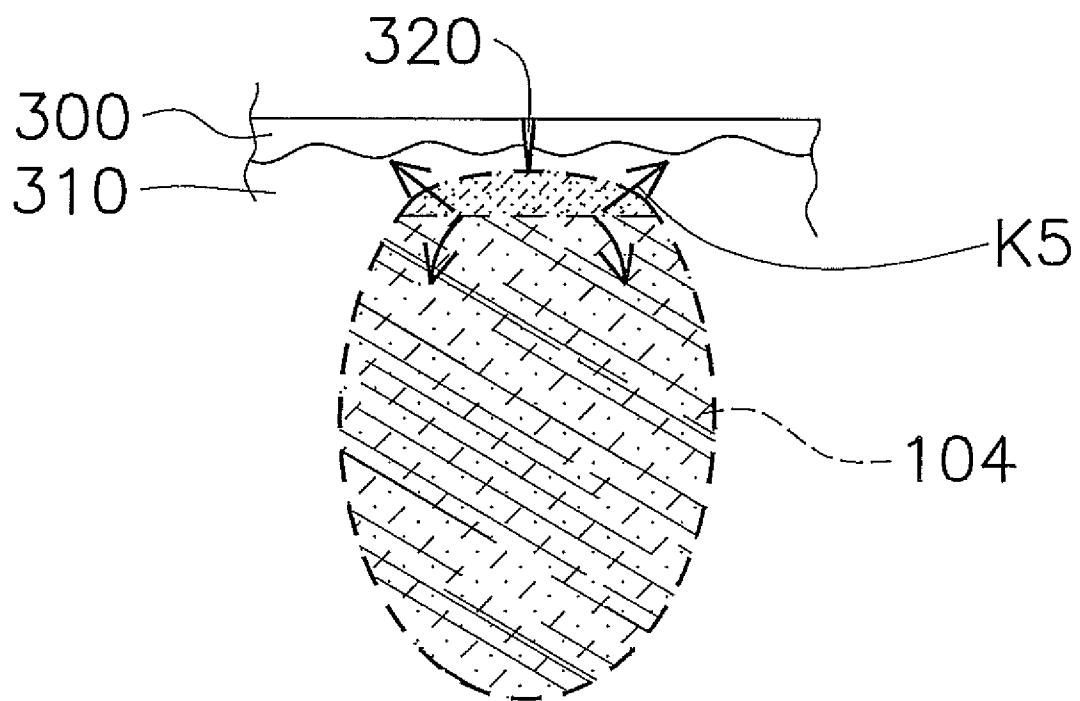
[図24]



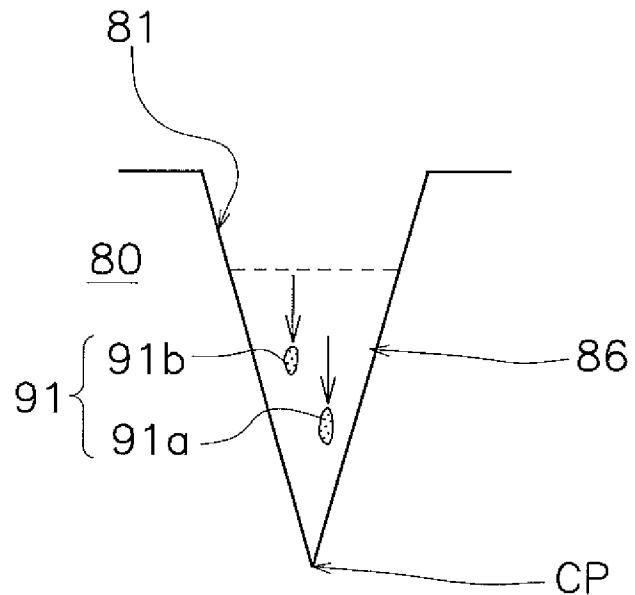
[図25]



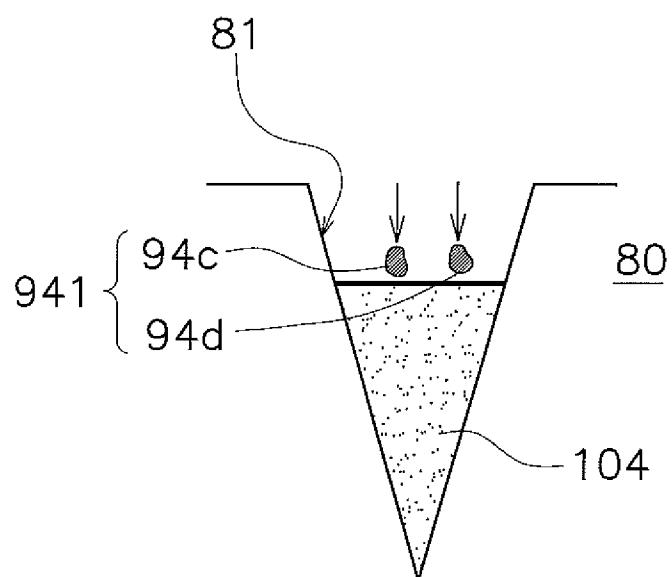
[図26]



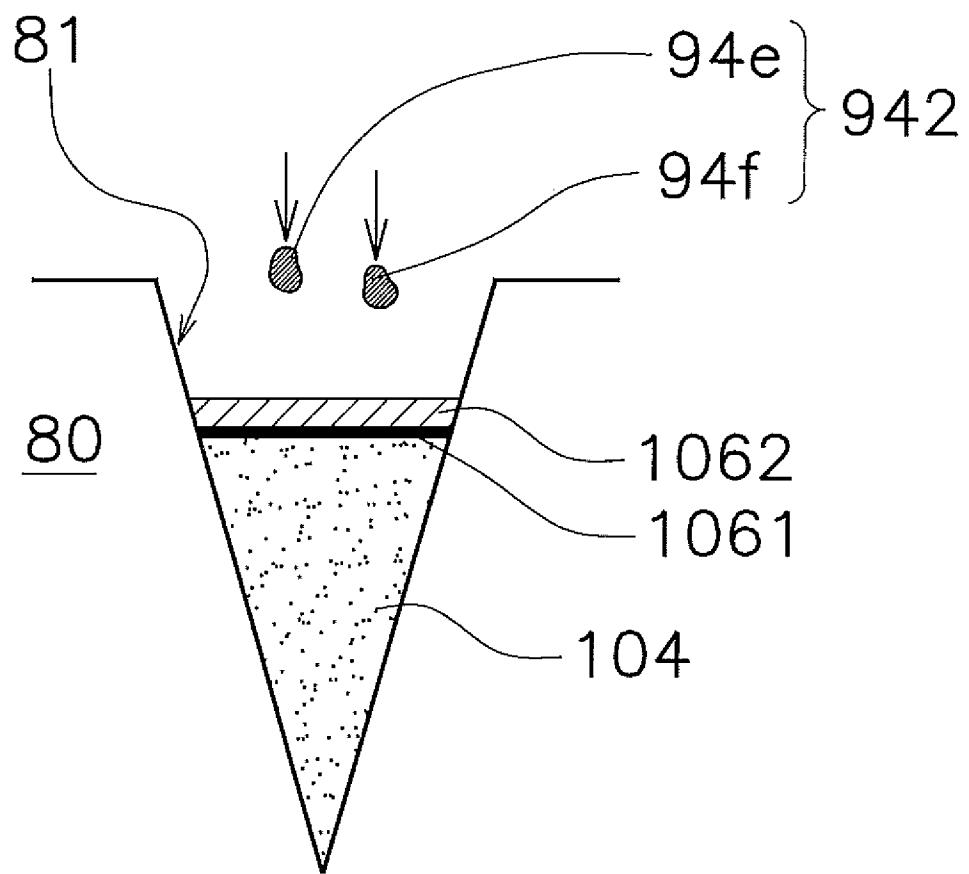
[図27]



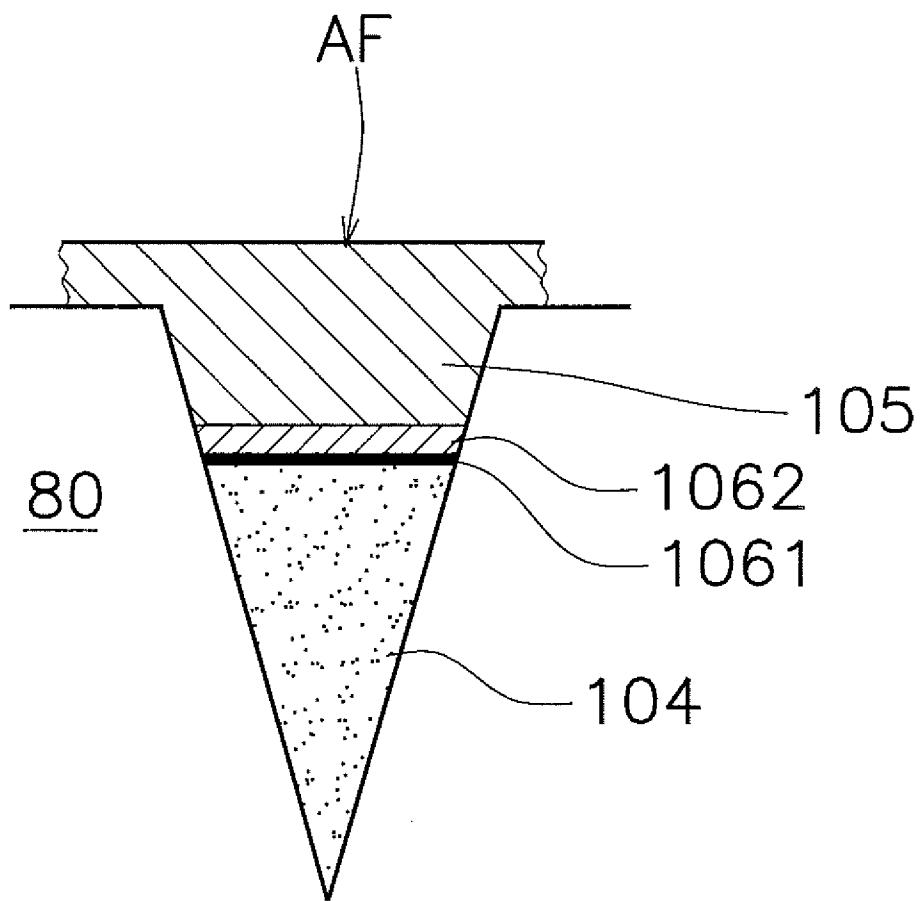
[図28]



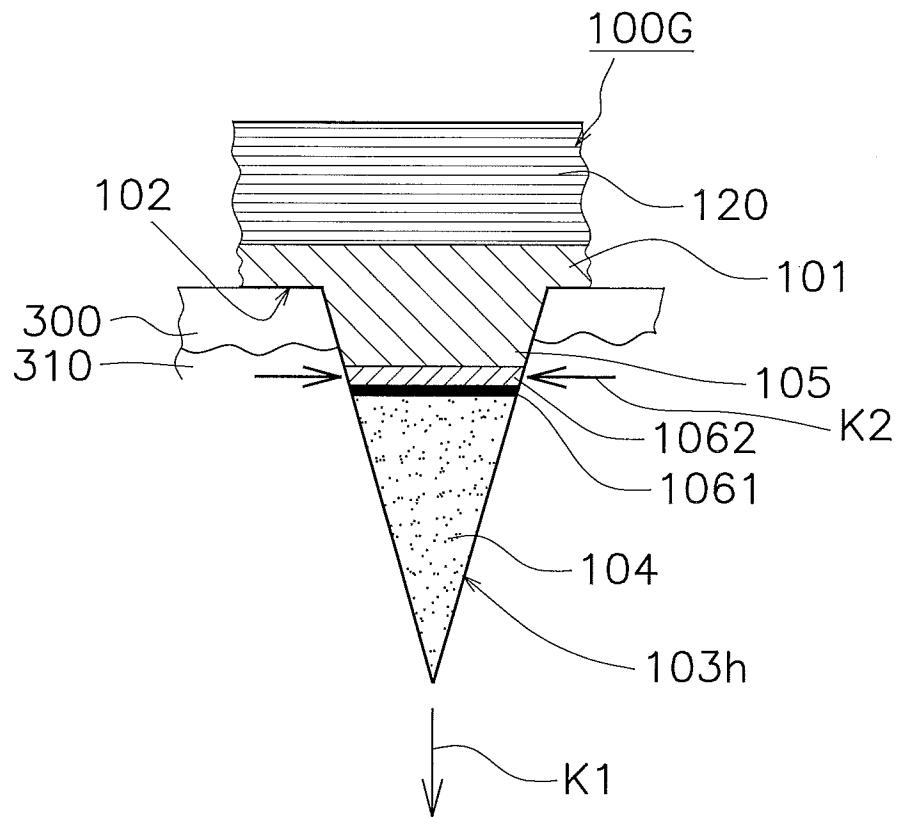
[図29]



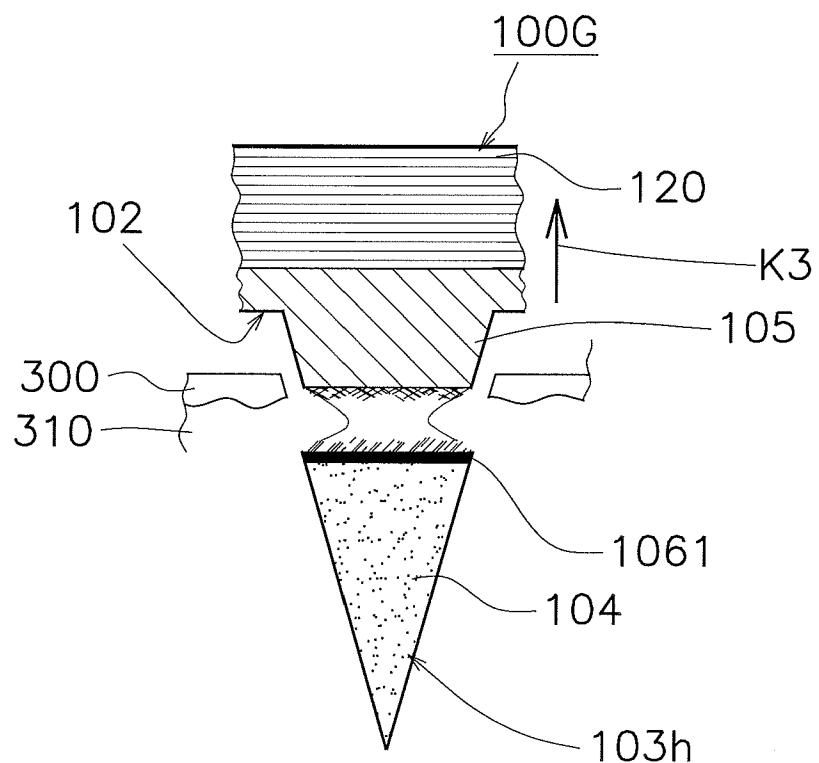
[図30]



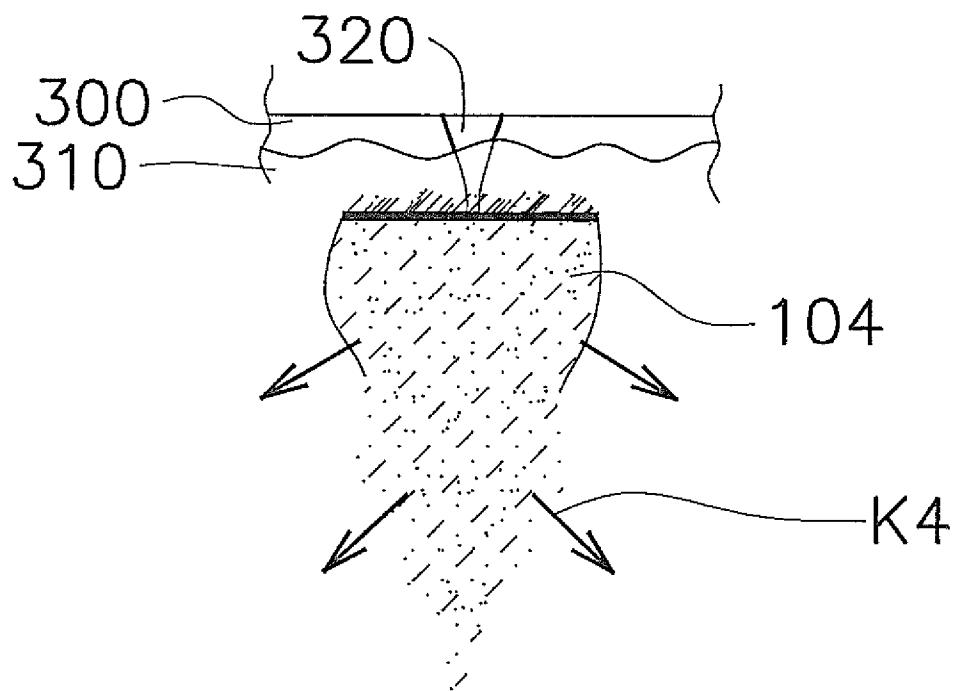
[図31]



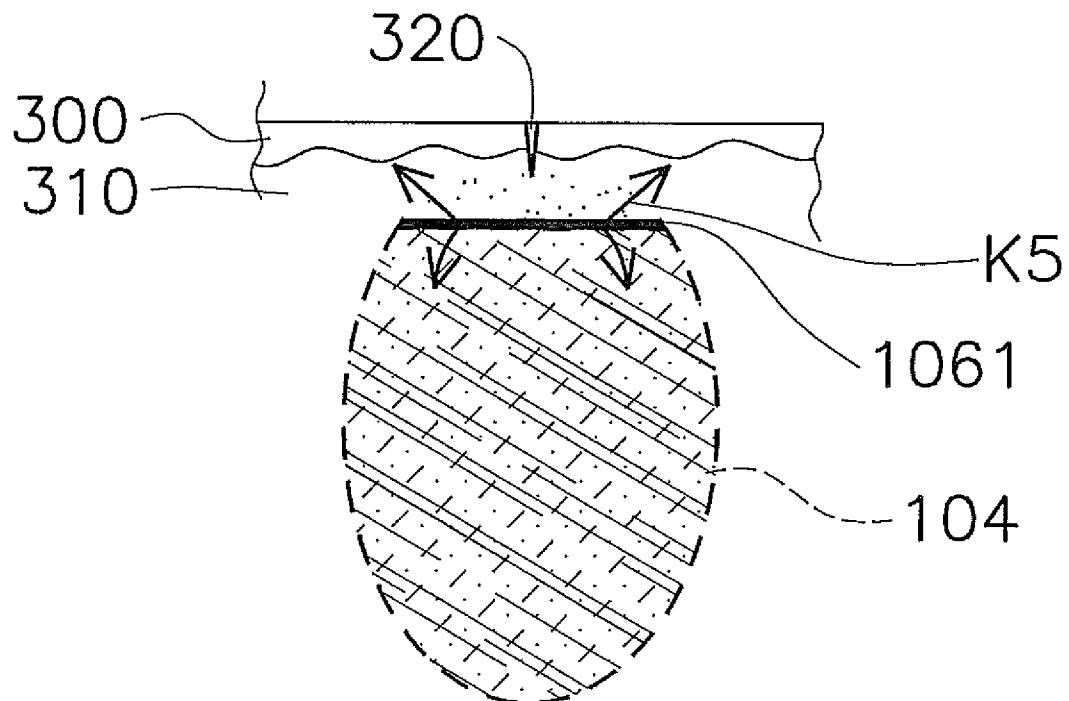
[図32]



[図33]



[図34]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61M37/00(2006.01)i, B81B1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61M37/00, B81B1/00

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 1996–2016
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971–2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994–2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0269685 A1 (Parminder Singh), 30 October 2008 (30.10.2008), paragraphs [0061] to [0077]; fig. 3 to 5 & EP 2664323 A1 & CA 2686093 A1	1-2, 4-9, 11 3, 10
Y	WO 2011/010605 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 27 January 2011 (27.01.2011), paragraph [0052] & US 2012/0136312 A1 paragraph [0065] & CN 102470179 A	3
Y	JP 2014-082975 A (KRI Inc.), 12 May 2014 (12.05.2014), entire text; all drawings (Family: none)	10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
14 March 2016 (14.03.16)

Date of mailing of the international search report
22 March 2016 (22.03.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer
Telephone No.

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, B81B1/00(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, B81B1/00

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	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
X	US 2008/0269685 A1 (Parminder Singh) 2008.10.30, [0061]-[0077], FIG. 3-5	1-2, 4-9, 11
Y	& EP 2664323 A1 & CA 2686093 A1	3, 10
Y	WO 2011/010605 A1 (久光製薬株式会社) 2011.01.27, [0052] & US 2012/0136312 A1, [0065] & CN 102470179 A	3

☞ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☞ 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

の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

14. 03. 2016

国際調査報告の発送日

22. 03. 2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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）

3 E 5076

姫島 卓弥

電話番号 03-3581-1101 内線 3346

C (続き) . 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
Y	JP 2014-082975 A (株式会社K R I) 2014. 05. 12, 全文、全図 (ファミリーなし)	10