

平成 19-20 年度戦略的基盤技術高度化支援事業
「超精密マイクロ成形に対応した微細金型に係る技術開発」

研究開発成果等報告書

平成 20 年 5 月

委託者 近畿経済産業局

委託先 特定非営利活動法人

近畿バイオインダストリー振興会議

目 次

第1章 研究開発の概要

- 1-1 研究開発の背景・研究目的および目標 2
- 1-2 成果概要 3

第2章 金型設計と開発

- 2-1 キャビティーの設計および製作 4
- 2-2 超精密切削技術及び2次加工関連技術による金型を製作 5
- 2-3 多数個取りへの設計対応 9

第3章 マイクロ成形機の開発と射出条件の検討

- 3-1 4個取りインラインスクリー方式特殊射出成形機を製作 10
- 3-2 インラインスクリー方式特殊射出成形機の成形機能の検討 10
- 3-3 製品取出しロボットの検討 12
- 3-4 成形品の物理的機能および強度の測定 13

第4章 成形品の分解および安全性試験

- 4-1 生分解性試験 21
- 4-2 溶出試験 22
- 4-3 医療機器 GLP と生物学的安全性試験 23

第5章 その他

- 5-1 参考文献 24
- 5-2 研究体制 24
- 5-3 プロジェクト連絡窓口 24

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的および目標

近年、高度先端医療の進展に伴い、医療現場では、よりマイクロサイズの医療デバイスが強く求められている。この目的に沿って、半導体製造技術で用いられるリソグラフィー技術を利用したシリコンマイクロマシニング技術（MEMS技術）により微細な構造システムを製作しようとする試みが始まり、髪の毛サイズの微細なモータや針先に組み込み可能なセンサなど従来にはない新しい技術の開発が行なわれた。しかしながら、現在実用化にいたっているものは数種類のセンサ等で、医療用デバイスとしての実用化製品は少ない。

この一つの理由として、リソグラフィーを利用した金型製作プロセスでは2次元またはそれを高さ方向に延長した2.5次元の形状の金型であれば高い分解能で製作可能であるが、複雑な3次元および厚みをもった構造物は困難であるという問題がある。これらの問題点を解決するために幾つかの方法が試みられている。

その一つは、シンクロトロン放射光などを利用したX線リソグラフィーである。放射光の直進性を生かして高アスペクト比のリソグラフィーを実現する方法であるが、主に柱状の構造物以外は製造が難しい。また、マイクロ放電加工法は三次元的に複雑な微細構造物を製作することが可能であるが、加工電極の消耗や放電による表面性状の悪化のため高精度な部品の加工は困難である。

これらの加工法と比較した場合、超精密切削/研削加工法は、加工力が大きいことや微細工具の作製が難しいことなどの問題点を含んではいるが、複雑な三次元構造物を製作可能なこと、優れた表面性状を得られることなど微細形状製品の創製方法として望ましい特性を備えている。マイクロ切削加工の分野では日本、ドイツが先進国であるが、例えば日本のファナック社のRobonanoに代表されるような5軸の最新機器は高額であり、多軸ゆへの切削剛性の低下とそれに伴う材料の制限（黄銅、銅等軟らかい材質に限られる）とプログラムの複雑さ等の問題点がある。このため斜面のあるものについては、鏡面精度が十分確保できず（多軸により作業自由度を上げれば、斜面精度が落ちる）、マイクロレンズの自由曲面切削等を行っている光学企業では5軸加工機は投入されていないのが実状である。

本研究開発の研究代表者であるライトニックス社は、既にリソグラフィーを応用し、シリコンの異方性エッチングを巧みに利用することにより、特殊形状3次元立体構造物を完成させ、成型加工が難しいとされている生分解性樹脂（ポリ乳酸）を用い、高L/D比10倍の射出成形に成功している。

これらの関連技術・特許として、ジョージア工科大学や立命館大学では生分解性材料を用いて注射針を既に開発しているが、単にMEMS技術¹⁾を加工法のベースとしているため、その形状はストレートであり、長さも0.5mm程度に制限されている。本研究開発で目指すような蚊を模擬したギザギザ形状²⁾を有する1mm以上(L/D>4倍)の長い針等、3次元で複雑な形状を有する生分解性材料を用いた医療デバイス³⁾の開発例は国内外問わず見あたらないのが現状である。

したがって、川下製造業者（医療分野）からは、種々な複雑形状を有した高付加価値・高性能製品の需要が高く、所定の機能を発揮するマイクロ成形品（たとえば患者の負担をより少なくする微細な注射針やカテーテル等）を創成する金型設計と微細加工技術が求められている。

本研究開発はナノレベルの超精密3次元自由曲面設計を基本技術として、金型の自由曲線形状加工及び生分解性樹脂の微細成形技術の高度化を目指す。特に安全性・信頼性が確保できる金型製作と量産に向けた技術的知見を得ることを目的にする。

1-2 成果概要

本事業における金型および射出成形加工の研究開発において、複雑三次元構造の超微細キャビティー（7種）製作および量産化を狙った金型4個取から8個取へのチャレンジは、型形状精度だけでなく、植物由来性樹脂⁴⁾（ポリ乳酸）を用いた射出成形加工で針先端まで確実に転写し、成形品の実用精度を十分に確保した結果であった。

製作したキャビティーの電子顕微鏡観察においては、サブミクロンスケールの計測であり、ほぼ目的を足した値であった。

後部製品部の金型加工および位置精度についても、十分に目的を達成した。キャビティーとの製作精度は、後部構造の深さは設計1.000mmに対し、8キャビ平均0.9972mm・PV2.6 μm と、目標の $\pm 3\mu\text{m}$ 以内を達成。表面粗さは、8キャビ平均Ra0.4575 μm ・PV0.05 μm であり、平面度については、 $\square 45\text{mm}$ で2.5 μm と全てにおいて目標をクリアし、キャビ間差内のバラツキを最小限に抑えられ、加工精度の向上と安定性を実証できた。

成形機は、金型（8個取り）および樹脂とのコンビネーションに十分対応できる温度管理、射出圧および型締め圧の制御、樹脂送、ダイセットの超小型化（多数個取エジェクターピン対応）を完成し、成形サイクルの改善と樹脂量の均一化および成形性能の向上に一層効果的であった。

その成形性については、20年度作製した3種類のキャビティーを用い、射出成形した製品の顕微鏡下観察を行った結果、形状の再現性及びヒケ・バリ等の転写不具合が全くない成形品であり、8個取マイクロ成形品の完成を確認した。

また、これら成形品の物理的および強度試験も想定目標数値を達成し、実用製品の理想的な物性強度等の指標となる数値を確認した。

とくに薬事法上の許認可の対策として、改正医療機器GLPと生物学的安全性試験を行った結果が医療機器製品として使用可能であることも確認した。

さらに、ロボット化のハンドリングも確認され量産化を狙った植物由来性樹脂（ポリ乳酸）の自動化成形技術・多数個成形品取り出し工程も完成できた。

本事業の成功を基に、早期に世に役立つ製品を市場化するように努力し、夢の実現を果たしたい。

最後に、本事業の技術的応用は、我が国のモノ創り技術への影響が大きいものとする。

第2章 金型設計と開発

2-1 キャビティーの設計および製作（株式会社ライトニックス）

ライトニックス社は、すでにフォトリソグラフィーによる金型製作法を創出してきた。その超精密三次元自由曲面設計とフォトリソグラフィーに関する独自技術を適用して、まったく新しい方法の微細多面体形状をもつ金型作製の基礎技術を完成させる。

製作に当たって、設計に 3DCAD を用い、立体製図による実体形状をデザインし、CAD データをステーパー技術（縮小投影露光法）に取り込み、フォトリソグラフィーにより微細径キャビティー原型を製作した。その原型をニッケル電鍍により転写させ、超微細径キャビティー（微細針部に対応した金型中子）の製作を行った。

製作したキャビティーは、本研究 2 年間で次の 7 種類である。

- ・ 断面が台形の形状で側面に蚊針に似せたギザギザ形状を有する微細針（19 年度）
（キャビティー A-type、B-type、C-type、D-type）
- ・ 上記微細針に流路と多岐マイクロ流路を持ったもの（20 年度）
（キャビティー E-type、F-type、G-type）

製作したキャビティーの例として E-type の写真：図 2-1-1 に示す。

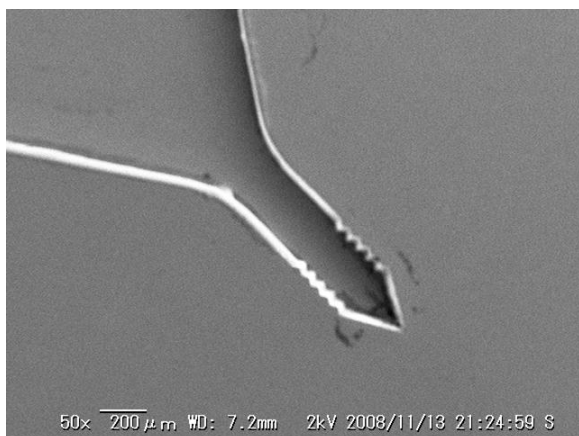


図 2-1-1 キャビティー E-type
（電子顕微鏡写真）

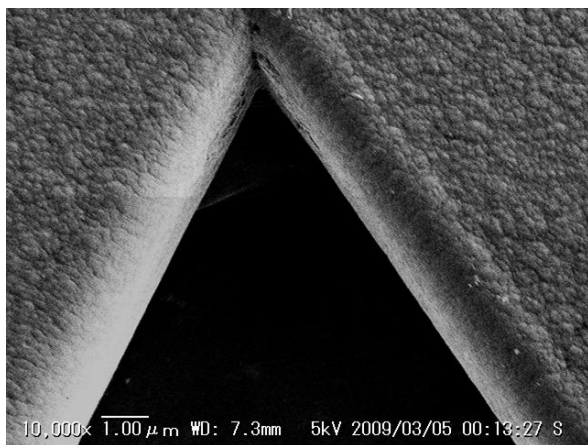


図 2-1-2 キャビティー E-type 針先端
1 万倍（電子顕微鏡写真）

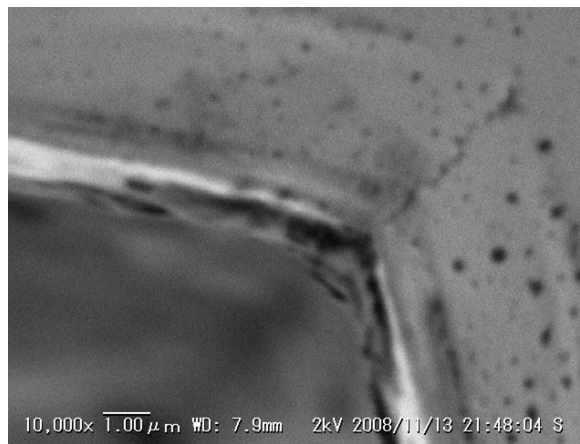


図 2-1-3 キャビティー E-type ギザギザ稜線
1 万倍（電子顕微鏡写真）

加工精度は針先端部の R は 1 μm 以下を確保し、図 2-1-2 の電子顕微鏡観察 (10,000 倍) において針先端の鋭さ精度が出ていることがわかる。

ギザギザの稜線についても先端と同様に形状特性が確保できた。(図 2-1-3 参照)

下記に成果をまとめ示すが、キャビティの加工精度は高く超微細成形に使用できる金型は完成したと考える。

キャビティー加工の目標に対しての加工精度は図 2-1-4 に示す。

内容	目標値	結果
鏡面度	0.1 μm	鏡面 < 1 μm
先端角度	30 度 ~ 90 度	60 度
キャビティー(針部径)	60 μm ~ 120 μm	105 μm
キャビティー(針部長さ)	1 ~ 2 mm	1 mm

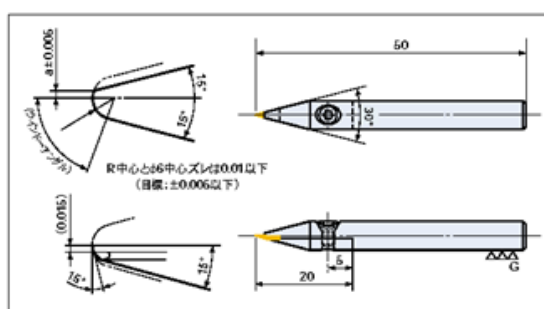
図 2-1-4

2-2 超精密切削技術及び 2 次加工関連技術による金型製作 (平成 19 年度) (ナルックス株式会社)

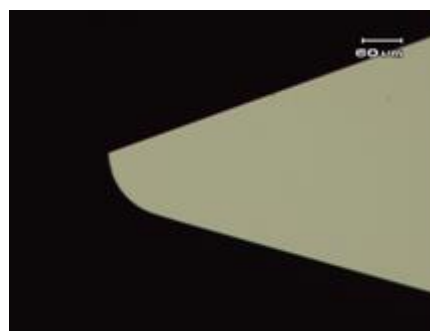
独自技術である超精密切削技術及び 2 次加工関連技術を用いて、針微細部分 (キャビティー) と後部構造を高精度で加工する技術の確立を目指し、複雑 3 次元形状等を創成する為の金型製作を目的として実施した。

2-2-1 キャビティーに応じた特殊工具の設計製作

本研究ではキャビティーの直接加工と微小放電加工用電極材への鏡面切削加工が目的である為、特殊工具を設計製作する。図 2-2-1-1 に示す工具はキャビティー直接加工用に小径 R のボールエンドタイプとして設計製作したものである。刃先 R は 30 ~ 100 μm 、輪郭精度は 50nm を有する。図 2-2-1-2 は電極加工用の工具である。刃先 R 0.1 ~ 0.5 mm、輪郭精度は 50nm、電極材を鏡面加工しキャビティーの表面性状を向上させる。



(a) 仕様図面



(b) 刃先先端部

図 2-2-1-1 特殊マイクロ回転工具



(a) 外観



(b) 刃先先端部

図 2-2-1-2 単結晶ダイヤモンド切削工具

2-2-2 キャビティの 2 次加工

後部構造及びランナー形状等を高精度に 2 次加工し、複雑 3 次元形状等の一体型キャビティの製作を行うための微小放電加工を検証する。

放電加工の特徴として導電性材料ならば被削材質の硬さに関係なく、任意の複雑 3 次元形状を転写加工できる。また被削材質にかかる力が微弱などの利点を持っている為、金型加工に多用されている。本研究に用いた加工装置は小型高精度放電加工機 (EAS8P/三菱電機製) である。

上記、加工装置にてキャビティへの本加工を行うに辺り、まず基礎実験を行った。

加工装置側の設定表面粗さは光沢面モードで $Ry1.0\mu m$ 、梨地面モードで $Ry0.8\mu m$ である。次に実験に使用する各電極材の表面状態と表面粗さを図 2-2-1-3 に示す。

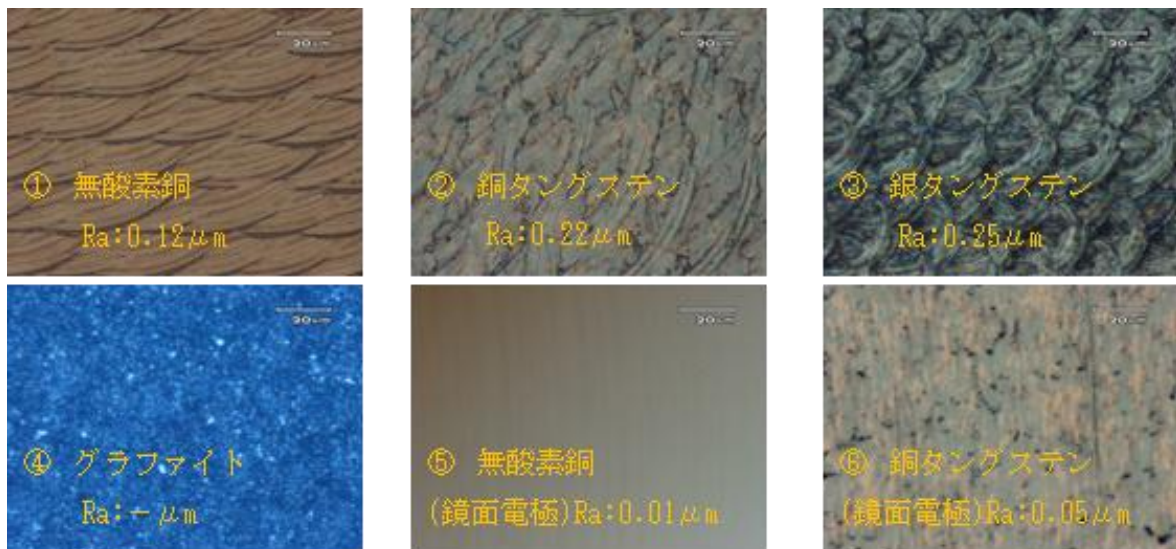


図 2-2-1-3 各電極材の表面状態と表面粗さ

エンドミルによる加工面は①～④、⑤・⑥は図 2-2-1-2 の工具にて鏡面切削加工を行った。数値的に最良な表面粗さを得られたのは、無酸素銅であり、鏡面切削加工前後での比較では表面粗さ Ra は無酸素銅で 1/12、銅タングステンで約 1/4 であった。

合計 6 種類の電極と 2 種類の放電条件によって 12 通りの基礎実験が行え、図 3.2.2-4 に非接触白色干渉計より得られた表面粗さデータを示す。加工表面を観察すると、放電痕自体の大きさの違い (図 2-2-1-4) が確認でき、梨地面では非常に細かいことがわかり有

意差が得られた。しかしながらどの電極材を用いても、数値的に大幅に向上する電極材は無かった。光沢面で平均 Ra0.45 μm 、梨地面では Ra0.24 μm であり、電極材への表面粗さ向上は優位ではないことがこの実験より実証できた。

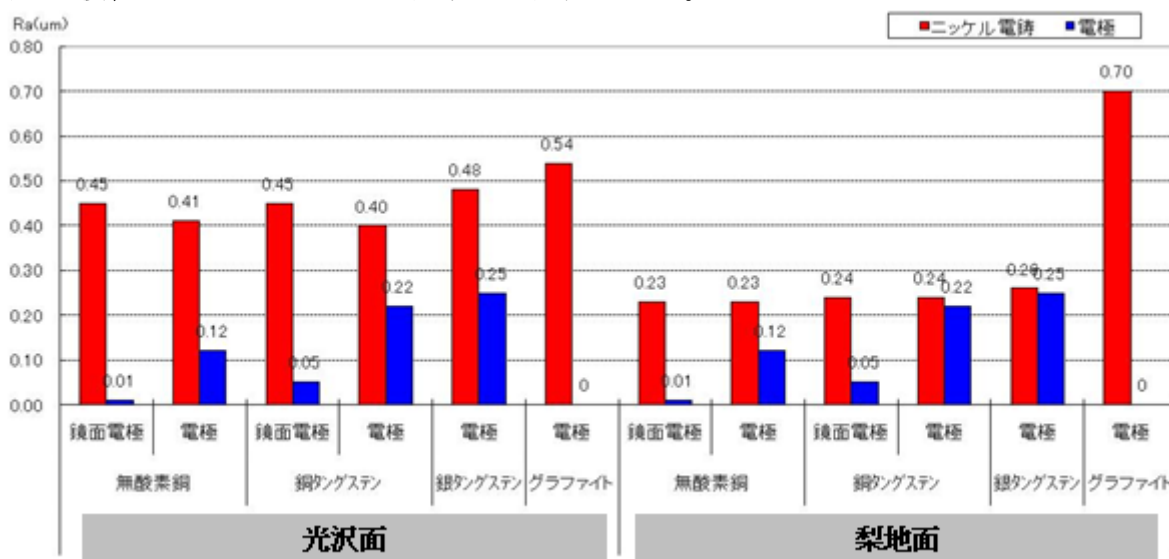
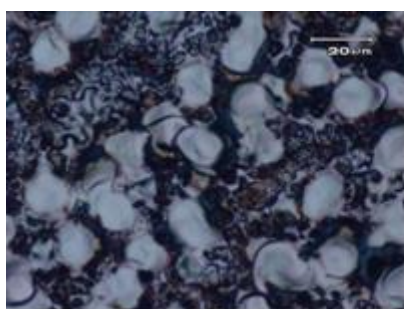
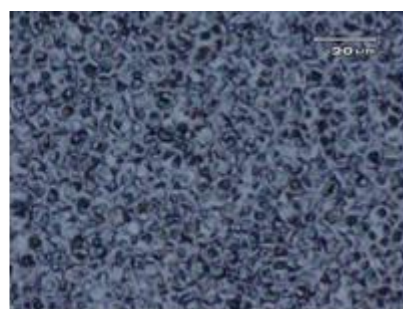


図 2-2-1-4 ニッケル電鍍の表面粗さと電極材の表面粗さ



(a) 光沢面



(b) 梨地面

図 3.2.2-5 微小放電加工後の加工表面 (電極材：無酸素銅／鏡面電極)

基礎実験より求めた最適放電条件(梨地面)と最適電極材(無酸素銅/鏡面電極)を用いてキャビティーへの加工を実施した。キャビティー内4個の深さをバラツキなく同一深さに放電加工する必要があるため、電極形状も4個一体型の設計を行い製作した。図 2-2-1-5 に示す。



図 2-2-1-5 4個一体型電極

加工結果であるが、表面粗さは Ra0.24 μm を得られた。図 2-2-1-6 に示す。基礎実験通りの結果である。製造ロットの違うニッケル電鍍材でも表面粗さが同じということで、電鍍材の安定性と微小放電加工での再現性の確認ができた。

3-Dimensional Interactive Display

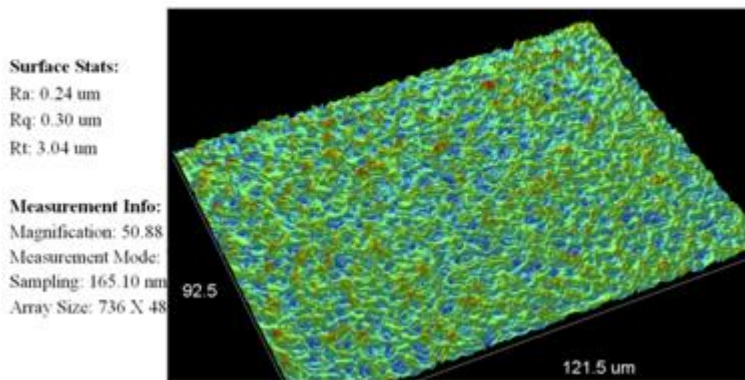
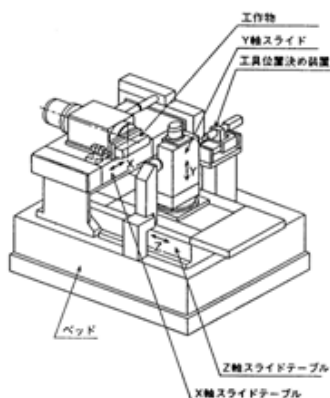


図 2-2-1-6 表面粗さ

近年、高速高精度マシニングセンターや高精度 CAD/CAM・切削工具の高性能化が進んできたことから、エンドミル工具を用いて金型キャビティに直接加工を行うナノ精度の超精密3次元曲面加工機を用いて、ニッケル電鍍への直接加工を試みた。

直接加工を行う範囲は $1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm}$ である。使用工具は図 2-2-1-7 に示した、特殊マイクロ回転工具を用い、工具ホルダーはコレット方式とした。加工装置は図 3.2.2-9 に示す超精密3次元曲面加工機（豊田工機製）である。



スライド移動量 [mm] : X, Z350 Y110
 位置制御方式 : レーザ測長システム
 駆動系 : 油静圧ボールねじ駆動
 分解能 : 1nm

図 2-2-1-7 加工装置概略図と機械仕様

【実験結果及び考察】

図 2-2-1-8 に切削加工後の表面と図 2-2-1-9 に表面粗さの結果を示す。加工表面には多くのムシレがあり、不純物らしき物の介在も見られる。また上面エッジ部分には切削加工によるカエリが全周に見られた。一般的にニッケル電鍍は切削性が悪い材料であることから、切削工具による加工は難易度が高いとされている。加工時間は4時間を費やしており、非現実的な工法で、特に生産性には不向きの結果だと言える。

一方、平面度に対しては平面鏡面研磨加工を実施することにより $0.3\mu\text{m}$ まで精度を向上させることができた。各キャビティにおいては、幾何学的精度で $3\mu\text{m}$ 以下のレベルで達成でき十分満足の行く結果を得られた。

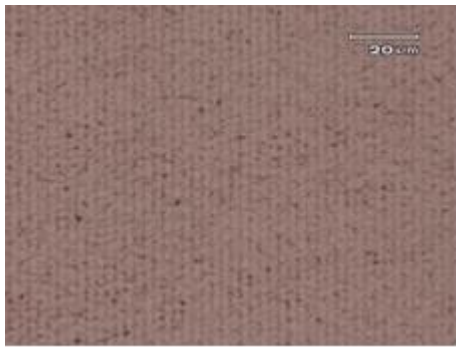


図 2-2-1-8

Surface Stats:
 Ra: 0.01 um
 Rq: 0.01 um
 Rt: 0.11 um

Measurement In
 Magnification: 50
 Measurement Mo
 Sampling: 165.10
 Array Size: 736 X

3-Dimensional Interactive Display

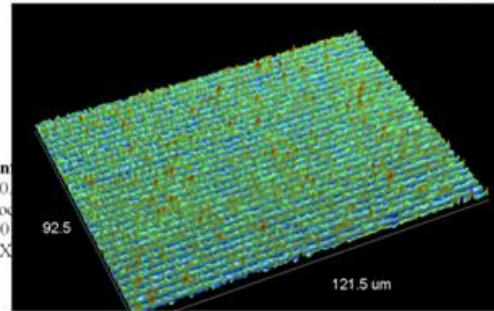


図 2-2-1-9

2-3 多数個取りへの設計対応【平成 20 年度】(ナルックス株式会社)

平成 19 年度の活動において得られた知見を基軸に、さらなる電気加工技術の最適化を目指し、針微細部分（キャビティ）と後部構造を高精度で加工する技術、複雑 3 次元形状等を創成する為の金型製作と量産に向けた技術的知見を目的として実施した内容について述べる。

8 個取り金型設計として 4 個取り金型から 8 個取り金型への展開（量産化）に伴い金型加工の安定性とキャビ間差（バラツキ）が問題となる。

まず、8 個取りキャビプレートの設計には昨年 4 個取り金型で一部発生した離型不良、成形条件によって下型キャビプレートに製品が取られ、離型ができない状況が発生していた。この問題を解決する為、突出し機能とダイセットの温調回路（下型：突出しピンの干渉回避）の新設計を行った。

製作方法は 19 年度と同じ、電気加工による微小放電加工である。放電条件は昨年の実験結果より梨地面にて実施した。上型と下型の位置精度が更に重要になる為、電極形状は 8 個一体型のモデルを設計製作した。

金型幾何精度の加工精度（下型キャビプレート）の結果を表 2-3-1 に示す。

表 2-3-1 加工精度結果

	深さ 1.0000mm	面粗さ Ra um	平面度 um
#1	0.9963	0.44	サイズ□45mm 2.5
#2	0.9986	0.48	
#3	0.9960	0.44	
#4	0.9963	0.49	
#5	0.9983	0.47	
#6	0.9980	0.44	
#7	0.9977	0.45	
#8	0.9967	0.45	
AVE	0.9972	0.4575	
PV	0.0026	0.05	
評価機	三次元座標測定機	非接触白色干渉計	三次元座標測定機

第3章 マイクロ成形機の開発と射出条件の検討

3-1 多数個取りインラインスクリー方式特殊射出成形機を製作

(株式会社ライトニックス)

本研究開発を始める以前、既にライトニックス社はプランジャー方式による生分解性材料（ポリ乳酸）の微細射出成形加工に成功していた。しかしプランジャー方式による成形では多数個取りを目指した量産には向かない。

したがって、インラインスクリー方式でプランジャー方式と同等の成形品ができれば、量産および品質改良の方向性も期待できる。

今回本研究開発において、これまでの独自の成形技術を応用し、その可能性を見出せるものとして、インラインスクリー方式特殊射出成形機の設計と製作を行った。

インラインスクリー方式の採用については、微細加工に不可欠である射出樹脂量および樹脂温度の安定化を考慮し検討し、今後の微細射出成形機の基礎となる様、注力し成形機全体を完成させた。

今回製作した成形機の装置および仕様は下記に示す通りである

(装置概要) インラインスクリー構造の射出装置、型締装置、油圧装置、金型温度制御装置

(仕様) 成形条件：型締め圧：20KN 以下 ダイセット：20cm/20cm 以下（小型ダイセットの採用）個数：4 個取（19 年度）8 個取（20 年度）

試行錯誤の結果、製作した成形機は小型化が図れ、W860xL850xH1700mm と非常にコンパクトに仕上がった。これは機器設置面積で広いスペースをとらないため、工場敷地および設備投資にもより高いコスト低減効果を発揮すると考える。

3-2 インラインスクリー方式特殊射出成形機の成形機能の検討

(株式会社ライトニックス)

本開発成形機による成形品の検証に際しては、射出時温度、金型温、射出圧、型締め圧などの射出パラメーターを順次変動させることによって、成形品（生分解性樹脂製医療用微細針）に及ぼす各パラメーターの影響を観察した。

結果として、主に温度および圧力を中心に最適化を図ることが出来、充分目的を達成しうる成形条件を見出した。これら条件は、大きく成形品の転写精度に関係し、また各ポリ乳酸原材料も、それぞれの樹脂特性により針先まで流動させるための条件が変動することも確認された。

19 年度に作製したキャビティーA-type と成形品を比較(図 3-2-1、図 3-2-2 を参照)してみると先端の転写はほぼ良好であった。

全体像については、ヒケおよびバリが無く、十分な成形ができていると考える。離形も曲がることなく水平形状を保っている。また透明感もあり、梨地の効果も明確に出ている。

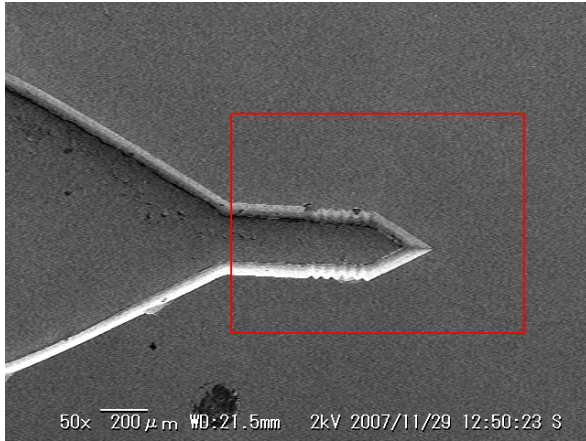


図 3-2-1 キャビティーA-type
(電子顕微鏡写真)

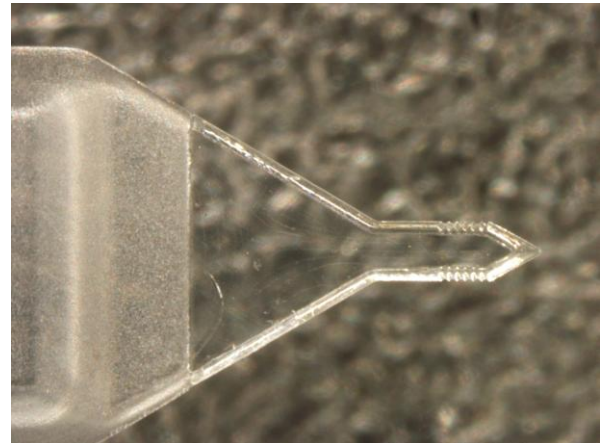


図 3-2-2 A-type 成形品
(光学顕微鏡写真)

電子顕微鏡上の測定であるが、先端部については、角の精度は $R12\mu\text{m}$ とかなり鋭い形状を確保できている。実用的には、当社の経験では $20\mu\text{m}$ 以下であれば、その穿刺効果が発揮されるものと考えている。

20年度の製作されたキャビティー3種のうち G-type には、より複雑な流路が形成されており、樹脂の流動と転写が難しくなると考えられたが、ほとんどキャビティーA およびキと同条件での成形(図 3-2-3、3-2-4)ができた。

この形状の応用として、刺した瞬間に血液を採取し、ある血液成分を微量に測ることのできるセンサ付きのワンタッチ検査機器が可能である。

特に成形品の透明性を確認でき、量産の実用に耐える高精度の成形加工が完成していることが分かる。一般的に、ポリ乳酸は射出成形加工がしにくいとされているが、今回の結果からその問題を解決できたと判断し、今後より良い成形加工条件を追及して行く予定である。

針先端

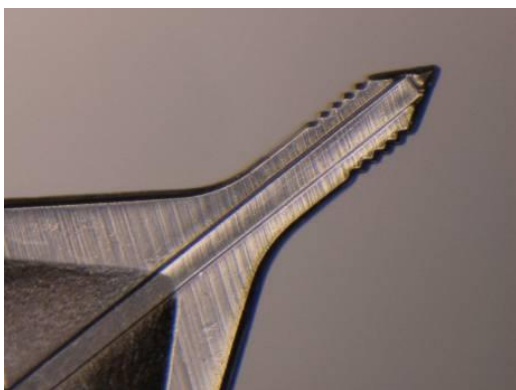


図 3-2-3 G-type の成形品

後部流路

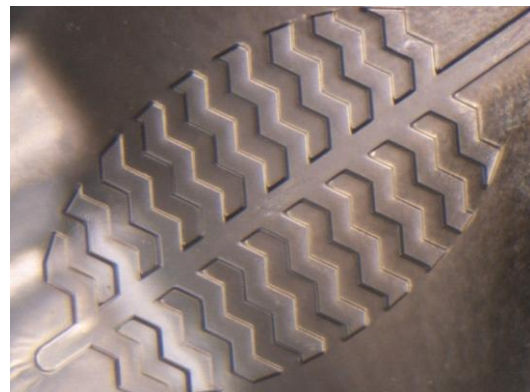


図 3-2-4 G-type の成形品

3-3 製品取出しロボットの検討（ナルックス株式会社）

量産化を想定した8個取り金型及び、19年度製作したインラインスクリー方式特殊成形機（以後、成形機と略す）に合致した製品取出しロボットの設計製作を行い、全自動化を目的として実施した。医療用製品を量産化の目的の中にはハイサイクル化やクリーン化も課題のひとつになるが、実現するには人では対応できない。専用機的な構造と汎用的な構造を考えた場合、本研究では、製品サイズや金型サイズなど用途によって変化する可能性がある為、汎用性に優れた産業用ロボット（多関節型）を採用することを決定した。まず設計上からロボットに求められるスペック及び制限を図3-3-1に示す。

図3-3-1 スペック及び制限

- ①金型型開き距離 85mm に対応する小型チャック
- ②小型チャック先端部は製品吸着も可能なエア仕様
- ③ロボット運動性能（繰り返し位置決め精度 $\pm 0.03\text{mm}$ 以下：型キズ防止の為）
- ④本体質量の軽量化
- ⑤設置するクリーンブース内に収まる本体サイズであること
- ⑥多彩な設置方法が可能なタイプ（床置き・壁掛け・天井つり）
- ⑦成形機側との通信ポート

①～⑦に対応できる多関節型産業用ロボットとして図3-3-2、ロボットハンドのアーム機構部のモデルを図3-3-4に示す。㈱安川電機製MOTOMAN HP3Jに決定した。製品取出し方法は全体構造図、図3-3-2にて示す。

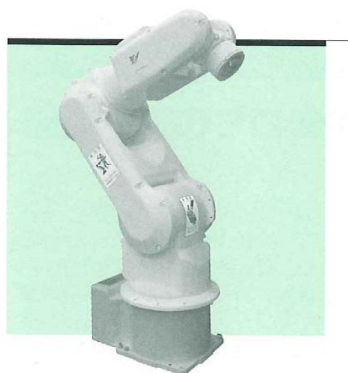


図3-3-2 ロボット外観

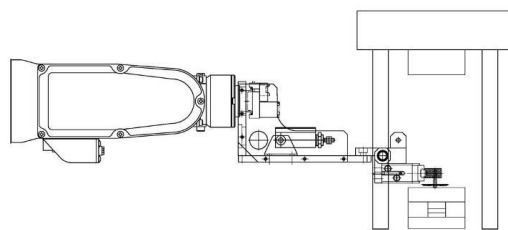


図3-3-3 ロボットハンドのアーム機構部

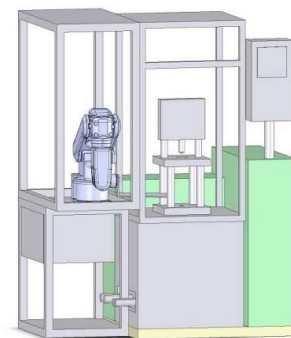


図3-3-3 全体構想図

成形サイクルに見合った取出し速度で対応。結果、動作中不具合は発生せず成形品についても型キズなどは無く安定性を実証し、目的とする全自動化への対応を達成できた。クリーン化はエンクロージャタイプの効果によりクリーンブース内の設置であれば、クラス1000以下である事を確認した。一般的なバイオ医薬分野でのクリーン度レベルは十分クリアしている。今後、実用化には、製品の工程設計によるコスト構造と技術課題を明確にし、戦略的な市場獲得による成果を期待し、製品実用化に向けて多いに期待ができる。

3-4 成形品の物理的機能および強度の測定

(国立大学法人長岡技術科学大学)

無痛針用途としての微細針の研究がナノテクノロジーとバイオテクノロジーの境界領域として盛んに取り組まれている。これまで、この種の材料としては、主としてステンレスや白金などの金属材料が用いられてきた。これに対し、本研究開発の対象である樹脂製の微細針は研究自体が殆ど無いために、どのような材料であれば安全に人体に適用出来るかなどの物理的な検証を行った例はない。そこで、ライトニックス社が作製した微細針に関し、人体に適用するために必要な物理的特性の指針作成を目的として試験を行った。

本研究開発は採血用など様々な針のニーズに応じて、複雑かつ微細な形状を有する微細針構造の設計コンセプトを実証するものである。また、単に微細なだけでなく、針の量産化も考慮した金型を新たに開発し、それをコア技術として機能性と量産性に優れた新規プロセスを提案・実証することにより、微細針の市場化に目処を付けることを目的の一つとしている。この目的を達成するためには、本研究開発の成果をもとに作製した微細針が、過去にライトニックス社が試作してきた痛みの低減、安全な微細針と同等以上の物理的な機能・強度をもつものであることを確認する必要がある。そこで、本研究開発では、まず、過去にライトニックス社が作製に成功してきた微細針の特性解析を行い、その物理的な素性を明らかとすると共に、本研究開発で新規に得られた微細針の特性を解析することによって、異なる原料、金型、プロセスで得られた針における物理的特性の差を検証した。

(平成 19 年度)

実験方法

【ポリ乳酸材料】

先ず、過去にライトニックス社が作製した微細針の物理的な特性、特に機械特性をナノインデントと引張り試験器によって測定を行った。実験に供したポリ乳酸は2種類（A社、T社）である。T社の材料においては、電子線滅菌処理をしたものとしなかったものの2種類について検討を行った。

【計測手法】

本研究においては、ナノインデントおよび引張り試験器を利用した。なお、引張り試験器は装置の名称であり、実際には同装置一台で引張りと座屈（圧縮方向への応力印加）の双方を行うことが出来る。ここで、ナノインデントは UMIS 2000 (The Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, CSIRO 社製)を用いた（図 3-4-1）。引張り試験器は RHEONER II (株式会社 山電 社製)を用いた（図 3-4-2）。実験は室温、湿度 65%で測定を行った。これは、ポリ乳酸が生体分解性を有するために、温度、湿度調整条件で測定する必要があるための処置である。

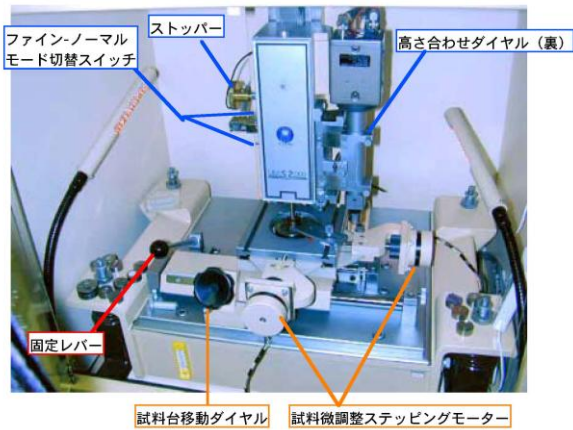


図 3-4-1 UMIS 測定装置

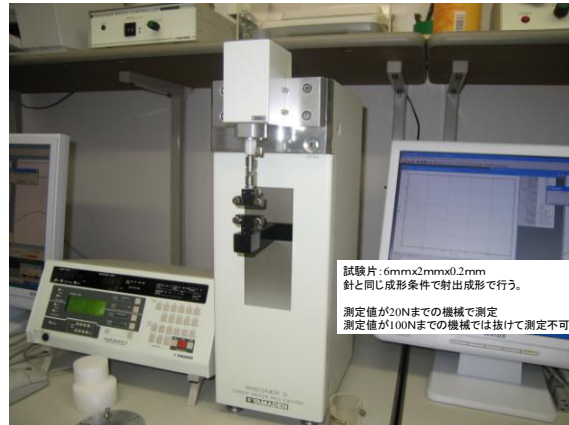


図 3-4-2 引張り試験器

ナノインデント測定に関しては、ナノレベルの圧子を圧入することによって得られる圧痕の大きさや加重によって、任意の領域の硬度およびヤング率測定が出来るほか、加重を可変することによって様々な深さ方向での硬度測定を行うことが可能である。このため、測定箇所をサンプル毎に同位置に定める必要がある。このため、位置に関しては、注射針の溝と溝の中間部分として、図 3-4-3 に示す場所にセットして測定を行った。

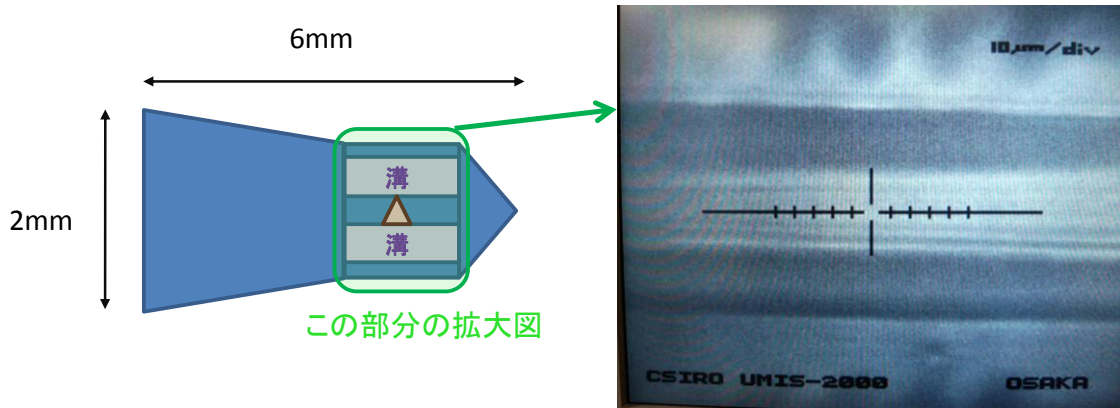


図 3-4-3 UMIS(ナノインデント)測定の圧痕圧入部位の模式図

また、印加加重については、加重が高すぎる場合、図 3-4-4 に示すようなイレギュラーな挙動が観察されたため、印加加重によらず安定的な測定の出来る条件として最大荷重を 3mN として測定を行った。

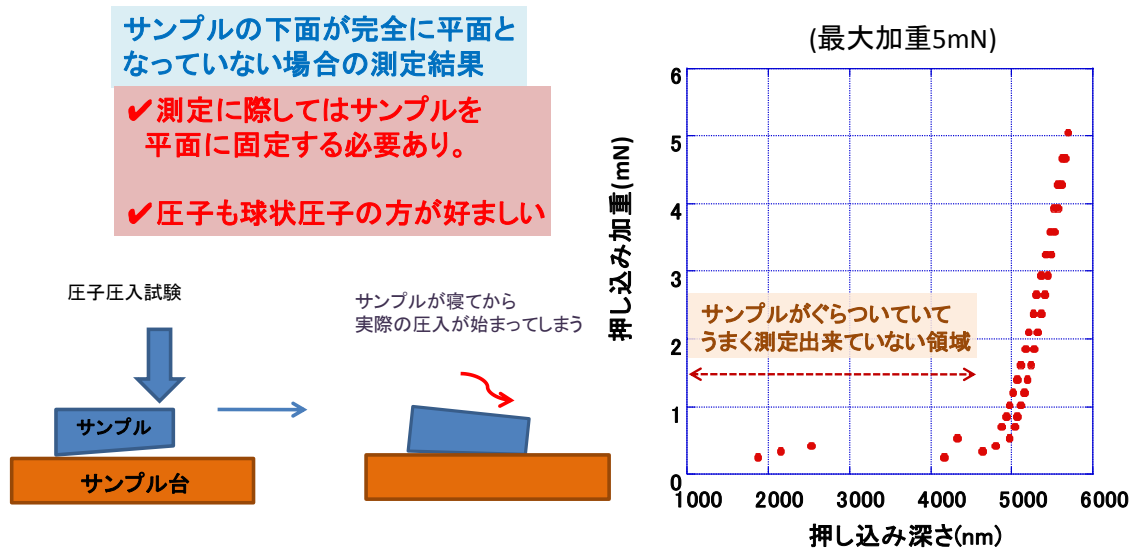


図 3-4-4 加重印加が高すぎて計測がイレギュラーとなった測定例

また、引張りおよび圧縮（座屈）測定においても、非常に微細な針材のため、特注での治具を用いて測定を行うなどの工夫が必要であった。これら予備実験の結果を踏まえて、各種材料測定に供した。

【実験結果】

まず、ナノインデントによる硬度、ヤング率測定を行った。代表的な測定結果を図 5 に示す。図 5 の測定結果はライトニックス社で以前に試作されたサンプルによるものであり、T 社の材料、電子滅菌無し、成型法プランジャー、金型も過去にライトニックス社で設計されたものである。この材料においては、既に無痛で安全に人体に適用することが出来ることが確認されているため、先ず同材料の物理特性を評価した。得られたナノインデント測定の結果のうち、押し込み深さと押し込み加重の関係図を図 3-4-5 に示す。

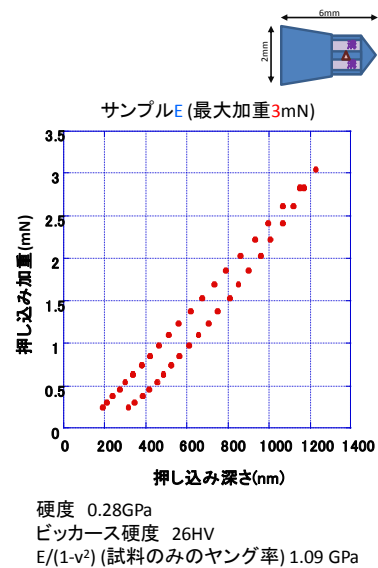


図 3-4-5 ナノインデント測定例

この図において、赤いドットは圧子が押し込まれ、最大荷重 3mN となったあとは引き抜かれている様を表している。プロットが原点から右上に向かって上昇カーブを描き、それがまたもとに戻る様を解析することにより、硬度とヤング率を測定することが出来る。また、このプロットが出発点に戻っていたときには同サンプルは完全に弾性変形のみであることを示しており、逆に出発点から離れたところに戻った場合には、完全にセラミックス的な脆性変形からなることを示すこととなる。従って、この結果より分かる通り、同材料はプラスチックとしては比較的高い硬度 0.28GPa を有しているながら、かなり柔軟な弾性変形をしていることが分かる。この結果から、硬度が高く、しなやかであるという相反する特性を有した材料となっていることが確認された。これが超微細で

ありながら皮膚に圧入しても座屈しないという性質につながっていると判断できる。

図 3-4-6 に弾性変形率測定結果を示す。この結果から、板材（微細針と同様の厚みであるが、幅が 2mm 程度の板形状の射出成型品）は、針材よりもしなやかであることが示唆された。これは、針材は成型時に極めて急速に冷却されてしまうことや、表面積が大きいことにより表面効果が発現するためであると考えられる。また、形状も複雑であるために形状依存性によってしなやかさがやや損なわれていることも示唆される。しかしいずれのサンプルにおいても弾性変形率は 68%以上であり、十分なしなやかさを有していることが確認された。このことから、針として皮膚に圧入するに際しての条件として概ね弾性変形率が 6 割以上必要であるという指標が提案できると判断した。

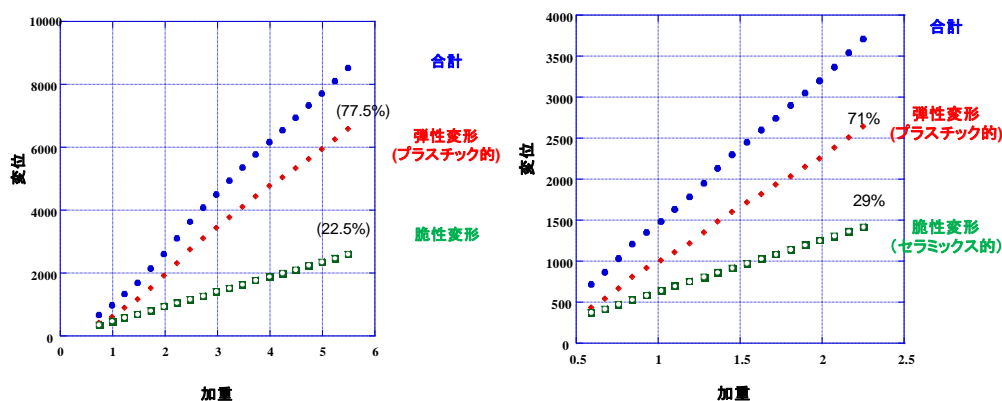


図 3-4-6 本提案研究で新規に利用した材料、新規設計金型を用い、量産に適したスクリー型射出成形を用いて作製した板材（左図）と微細針（右図）における弾性変形率と脆性変形率の測定結果

ナノインデントの測定結果から、微細針の特性としては硬度、ヤング率の他に弾性変形率の測定が重要であると考えられる。単純にヤング率や硬度が高いだけの場合、針の皮膚への圧入は容易であるが、座屈する可能性が高くなる。これに対し、ある一定以上の硬度、ヤング率があれば、むしろ弾性変形率が高いことが好ましいと考えられた。

次に引っ張り試験器により座屈測定を行った代表的な結果を図 3-4-7 に示す。座屈試験という名称ではあるが、実際には今回の測定においては折れることはなく、たわみながら押されていくような挙動を示した。測定においては鉄製の基材の上に皮膚を模した 1mm のゴムシートを配置し、その上から圧入する試験を行った。そのため、ゴムシートを約 0.8mm 程度貫通した後に鉄製の基材と接触した点でピークが観察され、更に加重を印加することでたわみが生じる。加重を印加し続けると最終的には曲がり続けるため、今回の測定では概ね 1mm の変位で実験を停めている。

図より分かるとおり、様々なサンプルについて座屈測定を行った結果、いずれのサンプルにおいても、本実験の測定範囲では全く座屈をしないことが確認された。この時の加重数値は既存の金属製の微細針の値と比較しても同等あるいはそれ以上であることを確認している。

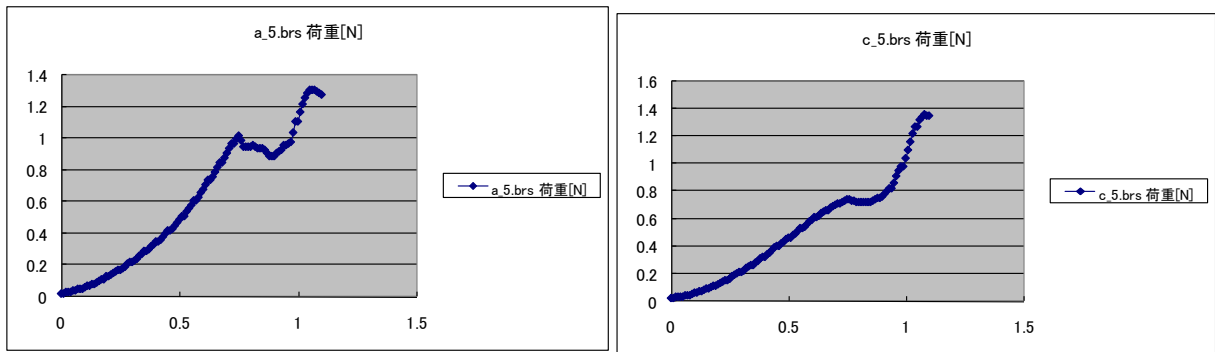


図 3-4-7 微細針における座屈測定結果(加重変位測定、横軸は変位[mm]、縦軸は加重[N])

以上のことから、少なくとも座屈試験の結果からは本微細針を人体に適用する際の圧入圧力の耐荷重として、1.0N までは保証出来ると判断される。もちろん、実際の使用においては、様々な耐環境加速試験や安全係数の考慮などが必要となると思われるが、材料研究の見地からは上記圧力での使用が可能であるという判断に至った。また、このほかに引っ張り試験を行い、市販のバルクポリ乳酸と同等以上の引っ張り強度が得られていることを確認し、引き抜き時の強度も十分に保たれていることを確認している。

(平成 20 年度)

平成 19 年度の研究成果を参考として、主にナノインデントーUMIS 2000 (The Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, CSIRO 社製)を用い下記のように検証した。

【測定方法】

実験は室温、湿度 65%で測定を行った。これは、ポリ乳酸が生体分解性を有するために、温度、湿度調整条件で測定する必要があるための処置である。

ナノインデントー測定に関しては、19 年度の成果を基準にして実施する。

実験は、各期間の保管を行ったサンプルを 30 本ずつ用意し、これの先端を切断する。全てをデジタルマイクロスコープで観察し、バリなどの無い良好な切断が出来たサンプル 20 本を実験に供した。測定は各針先端部に 3 回ずつ行い、合計 60 カ所の測定曲線を平均し、この平均曲線から各種機械特性を計算する方法で行った。

ナノインデントーと引っ張り試験器（実際は座屈試験器として利用）により、硬度、ヤング率、弾性変形率、深さ方向の硬度測定、位置方向の硬度測定、座屈加重変位測定など多様な物理特性測定を行った。新規な材料、金型と成形方式により得られる材料の測定は十分とはいえないかもしれないが、既存のライトニックス社製の試作品に関する測定を重ねた結果、微細針の物理的測定における測定手法とそのデータの中での重要度、ならびに座屈限界などに関しての知見を得ることが出来た。来年度はこれらのノウハウを生かし、多様な金型で作製された量産型の微細針における物理的特性評価を重ねることで、安全安心な針としての機能性評価手法の確立を行いたいと考えている。

【実験結果】

先ず、本サンプルの結晶化度が射出成型後に増大してしまっていないかを確認するため、XRD 測定を行った結果を示す。

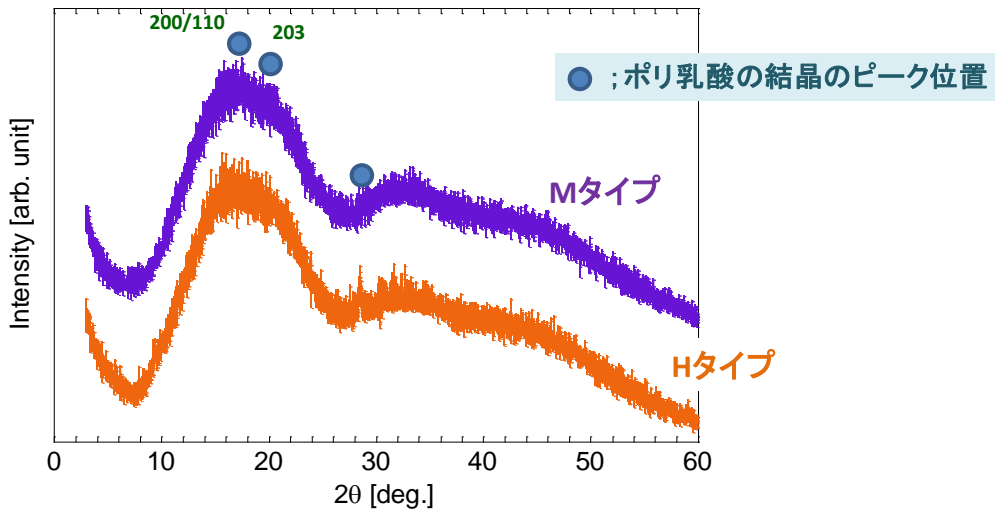


図 3-4-8 3ヶ月保管後試料の XRD 測定結果

図 3-4-8 は、は3ヶ月保管後の XRD 結果であるが、保管試験の期間に関係なく、タイプが同じならば、ほぼ同様の結果となった。本測定結果から、結晶に帰属されるピークは殆ど見受けられず、アモルファスからなる材料となっていることと同定され、明らかに米国食品医薬品庁(US-FDA)⁵⁾ の FCN 登録申請制度により認可された D-乳酸含量が6%以下の条件を維持したものであることが確認された。

次に、保管期間の異なる針におけるナノインデントーによる、硬度、ヤング率測定を行った結果を表 3-4-9 に示す。

		硬度(GPa)	ビッカース硬度(HV)	E/(1-ν ²) (GPa) (試料のみのヤング率)
製造直後 (※拡大での 保管に問題 あるかも)	Hタイプ	0.127	11.62	2.05
	Mタイプ	0.170	15.68	2.97
1ヶ月後	Hタイプ	0.179	16.41	1.97
	Mタイプ	0.280	25.78	3.49
3ヶ月後	Hタイプ	0.143	13.09	2.06
	Mタイプ	0.853	78.26	3.62
6ヶ月後	Hタイプ	0.288	26.49	2.27
	Mタイプ	0.299	27.49	3.15

表 3-4-9 保管期間による経時変化測定結果

また、この表の中で最も重要なファクターであるヤング率をグラフ化したものを図 4-4-8 に示す。

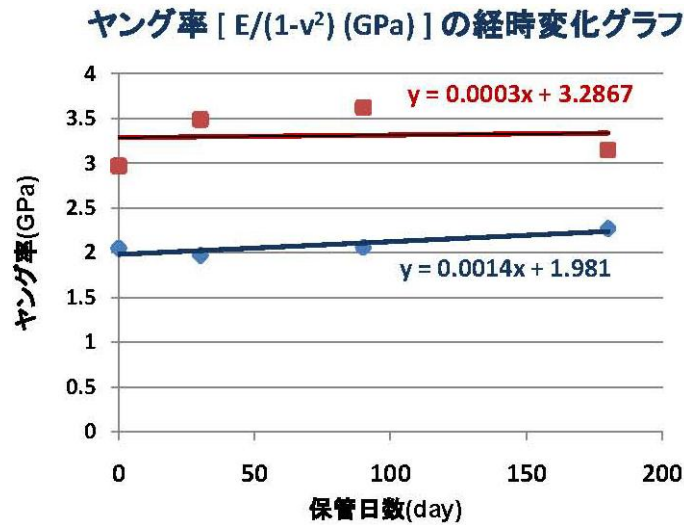


図 3-4-10 ヤング率の経時変化グラフ

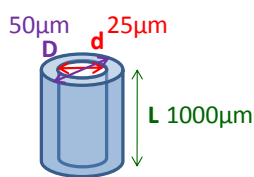
図 3-4-10 より分かるとおり、ヤング率はほぼ一定であり、本保管条件においては少なくとも 6 ヶ月は機械的特性に関して劣化は見られないという結果となった。

【微小針における機械的特性のモデル計算】

こうして得られたヤング率の測定結果値が、注射針への適用が妥当であるかを検討するために、図 3-4-11 に示すような材料力学的なモデル計算を行った。

蚊の針のモデル計算例

$$P_b = \frac{\pi^3(D^4 - d^4)E}{32L^2}$$



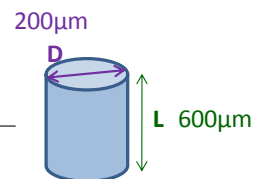
蚊の針を円筒状に近似したときの針強度の計算

痛みを感じない直径=200μm以下とのこと

※斉藤, 工藤, 大塚, 三林, 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所年報, vol.40, pp.41-44, (2006)より引用

本研究の針のモデル計算例

$$P_b = \frac{\pi^3 \cdot D^4 \cdot E}{32L^2}$$



本研究の針を円筒状に近似したときの針強度の計算

図 3-4-11 機械的特性のモデルの模式図と計算に使用した式

比較対象物として、痛くない注射針の代表的なものである蚊の針との比較を行っている。

ここで、皮膚の引張り強度は約 0.02N であるが、蚊の針のような形状の場合、針の強度は 0.014N となり、皮膚の引張り強度以下になってしまうため、そのままでは材料力学的には座屈することが分かるが、蚊はノコギリ状の刃ですこしずつ切り込むなどの圧入法

の工夫を行うことで圧入していることが分かる。これに対し、本研究の針においては、M、Hの何れのタイプの針においても皮膚の引張り強度の20倍以上の強度を有することから、座屈せずに圧入出来ると計算された。

【微小針によるシリコンゴムへの圧入試験】

このほかに、本グループにおいては、ナノインデンターの先端の圧子の代わりに注射針をセットすることで圧入試験を行い、人間の皮膚と同じ程度の引張り強度を有するシリコンゴム(厚さ1mm)に対して圧入が可能であるかどうかを検討した。測定の様子を図3-4-12に示す。

ナノインデンターの針の隣に微小注射針をセットし、
人肌と同程度の硬度を有するシリコンゴムに圧入

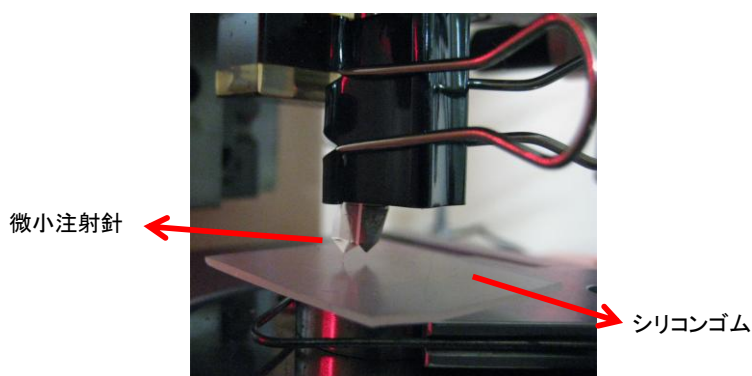


図 3-4-12

ナノインデンターによる圧入試験



図 3-4-13

圧入された針とシリコンゴム体

図3-4-13の通り、本研究で作成された針はまっすぐに挿入することにより、シリコンゴムに容易に刺入が可能であることを確認した。一部、斜めから挿入したサンプルにおいては、針が折れることがあったが、完全に切断してしまふことはなく、針先端部は本体に残っていた。

これらの結果として、商品化の際の保管条件と同一な条件で経時変化を施した注射針の先端の機械的な特性を、ナノインデンターにより、硬度、ヤング率、弾性変形率、深さ方向の硬度測定、位置方向の硬度測定など多様な見地から測定を行った。得られた結果からは、本保管条件であれば、機械的特性は殆ど劣化しないことが確認された。得られた結果を用いた、材料力学的な計算の結果、皮膚の引張り強度と比較して十分に強い強度の針となっている事を確認した。更に、この針を人間の皮膚と殆ど同じ強度を有するシリコンゴムに圧入したところ、容易に刺入が可能であることを確認し、皮膚刺入のための注射針として有効に機能することを確認した。

第4章 成形品の分解および安全性試験

4-1 生分解性試験（平成19年度）（日本ケミカルリサーチ株式会社）

ポリ乳酸（PLLA）の材料で製造された医療用微細針の生分解性についてポリグリコール酸を比較材料にして検討を行った。

吸水率においては、PGAは浸漬4日目から増加し、浸漬14日目以降から減少した。その後、浸漬27日目以降では細片化し測定が不可能となった。一方、微細針 PLLA は浸漬56日目まで変動しなかった。微細針 PLLA および PGA の形状の変化では、PLLA は浸漬4日目から針先の先端部分から曲がる変化がみられ、その数は経日的に増加し、浸漬27日目では全部に認められた。PGA は、浸漬27日目以降で塊が細片化し、サラサラ状態となり、生分解性が確認された。微細針 PLLA は短期間の生分解性が認められなかったが、比較材料として用いた PGA は生分解性が確認された。見かけの吸水率の変化を図4-1に示す。

使用した微細針 PLLA の組成は97%がL体のポリ乳酸であり、分子量20万である。PLLA の平均重量（±S.D）は $2.00 \pm 0.20\text{mg}$ （n=20）であった。比較材料として用いた PGA は、分子量5000であり、平均重量（±S.D）は $19.56 \pm 5.01\text{mg}$ （n=20）であった。

見かけの吸水率を求めるため、微細針 PLLA または PGA を pH7.4 のリン酸塩緩衝液 5mL を含むガラス瓶（規格瓶）に浸漬し、37℃の恒温器中（IWAKI NIB-10）に放置した。

観察期間中、微細針 PLLA および PGA は浸漬液から取り出し、表面の余分な水分をキムワイプで拭き取り、重量を測定（天秤：METTLER XS105）し、見かけの吸水率（%）＝（浸漬前後の重量差／浸漬前の重量）×100 を算出する。

また、観察は8週間行い、肉眼的観察および写真撮影を行い微細針 PLLA および PGA の形状を検討した。

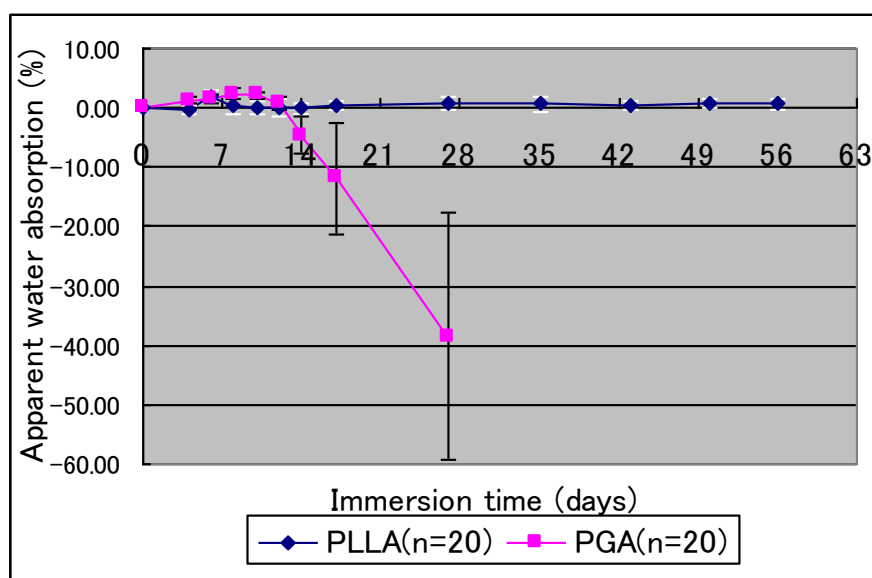


図4-1 浸漬後における微細針 PLLA および PGA の見かけの吸水率の変化

4-2 溶出試験(平成 19 年-20 年度) (日本ケミカルリサーチ株式会社)

4-2-1 試験内容

生分解性樹脂で作製された医療用微細針の実用化ならびに技術的課題に関する基礎的な知見を得る目的で、1 回限りの使用で使い捨てるものに要求されている事項(滅菌済み注射針基準⁶⁾)を参考にして、微細針サンプルの溶出物試験を行った。

予備試験に用いた微細針 PLLA は、組成として 97% が L 体のポリ乳酸であり、分子量 20 万である。本試験に用いた微細針の組成は、97% が L 体のポリ乳酸であり、分子量は 10-20 万である。各微細針 1 本あたりの平均重量(±S.D)は $0.00197 \pm 0.00006\text{g}$ (n=30) であった。

微細針の溶出物試験の項目および方法は、滅菌済み注射針基準を参考にして行った。試験内容として、pH、過マンガン酸カリウム還元性物質、重金属、蒸発残留物、スズの定量を測定した。

4-2-3 試験結果

(1) 予備試験

70℃で 30 分間加温後の微細針の形状は、針先の部分から反返るような形状となった。

また、溶出試験の各項目においては、pH 測定、過マンガン酸カリウム還元性物質、重金属、残留蒸発物は滅菌済み注射針基準の規格に適合していた。

(3) 本試験

平成 19 年度において成形品の溶出試験では、すべて滅菌済み注射針基準の規格に適合した。20 年度は 2 種の微細針成形品の溶出物試験および品質を検討するために $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の条件に設定した恒温・恒湿器(型式 LHU113、エスベック環境試験技術センター株式会社)に入れ、経時的に、1 ヶ月目、2 ヶ月目、3 ヶ月目、4 ヶ月目、5 ヶ月目及び 6 ヶ月目に恒温・恒湿器から取り出し試験に供した。さらに $60^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の条件下における 2 週間の苛酷予備試験を行った。その結果を下記に示す。

1) 外観検査

6 ヶ月間における安定試験に用いた成形品 H タイプ及び M タイプの外観検査の結果、 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の条件下で保存した 6 ヶ月間における安定性試験では、両タイプの外観(針先端部分)に異常は認められなかった。2 週間の苛酷予備試験において、両タイプとも保存開始 1 日目から針中央部から曲がり、針全体に白濁化がみられた。

2) pH 測定

6 ヶ月間における安定試験に用いた成形品 H タイプ及び M タイプの結果、H タイプ及び M タイプとも 3 回調製した試験液は、いずれにおいても空試験液の pH との差が 2.0 以下であり、滅菌済み注射針基準の規格に適合していた。2 週間の苛酷予備試験では、H タイプの pH の差は 2.0 以上を示し、滅菌済み注射針基準の規格から外れていた。M タイプの pH の差は、規格の pH の差を 2.0 以下とする範囲であった。

3) 過マンガン酸カリウム還元性物質

6ヶ月間における安定性試験では、Hタイプ及びMタイプとも3回調製した試験液は、いずれにおいても過マンガン酸カリウム消費量の差は2.0mL以下であり、滅菌済み注射針基準の規格に適合していた。2週間の苛酷予備試験では、Hタイプが過マンガン酸カリウムの消費量を2.0mL以上示し、滅菌済み注射針基準の規格から外れていた。一方、Mタイプは過マンガン酸カリウム消費量の差は2.0mL以下であり規格に適合していた。

4) 重金属

6ヶ月間における安定試験に用いた成形品Hタイプ及びMタイプの結果、また、2週間の苛酷予備試験では、Hタイプ及びMタイプとも3回調製した試験液は無色で、鉛標準液の呈する色より濃くないことを確認し、滅菌済み注射針基準の規格に適合していた。

5) 蒸発残留物

6ヶ月間における安定試験に用いた成形品Hタイプ及びMタイプの結果、また、2週間の苛酷予備試験において、両タイプとも3回調製した試験液は、いずれにおいても蒸発残留物の重量の差は1.0mg以下であり、滅菌済み注射針基準の規格に適合していた。

6) スズの定量

Hタイプ及びMタイプのスズの定量は財団法人日本食品分析センターに委託し、ICP質量分析方法によって測定した。両タイプとも21ppm~28ppmであった。

4-3 医療機器 GLP と生物学的安全性試験 (株式会社ライトニックス)

成形品の医療機器として生体適合性を証明するためにGLP⁷⁾「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」平成17年3月23日厚生労働省令第37号とその一部改正(厚生労働省令第115号)並びに薬食発第0613010号に遵守した試験を財団法人日本食品分析センターで行った。

改正医療機器GLPと生物学的安全性試験は次の通りである。

細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、溶血毒性試験の6試験を実施する。

試験試料として2種類の原材料(型番 PL08H10-0702, 型番 PL08M10-0702)の成形品を用いた。

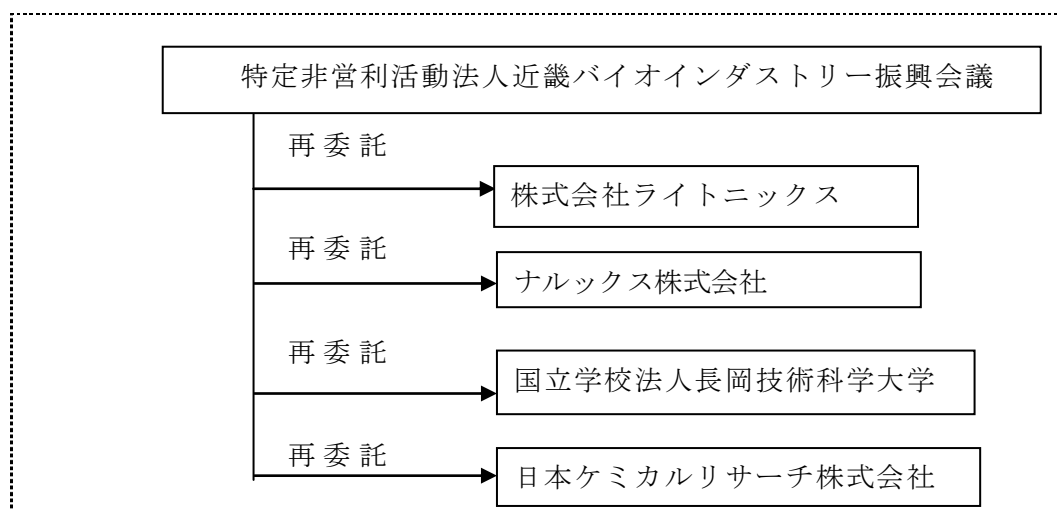
試験の結果として2種類の内、1種類(D)が感作性試験で陽性となり医療機器としての基準をクリアできなかった。もう1種類(E)については、すべての項目が陰性であり、最終加工品としての安全性は認められ、医療用デバイスの製品化に対応できることがわかった。

第5章 その他

5-1 参考文献

- 1) Jung-Hwan Park, Yong-Kyu Yoon, IEEE Transaction on biomedical engineering, vol. 54, No. 5, May2007
- 2) Seiji Aoyagi, Hayato Izumi, Mitsuo Fukuda, Sensors and Actuators A . Phys. (2007), doi:10.1016/j.sna.2007.06.007
- 3) R. K. Kulkarn, K. C.Pani, C. Neuman, F. Leonard, *Arch. Surg.*, 93, 839 (1966)
- 4) H. Tsuji, Y. Ikada, *Macromol. Chem. Phys.*, 197, 3483 (1996)
- 5) 米国食品医薬品庁 (US-FDA) の FCN 登録申請制度基準
- 6) 滅菌済み注射針基準 (平成 10 年 12 月 11 日 医薬発第 1079 号厚生省医薬安全局長通知)
- 7) 医療機器の生物学的評価 ISO 10993

5-2 研究体制



5-3 当プロジェクト連絡窓口

特定非営利活動法人近畿バイオインダストリー振興会議

専務理事・クラスターマネージャー 遠山 伸次

〒550-0004 大阪府大阪市西区靱本町1丁目7番18号 旭センチュリービル7階

TEL:06-6459-6795 FAX:06-6447-7011

株式会社ライトニックス 代表取締役 福田 光男

〒662-0812 兵庫県西宮市甲東園2丁目2番6号

TEL・FAX:0798-52-3594