

平成26年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「ワクチン投与用針の植物由来性樹脂を用いた超精密射出成形加工」

研究開発成果等報告書

平成27年3月

委託者 近畿経済産業局

委託先 一般財団法人近畿高エネルギー加工技術研究所

目次

第1章 研究開発の概要	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	
1-2 研究体制	
1-3 成果概要	
1-4 当該プロジェクトの連絡窓口	
第2章 実施内容と成果	
2-1 原材料の選定	8
2-1-1 植物由来性樹脂(ポリ乳酸等)の経時的変化の検証試験	
2-2 超精密微細金型(キャビティ)の設計製作(複数針用)	10
2-2-1 縦穴と溝を持つ複雑な立体形状の複数針構造 デバイス用キャビティの製作	
2-3 成形システムの設計開発(複数針用)	13
2-3-1 温調および可塑化の設計開発	
2-3-2 射出構造の設計開発	
2-3-3 シーケンス開発	
2-4 植物由来樹脂原料の少量クリーン化供給構造の開発	14
2-4-1 樹脂供給装置の設計開発	
2-4-2 樹脂供給装置の温調開発	
2-5 成形品の物理・化学的機能および立体構造の形状転写性検証 (複数針用)	15
2-5-1 物理的機能の検証	
2-5-2 立体構造の検証	
2-5-3 化学的機能の検証	
2-6 穿刺部システムの開発(複数針用)	26
2-6-1 穿刺システム設計開発	
2-6-2 穿刺部の成形加工	
2-7 プロジェクトの管理・運営	28
第3章 結果と考察(全体総括)	30
謝 辞	

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

(1) 研究開発の背景・目的

近年遺伝子・抗体・タンパク質等を用いた先端治療薬分野では、ごく微量で効果の得る薬剤が開発されてきている。これらの投薬に際してはピンポイントに投与部位に微量薬剤を投与することが必要となり、マイクロサイズの医療用投与デバイスのニーズが高まっている。その中でもインフルエンザワクチン投与用のデバイスの必要性が顕在化している。

ワクチン投与における医療上の最も重要な課題は、最も効果のある皮内組織に選択的に投与できるデバイスがなかったことである。現在は金属針により皮下組織または筋肉内組織に投与が行われているが、免疫学的にも皮内組織に選択的に投与できればワクチン量を劇的に減らすことができることが知られている(0.1~0.2 μ l程度)。

本研究開発では、金属針に替わる植物由来性樹脂を用いた安全なワクチン用デバイスとして、針自体に数十ナノリットルの微量な薬剤を貯留できる縦穴と溝を持つ複雑な立体組合せ構造を有するデバイスを成形加工する超精密微細成形加工技術とワクチン投与針の量産化技術を開発する。

(2) 研究開発の概要および目標

ワクチンを直接皮膚上層部の皮内に投与するためには、数十ナノリットル程度の極微量な投与対象薬剤を穿刺深度(表皮と真皮間の300~800 μ m層)に正確に投与できる構造・機構が必要となる。そのため生物学的安全性の確認できた植物由来性樹脂を用いて、複数針(3針)で、各針に極微量な薬剤(20ナノリットル程度)を貯留できる縦穴と溝を設けた超精密微細な針構造が必要で、さらにその針部を同じ樹脂でつくった針を押し出すバネを組み込んだ筐体に納めることとなるが、それらを成形加工できる技術が必要となる。ここでは複数針と筐体の合体化したものを投与デバイスと定義している。

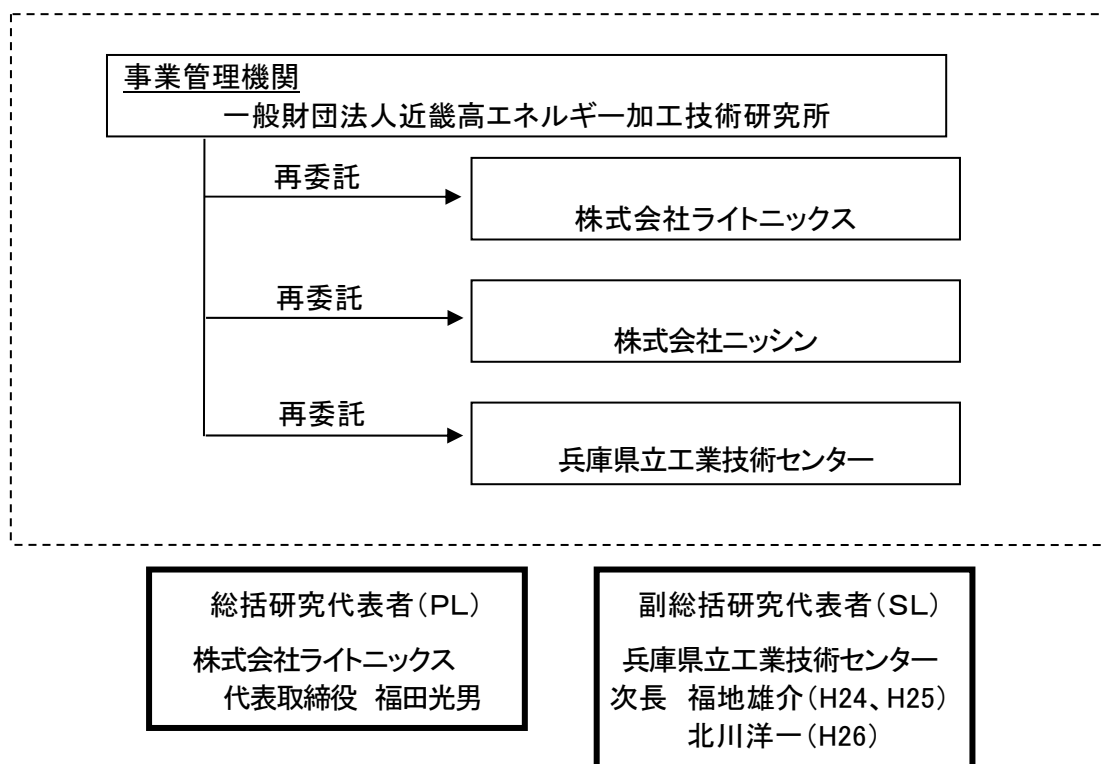
平成24年度はワクチン用微細針の基礎的製造技術と性能の評価のため、単針構造の微細針について、平成25年度は複数針(3本針)構造の微細針の製造の研究開発を行った。特により複雑な構造でも湯回りが可能でかつ材料物性に優れる樹脂配合を見いだした。また、超複雑形状の射出金型の製造にむけたモデル作成技術を確認した。より精密な複数針の成形に向けて射出成形機の改造を行い、成形した複数針の力学特性などを評価し、ワクチン用針としての性能を平成24年から26年度の3年間で確認を行った。

- ①超精密微細な射出成形可能な植物由来性樹脂の経時的変化の検証
- ②極微量なワクチンを貯留する縦穴と溝を持つ微細複数針を成形するための超精密微細金型の加工技術
- ③選定した樹脂を用いて超精密微細な複数針を射出成形するための成形システムの開発
- ④射出成型機に少量ずつ樹脂をクリーンに供給するための供給構造の開発
- ⑤複数針成形品の物理的・化学的機能等の検証
- ⑥複数針と筐体を合体した穿刺部システムの開発

1-2 研究体制

(1) 研究組織および管理体制

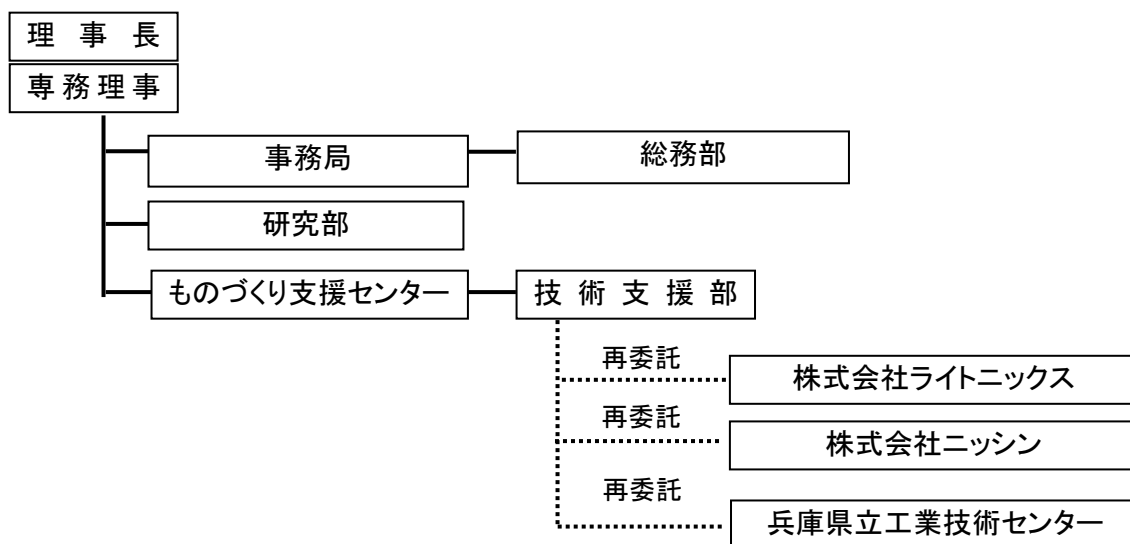
1) 研究組織(全体)



2) 管理体制

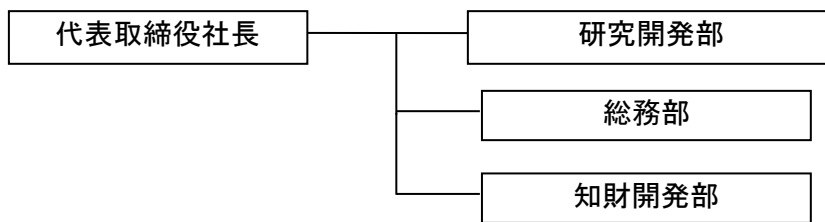
① 事業管理機関

[一般財団法人近畿高エネルギー加工技術研究所]

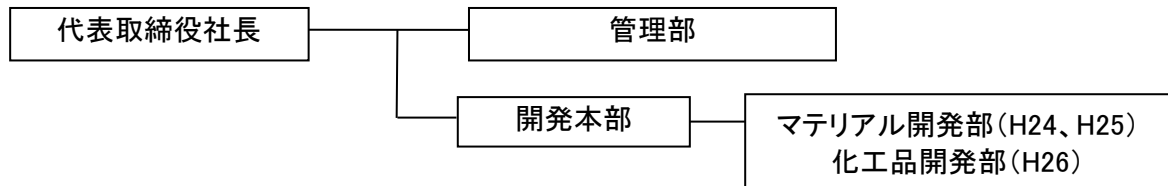


②再委託先

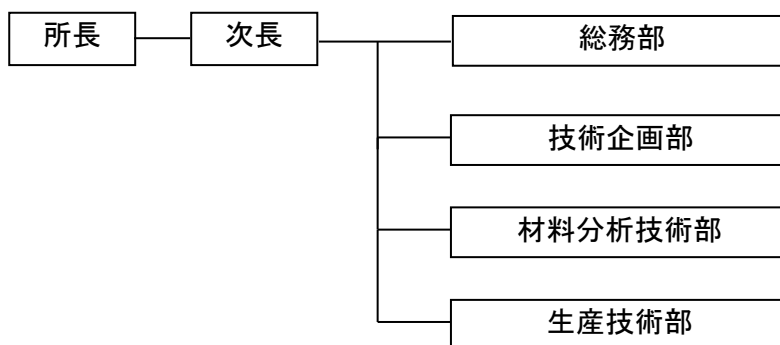
株式会社ライトニックス



株式会社ニッシン



兵庫県立工業技術センター



(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関】 一般財団法人近畿高エネルギー加工技術研究所 管理員

氏 名	所属・役職
一森和之	技術支援部 部長(H24)
柏井茂雄	技術支援部 部長(H25、H26)
殖栗成夫	研究部 部長
小田幸史	試作・開発支援部 主席技術員(H24、H25)
古森秀樹	研究部 主席研究員(H24、H25)
赤松毅人	技術支援部 主席技術員(H24)
高寄ひろみ	総務部 事務員(H26)

【再委託先】 ※研究員のみ

株式会社ライトニックス

氏 名	所属・役職
福田光男	代表取締役社長
向井勇二	研究開発部 製造技術研究員(H24、H25)
橋本久芳	知財開発部 社外取締役(H25、H26)
福田萌	製品開発グループ(H26)

株式会社ニッシン

氏 名	所属・役職
佐々木裕之	化工品開発部 部長
田中浩國	化工品開発部 課長

兵庫県立工業技術センター

氏 名	所属・役職
福地雄介	次長(技術調整担当)(H24、H25)、技術参与(H26)
北川洋一	次長(技術調整担当)(H26)
松井繁朋	特別顧問(H25、H26)
三浦久典	生産技術部 部長
吉岡秀樹	ものづくり開発部 部長(H24)
柴原正文	材料分析技術部 主席研究員
長谷朝博	材料分析技術部 上席研究員
阿部剛	生産技術部 主任研究員
平山明宏	生産技術部 主任研究員
山口篤	生産技術部 主任研究員(H25、H26)
浜口和也	技術企画部 主任研究員(H25、H26)

(3)アドバイザー:

国立大学法人長岡技術科学大学 学長 新原皓一 :

ワクチン針の物理的強度検証の助言等

国立大学法人長岡技術科学大学 准教授 中山忠親:

微細加工技術に関する助言

(4)研究開発推進委員会メンバー:

株式会社ライトニックス 福田光男

株式会社ニッシン 佐々木裕之、田中浩國

兵庫県立工業技術センター 福地雄介、北川洋一(H26)、松井繁朋(H25、H26)、
三浦久典、吉岡秀樹(H24)、柴原正文、長谷朝博
阿部剛、平山明宏、山口篤(H25、H26)、浜口和也
(H25、H26)

一般財団法人近畿高エネルギー加工技術研究所

一森和之(H24)、柏井茂雄(H25、H26)、殖栗成夫、
赤松毅人(H24)、小田幸史(H24、H25)、
古森秀樹(H24、H25)

アドバイザー 国立大学法人長岡技術科学大学 新原皓一、中山忠親

(5) 研究実施場所

株式会社ライトニックス

〒662-0812 兵庫県西宮市甲東園2丁目2番6号

(最寄り駅: 阪急電鉄今津線甲東園駅)

株式会社ニッシン

〒621-0001 京都府亀岡市旭町樋ノ口 88

(最寄り駅: JR 西日本嵯峨野線八木駅)

兵庫県立工業技術センター

〒654-0037 神戸市須磨区行平町 3-1-12

(最寄り駅: JR 西日本神戸線鷹取駅)

1-3 成果概要

製作した金型を用いて3本針構造のワクチン投与針を試作し、その形状、物性の評価を行った。また、複数針の投与システムを収納する筐体の製造技術の確立、および成形性、材料物性に優れた植物性由来樹脂の選定を行った。

	研究開発項目	開発目標	成果・課題
①	超精密微細な射出成形可能な植物由来性樹脂の経時的変化の検証	植物由来性樹脂の選定と経時変化を検証する。	筐体用植物由来樹脂(ポリ乳酸のコンパウンド材)を完成し、それを射出成形した筐体は商品として十分耐える結果となった。
②	極微量なワクチンを貯留する縦穴と溝を持つ微細複数針を成形するための超精密微細金型の加工技術	キャビティ平面度歪10 μ m以下の金型の製作。量産に向けてマスター型をもとに高精度の金型を作成する技術を確立する。	キャビティ平面度歪6 μ mで、マスター型から転写モデル、射出用金型までの一貫した製造のための複数針用金型の製作を完成した
③	選定した樹脂を用いて超精密微細な複数針を射出成形するための成形システムの開発	高精度・高効率に射出成形を行うために射出成形機の改造を行い、投与針システムの製造技術を確立する。 効率: 成形サイクル15秒以内	成形サイクル目標15秒以内に12秒を達成し、成形品の歪は6 μ mであり、量産時の針先全品検査が可能となり、射出成形における製造技術を確立した。
④	植物由来樹脂原料の少量クリーン化供給構造の開発	樹脂の乾燥状態を維持し、的確に少量(1ショット供給量:1cc以下)を投入できるホッパーを試作する。	自然対流の乾燥による少量(1ショット1cc以下)の供給量を保てクリーンなホッパー構造を構築できた。
⑤	単・複数針成形品の物理的・化学的機能等の検証	試作した針部がワクチン投与デバイスとして適合しているかの確認を行う。 成形加工品の生物学的安全性を評価する。	試作した投与針システムがワクチン投与デバイスとして総合的に適合することを確認した。 人体皮膚に想定したシリコンラバーへの穿刺力は0.4mm位置で1.0N以下でかつ座屈強度10N以上を示し、実用化に耐える結果となった。 金型の形状測定結果とワクチン投与針の形状測定結果を比較した結果、良好な転写性を確認した。 成形加工品について医療機器の安全基準であるISO10993-1:1997、JIS T 0993 に基づいた、生物学的安全性評価を行った結果、ワクチン投与デバイスとして適合していることを確認した。
⑥	単・複数針と筐体を合体した穿刺部システムの開発	単・複数針部を穿刺するための筐体とその成形金型を設計し、穿刺部の成形加工	植物由来性樹脂(ポリ乳酸)主剤に成形加工時の流動性改質剤として生分解性樹脂を

		を行う	コンパウンドすることで、筐体の射出成形が可能となった。作製した筐体を持ちいて、穿刺部と筐体を合体した投与針システムとして穿刺と穿刺後に筐体内に格納できる構造システムの機能を確認した。
--	--	-----	---

1-4 当該研究開発の連絡窓口

一般財団法人近畿高エネルギー加工技術研究所

所属および氏名: 技術支援部・部長 柏井茂雄

所在地: 兵庫県尼崎市道意町7丁目1番8号

電話: 06-6412-7800

FAX: 06-6412-7776

E-mail: s.kashiwai@ampi.or.jp

第2章 実施内容と成果

2-1 原材料の選定

2-1-1 植物由来性樹脂(ポリ乳酸等)の経時的変化の検証試験

(株式会社ライトニックス、株式会社ニッシン)

東洋精機製作所メルトインデックサ(型式 G-01) を用い筐体用ポリ乳酸コンパウンドを含む樹脂3種類のMFRを測定し、樹脂の特性データと比較検討し改良を重ねた結果、転写及び離型において安定し、成形サイクル(8個取)も量産化を狙える範囲に入り、最終的に1種類が量産化に使用できる結果となった。

使用したメルトインデックサは2-1-1写真で示す。

ライトニックス社が過去に行った樹脂特性の基準で、筐体用樹脂1種類を選定した。



2-1-1写真: メルトインデックサ

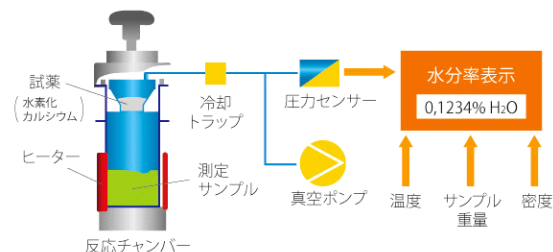
樹脂の特性に影響を与える微量水分量の測定に用いた機器を2-1-2写真で示す。測定原理を図2-1-2に示す。



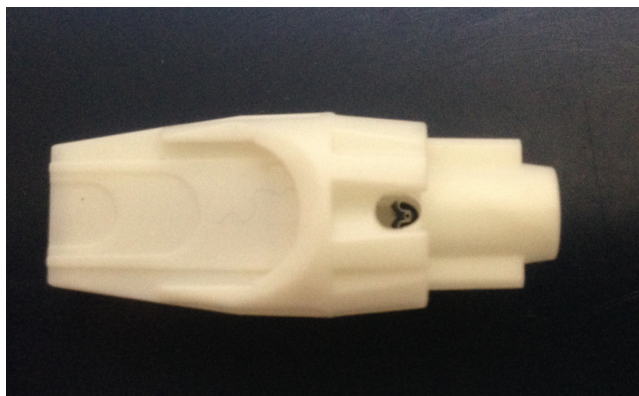
2-1-2写真: 水分計

測定原理

サンプルを容器に入れ真空引き後、加熱させます。気化した水分は試薬と反応し、水素ガスが発生します。この発生した水素ガスの圧力を圧力センサーで検知し、サンプル重量から水分量を測定します。水素ガス以外の揮発成分を補足するクーリング・トラップを装備しており、精度の高い測定を行うことができます。



2-1-2図: 測定原理



成形時当初の内外筐体



40℃で6カ月保温保管の内外筐体

2-1-3図： 生分解性樹脂の経時的変化

2-1-3図に示すように植物由来性樹脂で成形した筐体の経時変化を確認し、ワクチン針、筐体の製造として使用の可能性を確認できた。

2-2 超精密微細金型(キャビティ)の設計製作(複数針用)

開発目標 : キャビティ平面度歪 $10\mu\text{m}$ 以下の金型の製作。

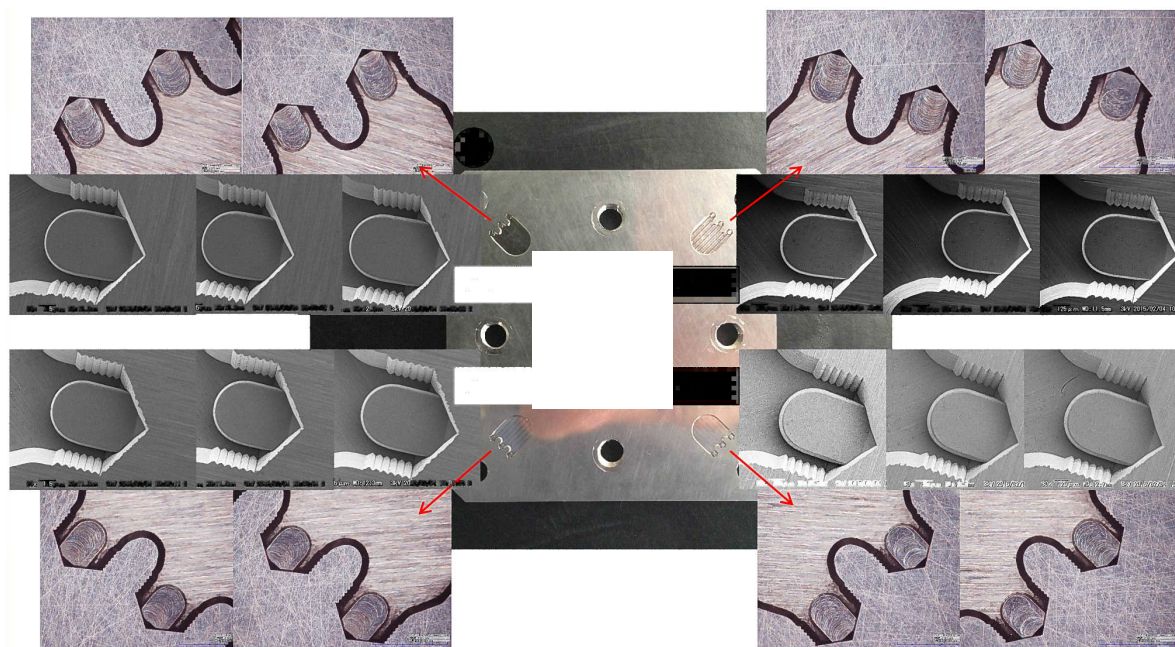
2-2-1 堅穴と溝を持つ複雑な立体形状の単・複数針構造デバイス用キャビティの製作 (最適金型設計と精密性評価)

(株式会社ライトニックス)

・樹脂流動解析による形状設計

3針ワクチン用熔融樹脂が流れ易い最適な形状を特定するために、3次元CADで単針部の形状をつくり、樹脂流動を形状特性から構造解析し、コアとキャビの形状を特定し、成形機射出部のシステム構造を確立した。

複数取り金型形状をトライアンドエラーで数回製作し、それぞれの金型について、流動シミュレーションソフトウェアMoldflowを用いて微細構造の樹脂回り状態を圧力および温度について主に観察し、複数針用を同時に複数個成形が可能な金型の設計を完成した。



2-2-1図1複数取り金型形状

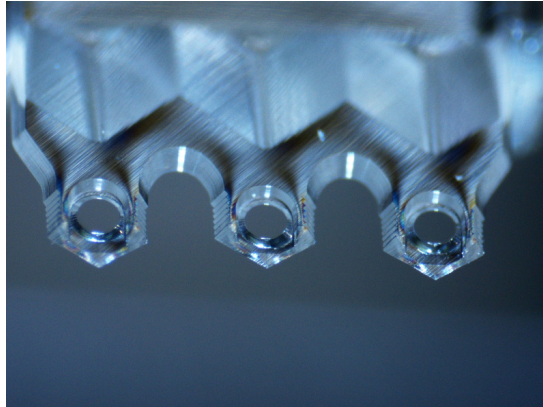
・量産化に向けた複数針部のマスター型および金型の製作

切削加工法およびナノインプリント工法で作成した複数針部のマスター型を用いて、射出成形法による転写モデルを作成する技術を開発し、さらに射出成形およびナノインパライズ法で作成した転写モデルを用い、樹脂マスター型の形状の再現性、精度を、高深度マイクロスコップで観察した結果、平面度歪はナノインプリントで 0.012mm 、射出成形によるナノインパライズで 0.008mm と $10\mu\text{m}$ 以下の加工を完成させた。

しかし観察を深めた結果、針形状の細部に転写できない部分があった。この転写については、今後の課題として、射出条件を変え、より量産に耐える精度確保をする開発が必要である。

・成形品の製作と加工精度評価

複数取り金型を使って射出成形機で成形品を製作し、その品質を評価した。成形品の平面度歪 $10\mu\text{m}$ を想定し、樹脂流動解析を実施して、形状に変更を加え、金型に反映させ、目標精度を確保できた。



2-2-1図2成形品 立体観測用顕微鏡で回転視野での写真

キャビティ平面度歪 $10\mu\text{m}$ 以下で、マスター型から転写モデル、射出用金型までの一貫した製造のための複数針用金型の製作を完成した。

2-2-2 樹脂流動解析による形状設計

(株式会社ライトニックス)

熔融樹脂が流れ易い最適な形状を特定するために、3次元CADで単針部の形状をつくり、樹脂流動を形状特性から構造解析し、コアとキャビの形状を特定し、成形機射出部のシステム構造を確立した。

2-2-3 単針部のマスター型および金型の製作

(株式会社ライトニックス)

単針部のマスター型を、新たに開発した切削加工法を使って製作を行い、次に微細転写技術を用いて転写電鍍金型を製作し、金型を完成させ、その精度を向上するためにトライアンドエラーで数回の試作を行った。その結果、流路溝構造とぎざぎざ構造の精度を確保し、立体構造の検証で評価されたようにキャビ形状をキャビティ平面度歪 $10\mu\text{m}$ 以下の金型を完成した。その針先のキャビ構造を2-2-3写真で示す。

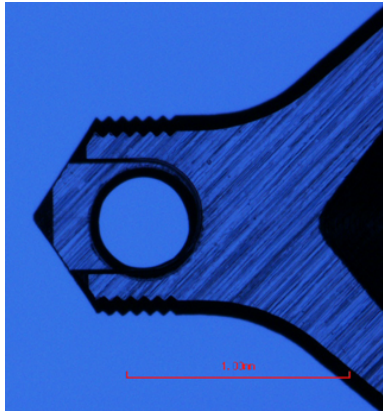


2-2-3写真

2-2-4 成形品の製作と加工精度評価

(株式会社ライトニックス)

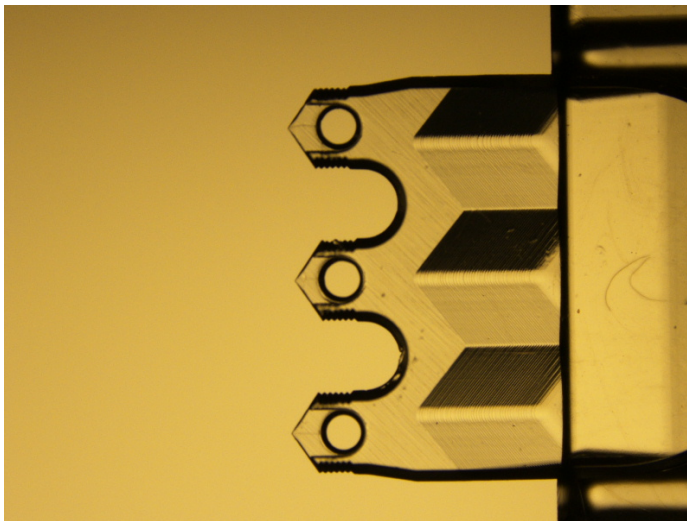
上記の金型を使って射出成形機で成形品を製作し、その品質の評価を行った結果、成形品の平面度歪 $10\mu\text{m}$ の精度を確保でき、縦穴構造でバリのない成形品を完成させることができた。その成形品形状を高深度光学顕微鏡にて撮影し、2-2-4写真に示す。



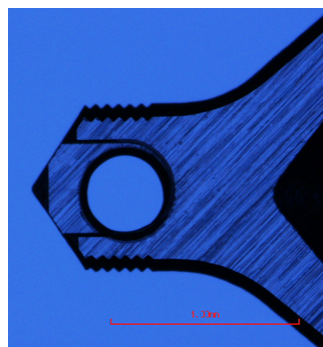
2-2-4写真

・成形品の製作と加工精度評価

上記の金型を使って射出成形機で成形品を製作し、その品質の評価を行った。成形品の平面度歪 $10\mu\text{m}$ 以下にするため、樹脂流動解析を実施し、形状を流動変化に対応させ、金型を製作し、目標の精度を確保できた。その成形品形状を高深度光学顕微鏡にて観察し、複数針について2-2-5写真に示し、特に単針の2-2-6写真と相違を比較した。



2-2-5写真



2-2-6写真

2-3 成形システムの設計開発(投与針システム用)

2-3-1 温調および可塑化の設計開発(株式会社ライトニックス)

熱履歴時間を従来成形機の1/2にするために、適正な樹脂供給量に合わせて小型化した加熱等の装置を用い、熔融温度に必要な熱エネルギーを与える密封構造等も検討した。複数針の投与針システムでは樹脂流動が複雑化するため、1回の射出成形で複数取りを行うためにはより可塑化技術を検討した。トライアンドエラーを繰り返し、試作を数回繰り返し、複数針金型を作製、その流動シミュレーションと観察から、可塑化を適正化することに成功した。

とくに、ポリ乳酸の樹脂滞留は、糸引き及び、突き出しピンへのかじり着きが起こり、著しく成形サイクルを遅らせる傾向にあった。

その対策として、サイクルを早めることによる熱履歴時間を少なくすること、冷却取り出しの時間軸での金型開きを工夫したシーケンスをも構築した。

2-3-2 射出構造の設計開発(株式会社ライトニックス)

・2機種 of 射出成形機の選定・検討を行ったがその構造改造と射出成形システムの改良として下記のように試作開発した。

量産化を目的とした複数針成形サイクル実現(15秒)のため、樹脂送達と射出構造を電動化した小型サーボモータ使用のスクリュ・プリプラ式とプランジャー式の成形機の2種類に対し、メーカーと再構築を行った。

スクリュ・プリプラ方式

高速度カメラを用いて型締および射出作動の観察を行った結果、当該機のノズルタッチの固定位置安定を行う必要を見出し、可塑化部固定板を新たに製作し採用した結果、高精度・高効率な射出構造の開発により、10秒台のサイクルを確認できた。

プランジャー方式

樹脂乾燥供給装置を直接ホッパー状に載せる改良を行い、乾燥状態と帯電による樹脂送りのマイナス影響を緩和することができた。ノズルタッチの位置固定方式により、スプールランナーがまったくなくなった成形品が試作できた。その効果は樹脂量の低減と成形サイクルに関係し、効果的であった。

とくにプランジャー式の成形機を用いて駆動位置精度及びノズル固定法の改良を行った結果、複数針での高サイクル精密成形を目指すとともに、複数個取りを行うことにより生産性の向上を目指した樹脂量の送達と低圧射出で充填可能な構造を開発できた。

2-3-3 シーケンス開発(株式会社ライトニックス)

これらの基本的考察として、シーケンスのコントロール基板から抽出したデータを多変量解析し、諸条件の相関関係を検証し、トライアンドエラーにより実用化可能な射出機構を設計し、構築した。

複数針成形サイクル15秒以内、精度10 μm 以下の目標に対し6 μm を示し、サイクル12秒を達成した。とくに高速度カメラにより射出挙動の観察と、温度、樹脂圧、保圧、射出速度、射出位置の動作等をコントロールするためのトータルシーケンスを同調することによる射出条件の最適化を行った結果、低射出圧による樹脂流動を確保し、バリ発生のない表面転写性(2-2-1図2成形品を参照)に優れた成形条件を見いだすことができた。

2-4 植物由来樹脂原料の少量クリーン化供給構造の開発

2-4-1 樹脂供給装置の設計開発（株式会社ライトニックス）

・直立樹脂筒ホッパーの設計

初年度に微細射出成形をより正確に行うために直立樹脂筒ホッパーの設計を行い、供給口の角度等を検討し、製作を行った

その結果ホッパー容量:1リットル以下の構造で、クリーン化を可能にする密封および開閉部の構造を完成させた。

2年度に少量ずつ供給できかつクリーンな直立筒型ホッパーを設計し、クリーン化対策として乾燥における密封および開閉部の工夫、考案を行い、直立樹脂筒ホッパーの試作を行った

最終年において、残った課題である静電気対策を検討し、より均一な樹脂を供給できる機能を検討した。

他の樹脂と違いポリ乳酸コンパウンド樹脂のペレットが円柱状であり、角と角が触れ合うことで、静電気が強く(静電測定機測定:1kV以上)発生することが分かった。

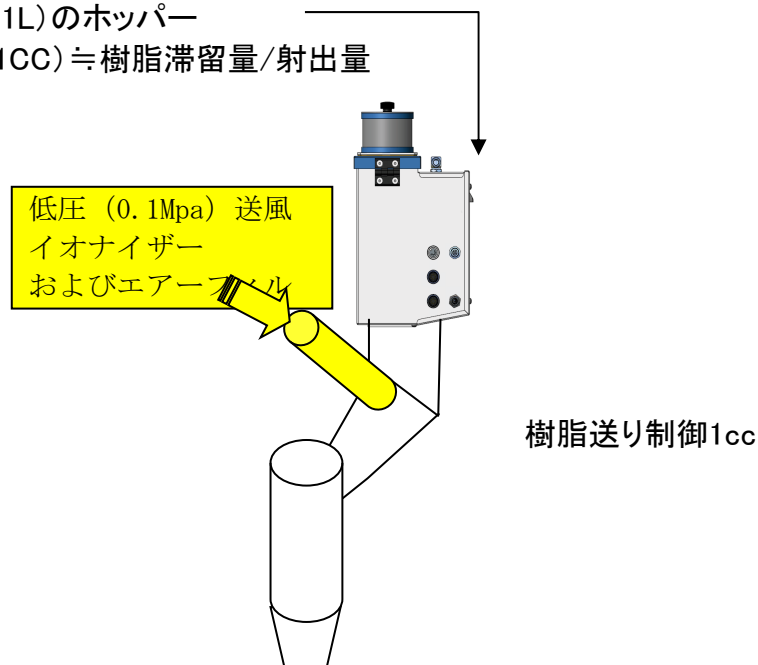
直立樹脂筒ホッパーの試作を検討し、静電除去にイオナイザーとエアフィルターを使用し、ホッパー内に低圧のエアをかけた状態で送風することが良い結果となった。その上、乾燥時に強制送風乾燥するよりも自然対流の乾燥が最も良い結果となり、少量(1ショット1cc以下)の供給量をコントロールできるクリーンな構造を構築できた。

2-4-2 樹脂供給装置の温調開発(株式会社ライトニックス、株式会社ニッシン)

下記の試作した樹脂筒ホッパーを導入して、温調システムを新たに開発し、熱履歴時間を短縮させる構造を検討し、樹脂送り量 $\div$ 樹脂滞留量/射出量により成形サイクル10秒とした場合樹脂熱履歴を2分以内に抑えることができ、植物由来樹脂原料の劣化を防いだ射出成形ができる可能性を見出した。

樹脂乾燥機(1L)のホッパー

樹脂送り量(1CC) $\div$ 樹脂滞留量/射出量



2-4-1 図1 静電気対策用供給部

2-5 成型品の物理・化学的機能および立体構造の形状転写性検証

開発結果: 試作した投与針システムがワクチン投与デバイスとしての適合性を確認した。

1. シリコンラバーへの穿刺力は 0.4mm 位置で 1.0N 以下と座屈強度 10N 以上を示した。
2. 金型の測定結果とワクチン投与針の測定結果を比較した結果、良好な転写がされていることが分かった。

2-5-1 物理的機能の検証（兵庫県立工業技術センター、株式会社ライトニックス）

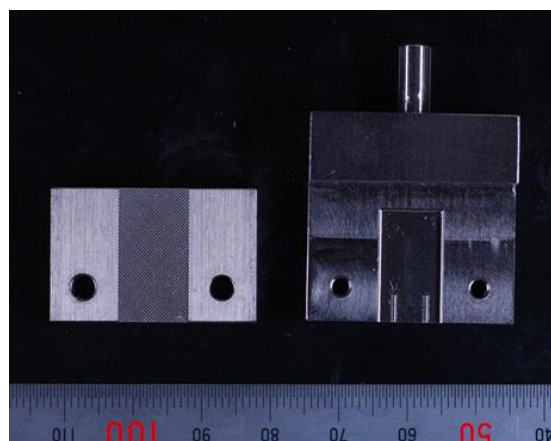
(1) 縦穴と溝を持つ複雑な立体形状の単・複数針構造デバイスの機能検証試験

(ア) 成形品の座屈強度試験および高速度カメラ等による観察

座屈強度測定には、2-5-1 図 1 に示すクリープメータ(山電機製 RE2-33005B)を用いた。なお、微細成形針がステージに対して垂直に固定できるように 2-5-1 図 2 に示す固定ジグを使用した。また、微細針が座屈していく過程の現象を詳細に検証するため CCD カメラ(株)ARTRAY ARTCAM-150P II)を用いて撮影した。

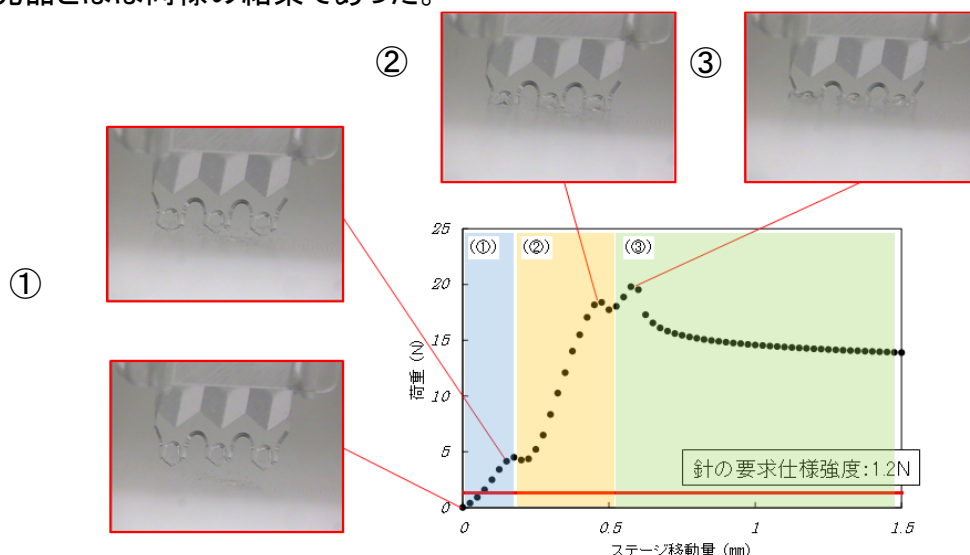


2-5-1 図 1 クリープメータの写真



2-5-1 図 2 座屈試験用試料固定ジグ

ワクチン微細針の先端がステージ上面に触れてから、荷重が増加し、①針先端部の座屈領域、②針の縦穴・溝付近の座屈領域、③針の根元付近の座屈領域と3つの過程を経て、ワクチン微細針の変形が進行する様子がわかる。針の根元近傍までステージを上昇させて座屈試験を行った後でも、針の破断は見られなかった。なお、これらの挙動は、これまでの単・複数針の開発品とほぼ同様の結果であった。



2-5-1 図 3 ワクチン微細針の座屈試験結果

人肌への穿刺力として必要な強度としては、①針先端部の座屈領域における負荷荷重が1.2N 以上となる必要があるが、いずれの結果においても1.2N 以上確保できていることがわかる。このため、本事業で開発した縦穴と溝を持つ複雑な立体形状の複数針構造デバイス(ワクチン微細針)においても、人肌への穿刺が可能となり得ることがわかった。

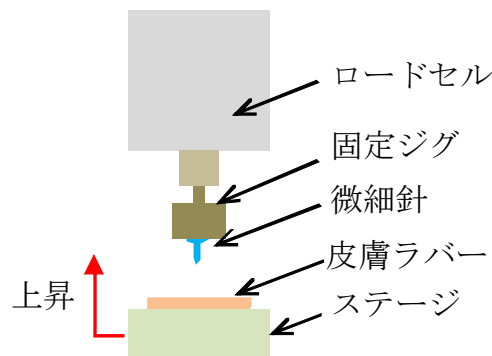
(イ) 投与針システム用成形品の皮膚ラバーへの穿刺性の機能検証

(1) 研究の目的

開発した複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイスにおいて、人間の皮膚に対する穿刺性の機能について検証を行う。

(2) 実験方法

皮膚ラバーへの穿刺試験においても2-5-1 図1 に示すクリープメータを用いて行った。穿刺試験の模式図を2-5-1 図7 に示す。人肌と同程度の硬度を持つシリコンゴムをステージ上に配置させ、ステージの上昇に伴う微細針の皮膚ラバーへの穿刺試験を行った。穿刺試験は、座屈強度測定と同じ条件下で実施した。

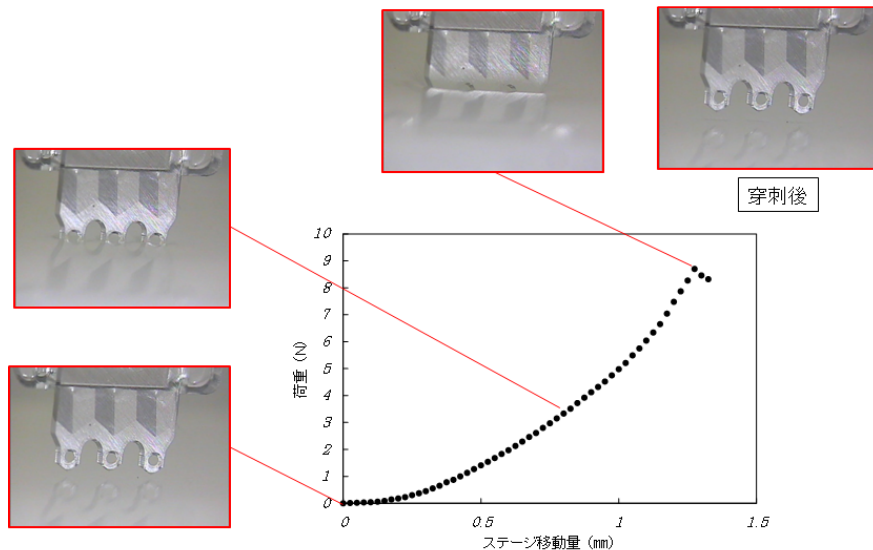


2-5-1 図7 皮膚ラバーへの穿刺試験の模式図

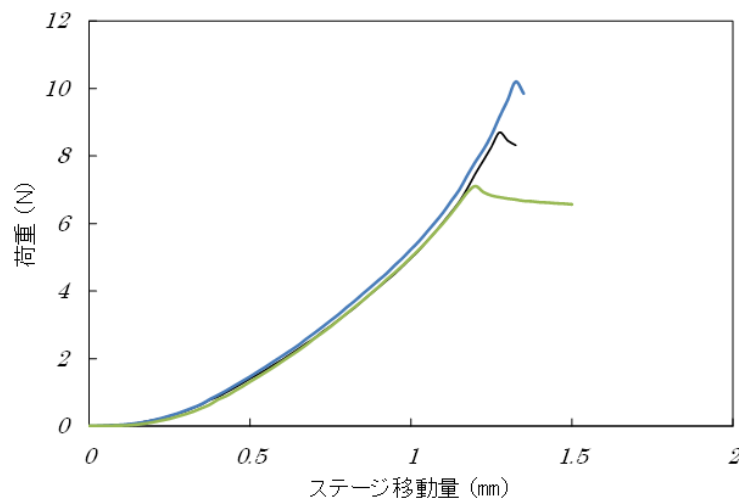
(3) 実験結果

人肌と同程度の硬度を持つシリコンゴムに対して穿刺試験を行った結果を2-5-1 図8 に示す。図より、本事業で開発した縦穴と溝を持つ複数針構造医療用デバイス(ワクチン微細針)において、皮膚ラバーに穿刺している様子が確認できる。

ステージが皮膚ラバーの厚み分である1mm程度、上昇した付近で、ワクチン微細針の負荷荷重がピークを示している様子が伺える。また、皮膚ラバーへの穿刺後も針形状は、破断や変形していないことがわかる。これより、本事業で開発したワクチン微細針は、皮膚ラバーへの穿刺が可能な強度を確保しており、破断など認められないことから、穿刺後でも人体中に破断して残るといった危険性が小さいと考えられる。



2-5-1 図 8 ワクチン微細針の穿刺試験結果



2-5-1 図 9 ワクチン微細針の穿刺試験結果 (N=5)

2-5-1 図 9 は、穿刺試験の N 数を増やした場合の結果である。荷重のピークに若干のバラツキは生じているものの、どのサンプルとも皮膚ラバーへの穿刺が確認できた上、穿刺試験過程においてもワクチン針の負荷荷重は、同様な傾向を示していることがわかる。このため、本事業で開発した複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイスにおいても、安定した穿刺機能を有しているといえる。

(4) まとめ

本事業で開発した世界初となる複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイスにおいて、クリープメータによる皮膚ラバーへの穿刺試験を実施し、ワクチン微細針の物理的機能について検証を行った。得られた結果を下記に示す。

- ・本事業で開発した複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイスの皮膚ラバーへの穿刺試験の結果、穿刺可能であり、皮膚への穿刺過程におけるワクチン針の破断など生じないことが明らかとなった。

2-5-2 投与針システム構造(立体構造)の検証

(兵庫県立工業技術センター、株式会社ライトニックス)

縦穴と溝を持つ複雑な立体形状の投与針システム用の医療デバイスを観察する。

1) X線 CT による投与針システムの内部構造の検証および単針部毎の定量性の計測方法と容量保持機能の検討

(1) 研究の目的

開発した複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイスにおいて、マイクロ X 線 CT スキャナーを用いて内部構造を観察し微小欠陥の有無などについて検証を行う。また、針先端部にワクチン貯留用として設けた縦穴と溝からなるナノリットルチャンバーの容積について検証する。

(2) 実験方法

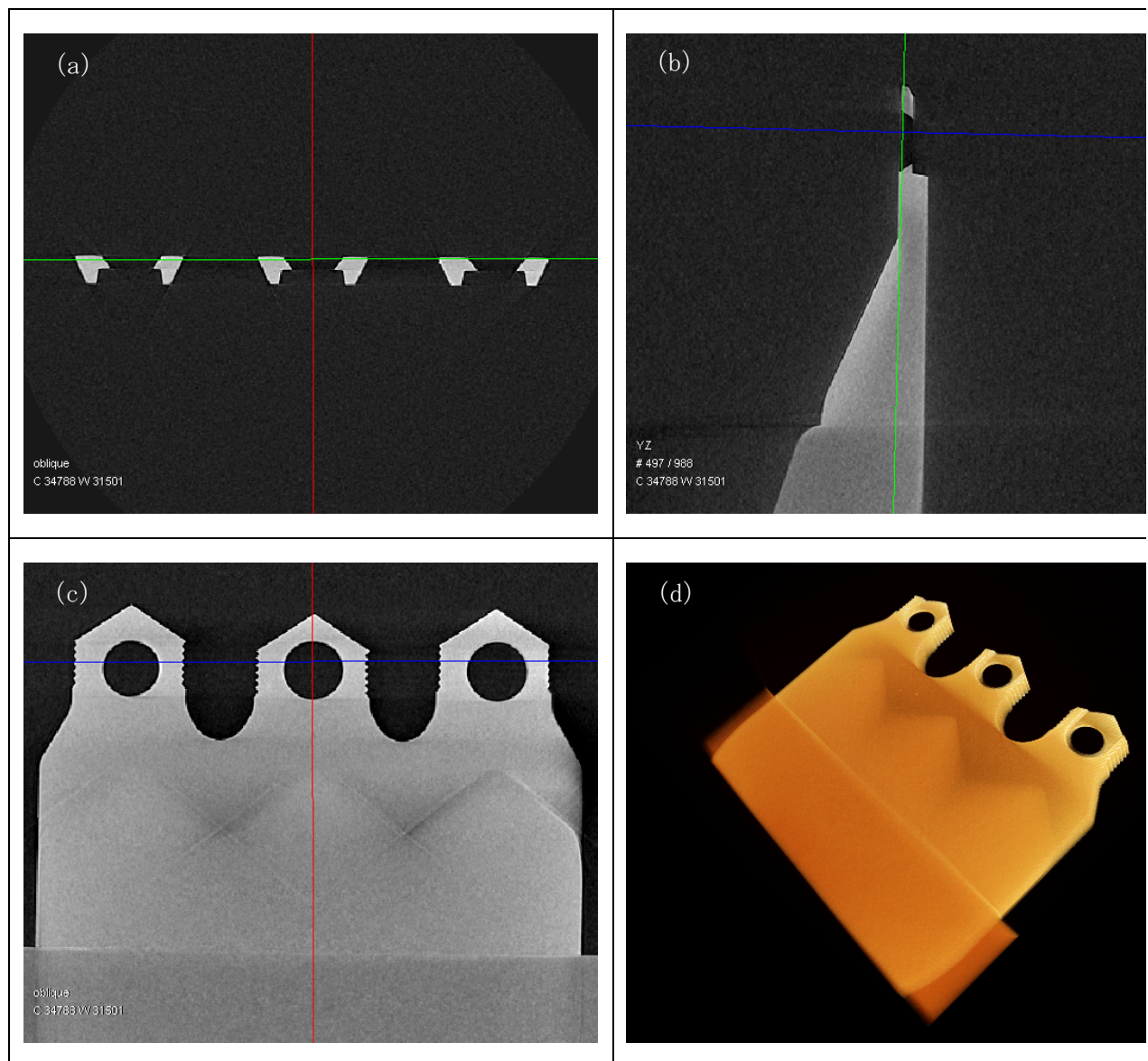
兵庫県立工業技術センター保有のマイクロ X 線 CT スキャナー (MicroCT-400/Carl Zeiss 社製) を用いて、本事業で開発した投与針システム用成形品 (ワクチン針) の X 線 CT スキャンを実施した。また、得られた CT データよりワクチン針先端部のナノチャンバーの容積を算出した。なお、CT データの場合、正確な計測値は得られないため走査型白色光干渉計 (New View6300/Zygo 社) により予め計測した寸法データを元に補正している。



2-5-2 図1 マイクロ X 線 CT スキャナーの外観写真

(3) 実験結果

2-5-2 図2は本年度、開発した複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイス (ワクチン投与針) をマイクロ X 線 CT スキャナーで撮影した結果である。各図はワクチン投与針のサンプル長手方向に対して、(a) axial 断面、(b) sagittal 断面、(c) coronal 断面、(d) CT 画像の 3D データを表している。紙面の都合、任意の断面しか掲載していないが、サンプルの断面観察の結果、内部欠陥や異物などの存在は見られなかった。



2-5-2 図2 ワクチン投与針のマイクロX線CTスキャナー画像

X線CTスキャンの3Dデータからワクチン投与針のナノチャンバーの容積の測定を行った。ただし、X線CTスキャンで計測されるデータはあくまでも物体のX線吸収量の数値データをグレースケールなどのカラーチャートに画像化したものである。このため、正確な寸法計測は実施できないため、今回は事前に高精度(約1nm)で寸法測定が可能な走査型白色光干渉計(ZYGO)を用いてサンプルの溝部の高さを計測した値との補正値を測定値とした。その結果、開発したワクチン投与針のナノチャンバーの容積は2-5-2表1に示すとおり、穴の容積に関しては開発目標値である $0.017\mu\text{l}$ 以下となっているものの溝の容積が目標値($0.018\mu\text{l}$)よりも大きくなっており結果として穴+溝の開発目標値($0.035\mu\text{l}$)を満足していることがわかった。

2-5-2 表 1 ワクチン投与針のナノチャンバーの容積

穴位置	穴の容積 (μl)	溝の容積 (μl)	穴+溝の容積 (μl)
右端	0.014	0.022	0.036
真ん中	0.015	0.023	0.039
左端	0.015	0.025	0.040

開発目標値
0.035 μl 以上

(4) まとめ

本事業で開発した世界初となる複数針構造を有する投与針システム用の医療デバイスにおいて、マイクロ X 線 CT スキャナーによる内部構造の検証およびナノチャンバーの容積測定を行った。得られた結果を下記に示す。

- ・マイクロ X 線 CT スキャナーによるワクチン投与針の内部構造を観察した結果、内部欠陥や異物の混入などは見られなかった。良好な成形が確保できているといえる。

- ・マイクロ X 線 CT スキャナーによるワクチン投与針の 3D データ及び走査型白色光干渉計の測定値からワクチン投与針のナノチャンバー部の容積を測定した。その結果、開発目標値である 0.035 μl ((穴+溝)/1 穴あたり) 以上であり固形物または液状物を貯留できる立体構造体を有することが明らかとなった。

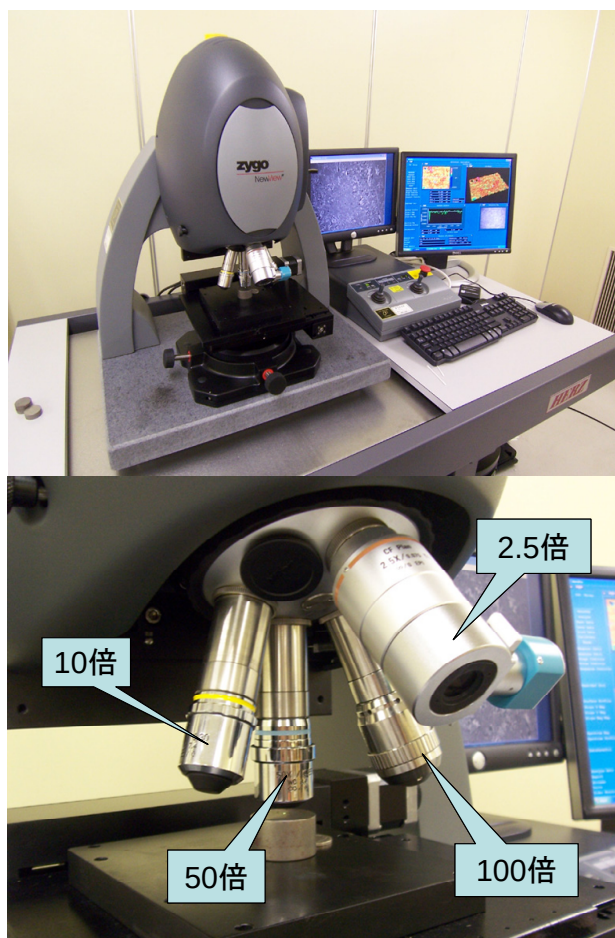
2) 三次元表面形状解析顕微鏡による形状・寸法測定

(1) 研究の目的

射出成形により製作されたワクチン投与用針、およびその金型を三次元表面構造解析顕微鏡装置 (Zygo 社 NewView6300) により計測し、比較することで形状・寸法の転写性の検証を行う。測定対象が非常に小さいため、測定条件を揃え、測定効率を向上させるために、測定用にジグを製作し測定に用いた。

(2) 測定方法

測定対象である、ワクチン投与用針の固定と、測定効率を考慮して、測定用ジグを考案、製作し、三次元表面構造解析顕微鏡装置で測定を行った。2-5-2 図 3 に三次元表面構造解析顕微鏡装置の外観を、2-5-2 表 2 に主な仕様を示す。

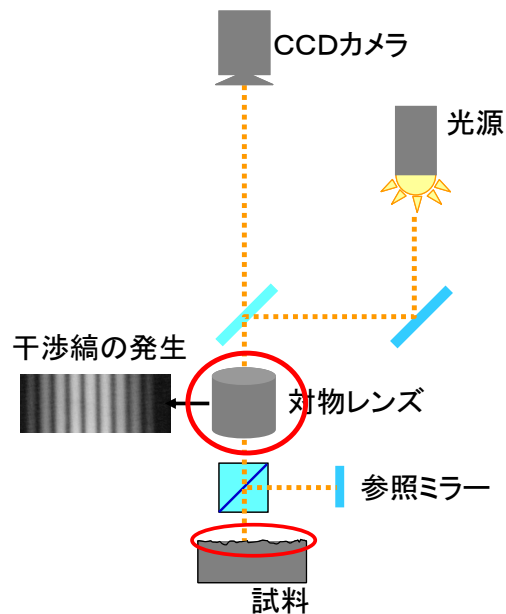


2-5-2 図 3 三次元表面構造解析顕微鏡装置 ZygoNewView6300

2-5-2 表 2 三次元表面構造解析顕微鏡装置の主な仕様

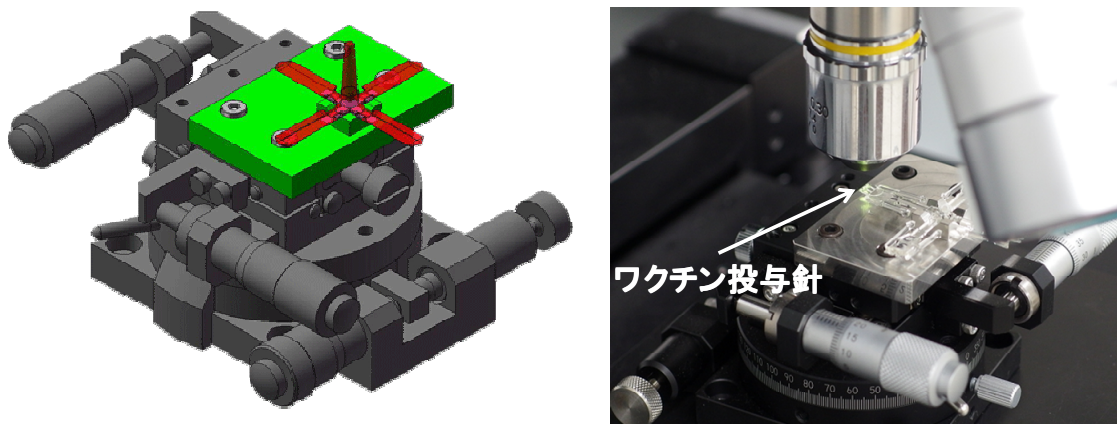
測定方式	走査型白色光干渉法（非接触）
測定範囲	0.04mm×0.03mm～5.65mm×4.24mm（～150mm×150mmステッチング機能使用）
測定倍率	対物レンズ2.5倍、10倍、50倍、100倍
垂直分解能	0.1nm

本装置は走査型白色光干渉法という測定方式である。対象物に白色LEDを光源とする白色光を照射し、途中参照ミラーで光の位相をずらすことにより、干渉縞を発生させる。内蔵されている圧電素子により、干渉縞を用いたスキャニング測定により表面性状を計測する。2-5-2 図 4 に測定原理を示す。



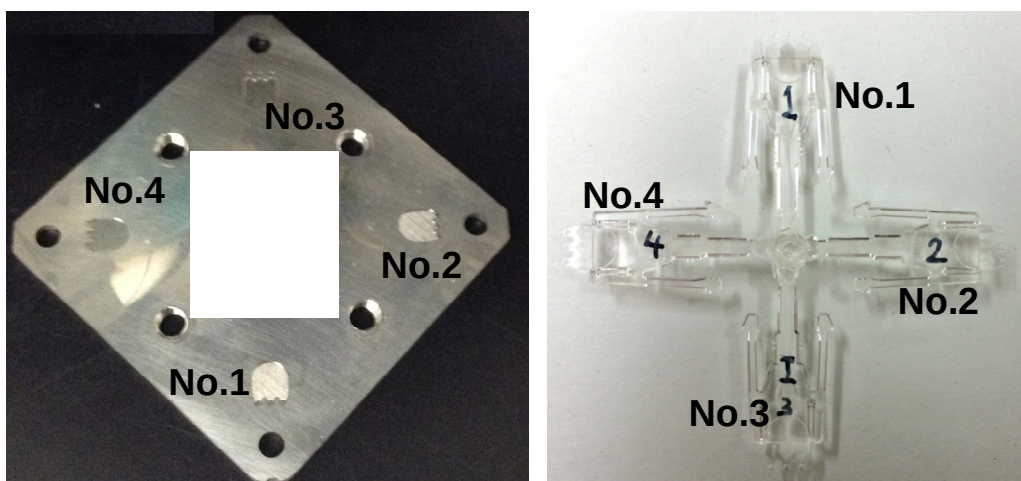
2-5-2 図 4 走査型白色光干渉法の原理

2-5-2 図 5 に測定ジグを示す。図中矢印で示す部位にワクチン投与用針を固定し計測実験を行った。ジグを利用することにより、測定視野中心に測定対象を設置することが可能になる。測定実験では、金型とワクチン投与用針の計測を行った。



2-5-2 図 5 測定用ジグの設計データと実際の測定の様子

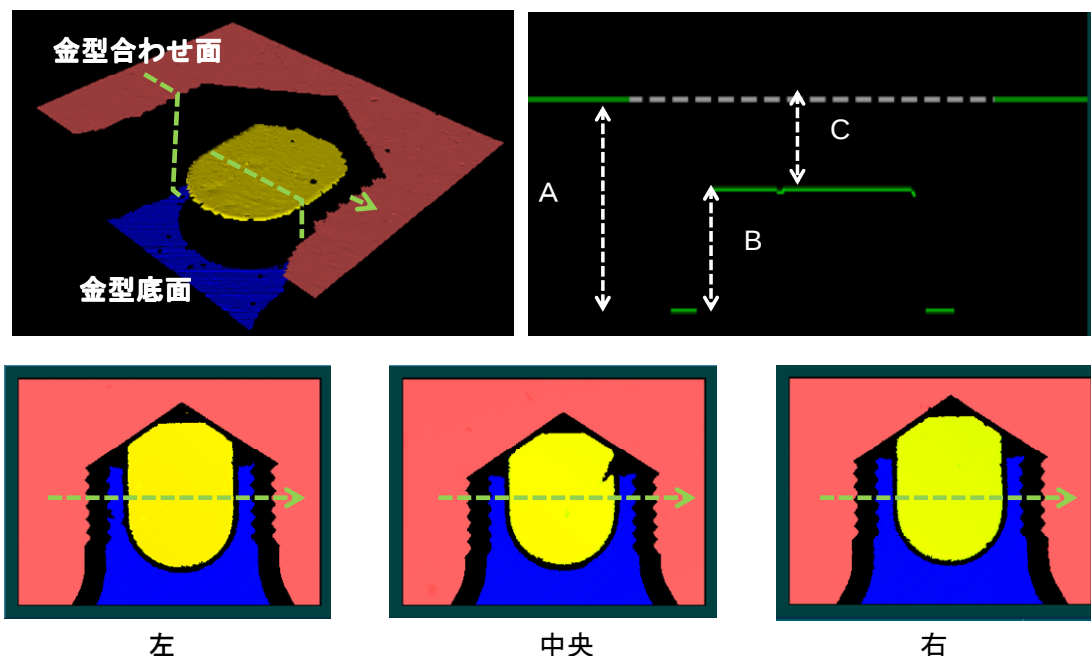
2-5-2 図 6 に金型とワクチン投与針の測定部位を示す。ワクチン投与針には、ナンバーの刻印があり、それを元に金型と対応させた。測定は5倍の倍率(10倍の対物レンズ、0.5倍のイメージズーム)で行った。測定視野は1.41mm×1.05mmである。



2-5-2 図 6 金型とワクチン投与針の測定部位

(3) 測定結果

最初に、ワクチン投与針の金型計測を行った。3つの針で4組、合計12箇所の測定部位を、2-5-2 図 7 に、測定結果を 2-5-2 表 3 に示す。図に示すように金型には A~C の3つの高さがある。測定結果から、深さ A については、一組ごとのばらつきは $2\mu\text{m}$ 以下で、深さ B,C に関しては、一組ごとのばらつきは $6\mu\text{m}$ 以下になった。

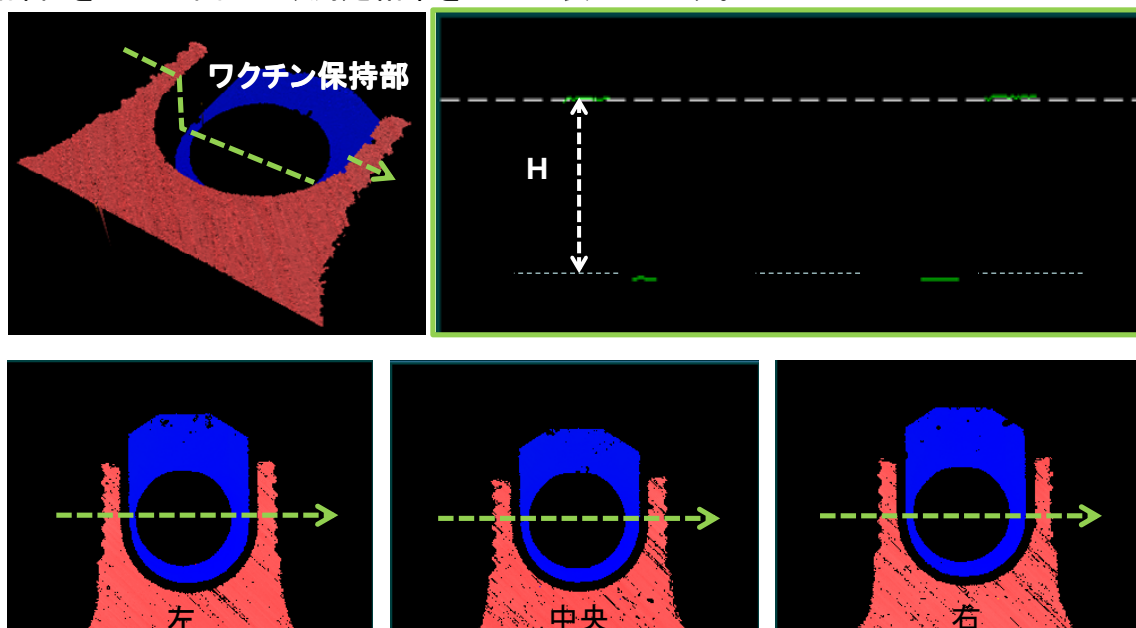


2-5-2 図 7 金型の測定方向と測定部位

2-5-2 表 3 金型の測定結果

単位 μm	A			B			C				
	左	中央	右	左	中央	右	左	中央	右		
No.1	208.1	207.4	206.4	No.1	127.7	124.4	122.5	No.1	80.4	82.4	84.3
No.2	206.7	207.7	206.9	No.2	117.1	114.5	112.7	No.2	89.7	93.0	96.3
No.3	203.5	202.0	202.6	No.3	120.9	118.4	116.9	No.3	82.7	84.4	86.3
No.4	206.1	206.1	206.8	No.4	121.4	118.0	116.1	No.4	84.6	87.5	90.2

次に、ワクチン投与針の計測を行った。2-5-2 図 6 に示す成形品を 10 組測定し平均した。測定部位を 2-5-2 図 8 に、測定結果を 2-5-2 表 4 に示す。

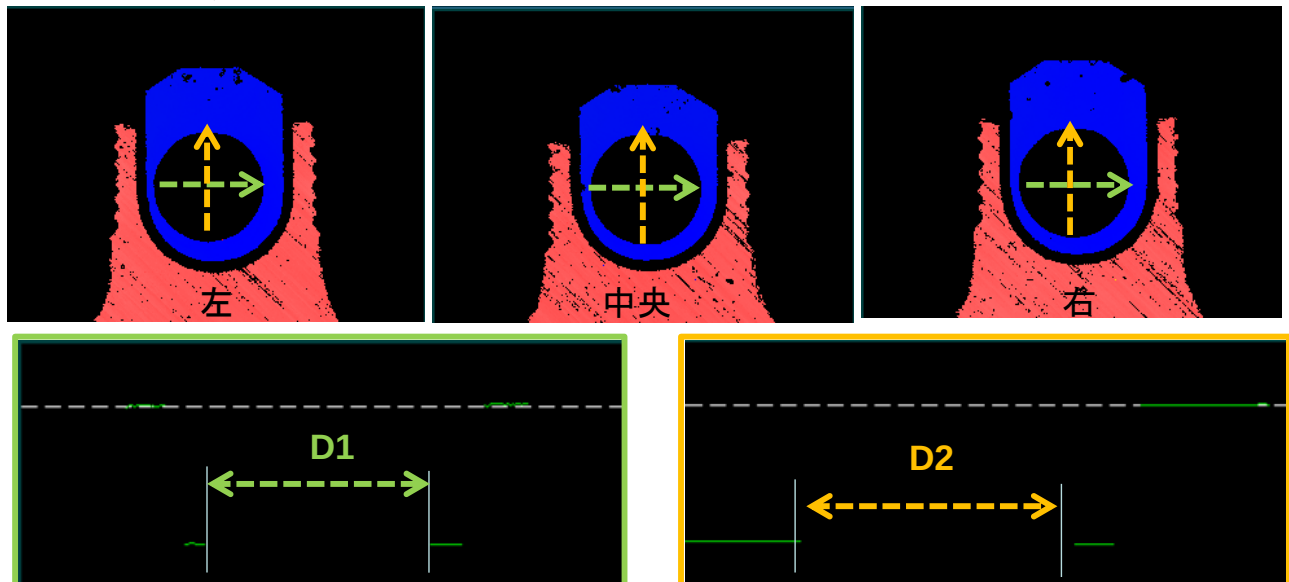


2-5-2 図 8 ワクチン投与針の測定方向と深さ

2-5-2 表 4 ワクチン投与針の深さ方向の測定結果

単位 μm	H		
	左	中央	右
No.1平均	125.6	126.5	128.1
No.2平均	112.7	114.9	117.7
No.3平均	118.0	119.5	120.7
No.4平均	119.9	122.5	124.0

次に、ワクチンを保持するための穴径を断面図から求めた。2-5-2 図 9 に求めた直径とその方向を、2-5-2 表 5 に測定結果を示す。



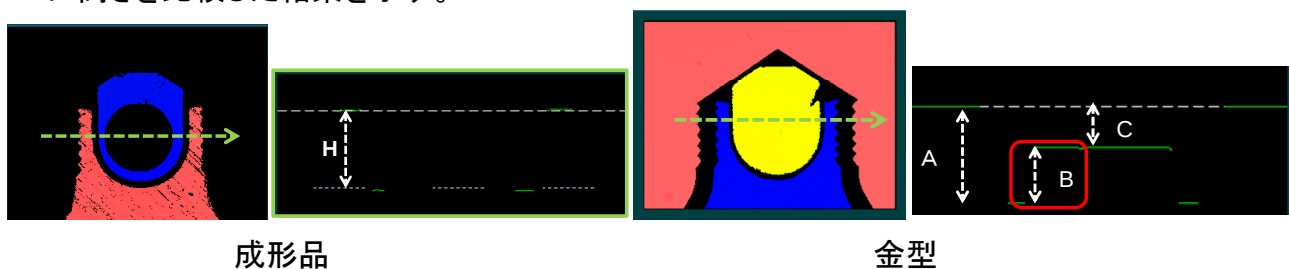
2-5-2 図 9 穴径の測定

2-5-2 表 5 ワクチン投与針の穴径の測定結果

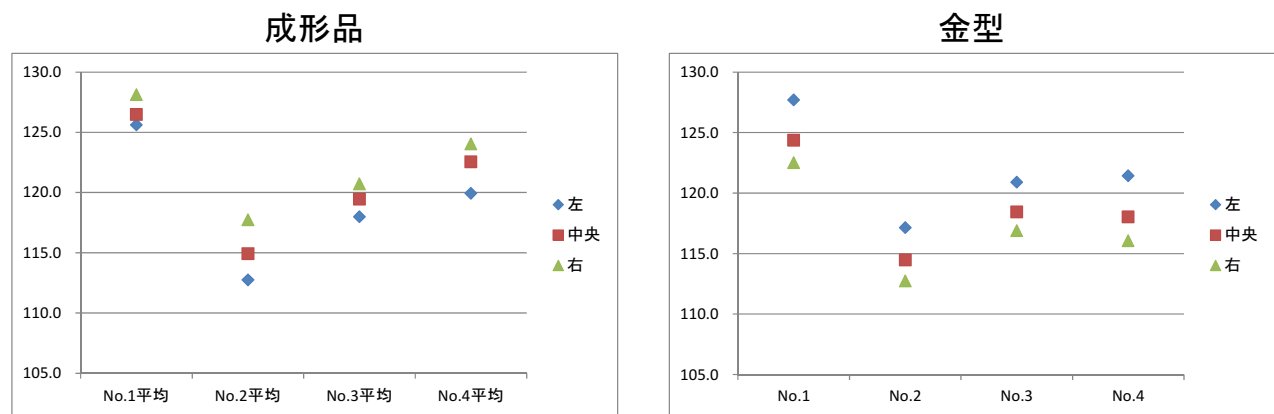
単位 μm	左		中央		右	
	左_D1	左_D2	中央_D1	中央_D2	右_D1	右_D2
	372.1	370.6	376.5	375.6	373.5	372.3

穴径 D1、D2 の誤差は概ね $3\mu\text{m}$ 以下であり、穴の成形は良好であった。ただし、設計上穴径は $400\mu\text{m}$ であり、設計値からの誤差は約 $30\mu\text{m}$ と大きくなった。原因は、穴を成形するためのピンと金型の間に隙間があったため、成形時に樹脂が回り込んだためと考えられる。

次に、金型の転写性を見るため、金型の測定結果とワクチン投与針の測定結果の比較を行った。2-5-2 図 10 が示すように、成形品の高さ H と金型の高さ B が対応している。2-5-2 図 11 に高さを比較した結果を示す。



2-5-2 図 10 ワクチン投与針と金型の対応している部位



単位 μm

	No.1平均	No.2平均	No.3平均	No.4平均
右	128.1	117.7	120.7	124.0
中央	126.5	114.9	119.5	122.5
左	125.6	112.7	118.0	119.9

	No.1	No.2	No.3	No.4
左	127.7	117.1	120.9	121.4
中央	124.4	114.5	118.4	118.0
右	122.5	112.7	116.9	116.1

2-5-2 図 11 ワクチン投与針と金型の高さの比較

2-5-2 図 11 で示すように、成形品と金型の左右が反転して対応している。金型と成形品の対応する深さは金型の形状偏差と、ほぼ同じ傾向を示しており、転写性が良好といえる。

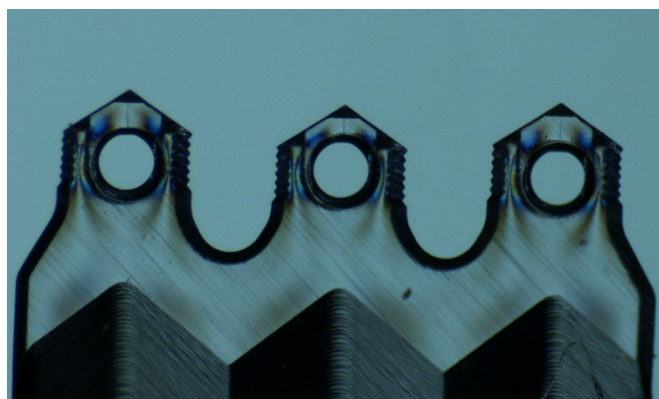
3) 偏光測定による成形品の歪み測定（株式会社ライトニックス）

(1) 研究の目的

ワクチン 3 針の射出成形品の物理的強度を光学的に応力的歪について観測する。

(2) 観察結果

光学顕微鏡下で変更レンズによるワクチン 3 針の成形品の歪を観察した。針先端△部およびナノインデーション位置周辺(2-5-2 図 12 試験位置)に偏光色が見られなく。応力発生による影響はほとんどないと判断した。



2-5-2 図 12 ワクチン 3 針の応力歪

2-5-3 化学的機能の検証（株式会社ライトニックス）

成形加工品を滅菌処理したワクチン針を生物学的安全性試験として、医療機器の安全基準である ISO10993-1:1997、JIS T 0993 に基づいた、生物学的安全性評価を行った結果、試作した針部がワクチン投与デバイスとして適合していることを確認した。

2-6 穿刺部システムの開発(複数針用)

開発目標 : 単針投与デバイスを試作完成する

2-6-1 穿刺システム設計開発

(株式会社ライトニックス)

・穿刺システムの設計

単針部および複数針部を穿刺するためのばね部材及びそれを筐体に組み込む設計を行い、その金型を設計し、量産化可能な新たな生分解性コンパウンド樹脂を用い成形を試作した。筐体用金型は2-6-1A・B 写真で示す。



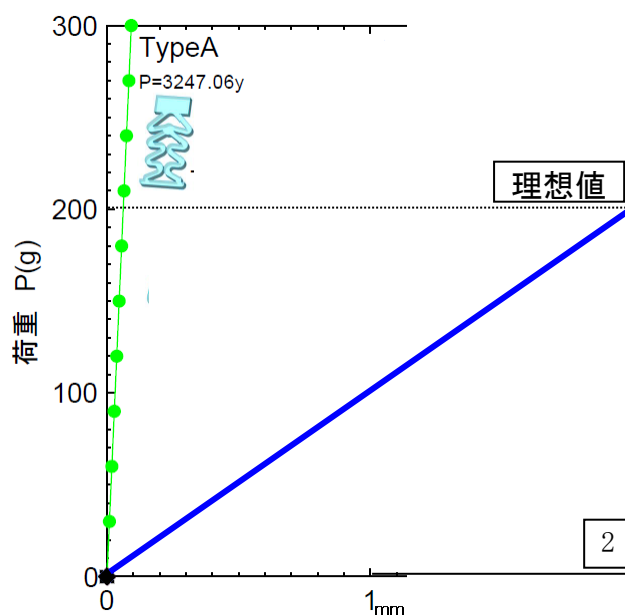
2-6-1A 写真 外ケース



2-6-1B 写真 内ケース

・複数針穿刺システムの設計

複数針投与針システムのバネ部および筐体に組み込む金型を作製し、射出成形した。しかし、成形したバネ部のバネ弾性が強すぎたため、実用範囲で飛び出すまでに至らなかった。今後改良し実用化するためには、収縮長3mm以上と弾性応力200gf以下である設計が必要ことが分かった。



2-6-1図1 有限解析による樹脂バネ特性

有限要素法解析

CAEソフト : Salome-meca

線形解析

解析者 : 福地雄介

(兵庫県工業技術センター)



樹脂バネ成形品

2-6-2 穿刺部の成形加工

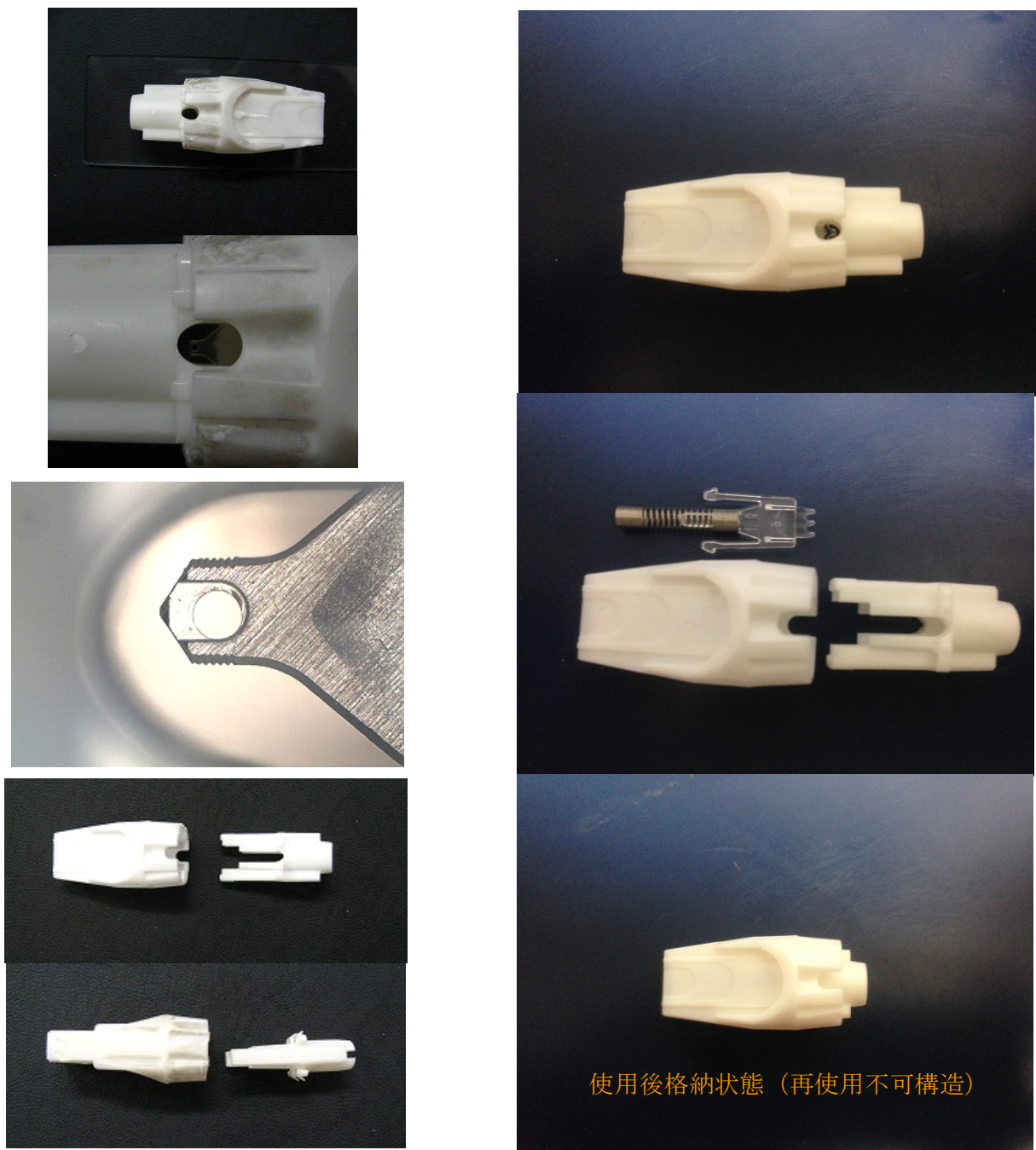
(株式会社ライトニックス、株式会社ニッシン)

・筐体の試作

植物由来性樹脂(ポリ乳酸)主剤に成形加工時の流動性改質剤として生分解性樹脂をコンパウンドすることで、100%生分解性材料の樹脂を用いた筐体の射出成形が可能となった。作製した筐体を持ちいて単・複数針投与デバイス(2-6-2写真)を試作完成した。特に医療廃棄物として悪影響しない完全使い捨て医療機器の機能を確認した。なお、当該最終試作の筐体を燃焼した結果、ダイオキシンが発生することなく焼却できることが分かった。

・穿刺機能と格納機能の確認

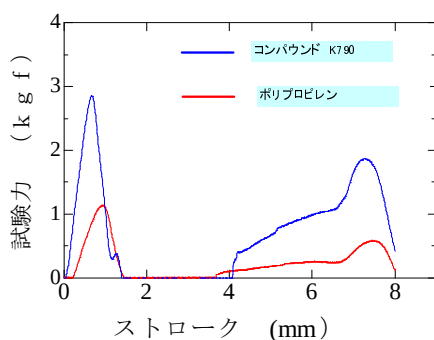
穿刺部(複数針部)と筐体を合体し、穿刺と格納機能(穿刺できるかと穿刺後に筐体内に格納できるか)を確認し発射試験を行った。



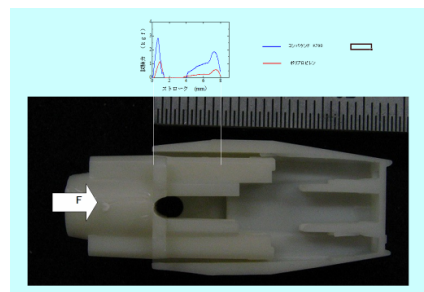
2-6-2写真 生分解性樹脂を用いた筐体および単および複数ワクチン針

・投与針システムの穿刺機能と保管機能の確認

複数針穿刺部と筐体を合体した投与針システムとして穿刺と穿刺後に筐体内に格納できる構造システムの機能を確認した。



2-6-2 図1 嵌合力試験



2-6-2 図2 格納状態

結果： 開発目標であるバネを含みALL生分解性樹脂を使った投与針システムを完成した。

これら試作品については、熊本赤十字病院 国際医療救援部ならびに公益財団法人化学血清療法研究所における研究者より現物確認と今後の開発要因となる助言を頂いた。

2-7 プロジェクトの管理・運営

((一財)近畿高エネルギー加工技術研究所)

研究開発に計画通りかつ円滑に着手できるよう、管理運営を行った。

管理法人として再委託機関に対して経理管理についての指導・助言を行うとともに直接再委託先に出向き証憑類の確認や整理すべき書類等についての説明を行った。また、研究推進委員会を企画・開催し、プロジェクトの進捗状況の確認、発生した問題等を議論し、研究開発の成功に努めた。

総括として、当研究開発は3年間の事業計画であり、その研究開発目標を達成し、ワクチン用3針実用化への成果を得たと考える。ワクチン用3針の微細成形品に対する超精密微細射出成形技術における量産化の可能性を確信できた。また、ワクチン用3微細針として使用できる十分な物性及び製品原材料の安定性も確認できた。

三次元複雑立体構造としてワクチン用3微細針に微量ワクチンを貯留することのできることも分かり、今後、本来のワクチンの投薬部位である皮内投与への可能性をも見出した。

とくに原材料および成形機の選定、必要機能を発揮できる製品デザインの確立、これに対応したワクチン針用超微細キャビティ作製ならびに量産化成形技術を完成させ、医療廃棄物としての課題を払拭した完全使い捨ての医療機器を世界初で完成させることができた。

各研究者に対しては、事業管理者からプロジェクトリーダーを通じ、研究目的と目標を個別詳細に詰め、個々の課題を解決させるため、定期的に検討会を開催し、進捗状況と計画見直しを行い、課題に対し具体的対策を全員で共有し、期間内で目標を達成させることができた。

さらに外部企業専門家からアドバイスを得て、針部金型および成形機の製作過程を検討し、滅菌法についても、検討を行った。

成形製品の物性に関する検査については、兵庫県立工業技術センターと福地次長から適切なアドバイスを頂き、ニッシン社も実用化へのご協力を得ることにより、一歩進んだ皮内投与デバイスの研究開発ができた。

なお、本研究を実施する中、ワクチン投与に関する現状の疑問点と課題についてより具体的なことも分かった。それは、約200年前に天然痘治療のためのジェンナーによる牛種痘の接種¹⁾から始まり、近年の天然痘ワクチンの投与のための二股針ならびに日本におけるBCGワクチンの管針法に非常に優れた深い造詣が存在したこと、「なぜ、皮膚浅く、血がにじむ程度にワクチンを投与するのかというテーゼ(These)」であり、より本研究の重要性を確信した。

WHOは、天然痘およびBCGの経皮接種法だけでなく、ウイルス性出血熱疾患(ラッサ熱、デング熱等)へのワクチン開発では皮内投与することを重視してきている。現状では皮膚浅くワクチンを確実に投与できるデバイスがなく、本研究の成果物が大いに期待できる。

本研究開発事業の成果をもとに、早期にALL生分解性樹脂使用の国産ワクチン用デバイスが世に役立つよう「夢実現」を果たすよう努力いたします。

1)On THE ORIGIN of THE VACCINE INOCULATION, EDWARD JENNER, M.D.F.R.S.&c.,1801

謝辞

本研究開発の実施に際して、国立大学法人長岡技術科学大学 新原学長ならびに中山准教授および工業技術センター松井特別顧問には、多忙な中、プロジェクト推進にあたり貴重な助言・指導をいただきましたことに深くお礼申し上げます。