

【公開版】

平成30年度
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業
戦略的基盤技術高度化支援事業

「メディカルマイクロニードルパッチ製造のための微細精密加工の研究開発」

研究開発成果等報告書

平成31年3月

担当局 近畿経済産業局
補助事業者 公益財団法人滋賀県産業支援プラザ

目 次

第 1 章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1-1-1 研究開発の背景	1
1-1-2 研究目的および目標	1
1-1-3 当初の目的および目標に対しての実施結果	2
1-2 研究体制 (研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)	3
1-3 成果概要	6
1-4 当該研究開発の連絡窓口	6

第 2 章 本論

1. 皮膚刺入性コントロール特性を駆使した凸型マスター金型の先鋭化微細加工技術の開発	7
【1-1】皮膚への刺入性をコントロールできるマイクロニードル形状の開発	7
【1-2】金型材料の選定と加工条件の最適化	10
【1-3】高精度機上計測および高精細観察によるニードル形状の評価方法の確立	12
【1-4】薬剤部ニードル形状の転写精度確認	14
2. 微細マイクロパターン付与高転写性射出成形技術の開発	16
【2-1】微細構造を射出成形できる金型構造 (MTM 金型) の開発	16
【2-2】薬剤層を強固に保持できる微細形状の決定と加工技術の開発	17
【2-3】成形材料選定および高転写性を追求した成形技術の研究開発	18
【2-4】成形した多数の基台形状の測定および評価方法の確立	20
3. マイクロニードルを医薬品としての保証のための評価技術の研究開発	24
【3-1】プロダクト(製品)としての保証	24
【3-2】医薬品(商品)としての保証	25

最終章 全体統括

3-1 研究開発成果のまとめ	26
3-2 研究開発後の展開について	29

第1章

研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1-1-1 研究開発の背景

本研究開発は、医療費削減や患者の QOL 向上に際し、安全で簡便な投薬技術として医療用マイクロニードル (MN) パッチの開発を目指す。薬剂量保持、滅菌が可能な医療部材規格に合致した MN、つまりパッチ基板部とニードル下部の基底層を一体化、非溶解性樹脂の「基台部」とニードル先端「薬剤層」でなる「基板一体型 MN」を提唱、刺入性等の微細加工、薬剤層保持の精密射出成形、性能評価の各技術の高度化でこれまでにない製品を実現することを目的とした。

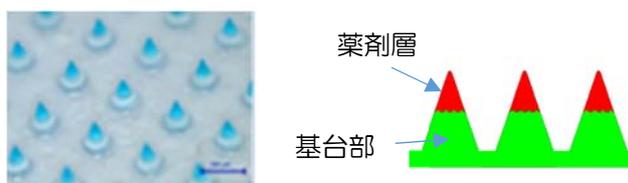


図1. マイクロニードル (MN) パッチ

1-1-2 研究目的および目標

本研究開発は、医療費削減や患者の QOL 向上に際し、安全で簡便な投薬技術として医療用マイクロニードル (MN) パッチの開発を目指す。薬剂量保持、滅菌が可能な医療部材規格に合致した MN、つまりパッチ基板部とニードル下部の基底層を一体化、非溶解性樹脂の「基台部」とニードル先端「薬剤層」でなる「基板一体型 MN」を提唱、刺入性等の微細加工、薬剤層保持の精密射出成形、性能評価の各技術の高度化で、これまでにない製品を実現することを目的とし、以下の目標 (サブテーマ) に取り組んだ。

サブテーマ【1】皮膚刺入性コントロール特性を駆使した凸型マスター金型の先鋭化微細加工技術の開発

目標：

【1-1】皮膚への刺入性をコントロールできるマイクロニードル形状の開発

<技術的目標値>

- ニードルの高さ精度… $\pm 5 \mu\text{m}$ 以下
- ニードル先端の鋭利度…先端 $R7 \mu\text{m}$ 以下

【1-2】金型材料の選定と、加工条件の最適化

<技術的目標値>

- 切削仕上げ面粗さ… $Ra80\text{nm}$ 以下

【1-3】高精度機上計測および高精細観察によるニードル形状の評価方法の確立

<技術的目標値>

- 測定精度… $\pm 3 \mu\text{m}$ 以下

【1-4】薬剤部ニードル形状の転写精度確認

＜技術的目標値＞

- 剤部形状の転写精度… $\pm 5 \mu\text{m}$ 以下

サブテーマ【 2 】微細マイクロパターン付与高転写性射出成形技術の開発

目標：

【2-1】微細構造を射出成形できる金型構造(MTM 金型)の開発

＜技術的目標値＞

- ニードルの高さ精度… $\pm 5 \mu\text{m}$ 以下

【2-2】薬剤層を強固に保持できる微細形状の決定と加工技術の開発

＜技術的目標値＞

- 剤部の保持力…現行品と同等であること

【2-3】成形材料選定および高転写性を追求した成形技術の研究開発

＜技術的目標値＞

- 成形品寸法精度… $\pm 5 \mu\text{m}$ 以下
- 成形転写精度… $5 \mu\text{m}$ 以下

【2-4】成形した多数の基台形状の測定および評価方法の確立

＜技術的目標値＞

- 測定精度… $\pm 3 \mu\text{m}$ 以下
- 測定時間…20min/回以内

サブテーマ【 3 】マイクロニードルを医薬品としての保証のための評価技術の研究開発

目標：

【3-1】プロダクト(製品)としての保証

＜技術的目標値＞

- 製品寸法精度… $\pm 5 \mu\text{m}$ 以下
- 薬剤部先端 R 精度… $7 \mu\text{m}$ 以下
- 成形サイクル…60 秒/cycle

【3-2】医薬品(商品)としての保証

＜技術的目標値＞

- 薬剤層薬剤含有量…CV 値 5%以内
- 菌数検査による滅菌状態…見つからないこと

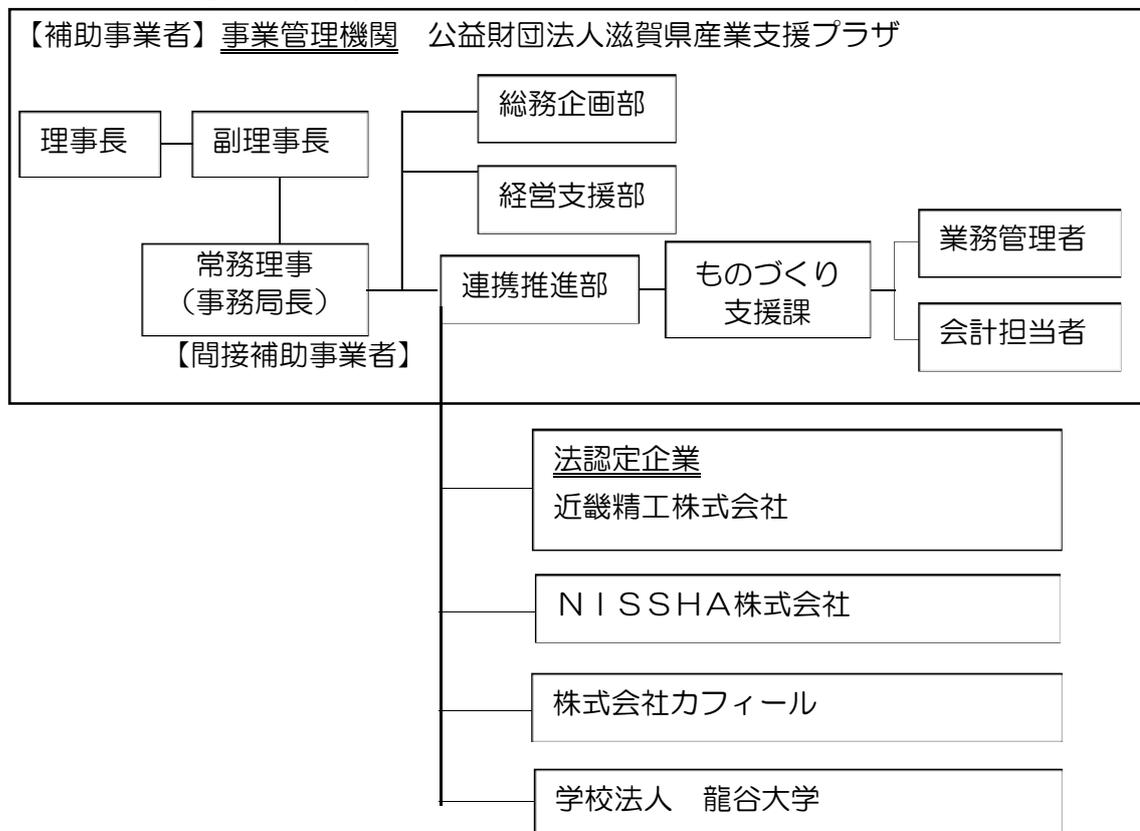
1-1-3 当初の目的および目標に対しての実施結果

当初計画していた目標をほぼすべて達成した。目的であった基盤一体型マイクロニードルパッチは、試作品を開発し、その評価を実施した。

1-2 研究体制

(研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)

1-2-1 研究組織・管理体制



総括研究代表者 (PL)
氏名：畑澤 康弘
所属組織：近畿精工株式会社
所属役職：代表取締役

副総括研究代表者 (SL)
氏名：永井 宏之
所属組織：NISSHA株式会社
所属役職：新製品開発室 企画部
企画グループ 兼 開発部

1-2-2 研究者・協力者

① 研究者氏名

【間接補助事業者】 近畿精工株式会社

氏名	所属部署・役職	実施内容 (担当テーマ)
畑澤 康弘 (PL)	代表取締役	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】
科田 恭孝	技術部 MCグループ リーダー	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】

【公開版】

橋本 崇	技術部 MCグループ サブリーダー	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】
寺下 智巳	技術部 MCグループ サブリーダー	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】
宮村 郁	技術部 設計グループ リーダー	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】
石丸 統基	技術部 設計グループ	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】
畑澤 孝祐	技術部	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】

【間接補助事業者】NISSHA株式会社

氏 名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
秋田 憲作	新製品開発室 開発部 マネージャー	【1-4】 【3-1】 【3-2】
永井 宏之（SL）	新製品開発室 企画部 企画グループ 兼 開発部	【1-4】 【3-1】 【3-2】

【間接補助事業者】株式会社カフィール

氏 名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
平尾 勝	工場長	【2-3】 【2-4】

【間接補助事業者】学校法人 龍谷大学

氏 名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
小川 圭二	理工学部 機械システム工学科 准教授	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】
城 智哉	龍谷エクステンションセンター 事務部	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】 【2-2】

【間接補助事業者】滋賀県（工業技術総合センター・東北部工業技術センター）

氏 名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
今田 琢巳	工業技術総合センター 機械システム係 主任主査	【1-1】 【1-2】 【1-3】 【2-1】

【公開版】

脇坂 博之	東北部工業技術センター 有機環境係 専門員	【1-3】 【2-2】 【2-3】 【2-4】
-------	--------------------------	----------------------------

② 事業管理機関

【間接補助事業者】公益財団法人滋賀県産業支援プラザ

氏 名	所属部署・役職	実施内容
田中 勝晴	連携推進部 部長	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
篠原 弘美	連携推進部 副部長	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
福井 浩成	連携推進部 ものづくり支援課 課長	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
山本 博之	連携推進部 ものづくり支援課 参与	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
西村 泰典	連携推進部 ものづくり支援課 サポイン事業推進 コーディネートスタッフ	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務、間接補助事業先との連絡調整業務

③ 協力者

氏 名	所属部署・役職	実施内容
中川 平三郎	中川加工技術研究所 所長	超精密金型製造技術確立のためのオンマシン・メジャーリング・オブザベーションシステムの開発に関するアドバイス
山路 伊和夫	京都大学 大学院工学研究科 技術部室長	超精密金型製造の技術開発について、微細精密加工に関するアドバイス

1-3 成果概要

強固な産学官連携型の研究体制で各目標に対してそれぞれの専門性を発揮しつつ取り組んだ本事業では、当初計画していた目標をほぼすべて達成し、目的であった基盤一体型マイクロニードルパッチは、開発した試作品の評価により、実用化の可能性を示唆する結果が導かれるまでに至った。

<研究開発の成果>

■基板一体型溶解性の医療マイクロニードルの開発

- ・精密印刷技術を応用した薬剤定量注入技術の確立。
- ・安定した薬剤接合技術の確立。

■高精度マイクロニードルマスター型の製造方法の確立

- ・独自の先鋭化技術による皮膚刺入性コントロール技術の確立。
- ・高さ精度 $\pm 3 \mu\text{m}$ 以下、先端鋭利度 $R7 \mu\text{m}$ 以下。

■射出成形によるMN基台部の量産技術の確立

- ・マイクロパターン高転写成形技術の確立。
- ・成形品寸法精度 $\pm 3 \mu\text{m}$ 以下、エッジ角 $R5 \mu\text{m}$ 以下。

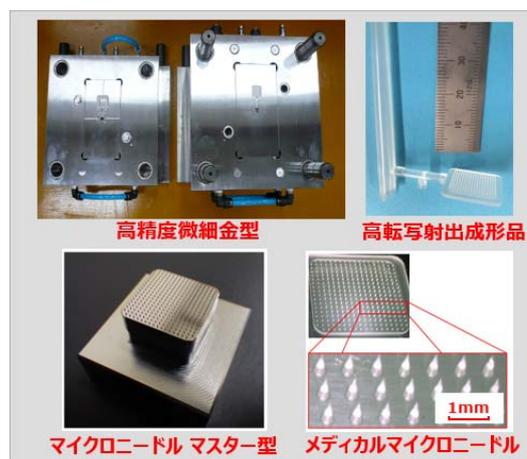


図2. 研究開発の成果物

1-4 当該研究開発の連絡窓口

【事業管理機関】

公益財団法人滋賀県産業支援プラザ

連携推進部 ものづくり支援課 参与

山本 博之

〒 520-0806 滋賀県大津市打出浜2番1号 コラボしが21 2階

電話 077-511-1414 FAX 077-511-1418

E-mail : h-yamamoto@shigaplaza.or.jp

【法認定管理機関】

近畿精工株式会社

代表取締役 畑澤 康弘

〒 526-0803 滋賀県長浜市西上坂町 275 番地

電話 0749-63-5301 FAX 0749-62-2641

E-mail : hatazawa@kinki-seiko.net

第2章 本論

1. 皮膚刺入性コントロール特性を駆使した凸型マスター金型の先鋭化微細加工技術の開発

【1-1】皮膚への刺入性をコントロールできるマイクロニードル形状の開発

平成28年度は、市販されている超硬およびcBNの切削工具などを用いて、工具寿命、形状加工性能などを検証し、凸型マスター金型製造のための基礎データの収集を実施した。そして、平成29年度は、使用する工具の種類を、さらに変えて加工実験を進め、使用に適する工具と加工条件を絞り込み、目標の約10倍もの高精度化を実現する知見を得ることができたので、この条件を用いて凸型マスター金型の作製を実施した。

これらを踏まえ、平成30年度は、前年度より収集を開始している基礎データを基に、最適加工条件を予測し、テストカットを繰り返すことで、最終目標値を達成するための加工技術の確立を行った。

平成29年度まではニードル先端部が3Dモデルのような、なめらかなR形状に加工することが出来なかった。その理由を考えると、テストピースの材質はSUS630で、工具は2枚刃の超硬ボールエンドミルを使用していた。市販されている工具の中では、比較的鋭利な切れ刃を有しているが、多刃の工具の製造工程において、工具を製造する砥石の厚みにより、先端まで鋭利な切れ刃を製造することが出来ない。そこで今回は、NiPメッキを単結晶ダイヤモンド工具で切削加工を行った。荒加工の後、使用エンドミルと加工条件を変えて①～④のブロックに分けて加工試験を行った。

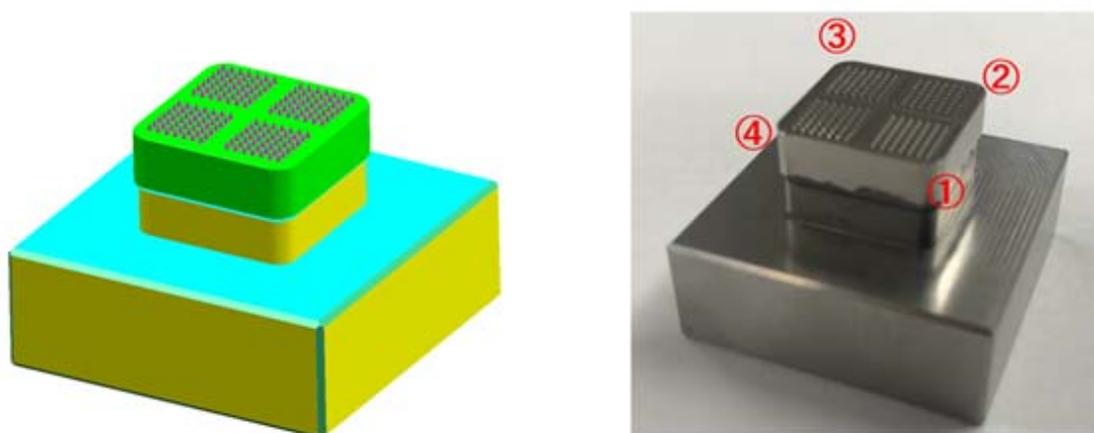


図3. 3Dモデルとテストピース外観

3Dモデルとテストピース外観設計した3Dモデルと加工後のテストピースの外観を図3に示す。テストピースの母材はSTAVAX(HrC52)で、その先端部(3Dモデルの緑の部分)に900 μ mの無電解NiPメッキを施している。図4にテストピースのSEM観察による写真を示す。加工痕が直線状に多角形になっているのは、加工プログラムが微少線分の集合であり、加工プログラムを忠実にトレースしていることが観察できる。

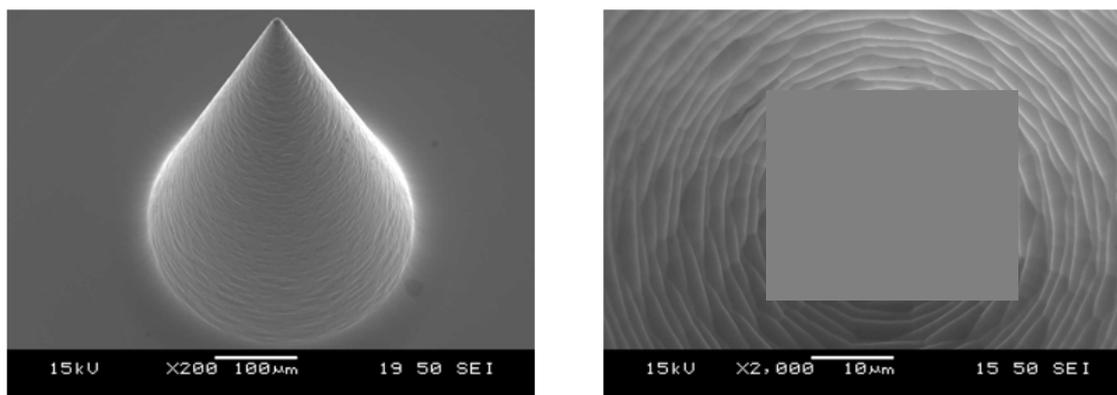


図4. SEMによるマイクロニードルの拡大写真

比較のために図5に超硬エンドミルと単結晶ダイヤモンドエンドミルの加工によるマイクロニードルの先端のSEM画像を示す。写真左が超硬エンドミルによるマイクロニードルの拡大写真で、写真右が単結晶ダイヤモンドエンドミルの拡大写真である。超硬エンドミルの方は加工痕が同心円状を呈しており、一見すると面品位が優れているように見えるが、加工プログラムは両社とも同一であることを考慮すると、面粗さのなかに工具の移動痕が隠れてしまっていると考えられる。特に先端部はムシレによりきれいなドーム状に加工する事が出来なかった。

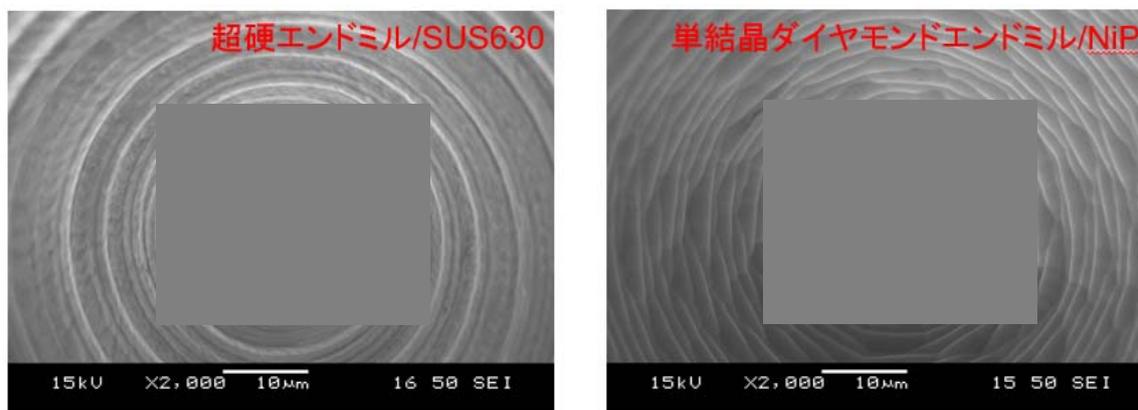


図5. 超硬エンドミルと単結晶ダイヤモンドエンドミルの比較

次に、今までの加工データを参考にして凸型マスターの試作を行った。さらに、製作した凸型マスターを用いて NISSHA(株)で実証試験を行い、製品特性と凸型マスターの強度や寿命を検証しその結果を近畿精工(株)にフィードバックすることで、皮膚への刺入性をコントロールできるマイクロニードル形状の開発を目指した。図6に試作した凸型マスターの外観を示す。また、加工した凸型マイクロニードルを図7に示す。写真では分かりにくいですが底面は肉眼ではほぼ鏡面状態を呈しており、超硬工具を使用した加工において発生することが多

い、構成刃先や加工層の噛み込みなどによる不具合のない均一な切削面を得ることができた。またパスと次のパスの繋ぎ目に発生することが多い、底面の段差やバリも殆ど確認することができない。この理由は、単結晶ダイヤモンドエンドミルにおける切削では、刃先の鋭利度が超硬工具に比べて優れているので、切削抵抗によるワークの塑性変形が殆ど発生していないと推測される。超硬エンドミルにおいても切削開始時は良好な切削面が得られるが、工具摩耗により表面のコーティング層が剥がれると同時に母材も工具摩耗を起こし、それにより加工不良が発生する。一方、単結晶ダイヤモンドエンドミルは、加工前の刃先の鋭利度も優れているが、耐摩耗特性も非常に優れているため凸型マイクロニードルの加工では、工具摩耗が発生していないと考えられる。

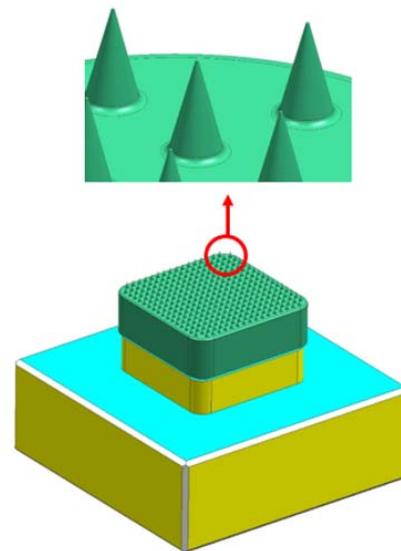


図6. 試作した凸型マスターの外観

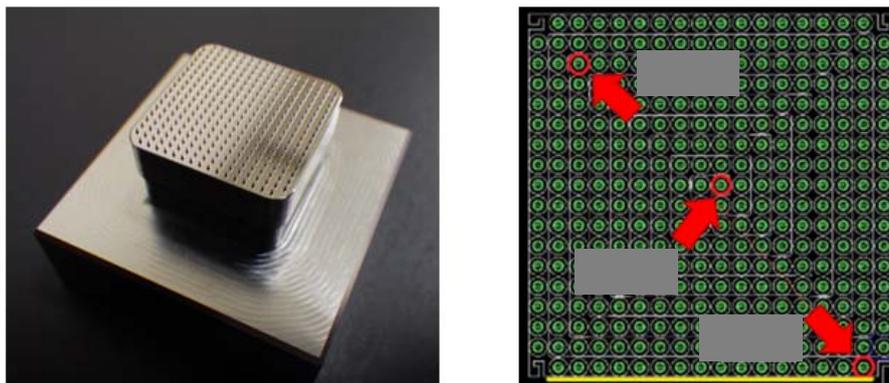


図7. 凸型マイクロニードルの外観と加工の順番

図7の右側はマイクロニードルの仕上げ加工の順番を示している。右下から始めて時計回りに渦を巻くように内側へと加工を進めている。

マイクロニードルの先端の加工状態については、平成29年度までは、工具の摩耗により加工途中から先端Rが段々大きくなるという不具合が発生していたが、単結晶ダイヤモンドエンドミルを使用することでこの課題を克服することができた。

ニードル高さについては、レーザ顕微鏡による高さ測定を実施した。測定結果は、いずれも $\pm 3 \mu\text{m}$ 以下であり、目標値($\pm 5 \mu\text{m}$ 以下)を達成することが出来た。また、先端Rの最終目標値が $7 \mu\text{m}$ 以下であることに対して実測値は $5.359 \mu\text{m}$ であり、すべてがほぼ同じ大きさとなり、こちらも目標を達成することが出来た。

【1-2】金型材料の選定と加工条件の最適化

平成28年度は、ステンレス系の金型用鋼材のSUS630(HrC40)を使用してテスト加工を行って、各種加工条件（使用工具、切込み、回転数等）の変化が加工品質に及ぼす影響を把握し、加工条件の最適化のためのデータベース作成を実施した。そして、平成29年度は、凸型マスター用の鋼材として想定している中で、さらに硬度の高いSUS420J2(HrC52)を使用し、工具材質(超硬、cBN、PCDなど)、切削油(油性、水溶性、ドライ)、加工条件(回転数、送り速度など)をパラメータに加工テストを行い、工具摩耗量を測定したうえで、最適な金型材料の選定と加工諸条件の確立を実施した。

これらを踏まえ、平成30年度は、今までの実績を基に、近畿精工(株)が主体となって金型鋼材の中から最終加工テストを経て最適な金型材料を決定した。また、近畿精工(株)が龍谷大学、滋賀県(工業技術総合センター、東北部工業技術センター)と協力し、どのようなパス(工具軌跡)で工具を走らせるかを考察し、最適な加工パス作成のためのアルゴリズムを確立することで、加工条件の最適化を行った。

加工諸条件の抽出はテストピースを用いて行なった。ワークはサブテーマ【1-1】と同様にSTAVAXに無電解NiPメッキで、使用工具はラジラス形状単結晶ダイヤモンドエンドミルを使用した。

図8に加工したワークの外観と表面状態の観察結果を示す。さらに、レーザ顕微鏡による面粗度の測定結果を図9に示す。

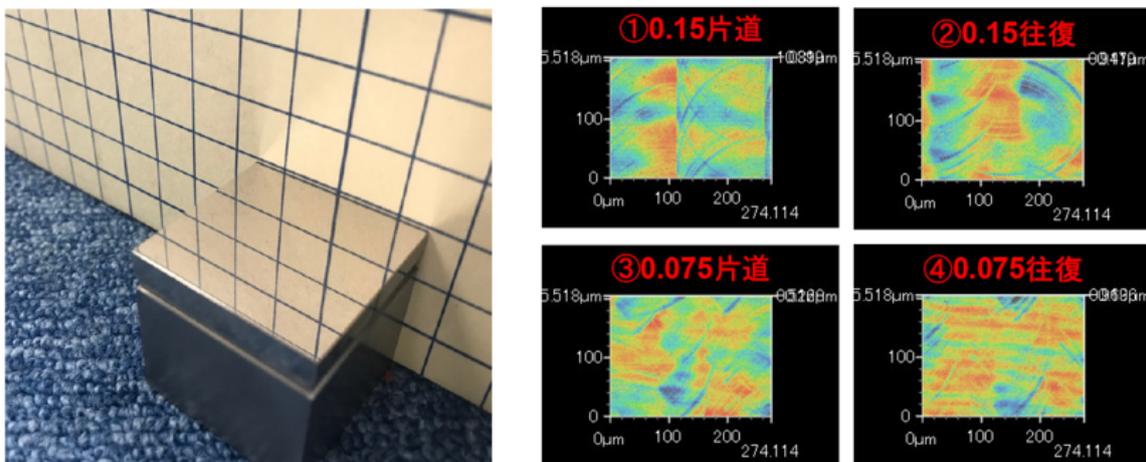


図8. 加工結果

測定データ名	レーザーカラー	ID	縦粗さ計測		水平値		Ra μm	Rz μm
			計測値一覧	検算由読				
01		5.635 μm 4472.741	Ra/Pa/Wa μm	Rz/Pz/Wz μm	平均 0.027	最大 0.245	0.027	0.245
02		5.635 μm 4472.741	Ra/Pa/Wa μm	Rz/Pz/Wz μm	平均 0.028	最大 0.296	0.028	0.296
03		5.635 μm 4472.741	Ra/Pa/Wa μm	Rz/Pz/Wz μm	平均 0.026	最大 0.254	0.026	0.254
04		5.635 μm 4473.689	Ra/Pa/Wa μm	Rz/Pz/Wz μm	平均 0.028	最大 0.273	0.028	0.273

図9. レーザ顕微鏡による面粗度測定結果

面粗度の測定結果を以下に示す。

- ①27nm
- ②28nm
- ③26nm
- ④28nm

となり、径方向の切り込みによる面粗度の差はなかった。また一方向(片道)のほうが、僅かではあるが面粗度に優位性が見られた。いずれにしても、最終目標値である80nm以下を大きく下回ることができた。

【公開版】

【1-3】高精度機上計測および高精細観察によるニードル形状の評価方法の確立

平成28年度は、導入した高精度マシニングセンタで凸型マスター金型の加工実験を行い、工具摩耗量の機上計測が実現でき、凸型ニードル金型の精度と摩耗量の相関把握が可能となったので、これにより最適な工具交換頻度を見出し、金型の高い精度を確保する手法の導出を実施した。そして、平成29年度は、導入した高精度形状解析装置により、凸型マイクロニードルの高さ寸法（数値）の直接的な計測のみならず、製品の刺入性能に大きく影響するニードル先端Rの形状の画像認識が可能となり、ニードル先端形状の評価方法を確立した。

これらを踏まえ、平成30年度は、これまでの実績に基づいて、龍谷大学、滋賀県(工業技術総合センター、東北部工業技術センター)のサポートにより、近畿精工(株)が主体となって工具摩耗量の機上計測と凸型マイクロニードルの高さ寸法（数値）の直接的な計測、さらに画像認識による形状確認により、高精度計測と高精細観察によりニードル形状の解析および評価を行い、金型を取り外すことなく非接触測定と観察の両方が加工機上で同時に行えるOMMO (On-Machine Measuring Observation) システムの開発を行った。このうち、近畿精工(株)が凸型マスター金型の製作を、龍谷大学、滋賀県(工業技術総合センター、東北部工業技術センター)が試作品の計測と評価を担当した。

図10の左側は本事業に取り組む前のマイクロニードル先端のSEM画像で、右側は最終加工品のSEM画像である。両者とも同じ倍率の画像であるので、先端Rの鋭利度と滑らかさを大きく向上させることができたことをSEMでは確認することができた。

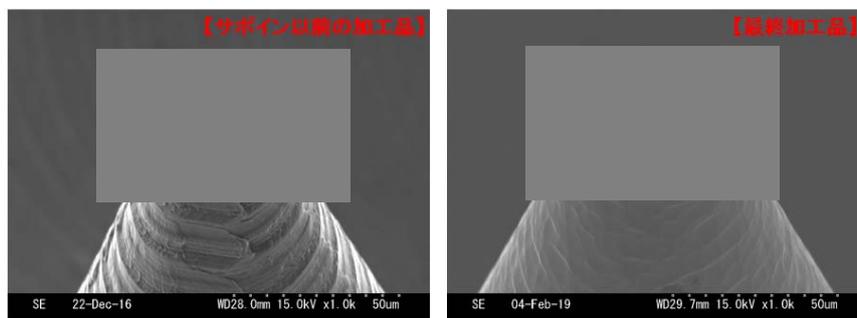


図10. マイクロニードル先端のSEM画像

【公開版】

これを機上で確認するために、レーザ顕微鏡で SEM 画像と同様の観察結果を判断することができるか検証実験を行った。図 1 1 に観察結果を示す。

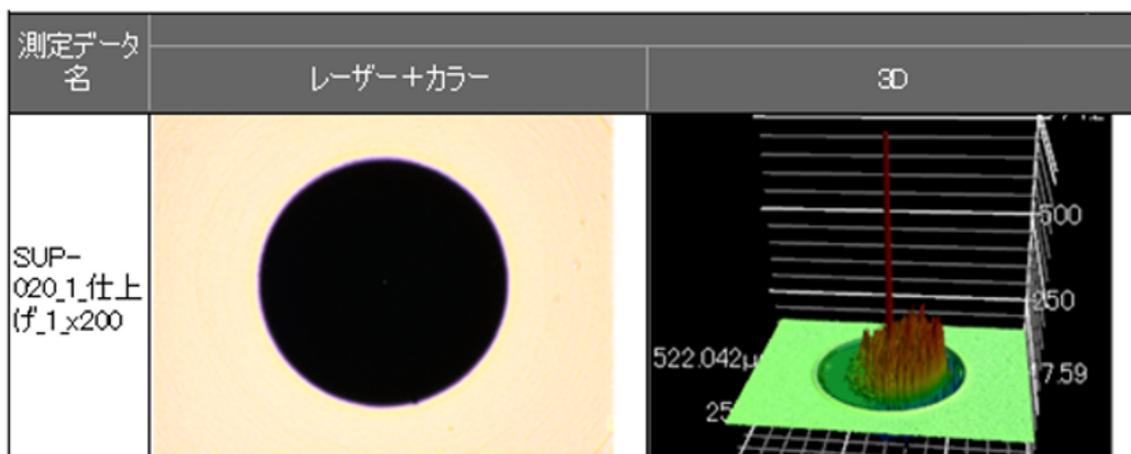


図 1 1. 可視化処理前のレーザ顕微鏡によるマイクロニードル観察結果

図 1 1 右側の 3D 画像をみると円錐状のニードル形状を観察することが出来なかった。この理由は単結晶ダイヤモンドエンドミルにより円錐部が鏡面に加工されており、レーザ顕微鏡から照射されたレーザ光が全て反射してしまい、顕微鏡の方でレーザ光を捕捉することが出来なかったため、図 1 1 のように円錐部が欠落した画像しか取り込むことが出来なかった。この課題を解決するために全反射するマイクロニードル斜面の可視化に取り組んだ。

これにより、レーザ光の補足が可能となり円錐部の観察が出来るようになった。先ほどと同じマイクロニードルを可視化処理した後のレーザ顕微鏡によるマイクロニードル観察結果を図 1 2 に示す。

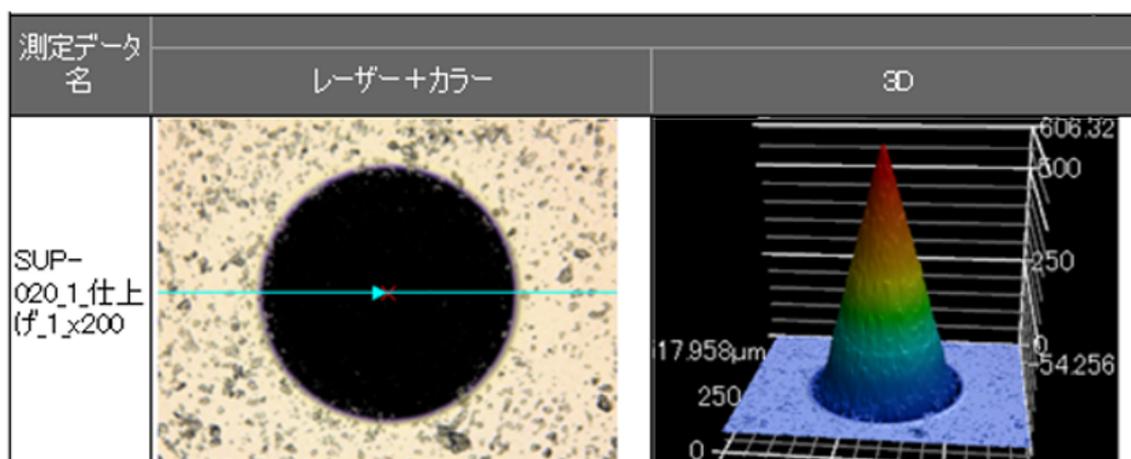


図 1 2. 可視化処理後のレーザ顕微鏡によるマイクロニードル観察結果

【1-4】薬剤部ニードル形状の転写精度確認

平成28年度は、金型がないため当初より実施計画がなかった。そして、平成29年度は、【1-1】で近畿精工(株)が製作した凸型ニードル金型を用いてマイクロニードルを製造し、製造工程における加工条件を設定することと、条件設定からもたらされる転写性・収縮性などを評価し、規格に基づいた製品が製作できているかの確認を実施した。

これらを踏まえ、平成30年度は、これまでの実績に基づいて、(株)カフィールが成形した基台部成形品上に薬剤層を転写形成させたマイクロニードルを NISSHA(株)が製造することにした。そして基台部成形品上に薬剤層の搭載できる技術を確認した後、精度評価を行なって技術的目標値の達成を目指した。【1-1】で製作された、試作金型等を用いてマイクロニードルを製作し、これらの製作工程の一連の条件設定並びに条件設定からもたらされる転写性・収縮性などの評価を行い、規格に基づいた製品が製作できているか、寸法を中心とした確認を行った。

平成29年度までの取り組みで試作成形基板の上に初期目標で95%以上のニードルを転写することに成功していた。今回、昨年度の実績から収縮率を考慮・修正した基板を作成し、基盤一体型マイクロニードルの作成を試みた。

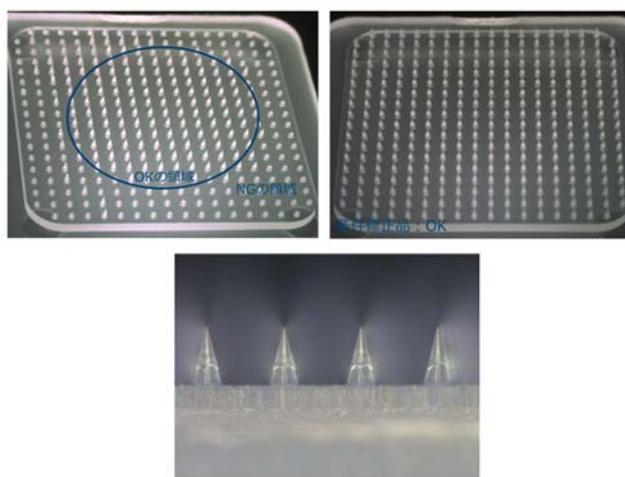


図13. 基盤一体型マイクロニードルの試作品

全般的にマイクロニードルの良品数は改善し、マイクロニードルの良品率（パッチ中の作成成功本数）は平均で96.7%~99.2%の欠損にまで改善することができた。本状態でも初期目標の95%以上は達成しているものの、今後の収縮率が調整され、針間ピッチが修正された成形品を用いることで、ほぼ100%の状態を達成できるものと考えられる。

修正した基板によるマイクロニードルの製造を行った結果、マイクロニードル成形成功率（本数ベース）は96.7%と前回と同様の結果となった。昨年の初期目標95%以上は達成しているものの、前回と変化がなく、基板の寸法影響よりも現行製造条件側の影響が大きいことが判明した。一方で、転写成功率が100%のものも存在しているため、ニードル転写製造工程の条件・治具によるバラツキなど、微調整が必要と見られる。寸法では薬剤部形状

【公開版】

で最も重要で刺入性に影響する先端は、実数値でも±5の範囲に収まっていることが確認された。一方、高さについては、30点中8点が±5を上回る結果となった。但し、何れの数値も±10 μ mには入っており、使用上の大きな弊害には至らないと考えられ、基板一体型マイクロニードルの実現することができた。

2. 微細マイクロパターン付与高転写性射出成形技術の開発

【2-1】微細構造を射出成形できる金型構造（MTM 金型）の開発

平成28年度は、MTM 金型（Micro Transcription Molding）に必要な機能を抽出・検討して、金型強度と加工簡便性の両面を兼ね備えた金型構造の仕様を決定し、それを基に1個取りの試作型の設計を実施した。そして、平成29年度は、特に工具の耐摩耗性に着目し、使用する工具の種類を変えて加工実験を進める中で使用に適する工具と加工条件を絞り込んで、この条件を用いて試作金型の作製を実施した。

これらを踏まえ、平成30年度は、近畿精工(株)がさらに複数の形状のキャビティを製作し、入れ子を交換することで、龍谷大学、滋賀県(工業技術総合センター、東北部工業技術センター)のサポートにより凹形状の金型形状の製造方法の確立とエアトラップの解決方法を決定し、微細構造を射出成形できる金型構造(MTM 金型)の開発を行った。

試作した MTM 金型を使用して基台部成形品の製造方法の確立に取り組んだ。図14、15に設計した 3D モデルと実際に製作した試作金型の外観を示す。

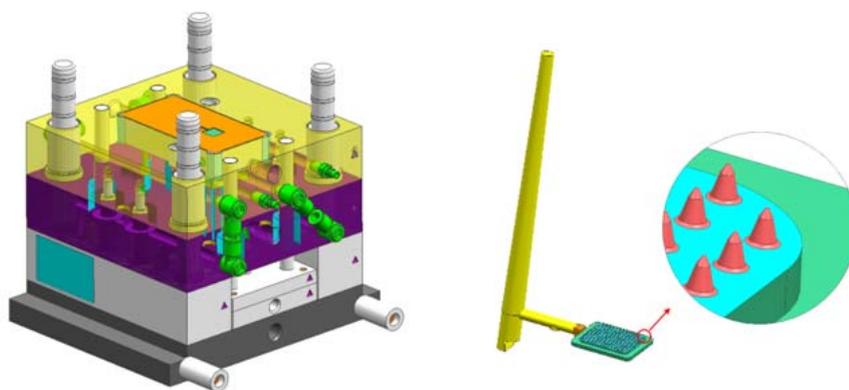


図14. 設計した 3D モデルと製作した試作金型

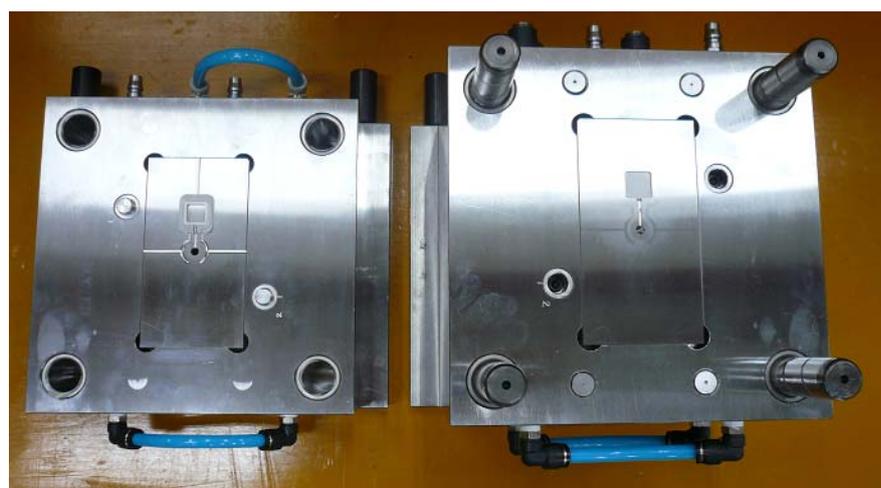


図15. 金型写真

また、金型の基台部の拡大写真と測定箇所を
図16に示す。

レーザ顕微鏡によるマイクロニードルの断面
測定結果より、平均値に対しては $\pm 0.538 \mu\text{m}$
に加工できたので、目標値であるニードル
の高さ精度 $\dots \pm 5 \mu\text{m}$ 以下を達成することが
出来た。

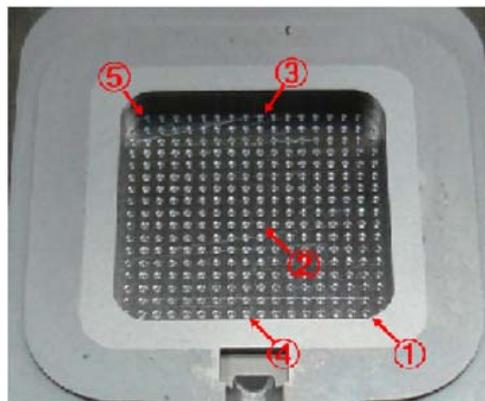


図16. 基台部金型拡大図と測定箇所

【2-2】薬剤層を強固に保持できる微細形状の決定と加工技術の開発

平成28年度は、樹脂材料を直接機械加工し接着端面に数種類の形状を付与したテスト
ピースを製作し、基台部と薬剤層の接着強度の試験を行った。これにより接着端面形状の候
補が絞り込まれたので、基台部成形品を射出成形できる試作金型の設計を行った。そして、平
成29年度は、前年度に設計が完了している基台部成形品を射出成形できるように、キャピ
ティのテストカットを行いながら、1個取りの試作金型を完成させた。

これらを踏まえ、平成30年度は、近畿精工(株)がさらにキャピティの加工試験を進め、そ
の際に①基台部と薬剤層の接着端面すべてを均一に加工ができる事、また②成形圧力で微細
形状が破壊されない事、さらに③射出成形で転写性に問題がない事などの金型に要求される
事項を満足する事を確認しながら、龍谷大学、滋賀県(工業技術総合センター、東北部工業
技術センター)の知見を基にして、総合的に微細形状を決定し、その加工方法を確立した。
これにより輸送や保管時、そして刺入時における薬剤層の脱落の問題が起きないような、薬
剤層を強固に保持できる微細形状の決定と加工技術の開発を実施した。

平成28年度は、基台部の金型が無かったので樹脂を直接切削して基台部のサンプルを製
作していたので非常に工数のかかる作業を強いられた。しかし、平成29年度以降は基台部
成形品を射出成形で製造することが出来るようになったので、数百個レベルでの接着テスト
が出来るようになった。

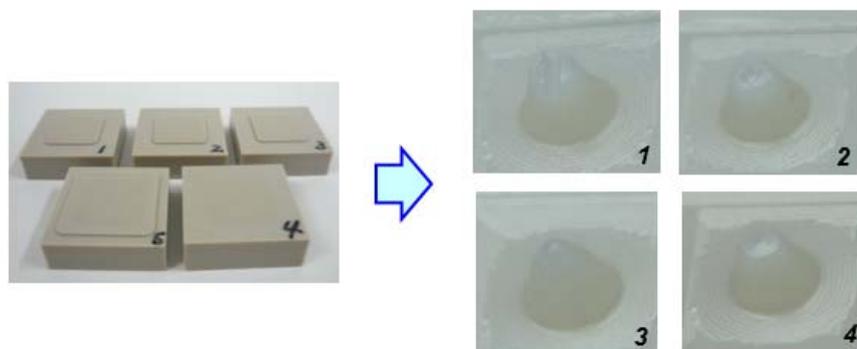


図17. 初年度の基台部の製作例

当初は、微細構造をした接着面により接着強度を確保しようと計画していたが、薬剤層が基台部を包み込むように接着すると、2層溶解式マイクロニードルと同等の接着強度を確保できることが分かった。また皮膚に刺入後は薬剤層が吸湿することで容易に基台部より脱落することで薬剤の体内への注入時間を短縮できることが期待される。また成形においても射出圧縮成形を用いることで研究開発当初に懸念していたエア溜まりによるショートショットも発生しないことが分かった。



図18. 基台部と薬剤層の接着具合

【2-3】成形材料選定および高転写性を追求した成形技術の研究開発

平成28年度は、射出成形が可能な複数種の樹脂について、流動性、医療用途での使用可能性、耐熱性、コスト面での使用可能性についてスパイラルフローによる成形試験を実施した。そして、平成29年度は、検討選定した樹脂を用いて、試作金型により基台部の転写性を検討し、各樹脂での射出成形条件と基台部の転写性の相関を把握し、各樹脂の最適な射出成形条件を見出した。

これらを踏まえ、平成30年度は、近畿精工(株)が作製した射出圧縮成型技術を取り入れたMTM金型を使用して、(株)カフィールが成形試験を行った。その際に、i)射出圧力、ii)保持圧力、iii)射出時間、iv)保持時間、v)冷却時間、vi)樹脂温度、vii)圧縮量といった非常に多くのパラメータに対して、各パラメータを種々変化させたときの転写性を評価することで、滋賀県(工業技術総合センター、東北部工業技術センター)の協力を得ながら、射出圧縮成形で高転写性が最良になる成形条件を確立し、ハード・ソフト両面での射出成形技術の確立を行った。

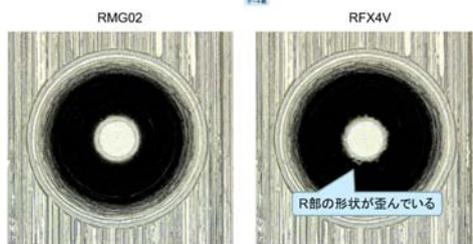
【公開版】

平成29年度までの流動性試験や成形条件などを変化させて基台部の寸法や形状を測定して、使用する樹脂をRMG02に決定した。下図に昨年までの取り組みについての概要を示す。本年度は絞り込んだ樹脂材料に対して、射出圧縮機構を内蔵した金型で高転写性が最良となる成形条件を確立するため、i)射出圧力、ii)保持圧力、iii)射出時間、iv)保持時間、v)冷却時間、vi)金型温度、vii)樹脂温度、viii)圧縮量といった特定要因条件を種々変化させたときの転写性の評価を重点的に実施した。その結果、成形品寸法精度及び成形転写精度の目標値を達成する最良な成形条件を確立することができた。

流動性の違いによる比較

樹脂名	コスト		流動性	外観変化	寸法変化率			比		接触角
	W/kg	W/pc			前後比較	L	W	L/W	前	
RFG4VM	450	4.5	5.76	変化無し	2.63	0.43	6.1	84.8	87.9	
RFX4V	450	4.5	5.29	変化無し	3.62	0.43	8.4	89.0	87.1	
RMG02	450	4.5	9.00	変化無し	1.06	0.45	2.4	84.0	87.9	
PEEK	12,000	120	4.00	変化無し	0.41	0.21	2.0	78.2	64.6	

形状の比較④



成形条件の違いによる比較

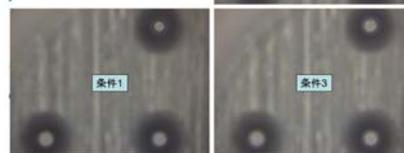
	保持圧力(MPa)	加圧時間(s)	射出速度(mm/s)
条件1	135	4.5	10
条件2	135	4.5	20
条件3	135	4.5	3

測定箇所は下図の①～⑤で、計5ヶ所で解除確認を実施した。

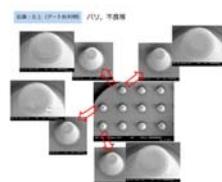


形状の比較④

条件1では上部が小さくなっているところがある。
条件2では上部が更に小さくなっている。
条件3では形状の改善がみられる。



成形品のSEM観察



非接触式CMMIによる高さ測定

マイクロニードルの配列

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	0.205	0.202																
2	0.205	0.204																
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17	0.205	0.204																
18	0.205	0.204																

・狙い値・・・

【測定結果】

・最大値・・・

・最小値・・・

レンジ
12μm

図19. 昨年までの取り組みの概要

【2-4】成形した多数の基台形状の測定および評価方法の確立

平成28年度は、基台部となる樹脂について、接触角の測定を行い親水性の評価を行うなど、各種樹脂の親水特性の検証試験を実施した。そして、平成29年度は、試作金型で製した基台部用形品について、基台形状全体の形状を測定して合否判断するのではなく、微細ピラー群の先端部分に焦点をあわせて計測し、その等高線画像を解析することにより、基台形状の転写性を判断する新手法の開発を考案した。

これらを踏まえ、平成30年度は、前年度に考案した新しい高速計測手法を、さらに実証試験重ね、現状では人手により成形の合否を判断しているが、画像認識を用い自動化することにより、短時間での合否判断をすることがきるので、滋賀県（工業技術総合センター、東北部工業技術センター）が主体となり、計測装置を含めて総合的に評価方法の確立を目指した。

MNの基台部は樹脂製の成形品であるため、成形時の残留応力が少なからず存在するため、経時変化に対し、寸法変化を生じる懸念がある。とりわけ、薬剤層が実装された製品において、寸法変化により薬剤層が剥離、脱落する懸念も否めない。そのため、成形時における基台形状の評価はもとより、経時変化による基台部の形状変化を評価することは製品の安定性を評価上で重要となる。そこで、【3-2】の項目で医薬品としての安定性を評価するため、薬剤層が実装されたMNについて当方で安定性試験をNISSHA（株）と連携して実施した。その後、薬剤層を留去、評価後に残された基台部について、特に基台部の寸法について評価を行った。図20に基台部形状の評価の流れ、図21に安定性試験実施中の庫内温度、湿度の推移を示す。測定開始時より温湿度ともに安定に推移している。なお、温湿度において時折変動がある箇所は、サンプルの取り出し等により庫内を開放した際に生じるものである。

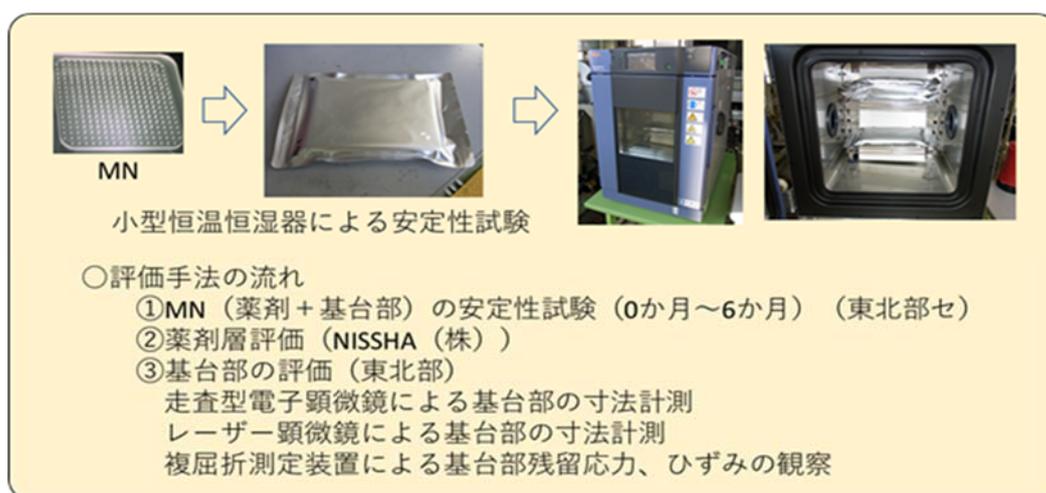


図20. 経時変化における基台部形状の評価の流れ

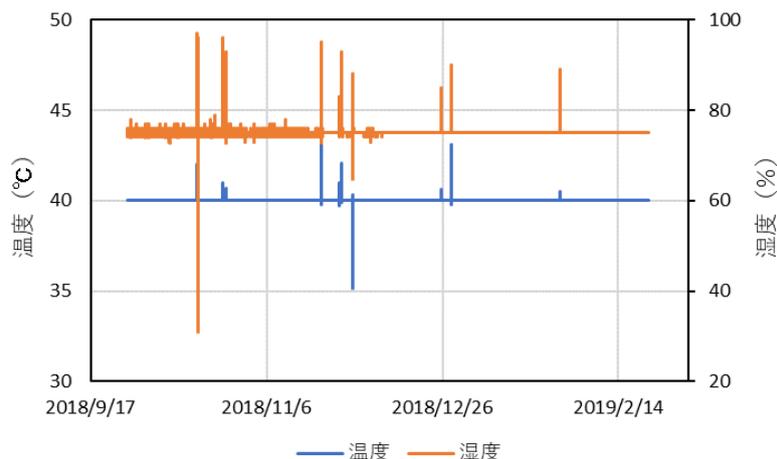


図 2.1. 安定性試験における小型恒温恒湿器の温湿度データ

まず、走査型電子顕微鏡により、安定性試験に供した基台部（0 か月～3 か月）について、計測評価を行った（図 2.2）。使用装置は、（株）日立ハイテクノロジーズ製走査型電子顕微鏡 SU3500 を用いた。観察は、ゲート方向を下部に配置し、観察領域を左上、右上、中央、左下、右下の 5 か所とし、各領域における基台部 8 本、または 9 本について、各基台の中心間の距離（赤線部）を計測した。

その結果、0 か月目の寸法は、設計通りの距離をほぼ満たしていたが、1 か月以降の平均距離は大きく収縮する結果となった。

○観察方法
 下図に示すゲート方向より、5か所の計測領域を設定。
 各部位について、8本（中央は9本）の距離を計測。

ゲート方向

走査型電子顕微鏡

図 2.2. 電子顕微鏡を用いた基台部の計測領域と各領域の計測箇所

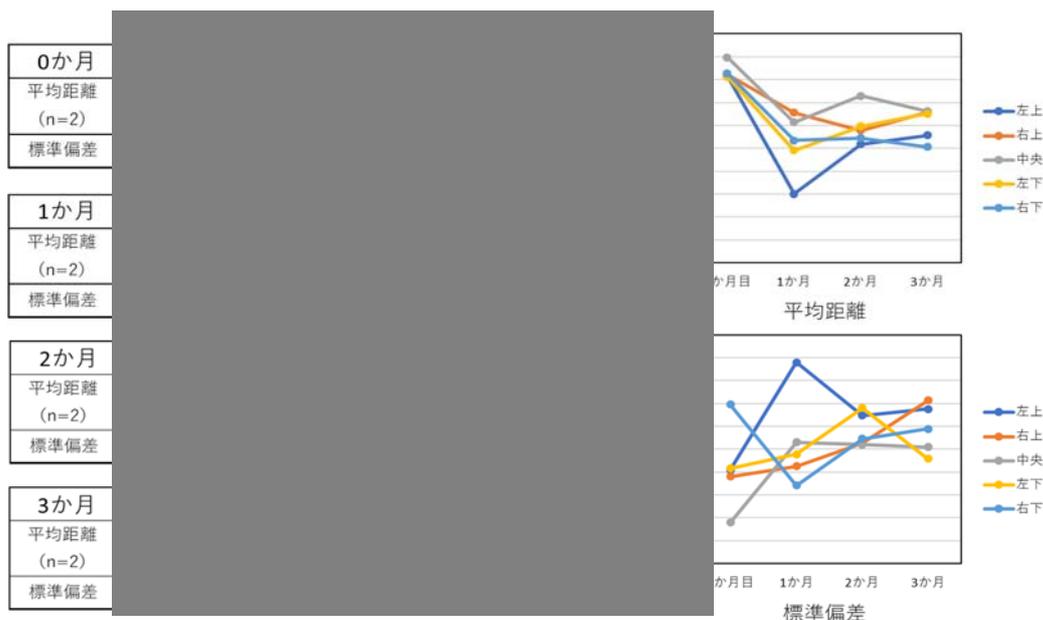


図 2.3. 電子顕微鏡による安定性試験後の基台部の計測結果

電子顕微鏡による計測結果は、当該手法による誤差、つまり装置由来であるのか、実際の基台寸法を反映しているのかは明らかではない。そこで、別法であるレーザー顕微鏡による計測評価を実施した（図 2.4）。レーザー顕微鏡は、レーザーテック（株）製 オプテリスク C130 を用いて、同様の評価を行った。計測箇所は、各基台部の中心間距離とした（黄線部）。

その結果、0 か月目の寸法は 1 か月以降もその寸法の変化は無かった。電子顕微鏡による計測値は、SEM 画面中の 2 点間の長さとして SEM の倍率によって決まる。その倍率は電子プローブの操作幅とディスプレイの表示幅によって決まるため、一定の誤差を伴うとされるため、今回の測定誤差を生じたものと思われる。SEM での正確な測長を行う場合は、磁界強度等計測環境の最適化とともに、マイクロスケール等を用いた校正を行うことでこれらの誤差を軽減できると考えられる。従って、基台部の計測に際しては、基台間の期計測のみならず、基台部高さも同時に測定可能なレーザー顕微鏡を用いた計測手法が有利と考えられる。従って、今回の測定系においては、レーザー顕微鏡の計測結果を採用することとした。

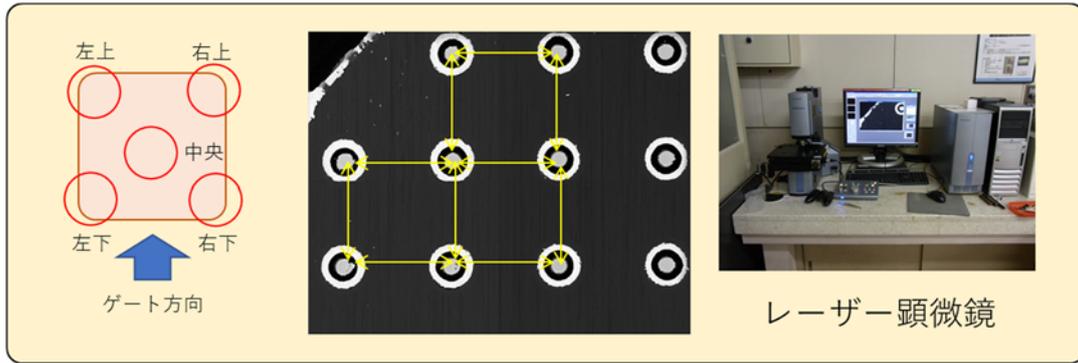


図24. レーザ顕微鏡を用いた基台部の計測領域と各領域の計測箇所

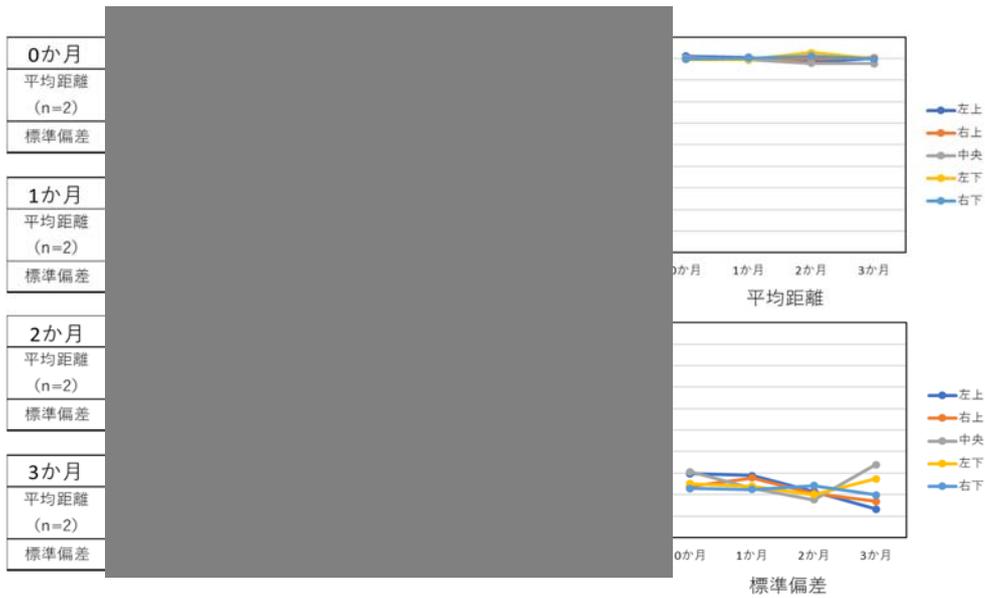


図25. レーザ顕微鏡による安定性試験後の基台部の計測結果

3. マイクロニードルを医薬品としての保証のための評価技術の研究開発

【3-1】プロダクト(製品)としての保証

平成28年度は、基板一体型の基板成型品の設計候補を確定するため、複数種の形状を樹脂切削で模擬実験品を製作し、設計候補を絞ることを行った。そして、平成29年度は、試験用の成形機で成形した基板部サンプルを用いて評価を行った。

これらを踏まえ、平成30年度は、NISSHA(株)で絞った設計候補で更に実験や工程条件を変化させて、問題点や設計の堅牢性を評価し、最終設計の確定（成形金型への設計確定）を実施した。

●安定性試験

「医薬品加速試験相当」の温度 40℃、湿度 75%で設定。製造時に測定した寸法を0ヶ月サンプルとし、1ヶ月単位での変化を確認する。また医薬品成分の含有量や有効性（活性）も1ヶ月単位で測定する。

* 医薬品成分の含有量や有効性（活性）は研究目標【3-2】で報告する

・ 第1回目：検体製造：9月21日 試験開始：9月26日

* 製造から試験開始までの間は4℃の冷蔵庫にて保管

* 実施途中にエラー発生のため、開始から2ヶ月後に中止

・ 第2回目（再実施）：検体製造：12月27日 試験開始：12月28日



マイクロニードルをアルミパウチでシールして試験
協力：滋賀県東北部工業技術センター

図26. 包装形態、ニードルパッチを12個プラスチックケース内に固定し、アルミパウチで密封

本マイクロニードルは元々、水分で溶解するため、水分には弱い。そのため、外部からの水分の影響を遮断するために2次包装にアルミパウチを採用し、ヒートシールで密閉を行っていた（図26）。

第2回目の安定性試験の1ヶ月目の結果を確認したところ、外観観察では溶解は確認されず、形状を保持していることが確認され、また内部の結露などの水分の影響を排除できていることが確認できた。また寸法の測定を行った結果、著しい数値の変化は見られず、測定精度などを考慮して大きな変化は起こっていないと判断している。

【3-2】医薬品(商品)としての保証

NISSHA(株)が【3-1】で得られた結果を「日本薬局方」の注射製剤規格と照合して基準内に収まっているかの確認を行い、成果物の医薬品(商品)としての保証を目指した。

●評価第1項目：製作したマイクロニードルの有効成分均一性確認

製造した直後のマイクロニードル「MN OM」を用いて含有量、並びに有効性（活性）の均一性を評価した。HPLC法で求めた含有量のCV値は3.2%。ELISA法では5種類（10ng/ml, 100ng/ml, 1,000ng/ml, 10,000ng/ml, 100,000ng/ml）の濃度による含有量の活性を測定し、CV値算出した結果、3点は3.1%~4.6%、2点のCV値は8.6~9.4%を示した。本結果から目標とするHPLCではCV値は5%以内を達成し、ELISAではCV値5%以内を達成できなかった。

●評価第2項目：工程、並びに安定性試験での経時による有効成分の変化

液体クロマトグラフ（HPLC）、ELISAによる有効成分の測定を以下の測定ポイントごとに行った。

1. Bulk 溶液：医薬品溶液（マイクロニードル溶液ではない）を準備した段階
2. Filter 後：菌等を取り除いた段階
3. 吐出溶液：マイクロニードルへの成形工程で、固まる前の段階
4. MN OM：マイクロニードルを製造した直後の段階
5. MN 1M：マイクロニードルを製造し、安定性試験環境下で1ヶ月経過した段階

液体クロマトグラフ（HPLC）の測定の結果（図26）、マイクロニードルに成形した段階でBulk溶液の段階と比較して、およそ70%の量が存在している結果となった。また、MN 0ヶ月経過品とMN 1ヶ月経過品でも変化量は約6%減となっている。これが医薬品成分の損傷や分解を示すものかは後の2ヶ月経過品の結果を見る必要がある。

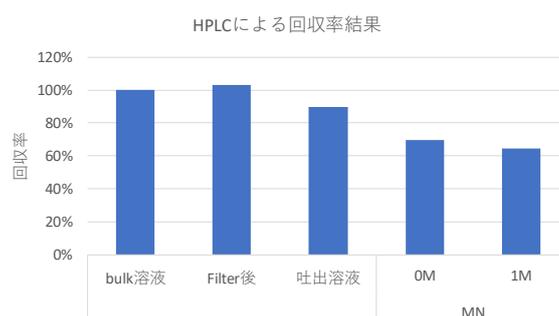


図27. HPLCによる各工程での薬剤含有量データ（Bulk溶液時の含有量を1とする）

続いて、ELISA測定キットで5種類（10ng/ml, 100ng/ml, 1,000ng/ml, 10,000ng/ml, 100,000ng/ml）の濃度で比較した結果、各段階でのグラフではバラツキはあるものの、ほぼ一致しており、医薬品としての有効性（活性）が維持されていることが

【公開版】

確認できた(図27)。相反する結果が出ている。これについては現在も調査中であるが、ELISAはPTHとの固有・特異的結合で検出していることからELISAの結果が「正」ではないかと推定している。

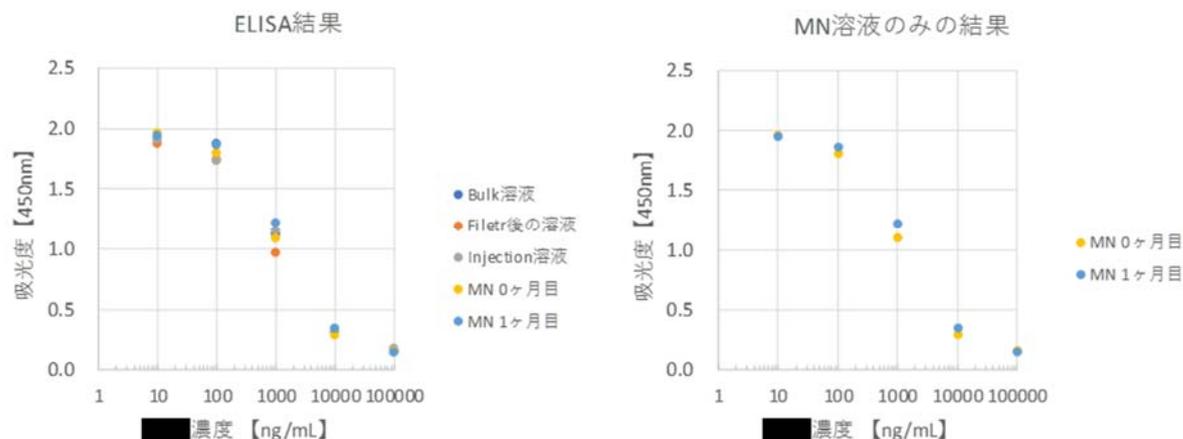


図28. ELISA法による薬剤含有量データ

最終章 全体統括

3-1 研究開発成果のまとめ (複数年の研究開発成果)

補助事業全体の効果としてメディカルマイクロニードルパッチ製造のための微細精密加工の研究開発を、2年半にわたり続けてきたが、成果としての基盤一体型マイクロニードルパッチは、開発当初の目標値をクリアする試作品を開発することができ、現在は量産に向けた信頼性試験を行うところまで来ている。川上側の中小企業である近畿精工(株)と(株)カフィールにとっては、数多くの試行錯誤により精密微細加工と精密射出成形に資する知見を得ることができたので、本研究開発以外にも間接的に展開できるノウハウを獲得できたことは大きな成果である。また、技術を直接開発する中小企業だけでなく、開発の方向性を確認出来るユーザーのニーズを拾い上げるアンテナ部分を受け持つ川下側の大手企業と、ニーズや課題を解決するためのアドバイス並びに専門的な研究開発を担う大学、工技センター、さらにアドバイザーなどのフォーメーションが整い、産学官によるパートナーシップも密になった。

【1】皮膚刺入性コントロール特性を駆使した凸型マスター金型の先鋭化微細加工技術の開発

【1-1】皮膚への刺入性をコントロールできるマイクロニードル形状の開発

単結晶ダイヤモンド工具と無電解NiPメッキ入れ子を使用して加工条件を変化させて、最適加工条件を確立する加工実験を行った。その結果、本年度の加工実績ではニードル高さは、本年度の目標値(ニードルの高さ精度 $\pm 5\mu\text{m}$ 以下)を達成することができた。また、ニ-

【公開版】

ドル先端の鋭利度については、すべてにおいて先端半径が目標を達成することが出来た。なお、加工精度の確認にはレーザー顕微鏡を用いることにより、ニードル高さとニードル先端 R の良否が、短時間でかつ定量的に判断できるようになった。

【1-2】金型材料の選定と、加工条件の最適化

凸型マスター用金型の鋼材として、NiP 無電解メッキ入れ子を用いて加工条件をパラメータに加工テストを行い、最適な金型材料と加工諸条件の抽出を目指した。その結果、凸型ニードル製作において底面の加工では、前年度は複数の工具で加工する際の取り付け誤差による加工段差と、切削抵抗によるバリの発生の影響により複合的に仕上げ面粗さの悪化が見られたので、本年度は耐摩耗性に優れる単結晶ダイヤモンドラジアスエンドミルを用いることで、1本の工具で加工できるような加工プログラムの見直しを行うことで、平均 Ra27nm で目標 (Ra80nm 以下) を達成することができた。また、各種切削パスにより仕上げ加工条件を想定し、SUS630 材の 45 度傾斜切削試験を実施し、金型加工における加工データベースを作成した。45 度傾斜切削の場合は、等高線ピックアップ加工が最も工具に対する負荷が小さく、切削に有利であることを確認した。

【1-3】高精度機上計測および高精細観察によるニードル形状の評価方法の確立

凸型マスター金型の加工は初年度に導入した高精度マシニングセンタで行っており、工具の摩耗量は機上で測定することが可能となった。これにより加工に用いた工具の摩耗が目標値以下になるように工具交換の頻度を決定することが可能となり、間接的に凸型ニードル金型の高い精度を確保する手法が確立できた。また、レーザー顕微鏡を用いることにより、直接的に凸型マイクロニードルの高さ寸法 (数値) だけでなく、製品の刺入性能に大きく影響するニードル先端 R の形状評価のための画像認識も可能となった。また、本年度は、レーザー顕微鏡が得意とする鏡面状のワークの測定を微細パウダーを使用することで、この課題の解決方法を確立することができた。さらに、レーザー顕微鏡を用いてニードル先端形状を直接評価する手法について検討を実施し、測定精度 $3\mu\text{m}$ 以下での高精度形状評価及び観察の両方が可能となる評価方法を確立した。金型を取り外すことなく非接触測定と観察の両方が加工機上で同時に行える OMMO (On-Machine Measuring Observation) システムの開発のための有用な技術データが得られた。

【1-4】薬剤部ニードル形状の転写精度確認

転写時の外観確認で基台部成形品上に薬剤を搭載できることを確認した。製造パッチ全体から見ると 96.7% のニードル転写成功率であった。転写成功率 100% のものも存在しているため、条件の微調整がまだ必要と見られる。寸法では薬剤部形状で最も重要で刺入性に影響する先端は Ave. $4.3\mu\text{m}$, $\sigma=1.6\mu\text{m}$ であり、実数値でも ± 5 の範囲に収まっていることが確認された。一方、高さについては、30 点中 8 点が ± 5 を上回る結果となった。但

し、何れの数値も $\pm 10\mu\text{m}$ には入っており、使用上の大きな弊害には至らないと考えられ、基板一体型マイクロニードルの実現が達成できた。

【2】 微細マイクロパターン付与高転写性射出成形技術の開発

【2-1】 微細構造を射出成形できる金型構造(MTM 金型)の開発

前年度までに MTM 金型 (Micro Transcription Molding) に必要な機能を検討して、試作金型の設計と製作が完了した。本年度は試作型を使用して金型の加工試験を行い、基台部の凹形状の金型加工精度に関して、加工深さは平均値に対しては $\pm 0.538\mu\text{m}$ に加工でき、目標値である $\pm 5\mu\text{m}$ を達成することが出来た。そして、この金型を使用して次工程であるサブテーマ【2-3】の成形条件の確立へと繋げることが出来た。

【2-2】 薬剤層を強固に保持できる微細形状の決定と加工技術の開発

本年度もキャピティの加工試験を進め、接着端面すべてに均一に加工ができる事、また成形圧力で微細形状が破壊されない事、さらに射出成形で転写性に問題がない事などの、金型に要求される事項を満足する事を確認しながら、今までの研究成果を基にして、総合的に微細形状を決定しその加工方法を確立した。これにより輸送や保管時、そして刺入時における薬剤層の脱落の問題が起きないような、薬剤層を強固に保持できる微細形状の決定と加工技術の開発を目指した。当初は、微細構造をした接着面により接着強度を確保しようと計画していたが、薬剤層が基台部を包み込むように接着すると、2層溶解式マイクロニードルと同等の接着強度を確保できることが分かった。また、成形においても射出圧縮成形を用いることで研究開発当初に懸念していたエア溜まりによるショートショットも発生しないことが分かった。

【2-3】 成形材料選定および高転写性を追求した成形技術の研究開発

本年度は、射出圧縮成形技術を取り入れた MTM 金型を使用して成形試験を実施し、転写性向上のための特性要因となる成形条件を種々変化させたときの転写性を評価することで、技術的目標値を達成することができた。また、検査工程時間の短縮、低コスト化のため新たな基台形状の成形転写性を判断する新手法である非接触 CMM による高さ測定を用いることにより、技術的目標値を達成することができた。また、本年度は絞り込んだ樹脂材料 (PP) に対して、射出圧縮機構を内蔵した金型で高転写性が最良となる成形条件を確立するため、i) 射出圧力、ii) 保持圧力、iii) 射出時間、iv) 保持時間、v) 冷却時間、vi) 金型温度、vii) 樹脂温度、viii) 圧縮量といった特定要因条件を種々変化させたときの転写性の評価を重点的に実施した。その結果、成形品寸法精度及び成形転写精度の目標値を達成する最適な成形条件を確立することができた。

【2-4】 成形した多数の基台形状の測定および評価方法の確立

今までは成形時の精度を高めることに主眼をおいて研究開発を進めてきた。現在成形した基台部は、レーザー顕微鏡を用い形状評価することにより、計測精度の技術的目標値を達成す

【公開版】

ることができている。しかし、樹脂製品は残留応力や高分子構造の変化などの経時変化により製品精度が劣化する恐れがある。そこで本年度は安定性試験などにより、成形初期だけでなくもう少し長いスパンでの製品の評価を行った。製品の経時変化における寸法安定性評価についても、電子顕微鏡、およびレーザー顕微鏡での各評価系を確立した。また、寸法変化の指標として、成形品の残留応力を複屈折により評価する手法を合わせて確立した。

【3】 マイクロニードルを医薬品としての保証のための評価技術の研究開発

【3-1】 プロダクト（製品）としての保証

昨年の結果より改良された基板成形品への薬剤層の形成は外観検査により形成できていることを確認した。製品寸法は上記【1-4】と重複するが、先端に関しては寸法精度 $\pm 5 \mu\text{m}$ 、並びに薬剤先端R精度も達成できた。一方、高さに関しては $\pm 5 \mu\text{m}$ には入らず、引き続き改善が必要と認識している。基板成形サイクルについても製造ができており、目標は達成されている。一部課題は残すものの、基板一体型マイクロニードルの基板成型品、製造方法の開発・実現は達成できた。

【3-2】 医薬品(商品)としての保証

完成したマイクロニードル内の医薬品成分含有量均一性確認を行った。HPLC法で求めた含有量のCV値は3.2%。ELISA法では5種類の濃度による含有量の活性を測定し、CV値算出した結果、3点は3.1%~4.6%、2点のCV値は8.6~9.4%を示した。本結果から目標とするHPLCではCV値は5%以内を達成した。一方、医薬品剤形としての有用性を確認することができた。また、もう1つの目標である菌数検査では菌は確認されず、目標を達成した。

3-2 研究開発後の展開について（研究開発後の課題・事業化展開）

【研究開発成果に係る製品等】

- ① 基板一体型溶解性マイクロニードル
- ② 基板一体型溶解性マイクロニードル用成形品
- ③ 基板一体型溶解性マイクロニードル用金型

【その他波及される効果】

製薬メーカーと協力することにより、これまでの注射剤では実現できなかった原薬・医薬品開発へ資する効果が見込まれる。製薬メーカーは25,000点の医薬品候補成分の内、3点しか医薬品として上市できないと言われている。その中の成分には注射剤や錠剤ではヒトに有効的に投与できないものが多数あるとされ、本研究課題で開発する世界初の基板一体型溶解性マイクロニードル製造技術はその医薬品候補成分の医薬品化実現技術として提供し、社会に更なる有効性の高い医薬品の提供ができると確信している。そして、本製品の具現化

【公開版】

はまさに QOL 向上に直結する革新的技術開発であり、新規 MN による薬剤投与が飛躍的に普及し、国内に留まらず、欧米市場にも参入できると考えている。また、後進国における医療普及にも貢献でき、国際競争力の堅持を確固たるものにできると確信している。このようなライフ・イノベーションは、グローバルな視点での持続再生可能な社会の実現に大きく寄与すると期待される。

【新たな事業展開の可能性】

基板一体型溶解性マイクロニードル製造技術の成果を活用することによって、ワクチン事業への展開が見込まれる。現在のワクチンは全て、注射並びに注射製剤の形で提供されている。しかしワクチンを短期間に大量に生産することは非常に負荷のかかることであり、簡単なことではない。また、ワクチンを必要とする人々や地域は、国内に留まらず、後進国のような必ずしも医療・衛生環境の整った場所ではないことが多い。薬剂量（ワクチン）が少量で済み、且つ注射のような医療技術と衛生環境を必要としないマイクロニードルは注射ワクチンと入れ替わる、もしくは補完する製品になりうるため、大学や研究機関でも積極的に研究を行われており、その研究成果の受け皿になり得る。

本研究開発事業で開発された薬剤用凸型マスターの加工技術は、マイクロニードル以外の事業展開として、近年注目されている再生医療分野やバイオ分野で用いられる、細胞分離用フィルターの製造技術への応用や、細胞カウントに必要とされる検査チップ製造用金型開発などに期待が寄せられている。

さらに、本事業を通じて高度化されたものづくり技術の波及効果として、革新的な超精密金型加工技術および高転写プラスチック射出成形技術により、新規事業への展開も期待される。具体的には、金型加工技術の高度化により、自動車分野での燃料電池車やハイブリッド車などに使用される基幹部品である電池用セルの複雑形状化や微細加工化への応用や、情報通信機器分野では、光通信やモバイル機器に用いられる MEMS 製造技術で課題となっている非シリコン材料の加工技術への応用や、環境・エネルギー分野での家庭用燃料電池コジェネレーションシステムの複雑形状化・コンパクト化への応用が期待される。

最後に、長らく日本の基幹産業の発展を支えてきた素形材産業である日本の金型業界は、昨今の激しいグローバル化の波に晒されているが、超精密金型加工という分野を切り開いて差別化を推し進め、これからも技術的優位性を保ち続ける事は、日本の製造業全体にとっても非常に意義のある事であると確信している。