

(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
2017年10月19日(19.10.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/179615 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/12 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/014964
- (22) 国際出願日: 2017年4月12日(12.04.2017)
- (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 2016-081780 2016年4月15日(15.04.2016) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目26番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 阪井 正樹(SAKAI Masaki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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))



WO 2017/179615 A1

(54) Title: MICRONEEDLE ARRAY AND METHOD FOR FABRICATING MICRONEEDLE ARRAY

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

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a microneedle array, wherein insulin or a derivative thereof is localized in needle tips so that insulin or a derivative thereof can be utilized at a high efficiency, and a method for fabricating the microneedle array. According to the present invention, provided is a microneedle array that comprises a sheet section and a plurality of needle sections disposed on the upper surface of the sheet section, wherein the needle sections contain at least one kind of drug selected from insulin and derivatives thereof, a water-soluble polymer and an acid.

(57) 要約: 本発明の課題は、インスリン又はその誘導体が針部先端に局在していることによりインスリン又はその誘導体の利用効率が高いマイクロニードルアレイ、及び上記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る。本発明によれば、シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、上記針部が、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する、マイクロニードルアレイが提供される。

明 細 書

発明の名称：

マイクロニードルアレイ及びマイクロニードルアレイの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、インスリン又はその誘導体を含むマイクロニードルアレイ、及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来から、糖尿病の治療法としてインスリン製剤を投与する方法が用いられている。具体的には、患者自身が注射を用いてインスリン製剤を投与している。さらに、投与時の痛みを伴わない手法として、マイクロニードルアレイによる投与が提案されている。

[0003] 特許文献1には、生体内溶解性の物質からなる基剤と基剤に保持された目的物質とを有し、体表に挿入して使用され、基剤が溶解することにより目的物質が体内に吸収される針状の体表適用製剤が記載されている。特許文献1の実施例には、インスリンを含むマイクロニードルが記載されている。また、特許文献2には、生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が40℃以上である酸を含むマイクロニードルが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特許第5538897号公報

特許文献2：国際公開WO2015/129807号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 注射を用いてインスリン製剤を投与する方法は、注射針に対する恐怖心、注射時の痛み及び精神的ストレスなどが問題となっている。マイクロニードルアレイによる投与は上記の問題を解消するための手法である。マイクロニ

ードルアレイに内包された薬物は、生体内に投与されない部分があると、薬物を無駄に多く投与することになる。また、生体内に利用されない薬物が投与されると、利用されない薬物が皮下組織に留まり副作用を引き起こすことが懸念される。そのため、マイクロニードルアレイにおいては生体内に投与される先端部分に薬物を集中させて、薬物の利用効率を向上させることが求められている。ここで、薬物の利用効率とは注射剤による投与時に利用される薬物の量を100%とした場合に、マイクロニードルアレイを投与時に生体内で利用される薬物の量の比率のことをいう。特許文献1に記載のマイクロニードルは2層構造のマイクロニードルであるが、薬物の利用効率は低く更なる改善が望まれている。また、特許文献2のマイクロニードルアレイは1層型であり、薬物はシート部を含むマイクロニードルアレイ全体に分布しているため、薬物の利用効率は低い。現在までの所、インスリンの利用効率が100%であるインスリン含有マイクロニードルアレイの報告はない。

[0006] 本発明は、インスリン又はその誘導体が針部先端に局在していることによりインスリン又はその誘導体の利用効率が高いマイクロニードルアレイ、及び上記マイクロニードルアレイの製造方法を提供することを解決すべき課題とした。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、シート部及びシート部の上面に存在する複数の針部を有するインスリン含有マイクロニードルアレイにおいて、針部に酸を含有させることによって、薬物を針部の先端に局在させて充填できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] 即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

[1] シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、針部が、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する、マイクロニードルアレイ。

[2] 薬物が、持続型インスリン誘導体である、[1]に記載のマイクロ

ニードルアレイ。

[3] 持続型インスリン誘導体が、インスリングラルギンである、[2]に記載のマイクロニードルアレイ。

[4] 酸が、有機酸である、[1]から[3]の何れかーに記載のマイクロニードルアレイ。

[5] 有機酸がカルボン酸である、[4]に記載のマイクロニードルアレイ。

[6] 有機酸がクエン酸、リンゴ酸又は乳酸のいずれかである、[4]に記載のマイクロニードルアレイ。

[7] 針部中における薬物と酸との質量比が $1/0.04 \sim 1/1$ である、[1]から[6]の何れかーに記載のマイクロニードルアレイ。

[8] 針部中における薬物と水溶性高分子との質量比が $1/1 \sim 1/10$ である、[1]から[7]の何れかーに記載のマイクロニードルアレイ。

[9] 針部が、可溶性添加剤をさらに含む、[1]から[8]の何れかーに記載のマイクロニードルアレイ。

[10] 可溶性添加剤が糖類及び界面活性剤からなる群から選ばれる少なくとも1つである、[9]に記載のマイクロニードルアレイ。

[11] 可溶化性添加剤が界面活性剤である、[9]又は[10]に記載のマイクロニードルアレイ。

[12] 界面活性剤がポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つである、[10]又は[11]に記載のマイクロニードルアレイ。

[13] 薬物と可溶性添加剤との質量比が $1/1 \sim 1/10$ である、[9]から[12]の何れかーに記載のマイクロニードルアレイ。

[0009] [14] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液をモールドに充填する充填工程を含む、[1]から[13]の何れかーに記載のマイクロニードルアレイの製造

方法。

[15] 充填工程の後に、上記液を乾燥する乾燥工程を含む、[14]に記載の方法。

[16] 乾燥工程後のモールドに、水溶性高分子溶解液を塗布する工程を含む、[14]又は[15]に記載の方法。

[17] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における薬物濃度が、 1 mg/mL ～ 100 mg/mL である、[14]から[16]の何れかーに記載の方法。

[18] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における酸の濃度が、 1 mg/mL ～ 100 mg/mL である、[14]から[17]の何れかーに記載の方法。

[19] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における水溶性高分子の濃度が 1 mg/mL ～ 100 mg/mL である、[14]から[18]の何れかーに記載の方法。

発明の効果

[0010] 本発明のマイクロニードルアレイにおいては、インスリン又はその誘導体が針部先端に局在していることによりインスリン又はその誘導体の利用効率が低い。本発明のマイクロニードルアレイの製造方法によれば、インスリン又はその誘導体が針部先端に局在していることによりインスリン又はその誘導体の利用効率が低いマイクロニードルアレイを製造することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、マイクロニードルの針先から $400\text{ }\mu\text{m}$ までの領域と、マイクロニードルの針先から $600\text{ }\mu\text{m}$ までの領域とを示す。

[図2]図2Aは、円錐状のマイクロニードルの斜視図であり、図2Bは、角錐状のマイクロニードルの斜視図であり、図2Cは、円錐状及び角錐状のマイ

クロニードルの断面図である。

[図3]図3は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図4]図4は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図5]図5は、図3、図4に示すマイクロニードルの断面図である。

[図6]図6は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図7]図7は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図8]図8は、図6、図7に示すマイクロニードルの断面図である。

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

[図10]図10A～Cは、モールドの製造方法の工程図である。

[図11]図11は、モールドの拡大図である。

[図12]図12は、別の形態のモールドを示す断面図である。

[図13]図13A～Cは、薬物を含む高分子溶解液をモールドに充填する工程を示す概略図である。

[図14]図14は、ノズルの先端を示す斜視図である。

[図15]図15は、充填中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

[図16]図16は、移動中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

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

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

[図19]図19は、剥離工程を示す説明図である。

[図20]図20は、別の剥離工程を示す説明図である。

[図21]図21は、マイクロニードルアレイを示す説明図である。

[図22]図22の（A）及び（B）は、原版の平面図及び側面図である。

[図23]図23は、実施例で使用した充填装置の模式図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

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

[0013] 本発明のマイクロニードルアレイにおいては、針部に酸を含有させることによって、インスリン又はその誘導体を針部の先端に局在させることが可能になる。本発明のマイクロニードルアレイによれば、インスリン又はその誘導体の利用効率を高めることができる。針部に酸を含有させることによって、インスリン又はその誘導体を針部の先端に局在させることができることは、従来技術からは予想できない効果である。なお、本発明のマイクロニードルアレイにおいては、特許文献2に記載されているアルギニン又はヒスチジンを使用することは意図していない。即ち、本発明のマイクロニードルアレイは、アルギニン又はヒスチジンを含まないことが好ましい。

[0014] [マイクロニードルアレイの構成]

本発明のマイクロニードルアレイは、シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、上記針部が、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する、マイクロニードルアレイである。

[0015] 本発明において複数とは、1つ以上のことを意味する。

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

[0016] 本発明のマイクロニードルアレイとは、シート部の上面側に、複数の針部がアレイ状に配置されているデバイスである。針部は、シート部の上面側に配置されていることが好ましい。針部は、シート部の上面に直接配置されていてもよいし、あるいは針部は、シート部の上面に配置された錐台部の上面に配置されていてもよい。

[0017] シート部は、針部を支持するための土台であり、図2～9に示すシート部116のような平面状の形状を有する。このとき、シート部の上面とは、面

上に複数の針部がアレイ状に配置された面を指す。

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

[0018] シート部の厚さは、錐台部又は針部と接している面と、反対側の面の間の距離で表す。シート部の厚さとしては、 $1 \mu\text{m}$ 以上 $2000 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $3 \mu\text{m}$ 以上 $1500 \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $5 \mu\text{m}$ 以上 $1000 \mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。

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

[0019] シート部に含まれる水溶性高分子としては、特に限定されないが、多糖類（例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、プルラン、デキストラン、デキストリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アラビアゴム等）、タンパク質（例えば、ゼラチンなど）を挙げることができる。上記の成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上の混合物として用いてもよい。上記の中でも多糖類が好ましく、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールがさらに好ましく、コンドロイチン硫酸及びデキストランが特に好ましい。

[0020] シート部には、二糖類を添加してもよく、二糖類としては、スクロース、

ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハース又はセロビオースなどが挙げられ、特にスクロース、マルトース、トレハロースが好ましい。

[0021] マイクロニードルアレイは、シート部の上面側に、アレイ状に配置された複数の針部から構成される。針部は、先端を有する凸状構造物であって、鋭い先端を有する針形状に限定されるものではなく、先の尖っていない形状でもよい。

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

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

[0022] 針部の高さ（長さ）は、針部の先端から、錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の長さで表す。針部の高さ（長さ）は特に限定されないが、好ましくは $50\mu\text{m}$ 以上 $3000\mu\text{m}$ 以下であり、より好ましくは $100\mu\text{m}$ 以上 $1500\mu\text{m}$ 以下であり、さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ 以上 $1000\mu\text{m}$ 以下である。針部の長さが $50\mu\text{m}$ 以上であれば、薬物の経皮投与を行うことができ、また針部の長さが $3000\mu\text{m}$ 以下とすることで、針部が神経に接触することによる痛みの発生を防止し、また出血を回避できるため、好ましい。

[0023] 錐台部（ただし、錐台部が存在しない場合には針部）とシート部の界面を基底部と呼ぶ。1つの針部の基底における最も遠い点間の距離が、 $50\mu\text{m}$ 以上 $2000\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $100\mu\text{m}$ 以上 $1500\mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $200\mu\text{m}$ 以上 $1000\mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。

- [0024] 針部は、1つのマイクロニードルアレイにあたり1~2000本配置されることが好ましく、3~1000本配置されることがより好ましく、5~500本配置されることがさらに好ましい。1つのマイクロニードルアレイあたり2本の針部を含む場合、針部の間隔は、針部の先端から錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の足の間の距離で表す。1つのマイクロニードルあたり3本以上の針部を含む場合、配列される針部の間隔は、全ての針部においてそれぞれ最も近接した針部に対して先端から錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の足の間の距離を求め、その平均値で表す。針部の間隔は、0.1mm以上10mm以下であることが好ましく、0.2mm以上5mm以下であることがより好ましく、0.3mm以上3mm以下であることがさらに好ましい。
- [0025] 針部は、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する。針部が皮膚内に残留しても人体に支障が生じないように、水溶性高分子は生体溶解性物質であることが好ましい。
- [0026] 針部に含まれる水溶性高分子としては、特に限定されないが、多糖類（例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、プルラン、デキストラン、デキストリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アラビアゴム等）、タンパク質（例えば、ゼラチンなど）を挙げることができる。上記の成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上の混合物として用いてもよい。上記の中でも多糖類が好ましく、ヒドロキシエチルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアル

コールがさらに好ましく、ヒドロキシエチルスターチ及びデキストランが特に好ましい。更に、薬物との混合時に凝集しにくくするため、一般的に電荷を持たない多糖類がより好ましい。針部に含まれる水溶性高分子は、シート部に含まれる水溶性高分子と同一であってもよいし、異なってもよい。

[0027] 針部は、薬物として、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上を含む。

インスリンとしては哺乳動物由来インスリンが好ましく、ヒトインスリンが特に好ましい。

[0028] インスリン誘導体とはインスリンアナログを意味する。インスリンアナログとは、インスリンの構造を人工的に変更した化合物を意味し、インスリンと同じ生理作用を有する化合物の総称である。インスリンアナログの具体例としては、インスリンにおいて、1または複数のアミノ酸残基が他のアミノ酸残基で置換されている、並びに／あるいは、1または複数のアミノ酸残基が欠失している、並びに／あるいは、1または複数のアミノ酸残基が追加されている、インスリンを挙げることができる。また、インスリンアナログとしては、ポリエチレングリコール又はモノメトキシポリエチレングリコールが結合したインスリン（米国特許第4, 179, 337号、及びHinds, K.D. およびKimら、Advanced Drug Delivery Reviews, 54:505-530(2002)）、並びにインスリン誘導体と小分子の分岐鎖ポリマーとの結合体（国際公開WO 2006/079641号公報）などを挙げることができる。

[0029] インスリン誘導体としては、超速効型インスリン誘導体及び持続型インスリン誘導体がある。

超速効型インスリンの具体例としては、インスリンアスパルト（商品名はノボラピッド（登録商標））、インスリンリスプロ（商品名はヒューマログ（登録商標））、及びインスリングルリジン（商品名はアピドラ（登録商標））がある。

持続型インスリン誘導体の具体例としては、インスリンデグludeク（商品名はトレシーバ（登録商標））、インスリンデテミル（商品名レベミル（登

録商標))、及びインスリングルルギン(商品名ラントス(登録商標))がある。

上記の中でも、インスリン誘導体としては、持続型インスリン誘導体が好ましい。持続型インスリン誘導体とは、作用が平坦で安定していて持続時間が長いインスリン誘導体である。特に好ましいインスリン誘導体は、インスリングルルギンである。

[0030] 針部全体における薬物の含有量は、特に限定されないが、針部の固形分質量に対して、好ましくは1～60質量%であり、より好ましくは1～50質量%であり、特に好ましくは1～45質量%である。

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

[0031] 本発明において、針部は酸を含有する。

酸としては、有機酸又は無機酸の何れでもよいが、好ましくは有機酸である。

酸の具体例としては、カルボン酸、ホウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びアスコルビン酸などを挙げることができ、上記の中でもカルボン酸が好ましい。カルボン酸としては、クエン酸、リンゴ酸、乳酸(L-乳酸及びD-乳酸)、酒石酸(L-酒石酸及びD-酒石酸)、及びコハク酸などを挙げることができ、好ましくは、クエン酸、リンゴ酸及び乳酸(L-乳酸及びD-乳酸)であり、より好ましくはクエン酸である。

酸は1種のみ使用してもよいし、2種以上の酸を組み合わせ使用してもよい。

針部中における薬物と酸との質量比は、特に限定されないが、好ましくは1/0.04～1/1であり、より好ましくは1/0.1～1/1である。

[0032] 針部は、可溶性添加剤をさらに含んでもよい。

可溶性添加剤としては、糖類及び界面活性剤を挙げることができる。

針部が、可溶性添加剤を含む場合、薬物と可溶性添加剤との質量比は特に

限定されないが、好ましくは $1/0.1 \sim 1/10$ であり、より好ましくは $1/0.1 \sim 1/1$ である。

[0033] 糖類としては、単糖類、二糖類、オリゴ糖及び多糖のうち的一种以上を使用することができる。好ましくは、針部には、二糖類を添加することができる。二糖類としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハース又はセロビオースなどが挙げられ、スクロース、マルトース、トレハロースが好ましく、スクロースがより好ましい。

[0034] 界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤またはノニオン界面活性剤を使用することができるが、好ましくはノニオン界面活性剤を使用することができる。

ノニオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1つを使用することができる。好ましくはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマーを添加することができる。

[0035] ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (Tween (登録商標) 20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート (Tween (登録商標) 40)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (Tween (登録商標) 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (Tween (登録商標) 80) などが挙げられ、特にポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (Tween (登録商標) 20) が好ましい。

[0036] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマーとしては、プルロニック (登録商標) F68、プルロニック (登録商標) F88、プルロニック (登録商標) F108などが挙げられ、特にプルロニックF68が好ましい。

[0037] 本発明において、酸がクエン酸であり、可溶性添加剤がスクロース、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルから選ばれる少なくとも1つである態様が、インスリン又はその誘導体を針部先端に局在化させることができるため、特に好ましい。

- [0038] 以下、添付の図面に従って、本発明の好ましい実施の形態について説明するが、本発明はこれに限定されない。
- [0039] 図2～図9は、マイクロニードルアレイの一部拡大図であるマイクロニードル110を示している。本発明のマイクロニードルアレイは、シート部116の表面に複数個の針部112が形成されることで、構成される（図においては、シート部116上に1つの針部112のみ、あるいは1つの錐台部113と1つの針部112を表示し、これをマイクロニードル110と称する）。
- [0040] 図2Aにおいて、針部112は円錐状の形状を有し、図2Bにおいて、針部112は四角錐状の形状を有している。図2Cにおいて、Hは針部112の高さを、Wは針部112の直径（幅）を、Tはシート部116の高さ（厚み）を示す。
- [0041] 図3及び図4は、シート部116の表面に、錐台部113及び針部112が形成された別の形状を有するマイクロニードル110を示している。図3において、錐台部113は、円錐台の形状を有し、針部112は円錐の形状を有している。また、図4において、錐台部113は、四角錐台の形状を有し、針部112は四角錐の形状を有している。ただし、針部の形状は、これらの形状に限定されるものではない。
- [0042] 図5は、図3及び図4に示されるマイクロニードル110の断面図である。図5において、Hは針部112の高さを、Wは基底部の直径（幅）を、Tはシート部116の高さ（厚み）を示す。
- [0043] 本発明のマイクロニードルアレイは、図2Cのマイクロニードル110の形状より、図5のマイクロニードル110の形状とすることが好ましい。このような構造をとることで、針部全体の体積が大きくなり、マイクロニードルアレイの製造時において、より多くの薬物を針部の上端に集中させることができる。
- [0044] 図6及び図7は、さらに別の形状を有するマイクロニードル110を示している。

- [0045] 図6に示される針部第1層112Aは円錐状の形状を有し、針部第2層112Bは円柱状の形状を有している。図7に示される針部第1層112Aは四角錐状の形状を有し、針部第2層112Bは四角柱状の形状を有している。ただし、針部の形状は、これらの形状に限定されるものではない。
- [0046] 図8は、図6及び図7に示されるマイクロニードル110の断面図である。図8において、Hは針部112の高さを、Wは基底部の直径（幅）を、Tはシート部116の高さ（厚み）を示す。
- [0047] 図9は、針部112の側面の傾き（角度）が連続的に変化した別の形状のマイクロニードルの断面図である。図9において、Hは針部112の高さを、Tはシート部116の高さ（厚み）を示す。
- [0048] 本発明のマイクロニードルアレイにおいて、針部は、横列について1mm当たり約0.1～10本の間隔で配置されていることが好ましい。マイクロニードルアレイは、1cm²当たり1～10000本のマイクロニードルを有することがより好ましい。マイクロニードルの密度を1本/cm²以上とすることにより効率良く皮膚を穿孔することができ、またマイクロニードルの密度を10000本/cm²以下とすることにより、マイクロニードルアレイが十分に穿刺することが可能になる。針部の密度は、好ましくは10～5000本/cm²であり、さらに好ましくは25～1000本/cm²であり、特に好ましくは25～400本/cm²である。
- [0049] 本発明のマイクロニードルアレイは、乾燥剤と一緒に密閉保存されている形態で供給することができる。乾燥剤としては、公知の乾燥剤（例えば、シリカゲル、生石灰、塩化カルシウム、シリカアルミナ、シート状乾燥剤など）を使用することができる。
- [0050] [マイクロニードルアレイの製造方法]
- 本発明によれば、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液をモールドに充填する充填工程を含む、上記した本発明のマイクロニードルアレイの製造方法が提供される。

本発明のマイクロニードルアレイは、例えば、特開2013-153866号公報又は国際公開WO2014/077242号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

[0051] (モールドの作製)

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

[0052] 1番目の方法は、Si基板上にフォトリソを塗布した後、露光、現像を行う。そして、RIE(リアクティブイオンエッチング)等によるエッチングを行うことにより、原版11の表面に円錐の形状部(凸部)12のアレイを作製する。尚、原版11の表面に円錐の形状部を形成するようにRIE等のエッチングを行う際には、Si基板を回転させながら斜め方向からのエッチングを行うことにより、円錐の形状を形成することが可能である。2番目の方法は、Ni等の金属基板に、ダイヤモンドバイト等の切削工具を用いた加工により、原版11の表面に四角錐などの形状部12のアレイを形成する方法がある。

[0053] 次に、モールドの作製を行う。具体的には、図10Bに示すように、原版11よりモールド13を作製する。方法としては以下の4つの方法が考えられる。

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

、原版 11 より剥離する方法である。4 番目の方法は、Ni 電鍍により反転品を作成する方法である。

[0054] これにより、原版 11 の円錐形又は角錐形の反転形状である針状凹部 15 が 2 次元配列で配列されたモールド 13 が作製される。このようにして作製されたモールド 13 を図 10C に示す。

[0055] 図 11 は他の好ましいモールド 13 の態様を示したものである。針状凹部 15 は、モールド 13 の表面から深さ方向に狭くなるテーパ状の入口部 15A と、深さ方向に先細りの先端凹部 15B とを備えている。入口部 15A をテーパ形状とすることで、水溶性高分子溶解液を針状凹部 15 に充填しやすくなる。

[0056] 図 12 は、マイクロニードルアレイの製造を行う上で、より好ましいモールド複合体 18 の態様を示したものである。図 12 中、(A) 部はモールド複合体 18 を示す。図 12 中、(B) 部は、(A) 部のうち、円で囲まれた部分の拡大図である。

[0057] 図 12 の (A) 部に示すように、モールド複合体 18 は、針状凹部 15 の先端 (底) に空気抜き孔 15C が形成されたモールド 13、及び、モールド 13 の裏面に貼り合わされ、気体は透過するが液体は透過しない材料で形成された気体透過シート 19 と、を備える。空気抜き孔 15C は、モールド 13 の裏面を貫通する貫通孔として形成される。ここで、モールド 13 の裏面とは、空気抜き孔 15C が形成された側の面を言う。これにより、針状凹部 15 の先端は空気抜き孔 15C、及び気体透過シート 19 を介して大気と連通する。

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

[0058] 空気抜き孔 15C の径 D (直径) としては、1 ~ 50 μm の範囲が好まし

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

[0059] 気体は透過するが液体は透過しない材料で形成された気体透過シート19としては、例えば気体透過性フィルム（住友電気工業社製、ポアフロン（登録商標）、FP-010）を好適に使用できる。

[0060] モールド13に用いる材料としては、弾性素材又は金属製素材を用いることができ、弾性素材が好ましく、気体透過性の高い素材が更に好ましい。気体透過性の代表である酸素透過性は、 1×10^{-12} (mL / s · m² · Pa) 以上が好ましく、 1×10^{-10} (mL / s · m² · Pa) 以上がさらに好ましい。なお、1 mLは、 10^{-6} m³である。気体透過性を上記範囲とすることにより、モールド13の凹部に存在する空気を型側から追い出すことができ、欠陥の少ないマイクロニードルアレイを製造することができる。このような材料として、具体的には、シリコーン樹脂（例えば、ダウコーニング社製のシルガード184（登録商標）、信越化学工業株式会社のKE-1310ST（品番））、紫外線硬化樹脂、プラスチック樹脂（例えば、ポリスチレン、PMMA（ポリメチルメタクリレート））を溶融、又は溶剤に溶解させたものなどを挙げることができる。これらの中でもシリコーンゴム系の素材は、繰り返し加圧による転写に耐久性があり、かつ素材との剥離性がよいため好ましい。また、金属製素材としては、Ni、Cu、Cr、Mo、W、Ir、Tr、Fe、Co、MgO、Ti、Zr、Hf、V、Nb、Ta、 α -酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、ステンレス（例えば、ボーラー・ウッデホルム社（Bohler-Uddeholm KK）のスタバックス材(STAVAX)（商標））などやその合金を挙げることができる。枠14の材質としては、モールド13の材質と同様の材質のものを用いることができる。

[0061] （水溶性高分子溶解液）

本発明においては、針部の少なくとも一部を形成するための薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液、及び、シート部を形成するための水溶性高分子溶

解液、を準備することが好ましい。

水溶性高分子の種類は、本明細書上記した通りである。

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

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

[0062] 針部の少なくとも一部を形成するための薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液は、具体的には、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる１種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液である。

インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる１種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における薬物濃度は特に限定されないが、好ましくは $1\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ であり、より好ましくは $10\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ である。

[0063] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる１種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における酸の濃度は特に限定されないが、好ましくは $1\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ であり、より好ましくは $10\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ である。

インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる１種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における水溶性高分子の濃度は特に限定されないが、好ましくは $1\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ であり、より好ましくは $5\text{ mg/mL} \sim 50\text{ mg/mL}$ である。

[0064] (針部の形成)

図13Aに示すように、２次元配列された針状凹部15を有するモールド13が、基台20の上に配置される。モールド13には、 5×5 の２次元配列された、２組の複数の針状凹部15が形成されている。薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22を収容するタンク30、タンクに接続される配管32、及び、配管32の先端に接続されたノズル34、を有する液供給装置3

6が準備される。なお、本例では、針状凹部15が5×5で2次元配列されている場合を例示しているが、針状凹部15の個数は5×5に限定されるものではなく、M×N（M及びNはそれぞれ独立に1以上の任意の整数を示し、好ましくは2～30、より好ましくは3～25、さらに好ましくは3～20である）で2次元配列されていけばよい。

[0065] 図14はノズルの先端部の概略斜視図を示している。図14に示すように、ノズル34の先端には平坦面であるリップ部34A及びスリット形状の開口部34Bを備えている。スリット形状の開口部34Bにより、例えば、1列を構成する複数の針状凹部15に同時に、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22を充填することが可能となる。開口部34Bの大きさ（長さと同幅）は、一度に充填すべき針状凹部15の数に応じて適宜選択される。開口部34Bの長さを長くすることで、より多くの針状凹部15に一度に薬物を含む高分子溶解液22を充填することができる。これにより、生産性を向上させることが可能となる。

[0066] ノズル34に用いる材料としては、弾性素材又は金属製素材を用いることができる。例えば、テフロン（登録商標）、ステンレス鋼（SUS(Steel Special Use Stainless)）、チタン等が挙げられる。

[0067] 図13Bに示すように、ノズル34の開口部34Bが針状凹部15の上に位置調整される。ノズル34のリップ部34Aとモールド13の表面とは接触している。液供給装置36から、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22がモールド13に供給され、ノズル34の開口部34Bから薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22が針状凹部15に充填される。本実施形態では、1列を構成する複数の針状凹部15に薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22が同時に充填される。ただし、これに限定されず、針状凹部15に一つずつ充填するようにすることもできる。

[0068] モールド13が気体透過性を有する素材で構成される場合、モールド13の裏面から吸引することで薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22を吸引でき、針状凹部15内への薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22の充填

を促進させることができる。

[0069] 図13Bを参照して充填工程に次いで、図13Cに示すように、ノズル34のリップ部34Aとモールド13の表面とを接触させながら、開口部34Bの長さ方向と垂直方向に液供給装置36を相対的に移動し、ノズル34を、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22が充填されていない針状凹部15に移動する。ノズル34の開口部34Bが針状凹部15の上に位置調整される。本実施の形態では、ノズル34を移動させる例で説明したが、モールド13を移動させてもよい。

[0070] ノズル34のリップ部34Aとモールド13の表面とを接触させて移動しているため、ノズル34がモールド13の針状凹部15以外の表面に残る薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22を掻き取ることができる。薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22をモールド13の針状凹部15以外に残らないようにすることができる。

[0071] モールド13へのダメージを減らすことと、モールド13の圧縮による変形をできるだけ抑制するため、移動する際のノズル34のモールド13への押付け圧はできる限り小さい方が好ましい。また、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22がモールド13の針状凹部15以外に残らないようにするため、モールド13もしくはノズル34の少なくとも一方がフレキシブルな弾性変形する素材であることが望ましい。

[0072] 図13Bの充填工程と、図13Cの移動工程とを繰り返すことで、5×5の2次元配列された針状凹部15に、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22が充填される。5×5の2次元配列された針状凹部15に薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22が充填されると、隣接する5×5の2次元配列された針状凹部15に液供給装置36を移動し、図13Bの充填工程と、図13Cの移動工程とを繰り返す。隣接する5×5の2次元配列された針状凹部15にも薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22が充填される。

[0073] 上述の充填工程と移動工程について、(1)ノズル34を移動しながら薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22を針状凹部15に充填する態様でも

よいし、(2) ノズル 34 の移動中に針状凹部 15 の上でノズル 34 を一旦静止して薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 を充填し、充填後にノズル 34 を再度移動させる態様でもよい。充填工程と移動工程との間、ノズル 34 のリップ部 34 A がモールド 13 の表面に接触している。

[0074] 図 15 は、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 を針状凹部 15 に充填中におけるノズル 34 の先端とモールド 13 との部分拡大図である。図 15 に示すように、ノズル 34 内に加圧力 P_1 を加えることで、針状凹部 15 内へ薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 を充填するのを促進することができる。さらに、針状凹部 15 内へ薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 を充填する際、ノズル 34 をモールド 13 の表面に接触させる押付け力 P_2 を、ノズル 34 内の加圧力 P_1 以上とすることが好ましい。押付け力 $P_2 \geq$ 加圧力 P_1 とすることにより、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 が針状凹部 15 からモールド 13 の表面に漏れ出すのを抑制することができる。

[0075] 図 16 は、ノズル 34 の移動中における、ノズル 34 の先端とモールド 13 との部分拡大図である。ノズル 34 をモールド 13 に対して相対的に移動する際、ノズル 34 をモールド 13 の表面に接触させる押付け力 P_3 を、充填中のノズル 34 をモールド 13 の表面に接触させる押付け力 P_2 より小さくすることが好ましい。モールド 13 へのダメージを減らし、モールド 13 の圧縮による変形を抑制するためである。

[0076] 5×5 で構成される複数の針状凹部 15 への充填が完了すると、ノズル 34 は、隣接する 5×5 で構成される複数の針状凹部 15 へ移動される。液供給に関して、隣接する 5×5 で構成される複数の針状凹部 15 へ移動する際、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 の供給を停止するのが好ましい。5 列目の針状凹部 15 から次の 1 列目の針状凹部 15 までは距離がある。その間をノズル 34 が移動する間、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 を供給し続けると、ノズル 34 内の液圧が高くなりすぎる場合がある。その結果、ノズル 34 から薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液 22 がモールド

ド13の針状凹部15以外に流れ出ることがあり、これを抑制するため、ノズル34内の液圧を検出し、液圧が高くなりすぎると判定した際には薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22の供給を停止するのが好ましい。

[0077] なお、上記においてはノズルを有するディスペンサーを用いて薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液を供給する方法を説明したが、ディスペンサーによる塗布に加えて、バー塗布、スピン塗布、スプレーなどによる塗布などを適用することもできる。

[0078] 本発明においては、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液を針状凹部に供給した後、乾燥処理を実施することが好ましい。即ち、本発明によるマイクロニードルアレイの製造方法においては、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液をモールドに充填する充填工程の後に、上記液を乾燥する乾燥工程を含むことが好ましい。

[0079] さらに本発明によるマイクロニードルアレイの製造方法においては、上記の乾燥工程後のモールドに、水溶性高分子溶解液を塗布する工程を含むことが好ましい。即ち、本発明のマイクロニードルアレイの製造方法の好ましい一例としては、薬物及び酸を含む第一の水溶性高分子溶解液を充填した針部形成用モールドを、乾燥することによって針部の一部を形成する工程；及び、第二の水溶性高分子溶解液を、上記で形成された針部の一部の上面に充填して乾燥する工程を含む方法を挙げることができる。

[0080] 薬物及び酸を含む第一の水溶性高分子溶解液を充填した針部形成用モールドを乾燥する際の条件としては、乾燥開始後30分から300分間経過してから、第一の水溶性高分子溶解液の含水率が20%以下に到達する条件であることが好ましい。

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

[0081] 上記した乾燥速度の制御の方法としては、例えば、温度、湿度、乾燥風量

、容器の使用、容器の容積及び／又は形状など、乾燥を遅らすことが可能な任意の手段を取ることができる。

[0082] 乾燥は、好ましくは、薬物を含む第一の水溶性高分子溶解液を充填した針部形成用モールドを、容器を被せた状態又は容器に収容した状態で、行うことができる。

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

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

[0083] (シート部の形成)

シート部を形成する工程について、いくつかの態様を説明する。

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

[0084] 第1の態様において、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22、及び水溶性高分子溶解液24の針状凹部15内への充填を促進させるために、モールド13の表面からの加圧、及び、モールド13の裏面からの減圧吸引を行うことも好ましい。

[0085] 次に、第2の態様について図18Aから18Cを参照して説明する。図18Aに示すように、モールド13の針状凹部15に薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22をノズル34から充填する。次いで、図17Bと同様に、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液22を乾燥固化させることで、薬物を含む層120が針状凹部15内に形成される。次に、図18Bに示すように、別の支持体29の上に、水溶性高分子溶解液24を塗布する。支持体29は限定されるものではないが、例えば、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリプロピレン、アクリル樹脂、トリアセチルセルロース、ガラス等を使用することができる。次に、図18Cに示すように、針状凹部15に薬物を含む層120が形成されたモールド13に、支持体29の上に形成された水溶性高分子溶解液24を重ねる。これにより、水溶性高分子溶解液24を針状凹部15の内部に充填させる。薬物を含む層は固化されているので、薬物が、水溶性高分子溶解液24に拡散するのを抑制することができる。次に、水溶性高分子溶解液24、を乾燥固化させることで、複数の針部112、錐台部113及びシート部116から構成されるマイクロニードルアレイが形成される。

[0086] 第2の態様において、水溶性高分子溶解液24の針状凹部15内への充填を促進させるために、モールド13の表面からの加圧及びモールド13の裏面からの減圧吸引を行うことも好ましい。

[0087] 水溶性高分子溶解液24を乾燥させる方法として、高分子溶解液中の溶媒を揮発させる工程であればよい。その方法は特に限定するものではなく、例えば加熱、送風、減圧等の方法が用いられる。乾燥処理は、1～50℃で1～72時間の条件で行うことができる。送風の場合には、0.1～10m/秒の温風を吹き付ける方法が挙げられる。乾燥温度は、薬物を含む高分子溶解液22内の薬物を熱劣化させない温度であることが好ましい。

[0088] (剥離)

マイクロニードルアレイをモールド13から剥離する方法は特に限定されない。剥離の際に針部が曲がったり折れたりしないことが好ましい。具体的

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

[0089] 図21はモールド13から剥離されたマイクロニードルアレイ2を示している。マイクロニードルアレイ2は、基材40、基材40の上に形成された針部112、錐台部113及びシート部116で構成される。針部112は、円錐形状又は多角錐形状を少なくとも先端に有しているが、針部112はこの形状に限定されるものではない

[0090] 本発明のマイクロニードルアレイの製造法としては、特に限定されないが、（1）モールドの製造工程、（2）薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液を調製する工程、（3）（2）で得た液をモールドに充填し、針部の上端部を形成する工程、（4）水溶性高分子をモールドに充填し、針部の下端部およびシート部を形成する工程、（5）モールドから剥離する工程、を含む製造法によって得ることが好ましい。

[0091] 以下に、本発明の実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下の実施例に示される材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

実施例

[0092] <インスリン又はインスリン誘導体を含むマイクロニードルアレイの作製>

（モールドの製造）

一辺40mmの平滑なNi板の表面に、図22に示すような、底面が50

0 μm の直径D 1で、150 μm の高さH 1の円錐台5 0上に、300 μm の直径D 2で、650 μm の高さH 2の円錐5 2が形成された針状構造の形状部1 2を、1000 μm のピッチL 1にて四角形状に100本の針を2次元正方配列に研削加工することで、原版1 1を作製した。この原版1 1の上に、シリコンゴム（ダウ・コーニング社製SILASTIC MDX4-4210）を0.6 mmの厚みで膜を形成し、膜面から原版1 1の円錐先端部50 μm を突出させた状態で熱硬化させ、剥離した。これにより、約30 μm の直径の貫通孔を有するシリコンゴムの反転品を作製した。このシリコンゴム反転品の、中央部に10列×10行の2次元配列された針状凹部が形成された、一辺30 mmの平面部外を切り落としたものをモールドとして用いた。針状凹部の開口部が広い方をモールドの表面とし、30 μm の直径の貫通孔（空気抜き孔）を有する面をモールドの裏面とした。

[0093]（インスリン又はインスリン誘導体、及び酸を含む水溶性高分子溶解液の調製）

薬物としては、インスリン（ヒト、組み換え体）（和光純薬工業株式会社）又はインスリングルルギン（和光純薬工業株式会社）を使用した。

酸（種類は下記表に記載）、界面活性剤（種類は下記表に記載）、ヒドロキシエチルスターチ（HES）（Fresenius Kabi）、スクロース（Suc）（日本薬局方グレード 和光純薬）と混合した水溶液を調製し、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液とした。各溶解液の処方については、下記表1、表2及び表3に記載した通りである。

[0094]（シート部を形成する水溶性高分子溶解液の調製）

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

[0095]（薬物を含む高分子溶解液の充填及び乾燥）

図23に示す充填装置を使用した。充填装置は、モールドとノズルの相対位置座標を制御するX軸駆動部6 1及びZ軸駆動部6 2、ノズル6 3を取り付け可能な液供給装置6 4（武蔵エンジニアリング社製超微量定量ディス

ンサーSMP-III)、モールド69を固定する吸引台65、モールド表面形状を測定するレーザー変位計66(パナソニック社製HL-C201A)、ノズル押し込み圧力を測定するロードセル67(共和電業製LCX-A-500N)、及び表面形状及び押し付け圧力の測定値のデータを基にZ軸を制御する制御機構68を備える。

[0096] 水平な吸引台上に一辺15mmの気体透過性フィルム(住友電気工業社製、ポアフロン(登録商標)、FP-010)を置き、その上に表面が上になるようにモールドを設置した。モールド裏面方向からゲージ圧90kPaの吸引圧で減圧して、気体透過性フィルムとモールドをバキューム台に固定した。

[0097] 図14に示すような形状のSUS製(ステンレス鋼)のノズルを準備し、長さ20mm、幅2mmのリップ部の中央に、長さ12mm、幅0.2mmのスリット状の開口部を形成した。このノズルを液供給装置に接続した。3mLの薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液を、液供給装置とノズル内部に装填した。開口部を、モールドの表面に形成された複数の針状凹部で構成される1列目と平行となるようにノズルを調整した。1列目に対して2列目と反対方向に2mmの間隔をおいた位置で、ノズルを $1.372 \times 10^4 \text{ Pa}$ (0.14 kgf/cm^2)の圧力でモールドに押し付けた。ノズルを押し付けたまま、押し付け圧の変動が $\pm 0.490 \times 10^4 \text{ Pa}$ (0.05 kgf/cm^2)に収まるようにZ軸を制御しつつ、 0.5 mm/秒 で開口部の長さ方向と垂直方向に移動させながら、液供給装置にて、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液を、 $0.15 \mu\text{L/秒}$ で20秒間、開口部から放出した。2次元配列された複数の針状凹部の孔パターンを通過して、2mm間隔を置いた位置でノズルの移動を停止し、ノズルをモールドから離れた。

[0098] 薬物を含む水溶性高分子溶解液を充填したモールドを、温度 23°C 、相対湿度45%の環境下で、容器を被せた状態で静置し、乾燥した。

[0099] (シート部の形成及び乾燥)

シート部を形成する支持体としては、ポリエチレンテレフタレート(PE

T) シート (175 μm) をクラウドリムーバー(Victor jvc社)を用いて、以下条件(使用ガス: O_2 、ガス圧: 13Pa、高周波(RF)電力: 100W、照射時間: 3分、 O_2 流量: SV250、目標真空度(CCG): $2.0 \times 10^{-4}\text{Pa}$)にて親水化プラズマ処理したものを用いる。処理を施したPET上に、シート部を形成する水溶性高分子溶解液を、表裏面を75 μm の膜厚で塗布した。一方で、薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液を充填したモールドを吸引台に吸引固定した。シート部を形成する水溶性高分子溶解液を塗布したPETの表面側を、モールド表面を向かい合わせに配置し、更にPETとモールド間の空隙、また、PETのモールドと反対側の空間を2分間減圧した。減圧後、PETのモールドと反対側の空間のみ大気圧開放することで、シート部を形成する水溶性高分子溶解液を塗布したPETと、モールドを貼り合せた。10分間接触状態を維持した後、PETとモールドが貼り合わさって一体となったものを乾燥させた。

[0100] (剥離)

乾燥固化したマイクロニードルアレイをモールドから慎重に剥離することで、インスリン又はインスリングルルギンを含むマイクロニードルアレイが形成された。本マイクロニードルは、錘台部と針部から構成されており、針部が、高さ: 約600 μm 、基底部の幅: 約270 μm 、錘台部が、高さ約130 μm 、上底面直径約270 μm 、下底面直径約460 μm の円錐台構造であり、シート部厚さ約205 μm (このうちポリエチレンテレフタレート約175 μm) 針本数100本、針の間隔約1mmで正方配置されている。

[0101] <マイクロニードルアレイの評価>

(マイクロニードル中のインスリン又はインスリングルルギン含量の定量)

(a) 針先から先端400 μm までのマイクロニードル中の含量

600 μm の針長のマイクロニードルの針部分を、カッター刃を用いて針先から400 μm の位置で裁断した。裁断した針部を1.5mLチューブに回収した。回収した針部を含む1.5mLチューブに、リン酸バッファー0

、5 mLを添加して攪拌し、針部を溶解した。針部の溶解液を適当な濃度にリン酸バッファーで希釈して、T a K a R a B C A P r o t e i n A s s a y K i t（タカラバイオ株式会社製）を用いて比色定量により、裁断した針部に含有しているタンパク質を定量した。

[0102] (b) 針先から先端600 μmまでのマイクロニードル中の含量

先端から400 μmで裁断した針残部分を、カッター刃を用いて針部と錐台部との境目の位置で裁断した。裁断した針残部分を1.5 mLチューブに回収した。回収した針部を含有する1.5 mLチューブに、リン酸バッファー0.5 mLを添加して攪拌し、針部を溶解した。針部の溶解液を適当な濃度にリン酸バッファーで希釈して、T a K a R a B C A P r o t e i n A s s a y K i t（タカラバイオ株式会社製）を用いて比色定量により、裁断した針部に含有しているタンパク質を定量した。

定量した針残部分の含量と、上記(a)で定量した針先から400 μmのマイクロニードル中含量を足したものを、針先から600 μmのマイクロニードル中含量とした。

[0103] マイクロニードルの針先から400 μmまでの領域と、マイクロニードルの針先から600 μmまでの領域とを、図1に示す。なお、上記(b)における針残部分とは、図1における200 μmで示される領域に対応する。

[0104] 各マイクロニードルアレイについて、以下の式により、先端充填率を求めた結果を表1及び2に記載する。

先端充填率 = 針先から先端400 μmまでの含量 / 針先から先端600 μmまでのマイクロニードル中の含量

[0105]

[表1]

処方			先端充填率	
薬物/HES/Suc/酸の質量比	薬物	酸		
1/0.8/0.2/1	インスリン(ヒト)	クエン酸	100%	本発明
1/0.8/0.2/0	インスリン(ヒト)	なし	70%	比較例
1/0.8/0.2/1	インスリングラルギン	クエン酸	100%	本発明
1/0.8/0.2/1	インスリングラルギン	リンゴ酸	81%	本発明
1/0.8/0.2/1	インスリングラルギン	乳酸	85%	本発明
1/1/0/1	インスリングラルギン	クエン酸	90%	本発明
1/0.8/0.2/0	インスリングラルギン	なし	59%	比較例
1/1/0/0	インスリングラルギン	なし	45%	比較例
1/0.8/0.2/1	インスリン(ヒト)	塩酸	80%	本発明
1/0.8/0.2/1	インスリン(ヒト)	リン酸	76%	本発明
1/1/0/1	インスリングラルギン	塩酸	60%	本発明

[0106] [表2]

処方			先端充填率	
薬物/HES/Suc/クエン酸/界面活性剤の質量比	薬物	界面活性剤		
1/0.8/0.2/0.5/0.5	インスリングラルギン	プルロニック(登録商標)F68	100%	本発明
1/0.8/0.2/0.5/0.5	インスリングラルギン	Tween(登録商標)20	100%	本発明
1/1/0/0.5/0.5	インスリングラルギン	プルロニック(登録商標)F68	100%	本発明

- ・ プルロニック (登録商標) F68 (商品名: Kolliphor P188 (BASF社製))
- ・ Tween (登録商標) 20 (商品名: Tween20 (Promega社製))

[0107] 表1及び2に示す通り、本発明による針部に酸を含むマイクロニードルアレイは、針部に酸を含まないマイクロニードルアレイと比較して、高い先端充填率を示した。

[0108] (マウス薬物動態試験)

マウス (Ba1b/c、8週齢) に対して、下記表3に記載した処方で作製したマイクロニードルアレイを5.5 μ g/1匹の用量で投与した。対照としてインスリングラルギン水溶液を5.5 μ g/1匹の用量で皮下に投与した。投与後、15分、30分、1時間、2時間及び4時間後に採血を行い

、遠心分離して血漿を分取した。

インスリングルルギンの血漿中濃度は Insulin ELISA Kit (mercodia社製) を用いて測定した。

血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) はノンコンパートメント解析を用いて算出した。

下記式に示す通り、皮下注射した場合のAUCに対するマイクロニードルアレイを投与した場合のAUCの比率を求め、生物学的利用率とした。

生物学的利用率(%) = AUC(マイクロニードルアレイ) / AUC(皮下注射) × 100

結果を、表3に示す。

[0109] [表3]

処方			生物学的利用率	
薬物/HES/Suc/酸の質量比	薬物	酸		
1/0.8/0.2/1	インスリングルルギン	クエン酸	104%	本発明
1/0.5/0.5/1	インスリングルルギン	クエン酸	105%	本発明
1/0.5/0.5/0	インスリングルルギン	なし	45%	比較例

[0110] 本発明の針部が酸を含むことにより先端充填率が改善されたマイクロニードルアレイの生物学的利用率は、針部が酸を含まないマイクロニードルアレイと比較して高い生物学的利用率を示した。

符号の説明

[0111] 1 マイクロニードルアレイ
 2 マイクロニードルアレイ
 110 マイクロニードル
 112 針部
 112A 針部第1層
 112B 針部第2層
 113 錐台部
 116 シート部

- 1 2 0 薬物を含む層
- 1 2 2 薬物を含まない層
- W 直径（幅）
- H 高さ
- T 高さ（厚み）
- 1 1 原版
- 1 2 形状部
- 1 3 モールド
- 1 5 針状凹部
- 1 5 A 入口部
- 1 5 B 先端凹部
- 1 5 C 空気抜き孔
- D 径（直径）
- 1 8 モールド複合体
- 1 9 気体透過シート
- 2 0 基台
- 2 2 薬物及び酸を含む水溶性高分子溶解液
- 2 4 水溶性高分子溶解液
- 2 9 支持体
- 3 0 タンク
- 3 2 配管
- 3 4 ノズル
- 3 4 A リップ部
- 3 4 B 開口部
- 3 6 液供給装置
- P 1 加圧力
- P 2 押付け力
- P 3 押付け力

- 4 0 基材
- 5 0 円錐台
- 5 2 円錐
- D 1 直径
- D 2 直径
- L 1 ピッチ
- H 1 高さ
- H 2 高さ
- 6 1 X軸駆動部
- 6 2 Z軸駆動部
- 6 3 ノズル
- 6 4 液供給装置
- 6 5 吸引台
- 6 6 レーザー変位計
- 6 7 ロードセル
- 6 8 制御機構
- 6 9 モールド

請求の範囲

- [請求項1] シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、針部が、インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する、マイクロニードルアレイ。
- [請求項2] 薬物が、持続型インスリン誘導体である、請求項1に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項3] 持続型インスリン誘導体が、インスリングルルギンである、請求項2に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項4] 酸が、有機酸である、請求項1から3の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項5] 有機酸がカルボン酸である、請求項4に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項6] 有機酸がクエン酸、リンゴ酸又は乳酸のいずれかである、請求項4に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項7] 針部中における薬物と酸との質量比が $1/0.04 \sim 1/1$ である、請求項1から6の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項8] 針部中における薬物と水溶性高分子との質量比が $1/1 \sim 1/10$ である、請求項1から7の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項9] 針部が、可溶性添加剤をさらに含む、請求項1から8の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項10] 可溶性添加剤が糖類及び界面活性剤からなる群から選ばれる少なくとも1つである、請求項9に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項11] 可溶化性添加剤が界面活性剤である、請求項9又は10に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項12] 界面活性剤がポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルからなる群から選ばれる

少なくとも1つである、請求項10又は11に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項13] 薬物と可溶性添加剤との質量比が $1/1 \sim 1/10$ である、請求項9から12の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項14] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液をモールドに充填する充填工程を含む、請求項1から13の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

[請求項15] 充填工程の後に、前記液を乾燥する乾燥工程を含む、請求項14に記載の方法。

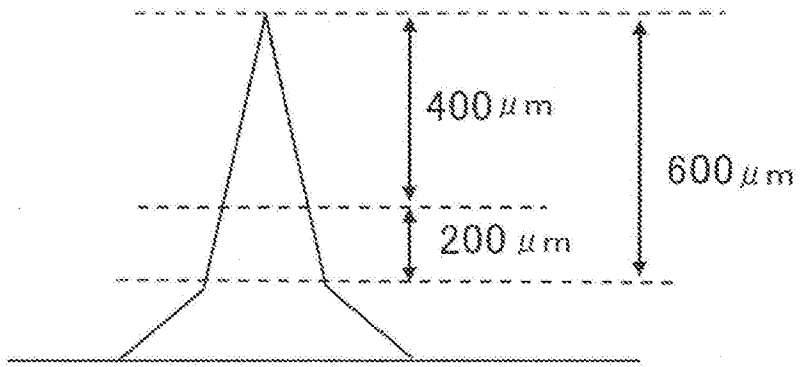
[請求項16] 乾燥工程後のモールドに、水溶性高分子溶解液を塗布する工程を含む、請求項14又は15に記載の方法。

[請求項17] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における薬物濃度が、 $1 \text{ mg/mL} \sim 100 \text{ mg/mL}$ である、請求項14から16の何れか一項に記載の方法。

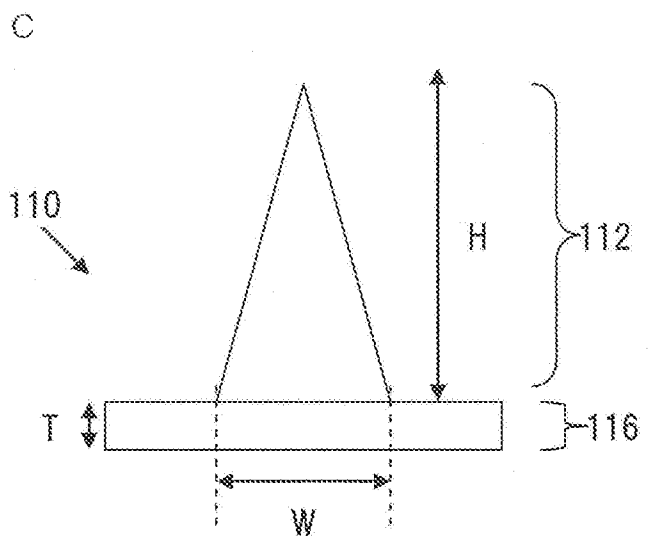
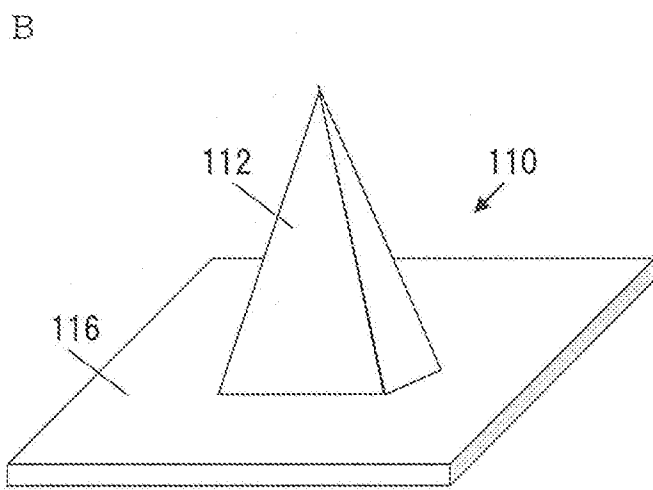
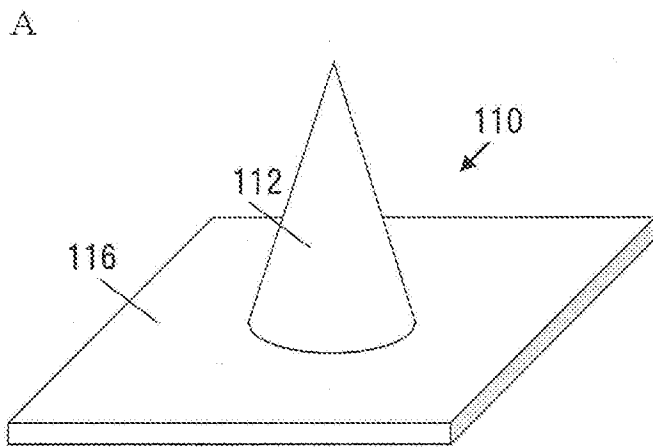
[請求項18] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における酸の濃度が、 $1 \text{ mg/mL} \sim 100 \text{ mg/mL}$ である、請求項14から17の何れか一項に記載の方法。

[請求項19] インスリン及びインスリン誘導体から選ばれる1種以上である薬物、水溶性高分子、及び酸を含有する液における水溶性高分子の濃度が $1 \text{ mg/mL} \sim 100 \text{ mg/mL}$ である、請求項14から18の何れか一項に記載の方法。

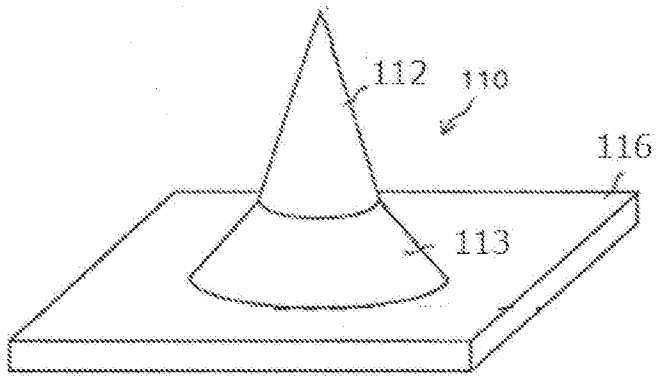
[図1]



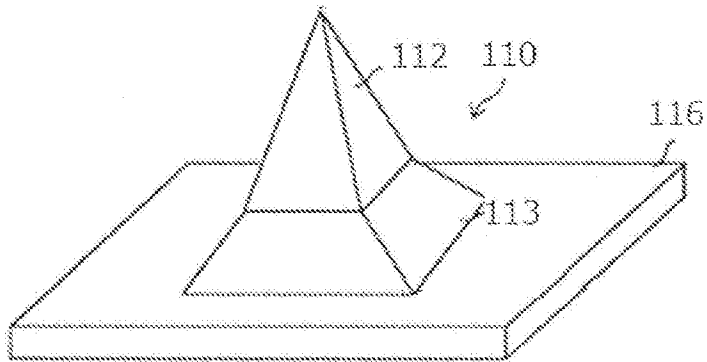
[図2]



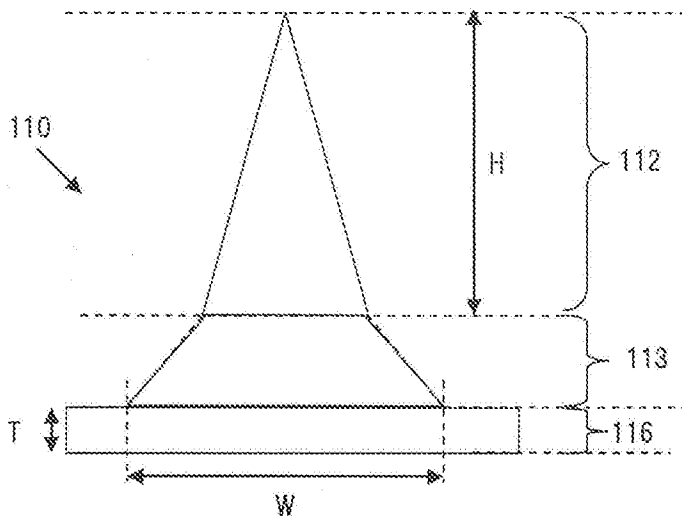
[図3]



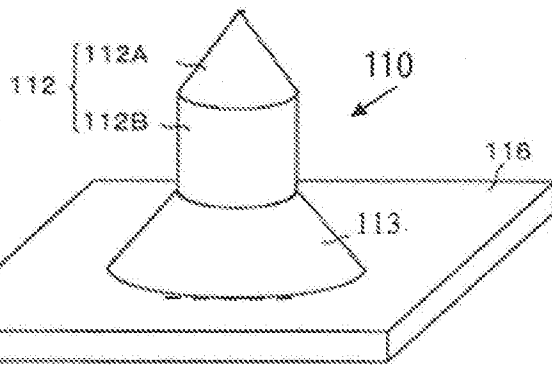
[図4]



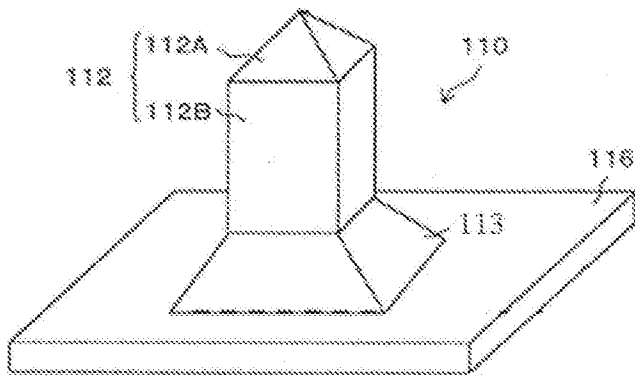
[図5]



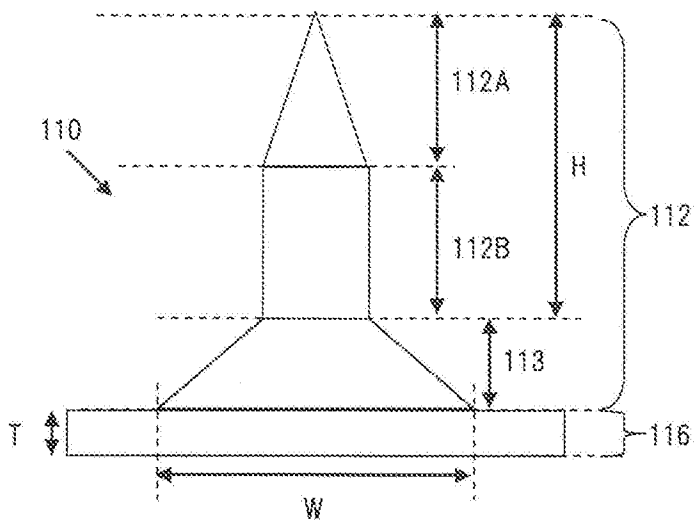
[図6]



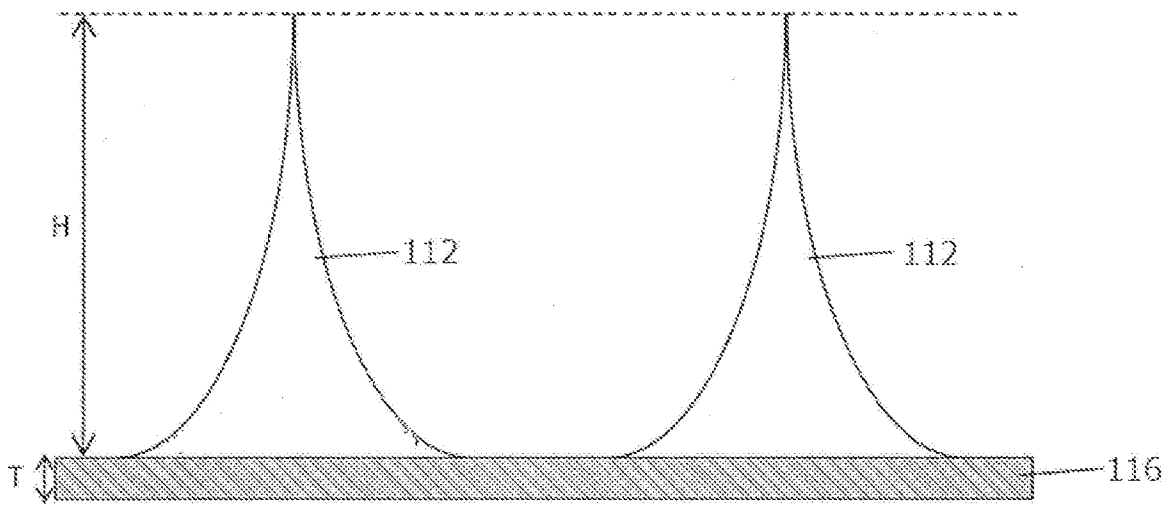
[図7]



[図8]

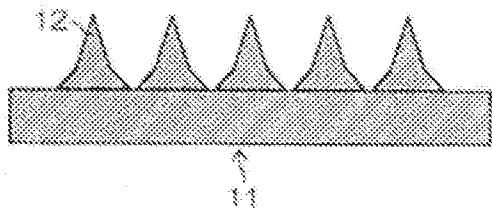


[図9]

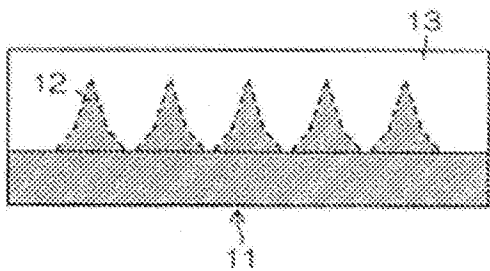


[図10]

A



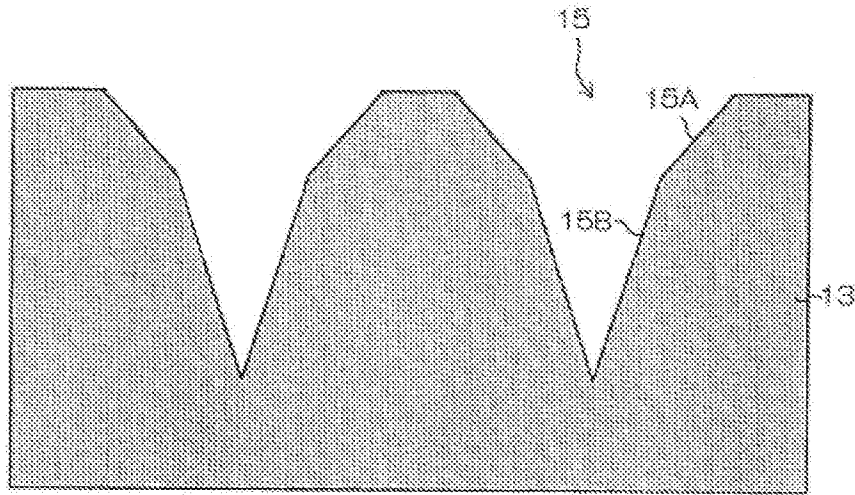
B



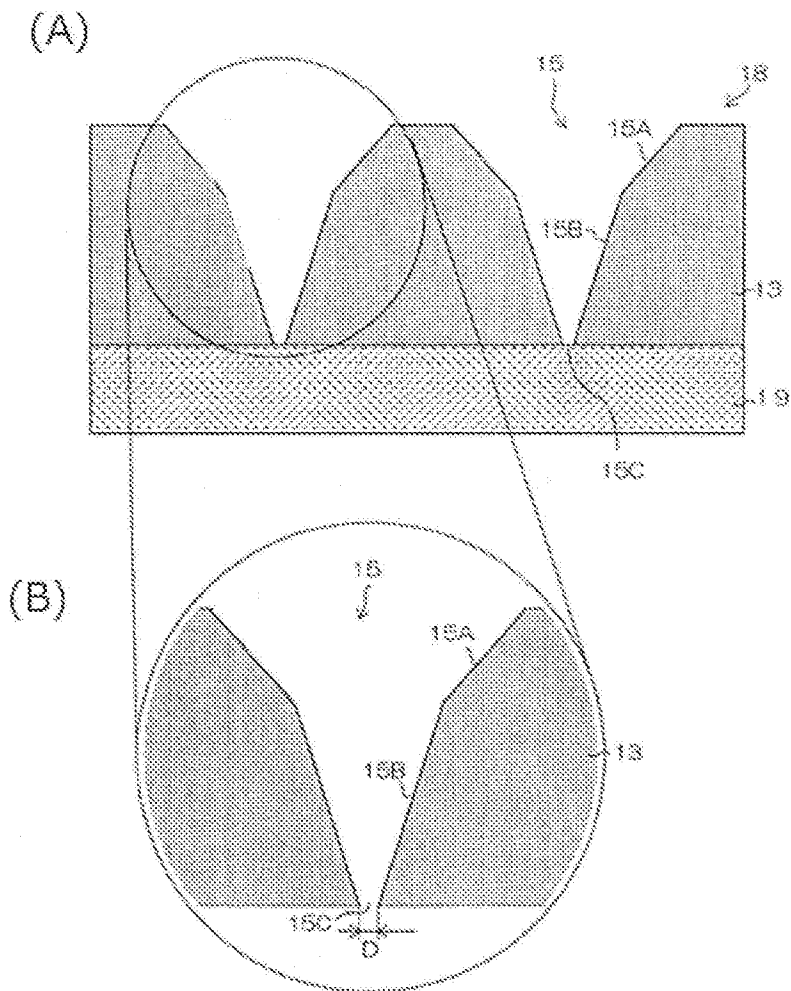
C



[図11]

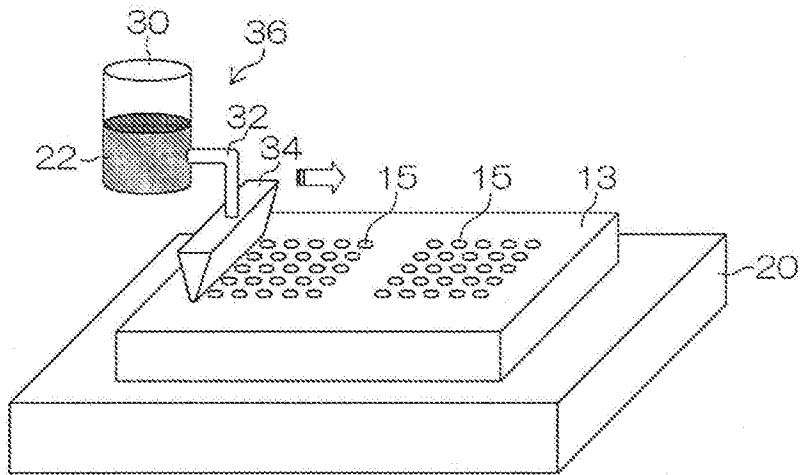


[図12]

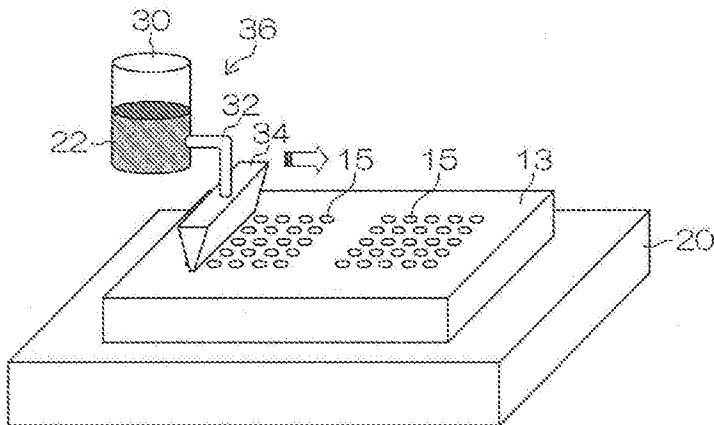


[図13]

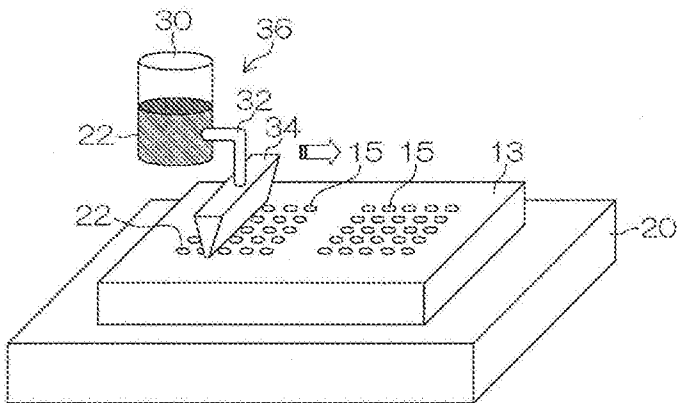
A



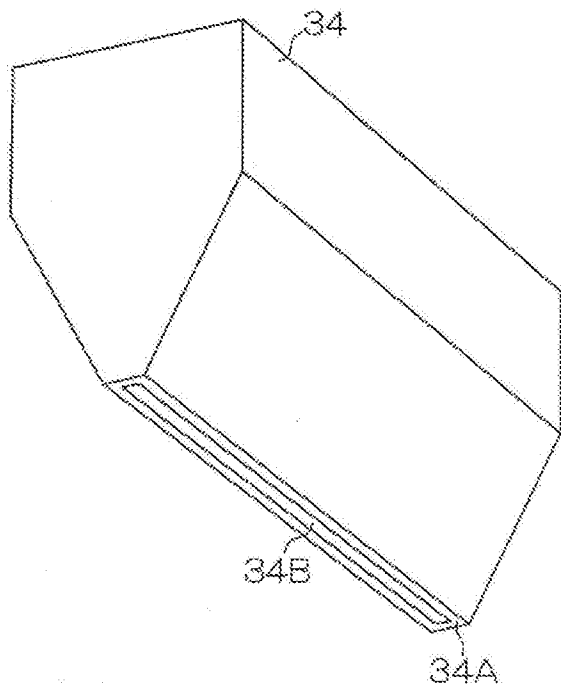
B



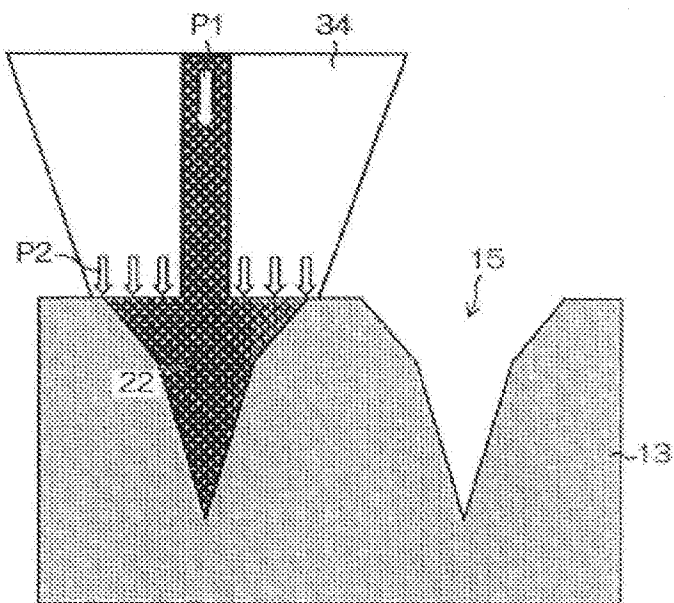
C



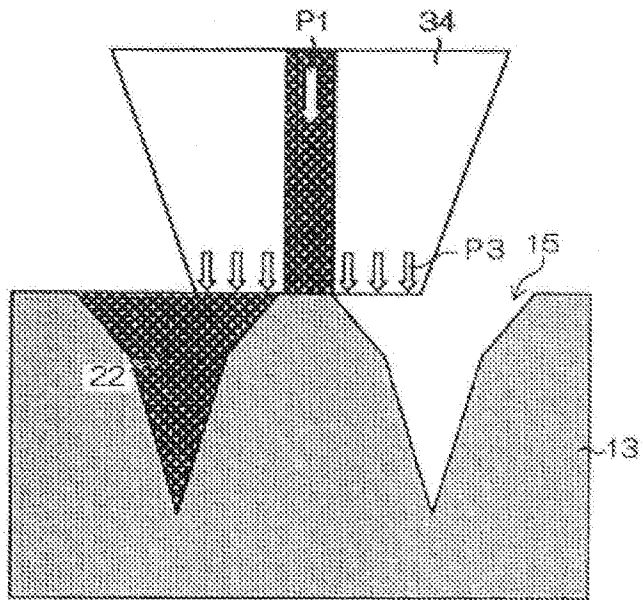
[図14]



[図15]

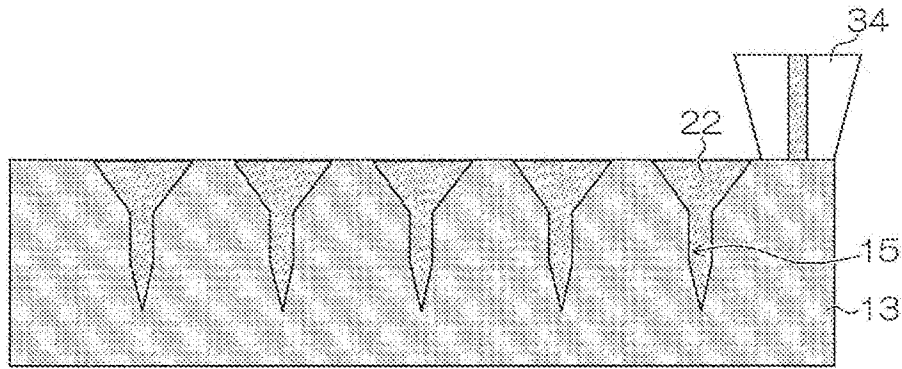


[図16]

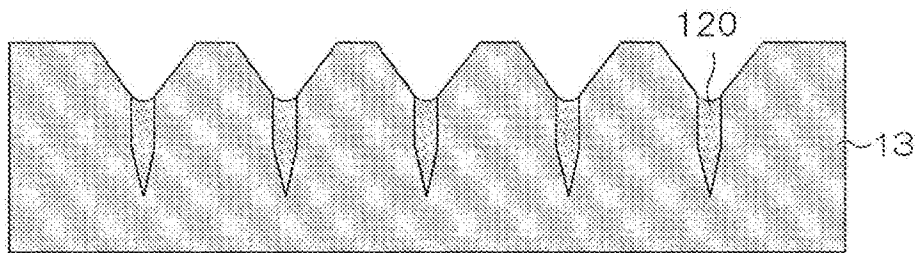


[図17]

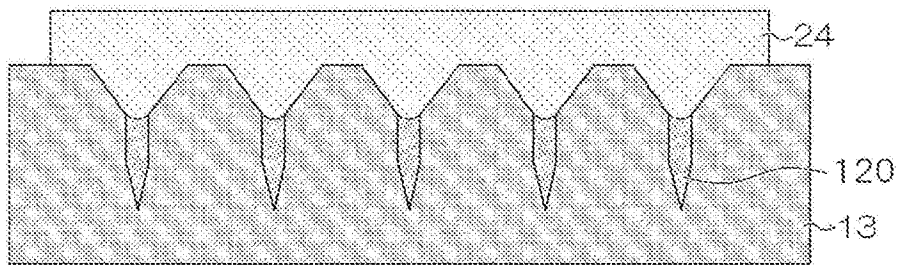
A



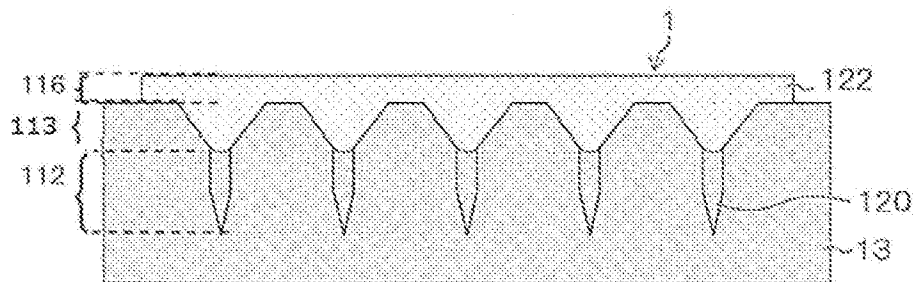
B



C

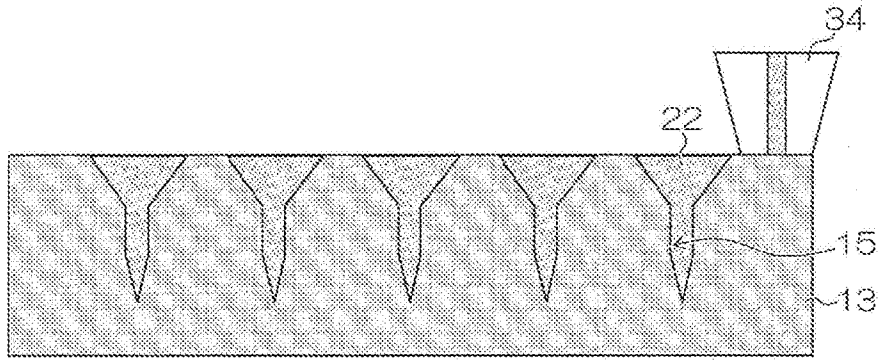


D

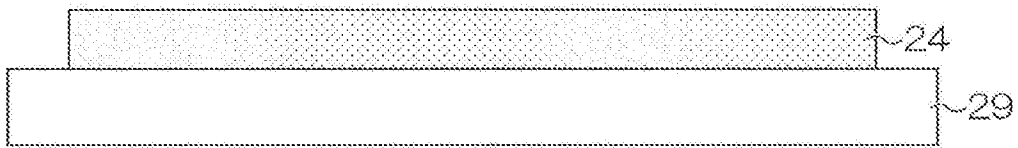


[図18]

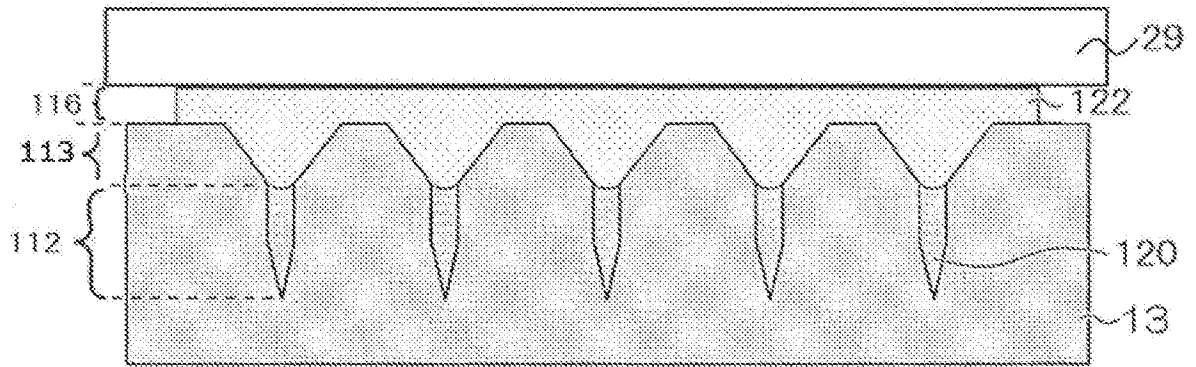
A



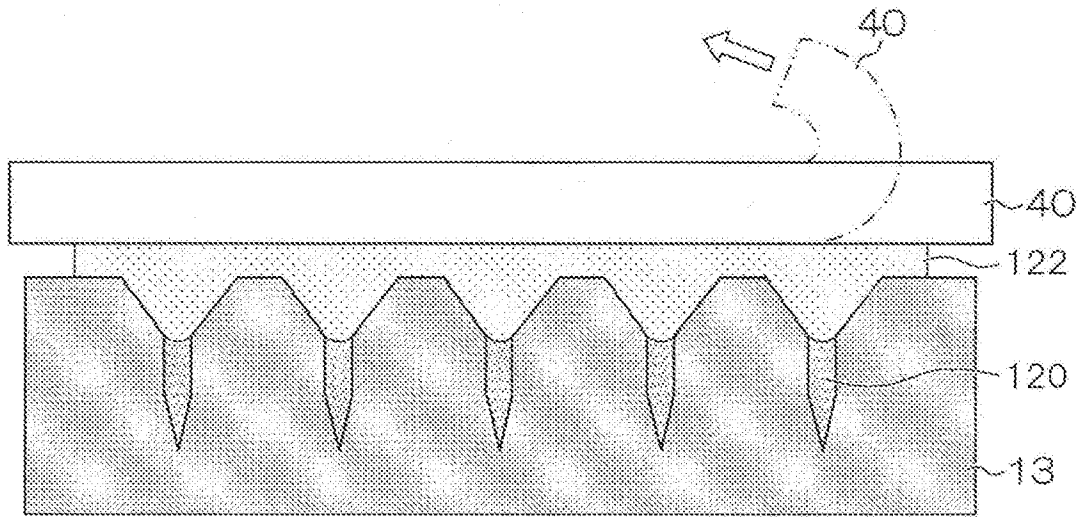
B



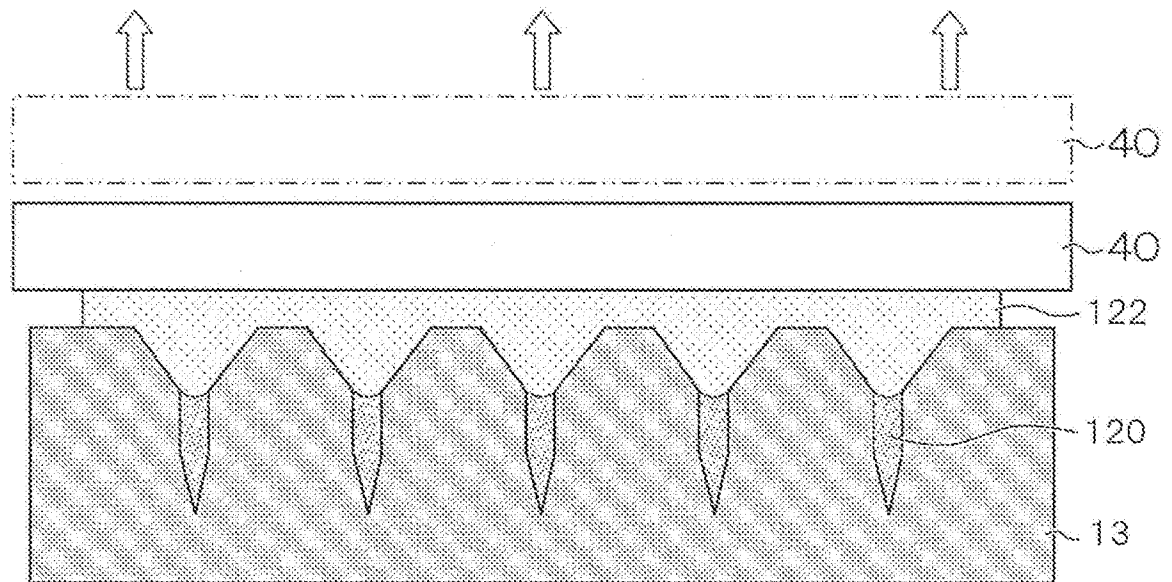
C



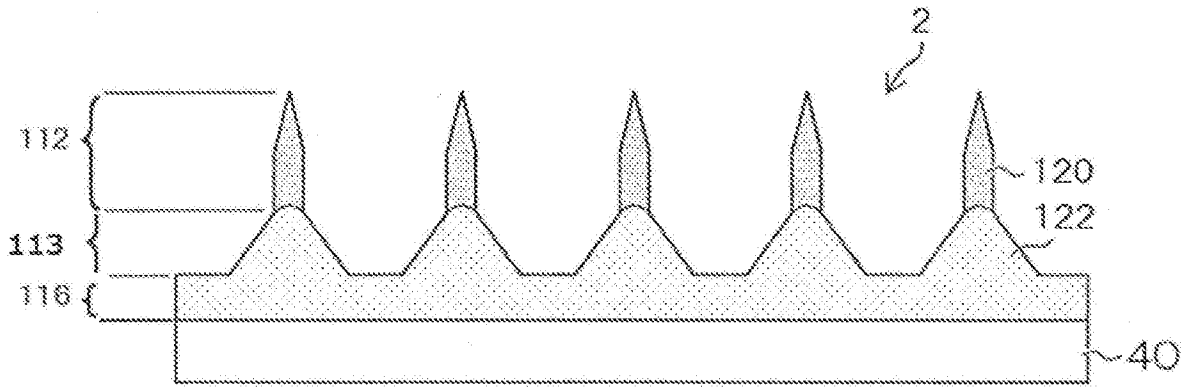
[図19]



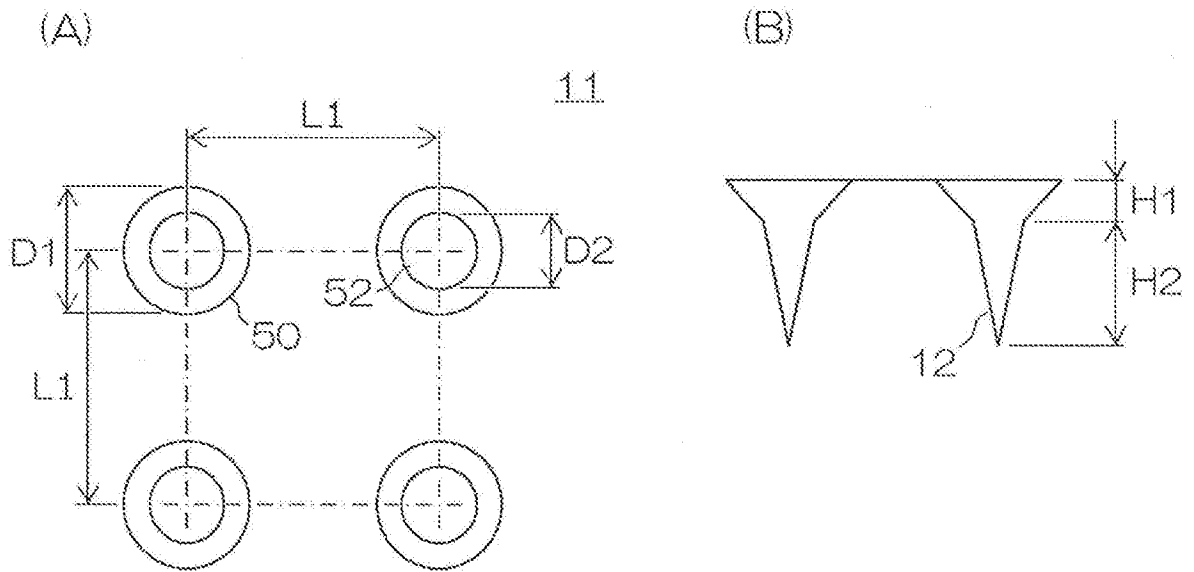
[図20]



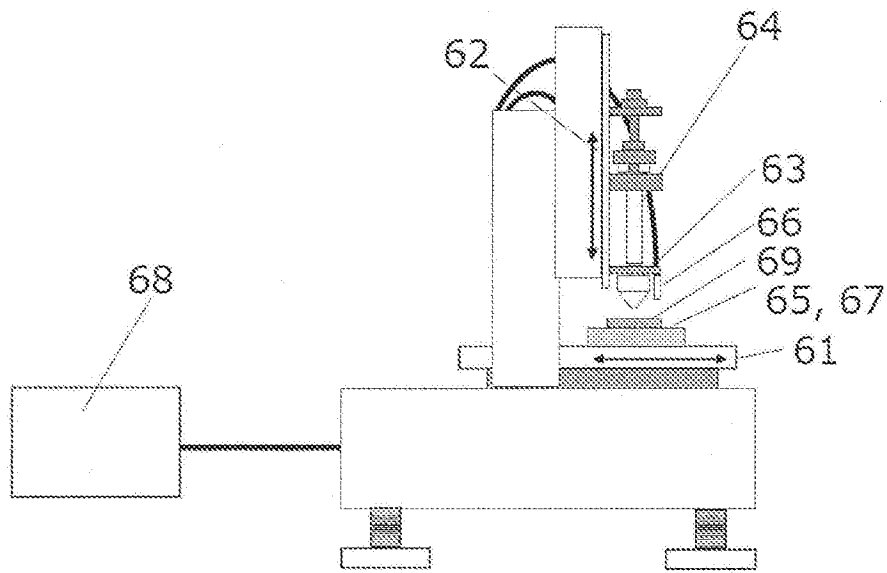
[図21]



[図22]



[図23]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/12(2006.01)i, A61K38/28(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61M37/00(2006.01)i, A61P3/10(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)

A61K47/12, A61K38/28, A61K47/36, A61M37/00, A61P3/10

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), WPIDS/WPIX(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-254756 A (CosMED Pharmaceutical Co., Ltd.),	1, 7, 8, 14, 15, 17-19
Y	05 November 2009 (05.11.2009), paragraph [0005]; examples (Family: none)	1-19
Y	JP 2005-532365 A (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 27 October 2005 (27.10.2005), claims 1, 4 to 6, 11, 12; paragraphs [0004] to [0013], [0018], [0020]; examples & US 2004/0048783 A1 claims 1, 4 to 6, 11, 12; paragraphs [0005] to [0012], [0018], [0020]; examples & WO 2003/105888 A1 & JP 5237522 B2 & EP 1517697 A1	1-19

 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 May 2017 (25.05.17)Date of mailing of the international search report
06 June 2017 (06.06.17)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014964

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2014-4077 A (Toppan Printing Co., Ltd.), 16 January 2014 (16.01.2014),	1, 4-10, 13-15, 17-19
Y	claims 1, 4; paragraphs [0008], [0015], [0017], [0018], [0026], [0027]; examples (Family: none)	1-19
Y	WO 2013/129028 A1 (Toppan Printing Co., Ltd.), 09 March 2013 (09.03.2013), claim 1; paragraphs [0025], [0026], [0034], [0037] to [0042]; examples & US 2014/0361459 A1 claim 1; paragraphs [0027], [0028], [0036], [0039] to [0044]; examples & EP 2821096 A1	1-19
Y	WO 2015/129807 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 03 September 2015 (03.09.2015), examples & TW 201620508 A	1-19
Y	WO 2015/093452 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 25 June 2015 (25.06.2015), claims 1 to 3, 17, 22; paragraph [0019]; examples & US 2016/0310412 A1 claims 1 to 3, 17, 22; paragraph [0070]; examples & EP 3085357 A1	9-19
Y	JP 2013-153866 A (Fujifilm Corp.), 15 August 2013 (15.08.2013), claim 1; paragraph [0011]; examples (Family: none)	16-19
Y	WO 2014/077242 A1 (Fujifilm Corp.), 22 May 2014 (22.05.2014), claims 1, 11 to 13, 16; examples & US 2015/0238413 A1 claims 1, 11 to 13, 16; examples & EP 2921202 A1	16-19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/12(2006.01)i, A61K38/28(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61M37/00(2006.01)i, A61P3/10(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. A61K47/12, A61K38/28, A61K47/36, A61M37/00, A61P3/10

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), WPIDS/WPIX (STN)

C. 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
X	JP 2009-254756 A (コスメディ製薬株式会社) 2009.11.05, 段落0005、実施例、等 (ファミリーなし)	1, 7, 8, 14, 15, 17-19
Y		1-19

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 | 「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 |
| 「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 | 「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 |
| 「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) | 「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 |
| 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 | 「&」 同一パテントファミリー文献 |
| 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | |

国際調査を完了した日

25.05.2017

国際調査報告の発送日

06.06.2017

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 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)

伊藤 基章

4U

4146

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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 2005-532365 A (アベンティス・ファーマ・ドイツユラント・ゲ ゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2005.10.27, 請求項1、4-6、11、12、段落0004-00 13、0018、0020、実施例、等 & US 2004/0048783 A1, Claim 1, 4-6, 11, 12, [0005]-[0012], [0018], [0020], Examples & WO 2003/105888 A1 & JP 5237522 B2 & EP 1517697 A1	1-19
X	JP 2014-4077 A (凸版印刷株式会社) 2014.01.16, 請求項1、4、段落0008、0015、0017、 0018、0026、0027、実施例、等 (ファミリーなし)	1, 4-10, 13-15 , 17-19
Y	(ファミリーなし)	1-19
Y	WO 2013/129028 A1 (凸版印刷株式会社) 2013.03.09, 請求項1、[0025]、[0026]、[0034]、[0037]-[0042]、 実施例、等 & US 2014/0361459 A1, Claim 1, [0027], [0028], [0036], [0039]-[0044], Examples & EP 2821096 A1	1-19
Y	WO 2015/129807 A1 (久光製薬株式会社) 2015.09.03, 実施例、等 & TW 201620508 A	1-19
Y	WO 2015/093452 A1 (武田薬品工業株式会社) 2015.06.25, 請求項1-3、17、22、[0019]、実施例、等 & US 2016/0310412 A1, Claim 1-3, 17, 22, [0070], Examples & EP 3085357 A1	9-19
Y	JP 2013-153866 A (富士フイルム株式会社) 2013.08.15, 請求項1、段落0011、実施例、等 (ファミリーなし)	16-19
Y	WO 2014/077242 A1 (富士フイルム株式会社) 2014.05.22, 請求項1、11-13、16、実施例、等 & US 2015/0238413 A1, Claim 1, 11-13, 16, Examples & EP 2921202 A1	16-19