

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-87521

(P2005-87521A)

(43) 公開日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61M 5/178

A61M 5/32

F I

A61M 5/18

A61M 5/32

テーマコード(参考)

4C066

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号

特願2003-326023 (P2003-326023)

(22) 出願日

平成15年9月18日(2003.9.18)

(71) 出願人

000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(74) 代理人

100072349

弁理士 八田 幹雄

(74) 代理人

100102912

弁理士 野上 敦

(74) 代理人

100110995

弁理士 奈良 泰男

(74) 代理人

100111464

弁理士 齋藤 悦子

(74) 代理人

100114649

弁理士 宇谷 勝幸

(74) 代理人

100124615

弁理士 藤井 敏史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬液注入装置

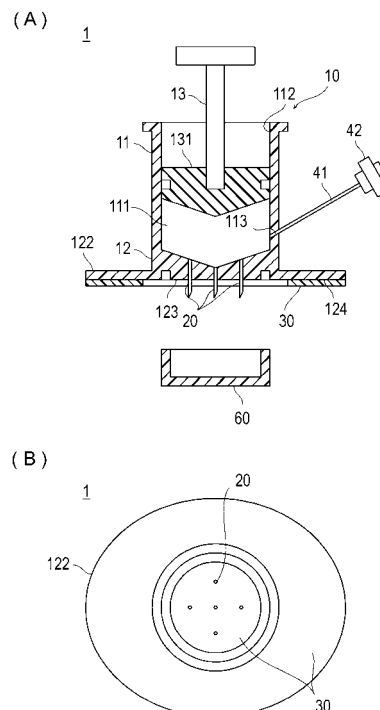
(57) 【要約】

【課題】 痛みを軽減しつつ針を皮膚に穿刺できるとともに、針が皮膚から外れることを防止でき、十分な量の薬液を経皮的に皮内へ注入することが可能な薬液注入装置を提供する。

【解決手段】 薬液注入装置1は、容器11と、容器11を保持するための保持体12と、容器11内と連通され保持体12を貫通して当該保持体12から外方へ突出する複数の中空の針20と、容器11内の薬液を針20を介して経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供するための押し子13と、保持体12の皮膚に接触可能な端面124に形成された粘着剤を含む粘着層30とを有する。

【選択図】

図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

薬液を収容可能な容器と、  
前記容器を保持するための保持体と、  
前記容器内と連通され前記保持体を貫通して当該保持体から外方へ突出する複数の中空の針と、  
前記容器内の薬液を前記針を介して経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段と、  
前記保持体の皮膚に接触可能な端面に形成された粘着剤からなる粘着層と、  
を有することを特徴とする薬液注入装置。

10

**【請求項 2】**

薬液を経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段が取り付けられ先端開口を封止するための弾性材料からなる封止部材を備えた容器が装着され得る、当該容器を保持するための保持体と、  
前記容器内と連通可能に前記封止部材を貫くための刃先が基端側に形成され、前記保持体を貫通して当該保持体から外方へ突出する複数の中空の針と、  
前記保持体の皮膚に接触可能な端面に形成された粘着剤からなる粘着層と、  
を有することを特徴とする薬液注入装置。

**【請求項 3】**

前記針の先端の外径は、0.1mm以上かつ0.25mm以下であり、  
前記針の基端の外径は、先端の外径よりも大きいことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の薬液注入装置。

20

**【請求項 4】**

前記針外径は、外径が先端から基端に向かって漸増している部分を有することを特徴とする請求項 3 に記載の薬液注入装置。

**【請求項 5】**

前記針は、基端から前記保持体の端面に対応する位置までの基部と、前記保持体の端面から突出し、生体内に穿刺可能な部分である穿刺部とからなり、  
前記穿刺部の全長は、1mm以上かつ2.5mm以下であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の薬液注入装置。

30

**【請求項 6】**

前記容器は、当該容器内に薬液を充填するための充填口を有することを特徴とする請求項 1 に記載の薬液注入装置。

**【請求項 7】**

前記容器内には予め薬液が充填され、当該薬液は、前記封止部材と前記容器内に挿入され前記薬液駆動手段により移動可能なガスケットとによって密封されていることを特徴とする請求項 2 に記載の薬液注入装置。

**【請求項 8】**

前記薬液駆動手段は、前記容器内に挿入されるガスケットに連結され使用者により押され得る押し子、前記容器内の薬液を押圧するための板ばね、前記ガスケットを押圧するためのコイルばね、弾性材料からなるバルーンを利用した機構、電動ポンプ、イオントフォーシス駆動を利用した機構、および高吸水性物質の体積膨張を利用した機構のうちのいずれかを有することを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の薬液注入装置。

40

**【請求項 9】**

前記粘着層は、前記保持体の端面における外周部に形成されていることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の薬液注入装置。

**【請求項 10】**

前記粘着層は、前記保持体の端面における前記針の突出箇所近傍の領域に形成されていることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の薬液注入装置。

**【発明の詳細な説明】**

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、薬液注入装置に関し、より詳しくは、薬液を、人または動物の皮膚表面より、針を介して経皮的に皮内へ注入するための薬液注入装置に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、バイオテクノロジーの進歩により、インスリン、成長ホルモン、インターフェロン、カルシトニン等に代表される高分子量医薬品の生産量が増大している。これらは蛋白製剤であるため、従来の医薬品のように内服すると消化管内で多くが分解されてしまう。したがって、高分子量医薬品の薬効量を得るためには、消化管内での分解を回避する必要がある。このため、高分子量医薬品を投与する場合には、非経口投与である皮下注射や筋肉注射に頼らざるを得ない。しかし、注射に対する患者の恐怖感は根強いものがあり、注射時の針の穿刺による痛みを軽減する手段が強く要望されている。特に、糖尿病患者のように毎日繰り返しインスリンを投与する必要がある者にとっては、この注射時の針の穿刺による痛みは切実な問題である。

10

## 【0003】

皮膚は、一般的に、死んだ表皮細胞層からなる角質層、生きた表皮細胞層、真皮層、および皮下脂肪組織層からなり、この皮膚が筋膜を介して筋肉層と接している。最も汎用される注射として皮下注射があるが、この注射方法は、角質層、生きた表皮細胞層、および真皮層を貫いて皮下脂肪組織に薬液を投与するものである。しかし、真皮層や皮下脂肪組織層には痛みの刺激を受容する自由神経終末や血管が豊富にあるため、針先が神経を傷つけたり血管を損傷したりすることによってブラジキニンなどの発痛物質の産生を促し、痛みを引き起こしてしまう。針の穿刺による痛みを軽減する最も簡便な方法は、神経や血管に対する損傷を最小限に抑えることである。具体的には、針を細くすることと、短くすることが有効である。インスリンの自己注射用の針は、時代とともに細く短くなり、最近では、針の外径が0.25mm(31G針)で長さが5mmのものが登場してきた。しかし、未だ、穿刺痛に関して、患者の満足は十分には得られてはいない。

20

## 【0004】

このように針をさらに細くすれば、穿刺痛は軽減される。しかし、針を細くすれば、針体の腰が弱くなるために針が曲がり易くなって刺しづらくなること、および薬液の針内を流れる抵抗が上昇し薬液を押し出しにくくなることといった問題が生じる。このため、インスリン用としては、31G針よりも細い一様な針は実現されていない。

30

## 【0005】

かかる問題を解決するために、近年、外径が先端で細く先端から基端に向かって太くされ、内径もそれに応じて変化させた針が提案されている(特許文献1、2参照)。これにより、細い針の腰の弱さと流路抵抗の上昇という問題が同時に解決される。しかし、特許文献2に示されるように、提案された針は、主として全長5mm以上の単針であり、皮下注射を意図したものである。つまり、特許文献1、2は、薬液を皮内に確実にかつ容易に、かつ穿刺痛を軽減しつつ投与する技術を提示するものではない。

## 【0006】

一方、針の長さを短くすると新たな問題が生じる。皮膚の表皮および真皮層は、皮下脂肪組織層と異なり、細胞が密で硬い。このため、薬液を表皮あるいは真皮層に投与する場合、1本の針で多量の投与はできない。一般に、皮膚の表皮と真皮層の間、あるいは真皮層へ投与する皮内投与の場合、ツベルクリン反応検査では0.1ml、アレルギーテストや抗生物質などの薬物過敏性テストでは0.02mlの薬液が注入される。しかし、0.1ml以上の薬液が皮内に注入されると、狭い細胞間隙に基づく薬液収容能力の限界や、血管を通しての生体内への薬液吸収が追いつかないという理由で、皮膚が膨れ上がり、ついには皮膚における針の刺し口から薬液が漏れ出してしまふ。このように現行の皮内投与では、薬液の投与量に制限がある。また、皮内に針先を位置させるために、一般的には、長い針を皮膚に略平行に刺さなければならない等の技術的な難しさも存在する。

40

50

## 【0007】

かかる問題を解決するために、近年、長さが最高1mm(特に1~500 $\mu$ m)の中空の複数の針を皮膚面に垂直に刺して電場をかけることによって、薬物を投与する経皮システムが提案されている(特許文献3参照)。しかし、皮膚には弾力があり、さらに前述したように表皮および真皮は細胞が密で硬いため、針を押し付けてもある距離までは刺さらずに凹む傾向がある。このため、上記文献に記載のシステムにおける複数の針は、長さが短いこと、および皮膚との接点が点でないことから、皮膚に刺さりにくいことが予想される。しかも、針が短いため、たとえ刺さっても外れやすい。すなわち投与された多くの薬液が生体内に入らずに漏れてしまう恐れがある。また、上記システムの複数の針は、写真リトグラフィーのようなミクロ領域加工方法により一体的に製造されるものであるため、製造することが技術的に難しいという問題もある。

10

## 【0008】

また、薬液の注入中に装置を皮膚に固着させるために真空を作り出す手段を備えた注入装置が提案されている(特許文献4参照)。しかし、この注入装置は、使用者がプランジャ機構を押圧する動作によって薬液の注入作用と装置の皮膚への固着作用とが発揮される構成とされているため、薬液を注入する間、装置の皮膚への固着を確実に維持することが難しい。このため、複数の針のうち1本でも皮膚から外れると、流路抵抗の低い外れた針から薬液が漏れてしまう恐れがある。

【特許文献1】特開2002-159576号公報

【特許文献2】特開2002-291884号公報

【特許文献3】特表平10-510175号公報

【特許文献4】特表平8-508901号公報

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

本発明は、上述の課題を解決するためになされたものであり、本発明の目的は、痛みを軽減しつつ針を皮膚に穿刺できるとともに、針が皮膚から外れることを防止でき、十分な量の薬液を経皮的に皮内へ注入することが可能な薬液注入装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

## 【0010】

本発明の目的は、下記する手段により達成される。

## 【0011】

(1)薬液を収容可能な容器と、前記容器を保持するための保持体と、前記容器内と連通され前記保持体を貫通して当該保持体から外方へ突出する複数の中空の針と、前記容器内の薬液を前記針を介して経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段と、前記保持体の皮膚に接触可能な端面に形成された粘着剤からなる粘着層と、を有することを特徴とする薬液注入装置。

## 【0012】

(2)薬液を経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段が取り付けられ先端開口を封止するための弾性材料からなる封止部材を備えた容器が装着され得る、当該容器を保持するための保持体と、前記容器内と連通可能に前記封止部材を貫くための刃先が基端側に形成され、前記保持体を貫通して当該保持体から外方へ突出する複数の中空の針と、前記保持体の皮膚に接触可能な端面に形成された粘着剤からなる粘着層と、を有することを特徴とする薬液注入装置。

40

## 【0013】

(3)前記針の先端の外径は、0.1mm以上かつ0.25mm以下であり、前記針の基端の外径は、先端の外径よりも大きいことを特徴とする上記(1)または(2)に記載の薬液注入装置。

## 【0014】

(4)前記針外径は、外径が先端から基端に向かって漸増している部分を有することを

50

特徴とする上記(3)に記載の薬液注入装置。

【0015】

(5)前記針は、基端から前記保持体の端面に対応する位置までの基部と、前記保持体の端面から突出し、生体内に穿刺可能な部分である穿刺部とからなり、前記穿刺部の全長は、1mm以上かつ2.5mm以下であることを特徴とする上記(1)~(4)のいずれか1つに記載の薬液注入装置。

【0016】

(6)前記容器は、当該容器内に薬液を充填するための充填口を有することを特徴とする上記(1)に記載の薬液注入装置。

【0017】

(7)前記容器内には予め薬液が充填され、当該薬液は、前記封止部材と前記容器内に挿入され前記薬液駆動手段により移動可能なガスケットとによって密封されていることを特徴とする上記(2)に記載の薬液注入装置。

【0018】

(8)前記薬液駆動手段は、前記容器内に挿入されるガスケットに連結され使用者により押され得る押し子、前記容器内の薬液を押圧するための板ばね、前記ガスケットを押圧するためのコイルばね、弾性材料からなるバルーンを利用した機構、電動ポンプ、イオントフォレシス駆動を利用した機構、および高吸水性物質の体積膨張を利用した機構のうちのいずれかを有することを特徴とする上記(1)~(7)のいずれか1つに記載の薬液注入装置。

【0019】

(9)前記粘着層は、前記保持体の端面における外周部に形成されていることを特徴とする上記(1)~(8)のいずれか1つに記載の薬液注入装置。

【0020】

(10)前記粘着層は、前記保持体の端面における前記針の突出箇所近傍の領域に形成されていることを特徴とする上記(1)~(8)のいずれか1つに記載の薬液注入装置。

【発明の効果】

【0021】

本発明の薬液注入装置によれば、複数の針を使用することにより針を細くして痛みを軽減しつつ皮膚に穿刺できるとともに、針が皮膚から外れることを防止することができる。したがって、十分な量のたとえば経口投与の難しい高分子医薬品などの薬液を、経皮的に皮内へ確実かつ容易に注入することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

以下、図面を参照して、本発明の実施の形態を説明する。

【0023】

図1は、本発明の第1実施形態に係る薬液注入装置を示す図であって、(A)は概略断面図、(B)はキャップを外した状態の底面図である。図2は、図1に示される針の概略拡大図である。

【0024】

図1に示されるように、本実施形態に係る薬液注入装置1は、本体10と針20とを有している。

【0025】

本体10は、薬液を収容可能な容器11と、容器11を保持するための保持体12と、容器11内の薬液を針20を介して経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段としての押し子13とを有する。

【0026】

本明細書において、皮内とは、真皮層をいい、皮膚の表皮細胞層と真皮層の間の部位も含む。なお、本実施形態の薬液注入装置1は、薬液の皮内投与を意図したものであるが、結果的に皮下等の他の部位に薬液が注入される場合がある装置も含む。

10

20

30

40

50

## 【0027】

容器11は、略円筒状を呈しており、押し子13が容器11の軸方向に往復動可能に挿入される内部空間111を有する。容器11の保持体12と反対側(図中上側)には、押し子13を内部空間111に挿入するための開口112が形成されている。

## 【0028】

また、容器11は、当該容器11の内部空間111内に薬液を充填するための充填口113を有する。充填口113には、チューブ41を介して、流路を開閉可能なバルブ42が取り付けられている。バルブ42には、薬液を供給するための図示しないシリンジ等の薬液供給装置を接続することができる。

## 【0029】

保持体12の先端近傍の側方には、皮膚に当接可能な翼部122が設けられている。翼部122を設けることにより、薬液注入装置1は皮膚上に安定して支持され得る。ただし、本実施形態では、翼部を省略することも可能である。翼部122は、図1(B)に示されるように楕円板形状を呈しているが、略平板形状であれば任意の形状を採ることができる。また、保持体12の端面における針20の突出箇所近傍の領域、具体的には中央端面123は、平面を呈しており、皮膚に当接可能である。

## 【0030】

本実施形態においては、容器11と保持体12とは、好ましくは、一体成形される。しかし、容器11と保持体12とを別部材として形成し、接着あるいは溶着等の手段によって、保持体12を容器11の端部に固着することも可能である。

## 【0031】

保持体12の皮膚に接触可能な端面には、粘着剤を含む粘着層30が形成されている。図1では、粘着層30は、保持体12の端面における外周部、具体的には翼部122の端面124に形成されている。ただし、粘着層30は、中央端面123に形成されていてもよく、あるいは翼部122の端面124、および中央端面123の双方に形成されていてもよい。中央端面123に粘着層30を形成することにより、針20の突出箇所近傍を皮膚にしっかりと粘着させることができ、また、翼部122の端面124に粘着層30を形成することにより、薬液注入装置1の保持体12を皮膚上にしっかりと固定することができる。これにより、たとえば薬液の注入時に針が皮膚から外れることを防止できる。粘着層30の外表面には、図示しない剥離シートが貼付されており、使用時に剥がされる。

## 【0032】

粘着層30の粘着剤としては、一般的な粘着剤であれば使用可能であり、たとえば天然ゴム系粘着剤やアクリル系粘着剤が使用され得る。なお、粘着層には、たとえば皮膚を冷却するための物質等、粘着以外の目的の物質が含まれていてもよい。

## 【0033】

押し子13の先端には、容器11に挿入されて内壁に密着するガスケット131が取り付けられている。ガスケット131は、押し子13が使用者により押されて保持体12に向かって移動する際に、薬液が後方に漏れないようにシールし、薬液を前方に押し出す役目を果たす。

## 【0034】

ガスケット131は、ブチルゴム、シリコンゴム、あるいはエラストマー等の材料を使用する成形加工によって製造される。容器11、保持体12、および押し子13は、ポリプロピレンやポリエチレンなどのプラスチックあるいはガラス等の材料を使用して、成形加工によって製造される。なお、容器11と保持体12は、透明なプラスチックが望ましい。

## 【0035】

針20は、容器11内の内部空間111と連通しており、保持体12を貫通して中央端面123から外方へ突出している。針20は、中空形状を呈しており、複数本設けられる。図1(B)では、5本の針20が示されている。針の本数は、複数であれば薬液の投与量を効果的に増やすことができるため、2~100本の範囲が好ましく、針穿刺の確実性

10

20

30

40

50

や製造コストの観点を考慮すれば、2～10本の範囲がより好ましい。

【0036】

図2に示すように、針20の先端の外径 $D_1$ は、0.1mm以上かつ0.25mm以下であり、針20の基端の外径 $D_2$ は、先端の外径 $D_1$ よりも大きく設定されている（かかる形状の針を「異径針」とも呼ぶ）。したがって、針の先端側を細くしたことにより穿刺痛が軽減されるだけでなく、基端側を太くしたことにより皮膚に穿刺するための針の強度を確保するとともに流路抵抗の上昇を防止することが可能である。また、針20が保持体12から先端側に脱落することを防止できる利点もある。

【0037】

針20は、基端から保持体12の中央底面123に対応する位置までの基部21と、保持体12の中央底面123から突出し、生体内に穿刺可能な部分である穿刺部22とから構成される。なお、外径 $D_2$ を有する太い部分の一部が保持体12の中央底面123から外方に突出する構成であってもよい。

10

【0038】

ここで、皮膚の角質層の厚さは一般に、個人、性別、年齢、身体の部位、生活環境によって異なっていて一定ではないが、人の腕においては、通常10～30 $\mu$ mである。また、生きた表皮細胞層の厚さも種々の要因により一定ではないが、人の上腕部においては、通常30～100 $\mu$ mである。また、真皮層の厚さも一定ではないが、通常1～3mmである。

【0039】

したがって、皮内投与を試みる場合、針20の皮膚内に穿刺される部分の長さは、好ましくは0.04～2.5mm、より好ましくは0.5～2.0mmの範囲内である。結果的に、針20のうち保持体12の中央底面123から突出している部分、すなわち穿刺部22の全長 $L$ （皮膚に入らない部分も含めての全長）は、皮膚の柔軟性により穿刺部22の根元まで完全に押入されない場合があり得ることを考慮して、好ましくは0.1～3mm、より好ましくは1～2.5mmの範囲内である。

20

【0040】

また、針20の穿刺部22は、その先端側において、第1研削角で斜めにカットすることにより刃面が形成された主傾斜面23と、第2研削角で斜めにカットすることにより刃面が形成された一对の先端傾斜面24とを有している。これにより、針20の先端は皮膚に穿刺し易い点形状を呈する。

30

【0041】

図3に示すように、針は外径が先端から基端に向かって漸増していてもよい。図3に示す針20aは、図2に示す針20よりも強度が大きく、流路抵抗の変化も滑らかとなる利点がある。一方、図2に示す針20は、図3に示す針20aよりも製造が容易である。

【0042】

図3に示す針20aもまた、基部21aと穿刺部22aとから構成されており、先端の外径 $D_1$ 、および穿刺部22の全長 $L$ は、図2に示す針20と同様である。なお、針の全長にわたってではなく、針の長手方向の一部において、外径が先端から基端に向かって漸増していてもよい。

40

【0043】

針20は、一般的には、ステンレス鋼を使用して、例えば、塑性加工によって製造される。但し、チタンなどの他の金属あるいはプラスチック等の材料から、針20を製造することも可能である。針20の本体10への固着は、例えば、インサート成形あるいは接着によって達成される。

【0044】

また、薬液注入装置1には、針20の先端を保護するためのキャップ60が備えられていることが好ましい。これにより、針20の先端が誤って曲げられてしまうことを防止できるとともに、患者に恐怖感を与えないようにすることができる。キャップ60は、保持体12に対して、たとえば螺合もしくは嵌合等の方法により装着される。

50

## 【0045】

このように構成された薬液注入装置1の使用方法について説明する。

## 【0046】

まず、キャップ60を薬液注入装置1に装着した状態で、容器11に接続されたバルブ42を開け、バルブ42に接続されたシリンジ等の薬液供給装置を使用して、容器11内に薬液を充填する。薬液の充填後、キャップ60を外し、針20の先端を上に向けた状態で、容器11内にある空気を抜く。

## 【0047】

そして、薬液注入装置1を皮膚の注射部位に、翼部122の端面124に形成された粘着層30によって接着させる。したがって、針20が皮膚から外れることを防止できる。保持体12が皮膚にしっかりと接着されたことを確認した後、押し子13を押して容器11内の薬液を皮内に注入する。

10

## 【0048】

薬液注入装置1で使用される薬液は、薬剤を含有する溶液、ゲルまたは懸濁液である。使用可能な薬剤は、経皮的な投与に適さない薬剤以外であるならば、実質的に制限されない。

## 【0049】

主な薬剤としては、たとえば、抗菌薬、抗ウイルス薬、ワクチン、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、ステロイド薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、関節炎治療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、糖尿病治療薬、ホルモン剤、骨・カルシウム代謝薬、ビタミン、血液製剤、造血薬、抗血栓薬、抗高脂血症薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、プロスタグランジン、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ブロックア、降圧薬、利尿薬、キサンチン誘導体、アゴニスト、抗喘息薬、鎮咳薬、去痰薬、抗コリン薬、止瀉薬、健胃消化薬、抗潰瘍薬、下剤、睡眠薬、鎮静薬、解熱剤、かぜ薬、抗てんかん薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、中枢神経刺激薬、副交感神経作用薬、交感神経作用薬、制吐剤、中枢興奮薬、抗パーキンソン病薬、筋弛緩薬、鎮痙薬、麻酔薬、鎮痒薬、抗片頭痛薬、診断薬、オリゴヌクレオチド、遺伝子薬などが挙げられる。ただし、薬剤は、好ましくは、経口投与で効果を表さないかあるいは減弱してしまうタンパク、ペプチド、多糖類、オリゴヌクレオチド、DNA等であり、具体的には、インスリン、成長ホルモン、インターフェロン、カルシトニン等の高分子量医薬品である。

20

30

## 【0050】

このように第1実施形態の薬液注入装置によれば、複数の針を使用することにより針を細くして痛みを軽減しつつ皮膚に穿刺できるとともに、針が皮膚から外れることを防止することができる。したがって、十分な量のたとえば経口投与の難しい高分子医薬品などの薬液を、経皮的に皮内へ確実にかつ容易に注入することができる。

## 【0051】

図4は、本発明の第2実施形態に係る薬液注入装置を示す図であって、(A)は概略断面図、(B)はキャップを外した状態の底面図である。図5は、図4に示される針の概略拡大図である。以下、第1実施形態と相違する点を中心に説明する。なお、第1実施形態と共通する機能を有する部材には同一の符号を用いる。

40

## 【0052】

第2実施形態に係る薬液注入装置1aは、容器11aが装着され得る当該容器11aを保持するための保持体12aを有している。つまり、容器11aは、保持体12に着脱可能に接続され得る。本実施形態では、容器11aは、保持体12aの開口112から挿入されて保持体12aに装着される。

## 【0053】

容器11aには、薬液を経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段としての押し子13が取り付けられており、容器11aは、先端開口114を封止するための弾性材料からなる封止部材115を備えている。押し子13の先端に取り付けられたガスケット131は、容器11aに挿入されて内壁に密着する。容器11aは、好ましく

50

はガラスにより形成されるが、プラスチックにより形成されていてもよい。

【0054】

図5に示すように、針20bの基端側には、容器11a内と連通可能に封止部材115を貫くための刃先25が形成されている。刃先25は、たとえば、針20bの基端側が所定の研削角で斜めにカットすることにより形成されている。針20bは、刃先25が形成されている点以外は針20と同様の構成であり、基端側が太く形成されている。このため、封止部材115を貫く際の強度が確保されている。なお、図3に示すような外径が先端から基端に向かって漸増している針に対して、基端側に刃先25が形成されてもよい。

【0055】

また、保持体12の中央端面123aは、先端側に向かって凸形状に形成されている。したがって、中央端面123aは針20が外方に突出する領域であるため、複数の針20が皮膚に均等に刺さりかつ刺さった状態を維持し易くなる。中央端面123aの凸形状は、図4に示すような略円錐形状に限られるものではなく、たとえば球面形状の一部であってもよい。ただし、中央端面123aは平面であってもよい。なお、第1実施形態の薬液注入装置1における中央端面123もまた、先端側に向かって凸形状に形成されていてもよいことは言うまでもない。

10

【0056】

このように構成された薬液注入装置1aを使用する場合、ガスケット131と封止部材115との間に薬液が予め充填されている容器11aを保持体12aに装着する。このとき、保持体12aに立設されている針20bの刃先25が封止部材115を貫いて、針20bは容器11a内と連通する。容器11a内に空気が残っている場合には、針20の先端を上に向けた状態で押し子13を押して、容器11a内にある空気を抜く。

20

【0057】

そして、薬液注入装置1aを皮膚の注射部位に、翼部122の端面124に形成された粘着層30によって接着させる。したがって、針20が皮膚から外れることを防止できる。保持体12aが皮膚にしっかりと接着されたことを確認した後、押し子13を押して容器11a内の薬液を皮内に注入する。

【0058】

このように第2実施形態の薬液注入装置によっても、上記の第1実施形態と同様の効果を得ることが可能である。また、1つの保持体12aに対して、容器11aを別のもの取り替えて使用することができる。

30

【0059】

次に、薬液の皮内投与に関する実験を行ったので、以下に説明する。

【0060】

実験1

インスリンを皮内に投与したときの血中動態が、従来実施されている皮下投与と同等であるか否かを確認する実験を実施した。

【0061】

(方法)

雄性ラット(Crj:Wister、11週齢)を使用した。麻酔下で頸動脈にカテーテルを留置し、薬液投与部位を毛刈りした。一夜絶食させた後、実験に供した。ラットを2群に分け、無麻酔拘束下でインスリンを、一方の群のラットに皮下、他方の群のラットに皮内投与した。注射には29G針(外径0.33mm)の付いたインスリンの用シリンジ(マイジェクター;テルモ株式会社製)を使用した。インスリン(ヒューマリンR注;塩野義製薬製)の投与量は、0.5U/kgであり、投与容量が約20 $\mu$ lになるように生理食塩水で希釈して使用した。インスリンを投与した後、5分、15分、30分、1時間、2時間および4時間後に、頸動脈から血液を採取して、それぞれの血中インスリン量を酵素免疫測定法を用いたインスリン測定用のキット(グラザイムInsulin-EIA TEST;和光純薬工業株式会社製)で測定した。

40

【0062】

50

## (結果)

実験1の結果を図6に示す。図示のように、インスリン0.5U/kgを皮内投与すると、5分～15分の間で血中インスリン濃度が最大になり、1時間持続する血中動態が得られた(図6中の破線)。これは、皮下注射したときの結果(図6中の実線)とほぼ同じであり、皮内投与しても皮下投与と同様の薬効を得ることができることがわかった。なお、図中の点は平均値、点から延びる縦線の長さは標準偏差を示す。

## 【0063】

## 実験2

次に、1本あるいは3本の針で、どの程度の容量を皮内投与できるかを検討した。

## 【0064】

## (方法)

約10kgのブタを使用した。麻酔下で横腹を毛刈りし、チューブの先に取り付けた異径針を、ブタ横腹に垂直に深さ1.0mm～1.2mmになるように穿刺した。穿刺部位を固定した後、チューブの他端を生理食塩水を含む10mlのシリンジに接続し、シリンジポンプ(STC-531;テルモ株式会社製)を用いてブタの皮内に生理食塩水を持続注入した。単位時間当たりの投与量は、1時間当たり0.05ml、0.15ml、0.5ml、5mlの4通りとした。チューブには側枝を設け、この側枝にコモカーディオ連続心拍出量モニター(CO-203;テルモ株式会社製)を接続して、注入圧を連続的に測定できるようにした。皮膚からの漏れは、生理食塩水に青インクを混合することにより肉眼で判断した。また、ポンプの注入圧が安定せずに異常に上昇した場合は、その時点で実験を終了した。観察時間は、1本の針を用いた場合は1時間、3本の針を用いた場合は30分とした。本実験には、先端の外径が0.18mm(内径0.08mm)、チューブ側(基端)の外径が0.35mm(内径0.25mm)の全長12mmのステンレス製の異径針を用いた。また、針の先端には、第1研削角で斜めにカットすることにより刃面が形成された主傾斜面と、第2研削角で斜めにカットすることにより刃面が形成された一対の先端傾斜面とを設けた。

## 【0065】

## (結果)

実験2の結果を図7に示す。図示のように、1本の針で投与量が1時間当たり0.15ml以下である場合、比較的安定的に生理食塩水を投与することができた。しかし、0.5ml/hrの投与量では、注入圧が上昇し、1時間後には皮膚も若干膨らんでいた。さらに5ml/hrの投与量では、0.1～0.2ml注入後、投与不能になった。5ml/hrの実験結果が示すように、1本の単回投与ならば0.1～0.2ml程度は皮内投与可能であることがわかった。さらに、3本の針による実験結果が示すように、針の本数を増やせば投与量も増やせる可能性のあることもわかった。

## 【0066】

上記実験1および2の結果から、本発明の薬液注入装置を使用して薬液を経皮的に皮内へ注入することにより、所望の薬効を得ることが可能となることがわかる。

## 【0067】

なお、本発明は、上述した実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲内で種々改変することができる。

## 【0068】

たとえば上述した実施形態では、容器内の薬液を針を介して経皮的に皮内へ注入するための駆動力を提供する薬液駆動手段として、押し子が使用される場合について説明したが、本発明の薬液駆動手段はかかる場合に限定されるものではない。たとえば、容器内の薬液を押圧するための板ばねが使用されてもよい。この場合、凸形状に反って配置された板ばねの凸面を押すことにより、板ばねが初期と反対方向に凸形状となるときの力が利用される。また、容器内のガスを押圧するためのコイルばねが使用されてもよい。また、弾性材料からなるバルーンを利用した機構が使用されてもよい。この場合、薬液が充填されて膨張したバルーンが縮むときの力が利用される。また、薬液を送出可能な電動ポン

10

20

30

40

50

ブが使用されてもよい。また、イオントフォレシス駆動を利用した機構が使用されてもよい。この場合、電気的反発または引力によってイオン性薬物が経皮的に生体に導入される。また、高吸水性物質の体積膨張を利用した機構が使用されてもよい。この場合、体積膨張という物理変化にともなう力によって薬液が送出される。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】本発明の第1実施形態に係る薬液注入装置を示す図であって、(A)は概略断面図、(B)はキャップを外した状態の底面図である。

【図2】図1に示される針の概略拡大図である。

【図3】針の他の例を示す概略拡大図である。

10

【図4】本発明の第2実施形態に係る薬液注入装置を示す図であって、(A)は概略断面図、(B)はキャップを外した状態の底面図である。

【図5】図4に示される針の概略拡大図である。

【図6】皮内投与および皮下投与の場合の血中インスリン濃度を示すグラフである。

【図7】1本あるいは3本の針で皮内投与できる容量を確認するための実験結果を示す図である。

【符号の説明】

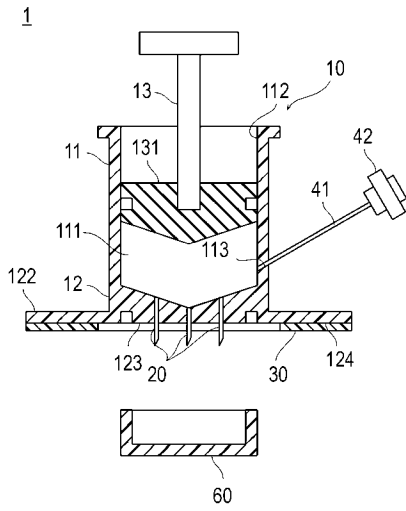
【0070】

- 1、1 a 薬液注入装置、
- 1 0 本体、
- 1 1、1 1 a 容器、
- 1 1 1 内部空間、
- 1 1 3 充填口、
- 1 1 4 先端開口、
- 1 1 5 封止部材、
- 1 2、1 2 a 保持体、
- 1 2 2 翼部、
- 1 2 3、1 2 3 a 中央端面、
- 1 2 4 端面、
- 1 3 押し子、
- 1 3 1 ガスケット、
- 2 0、2 0 a、2 0 b 針、
- 2 1、2 1 a 基部、
- 2 2、2 2 a 穿刺部、
- 2 5 刃先、
- 3 0 粘着層、
- 6 0 キャップ、
- D 1、D 2 針の外径、
- L 穿刺部の全長。

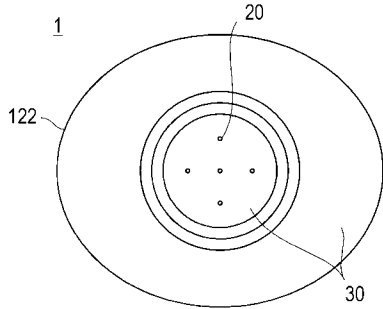
20

30

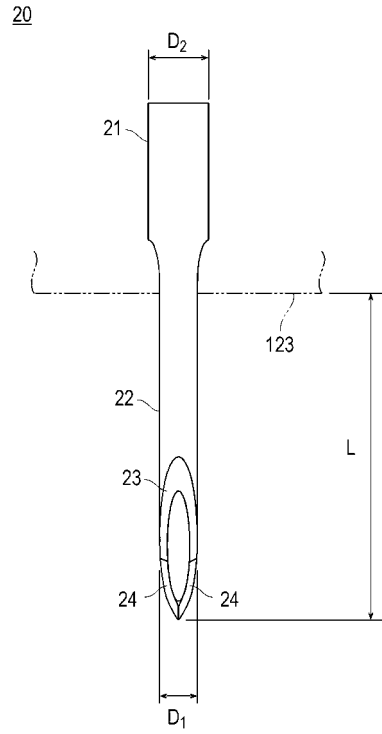
【 図 1 】  
(A)



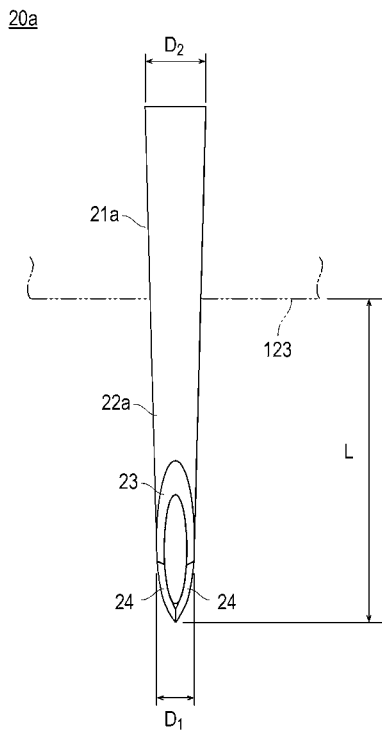
(B)



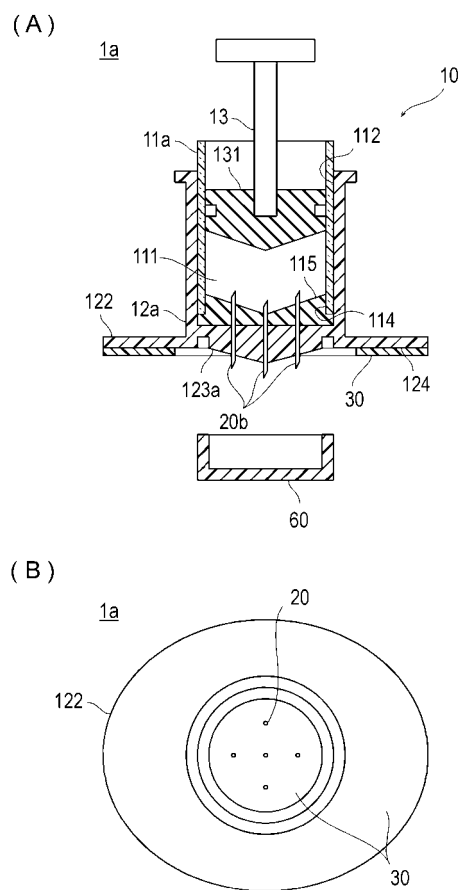
【 図 2 】



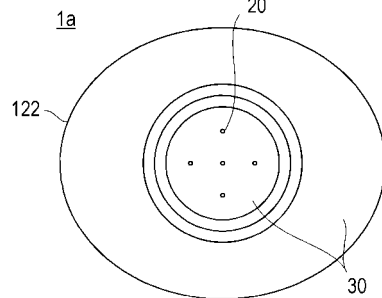
【 図 3 】



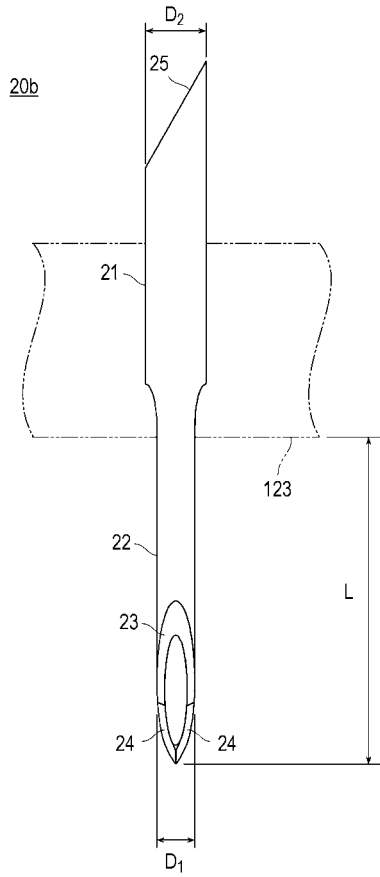
【 図 4 】



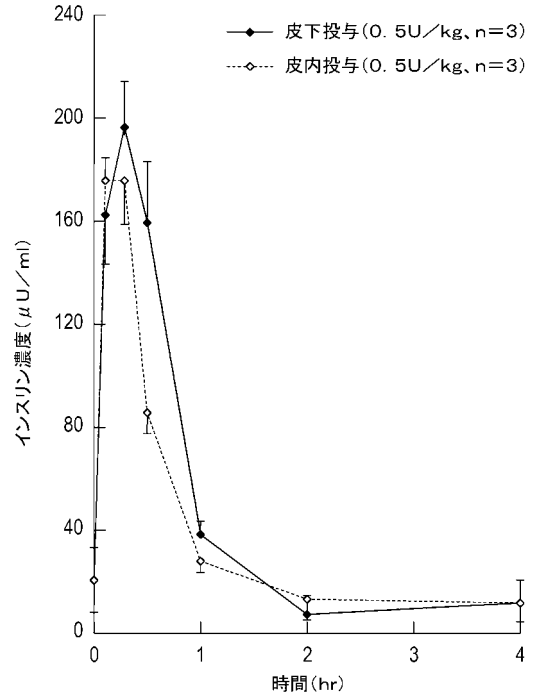
(B)



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

単位時間当たりの投与量 (ml/hr)	針1本で皮内投与		針3本で皮内投与	
	0.05	0.15	0.5	5
注入圧力 (mmHg)	45	50~60	190~240	>410
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚硬化なし</li> <li>・1時間で50μl 投与可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚硬化なし</li> <li>・1時間で150μl 投与可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・若干皮膚硬化あり</li> <li>・1時間で500μl 投与可能</li> <li>・濡れはなかった</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚膨らむ</li> <li>・2~3分で圧が測定限界を超え投与不可</li> <li>・推定投与量: 0.1~0.2ml</li> </ul>

---

フロントページの続き

(72)発明者 石井 竹夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内

(72)発明者 上田 美江子

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内

Fターム(参考) 4C066 AA10 BB01 CC01 DD07 DD12 DD13 EE14 FF05 FF06 GG12  
HH01 KK02 KK04 LL17