

(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
2015 年 12 月 17 日(17.12.2015)



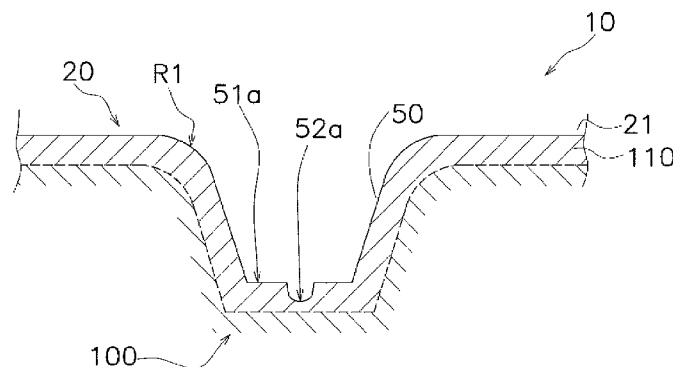
(10) 国際公開番号
WO 2015/190344 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/065842
- (22) 国際出願日: 2015 年 6 月 2 日(02.06.2015)
- (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 2014-119370 2014 年 6 月 10 日(10.06.2014) JP
- (71) 出願人: 日本写真印刷株式会社(NISSHA PRINTING CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町 3 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 永井 宏之(NAGAI, Hiroyuki); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町 3 番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 末富 喜子(SUETOMI, Yoshiko); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町 3 番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 吉塚 紗央里(YOSHIZUKA, Saori); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町 3 番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, 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))

(54) Title: MICRONEEDLE SHEET AND DERMAL ADMINISTRATION PLASTER

(54) 発明の名称: マイクロニードルシート及び経皮投与用貼付剤

[図4]



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a dermal administration plaster and a microneedle sheet, whereby a target substance can be efficiently introduced into the horny layer while preventing the degradation of the protection ability of the horny layer. The microneedle sheet (20) comprises a sheet-type substrate (21) and a plurality of microneedles (50) that are formed on the sheet-type substrate (21) and brought into contact with the horny layer (110) of the skin (100). In each of these microneedles (50), a skin extending part (51) projecting from the sheet-type substrate (21) is formed in such a manner that the front end surface (51a) of said skin extending part (51) does not stick the surface of the horny layer (110) of the skin (100) but presses the surface of the horny layer (110) to thereby extend the surface of the horny layer (110). On the front end surface (51a) of the skin extending part (51), a spinous protrusion (52), which is configured so that the protrusion sticks the surface of the horny layer (110) and the top section (52a) thereof stays within the horny layer (110), is formed.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2015/190344 A1



角層に効率良く目的物質を導入することができ、かつ、角層の防護能力の低下を抑制することができる、経皮投与用貼付剤及びマイクロニードルシートの提供を目的とする。マイクロニードルシート（２０）は、シート状基材（２１）と当該シート状基材（２１）に形成され皮膚（１００）の角層（１１０）に当接される複数のマイクロニードル（５０）とを有している。複数のマイクロニードル（５０）の各々には、皮膚（１００）の角層（１１０）の表面に刺さらずに角層（１１０）の表面を押圧して角層（１１０）を伸張するための先端面（５１ａ）をもつようにシート状基材（２１）から隆起した皮膚伸張部（５１）が形成されている。角層（１１０）の表面に刺さり、かつ、頂部（５２ａ）が角層（１１０）内部に留まる形状をもつ棘状突起部（５２）が皮膚伸張部（５１）の先端面（５１ａ）に形成されている。

明 細 書

発明の名称： マイクロニードルシート及び経皮投与用貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、複数のマイクロニードルを用いて皮膚の角層に目的物質を導入するためのマイクロニードルシート及び経皮投与用貼付剤に関する。

背景技術

[0002] 従来から、皮膚や粘膜などの生物の体表面より非侵襲的に薬物などを投与するための手段の一つとして、経皮投与用貼付剤による経皮的な投与が行なわれている。そして、経皮投与用貼付剤から薬物などを体内に効率的に吸収させるために、いわゆるマイクロニードルと称されるアスペクト比の高い微小針に薬物を吸着させ、その微小針をシートにアレイ状に配置したマイクロニードルシートあるいはマイクロニードルパッチと呼ばれる製剤が開発されている。例えば、特許文献1（特許第5472771号公報）には、マイクロニードルに薬物を保持させ、マイクロニードルによって角層を穿孔することにより、角層よりも深部にある皮膚内部にまで薬剤を導入する技術が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特許第5472771号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、角層に又は角層を通過させて皮膚の深部に薬剤などの目的物質を導入したいときに、マイクロニードルによって角層に穿孔すると、角層から角層の下にある顆粒層などに直接通じる貫通孔ができてしまう。このように、角層に貫通孔ができると、体外に存在する細菌やウィルスなどから真皮や皮下組織を防護する能力が低下する可能性がある。

[0005] 本発明の課題は、角層に効率良く目的物質を導入することができ且つ角層

の防護能力の低下を抑制することができる経皮投与用貼付剤及びマイクロニードルシートを提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 以下に、課題を解決するための手段として複数の態様を説明する。これら態様は、必要に応じて任意に組み合わせることができる。

本発明の一見地に係るマイクロニードルシートは、皮膚の角層に導入する目的物質を含み、シート状基材と当該シート状基材に形成され皮膚の角層に当接される複数のマイクロニードルとを有するマイクロニードルシートであって、複数のマイクロニードルの各々は、皮膚の角層の表面に刺さらずに角層の表面を押圧して角層を伸張するためシート状基材から隆起した皮膚伸張部を有し、皮膚伸張部は、面積が $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2$ 以上であり且つシート状基材の表面からの高さが $30 \mu\text{m}$ 以上 $300 \mu\text{m}$ 以下の先端面を持ち、互いに隣接する皮膚伸張部とシート状基材との境界間の間隔が互いに隣接する皮膚伸張部の高さの2乗を100で割った値よりも離れるように配置されている。

[0007] このように構成されたマイクロニードルシートによれば、皮膚伸張部の先端面が角質の表面に刺さらずに角質の表面を押圧して角層を伸張するので、皮膚伸張部の先端面が角層を突き破ることが防止され、角層の防護機能の低下を抑制できる。その一方で、シート状基材にも皮膚の角層が密着するので、皮膚伸張部によって伸張された角層内部にシート状基材や皮膚伸張部から効率よく目的物質を導入することができる。

[0008] 本発明の他の見地に係るマイクロニードルシートは、皮膚の角層に導入する目的物質を含み、シート状基材と当該シート状基材に形成され皮膚の角層に当接される複数のマイクロニードルとを有するマイクロニードルシートであって、複数のマイクロニードルの各々は、皮膚の角層の表面に刺さらずに角層の表面を押圧して角層を伸張するための先端面を持つようにシート状基材から隆起した皮膚伸張部と、皮膚伸張部の先端面に形成され、角層の表面に刺さり且つ頂部が角層内部に留まる形状を持つ棘状突起部とを有する。

- [0009] このように構成されたマイクロニードルシートによれば、皮膚伸張部の先端面が角質の表面に刺さらずに角質の表面を押圧して角層を伸張するので、棘状突起部の皮膚伸張部への付け根は角層の表面に留まる。それにより頂部が角層内部に留まるように棘状突起部を角層に刺すことができ、マイクロニードルによって角層が突き破られることが防止される。そのため、角層の防護機能の低下を抑制できる一方で、皮膚伸張部によって伸張された角層内部にシート状基材や皮膚伸張部から効率よく目的物質を導入することができる。さらに、角層の表面に刺さった棘状突起部から角層内部に効率よく目的物質を導入することができる。
- [0010] 棘状突起部は、平面視における面積が $5 \times 10^{-4} \text{mm}^2$ 未満であり、高さが $1 \mu\text{m}$ 以上 $20 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。このような形状を持つ棘状突起部は、粘着剤でマイクロニードルシートを皮膚の表面に貼り付けたときに、角層内部に頂部が留まるように角層に侵入し易い。
- [0011] また、複数のマイクロニードルは、マイクロニードルシートの単位面積当たりに棘状突起部の占める面積が0.2%以下になる密度で配置されていることが好ましい。このように複数のマイクロニードルが配置されることにより、皮膚に貼り付ける際に、各マイクロニードルの棘状突起部に十分な圧力を掛けられるので棘状突起部を角層内に侵入させる確実性を向上させることができる。
- [0012] また、複数のマイクロニードルは、マイクロニードルシートの単位面積当たりに先端面の占める面積が0.3%以上になる密度で配置されていることが好ましい。このように複数のマイクロニードルが配置されることにより、皮膚に貼り付ける際に、各マイクロニードルの先端面に掛かる圧力が過大になりすぎないことから、角層内への侵入抑制機能を皮膚伸張部の先端面が十分に発揮する。
- [0013] また、皮膚伸張部は、棘状突起部の根元から先端面の端部までの長さが $8 \mu\text{m}$ 以上 $20 \mu\text{m}$ 以下であるように構成されることが好ましい。このように構成された皮膚伸張部では、棘状突起部の根元から先端面の端部までの部分

が十分な引っ掛かりとなって皮膚伸張部の先端面が角層内に侵入し難くなる。

[0014] また、本発明の一見地に係る経皮投与用貼付剤は、上述のマイクロニードルシートと、マイクロニードルシートを皮膚に押圧した状態を維持させる押圧部とを備える。このように押圧部を備える経皮投与用貼付剤では、皮膚伸張部の先端面が角質の表面に刺さらずに角質の表面を押圧して角層を安定して伸張する状態を実現でき、皮膚伸張部によって伸張された角層内部にシート状基材や皮膚伸張部から効率よく目的物質を導入する状態を安定して比較的長期間維持させ易くなる。

発明の効果

[0015] 本発明の経皮投与用貼付剤又はマイクロニードルシートを用いることで、皮膚伸張部の先端面が皮膚の角層を押して角層を伸張させることができ、マイクロニードルから角層に効率良く目的物質を導入することができる。角層を伸張させる際に、皮膚伸張部の先端面が皮膚の角層を破り難いので、角層の防護能力の低下を抑制することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]第1実施形態に係る経皮投与用貼付剤の構造概要を示す模式的な断面図。

[図2]図1に記載のマイクロニードルを説明するための模式的な拡大側面図。

[図3]図2のマイクロニードルの模式的な部分拡大側面図。

[図4]第1実施形態に係るマイクロニードルと皮膚との関係を説明するための模式的な断面図。

[図5]マイクロニードルの配置を説明するためマイクロニードルシートを部分的に破断して示す拡大斜視図。

[図6] (a) 棘状突起部のみをシート状基材に設けた場合の皮膚と棘状突起部との関係を説明するための模式的な断面図、(b) 皮膚伸張部が大きすぎる場合の皮膚と棘状突起部との関係を説明するための模式的な断面図、(c) 図6(b)に示す部分のマイクロニードルと皮膚との関係を説明するための

模式的な部分拡大斜視図。

[図7] (a) 互いに隣接するマイクロニードルの間隔が狭すぎる場合の皮膚と棘状突起部との関係を説明するための模式的な断面図、(b) 隣接するマイクロニードルの間隔が適切な場合の皮膚と棘状突起部との関係を説明するための模式的な断面図。

[図8] マイクロニードルの間隔と高さとの関係を説明するための図。

[図9] マイクロニードルの間隔と高さとの関係を説明するためのグラフ。

[図10] 第1実施形態の変形例に係るマイクロニードルシートを説明するための模式的な部分拡大断面図。

[図11] 第2実施形態に係るマイクロニードルシートを説明するための模式的な拡大側面図。

[図12] 図11のマイクロニードルシートの模式的な拡大斜視図。

[図13] 第2実施形態に係るマイクロニードルと皮膚との関係を説明するための模式的な断面図。

発明を実施するための形態

[0017] <第1実施形態>

(1) 経皮投与用貼付剤の構造の概要

本発明の第1実施形態に係る経皮投与用貼付剤の構造の概要について図1を用いて説明する。図1には、経皮投与用貼付剤の断面構造が模式的に示されている。図1に示されている経皮投与用貼付剤10は、マイクロニードルシート20と透湿性シート30とを備えている。図1の経皮投与用貼付剤10では、透湿性シート30の全面に粘着剤が塗布されて粘着剤層32が形成されている。透湿性シート30は、マイクロニードルシート20を皮膚に貼り付けた状態に維持するための支持部材の役割を果たす。支持部材としての機能を十分に発揮できるように、透湿性シート30は、マイクロニードルシート20よりも一回り大きく形成されている。このような透湿性シート30の略中央にマイクロニードルシート20が貼り付けられると、マイクロニードルシート20の全周に渡ってマイクロニードルシート20の端部から透湿

性シート30が外に出た状態になる。この透湿性シート30の外に食み出した領域Ar1に塗られている粘着剤が皮膚に貼り付くことによって、マイクロニードルシート20を皮膚に当接させた状態で経皮投与用貼付剤10が皮膚に貼り付けられる。

[0018] (1-1) マイクロニードルシート

マイクロニードルシート20は、シート状基材21と複数のマイクロニードル50とを有している。図1に示されているマイクロニードルシート20では、シート状基材21の裏面が粘着剤層32に貼り付けられ、シート状基材21の表面に複数のマイクロニードル50が形成されている。

シート状基材21は、貼り付けられる皮膚の部位に適する様々な平面形状に成形される。シート状基材21の厚みは、比較的薄く、例えば数百 μm である。シート状基材21は、単一の材質で構成された単層構造であっても、異なる材質で形成された多層構造であってもよい。

[0019] シート状基材21の表面層の材質は、マイクロニードル50の材質と同じものであることが好ましいが、複数のマイクロニードル50をシート状基材21の表面に立てた状態で支持できるものであればよい。具体的には、シート状基材21の表面層は、生体に無害な高分子物質で形成される。生体に無害な高分子物質の中には、例えば、生体に無害な樹脂、生体に無害な多糖類及び生体に無害なタンパク質並びにそれらに由来する生体に無害な化合物が含まれる。ここで生体に無害とは、適正な使用方法により皮膚から導入される量が適切に調整されるときに、医療、美容又は獣医学目的に適用可能であることをいう。

[0020] マイクロニードル50はシート状基材21の表面層の材質と同じ材質で形成されることが好ましいが、角層に目的物質を導入するのに適した材質がマイクロニードル50の材質として選択される。マイクロニードル50の材質も、生体に無害な高分子物質で形成される。マイクロニードル50の材質としての高分子物質にも、例えば、生体に無害な樹脂、生体に無害な多糖類及び生体に無害なタンパク質並びにそれらに由来する生体に無害な化合物が含

まれる。

[0021] マイクロニードル50の材質としての生体に無害な高分子物質は、生体内溶解性及び生体内分解性のうちの少なくとも一方の性質を有することが好ましい。ここで、生体内溶解性とは生体内で溶解する性質であり、生体内分解性とは生体内で分解する性質である。両性質のうちの少なくとも一方を有する高分子物質でマイクロニードル50が形成されることにより、皮膚の角層内に侵入したマイクロニードル50は、生体内で溶解及び分解のうちの少なくとも一方の作用を受けて時間の経過とともに徐々に変化するため、固体のまま角層内に長期間残留することはない。

[0022] また、マイクロニードル50を形成する生体内溶解性及び／又は生体内分解性の高分子物質は水溶性であることが好ましい。皮膚の角層に侵入したマイクロニードル50が水溶性高分子物質であれば角層内にある水分でマイクロニードル50が溶解するので、マイクロニードル50を用いて目的物質を角層内にスムーズに導入しやすくなる。

水溶性で且つ生体内溶解性及び生体内分解性のうちの少なくとも一方の性質を有する生体に無害な多糖類及びそれに由来する生体に無害な化合物としては、例えば、マルトース、デキストラン、水溶性キトサン、プルラン、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及びグリコーゲンが挙げられる。水溶性で且つ生体内溶解性及び生体内分解性のうちの少なくとも一方の性質を有する生体に無害なタンパク質及びそれに由来する生体に無害な化合物としては、例えば、血清アルブミン及び血清 α 酸性糖タンパク質が挙げられる。水溶性で且つ生体内溶解性及び生体内分解性のうちの少なくとも一方の性質を有する生体に無害な樹脂及びそれに由来する生体に無害な化合物としては、例えば、水溶性の生体に無害な生分解性ポリマー及びそれに由来する化合物が挙げられる。水溶性の生体に無害な生分解性ポリマー及びそれに由来する化合物としては、例えば、カルボキシビニルポリマー及び、水溶性で生体適合可能なポリマーであるポリエチレングリコール（PEG）と乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）、ポリカプロラクトン（PCL）又はポ

リ乳酸（PLA）とをブロック共重合させた水溶性と生分解性とを有するブロックポリマーが挙げられる。

また、非水溶性で且つ生体内溶解性及び生体内分解性のうちの少なくとも一方の性質を有する生体に無害な樹脂及びそれに由来する生体に無害な化合物としては、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸及びポリジオキサノンが挙げられる。

上述のマイクロニードル50に用いられる材料は、そのままシート状基材21の材料としても用いることができる。

[0023] マイクロニードル50の材質を上述のものとしたときに、角層内に導入する目的物質は、上述の材質と同じものであってもよいが、上述の材質とは異なるものとすることもできる。角層内に導入する目的物質としては、例えば、傷病の治療や診断や予防、美容及び獣医学目的のために用いられる生物活性物質が挙げられる。このような生物活性物質には、例えば、薬物、栄養素及び化粧品が含まれる。マイクロニードル50が後述するような形状を有するため、目的物質としては、特に、角層の美容又は角層の傷病に作用する生物活性物質が好ましく、例えば角層の美容に効果があるヒアルロン酸ナトリウムが挙げられる。

第1実施形態に係るマイクロニードルシート20は例えば全体がヒアルロン酸ナトリウムからなり、マイクロニードル50も例えば全体がヒアルロン酸ナトリウムからなり、第1実施形態に係る経皮投与用貼付剤10は例えば化粧品として顔に貼って顔の皮膚の角層にヒアルロン酸ナトリウムを導入するものである。

なお、マイクロニードル50の形状については後ほど詳細に説明する。

[0024] (1-2) 透湿性シート

透湿性シート30の基材は、例えば、水蒸気を透過する孔径0.1 μm から100 μm 、好ましくは10 μm から30 μm までの多数（複数）の蒸気透過孔（図示せず）を有するポリウレタンフィルム31で形成される。透湿性シート30の厚みは、例えば数十 μm 程度である。また、透湿性シート3

0は、皮膚に貼付するための粘着剤層32を有する。透湿性シート30は、ポリウレタンフィルム31及び粘着剤層32の蒸気透過孔から水蒸気を透過させて、透湿性シート30の貼り付けられている箇所の皮膚が蒸れない構成になっている。そのために、例えば、粘着剤層32によって蒸気透過孔を全て塞ぐことがないように塗布面積が少なくなるように疎らに塗布されている。

[0025] (2) 各マイクロニードルの形状

図2は、一つのマイクロニードルとその周辺を部分的に拡大した部分拡大側面図である。図3は、一つのマイクロニードルとその周辺の部分を拡大した部分拡大斜視図である。図2及び図3に示されているように、マイクロニードル50は、皮膚伸張部51と棘状突起部52とを有している。皮膚伸張部51は、シート状基材21から隆起している部分であり、シート状基材21と一体に成形されている。皮膚伸張部51及びシート状基材21は、例えば全体がヒアルロン酸ナトリウムで形成されている。

皮膚伸張部51は、円錐台であり、先端面51aの直径D1が $40\mu\text{m}\sim 250\mu\text{m}$ の範囲内で設定され、後部断面51bの直径D2が $120\mu\text{m}\sim 700\mu\text{m}$ の範囲内で設定され、後部断面51bから先端面51aまでの高さH1が $30\mu\text{m}\sim 300\mu\text{m}$ の範囲内で設定される。先端面51aの直径D1は、皮膚が変形し易いように、 $60\mu\text{m}\sim 80\mu\text{m}$ の範囲内で設定されるのが好ましい。このことを先端面51aの面積で表現すると、先端面51aに掛かる圧力を低くして角層に先端面51aが侵入し難くするためには、棘状突起部52の形成領域も含めて先端面51aの面積が $1\times 10^{-3}\text{mm}^2$ 以上であることが好ましいということになる。

棘状突起部52は、皮膚伸張部51の先端面51aに形成される。棘状突起部52は、先端が細くなった錐状をしており、根元部52bの直径D3が $1\mu\text{m}\sim 24\mu\text{m}$ の範囲内で設定され、根元部52bから頂部52aまでの高さH2が $1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ の範囲内で設定される。頂部52aを角層内部に容易に留められるようにするために、根元部52bの直径D3が $5\mu\text{m}\sim$

18 μm の範囲内で設定され、根元部 52b から頂部 52a までの高さ H2 が 5 μm ~ 18 μm の範囲内で設定されることが好ましい。

棘状突起部 52 の根元部 52b の水平断面（シート状基材 21 の表面に平行な断面）の形状は、少なくとも根元部 52b から皮膚伸張部 51 の先端面 51a の端部 51aa までの長さ L1 が 8 μm ~ 20 μm の範囲内に納まるような大きさに設定される。なお、一つの先端面 51a に形成される棘状突起部 52 の個数は、複数であってもよいが、角層に確実に侵入させるためには 1 個が好ましい。棘状突起部 52 の根元部 52b の面積つまり棘状突起部 52 の平面視における面積で表すと、棘状突起部 52 に掛かる圧力を高くして角層に頂部 52a が侵入し易くするためには、平面視における面積が $5 \times 10^{-4} \text{mm}^2$ 未満であることが好ましい。

[0026] 上述のような大きさに設定された皮膚伸張部 51 は、粘着剤層 32 によって経皮投与用貼付剤 10 が通常の人間の皮膚に貼り付けられた場合に、皮膚伸張部 51 の先端面 51a が皮膚の角層内に侵入しない構成である。言い換えれば、上述のような大きさに設定された皮膚伸張部 51 の形状であれば、経皮投与用貼付剤 10 が皮膚に貼り付けられた際に、皮膚伸張部 51 の周囲の皮膚が伸びて皮膚表面がシート状基材 21 の表面に達するというのである。

上述のような大きさに設定された棘状突起部 52 は、粘着剤層 32 によって経皮投与用貼付剤 10 が通常の人間の皮膚に貼り付けられた場合に、棘状突起部 52 の全体が皮膚の角層内に侵入しても棘状突起部 52 の頂部 52a が角層を突き抜けない構成である。言い換えれば、上述のような大きさに設定された棘状突起部 52 の形状であれば、皮膚表面がシート状基材 21 の表面に達する状態では、棘状突起部 52 の少なくとも頂部 52a が角層内に留まっているということである。

図 4 には、経皮投与用貼付剤 10 が人間の皮膚 100 に貼り付けられたときの一つのマイクロニードル 50 と皮膚 100 との関係が模式的に示されている。図 4 に示されている断面から分かるように、角層 110 には皮膚伸張

部 5 1 が侵入しておらず、棘状突起部 5 2 だけが角層 1 1 0 の内部に侵入している。そして、棘状突起部 5 2 の頂部 5 2 a は角層 1 1 0 の内部に在る。

[0027] (3) マイクロニードルの配置

複数のマイクロニードル 5 0 は、例えば、図 5 に示されているように格子状に配列される。複数のマイクロニードル 5 0 の配列は、格子状に限られるものではないが、全体に均一に配置されることが好ましい。マイクロニードル 5 0 の配置に偏りが在ると、比較的高い圧力が掛かる部分と比較的低い圧力が掛かる部分ができってしまうからである。比較的高い圧力の部分と比較的低い圧力の部分の圧力差が大きくなり過ぎると、棘状突起部 5 2 が角層に刺さらない領域が生じたり、逆に皮膚伸張部 5 1 が角層に刺さってしまう領域が生じたりするからである。

経皮投与用貼付剤 1 0 を貼り付けるときには、先ず棘状突起部 5 2 が皮膚 1 0 0 の角層 1 1 0 に当たるので、複数の棘状突起部 5 2 が角層 1 1 0 に侵入しやすくするためには、各棘状突起部 5 2 に高い圧力が印加されることが好ましい。具体的には、単位面積当たりに配置される根元部 5 2 b の面積の総計が、0.2%以下（図 5 においては $0.002 \times UL^2$ 以下）になるように配置されることが好ましい。例えば、根元部 5 2 b が円形でかつほぼ平坦で直径 D_3 が $24 \mu m$ とすると、 $1 cm^2$ 当たり 400 本以下配置すればよい。この場合の根元部 5 2 b のおよその総面積を計算すると、 $3.14 \times 12 \mu m \times 12 \mu m \times 400 \div 0.18 mm^2$ になり、 $0.18 mm^2 / 100 mm^2 \times 100 = 0.18\%$ となって 0.2% 以下という条件を満足する。根元部 5 2 b が矩形であれば、例えば、根元部 5 2 b の一辺が $20 \mu m$ の棘状突起部 5 2 を $1 cm^2$ 当たり 500 本以下配置すればよい。

[0028] また、複数の皮膚伸張部 5 1 を角層に侵入させないようにするためには、経皮投与用貼付剤 1 0 を貼り付けるときには、先ず棘状突起部 5 2 が皮膚 1 0 0 の角層 1 1 0 に当たった後に皮膚伸張部 5 1 の先端面 5 1 a が当たるので、できるだけ多くの皮膚伸張部 5 1 に、皮膚が変形する際の圧力を分散することが好ましい。具体的には、単位面積当たりの先端面 5 1 a の面積の総

計が、単位面積の0.3%以上（例えば図5においては $0.003 \times UL^2$ 以上）になるように配置されることが好ましい。例えば、先端面51aが円形でかつほぼ平坦で直径D1が $40 \mu m$ とすると、 $1 cm^2$ 当たり250本以上配置すればよい。この場合の先端面51aのおよその総面積を計算すると、 $3.14 \times 20 \mu m \times 20 \mu m \times 250 \div 0.31 mm^2$ になり、 $0.31 mm^2 / 100 mm^2 \times 100 = 0.31\%$ となって、単位面積の0.3%以上という条件を満足する。

また、既に説明したように、皮膚が変形する際の圧力を小さくするために、先端面51aの直径D1が $40 \mu m \sim 250 \mu m$ の範囲内で設定される。さらに、皮膚を十分に伸張させるために、後部断面51bから先端面51aまでの高さH1が $30 \mu m \sim 300 \mu m$ の範囲内で設定される。

[0029] 例えば、図5の一点鎖線の円とマイクロニードル50の後部断面51bとで囲まれた領域Ar2は、皮膚100に経皮投与用貼付剤10を貼り付けるときに、皮膚100に接触しない領域である。経皮投与用貼付剤10に高い圧力が掛かる場合でも角層110が皮膚伸張部51によって損壊するのを防止するために、このような非接触の領域Ar2は、0.5 MPaの圧力がマイクロニードルシート20に印加されているときに総面積が単位面積の0.3%以下（例えば図5においては $0.003 \times UL^2$ 以下）であることが好ましい。そのためには、互いに隣接する前記皮膚伸張部と前記シート状基材との境界間の間隔が互いに隣接する前記皮膚伸張部の高さの2乗を100で割った値よりも離れるように配置されていることが好ましい。この点については後ほど図7乃至図9を用いて詳しく説明する。また、皮膚伸張部51の側面51cの傾きを緩やかにすることが好ましく、後部断面51bの直径D2が先端面51aの直径D1の差が $100 \mu m$ 以上であることが好ましい。

さらに、約0.13 MPaの圧力を印加したときに、図4に示されているように、皮膚100の表面がほぼマイクロニードル50及びシート状基材21の表面に密着する形状にマイクロニードル50が形成されている。このとき皮膚100との密着を良くするために、後部断面51bの裾の部分の曲率

半径 R_1 が 0.1 mm 以下 0.01 mm 以上であることが好ましく、 0.05 mm 以下であることがさらに好ましい。

このように皮膚100がシート状基材21に密着する部分が多くなるので、シート状基材21から皮膚100への経皮投与も考慮してマイクロニードル50とシート状基材21が同じ材質で構成されることが好ましい。

[0030] (4) マイクロニードルシートの製造方法

マイクロニードルシート20は、複数のマイクロニードル50の形状が彫られた型であるスタンパー（図示せず）にヒアルロン酸ナトリウムの水溶液を流し込んだ後に乾燥されることにより製造される。ヒアルロン酸ナトリウムが投与の目的物質であれば、ヒアルロン酸ナトリウムの水溶液を主な成分としてマイクロニードルシート20が形成されてもよい。また目的物質が例えばヒアルロン酸ナトリウムと他の生物活性物質の場合には、他の生物活性物質の添加されたヒアルロン酸ナトリウムの水溶液がスタンパーに流し込まれて乾燥されるようにして、マイクロニードルシート20が製造されてもよい。さらには、目的物質の安定化剤など目的物質以外の他も物質が添加されてもよい。また、ヒアルロン酸ナトリウムの他の生物活性物質の添加方法として、上記以外の方法を用いてもよく、例えば乾燥後に塗布することで添加することもできる。

上述の製造方法により、例えばヒアルロン酸ナトリウムからなるマイクロニードル50が 1 cm 当たり250本形成されているマイクロニードルシート20が製造できる。このマイクロニードルシート20は、先端面51aの直径 D_1 が $68\text{ }\mu\text{m}$ 、後部断面51bの直径 D_2 が $200\text{ }\mu\text{m}$ 、高さ H_1 が $100\text{ }\mu\text{m}$ の皮膚伸張部51と、根元部52bの直径 D_3 が $20\text{ }\mu\text{m}$ 、高さ H_2 が $15\text{ }\mu\text{m}$ 、長さ L_1 が $8\text{ }\mu\text{m}$ の棘状突起部52とを有している。

[0031] (5) 特徴

図6(a)は、シート状基材21の上に棘状突起部252を形成したものを皮膚100に当接させる直前の状態を示した模式的断面図である。図6(a)に示されているように、棘状突起部252を平らなシート状基材21の

上に直接形成した場合、非常に微細な棘状突起部 252 だけでは、皮膚 100 の凸凹やうねりや皮膚構造などに起因して皮膚 100 が伸びるため角層 110 に上手く刺さらない場面あるいは凹凸やうねりによって皮膚 100 の表面に接触しない場面が生じてしまう。

それに対して、図 4 に示した皮膚伸張部 51 があると、皮膚伸張部 51 によって皮膚 100 が伸びきった状態になって経皮投与用貼付剤 10 を貼付する前に比べて皮膚 100 の伸び率が減少するため、高さが $1\mu\text{m}$ から $20\mu\text{m}$ という微細な棘状突起部 52 でもその頂部 52a が角層 110 の内部にまで侵入する。

その結果、シート状基材 21 の表面並びに皮膚伸張部 51 の先端面 51a 及び側面 51c からヒアルロン酸ナトリウムが角層 110 に供給されるだけでなく、棘状突起部 52 から角層 110 にヒアルロン酸ナトリウムが供給され、棘状突起部 52 を有しない皮膚伸張部 51 だけの場合に比べて、角層 110 に供給されるヒアルロン酸ナトリウムの量を増やすことができる。

[0032] 一方、経皮投与用貼付剤 10 を使用するとき、例えば就寝中でも経皮投与用貼付剤 10 を粘着剤層 32（押圧部の例）によって皮膚に貼ったままの状態にする状況が頻繁に発生する。就寝中は、経皮投与用貼付剤 10 を使用している使用者が経皮投与用貼付剤 10 を無意識に寝具や周囲の器物などに当ててしまったりして経皮投与用貼付剤 10 に高い圧力が掛かることが予想される。もし、図 6（b）及び図 6（c）に示されているように、皮膚伸張部 261 を高くしすぎると皮膚伸張部 261 やシート状基材 21 の表面と皮膚 100 とが接触しない領域 Ar3 が大きくなり過ぎ、このようなマイクロニードル 260 の先端面 261a に高い圧力が掛かってしまう状況が生じて先端面 261a で角層 110 を破る場合が発生する可能性が高くなる。

上述の第 1 実施形態のマイクロニードル 50 は、図 7（b）に記載されているように、互いに隣接する皮膚伸張部 51-1，51-2 とシート状基材 21 との境界間の間隔 X2 が互いに隣接する皮膚伸張部の高さ H1 の 2 乗を 100 で割った値よりも離れるように配置され、つまり、 $X2 \geq (H1 \times H$

1) ÷ 100 だけ離れて配置されている。角層 110 がシート状基材 21 に接触しない非接触の領域 $A_r 2$ は、 500 gf/cm^2 の圧力がマイクロニードルシート 20 に印加されているときに総面積が単位面積の 0.3% 以下（例えば図 5 においては $0.003 \times \text{UL}^2$ 以下）になるように構成されている。また、皮膚伸張部 51 の側面 51c の傾きを緩やかにするため、後部断面 51b の直径 D_2 が先端面 51a の直径 D_1 の差が $132 \mu\text{m}$ ($\geq 100 \mu\text{m}$) に設定されている。もし、図 7 (a) のように皮膚伸張部 51-1, 51-2 とシート状基材 21 との境界間の間隔 X_1 ($\ll X_2$) が小さいと、角層 110 がシート状基材 21 に接触しない領域が多くなり、マイクロニードルシート 20 に高い圧力が掛かったときにマイクロニードル 50 が角層 110 を突き破って貫通する可能性が高くなる。

図 8 には、ヒアルロン酸ナトリウムで形成されたマイクロニードルシート 20 について、マイクロニードル 50 の形状とマイクロニードルシート 20 の皮膚 100 の角層 110 への密着との関係を示す例が記載されている。図 8 において、「皮膚との密着」の列に記載されている「○」は皮膚との密着が良好であることを示しており、「×」は皮膚との密着が不良であることを示しており、「△」は皮膚との密着があまり良くないことを示している。なお、図 8 に示されているニードル形状 NS4, NS5, NS6 については、角層 110 に皮膚伸張部 51 が刺さるものが見られた。角層 110 に皮膚伸張部 51 が刺さると角層 110 とシート状基材 21 との距離が近くなるのであるが、それでも角層 110 との密着が良好ではなかったので、ニードル形状 NS4, NS5, NS6 を密着の良くない例として記載している。

ところで、皮膚伸張部 51 の高さが「 $0 \mu\text{m}$ 」であれば角層 110 にシート状基材 21 が密着することから、図 9 のグラフに示されているように、密着が良好な範囲を示す直線 LL はグラフの原点を通ると考えられる。そして、皮膚伸張部 51 の高さの範囲が $30 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ のような狭い範囲においては、この線 LL を直線として近似しても問題ないと考えられる。そこで、原点を通り、密着が良好なものとあまり良くないものの間を通る直線を

引くと、図9のようなグラフが得られる。この直線LLから、（互いに隣接するマイクロニードル50の間の空間） $\geq$ （マイクロニードル50の高さの2乗） $\div$ 100という条件を満たすと、角層110に対して密着の良いマイクロニードルシート20が得られることが分かる。なお、ここでいう「互いに隣接するマイクロニードル50の間の空間」とは、図7（b）に示されている「互いに隣接する皮膚伸張部51-1，51-2とシート状基材21との境界間の間隔 $\times$ 2」のことである。

なお、マイクロニードル50の間の空間が広がれば1本のマイクロニードル50に掛かる圧力が大きくなるので、マイクロニードル50の高さを高くしてそれらの間の空間を広げるよりも、マイクロニードル50の高さを低くしてそれらの間の空間を狭めた方が好ましい。このような観点から図9を見ると、マイクロニードル50の高さの2乗は、40000以下であることが好ましいと考えられる。また、互いに隣接するマイクロニードル50の高さが異なって、高いものと低いものがある場合には、高いものに合わせる。

また、角層110とマイクロニードルシート20との密着具合や皮膚伸張部51による角層110の損傷や棘状突起部52の角層110への侵入は、実際に皮膚に貼り付いた部分のマイクロニードルシート20の光学観察装置による拡大像を用いた観察により評価した。

[0033] さらに、後部断面51bの裾の部分の曲率半径R1が $5\mu\text{m}$ （ $\geq 3\mu\text{m}$ ）に設定されているので、約0.13MPaの圧力を印加したときに、皮膚100の表面がほぼマイクロニードル50及びシート状基材21の表面に密着する形状にマイクロニードル50が形成され、皮膚100との密着が良くなる。

複数のマイクロニードル50が形成された直径10mmの円盤に10Nの力を加えたとき、言い換えると約0.13MPaの圧力を印加したときに、図5に示されているように、皮膚100の表面がほぼマイクロニードル50及びシート状基材21の表面に密着する形状にマイクロニードル50が形成されている。マイクロニードル50がこのような形状を有するために、0.

13 MPaよりも高い圧力がマイクロニードルシート20に印加されても、ほとんどの圧力がシート状基材21に掛かって先端面51aに応力が集中することがないので、先端面51aで角層110が破られることは防止される。

また、皮膚100がシート状基材21に密着する部分を多くする場合には、シート状基材21から皮膚100への経皮投与も考慮してマイクロニードル50とシート状基材21が同じ材質で構成されることが好ましい。例えば美容目的で皮膚100にできるだけ多くのヒアルロン酸ナトリウムを投与したいときにはシート状基材21がヒアルロン酸ナトリウムで形成されていると効果的である。

[0034] (6) 変形例

(6-1) 変形例1A

上記第1実施形態ではマイクロニードルシート20がヒアルロン酸ナトリウムで形成されている場合を例に挙げて説明したが、マイクロニードルシート20を例えば第1実施形態とは異なる熱可塑性プラスチックで形成することもできる。そのような場合のマイクロニードルシートは、複数のマイクロニードル50と同じ形状が彫られた型に射出成形して製造されてもよい。目的物質が熱可塑性プラスチックでない場合に、目的物質が熱によって変性しないものであれば熱可塑性プラスチックに混ぜて射出成形を行うことができ、射出成型後に塗布などの手段によって目的物質が成形後の熱可塑性プラスチックに添加されてもよい。目的物質が熱に弱いものや高価なものであれば、射出成型後に塗布することにより例えば目的物質を添加する際のコストを抑えることができる。

例えば、図10に示されている経皮投与用貼付剤10Aのマイクロニードルシート20Aのように、例えば熱可塑性プラスチックであるポリ乳酸でシート状基材21Aとマイクロニードル50Aを形成して、その上にヒアルロン酸ナトリウムの層53をコーティングしてもよい。このとき、マイクロニードル50Aの皮膚伸張部51及び棘状突起部52もポリ乳酸で形成される

。この場合には、ヒアルロン酸ナトリウムのマイクロニードル50のように水に溶けないため、皮膚100に貼り付けてもマイクロニードル50Aにその形状を維持させることができる。

[0035] (6-2) 変形例1B

上記第1実施形態では、目的物質がヒアルロン酸ナトリウムである場合に、マイクロニードルシート20がヒアルロン酸ナトリウムで形成される場合を例に挙げて説明したが、例えば目的物質が薬剤である場合には、ヒアルロン酸ナトリウムで形成されるマイクロニードルシート20に薬剤が添加されてもよく、あるいはマイクロニードルシート20に薬剤がコーティングされてもよい。

(6-3) 変形例1C

上記実施形態の説明では、マイクロニードルシート20を皮膚100に押圧した状態を維持させる押圧部として、マイクロニードルシート20を覆う透湿性シート30に形成されている粘着剤層32を例に挙げて説明したが、押圧部はこのような形態の粘着剤に限られるものではない。例えば、マイクロニードルシート20のシート状基材21の表面、すなわちマイクロニードル50が形成されている面に形成された粘着剤や接着剤を押圧部とすることもできる。また、押圧部は、マイクロニードルシート20を皮膚100に密着させた状態でマイクロニードルシート20を人体に巻きとめる包帯であってもよい。包帯の場合には、マイクロニードルシート20に接触する部分にクッション部材を設けて押圧力を高めるように構成してもよい。また、眼帯のように、あて布の両端に紐又はゴムなどの紐状部材がついており、紐状部材で身体にくくり付けたり、紐状部材を身体に引っ掛けたりするもののあて布の部分にマイクロニードルシート20と取り付けるようにしてもよい。

[0036] <第2実施形態>

(7) 経皮投与用貼付剤の構造の概要

図11乃至図13を用いて第2実施形態に係る経皮投与用貼付剤10Bについて説明する。図11は、一つのマイクロニードルとその周辺を部分的に

拡大した部分拡大側面図である。図 1 2 は、一つのマイクロニードルとその周辺の部分を拡大した部分拡大斜視図である。図 1 1 及び図 1 2 に示されているように、第 2 実施形態に係る経皮投与用貼付剤 1 0 B は、マイクロニードル 5 0 B が皮膚伸張部 5 1 を有している。しかし、上記第 1 実施形態に係る経皮投与用貼付剤 1 0 とは異なり、皮膚伸張部 5 1 の先端面 5 1 a には棘状突起部が形成されていない。第 2 実施形態に係る経皮投与用貼付剤 1 0 B は、複数のマイクロニードル 5 0 B の形状及び配置以外は第 1 実施形態の経皮投与用貼付剤 1 0 と同様に構成できるので、以下においては第 2 実施形態に係る経皮投与用貼付剤 1 0 B のマイクロニードル 5 0 B の形状及び配置について説明してその他の説明を省略する。

[0037] (8) 各マイクロニードルの形状

図 1 1 及び図 1 2 に示されているように、マイクロニードル 5 0 B は、シート状基材 2 1 から隆起している皮膚伸張部 5 1 を有しており、シート状基材 2 1 と一体に成形されている。皮膚伸張部 5 1 及びシート状基材 2 1 は、例えば全体がヒアルロン酸ナトリウムで形成されている。

皮膚伸張部 5 1 は、円錐台であり、先端面 5 1 a の直径 D_1 が $40\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ の範囲内で設定され、後部断面 5 1 b の直径 D_2 が $120\ \mu\text{m} \sim 700\ \mu\text{m}$ の範囲内で設定され、後部断面 5 1 b から先端面 5 1 a までの高さ H_1 が $30\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ の範囲内で設定される。先端面 5 1 a の直径 D_1 は、皮膚が変形し易いように、 $60\ \mu\text{m} \sim 80\ \mu\text{m}$ の範囲内で設定されるのが好ましい。このことを先端面 5 1 a の面積で表現すると、先端面 5 1 a に掛かる圧力を低くして角層に先端面 5 1 a が侵入し難くするためには、先端面 5 1 a の面積が $1 \times 10^{-3}\text{mm}^2$ 以上であることが好ましいということになる。

[0038] 上述のような大きさに設定された皮膚伸張部 5 1 は、経皮投与用貼付剤 1 0 B が通常の人間の皮膚に貼り付けられた場合に、皮膚伸張部 5 1 の先端面 5 1 a が皮膚の角層内に侵入しない構成である。言い換えれば、上述のような大きさに設定された皮膚伸張部 5 1 の形状であれば、経皮投与用貼付剤 1

0 Bが皮膚に貼り付けられた際に、皮膚伸張部51の周囲の皮膚が伸びて皮膚表面がシート状基材21の表面に達するということである。

図13には、経皮投与用貼付剤10Bが人間の皮膚100に貼り付けられたときの一つのマイクロニードル50Bと皮膚100との関係が模式的に示されている。図13に示されている断面から分かるように、角層110には皮膚伸張部51が侵入しないで、その周囲の角層110を伸張させているだけである。

[0039] (9) マイクロニードルの配置

複数のマイクロニードル50Bは、例えば、図5に示されているマイクロニードル50と同じように格子状に配列される。複数のマイクロニードル50Bの配列は、格子状に限られるものではないが、全体に均一に配置されることが好ましい。マイクロニードル50Bの配置に偏りが在ると、比較的高い圧力が掛かる部分と比較的低い圧力が掛かる部分ができってしまうからである。比較的高い圧力の部分と比較的低い圧力の部分の圧力差が大きくなり過ぎると、皮膚伸張部51が角層に刺さってしまう領域が生じたりするからである。

[0040] 複数の皮膚伸張部51を角層に侵入させないようにするためには、経皮投与用貼付剤10Bを貼り付けるときには、先ず皮膚100の角層110に皮膚伸張部51の先端面51aが当たるので、できるだけ多くの皮膚伸張部51に皮膚が変形する際の圧力を分散することが好ましい。具体的には、単位面積当たりの先端面51aの面積の総計が、単位面積の0.3%以上（例えば図5においては $0.003 \times UL^2$ 以上）になるように配置されることが好ましい。

[0041] 上述の第2実施形態のマイクロニードル50Bは、互いに隣接する皮膚伸張部51とシート状基材21との境界間の間隔が互いに隣接する皮膚伸張部の高さの2乗を100で割った値よりも離れるように配置され、上述の例では $200 \mu m$ 以上（ $H1 \times 2$ ）だけ離れて配置されている。そのような構成により、角層110がシート状基材21に接触しない非接触の領域Ar2は

、 500 gf/cm^2 の圧力がマイクロニードルシート20に印加されているときに総面積が単位面積の0.3%以下（例えば図5においては $0.003 \times \text{UL}^2$ 以下）になる。その結果、経皮投与用貼付剤10Bに高い圧力が掛かる場合でも角層110が皮膚伸張部51によって損壊するのを防止することができる。また、皮膚伸張部51の側面51cの傾きを緩やかにするため、後部断面51bの直径D2が先端面51aの直径D1の差が $132\text{ }\mu\text{m}$ （ $\geq 100\text{ }\mu\text{m}$ ）に設定されている。側面51cの傾きを緩やかにすることにより、マイクロニードルシート20Bに高い圧力が掛かったときにマイクロニードル50Bが角層110を突き破って貫通する可能性が低くなる。

さらに、後部断面51bの裾の部分の曲率半径R1が0.05mmに設定されているので、約0.13MPaの圧力を印加したときに、皮膚100の表面がほぼマイクロニードル50B及びシート状基材21の表面に密着する形状にマイクロニードル50Bが形成され、皮膚100との密着が良くなる。

[0042] 第2実施形態の複数のマイクロニードル50Bは、約0.13MPaの圧力を印加したときに、皮膚100の表面がほぼマイクロニードル50B及びシート状基材21の表面に密着する形状に形成されている。マイクロニードル50Bがこのような形状を有するために、0.13MPaよりも高い圧力がマイクロニードルシート20Bに印加されても、ほとんどの圧力がシート状基材21に掛かって先端面51aに応力が集中することがないので、先端面51aで角層110が破られることは防止される。

このように皮膚100がシート状基材21に密着する部分が多くなるので、シート状基材21から皮膚100への経皮投与も考慮してマイクロニードル50Bとシート状基材21が同じ材質で構成されることが好ましい。

[0043] (10) 特徴

上述の第2実施形態のマイクロニードル50Bは、複数のマイクロニードル50Bが形成された直径10mmの円盤に10Nの力を加えたとき、言い換えると約0.13MPaの圧力を印加したときに、皮膚100の表面がほ

ばマイクロニードル50B及びシート状基材21の表面に密着する形状にマイクロニードル50Bが形成されている。マイクロニードル50Bがこのような形状を有するために、0.13MPaよりも高い圧力がマイクロニードルシート20に印加されても、ほとんどの圧力がシート状基材21に掛かって先端面51aに応力が集中することがないので、先端面51aで角層110が破られることは防止される。

また、皮膚100がシート状基材21に密着する部分を多くする場合には、シート状基材21から皮膚100への経皮投与も考慮してマイクロニードル50Bとシート状基材21が同じ材質で構成されることが好ましい。例えば美容目的で皮膚100にできるだけ多くのヒアルロン酸ナトリウムを投与したいときにはシート状基材21がヒアルロン酸ナトリウムで形成されていると効果的である。

上述のように、シート状基材21の表面並びに皮膚伸張部51を形成したマイクロニードルシート20Bとシート状基材21のみからなるものを皮膚に貼り付けて比較すると、皮膚伸張部51の先端面51a及び側面51cからヒアルロン酸ナトリウムが角層110に供給されるので、シート状基材21のみからヒアルロン酸ナトリウムが角層110に供給されるシート状基材21のみからなるものよりもマイクロニードルシート20Bの方が角層110に供給されるヒアルロン酸ナトリウムの量が増える。

[0044] (11) 変形例

(11-1) 変形例2A

上記第2実施形態ではマイクロニードルシート20Bがヒアルロン酸ナトリウムで形成されている場合を例に挙げて説明したが、マイクロニードルシート20Bを例えば第1実施形態とは異なる熱可塑性プラスチックで形成することもできる。そのような場合のマイクロニードルシートは、複数のマイクロニードル50Bと同じ形状が彫られた型に射出成形して製造されてもよい。目的物質が熱可塑性プラスチックでない場合に、目的物質が熱によって変性しないものであれば熱可塑性プラスチックに混ぜて射出成形を行うこと

ができ、射出成型後に塗布などの手段によって目的物質が成形後の熱可塑性プラスチックに添加されてもよい。目的物質が熱に弱いものや高価なものであれば、射出成型後に塗布することにより例えば目的物質を添加する際のコストを抑えることができる。例えば、図7に示されている経皮投与用貼付剤10Aから棘状突起部52を取り除いた構成とすることができる。

[0045] (11-2) 変形例2B

上記第2実施形態では、目的物質が人の皮膚の美容に用いられるヒアルロン酸ナトリウムである場合に、マイクロニードルシート20Bがヒアルロン酸ナトリウムで形成される場合を例に挙げて説明したが、例えば目的物質が薬剤である場合には、ヒアルロン酸ナトリウムで形成されるマイクロニードルシート20Bに薬剤が添加されてもよく、あるいはマイクロニードルシート20Bに薬剤がコーティングされてもよい。

(11-3) 変形例2C

上記第1実施形態と同様に、マイクロニードルシート20Bを皮膚100に押圧した状態を維持させる押圧部として、マイクロニードルシート20Bを覆う透湿性シート30に粘着剤層32が形成されているものを用いることができるが、押圧部はこのような形態の粘着剤に限られるものではない。例えば、マイクロニードルシート20Bのシート状基材21の表面、すなわちマイクロニードル50Bが形成されている面に形成された粘着剤や接着剤を押圧部とすることもできる。また、押圧部は、マイクロニードルシート20Bを皮膚100に密着させた状態でマイクロニードルシート20Bを人体に巻きとめる包帯であってもよい。包帯の場合には、マイクロニードルシート20Bに接触する部分にクッション部材を設けて押圧力を高めるように構成してもよい。また、眼帯のように、あて布の両端に紐又はゴムなどの紐状部材がついており、紐状部材で身体にくくり付けたり、紐状部材を身体に引っ掛けたりするもののあて布の部分にマイクロニードルシート20Bと取り付けるようにしてもよい。

符号の説明

- [0046] 1 0, 1 0 A, 1 0 B 経皮投与用貼付剤
2 0, 2 0 A, 2 0 B マイクロニードルシート
2 1, 2 1 A シート状基材
3 0 透湿性シート
3 1 ポリウレタンフィルム
3 2 粘着剤層
5 0, 5 0 A, 5 0 B マイクロニードル
5 1 皮膚伸張部
5 2 棘状突起部

請求の範囲

- [請求項1] 皮膚の角層に導入する目的物質を含み、シート状基材と当該シート状基材に形成され皮膚の角層に当接される複数のマイクロニードルとを有するマイクロニードルシートであって、
- 複数の前記マイクロニードルの各々は、皮膚の角層の表面に刺さらずに角層の表面を押圧して角層を伸張するため前記シート状基材から隆起した皮膚伸張部を持ち、
- 前記皮膚伸張部は、面積が $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2$ 以上であり且つ前記シート状基材の表面からの高さが $30 \mu\text{m}$ 以上 $300 \mu\text{m}$ 以下の先端面を持ち、互いに隣接する前記皮膚伸張部と前記シート状基材との境界間の間隔が互いに隣接する前記皮膚伸張部の高さの2乗を100で割った値よりも離れるように配置されている、マイクロニードルシート。
- [請求項2] 皮膚の角層に導入する目的物質を含み、シート状基材と当該シート状基材に形成され皮膚の角層に当接される複数のマイクロニードルとを有するマイクロニードルシートであって、
- 複数の前記マイクロニードルの各々は、
- 皮膚の角層の表面に刺さらずに角層の表面を押圧して角層を伸張するための先端面を持つように前記シート状基材から隆起した皮膚伸張部と、
- 前記皮膚伸張部の前記先端面に形成され、角層の表面に刺さり且つ頂部が角層内部に留まる形状を持つ棘状突起部と
- を有するマイクロニードルシート。
- [請求項3] 前記棘状突起部は、平面視における面積が $5 \times 10^{-4} \text{mm}^2$ 未満であり、高さが $1 \mu\text{m}$ 以上 $20 \mu\text{m}$ 以下である、
- 請求項2に記載のマイクロニードルシート。
- [請求項4] 複数の前記マイクロニードルは、単位面積あたりに前記棘状突起部の占める面積が0.2%以下になる密度で配置されている、

請求項3に記載のマイクロニードルシート。

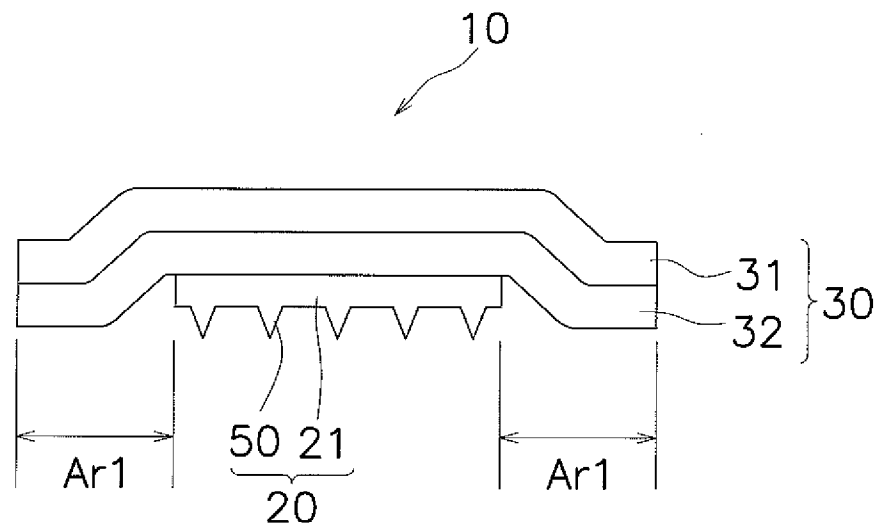
[請求項5] 前記皮膚伸張部は、前記先端面の面積が $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2$ 以上であり、前記シート状基材の表面から前記先端面までの高さが $30 \mu\text{m}$ 以上 $300 \mu\text{m}$ 以下であり、互いに隣接する前記皮膚伸張部と前記シート状基材との境界間の間隔が互いに隣接する前記皮膚伸張部の高さの2乗を100で割った値よりも離れるように配置されている、請求項2から4のいずれか一項に記載のマイクロニードルシート。

[請求項6] 前記皮膚伸張部は、前記棘状突起部の根元から前記先端面の端部までの長さが $8 \mu\text{m}$ 以上 $20 \mu\text{m}$ 以下である、請求項5に記載のマイクロニードルシート。

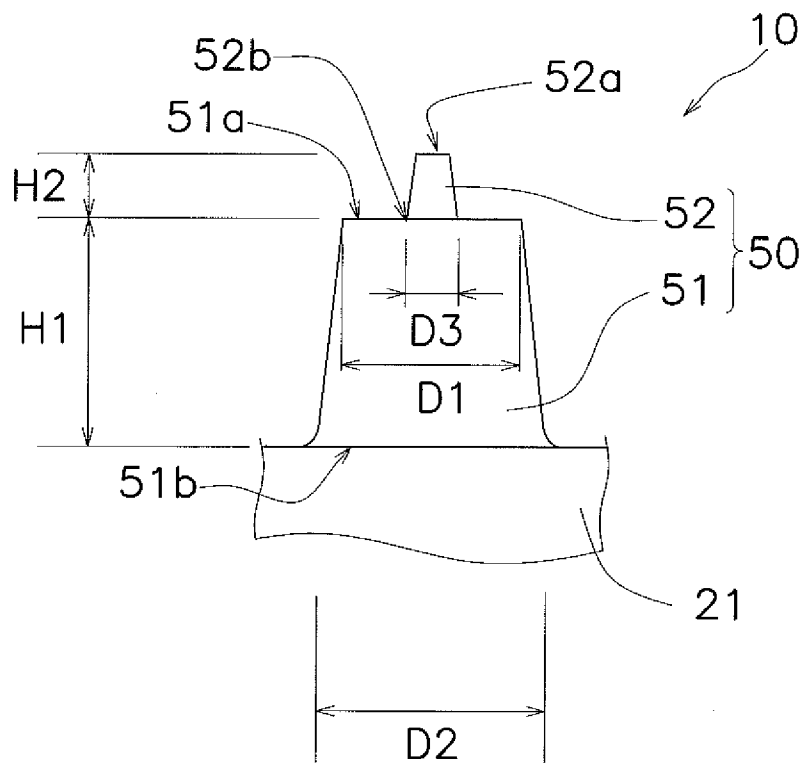
[請求項7] 複数の前記マイクロニードルは、単位面積あたりに前記先端面の占める面積が0.3%以上になる密度で配置されている、請求項1から6のいずれか一項に記載のマイクロニードルシート。

[請求項8] 請求項1乃至請求項7のうちのいずれか一項に記載のマイクロニードルシートと、
前記マイクロニードルシートを皮膚に押圧した状態を維持させる押圧部と
を備える、経皮投与用貼付剤。

[図1]



[図2]



10

20

R1

51a

52a

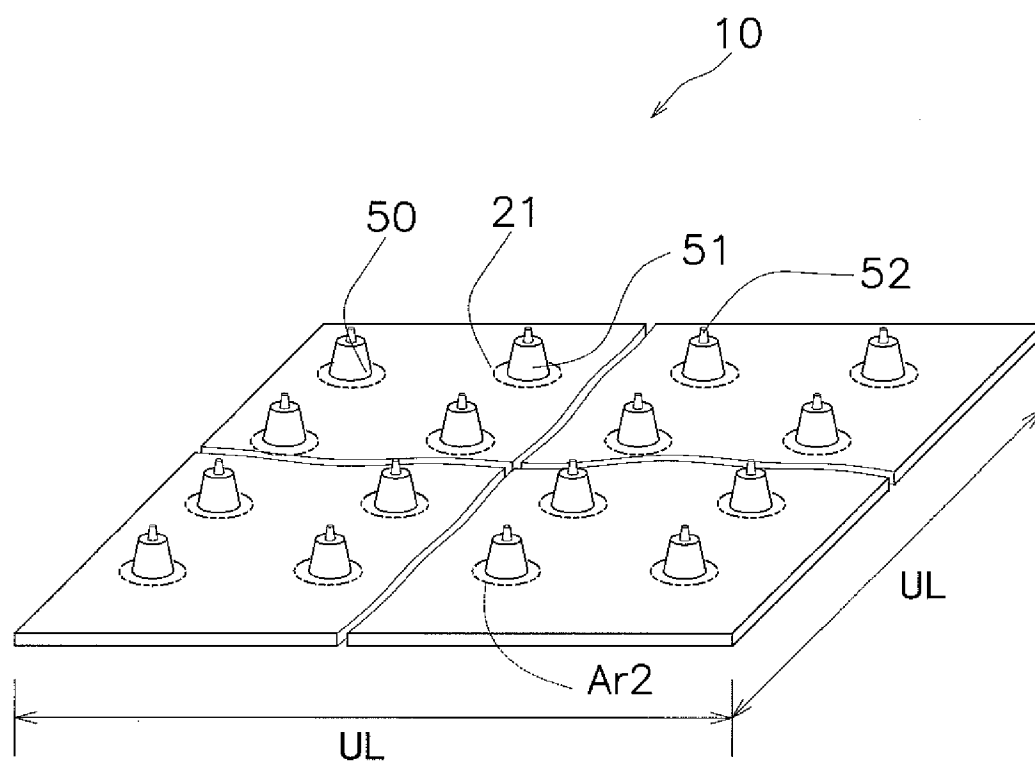
50

21

110

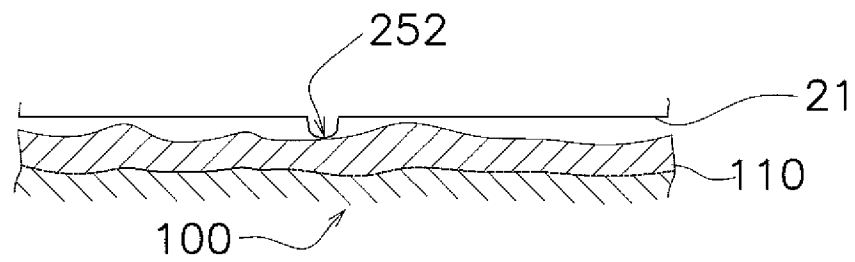
100

[図5]

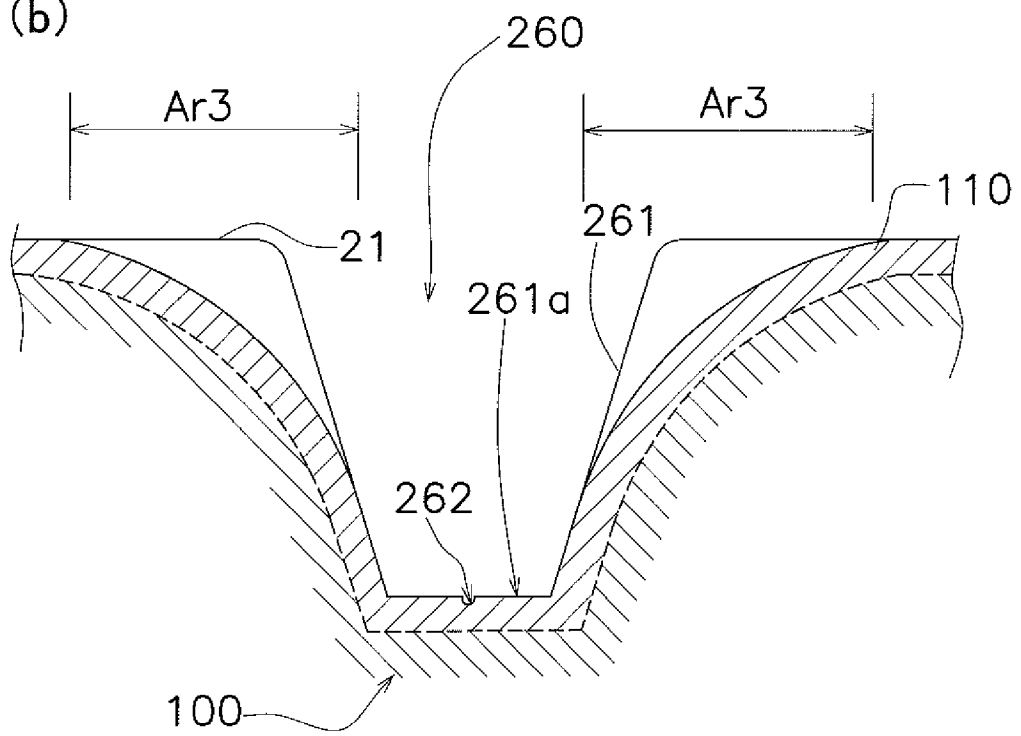


[図6]

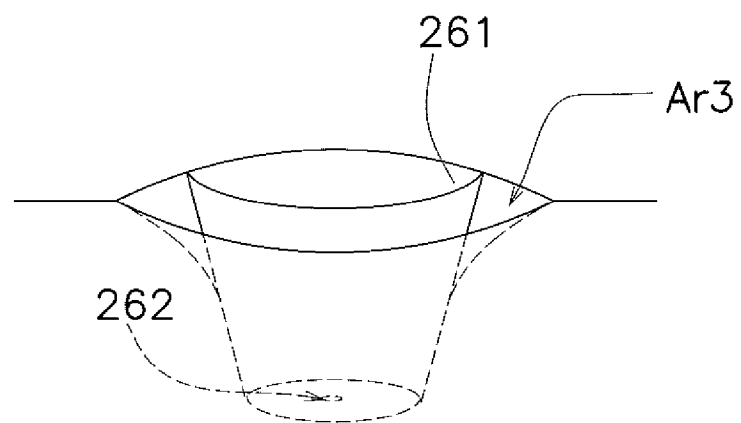
(a)



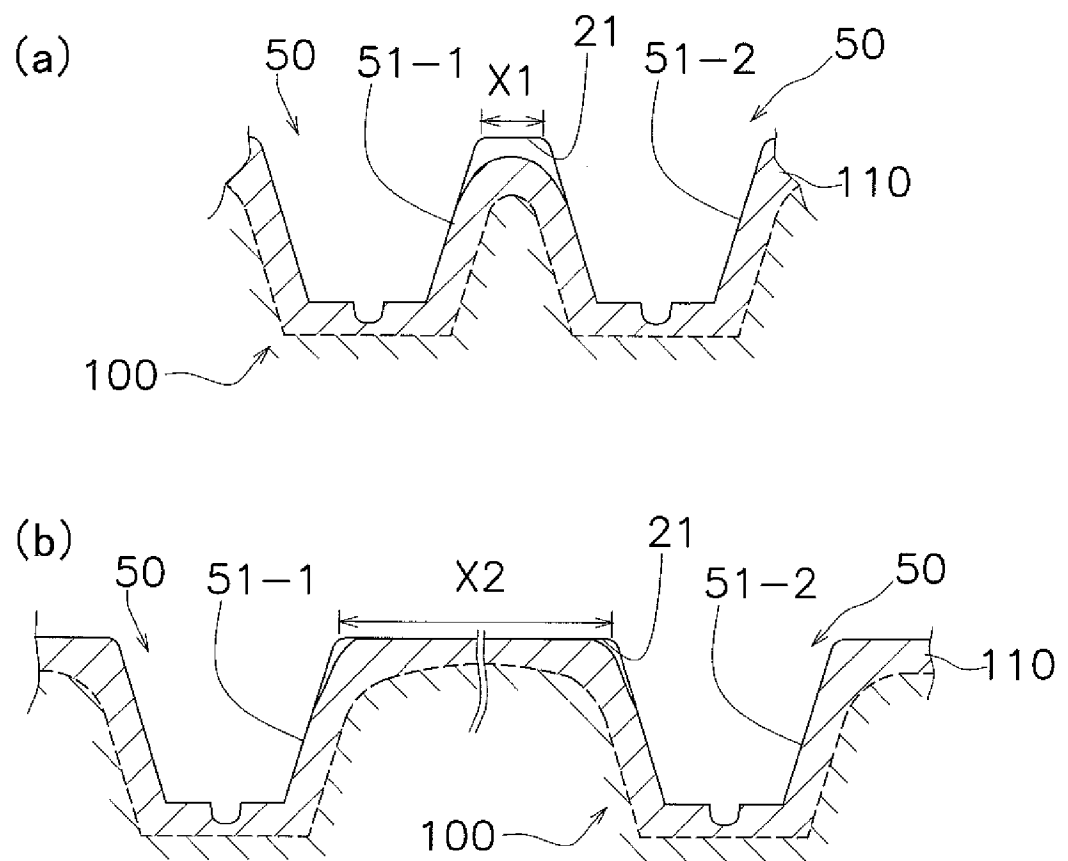
(b)



(c)



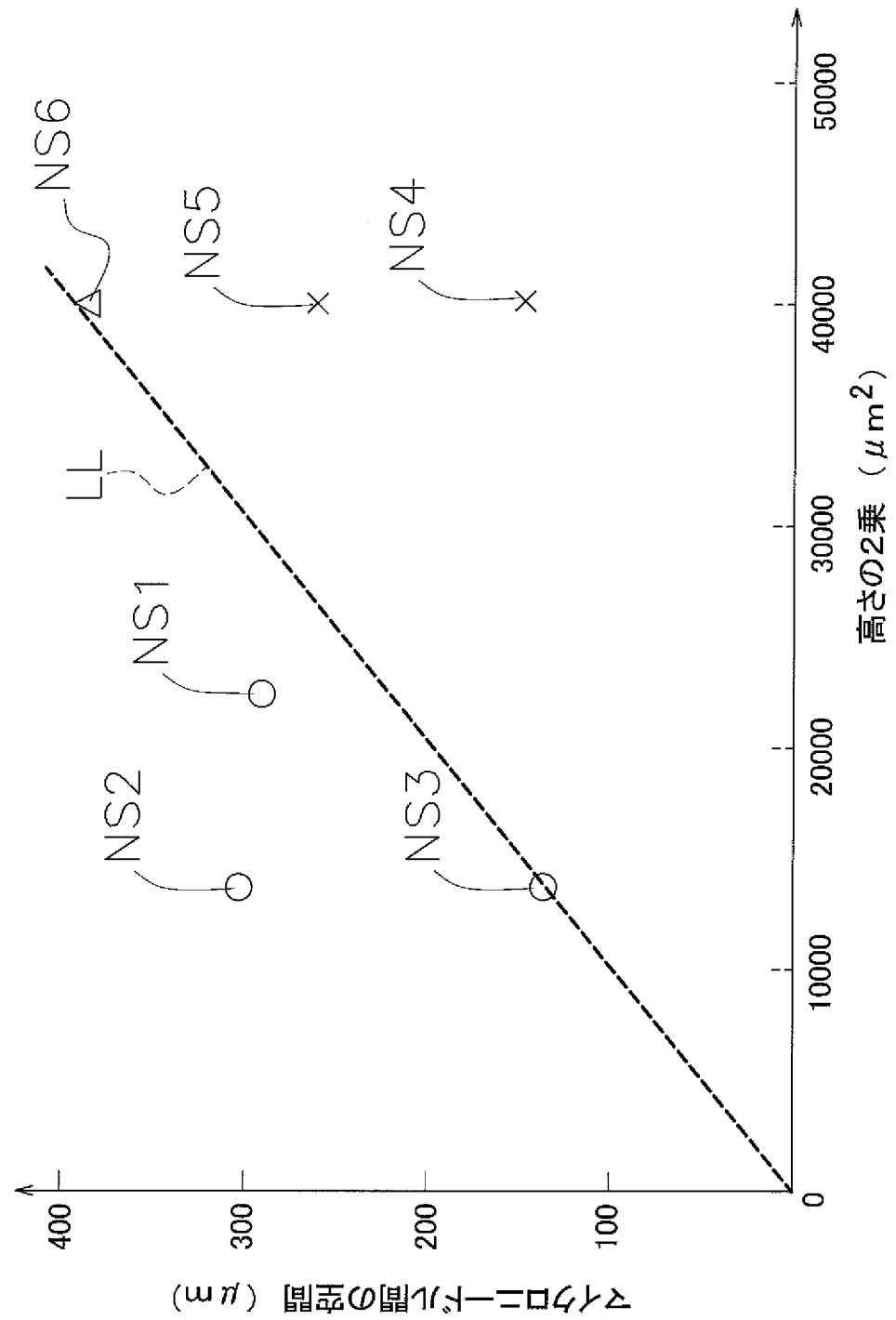
[図7]



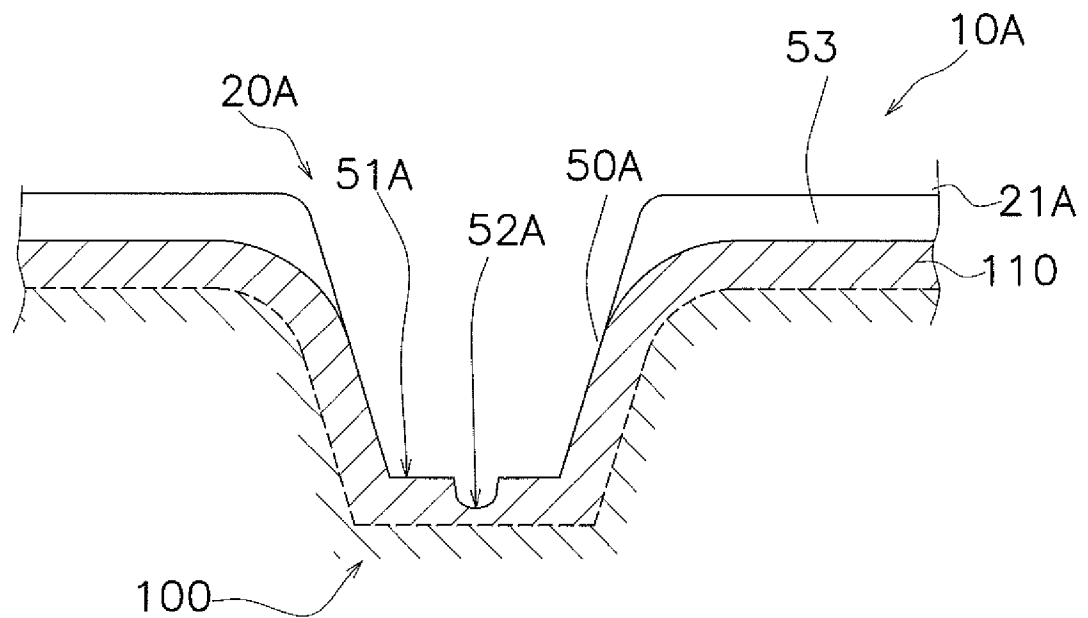
[図8]

ニードル 形状	高さ (μm)	底面 (μm)	ピッチ (μm)	間の空間 (μm)	高さの2乗	角層との 密着
NS1	150	211	500	289	22500	○
NS2	115	197	500	303	13225	○
NS3	115	370	500	130	13225	○
NS4	200	350	500	150	40000	×
NS5	200	244	500	256	40000	×
NS6	200	315	700	385	40000	△

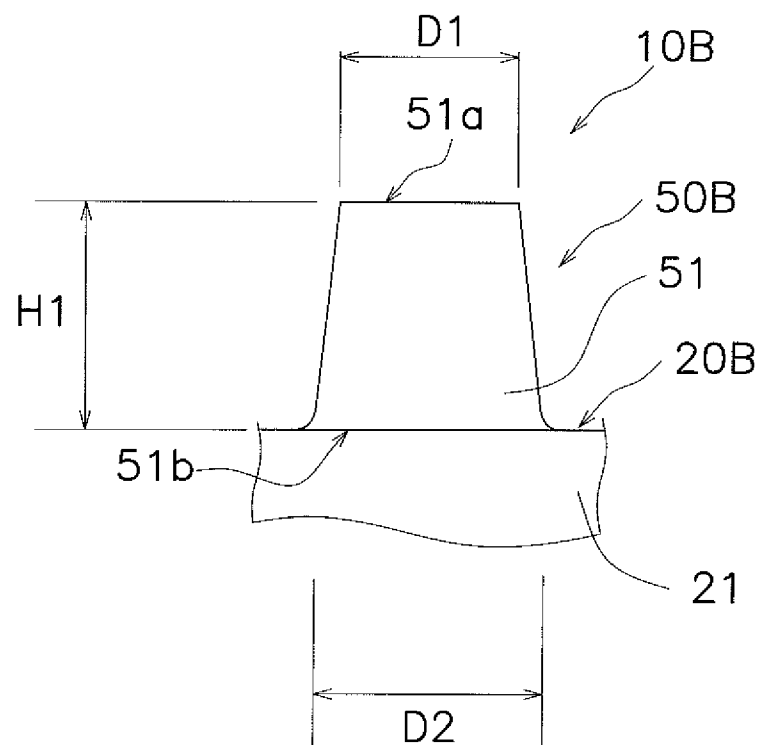
[図9]



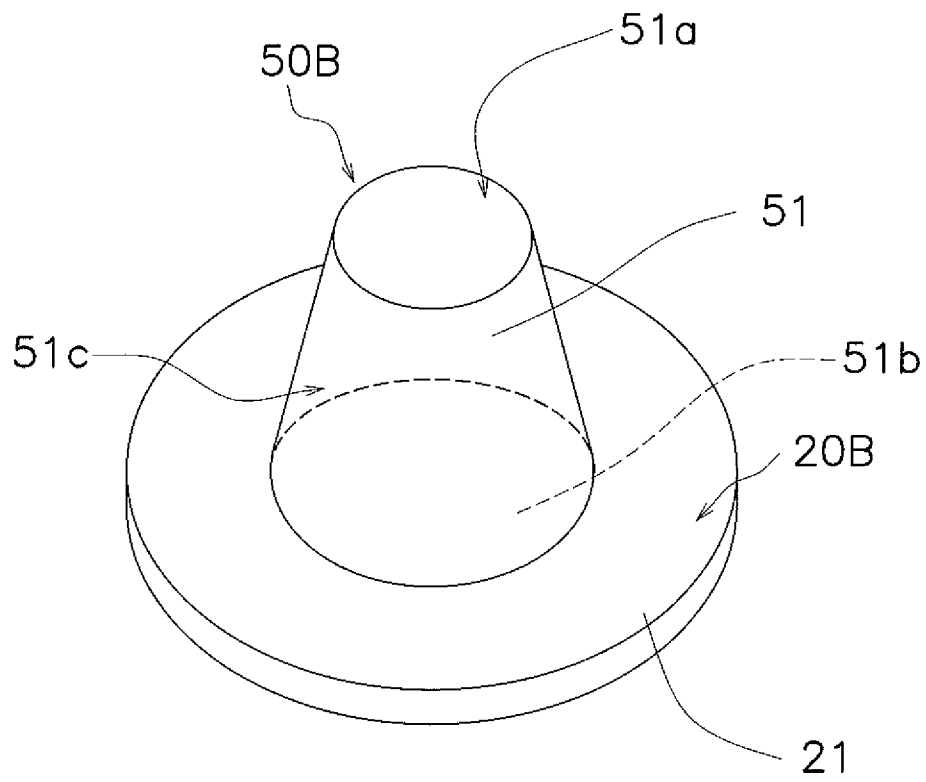
[図10]



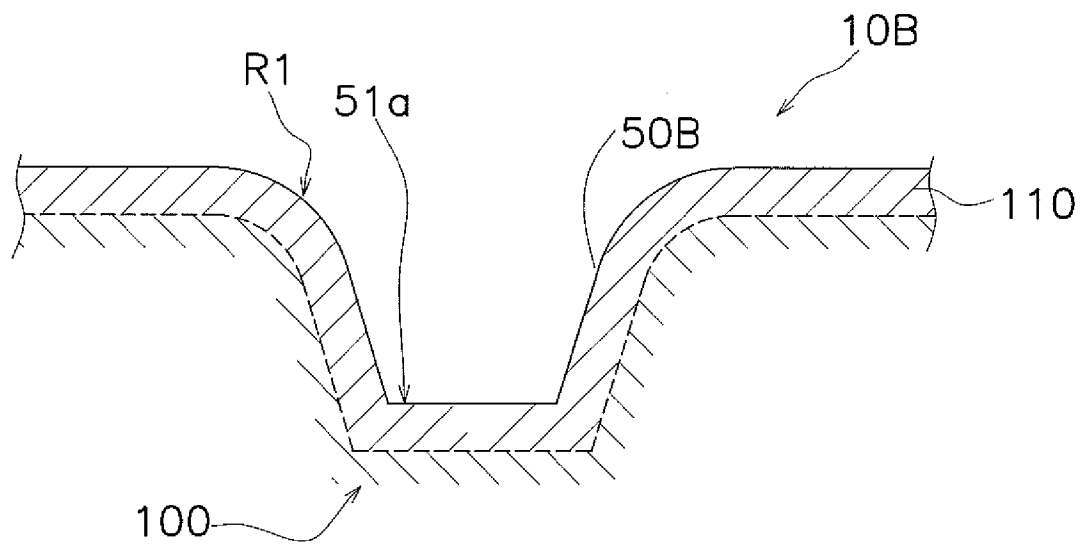
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/065842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M37/00(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)

A61M37/00

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-89792 A (Nano Device & System Research, Inc.), 12 April 2007 (12.04.2007), claims 1, 7; paragraphs [0007] to [0013], [0016]; fig. 1, 3 (Family: none)	1-8
A	JP 5439633 B1 (Teijin Ltd.), 12 March 2014 (12.03.2014), claims (claims 1 to 11); paragraph [0001]; fig. 1, 3 & US 2015/0094648 A1 & WO 2013/162053 A1 & EP 2842595 A1	1-8

☐ 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
05 August 2015 (05.08.15)

Date of mailing of the international search report
25 August 2015 (25.08.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61M37/00(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（I P C）） Int.Cl. A61M37/00			
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 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015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） WPI			
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 2007-89792 A（株式会社ナノデバイス・システム研究所） 2007.04.12, 【請求項1】, 【請求項7】, 段落【0007】-【0013】, 【0016】, 【図1】, 【図3】（ファミリーなし）	1-8	
A	JP 5439633 B1（帝人株式会社）2014.03.12, 【特許請求の範囲】（【請求項1】-【請求項11】）, 段落【0001】, 【図1】, 【図3】 & US 2015/0094648 A1 & WO 2013/162053 A1 & EP 2842595 A1	1-8	
☐ 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 「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 「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） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 05.08.2015		国際調査報告の発送日 25.08.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / 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） 鈴木 洋昭 電話番号 03-3581-1101 内線 3344	3E 9334