

明 細 書

発明の名称： インフルエンザワクチン経鼻接種システム

技術分野

[0001] 本発明は、インフルエンザワクチン組成物の鼻腔粘膜に投与するための医療用シリンジと組み合わせた経鼻接種システムに関する。

背景技術

[0002] インフルエンザはインフルエンザウイルスによる急性呼吸器感染症であり、特に冬季においては毎年のように流行する。また世界的な大流行となる場合もあり、重症化して死に至る場合も少なくない。インフルエンザに対しては、インフルエンザワクチンを接種することで、一定の予防効果があることが知られており、流行時期の前に広くその接種が行われている。

[0003] インフルエンザワクチンは、日本においては、インフルエンザウイルス抗原の不活化タンパク質成分を皮下接種するもののみが認可されており、現在、このスプリットワクチンが季節性インフルエンザワクチンとして用いられている。このような皮下接種型ワクチンは、肺炎などのインフルエンザの重症化予防には有効性が高いが、インフルエンザウイルスの感染部位である上気道粘膜における抗体誘導能が低く、感染防御効果は十分とは言えない。また注射投与による痛みや接種局所の炎症などによる副作用が観察されるという問題点もある。

[0004] このような問題点から現在までに多種多様な側面から多くの試みがなされており、新たなワクチン接種方法として、経鼻投与型ワクチンが着目されている。しかしながら、現在汎用されているスプリットワクチンをそのまま経鼻投与した場合においては、インフルエンザウイルスに対する良好な免疫応答を誘導できないことが実験動物およびヒトで報告されている。

[0005] このような中、大腸菌易熱性毒素をアジュバントに用いた世界初のスプリットワクチンの経鼻投与型インフルエンザワクチンがスイスで認可され、2000年10月から販売されていたが[Berna Biotech社（スイス）製・商品

名Nasalfly)、アジュバントの毒性のため、2004年2月に臨床使用が中止されている。また、特許文献1でもアジュバントを含む経鼻投与型インフルエンザワクチンが開示されており、アジュバントを含むことで免疫誘導能が向上することが示されているが、実用化に向けては用いたアジュバントの毒性が懸念される。

[0006] また、経鼻投与に際しても、複雑な鼻腔内の構造に対して、広範囲にインフルエンザワクチンを行き渡らせ、長く展着・滞留することが求められており、特許文献2に示される基剤でのスプレー方式で投与することなどが必要となる。

[0007] しかしながら、特許文献2で用いられているエアレス式噴霧器のようなポンプ式噴霧器は、製剤の噴霧適合性（噴霧分散性および製剤粒子径の均一性等）を実現して、所望の十分な薬効を得られることが期待できるが、かかるポンプ式噴霧器を用いて経鼻投与型インフルエンザワクチンを投与とした場合、その構造上の理由から1回投与量分だけを容器内に封入して、使い切りタイプの投与システムとすることは難しく、大幅に余分なワクチン製剤を封入して、一人に投与後に残りは噴霧器と共に廃棄するか、コストを優先させるのであれば複数の対象者に1つの投与システムを使い回すしかなかった。しかし、複数の患者または接種者の鼻腔内にエアレス式噴霧器の先端部を挿入して使用することは、ほとんどの患者等にとって心情的に忌避され、衛生的でなく、別の感染症（院内感染）を引き起こす虞さえあった。

[0008] 以上のように、皮下や筋肉内等へ接種する従来のインフルエンザワクチンから、次世代インフルエンザワクチンとしての経鼻投与型ワクチンの開発と実用化が切望されてはいるが、免疫誘導能を向上させるために用いられるアジュバントの毒性を如何に抑えるか、また十分な効果が得られるための投与デバイスの工夫など、実用化に向けては種々問題があった。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：WO2010/114169

特許文献2：WO 2007 / 1 2 3 1 9

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、以前に認可され用いられていたインフルエンザウイルス不活化全粒子ワクチンを抗原として用いて、アジュバントを用いることなく、より少ない抗原量で有効かつ副作用反応の少ない経鼻粘膜スプレー投与型インフルエンザワクチン組成物を、その投与デバイスと組み合わせた投与システムを提供することにある。

[0011] なお、本願と関連する出願として、国際公開第2014 / 103488号が、本願発明の組成物を既に公開しているが、これらは本願の優先権主張の基礎となる先の出願の出願後に公開されたものであり、先行技術文献ではない。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記問題点に鑑み、鋭意検討した結果、噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーからなる経鼻粘膜投与ゲル基剤をインフルエンザウイルス不活化全粒子ワクチンと組合せることにより、アジュバントを用いることなく、ヒトに対して免疫誘導能を高められることを見出し、これを最適化された形態の点鼻用噴霧ノズルを有する定量シリンジ型噴出器に組み込んだ投与システムとすることで、本発明を完成するに至った。即ち、本願発明は、以下に示す通りである。

[0013] [1] (i) インフルエンザウイルス不活化全粒子、および(ii) 噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤を含む、アジュバントを含まないことを特徴とするインフルエンザワクチン組成物を、シリンジ型噴出器に充填した、インフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0014] [2] シリンジ型噴出器が、
ノズル噴出孔が形成された先端部を有する中空のノズル本体部と、
ノズル本体部内に配設される中実の充填ロッドと、

充填ロッドとノズル本体部との間に形成され、先端開口部とノズル噴出孔との間で流体連通するノズルチャンバとを備え、

ノズル噴出孔が0.25 mm～0.30 mmの径を有することを特徴とする点鼻用噴霧ノズルを備えた、シリンジバレルに流体連通する先端開口部を有する医療用シリンジである、[1]に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0015] [3] (i) のインフルエンザウイルス不活化全粒子が1種のワクチンウイルス株当たり1～500 $\mu\text{g HA/mL}$ である[1]または[2]に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0016] [4] 組成物中0.1 w/v%から1.0 w/v%のカルボキシビニルポリマーを含有する、[1]～[3]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0017] [5] 噴霧性能としての、(1) 製剤粒度分布範囲、(2) 噴霧密度均一性、および/または(3) 噴射角度制御を付加するために、外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤を用いた[1]～[4]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0018] [6] ゲル基剤中0.5 w/v%から2.0 w/v%のカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤を用い、噴霧性能としての、(1) 製剤粒度分布範囲、(2) 噴霧密度均一性、および/または(3) 噴射角度制御を付加するために外部からせん断力を与えて処理し、ゲル基剤を得た後、インフルエンザウイルス不活化全粒子を含むウイルス原液とストレスを与えることなく短時間で均一に混和して得られる、[1]～[3]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0019] [7] カルボキシビニルポリマーを含有する基剤に外部からせん断力を与えて、(1) 製剤粒度分布において製剤平均粒子径が30 μm から80 μm の範囲、粒度分布が10 μm から100 μm の範囲に80%以上であり、(2) 噴霧密度が偏りのない均等なフルコーンとなり、(3) 噴射角度が30°

から70°の範囲に制御した噴霧性能を付加されたゲル基剤を用いて製造する[1]～[6]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0020] [8] カルボキシビニルポリマーを含有する基剤に外部からせん断力を与えて、(1) 製剤粒度分布において製剤平均粒子径が40 μmから70 μmの範囲、粒度分布が10 μmから100 μmの範囲に90%以上であり、(2) 噴霧密度が偏りのない均等なフルコーンとなり、(3) 噴射角度が40°から60°の範囲に制御した噴霧性能を付加されたゲル基剤を用いて製造する[1]～[6]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0021] [9] ノズル噴出孔が実質的に湾曲部を有さないことを特徴とする[2]～[8]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0022] [10] ノズル噴出孔が形成された先端部において、製剤の噴出方向における厚みが0.20 mm～0.30 mmであることを特徴とする[2]～[9]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0023] [11] ノズル本体部の内壁の少なくとも一部が円筒形状に形成され、充填ロッドの外壁の少なくとも一部が周方向に設けられた複数の溝部を含む円筒形状に形成され、

ノズルチャンバは、ノズル本体部の内壁の少なくとも一部と充填ロッドの外壁の少なくとも一部の溝部との間に形成され、

充填ロッドは、ノズル本体部の先端部に対向する渦流形成部を有することを特徴とする[2]～[10]のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0024] [12] 渦流形成部において、製剤が充填ロッドの溝部から流入する方向が中心軸から位置ずれし、製剤の渦流を形成することを特徴とする[11]に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[0025] [13] ノズル本体部の内壁の少なくとも一部が、噴出方向に実質的に垂直な平面における断面が噴出方向に向かって連続的または段階的に小さくなる

ように形成されたことを特徴とする〔11〕または〔12〕に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

発明の効果

[0026] 本発明によると、インフルエンザウイルス不活化全粒子を有効成分とし、アジュバントを用いることなく、より少ない抗原量で有効な免疫応答を誘導し、かつ、アジュバントを用いることがないことから副作用の少ないインフルエンザワクチン組成物を提供することが可能となり、最適化された形態の点鼻用噴霧ノズルを有する定量シリンジ型噴出器に組み込んだ投与システムとすることで、インフルエンザの流行に的確に対処することができる。

本発明のインフルエンザワクチン組成物は、噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーからなるゲル基剤を含有するため、鼻腔粘膜に広く長く展着・滞留することにより、より少ない抗原量で有効な免疫応答を誘導可能とする。

本発明のインフルエンザワクチン組成物の製造方法によると、ストレスを与えることなく短時間で処理できるためウイルス不活化全粒子の抗原性を良好に維持することができ、有効な免疫応答を誘導し、かつ、副作用の少ないインフルエンザワクチン組成物を提供することができる。

なお、本発明においては、免疫増強剤であるアジュバントを含まないが、インフルエンザウイルスワクチンとアジュバントからなる組成物と同等、またはより強い上気道粘膜及び全身の免疫誘導を提供できる。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]本発明の一実施形態に係る点鼻用噴霧ノズルを備えた医療用シリンジ全体の概略的構成を示す部分破断側面図である。

[図2] (a) および (b) は、本発明の一実施形態に係る点鼻用噴霧ノズルの概略的構成を示す分解斜視図であって、充填ロッドがノズル本体部に挿入される前後の状態を示すものである。

[図3] (a) は、図2 (b) に示す点鼻用噴霧ノズルを垂直面で見たとときの垂直断面図であり、(b) ～ (d) は、図3 (a) のB-B線、C-C線、お

よびD-D線から見たときの水平断面図である。

[図4] (a) および (b) は、ノズル本体部の先端部の拡大断面図であり、(a) は湾曲部を設けた先端部を示し、図4 (b) は湾曲部を設けない先端部を示す。

[図5] 実施例4の製剤を本発明のシリンジ型噴出器に充填し、粒度分布についてレーザー回析式粒度分布測定装置を用いて測定した結果を示す。

[図6] 実施例4の製剤を本発明のシリンジ型噴出器に充填し、ハイスピードマイクロ스코プを用いてノズル先端からの噴射角度を測定した結果を示す。噴霧された噴射角度は 52.27° であった。

[図7] 実施例4の製剤を本発明のシリンジ型噴出器に充填し、噴霧パターンテスト紙を用いて確認した結果を示す。フルコーン均質円形であることを確認した。

発明を実施するための形態

[0028] 本発明は、噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーからなるゲル基剤とインフルエンザウイルス不活化全粒子含有するアジュバントを用いないことを特徴とするインフルエンザワクチン組成物を、ノズル噴出孔が形成された先端部を有する中空のノズル本体部と、ノズル本体部に配設される中実の充填ロッドと、充填ロッドとノズル本体部との間に形成され、先端開口部とノズル噴出孔との間で流体連通するノズルチャンバとを備え、ノズル噴出孔が $0.25\text{ mm} \sim 0.30\text{ mm}$ の径を有することを特徴とする点鼻用噴霧ノズルを備えた、シリンジバレルに流体連通する先端開口部を有する医療用シリンジに充填した、インフルエンザワクチン経鼻接種システム提供する。

[0029] 本発明で用いる「噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤」とは、例えばWO 2007/123193に開示されている「皮膚・粘膜付着剤を含有するゲル基剤」を意味し、カルボキシビニルポリマーを含有し、ジェランガムを適宜含有し、外部からせん断力を与えて粘度を調整した基剤である。かかる基剤

は外部からせん断力を与えることで種々粘度に調整でき、噴霧容器などからの噴射角度、噴射密度を目的に適するように管理できることを特徴とする。また、本発明の最適化された形態の点鼻用噴霧ノズルを有する定量シリンジ型噴出器を用いることにより、WO 2007/123193で開示されているようなエアレス式噴霧器のようなポンプ式噴霧器と同様の製剤の噴霧適合性（噴霧分散性および製剤粒子径の均一性等）が可能となり、インフルエンザウイルス不活化全粒子の鼻腔粘膜での展着性が広範囲に長時間、向上することにより、ワクチンの免疫原性が高められるものである。

[0030] 本発明のゲル基剤の原料となるカルボキシビニルポリマーは、アクリル酸を主成分として重合して得られる親水性ポリマーであり、水性ゲル剤を調製するために通常用いられる医薬品添加物を限定なく使用することができる。

噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤の含量は、カルボキシビニルポリマーの含量に換算して、0.1～1.0 w/v %であり、好ましくは0.3～0.7 w/v %である。

[0031] 本発明のワクチンは、抗原としてインフルエンザウイルス不活化抗原粒子を含有することを特徴とする。本発明において用いられるインフルエンザウイルス不活化全粒子とは、インフルエンザウイルスを培養して得られたウイルス浮遊液からウイルスの形態を保持したままで精製されたウイルス粒子をいう。したがって、本発明のインフルエンザワクチンは、サブビリオンを含むスプリットワクチン、及び精製HA又はNAを含むサブユニットワクチンを除くワクチンを意味し、全粒子ワクチンとも呼ばれる。

[0032] 前記インフルエンザウイルス不活化全粒子は、界面活性剤及びエーテル類の非存在下にウイルス浮遊液から精製されたものが好ましい。本発明のゲル基剤との混合のために精製または濃縮された不活化インフルエンザウイルス全粒子を含むウイルス液をウイルス原液と称する。本発明のワクチンは、インフルエンザウイルス不活化全粒子の濃度が1種のワクチンウイルス株当たり1～500 μ g HA/mL（HA換算）であることが好ましく、20～25

0 μ g HA/mL (HA換算) がより好ましい。前記濃度は、HAタンパク質の濃度を測定することにより得られる。

[0033] 本発明において、インフルエンザウイルスは、現在知られているすべての型および亜型、及び将来単離、同定される型および亜型をも含む。さらに加えて、これまでにヒトでの流行が観察されておらず、今後ヒトへの感染を有効に防止するという観点からは、インフルエンザウイルスA型のH1及びH3を除くH1～16（すなわち、H2及びH4～16）から選ばれる亜型とN1～9から選ばれる亜型との組合せからなる亜型が好ましい。これらの亜型は、新型インフルエンザウイルスとも称される。前記亜型は、H5、7及び9から選ばれる亜型とN1～9から選ばれる亜型との組合せがより好ましい。インフルエンザウイルスは、同一の亜型に属する1種の株であってもよく、同一の亜型に属する2種以上の株であってもよく、別の亜型に属する2種以上の株であってもよい。

[0034] また、インフルエンザウイルスは、感染動物または患者から単離された株であっても、遺伝子工学的に培養細胞で樹立された組換えウイルスであってもよい。インフルエンザウイルスの培養方法は、鶏卵の尿膜腔内にウイルスを接種して培養してもよく、培養細胞に感染させて培養してもよい。

[0035] アジュバントとは、免疫応答の強化や抑制等の調節活性を有する物質の総称であり、抗原の免疫原性を高めるためにワクチンに添加される免疫増強剤であり、これまでに多くの物質が検討されている。一方、アジュバントを用いることでワクチンの免疫効果は向上する反面、炎症等の副作用が生じる得る欠点もある。当然、経鼻投与型ワクチンのアジュバントとしても、いくつかの候補が上げられるが、広く安全性が認められているアジュバントがないために、有効性・安全性が確立されているアジュバントを含有する経鼻投与型ワクチンは未だ認可されていない。

[0036] 本発明者は、前記のように優れた噴霧性能を有する鼻腔粘膜展着率のゲル基剤を、前記全粒子ワクチンに対して用いることにより、アジュバントを用いることなくより少ない抗原量で有効かつ副作用の少ないワクチンが得られ

、粘稠性の高いゲル基剤でも噴霧可能とするデバイスと組み合わせることにより、噴霧された製剤平均粒子径が $30\mu\text{m}$ から $80\mu\text{m}$ の範囲（好ましくは、 $40\mu\text{m}$ から $70\mu\text{m}$ の範囲）の適切な範囲、粒度分布が $10\mu\text{m}$ から $100\mu\text{m}$ の範囲に 80% 以上（好ましくは、 $10\mu\text{m}$ から $100\mu\text{m}$ の範囲に 90% ）であり、鼻腔内の必要な部位に投与できるようにデバイスからの噴射角度を 30° から 70° の範囲（好ましくは、 40° から 60° の範囲）にし、噴射密度をフルコーン均等に鼻腔内に噴霧投与を可能にしたインフルエンザワクチン組成物を見出し、その製法並びにそれを用いた予防方法を発見することにより本発明に至った。

[0037] 本発明のワクチンは、インフルエンザウイルス不活化全粒子及びゲル基剤以外に、さらに医薬品として許容されうる担体を含んでいてもよい。前記担体としては、ワクチンおよび鼻腔内投与型製剤の製造に通常用いられる担体を使用することができ、具体的には、食塩水、緩衝化食塩水、デキストロース、水、グリセリン、等張水性緩衝液およびそれらの組合せが挙げられる。また、これに保存剤（例、チメロサル）、等張化剤、pH調整剤、界面活性剤および不活化剤（例、ホルマリン）等が適宜配合される。

[0038] 本発明のワクチンは、鼻腔内へ噴霧投与するものである。

本発明のワクチンを用いて、インフルエンザを予防またはその症状を軽減することができる。

[0039] ワクチンの投与方法としては、本発明の最適化された形態の点鼻用噴霧ノズルを片鼻孔または両鼻孔に対して行い、使い捨てデバイスとして用いることができる。

投与量は、対象の年齢、性別、体重等を考慮して決められるが、抗原として、1種のワクチンウイルス株当たり通常 $1\sim 150\mu\text{g HA}$ 、好ましくは $5\sim 50\mu\text{g HA}$ を投与することができる。

[0040] 以下、添付図面を参照して本発明の点鼻用噴霧ノズルを有する定量シリンジ型噴出器に用いられる点鼻用噴霧ノズルの実施形態を説明する。以下の実施形態の説明において、理解を容易にするために方向を表す用語（たとえば

「前方」、「後方」、「近位」、および「遠位」など）を適宜用いるが、これらは説明のためのものであって、これらの用語は本発明を限定するものではない。また、各添付図面において、同様の構成部品は同様の参照符号を用いて図示されている。

[0041] [医療用シリンジ]

図1は、本発明の一実施形態に係る点鼻用噴霧ノズル10を備えた医療用シリンジ1全体の概略的構成を示す部分破断側面図である。医療用シリンジ1は、図1に示すように、概略、製剤2を充填可能なシリンジバレル3を有する合成樹脂またはガラスからなるシリンジ本体4と、シリンジ本体4のシリンジバレル3内に挿通されるプランジャロッド5と、プランジャロッド5の遠位端に設けた固定部5aを介して取り付けられ、シリンジバレル3内に摺動してシリンジバレル3内の製剤をシリンジ本体4の遠位側の先端開口部6から送出するためのピストン7と、シリンジ本体4の近位端の周りに配設された指掛け部8と、医者等の施術者の指から加わった力をプランジャロッド5に伝えるプランジャ操作部9とを有する。図1に示す医療用シリンジ1は、WO2013/145789に記載の定量シリンジ型噴出器と同様のものである。

[0042] なお、本発明に係る点鼻用噴霧ノズル10は、シリンジバレル3内に収容された製剤をプランジャロッド5（およびピストン7）により押出される任意の形態を有する医療用シリンジ1に適用可能であり、本発明に係る特許請求の範囲を限定するものではない。したがって、本願明細書においては、医療用シリンジ（点鼻用定量シリンジ型噴出器）1の詳細な構成に関する説明を省略し、これに用いられる点鼻用噴霧ノズル10の構成・作用についてより詳細に説明する。なおWO2013/145789は、その記載内容の全体が参考としてここに一体にもものとして統合される。

[0043] [点鼻用噴霧ノズル]

また医療用シリンジ1は、図1に示すように、シリンジ本体4の先端開口部6に対向して配置される点鼻用噴霧ノズル10と、その殺菌処理された先

端部 22 を汚染物質および機械的衝撃から保護するための保護キャップ 50 とをさらに有する。図 2 (a) および (b) は、本発明の一実施形態に係る点鼻用噴霧ノズル 10 の概略的構成を示す部分破断分解斜視図である。図示のように、点鼻用噴霧ノズル 10 は、概略、ノズル噴出孔 21 が形成された先端部 22 を有する中空のノズル本体部 20 と、ノズル本体部 20 内に配設される中実の充填ロッド (充填棒) 30 とを有する。図 2 (a) および (b) は、充填ロッド 30 がノズル本体部 20 に配設または挿入される前後の状態を示すものである。ノズル本体部 20 の先端部 22 は実質的な円形形状を有し、ノズル噴出孔 21 は先端部 22 の中心に形成されている。

[0044] 図 3 (a) は、図 2 (b) に示す点鼻用噴霧ノズル 10 を、ノズル噴出孔 21 を通る垂直面で見たとときの垂直断面図である。図 3 (b) ~ (d) はそれぞれ、図 3 (a) の B-B 線、C-C 線、および D-D 線から見たときの水平断面図である。中空のノズル本体部 20 は、その内壁 23 が略円筒形状の内部空間 24 を形成し、内部空間 24 は、図 3 (c) および図 3 (d) に示すように、中空のノズル本体部 20 のノズル噴出孔 21 により近いノズル小径部 25 と、シリンジ本体 4 の先端開口部 6 が挿入されるノズル大径部 26 と、内部空間 24 の径がノズル大径部 26 からノズル小径部 25 に向かって連続的または段階的に小さくなるように形成されたノズル肩部 27 とを有する。

[0045] 一方、ノズル本体部 20 に挿入される中実の充填ロッド 30 は、その外壁 33 がノズル本体部 20 の内壁 23 (内部空間 24) とほぼ相補的な外形形状を有し、図 2 (a)、図 3 (c) および (d) に示すように、ロッド大径部 36 およびロッド小径部 35 の径がロッド大径部 36 からロッド小径部 35 に向かって連続的または段階的に小さくなるように形成されたロッド肩部 37 とを有する。

[0046] なお、図 3 (a) に示すように、ノズル本体部 20 の内壁 23 には突起部 23a を設け、充填ロッド 30 の外壁 33 には突起部 23a を受容する凹部 33a を設け、充填ロッド 30 をノズル本体部 20 の内部空間 24 に挿入し

たとき、突起部23aと凹部33aとが嵌合して、確実に固定できるように構成することが好ましい。

[0047] また、図2(a)、(b)および図3(a)～(d)から明らかなように、充填ロッド30は、ロッド小径部35およびロッド大径部36において周方向に間隔を設けて配置された複数の溝部38、39を有する。また充填ロッド30は、ノズル肩部27とロッド肩部37との間に隙間40(図3(a))が形成されるようにノズル本体部20に挿入される。したがって、図2(b)のようにアセンブリされた点鼻用噴霧ノズル10は、溝部38、39および隙間40により流体連通可能なノズルチャンバ42が形成され、シリンジ本体4の先端開口部6から送出された製剤2を、ノズルチャンバ42を介して点鼻用噴霧ノズル10の先端部22まで案内することができる。

[0048] さらに充填ロッド30は、図3(b)に示すように、点鼻用噴霧ノズル10の先端部22に対向する渦流形成部44を有する。渦流形成部44は、ロッド小径部35の各溝部38から流入した製剤2がノズル本体部20のノズル噴出孔21から噴射される前に渦流を形成するように構成されている。具体的には、渦流形成部44を構成するロッド小径部35の端部部分がノズル噴出孔21の垂直中心軸から位置ずれした方向に延びるように形成されている。このように製剤2がノズル噴出孔21から噴射される前に渦流を形成することにより、製剤の噴射角度を拡大させ、製剤をより均一に噴霧することができる。

[0049] なお、図3(c)および図3(d)から明らかなように、ロッド小径部35の溝部38をロッド大径部36の溝部39より小さく設計して、ノズル噴出孔21から噴射される前の渦流形成部44内の製剤の圧力を増大させることが好ましい。またロッド大径部36およびロッド小径部35の径がロッド大径部36からロッド小径部35に向かって連続的または段階的に小さくなるように設計したことから、患者等の鼻腔内に深く挿入しやすくして、患者等の下鼻甲介付近およびその深部に対する製剤の噴霧を容易にすることができる。すなわちロッド小径部35の径は、患者等に恐怖感を与えることなく

、患者等の鼻孔より十分に小さいものであることが好ましい。

実施例

[0050] 以下に示す方法にて、ゲル基剤および3種のウイルス原液を調製し、両者を以下のように混合して、実施例としてインフルエンザワクチン組成物を調製した。ただし粘度測定はE形粘度計を用いて20℃で測定した。

[0051] [ゲル基剤の製造]

ゲル基剤例1

成 分	配合量	製 造 方 法
カルボキシビニルポリマー	11.0 mg	左記の成分及び分量を組成の比にとり、混合し均質になるまで攪拌した後、断続ジェット流発生型高速回転型乳化装置によって高速回転で、せん断力を与えて粘度を適切に調整処理した基剤を90℃で20分間加熱処理しゲル基剤とした。 性状：無色透明のゲル基剤で、ほとんど無臭 pH：7.15 粘度：4,000 mPa・s
Ｌ－アルギニン	24.0 mg	
濃グリセリン	20.0 mg	
精製水	適量	
合計	1.0 mL	

[0052] [不活化インフルエンザウイルス全粒子を含むウイルス原液の製造]

ウイルス原液例1

成 分	配合量	製 造 方 法
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Victoria/210/2009 (H3N2)	180 μ g HA	当該ワクチン製造用株を発育鶏卵に尿膜腔内接種して培養し、ウイルス浮遊液を回収する。清澄化のため、遠心分離又は濾過を行い、濃縮のため、限外濾過を行い、その後、ウイルス精製のために、ショ糖密度勾配遠心分離等の超遠心を行い、精製ウイルス液を得る。精製ウイルス液は、ホルマリンで不活化し不活化精製ウイルス液とした後、限外濾過を行いウイルス原液とした。
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg	
塩化ナトリウム	8.50 mg	
精製水	全量 1.0 mL	

[0053] ウイルス原液例2

成 分	配合量	製 造 方 法
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Indonesia/5/05 (H5N1)	180 μ g HA	当該ワクチン製造用株を発育鶏卵に尿膜腔内接種して培養し、ウイルス浮遊液を回収する。清澄化のため、遠心分離又は濾過を行い、濃縮のため、限外濾過を行い、その後、ウイルス精製のために、ショ糖密度勾配遠心分離等の超遠心を行い、精製ウイルス液を得る。精製ウイルス液は、ホルマリンで不活化し不活化精製ウイルス液とした後、限外濾過を行いウイルス原液とした。
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg	
塩化ナトリウム	8.50 mg	
精製水	全量 1.0 mL	

[0054] ウイルス原液例3

成 分	配合量	製 造 方 法
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/California/7/2009 (H1N1) pdm09	60 μ g HA	当該ワクチン製造用株を発育鶏卵に尿膜腔内接種して培養し、ウイルス浮遊液を回収する。清澄化のため、遠心分離又は濾過を行い、濃縮のため、限外濾過を行い、その後、ウイルス精製のために、ショ糖密度勾配遠心分離等の超遠心を行い、精製ウイルス液を得る。精製ウイルス液は、 β -プロピオラクトン及びホルマリンで不活化し不活化精製ウイルス液とした後、限外濾過を行いウイルス原液とした。
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Victoria/365/2011 (H3N2)	60 μ g HA	
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 B/Wisconsin/01/2010	60 μ g HA	
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg	
塩化ナトリウム	8.50 mg	
精製水	全量 1.0 mL	

[0055] [ゲル基剤とウイルス原液の混合]

上記のゲル基剤例1とウイルス原液例1～3をそれぞれ（1：1）の比率で混合攪拌し、均質なインフルエンザワクチン組成物実施例1、実施例2および実施例3を得た。各実施例で得られた組成物の組成、およびスプレー式噴霧器またはシリンジ型噴出器で噴霧した場合のその物性値／噴霧性能を下表に示す。この混合攪拌はウイルス不活化全粒子抗原にストレスを与えることなく、緩やかな混合攪拌で短時間に達成できる。得られたインフルエンザワクチン組成物の成分分量及び物性値並びに適切なデバイスを用いて噴霧した場合の付加された噴霧性能を示す。

実施例 1

成 分	配合量	物性値／噴霧性能
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Indonesia/5/05 (H5N1)	90 μ g HA	pH : 7.10 粘度 : 430 mPa·s 浸透圧 : 293 mOsm
カルボキシビニルポリマー	5.50 mg	スプレー式噴霧器を用いて250 μ L 噴霧した場合の噴霧性能 ・噴霧された製剤平均粒子径 : 55.2 μ m ・粒子径10 μ mから100 μ m範囲 : 95.0% ・デバイスからの噴射角度 : 51° ・噴射密度 : フルコーン均等円形
L-アルギニン	12.00 mg	
濃グリセリン	10.00 mg	
リン酸水素ナトリウム水和物	1.765 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.270 mg	
塩化ナトリウム	4.25 mg	
精製水	適量	
合計	1.0 mL	

[0056] 実施例 2

成 分	配合量	物性値／噴霧性能
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Indonesia/5/05 (H5N1)	90 μ g HA	pH : 7.10 粘度 : 430 mPa·s 浸透圧 : 293 mOsm
カルボキシビニルポリマー	5.50 mg	スプレー式噴霧器を用いて250 μ L 噴霧した場合の噴霧性能 ・噴霧された製剤平均粒子径 : 55.2 μ m ・粒子径10 μ mから100 μ m範囲 : 95.0% ・デバイスからの噴射角度 : 51° ・噴射密度 : フルコーン均等円形
L-アルギニン	12.00 mg	
濃グリセリン	10.00 mg	
リン酸水素ナトリウム水和物	1.765 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.270 mg	
塩化ナトリウム	4.25 mg	
精製水	適量	
合計	1.0 mL	

[0057] 実施例 3

成 分	配合量	物性値／噴霧性能
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/California/7/2009 (H1N1) pdm09	30 μ g HA	pH : 7.15 粘度 : 520 mPa·s 浸透圧 : 295 mOsm
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30 μ g HA	スプレー式噴霧器を用いて250 μ L 噴霧した場合の噴霧性能 ・噴霧された製剤平均粒子径 : 57.4 μ m ・粒子径10 μ mから100 μ m範囲 : 95.0% ・デバイスからの噴射角度 : 52° ・噴射密度 : フルコーン均等円形
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 B/Wisconsin/01/2010	30 μ g HA	
カルボキシビニルポリマー	5.50 mg	
L-アルギニン	12.00 mg	シリンジ型噴出器を用いて250 μ L 噴霧した場合の噴霧性能
濃グリセリン	10.00 mg	・噴霧された製剤平均粒子径 : 56.5 μ m ・粒子径10 μ mから100 μ m範囲 : 88.2% ・デバイスからの噴射角度 : 51.48° ・噴射密度 : フルコーン均等円形
リン酸水素ナトリウム水和物	1.765 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.270 mg	
塩化ナトリウム	4.25 mg	
精製水	適量	
合計	1.0 mL	

[0058] 実施例 4

成 分	配合量	物性値／噴霧性能
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/California/7/2009 (H1N1) pdm09	30 μ g HA	pH : 7.17 粘度 : 525 mPa·s 浸透圧 : 291 mOsm
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30 μ g HA	シリンジ型噴出器を用いて250 μ L 噴霧した場合の噴霧性能 ・噴霧された製剤平均粒子径 : 59.6 μ m (図5参照) ・粒子径10 μ mから100 μ m範囲 : 85.6% (図5参照) ・デバイスからの噴射角度 : 52.27° (図6参照) ・噴射密度 : フルコーン均等円形 (図7参照)
インフルエンザウイルス 不活化全粒子抗原 B/Brisbane/60/2008	60 μ g HA	
カルボキシビニルポリマー	5.50 mg	
L-アルギニン	12.00 mg	
濃グリセリン	10.00 mg	
リン酸水素ナトリウム水和物	1.765 mg	
リン酸二水素ナトリウム	0.270 mg	
塩化ナトリウム	4.25 mg	
精製水	適量	
合計	1.0 mL	

[0059] ゲル基剤を含まないインフルエンザワクチン組成物を、上記実施例で用いた不活化全粒子抗原を適宜用いて、下表に示す組成にて調製し、比較例1～4とした。

比較例 1

成 分	配合量
インフルエンザウイルス不活化スプリット抗原 A/Uruguay/716/2007 (H3N2)	90 μ g HA
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg
塩化ナトリウム	8.50 mg
精製水	適量
合計	1.0 mL

[0060] 比較例 2

成 分	配合量
インフルエンザウイルス不活化全粒子抗原 A/Indonesia/5/05 (H5N1)	90 μ g HA
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg
塩化ナトリウム	8.50 mg
精製水	適量
合計	1.0 mL

[0061] 比較例 3

成 分	配合量
インフルエンザウイルス不活化全粒子抗原 A/California/7/2009 (H1N1) pdm09	30 μ g HA
インフルエンザウイルス不活化全粒子抗原 A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30 μ g HA
インフルエンザウイルス不活化全粒子抗原 B/Wisconsin/01/2010	30 μ g HA
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg
塩化ナトリウム	8.50 mg
精製水	適量
合計	1.0 mL

[0062] 比較例 4

成 分	配合量
インフルエンザウイルス不活化スプリット抗原 A/California/7/2009 (H1N1) pdm09	30 μ g HA
インフルエンザウイルス不活化スプリット抗原 A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30 μ g HA
インフルエンザウイルス不活化スプリット抗原 B/Wisconsin/01/2010	30 μ g HA
リン酸水素ナトリウム水和物	3.53 mg
リン酸二水素ナトリウム	0.54 mg
塩化ナトリウム	8.50 mg
精製水	適量
合計	1.0 mL

[0063] 免疫応答の解析試験 (1)

実施例 1 および比較例 1 で調製されたインフルエンザワクチン組成物を適切な使い捨てデバイスにて、それぞれ成人ボランティア 4 名ずつに 3 週間間隔で計 2 回、片鼻 0.25 mL を経鼻噴霧接種（両鼻孔合計で 45 μ g HA）した。

継時的に採血と鼻腔洗浄液の回収を行い、ワクチン株に対する中和抗体価を測定し評価した。結果を実施例 1 については表 1 に、比較例 1 については表 2 に示した。

[表1]

No.	性別	血清 中和抗体価			鼻腔洗浄液 中和抗体価		
		0週後 (pre)	3週後	6週後	0週後 (pre)	3週後	6週後
01	男	80	≥ 1280	≥ 1280	40	640	640
02	男	5	5	40	<20	<20	40
03	女	20	160	320	<20	40	40
04	女	640	≥ 1280	≥ 1280	40	40	160

[表2]

No.	性別	血清 中和抗体価			鼻腔洗浄液 中和抗体価		
		0 週 後 (pre)	3週後	6週後	0 週 後 (pre)	3週後	6週後
01	男	40	160	160	20	80	160
02	男	<10	<10	10	20	20	80
03	男	20	20	20	40	80	320
04	男	<10	<10	<10	20	20	80

実施例1 ワクチン（ウイルス原液＋ゲル基剤）と比較例1 ワクチン（ゲル基剤を含まない不活化スプリットインフルエンザウイルス抗原組成物）を比較すると、比較例1 ワクチンにおいては、血清中和抗体価は3／4において抗体価の上昇が認められていないが、実施例1 ワクチンにおいては4／4において抗体価の上昇を認めており、その程度も有意であることが示された。鼻腔洗浄液の中和抗体価の上昇は実施例1 と比較例1 においてともに全例に認められているが、その程度は実施例1 の方が大きいと確認できた。

[0064] 免疫応答の解析試験（2）

実施例2 および比較例2 で調製されたインフルエンザワクチン組成物を適切な使い捨てデバイスにて、それぞれ成人ボランティア、実施例2：25名、比較例2：24名ずつに3週間間隔で2回、更に約半年後に追加して計3回、片鼻0.25 mLを経鼻噴霧接種（両鼻孔合計で45 μ g HA）した。

3回接種3週後に採血と鼻腔洗浄液の回収を行い、ワクチン株に対する中和抗体価を測定し評価した。結果を表3に示した。

[表3]

	A/Indonesia/5/05 (H5N1) に対する中和抗体価の推移							
	血清				鼻腔洗浄液			
	実施例2		比較例2		実施例2		比較例2	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均値* (GMT)	5.0 (<10)	164.5	5.0 (<10)	84.8	10.0 (<20)	105.6	10.0 (<20)	46.2
GMT上昇率		32.9		17.0		10.5		4.6

実施例2 ワクチン（ウイルス原液＋ゲル基剤）と比較例2 ワクチン（ウイ

ルス原液のみ)を比較すると、ゲル基剤を含む実施例2ワクチンの方が比較例2ワクチンと比較して、その応答は明らかに高い上昇率を認めた。

初めてインフルエンザウイルス抗原に接触するナীবな状態にあるヒト(幼児・小児)における免疫応答は誘導されにくいとされており、ナীবな個体における免疫応答は、多くの健康成人が接触したことがない、高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1株)のワクチンに対する抗体応答を検討することによって推定できると考えられる。

上記結果が示すとおり、ナীবな被験者でも、実施例2ワクチン(ウイルス原液+ゲル基剤)の経鼻接種を3回行うことにより、血清および鼻腔洗浄液中に高いレベルの中和抗体価が誘導されることが発見された。

[0065] 免疫応答の解析試験(3)

実施例3、比較例3および比較例4で調製されたインフルエンザワクチン組成物をシリンジ型噴出器および皮下接種にて、それぞれ成人ボランティア、実施例3ー経鼻接種:47名、比較例3ー経鼻接種:47名ずつに3週間間隔で2回、片鼻0.25mLを経鼻噴霧接種(両鼻孔合計で15 μ gHA/株/0.5mL)並びに比較例4(現行ワクチン)ー皮下接種:38名に1回、0.5mLを皮下接種(15 μ gHA/株/0.5mL)した。

1回接種又は2回接種3週後に採血と鼻腔洗浄液の回収を行い、ワクチン株に対する中和抗体価を測定し評価した。異なるインフルエンザワクチンについて、それぞれの結果を表4と表5に示した。

[表4]

	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 に対する中和抗体価の推移					
	血清 中和抗体価					
	実施例 3		比較例 3		比較例 4	
	経鼻接種		経鼻接種		皮下接種	
	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均値* (GMT)	64.12	160.00	80.00	119.13	110.00	285.98
GMT上昇率		2.50		1.49		2.60

	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 に対する中和抗体価の推移					
	鼻腔洗浄液 中和抗体価					
	実施例 3		比較例 3		比較例 4	
	経鼻接種		経鼻接種		皮下接種	
	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均値* (GMT)	20.90	56.99	21.85	46.36	25.35	25.82
GMT上昇率		2.73		2.12		1.02

[表5]

	A/Victoria/365/2011 (H3N2) に対する中和抗体価の推移					
	血清 中和抗体価					
	実施例 3		実施例 3		実施例 3	
	経鼻接種		経鼻接種		経鼻接種	
	pre	pre	pre	pre	pre	pre
幾何平均値* (GMT)	88.7	245.39	86.12	169.72	148.45	332.22
GMT上昇率		2.77		1.97		2.24

	A/Victoria/365/2011 (H3N2) に対する中和抗体価の推移					
	鼻腔洗浄液 中和抗体価					
	実施例 3		比較例 3		比較例 4	
	経鼻接種		経鼻接種		皮下接種	
	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均値* (GMT)	24.95	80.00	28.49	77.67	28.80	29.88
GMT上昇率		3.21		2.73		1.04

実施例 3 ワクチン（ウイルス原液＋ゲル基剤）の経鼻接種と比較例 3 ワクチン（ウイルス原液のみ）の経鼻接種および比較例 4 ワクチン（現在日本で使用されている皮下接種ワクチン）の皮下接種を比較すると、ゲル基剤を含

む実施例3ワクチンの経鼻接種群の方が比較例3ワクチンの経鼻接種群と比べて中和抗体価が高いことが認められた。また、鼻腔洗浄液での結果から、実施例3ワクチンの経鼻接種群は、鼻腔粘膜上に中和抗体を誘導するが、比較例4ワクチンの皮下接種（現行ワクチン）群ではその誘導が認められないことが確認された。

[0066] よって、外部からせん断力を与えて調製されたゲル基剤を用いて製造された実施例4のインフルエンザワクチン経鼻接種製剤を、ノズル噴出孔が形成された先端部を有する中空のノズル本体部と、ノズル本体部内に配設される中実の充填ロッドと、充填ロッドとノズル本体部との間に形成され、先端開口部とノズル噴出孔との間で流体連通するノズルチャンバとを備え、ノズル噴出孔が0.25mm～0.30mmの径を有することを特徴とする点鼻用噴霧ノズルを備えた、シリンジバレルに流体連通する先端開口部を有する医療用シリンジに充填して使用した場合、（1）製剤粒度分布において製剤平均粒子径が30 μ mから80 μ mの範囲[59.6 μ m]、粒度分布が10 μ mから100 μ mの範囲に80%以上であり[85.6%]、（2）噴霧密度が偏りのない均等なフルコーンとなり、（3）噴射角度が30°から70°の範囲[52.27°]に制御されたインフルエンザワクチン経鼻接種システムとなることが確認された。

符号の説明

[0067] 1…医療用シリンジ、2…製剤、3…シリンジバレル、4…シリンジ本体、5…プランジャロッド、5a…固定部、6…先端開口部、7…ピストン、8…指掛け部、9…プランジャ操作部、10…点鼻用噴霧ノズル、20…ノズル本体部、21…ノズル噴出孔、22…先端部、23…ノズル本体部の内壁、23a…突起部、24…内部空間、25…ノズル小径部、26…ノズル大径部、27…ノズル肩部、30…充填ロッド（充填棒）、33…充填ロッドの外壁、33a…凹部、35…ロッド小径部、36…ロッド大径部、37…ロッド肩部、38, 39…溝部、40…隙間、42…ノズルチャンバ、44…渦流形成部、46…湾曲部、50…保護キャップ。

請求の範囲

- [請求項1] (i) インフルエンザウイルス不活化全粒子、および(ii) 噴霧性能を付加するために外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤を含む、アジュバントを含まないことを特徴とするインフルエンザワクチン組成物を、シリンジ型噴出器に充填した、インフルエンザワクチン経鼻接種システム。
- [請求項2] シリンジ型噴出器が、
ノズル噴出孔が形成された先端部を有する中空のノズル本体部と、
ノズル本体部内に配設される中実の充填ロッドと、
充填ロッドとノズル本体部との間に形成され、先端開口部とノズル噴出孔との間で流体連通するノズルチャンバとを備え、
ノズル噴出孔が0.25mm～0.30mmの径を有することを特徴とする点鼻用噴霧ノズルを備えた、シリンジバレルに流体連通する先端開口部を有する医療用シリンジである、請求項1に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。
- [請求項3] (i) のインフルエンザウイルス不活化全粒子が1種のワクチンウイルス株当り1～500 μ g HA/mLである請求項1または2に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。
- [請求項4] 組成物中0.1w/v%から1.0w/v%のカルボキシビニルポリマーを含有する、請求項1～3のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。
- [請求項5] 噴霧性能としての、(1) 製剤粒度分布範囲、(2) 噴霧密度均一性、および/または(3) 噴射角度制御を付加するために、外部からせん断力を与えて処理したカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤を用いた請求項1～4のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。
- [請求項6] ゲル基剤中0.5w/v%から2.0w/v%のカルボキシビニルポリマーを含有するゲル基剤を用い、噴霧性能としての、(1) 製剤

粒度分布範囲、（２）噴霧密度均一性、および／または（３）噴射角度制御を付加するために外部からせん断力を与えて処理し、ゲル基剤を得た後、インフルエンザウイルス不活化全粒子を含むウイルス原液とストレスを与えることなく短時間で均一に混和して得られる、請求項１～３のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項7] カルボキシビニルポリマーを含有する基剤に外部からせん断力を与えて、（１）製剤粒度分布において製剤平均粒子径が $30\mu\text{m}$ から $80\mu\text{m}$ の範囲、粒度分布が $10\mu\text{m}$ から $100\mu\text{m}$ の範囲に 80% 以上であり、（２）噴霧密度が偏りのない均等なフルコーンとなり、（３）噴射角度が 30° から 70° の範囲に制御した噴霧性能を付加されたゲル基剤を用いて製造する請求項１～６のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項8] カルボキシビニルポリマーを含有する基剤に外部からせん断力を与えて、（１）製剤粒度分布において製剤平均粒子径が $40\mu\text{m}$ から $70\mu\text{m}$ の範囲、粒度分布が $10\mu\text{m}$ から $100\mu\text{m}$ の範囲に 90% 以上であり、（２）噴霧密度が偏りのない均等なフルコーンとなり、（３）噴射角度が 40° から 60° の範囲に制御した噴霧性能を付加されたゲル基剤を用いて製造する請求項１～６のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項9] ノズル噴出孔が実質的に湾曲部を有さないことを特徴とする請求項２～８のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項10] ノズル噴出孔が形成された先端部において、製剤の噴出方向における厚みが 0.20mm ～ 0.30mm であることを特徴とする請求項２～９のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項11] ノズル本体部の内壁の少なくとも一部が円筒形状に形成され、充填

ロッドの外壁の少なくとも一部が周方向に設けられた複数の溝部を含む円筒形状に形成され、

ノズルチャンバは、ノズル本体部の内壁の少なくとも一部と充填ロッドの外壁の少なくとも一部の溝部との間に形成され、

充填ロッドは、ノズル本体部の先端部に対向する渦流形成部を有することを特徴とする請求項 2 ～ 10 のいずれかに記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項12] 渦流形成部において、製剤が充填ロッドの溝部から流入する方向が中心軸から位置ずれし、製剤の渦流を形成することを特徴とする請求項 11 に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。

[請求項13] ノズル本体部の内壁の少なくとも一部が、噴出方向に実質的に垂直な平面における断面が噴出方向に向かって連続的または段階的に小さくなるように形成されたことを特徴とする請求項 11 または 12 に記載のインフルエンザワクチン経鼻接種システム。