

(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
2010年9月2日(02.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/098261 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/052541
- (22) 国際出願日: 2010年2月19日(19.02.2010)
- (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 2009-040918 2009年2月24日(24.02.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてののみ): 栗林 満(KURIBAYASHI Mitsuru) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 基浩(SUZUKI Motohiro) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 福島 秀尚(FUKUSHIMA Hidenao) [JP/JP]; 〒1006221 東京都千代田区丸の内一丁目11-1 久光製薬株式会社内 Tokyo (JP). 清水英介(SHIMIZU Eisuke) [JP/JP]; 〒1006221 東京都千代田区丸の内一丁目11-1 久光製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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: RISPERIDONE-CONTAINING TRANSDERMAL PREPARATION AND ADHESIVE PATCH USING SAME

(54) 発明の名称: リスペリドン含有経皮吸収型製剤及びこれを用いた貼付剤

(57) Abstract: Disclosed is a transdermal preparation which contains risperidone and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a medicine. The transdermal preparation contains 1-20 parts by mass of the medicine relative to 100 parts by mass of the total of the preparation, while having a skin permeation rate of 0.5-30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$ and a drug diffusion coefficient in the skin of from $1.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{hour}$ to $10.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{hour}$.

(57) 要約: 本発明に係る経皮吸収型製剤は、リスペリドン及び／又はその薬学的に許容される塩を薬物として含有するものであり、当該製剤の全質量100質量部に対して上記薬物を1～20質量部含有し、皮膚透過速度が0.5～30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ であり且つ皮膚中の薬物拡散係数が $1.2 \times 10^{-6} \sim 10.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ である。



WO 2010/098261 A1

明 細 書

発明の名称：

リスペリドン含有経皮吸収型製剤及びこれを用いた貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、リスペリドン及び／又はその薬学的に許容される塩を薬物として含有する経皮吸収型製剤及びこれを用いた貼付剤に関する。

背景技術

[0002] リスペリドンは、ヤンセン・ファーマ社（ベルギー）によって開発されたベンゾイソキサゾール誘導体化合物である（特許文献 1 参照）。その薬理作用としては、抗ドパミン作用、抗セロトニン作用、カタレプシー惹起作用が確認されており、現在では統合失調症治療薬として広く臨床の場において用いられている。リスペリドンは、過食症の治療や敏感肌の処理のための化粧品組成物などへの適用も提案されている（特許文献 2 及び 3 参照）。

[0003] リスペリドンの統合失調症に対する効果は、主としてドパミン D_2 受容体拮抗作用及びセロトニン $5-HT_2$ 受容体拮抗作用に基づく中枢神経系の調節によるものと考えられている。リスペリドンは、幻覚、妄想などの陽性症状のみならず、感情的引きこもり、情動鈍麻などの陰性症状に対しても優れた効果を示すことが知られている。また、リスペリドンは、従来の定型抗精神病薬に比べて錐体外路系の副作用（ふるえ、こわばり等）が比較的少ないという特長を有する。このため、リスペリドンは、患者の QOL（生活の質）を改善するのに極めて有用であると考えられている。

[0004] リスペリドンの投与方法としては、従来から、錠剤や細粒剤、内服液剤等を使用する経口投与方法が用いられている。しかし、経口投与は、薬物が吸収された後、肝臓で初回通過効果を受けたり、投与後一時的に必要以上の血漿中濃度が認められたりする等の欠点があった。また経口投与においては、胃腸障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。更に、経口剤の規則的な服用が困難な統合失調症患者も多く、その割合は患者の約 75% に

も上るとも言われている。

- [0005] 上記のような経口投与の問題点を解消すべく、ヒトの皮膚からリスペリドン吸収させる投与法が検討されている。例えば、特許文献4には、リスペリドン及び皮膚浸透促進剤などを含有する医療用パッチが記載されている。貼付剤（パッチ）を用いた投与法は、投与回数の低減、コンプライアンスの向上、投与及び中止の容易さ等の利点が期待される。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特公平6－13511号公報
特許文献2：特表2003－525865号公報
特許文献3：特表2001－511782号公報
特許文献4：特表平11－503138号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 皮膚の角質層は、ケラチン質を多く含む細胞と細胞間脂質とが層状に積層しており、異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有する。このため、リスペリドンの経皮吸収性を十分に優れたものとすることは容易なことでない。これがリスペリドン含有経皮吸収型製剤が未だに実用化されていない原因の一つと推察される。また、経皮吸収性に優れる製剤を調製し、これを皮膚に接触させた場合であっても、薬効が発現するまでに長時間を要するなど、従来の製剤を治療に供するには未だ改善の余地があった。

- [0008] 本発明は、上記実情に鑑みてなされたものであり、リスペリドンの優れた経皮吸収性を達成できるとともに、薬効を十分安定的に発現させることが可能な経皮吸収型製剤及びこれを用いた貼付剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、リスペリドンの経皮吸収性に優れた製剤について検討を行う中で、通常の薬物とは異なりリスペリドンの含有量の調整及び添加剤の選

択等によって皮膚透過速度の値を十分に高めても、リスペリドンの薬効が安定的に発現しない場合があるとの知見を得た。この知見に基づき、更に検討を重ねた結果、上記の皮膚透過速度のみならず、皮膚中の薬物拡散係数も調整することが薬効の安定的な発現に極めて有効であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0010] 本発明に係る経皮吸収型製剤は、リスペリドン及び／又はその薬学的に許容される塩を薬物として含有するものであり、当該製剤の全質量100質量部に対して上記薬物を1～20質量部含有し、皮膚透過速度が $0.5 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$ であり且つ皮膚中の薬物拡散係数が $1.2 \times 10^{-6} \sim 10.0 \times 10^{-6} \text{cm} / \text{時}$ である。

[0011] 上記経皮吸収型製剤によれば、経口剤と比較して投与後にリスペリドンの血漿中濃度が緩やかに上昇するとともに、その後、薬効が長時間に亘って持続する。このため、薬効の発現に適した範囲内にリスペリドン（その代謝物も含む。）の血漿中濃度を安定的に維持できる。リスペリドン及びその代謝物の合計の血漿中濃度が $20 \sim 50 \text{ng} / \text{mL}$ のとき、また、リスペリドンの D_2 受容体占有率が $65 \sim 80\%$ のときにリスペリドンは薬効を示すと言われている（Am Psychiatry 163:3, March 2006を参照）。

[0012] 上記製剤を1回／1日～1回／7日の頻度で連続的に皮膚に接触させた場合、リスペリドン及びその代謝物の合計の最高血漿中濃度 C_{max} と最低血漿中濃度 C_{min} の比 $C_{\text{max}} / C_{\text{min}}$ が定常的に5以下となることが好ましい。連続投与時の定常状態における $C_{\text{max}} / C_{\text{min}}$ を5以下とすることで、薬効の発現及び副作用の抑制の両方をより一層高水準に達成できる。

[0013] 本発明に係るリスペリドン含有経皮吸収型貼付剤は、支持体と、該支持体の少なくとも一方の表面上に形成された薬物含有層とを備え、薬物含有層が本発明の上記経皮吸収型製剤からなるものである。上記経皮吸収型製剤を貼付剤に適用することで、高い経皮吸収性がより一層安定的に達成される。また貼付剤は、経口剤や塗布剤と比較して患者への投与が容易であるという利

点がある。

- [0014] 上記貼付剤は、皮膚に接するべき薬物含有層の面積が $5 \sim 100 \text{ cm}^2$ であることが好ましい。薬物含有層の厚さは $50 \sim 200 \mu\text{m}$ であることが好ましい。

発明の効果

- [0015] 本発明によれば、リスペリドンの優れた経皮吸収性を達成できるとともに、薬効を十分安定的に発現させることが可能である。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1]本発明に係る貼付剤の薬物含有層における薬物分布の一例を示す図である。
- [図2]ヒト皮膚透過性試験の結果（皮膚透過速度の推移）を示すグラフである。
- [図3]ヒト皮膚透過性試験の比較試験の結果（皮膚透過速度の推移）を示すグラフである。
- [図4]経口剤の投与後における活性部分の血漿中濃度の推移を示すグラフである。
- [図5]貼付剤の投与後における活性部分の血漿中濃度の推移を示すグラフである。
- [図6]ケース1及び比較ケース1における活性部分の血漿中濃度の推移を示すグラフである。
- [図7]ケース2及び比較ケース2における活性部分の血漿中濃度の推移を示すグラフである。
- [図8]ケース3における活性部分の血漿中濃度の推移を示すグラフである。

発明を実施するための形態

- [0017] 本発明に係るリスペリドン含有経皮吸収型製剤について、これをプラスタ一剤やパップ剤などの貼付剤に適用する場合を例に説明する。貼付剤は、薬物の吸収性及び投与の容易性の点から特に好ましい形態であるが、薬物を経皮から吸収させる形態であれば、本発明に係る製剤をクリーム剤、硬膏剤、

ローション剤、軟膏剤、スプレー剤等に適用してもよい。

[0018] (経皮吸収型貼付剤)

本実施形態に係る貼付剤は、支持体と、該支持体の少なくとも一方の表面上に形成された薬物含有層とを備える。薬物含有層は、リスペリドン及び／又はその薬学的に許容される塩を薬物として含有する経皮吸収型製剤からなる。

[0019] リスペリドンの薬学的に許容される塩としては、特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩等の有機酸塩が挙げられる。この中で、製剤中の薬効成分の安定性の観点から、シュウ酸塩、臭化水素酸塩及び塩酸塩が好ましく、シュウ酸塩がより好ましい。薬物含有層は、リスペリドン及びその薬学的に許容される塩のうち、１種を単独で含有していても、あるいは混合物として含有していてもよい。

[0020] リスペリドン及びその薬学的に許容される塩の合計の含有量（以下、「薬物含有量」という。）は、薬物含有層を形成する製剤１００質量部に対して１～２０質量部であり、２～１５質量部であることが好ましい。薬物含有量が１質量部未満であると、連続投与時の定常状態においてリスペリドン及びその代謝物の合計の血漿中濃度（以下、単に「血漿中濃度」という。）を２０ｎｇ／ｍＬ以上することが困難であり、薬効が十分に発揮されない。他方、薬物含有量が２０質量部を越えると、血漿中濃度が５０ｎｇ／ｍＬを超えやすく、副作用が生じる確率が増加する。

[0021] 薬物含有層をなす経皮吸収型製剤は、薬物の皮膚透過速度が０．５～３０ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ となるように調製されたものである。皮膚透過速度は、リスペリドン及び添加剤（特に吸収促進剤）の含有量、あるいは、添加剤の種類を適宜設定することで所望の値に調整することができる。ここでいう「皮膚透過速度」とは、式（１）によって算出される値を意味する。式（１）中、 P_m は薬物の皮膚透過係数を示し、 ΔC はドナー相とレセプター相のＣＧ濃

度の差を示す。

$$\text{皮膚透過速度} = P_m \times \Delta C \quad \cdots (1)$$

[0022] 薬物の皮膚透過速度が $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ 未満であると、血漿中濃度を $20 \text{ ng}/\text{mL}$ 以上することが困難であり、リスペリドンの薬効が十分に発揮されない。他方、皮膚透過速度が $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ を越えると、 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ 以下の場合と比較して血漿中濃度が急激に上昇しやすく、その結果、統合失調症特有の中枢神経系副作用が発現する傾向がある。薬物の皮膚透過速度は、 $1 \sim 25 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ であることが好ましく、 $2 \sim 20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ であることがより好ましい。

[0023] 薬物含有層をなす経皮吸収型製剤は、皮膚中の薬物拡散係数が $1.2 \times 10^{-6} \sim 10.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ となるように調製されたものである。ここでいう「皮膚中の薬物拡散係数」は、角質層の厚さと、角質層を薬物が通過するのに要する時間（ラグタイム）の測定値から算出される値を意味する（「R. J. Scheuplein, "Mechanism of percutaneous absorption II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration", J. Invest. Dermatol., 8, 79, 1967」を参照）。

[0024] 皮膚中の薬物拡散係数が $1.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ 未満であると、 $1.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ 以上の場合と比較して血漿中濃度の立ち上がりが遅く、その結果、薬効発現が遅れる傾向がある。他方、皮膚中の薬物拡散係数が $10.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ を超えると、 $10.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ 以下の場合と比較して血漿中濃度が急激に上昇しやすく、その結果、統合失調症特有の中枢神経系副作用が発現する傾向がある。皮膚中の薬物拡散係数は、 $1.2 \times 10^{-6} \sim 9.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ であることが好ましく、 $1.5 \times 10^{-6} \sim 9.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{時}$ であることがより好ましい。

[0025] リスペリドンは他の薬物と比較し、長いラグタイムを有するという特性がある。リスペリドンのラグタイムは、リスペリドン及び添加剤（特に溶解剤、吸収促進剤）の含有量、あるいは、添加剤の種類を適宜設定することで所

望の値に調整することができる。本発明者らの検討によると、特に、リスペリドンの溶解剤として酢酸、プロピオン酸、乳酸、酢酸ナトリウム、サリチル酸、安息香酸、N-メチル-2-ピロリドン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコールを使用したり、吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド、カプリン酸、ミリスチン酸イソプロピル、モノラウリン酸プロピレングリコールを使用した場合にリスペリドンのラグタイムを効果的に短くできる。ラグタイムが短くなるに従い、皮膚中の薬物拡散係数は大きな値となる。

[0026] 吸収促進剤としては、従来皮膚への吸収促進作用が認められている化合物であれば特に限定されず、例えば、炭素数6～20の脂肪族アルコール、炭素数6～20の脂肪族エーテル、炭素数6～20の脂肪酸、炭素数6～20の脂肪酸エステル、炭素数6～20の脂肪酸アミド、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール及びポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル、芳香族系有機エーテル（以上の化合物は飽和及び不飽和のいずれであってもよく、直鎖状及び分岐状のいずれであってもよく、環状構造を含むものであってもよい。）、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン（Azone）、エイゾン（Azone）誘導体、ピロチオデカン、ソルビタン脂肪酸エステル類（Span系）ポリソルベート系（Tween系）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（HCO系）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油が挙げられる。

[0027] 吸収促進剤の具体例としては、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノール

アミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、l-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-l-カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油及びソルビタンモノオレエートが挙げられる。

[0028] 上記吸収促進剤は単独で又は2種以上を混合して用いることができる。吸収促進剤の含有量は、薬物含有層を形成する製剤100質量部に対して1～20質量部であることが好ましく、2～15質量部であることがより好ましく、3～10質量部であることが更に好ましい。吸収促進剤の含有量を上記範囲とすることにより、上記範囲外である場合と比較して、薬物の皮膚透過性が向上し、発赤、浮腫等の皮膚への刺激性が低下する。

[0029] 薬物含有層は、粘着基剤、可塑剤又は粘着付与剤等を更に含有することが好ましい。

[0030] 粘着基剤としては、粘着性を有する化合物であれば特に限定されないが、例えば、熱可塑性エラストマー、アクリル系高分子、ゴム系高分子、ポリウレタン系高分子及びポリジメチルシロキサン等の疎水性高分子が挙げられる。

[0031] アクリル系高分子としては、(メタ)アクリル酸誘導体を少なくとも一種含有させて共重合したものであれば特に限定されないが、例えば、アクリル酸エステル共重合体が好ましい。アクリル酸エステル共重合体の具体例とし

ては、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート及びアクリル酸からなる群から選ばれる少なくとも2種の共重合体が挙げられる。

[0032] アクリル系高分子の具体例としては、医薬品添加物事典2000（日本医薬品添加剤協会編集）に粘着剤として収載されているアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン、アクリル樹脂アルカノールアミン液に含有するアクリル系高分子、DURO-TAKアクリル粘着剤シリーズ（ナショナルスターチアンドケミカル社製）、オイドラギットシリーズ（樋口商会）等が挙げられる。

[0033] ゴム系高分子としては、特に限定されないが、例えば、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（以下、「SIS」ともいう。）、イソプレンゴム、ポリイソブチレン（以下、「PIB」ともいう。）、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合（以下、「SBS」ともいう。）、スチレン-ブタジエンゴム（以下、「SBR」ともいう。）、ポリシロキサン等が挙げられる。上述の化合物のうち、SIS及びアクリル酸エステル共重合化合物が特に好ましい。

[0034] このような粘着基剤は単独で又は2種以上を混合して用いることができる。粘着基剤の含有量は、薬物含有層を形成する製剤100質量部に対して5～50質量部であることが好ましく、10～40質量部であることがより好ましく、10～30質量部であることが更に好ましい。粘着基剤の含有量を上記範囲とすることにより、上記範囲外である場合と比較して、形成される薬物含有層の安定性及び薬物の皮膚透過性が向上する。

[0035] 可塑剤としては、可塑性を有する化合物であれば特に限定されないが、例えば、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プ

ロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム）、液状脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトンが挙げられる。この中で、流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコール、クロタミトンが好ましい。

[0036] このような可塑剤は単独で又は２種以上を混合して用いることができる。可塑剤の含有量は、薬物含有層を形成する製剤１００質量部に対して５～３０質量部であることが好ましく、１０～３０質量部であることがより好ましく、１０～２０質量部であることが更に好ましい。可塑剤の含有量を上記範囲とすることにより、上記範囲外である場合と比較して、薬物の皮膚透過性が向上するとともに貼付剤としての凝集力が向上する。

[0037] 薬物含有層の粘着力が不足している場合には粘着付与剤を含有させることが好ましい。粘着付与剤としては、特に限定されないが、例えば、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンＰ１００、荒川化学工業）、脂肪族系炭化水素樹脂（例えばクイントンＢ１７０、日本ゼオン）、テルペン樹脂（例えばクリアロンＰー１２５ヤスハラケミカル）及びマレイン酸レジン等が挙げられる。この中で、特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂及びテルペン樹脂が好ましい。

[0038] このような粘着付与剤は単独で又は２種以上を混合して用いることができる。粘着付与剤の含有量は、薬物含有層を形成する製剤１００質量部に対して２０～６０質量部であることが好ましく、３０～６０質量部であることが

より好ましく、35～60質量部であることが更に好ましい。粘着付与剤の含有量が20質量部未満である場合には、上記範囲である場合と比較して、貼付剤としての粘着力が低下する傾向にある。また、粘着付与剤の含有量が60質量部を超える場合には、上記範囲である場合と比較して、剥離時の皮膚への刺激が強くなる傾向がある。

[0039] 薬物含有層は、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤又は紫外線吸収剤等を含有してもよい。抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が好ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が好ましい。架橋剤としては、アミノ化合物、フェノール化合物、エポキシ化合物、イソシアネート化合物、有機過酸化物、金属アルコラート、金属キレート等が好ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましい。

[0040] このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤及び紫外線吸収剤の合計は、薬剤含有層を形成する製剤100質量部に対して10質量部以下であることが好ましく、5質量部以下であることがより好ましく、2質量部以下であることが更に好ましい。

[0041] 本実施形態の貼付剤は、溶剤法、ホットメルト法等といった従来法により製造することができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、配合される組成物の有機溶剤溶液に、他の成分を添加、攪拌後、支持体に展延し、乾燥させ薬物含有層を形成することにより、本実施形態の貼付剤を得ることが

できる。また、配合される組成物がホットメルト法により塗工可能であるものである場合には、高温で組成物を溶解させた後、支持体に展延し薬物含有層を形成することにより、本実施形態の貼付剤を得ることもできる。

[0042] 溶剤法により製造する場合に用いられる溶剤としては、例えば、低級アルコール、トルエン、酢酸エチル、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの製造溶媒、製剤の可塑剤として用いる化合物が挙げられる。この中で、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン、酢酸エチル、シクロヘキサン、ヘプタンが好ましく、特にメタノール、エタノール、トルエン、ヘプタン、酢酸エチルが好ましい。

[0043] なお、支持体の代わりに後述する剥離ライナーを用いて薬物含有層を形成した後に、支持体を貼り合わせるにより本実施形態の貼付剤を得ることもできる。

[0044] また、本実施形態の貼付剤は、薬物含有層が上記のような組成からなり、それを支持する支持体を有するものであれば、その他の層やそれらを構成する成分は、特に限定されない。例えば、本実施形態の貼付剤は、支持体及び薬物含有層の他、薬物含有層上に設けられる剥離ライナーを含むことができる。

[0045] 支持体としては、薬物含有層を支持するのに適したものであれば特に限定されないが、伸縮性及び非伸縮性のものを用いることができる。その具体例としては、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材が挙げられる。

[0046] 剥離ライナーとしては、薬物含有層からの十分な剥離性を有するものであれば特に限定はされないが、ポリエチレンテレフタレート（PET）フィルム、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリテトラフルオロエチレンフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、ポリ塩化ビニリデンフィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等を好適に用いることができる。剥離ライナーは、貼付側から剥離ライナーを剥離する際の作業容易

性を高めるために、剥離ライナーの粘着剤層と接触する側の面にフッ素処理やシリコン処理を施すことが好ましい。

[0047] 本実施形態に係る貼付剤は、活性な薬物の適用量についても、貼付剤を裁断すること等により、患者の症状、年齢、体重、性別等に応じて、容易に調節することができる。貼付剤の皮膚に接すべき薬物含有層の面積は特に限定されないが、 $5 \sim 100 \text{ cm}^2$ であることが好ましく、 $10 \sim 80 \text{ cm}^2$ であることがより好ましい。貼付剤の皮膚に接すべき薬物含有層の面積を 100 cm^2 以下にすることによって適用時の扱いが好適なものになり、 5 cm^2 以上にすることによって、薬物の十分な皮膚透過性を維持することが容易になる。

[0048] 薬物含有層の厚さは、 $50 \sim 200 \mu\text{m}$ であることが好ましく、 $70 \sim 170 \mu\text{m}$ であることがより好ましい。薬物含有層の厚さを $200 \mu\text{m}$ 以下にすることによって適用時の扱いが好適なものになり、 $50 \mu\text{m}$ 以上にすることによって、薬物含有層に十分量の薬剤を含有せしめることが可能となる。

[0049] 薬物含有層は、必ずしも薬物が均一に分散していなくてもよく、図1に示すように、薬物がドメインを形成するように分布したものであってもよい。図1は、本実施形態に係る貼付剤の薬物含有量を以下の条件で測定し、測定値をマッピングしたものである。

測定法：反射法、

測定領域： $2 \times 2 \text{ mm}$ 、

アパーチャ： $100 \times 100 \mu\text{m}$ 、

ポイント数： 20×20 ポイント、

マッピング強度： 1684 cm^{-1} （リスペリドンの $\text{C}=\text{O}$ 伸縮振動）。

[0050] 本実施形態に係る貼付剤は、上述の通り、薬物の含有量、皮膚透過速度及び皮膚中の薬物拡散係数がそれぞれ所定の範囲内となるように調製された製剤を薬物含有層として使用している。かかる構成により、当該貼付剤の投与によってリスペリドン及びその代謝物の合計の血漿中濃度を $20 \sim 50 \text{ ng/mL}$ に十分安定的に維持できる。

[0051] 本実施形態に係る貼付剤を1回/1日～1回/7日の頻度で連続的に皮膚に接触させ、 C_{max}/C_{min} が定常的に5以下となることが好ましい。 C_{max} は、リスペリドン及びその代謝物の合計の血漿中濃度の最大値を意味し、 C_{min} は、リスペリドン及びその代謝物の合計の血漿中濃度の最小値を意味する。現在市販されているリスペリドンの経口剤やDepo製剤（皮下）は、 C_{max}/C_{min} が5を超えるものである。 C_{max}/C_{min} を5以下とすることで、副作用が生じる可能性を十分に低減できるとともに、薬効が発現している状態とそうではない状態の落差が十分に小さくなり、患者のコンプライアンスの点からも好適である。

[0052] 連続投与時の定常状態における C_{max}/C_{min} が5以下であると、血漿中濃度を複数患者平均値で20～50 ng/mLの範囲内とすることができる。この範囲内に血漿中濃度を維持すれば、リスペリドンのドパミン D_2 受容体受容体占有率を65～80%とすることができ、薬効が効果的に発揮される。すなわち、本実施形態に係る貼付剤によれば、リスペリドンのドパミン D_2 受容体受容体占有率を80%以下とすることができるため、リスペリドンに由来する副作用を極力低減できる。

[0053] （リスペリドンの薬効長期化方法）

上記経皮吸収型製剤は、リスペリドンの薬効を長期に亘って維持できるという効果を発揮する製剤である。従って、上記経皮吸収型製剤又はこれを用いた貼付剤は、リスペリドンの薬効長期化方法であって、当該経皮吸収型製剤を皮膚に接触させるステップを含む方法を提供する。この方法によれば、経口剤と比較して投与後において、リスペリドンの血漿中濃度を緩やかに上昇させることができ、副作用の十分に抑制できる。

[0054] （リスペリドンの薬効安定化方法）

上記経皮吸収型製剤は、リスペリドンの薬効を安定的に発現させることができるという効果を発揮する製剤である。従って、上記経皮吸収型製剤又はこれを用いた貼付剤は、リスペリドンの薬効安定化方法であって、当該経皮吸収型製剤を1回/1日～1回/7日の頻度で連続的に皮膚に接触させるス

テップを含む方法を提供する。この方法によれば、比較的容易に $C_{\max}/C_{\min}$ の値を5以下にコントロールできる。これにより、薬効の発現及び副作用の抑制の両方をより一層高水準に達成できる。

実施例

[0055] 以下、実施例及び比較例に基づいて本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

[0056] (実施例1)

リスペリドン、流動パラフィン、プロピレングリコールモノラウレート、酢酸、酢酸ナトリウムを十分に混合した。得られた混合物に、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (S I S)、脂環族飽和炭化水素樹脂及びトルエンからなる混合液を加えて、薬物含有層用塗工液を調製した。この塗工液を剥離ライナーに塗布し、溶剤を乾燥除去して薬物含有層を形成した。更に、支持体を薬物含有層に張り合わせて貼付剤を得た。なお、各成分の質量割合は、表1の実施例1の欄に示す通りとした。薬物含有層は、厚さ $75\mu\text{m}$ 、薬物含有量 $0.75\text{mg}/\text{cm}^2$ とした。

[0057] (実施例2)

表1の実施例2の欄に示す質量割合の薬物含有層用塗工液を使用したことの他は、実施例1と同様にして貼付剤を得た。薬物含有層は、厚さ $100\mu\text{m}$ 、薬物含有量 $1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ とした。なお、薬物含有層用塗工液は以下のようにして調製した。すなわち、リスペリドン、流動パラフィン、プロピレングリコールモノラウレート、ソルビタンモノラウレート、酢酸、酢酸ナトリウムを十分に混合した。得られた混合物に、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (S I S)、脂環族飽和炭化水素樹脂、アクリル酸エステル共重合体 (DURO-TAK 87-2194) 及びトルエンからなる混合液を加えて、薬物含有層用塗工液を調製した。

[0058] (実施例3)

表1の実施例3の欄に示す質量割合の薬物含有層用塗工液を使用したことの他は、実施例1と同様にして貼付剤を得た。薬物含有層は、厚さ $75\mu\text{m}$

、薬物含有量 0.75 mg/cm^2 とした。なお、薬物含有層用塗工液は以下のようにして調製した。すなわち、リスペリドン、流動パラフィン、プロピレングリコールモノラウレート、カプリン酸、酢酸、酢酸ナトリウムを十分に混合した。得られた混合物に、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（S I S）、脂環族飽和炭化水素樹脂、アクリル酸エステル共重合体（DURO-TAK 87-2194）及びトルエンからなる混合液を加えて、薬物含有層用塗工液を調製した。

[0059] （実施例 4）

表 1 の実施例 4 の欄に示す質量割合の薬物含有層用塗工液を使用したことの他は、実施例 1 と同様にして貼付剤を得た。薬物含有層は、厚さ $100 \mu\text{m}$ 、薬物含有量 0.8 mg/cm^2 とした。なお、薬物含有層用塗工液は以下のようにして調製した。すなわち、リスペリドン、流動パラフィン、プロピレングリコールモノラウレート、酢酸及び酢酸ナトリウムを十分に混合した。得られた混合物に、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（S I S）、脂環族飽和炭化水素樹脂、アクリル酸エステル共重合体（DURO-TAK 87-2516）及びトルエンからなる混合液を加えて、薬物含有層用塗工液を調製した。

[0060] （比較例 1）

表 1 の比較例 1 の欄に示す質量割合の薬物含有層用塗工液を使用したことの他は、実施例 1 と同様にして貼付剤を得た。薬物含有層は、厚さ $120 \mu\text{m}$ 、薬物含有量 1.8 mg/cm^2 とした。なお、薬物含有層用塗工液は以下のようにして調製した。すなわち、リスペリドン、プロピレングリコールモノラウレート、酢酸及び酢酸ナトリウムを十分に混合した。得られた混合物に、アクリル酸エステル共重合体（DURO-TAK 87-2516）及びポリビニルピロリドン（K 30）からなる混合液を加えて、薬物含有層用塗工液を調製した。

[0061] <ヒト皮膚透過性試験>

実施例 1 ～ 4 及び比較例 1 に係る各貼付剤を被験製剤とし、ヒト皮膚透過

性試験を行った。約 $500\text{ }\mu\text{m}$ にダーマトームしたヒト死体摘出皮膚の角質層側に被験製剤 (3 cm^2) を貼付した。皮膚の真皮側をレセプター層側にし、 32°C に保温されたフロースルーセル (3 cm^2) に装着した。レセプター液として生理食塩水を用い、一定の流速 ($3\text{ mL}/\text{時}$) で、フロースルーセル内にレセプター液を供給した。4 時間毎にレセプター液の一部を採取し、高速液体クロマトグラフ法によって薬物濃度を測定した。薬物濃度及び正確に計測した流量の測定値から、ラグタイム、薬物の皮膚透過速度及び皮膚中の薬物拡散係数を算出した。表 1 及び図 2 に結果を示す。

[0062] 比較試験として、実施例 4 に係る貼付剤 (3 cm^2) を、物理的手段によって角質層に孔を形成した皮膚に貼り付けて上記と同様の条件でヒト皮膚透過性試験を行った。その結果、ラグタイム、最高皮膚透過速度及び皮膚中の薬物拡散係数は、それぞれ 2.73 時間、 $48.99\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ 及び $24.5 \times 10^{-6}\text{ cm}/\text{時}$ であった。図 3 に結果を示す。

[0063]

[表1]

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1
薬物	リスベロトン	10.0	10.0	10.0	8.0	15.0
吸収促進剤	プロピレングリコールモノウレート	3.0	7.0	8.0	8.0	5.0
	ソルビタンモノウレート	—	0.5	—	—	—
	カプリン酸	—	—	2.0	—	—
	SIS	12.2	12.2	10.2	12.0	—
粘着基剤	アクリル酸エステル共重合体 (DURO-TAK 87-2194)	—	10.0	10.0	—	—
	アクリル酸エステル共重合体 (DURO-TAK 87-2516)	—	—	—	5.0	62.4
	ポリビニルピロリドン(K30)	—	—	—	—	5.0
	流動パラフィン	15.4	9.7	10.0	9.4	—
可塑剤	脂環族飽和炭化水素樹脂	53.0	42.2	37.2	45.0	—
粘着付与剤	酢酸	4.4	4.4	6.6	6.6	6.6
	酢酸ナトリウム	2.0	4.0	6.0	6.0	6.0
	ラクトイム(hr)	42.79	25.49	7.66	17.6	57.37
評価	最高皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	3.53	4.61	18.94	9.41	1.90
	皮膚中の薬物拡散係数 (cm/hr)	1.56×10^{-6}	2.62×10^{-6}	8.71×10^{-6}	3.79×10^{-6}	1.16×10^{-6}

[0064] <血漿中濃度測定試験>

実施例 4 に係る貼付剤を健康成人男子に投与し、被験者の血漿中濃度する試験を次のようにして実施した。すなわち、グループ 1 を構成する複数の健康成人男子に対し、まず、リスペリドンの経口剤（リスパダール 1 mg）を経口投与した。一定休薬期間を設けた後、実施例 4 に係る貼付剤（リスペリドン含有量 4 mg、面積 5 cm²）を 24 時間に亘って貼付するという一方向クロスオーバー試験を行った。リスペリドン及びその主代謝物である 9- α -リスペリドンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを検討した。

[0065] グループ 2 を構成する複数の健康成人男子に対し、実施例 4 に係る貼付剤を 24 時間貼付する代わりに、実施例 4 に係る貼付剤を 72 時間に亘って貼付したことの他は、上記と同様にして血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを検討した。

[0066] 図 4 にリスペリドンの経口剤を投与後における活性部分（リスペリドン及び 9- α -リスペリドン）の血漿中濃度の推移を示す。図 5 に実施例 4 に係る貼付剤を投与後における活性部分（リスペリドン及び 9- α -リスペリドン）の血漿中濃度の推移を示す。図 5 に示す通り、グループ 1、2 ともに実施例 4 に係る貼付剤を貼付した場合、活性部分の血漿中濃度はなだらかに上昇した。表 2 に経口剤及び貼付剤の投与後における C_{max}、T_{max} 及び t_{1/2} を示す。表中、T_{max} は、試験開始後、血漿中濃度が最大となるまでの時間を意味し、t_{1/2} は、終末相において濃度が 2 分の 1 になるまでの時間を意味する。

[0067] [表 2]

		貼付時間 (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
経口剤	グループ 1 (N=12)	24	14.6	1.17	39.0
	グループ 2 (N=12)	72	12.7	1.08	40.3
貼付剤	グループ 1 (N=12)	24	1.99	50.0	41.2
	グループ 2 (N=11)	72	2.18	70.6	39.6

[0068] 上記測定の結果から求められる、単回投与の血漿薬物濃度からデコンボリューション法によってラグタイム等を算出した。表 3 に貼付剤のラグタイム及び最高薬物透過速度の平均値、最小値及び最大値、並びに、貼付剤及び経口剤の血中代謝物比（9-OH RIS/RIS の AUC 比）を示す。

[0069] [表3]

		グループ 1	グループ 2
ラグタイム (hr)	平均値	21.3	25.6
	最小値	5.2	12.1
	最大値	37.8	44.3
最高薬物透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	平均値	3.8	2.3
	最小値	0.6	1.5
	最大値	7.8	3.2
血中代謝物比 (9-OH RIS/RIS, AUC)	貼付剤	3.38	4.97
	経口剤	5.37	7.33

[0070] 図 4, 5 に示された通り、貼付剤は経口剤と比べて血漿中濃度の立ち上がりが穏やかであり、それに相関してプロラクチンの血漿中濃度の推移も穏やかであった。経口剤の投与後にはプロラクチンの血漿中濃度は 3.1 ~ 106 ng/mL の範囲内で推移した。これに対し、貼付剤の添付後、プロラクチンの血漿中濃度はグループ 1 では 2.1 ~ 37.3 ng/mL の範囲内で推移し、グループ 2 では 2.8 ~ 37.3 ng/mL の範囲内で推移した。貼付剤を使用した場合、経口剤を使用した場合と比較してプロラクチンの血漿中濃度の変動が小さかった。なお、貼付剤は、経口剤と比較して血漿中代謝物比が小さい値となることが判明した。

[0071] <血漿薬物濃度推移の検討>

(ケース 1)

実施例 4 に係る貼付剤（貼付面積 20 cm²）を 24 時間貼付した後、新たな貼付剤に貼り替えるという反復投与をした場合、血漿薬物濃度がどのよう

に推移するかについて、重ね合わせ法によって検討した。なお、貼付面積を 20 cm^2 としたのは、図 5 に示された血漿中濃度の推移を示すグラフの曲線下の面積を算出したところ、24 時間にわたり貼付する場合、リスペリドン 2 mg を含有する経口剤の投与に相当する貼付剤の貼付面積が 20 cm^2 と推測されたためである。

[0072] (ケース 2)

実施例 4 に係る貼付剤 (貼付面積 30 cm^2) を 72 時間貼付した後、新たな貼付剤に貼り替えるという反復投与をした場合について、ケース 1 と同様の手法で血漿薬物濃度推移を検討した。

[0073] (比較ケース 1)

1 回につき 1 mg のリスペリドンを 1 日に 2 回に分けて経口剤によって反復投与した場合について、ケース 1 と同様の手法で血漿薬物濃度推移を検討した。

[0074] (比較ケース 2)

1 回につき 1 mg のリスペリドンを 1 日に 2 回に分けて経口剤によって反復投与した場合について、ケース 2 と同様の手法で血漿薬物濃度推移を検討した。

[0075] 図 6, 7 に示す通り、ケース 1, 2 とともに投与開始から定常状態に到達するまでの期間は 6 日程度であった。また、血漿中薬物濃度の $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ は、ケース 1 (24 時間貼付) では $1.03 \sim 1.25$ であり、ケース 2 (72 時間貼付) では $1.15 \sim 1.67$ であった。経口剤の $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ はケース 1 については $1.54 \sim 2.21$ であり、ケース 2 については $1.67 \sim 2.32$ であった。なお、筋注製剤の $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ は $2.38 \sim 3.96$ と報告されており、本貼付剤を反復投与した時の $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ は経口剤や筋注製剤と比較して有意に小さくなる事が判明した。

[0076] (ケース 3)

経口剤から筋注製剤へ切り換えた場合、筋注製剤の投与後 2 週間ほど薬物放出の潜状が認められるため、有効血漿中濃度に達するまでに 3 週間ほど経

口剤と筋注製剤との併用が必要と報告されている。経口剤から貼付剤へ切り換えた場合、これらの併用を要する期間について検討した。ケース 1 及び比較ケース 1 の結果を基に検討を行ったところ、図 8 に示す通り、併用期間を設けなくても有効血漿中濃度の維持が可能であった。経口剤から貼付剤へ切り換える場合、筋注製剤へ切り換えた場合と比較して併用期間を十分に短縮化できることが予測される。

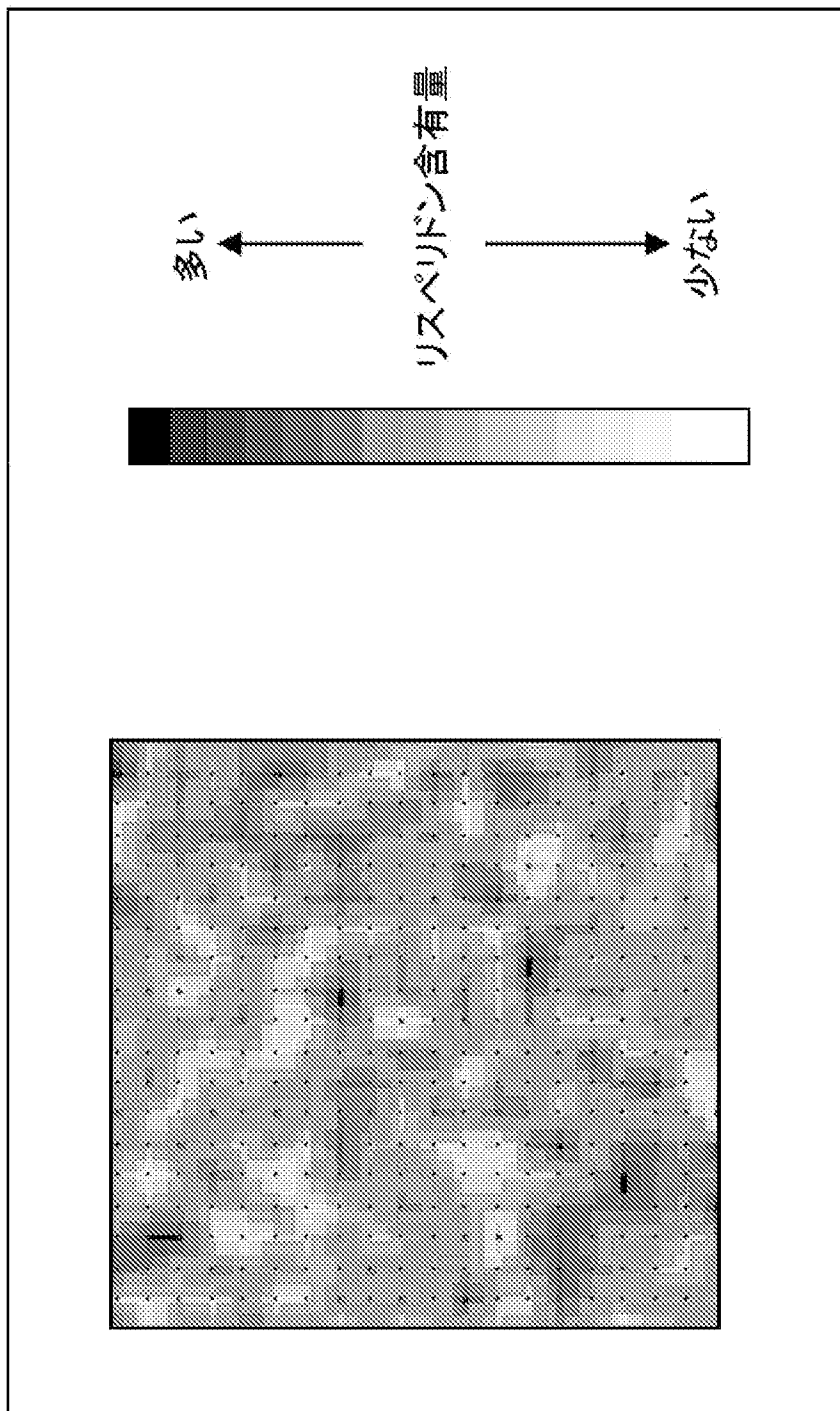
産業上の利用可能性

[0077] 本発明によれば、リスペリドンの優れた経皮吸収性を達成できるとともに、薬効を十分安定的に発現させることが可能である。

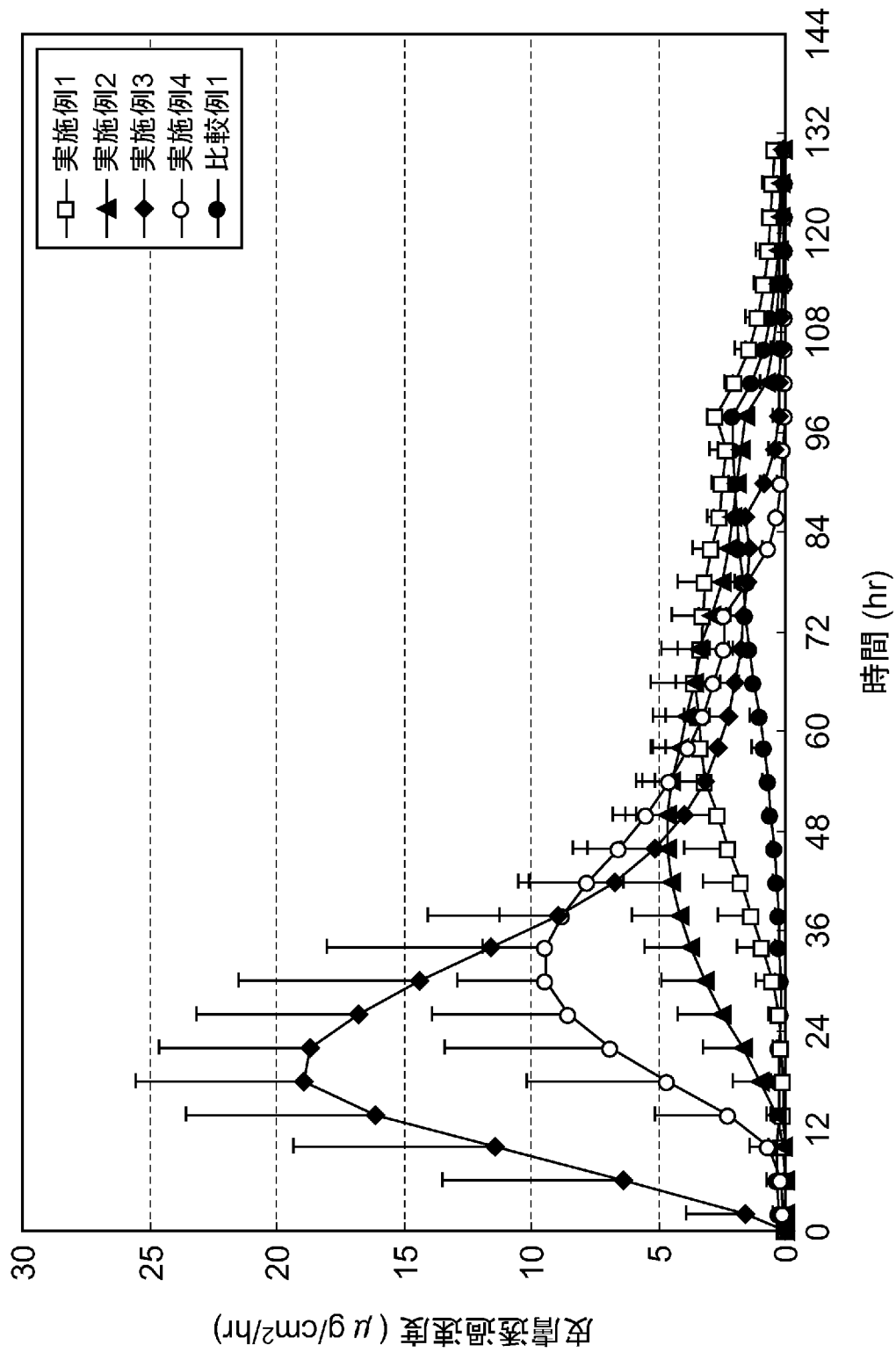
請求の範囲

- [請求項1] リスペリドン及び／又はその薬学的に許容される塩を薬物として含有するリスペリドン含有経皮吸収型製剤であって、
- 当該製剤の全質量100質量部に対して前記薬物を1～20質量部含有し、皮膚透過速度が $0.5 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$ であり且つ皮膚中の薬物拡散係数が $1.2 \times 10^{-6} \sim 10.0 \times 10^{-6} \text{cm} / \text{時}$ である製剤。
- [請求項2] 1回／1日～1回／7日の頻度で連続的に当該製剤を皮膚に接触させた場合、リスペリドン及びその代謝物の合計の最高血漿中濃度 C_{max} と最低血漿中濃度 C_{min} の比（ $C_{\text{max}} / C_{\text{min}}$ ）が定常的に5以下となる、請求項1に記載の製剤。
- [請求項3] 支持体と、該支持体の少なくとも一方の表面上に形成された薬物含有層とを備え、前記薬物含有層が請求項1又は2に記載の製剤からなる、リスペリドン含有経皮吸収型貼付剤。
- [請求項4] 皮膚に接するべき前記薬物含有層の面積が $5 \sim 100 \text{cm}^2$ である、請求項3に記載の貼付剤。
- [請求項5] 前記薬物含有層の厚さが $50 \sim 200 \mu\text{m}$ である、請求項3又は4に記載の貼付剤。

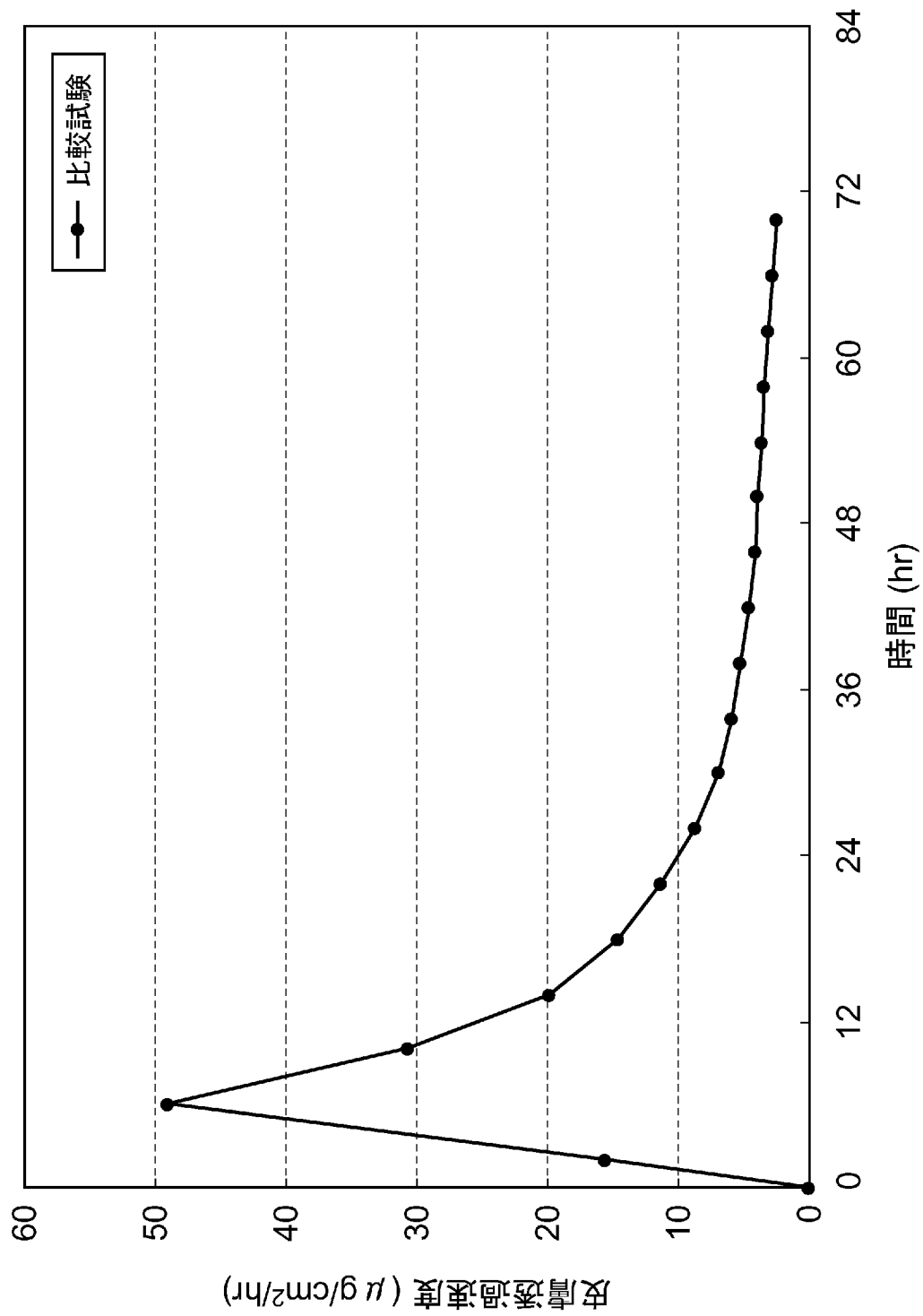
[図1]



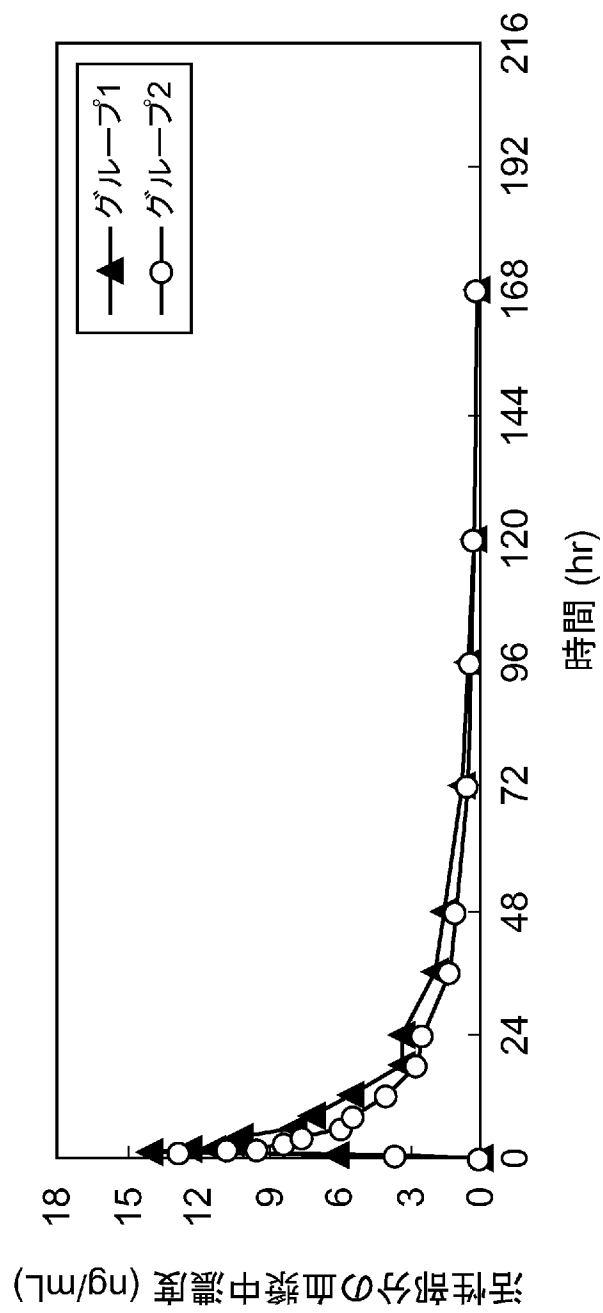
[図2]



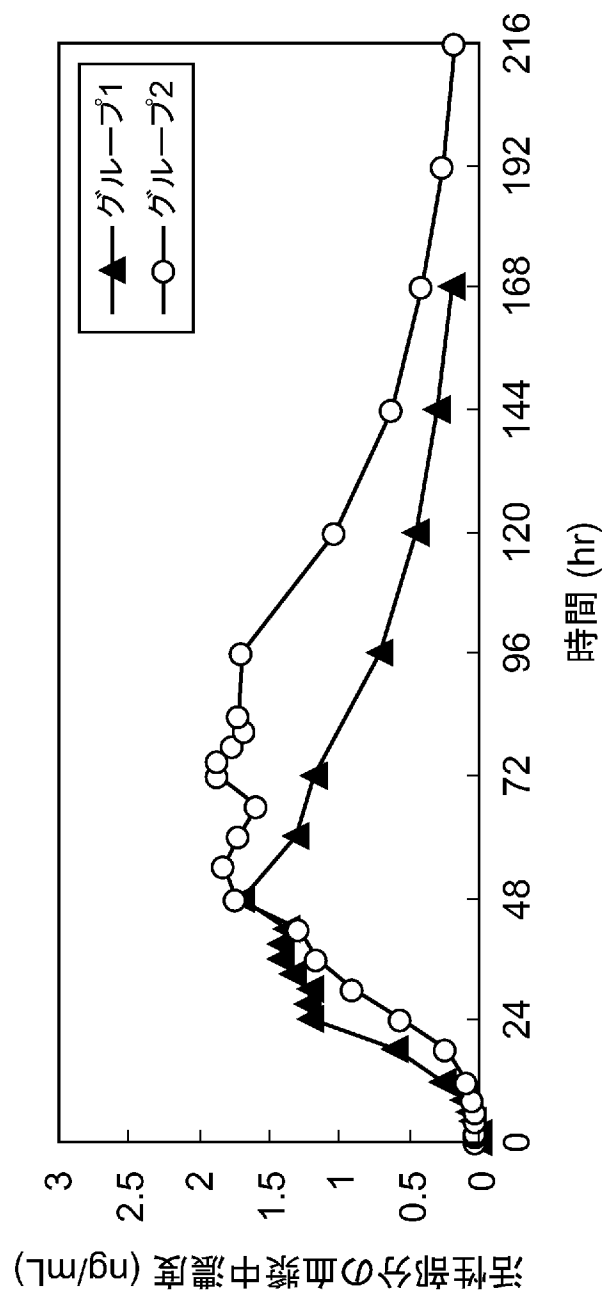
[図3]



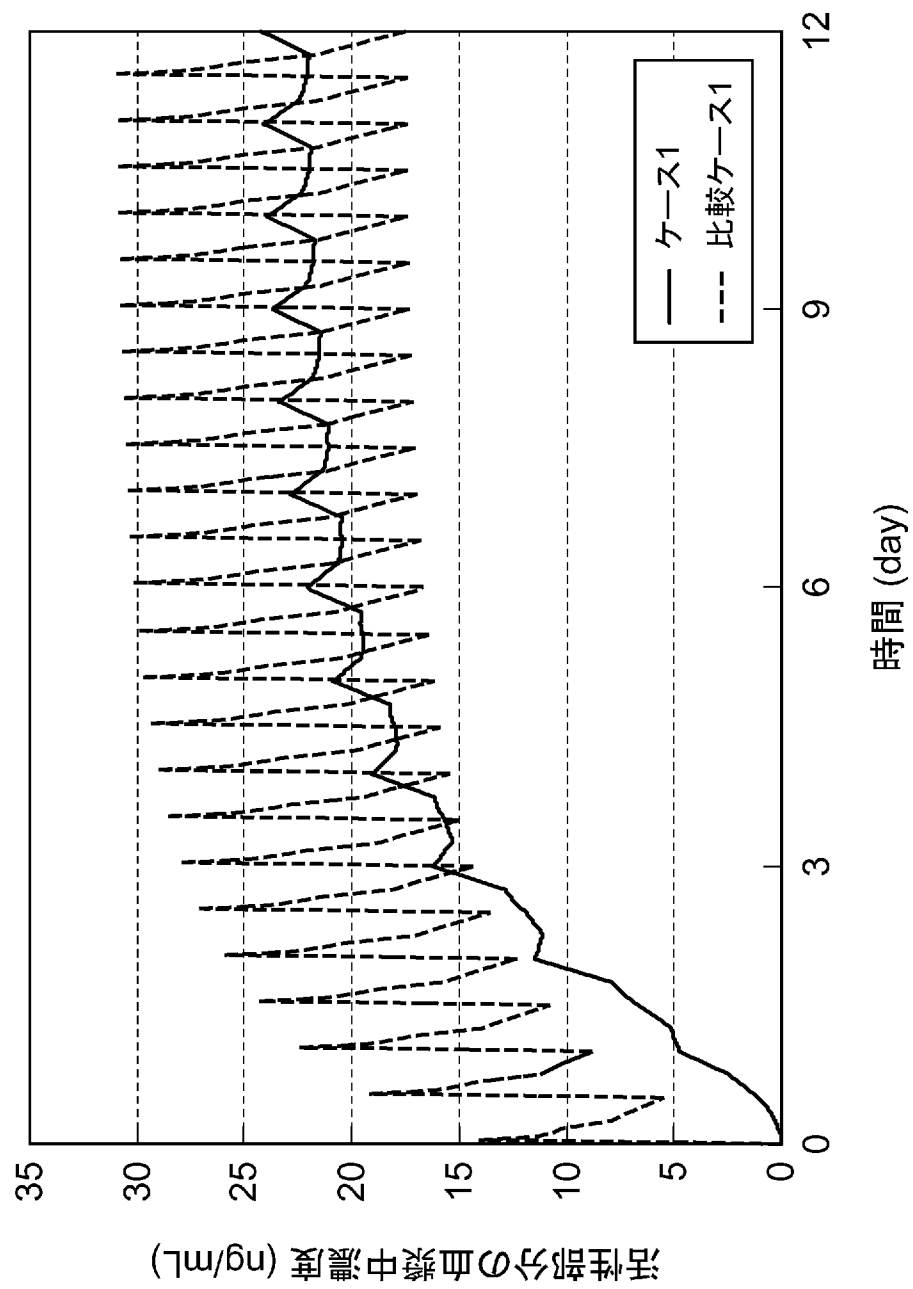
[図4]



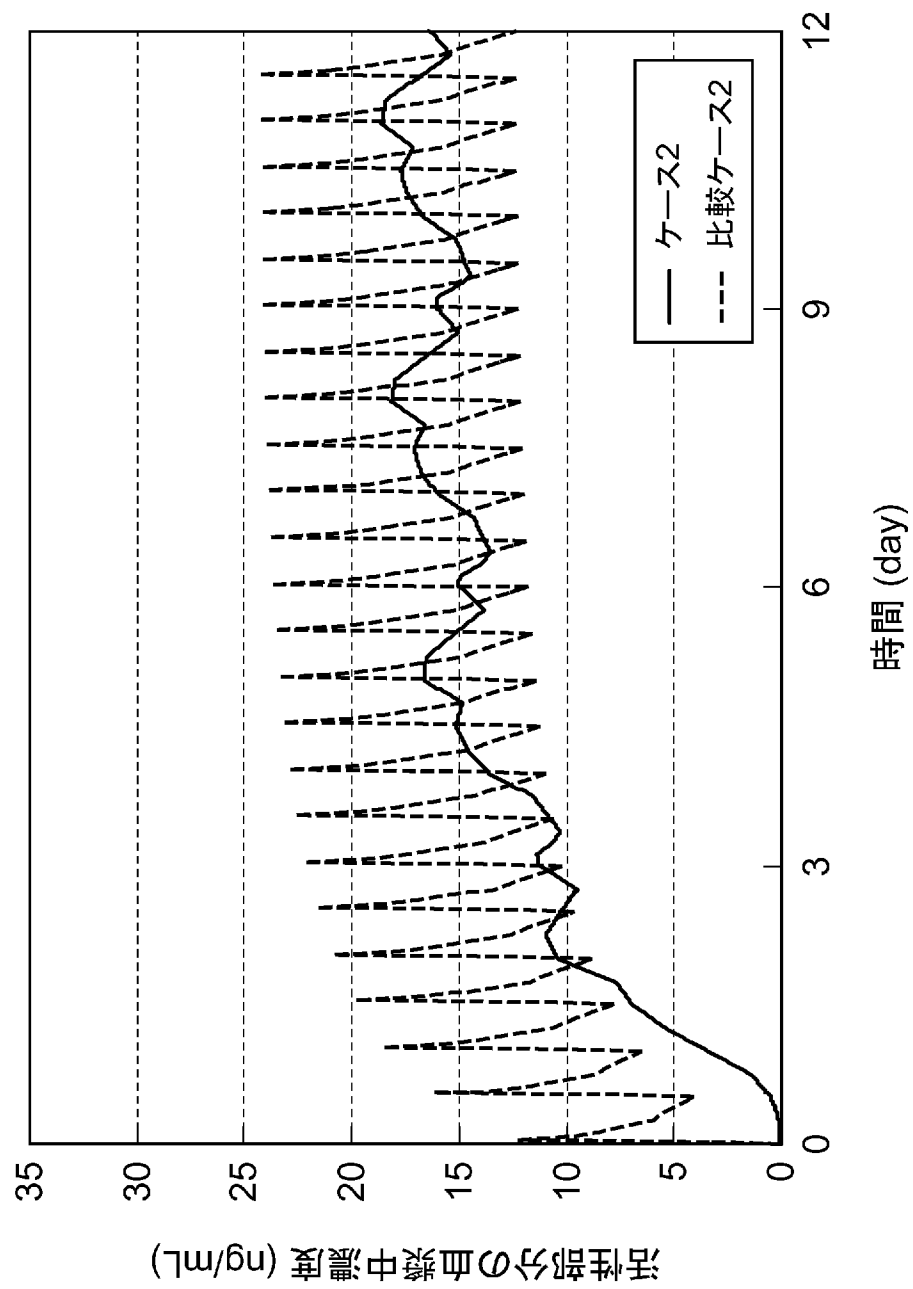
[図5]



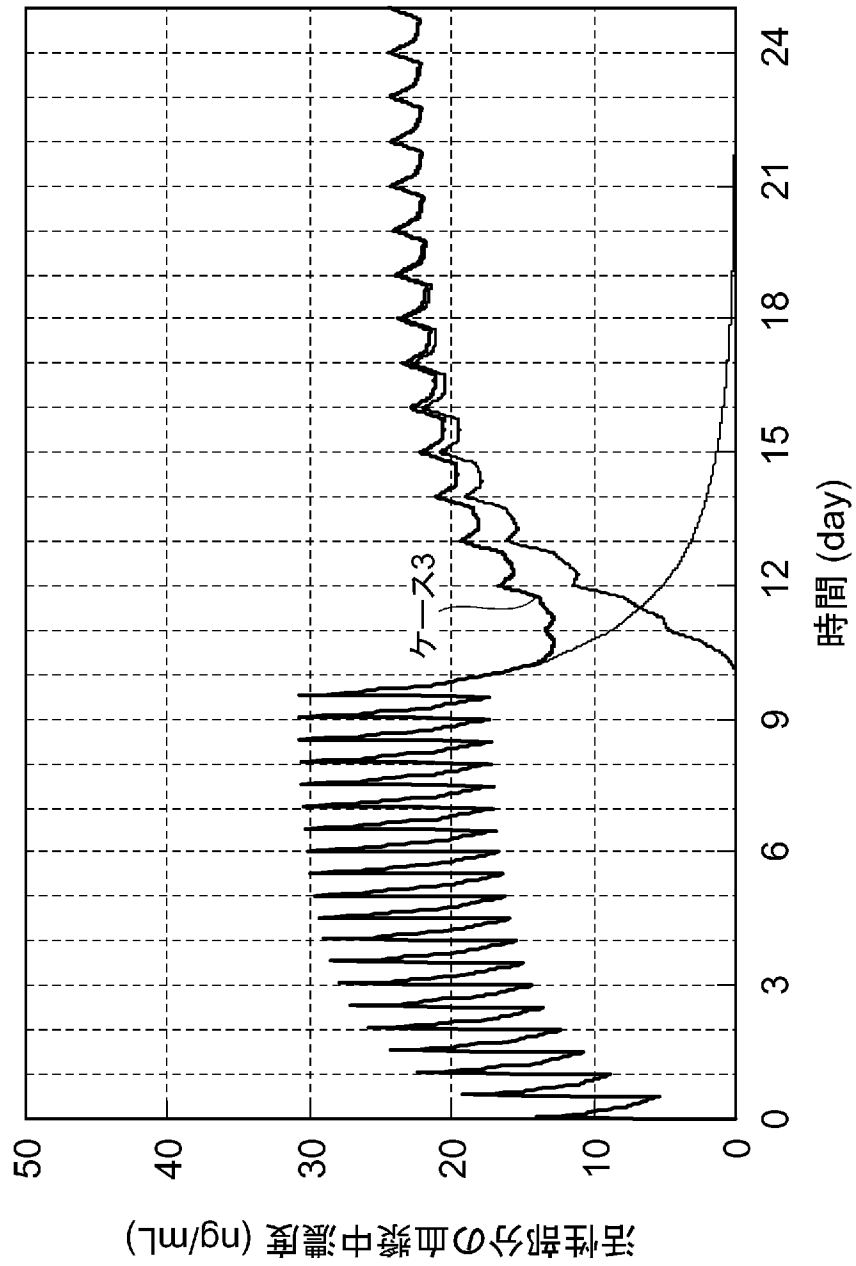
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/519(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K31/519, A61K9/70, A61P25/18, A61P43/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	JP 11-503138 A (Janssen Pharmaceutica N.V.), 23 March 1999 (23.03.1999), claims 1 to 5; experiments 1 to 4; example 1 & EP 879051 A & WO 1996/031201 A1	1-5
Y	WO 2007/94385 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 23 August 2007 (23.08.2007), examples 1 to 3; fig. 1 & US 2009/0004255 A1 & EP 1987844 A1 & WO 2007/094385 A1	1-5
Y	JP 2006-169238 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 29 June 2006 (29.06.2006), examples 2, 6, 9 to 13; table 3 & US 2006/0110434 A1 & EP 1661560 A1	1-5

☒ 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 March, 2010 (25.03.10)Date of mailing of the international search report
06 April, 2010 (06.04.10)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-337521 A (Research Development Corp. of Japan), 24 December 1996 (24.12.1996), paragraphs [0016], [0021] to [0024] (Family: none)	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052541

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions in claims 1 - 4 do not have any special technical feature, since the inventions are described in the following document 1 and cannot be considered to be novel.

Document 1: JP 11-503138 A (Janssen Pharmaceutica N.V.), 23 March 1999 (23.03.1999)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/519(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/519, A61K9/70, A61P25/18, A61P43/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 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）

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, Y	JP 11-503138 A (ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツブ) 1999.03.23 請求項 1-5, 実験 1-4, 実施例 1 & EP 879051 A & WO 1996/031201 A1	1-5
Y	WO 2007/94385 A1 (久光製薬株式会社) 2007.08.23 実施例 1-3, 図 1 & US 2009/0004255 A1 & EP 1987844 A1 & WO 2007/094385 A1	1-5

☒ 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

の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

2 5 . 0 3 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 4 . 2 0 1 0

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 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

辰己 雅夫

4 C

4 4 9 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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 2006-169238 A (久光製薬株式会社) 2006.06.29 実施例 2, 6, 9-13, 表 3 & US 2006/0110434 A1 & EP 1661560 A1	1-5
Y	JP 8-337521 A (新技術事業団) 1996.12.24 [0016], [0021]-[0024] (ファミリーなし)	1-5

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求項1-4に係る発明は、以下の文献1に記載されており、新規性が認められないから、特別な技術的特徴を有しない。

文献1：JP 11-503138 A（ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナムローゼ・フエンノートシヤツブ）1999.03.23

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。