

(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
2016年5月26日(26.05.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/080533 A1

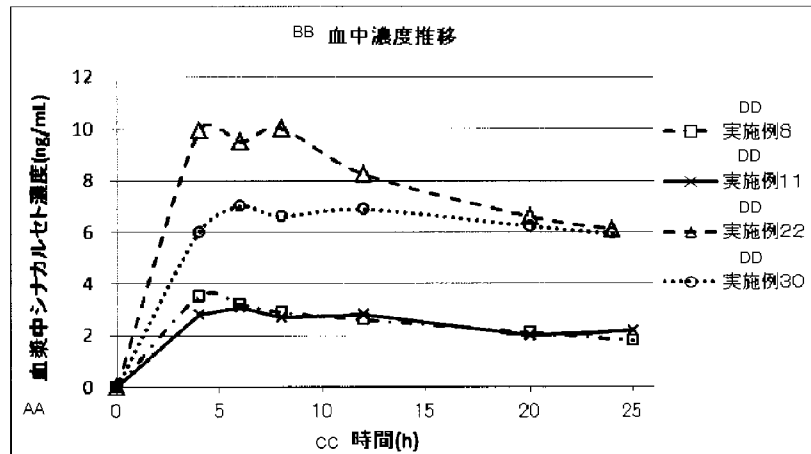
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/137 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 5/20 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/082756
- (22) 国際出願日: 2015年11月20日(20.11.2015)
- (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 2014-235207 2014年11月20日(20.11.2014) JP
特願 2015-087953 2015年4月22日(22.04.2015) JP
- (71) 出願人: 王子ホールディングス株式会社(OJI HOLDINGS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座四丁目7番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小田 麻実(ODA, Asami); 〒1040061 東京都中央区銀座四丁目7番5号 王子ホールディングス株式会社内 Tokyo (JP). 木下 広志(KINOSHITA, Hiroshi); 〒1040061 東京都中央区銀座四丁目7番5号 王子ホールディングス株式会社内 Tokyo (JP). 山根 教郎(YAMANE, Kazuo); 〒1040061 東京都中央区銀座四丁目7番5号 王子ホールディングス株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小林 泰, 外(KOBAYASHI, Yasushi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 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, 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, JP, 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,

[続葉有]

(54) Title: PERCUTANEOUS ABSORPTION AGENT

(54) 発明の名称: 経皮吸収型製剤

[図1]



AA Cinacalcet concentration in plasma
BB Course of blood cinacalcet concentration
CC Time
DD Example

(57) Abstract: Provided is a novel means for administrating cinacalcet or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said means being capable of exhibiting excellent pharmacological effects while avoiding side effects which may be caused by oral administration, in the prevention or treatment of hyperparathyroidism or hypercalcemia. This percutaneous absorption agent having a support and a drug-containing layer is a percutaneous absorption agent having the drug-containing layer which contains, as an active ingredient, cinacalcet or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療において、経口投与に伴って生じうる副作用を回避しつつ、優れた薬理効果を発揮させることが可能な、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の新規投与手段を提供する。支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が有効成分としてシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を含有する経皮吸収型製剤。



WO 2016/080533 A1



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.

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).

- (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,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：経皮吸収型製剤

技術分野

[0001] 本発明は、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する経皮吸収型製剤に関するものであって、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の経皮投与による副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防手段または治療手段を提供する。

背景技術

[0002] カルシウムは、骨の主要な構成成分である。また、カルシウム受容体を介して筋肉の収縮、神経興奮やホルモン分泌、および酵素活性など各種の生体内機能を調節している。そのため、生体機能の維持および調節に不可欠な役割を担う調整因子として知られている。血中カルシウム濃度の異常は様々な細胞機能の異常をきたすため、副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone, PTH）や活性型ビタミンDなどのカルシウム調節ホルモンにより、血中カルシウム濃度は一定の範囲に維持されている。

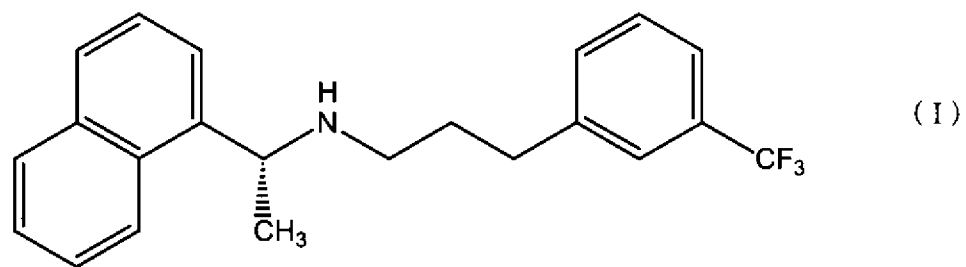
[0003] 副甲状腺から分泌されるPTHはカルシウム代謝調節系の中心をなすホルモンである。PTHは腎臓に作用して尿中からのリンの再吸収を抑制する。また、ビタミンD活性化を促進することで、腎臓でのカルシウム再吸収、および腸管からのカルシウム吸収を促進する。さらに、PTHは骨代謝速度を増加させることで、骨からのカルシウム溶出を促進し、血中カルシウム濃度を一定に保つ。PTHは副甲状腺のカルシウム受容体を介して調節されている。カルシウム受容体は主に副甲状腺細胞の膜表面に存在し、細胞外カルシウム濃度のわずかな変化に反応してPTHの分泌を調節する。

[0004] そのため、近年、カルシウム受容体に作用する薬剤が副甲状腺機能亢進症あるいは高カルシウム血症の治療薬として注目されている。

[0005] シナカルセトは、N-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-アミンの

化合物名で表されるカルシウム受容体作動薬である（特許文献１）。副甲状腺細胞の膜表面に存在するカルシウム受容体にアロステリックに作用し、血中カルシウム濃度を増強するように、カルシウム濃度依存的に P T H 分泌を抑制する。また、P T H m R N A 発現抑制、細胞増殖抑制など、多様なメカニズムで P T H の制御を行っている（非特許文献１および２）。その特徴から、低カルシウム血症のリスクを抑えつつ、P T H 分泌を抑制できる。シナカルセトは下記式（１）の化学構造を有する公知の化合物である。

[0006] [化1]



血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対して行われた第三相臨床試験において、シナカルセト塩酸塩又はプラセボを1日1回14週間連日経口投与した（シナカルセト投与量は25 mg～100 mgの範囲で用量調整）。その結果、投与終了時における血清intact P T H 濃度の250 pg/mL以下達成有効率は、シナカルセト塩酸塩群で51.4%（37/72例）、プラセボ群で2.8%（2/71例）であり、プラセボ群と比較し有意に高かった（ $p < 0.001$ ： χ^2 検定）。しかし、投与により悪心、嘔吐、および胃不快感など、消化器関連の副作用症状が頻繁にみられるため、継続投与できなくなる症例が多いことが報告されている（非特許文献３および４）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開WO 96／1 2 6 9 7 号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：「カルシウム受容体作動薬の創薬と現状」 腎と骨代謝, Vol. 21, No. 2, 2008.

非特許文献2：「二次性副甲状腺機能亢進症とカルシウム感知受容体異常」 腎と骨代謝, Vol. 21, No. 2, 2008.

非特許文献3：レグパラ錠インタビューフォーム（2014年2月改訂第7版）

非特許文献4：「シナカルセト塩酸塩の上部消化管合併症の機序」 透析会誌, 43（3）：309～315, 2010.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] シナカルセト投与に伴う悪心、嘔吐および胃不快感等の消化器官の副作用出現頻度は、低減させることが望ましい。シナカルセトの消化器官への副作用が生じる要因として、経口投与での低いバイオアベイラビリティ（国内5.1～28.4%、海外7.9～24.4%）による消化器官に対する直接的な影響や、経口投与後の血中濃度ピークによる影響の他、消化管に存在するカルシウム受容体への作用による影響が推定されている（非特許文献4）。

[0010] 本発明は、シナカルセトの消化器官に対する副作用を低減しつつ、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有用な新規投与手段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

[0011] 本発明者らは、前記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、従来経口投与されていたシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を経皮吸収型製剤として投与することが可能であることを見出した。さらにシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の皮膚透過速度を適切に制御することにより、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有効な量のシナカルセトを経皮吸収させ、シナカルセトの血中濃度を一定以上に維持することができることを見出した。

[0012] 即ち、本発明は以下の通りである。

〔１〕支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が有効成分としてシナカルセト、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する経皮吸収型製剤。

〔２〕前記薬物含有層が粘着剤をさらに含有する、〔１〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔３〕前記薬物含有層が塩基性化合物をさらに含有する、〔１〕または〔２〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔４〕前記塩基性化合物が、塩基性窒素を含有する高分子化合物、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および炭酸水素ナトリウムから選ばれる少なくとも１種である、〔３〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔５〕前記粘着剤が、ゴム系樹脂、またはアクリル系樹脂を含有する、〔２〕～〔４〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔６〕前記粘着剤が、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体を含有する、〔２〕～〔５〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔７〕前記薬物含有層が、さらに粘着付与剤を含有する、〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔８〕前記薬物含有層が、さらに吸収促進剤を含有する、〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔９〕前記吸収促進剤が、炭素数３～８の多価アルコール、炭素数１０～２２のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、およびＮ－メチル－２－ピロリドンから選ばれる少なくとも１種を含有する、〔８〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔１０〕前記炭素数１０～２２のポリオキシエチレンアルキルエーテルのＨＬＢ値が７～１６である、〔９〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔１１〕剥離ライナーをさらに有し、支持体、薬物含有層、剥離ライナーの順に積層されている、〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔A 1〕：支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が有効成分としてシナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤および塩基性化合物を含有する、経皮吸収型製剤。

〔A 2〕：前記塩基性化合物が、塩基性窒素を含有する高分子化合物、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および炭酸水素ナトリウムから選ばれる少なくとも１種である、〔A 1〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔A 3〕：支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が有効成分としてシナカルセトおよび粘着剤を含有する、経皮吸収型製剤。

〔A 4〕：前記粘着剤が、ゴム系樹脂を主成分としてなる、〔A 1〕～〔A 3〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔A 5〕：前記ゴム系樹脂が、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体である、〔A 4〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔A 6〕：前記粘着剤が、アクリル系樹脂を主成分としてなる、〔A 1〕～〔A 3〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔A 7〕：前記薬物含有層に、さらに粘着付与剤を含有する、〔A 1〕～〔A 6〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔A 8〕：前記薬物含有層に、さらに吸収促進剤を含有する、〔A 1〕～〔A 7〕のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

〔A 9〕：前記吸収促進剤が、炭素数３～８の多価アルコール、炭素数１０～２２のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、およびＮ－メチルー２－ピロリドンから選ばれる少なくとも１種である、〔A 8〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔A 10〕：前記吸収促進剤が、炭素数３～８の多価アルコールから選ばれる少なくとも１種である、〔A 8〕に記載の経皮吸収型製剤。

〔A 11〕：前記炭素数３～８の多価アルコールが、ジプロピレングリコー

ルである、[A 1 0] に記載の経皮吸収型製剤。

[A 1 2] : 前記炭素数 1 0 ~ 2 2 のポリオキシエチレンアルキルエーテルのHLB値が 7 ~ 1 6 である、[A 9] に記載の経皮吸収型製剤。

[A 1 3] : 剥離ライナーをさらに有し、支持体、薬物含有層、剥離ライナーの順に積層されている、[A 1] ~ [A 1 2] のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

[A 1 4] : 前記 [A 1] に記載される経皮吸収型製剤の製造方法であって、シナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤および塩基性化合物を含む混合物を調製すること、

当該混合物を剥離ライナー上に塗布または展延して薬物含有層を形成すること、ならびに

当該薬物含有層に支持体を貼り合わせること、

を含む、前記製造方法。

[A 1 5] : 前記 [A 3] に記載される経皮吸収型製剤の製造方法であって、シナカルセトおよび粘着剤を含む混合物を調製すること、

当該混合物を剥離ライナー上に塗布または展延して薬物含有層を形成すること、ならびに

当該薬物含有層に支持体を貼り合わせること、

を含む、前記製造方法。

[A 1 6] : 副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の治療方法であって、

[A 1] ~ [A 1 3] のいずれかに記載の経皮吸収型製剤を対象の皮膚に貼付することにより、有効量のシナカルセトを対象に経皮投与することを含む、前記方法。

[A 1 7] : 副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の治療のための経皮吸収型製剤の製造における、シナカルセトの薬学的に許容される塩の使用であって、

該経皮吸収型製剤は [A 1]、[A 2]、および [A 4] ~ [A 1 3] のい

ずれかに記載の経皮吸収型製剤である、前記使用。

[A 1 8] : 副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の治療のための経皮吸収型製剤の製造における、シナカルセトの使用であって、該経皮吸収型製剤は [A 3] ~ [A 1 3] のいずれかに記載の経皮吸収型製剤である、前記使用。

[A 1 9] : 副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の治療のための、[A 1] ~ [A 1 3] のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を経皮吸収型製剤化することにより、シナカルセトの血中濃度を副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有効であり、かつ副作用を生じないレベルに維持することが容易になる。そのため、消化器官に対する直接的な影響、血中濃度ピークに起因する副作用を回避することが可能になる。さらに、消化器官に存在するカルシウム受容体への作用を回避することが可能となるため、悪心、嘔吐および胃不快感等の消化器官の副作用を低減しながら副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療を行うことが可能となる。仮に副作用の兆候が認められた場合には、経皮吸収型製剤をすぐに皮膚から剥離することにより、直ちに投与を中止できる。

[0014] また、嚥下障害を併発し薬剤の経口内服が困難になる場合には、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の経皮吸収型製剤化により投薬の利便性が向上する。また、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の経皮吸収型製剤化により目視による投薬確認が可能になるため、服薬アドヒアランスの向上も期待できる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]インビボ (i n v i v o) 皮膚透過性試験における血漿中シナカルセト濃度の推移を示す図である。

[図2]本発明の経皮吸収型製剤の製造フローの一例を示す図である。

[図3]ラットにおけるシナカルセトの血漿中濃度プロファイルを示す図である

。

[図4]ミニブタにおけるシナカルセトの血漿中濃度プロファイルを示す図である。

[図5]ラットにおける血漿中シナカルセト濃度についての経皮投与と経口投与の比較試験の結果を示す図である。

[図6]ラットにおける血漿中副甲状腺ホルモン濃度についての経皮投与と経口投与の比較試験の結果を示す図である。

[図7]ラットにおける血漿中カルシウム濃度についての経皮投与と経口投与の比較試験の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明において経皮吸収型製剤とは、非経口製剤であって、有効成分が皮膚を通して吸収され血流に送達されるものをいう。本発明の経皮吸収型製剤は、支持体と薬物含有層とを有する貼付剤であり、例えばテープ剤、パップ剤、プラスター剤などが挙げられる。

[0017] 本発明の経皮吸収型製剤は、薬物含有層に粘着剤を含有するマトリックス型貼付製剤でもよく、薬物含有層の皮膚貼付側に、薬剤の経皮吸収を調節するための放出制御膜および皮膚へ貼付するための粘着層をさらに有するリザーバー型貼付製剤であってもよい。このような構造により、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を効率的に経皮吸収させることが可能となる。

[0018] 製剤設計および製造の容易さの観点からは、マトリックス型貼付製剤であることが好ましい。以下、マトリックス型貼付製剤を例に説明するが本発明はこれに限定されるものではない。

[0019] 本明細書において、「を含有する」または「を含む」には、「から本質的になる」または「のみからなる」の意味も包含する。

[0020] <薬物含有層>

1. 有効成分

本発明の経皮吸収型製剤において、薬物含有層は、有効成分としてシナカ

ルセトまたはその薬学的に許容される塩を含有する。シナカルセトはアロステリックにカルシウム受容体を活性化するカルシウム受容体作動薬である。シナカルセトは副甲状腺に発現するカルシウム受容体に作用し、PTH分泌を抑制することにより、血清カルシウム（Ca）濃度、血清リン（P）濃度および血清Ca×P濃度を低下させるという特徴を有している。

[0021] 「副甲状腺機能亢進症」とは副甲状腺の腫大によりPTHが過剰分泌されることにより、高カルシウム血症、高リン血症、骨粗鬆症、および、血管の石灰化による動脈硬化、尿路結石、あるいは腎障害など様々な症状を引き起こす疾患をいう。副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の異常を原因とする原発性副甲状腺機能亢進症とカルシウム代謝の破綻を原因とする二次性副甲状腺機能亢進症とに区別される。本明細書での副甲状腺機能亢進症との言及は、原発性副甲状腺機能亢進症および二次性副甲状腺機能亢進症のいずれも包含する。

[0022] 原発性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の腺腫、癌、過形成を原因とするPTHの過剰分泌により発症する。二次性副甲状腺機能亢進症は、腎疾患により起こる尿中リン排泄能の低下による高リン血症、あるいは腎臓でのカルシウム再吸収障害や活性化ビタミンD産生の低下による低カルシウム血症が、PTH合成・分泌の促進や、副甲状腺細胞過形成を引き起こして発症する。二次性副甲状腺機能亢進症治療にはリン吸着薬やビタミンD製剤が使用されているが、そのような治療は血中カルシウム上昇作用を伴うため治療効果に限界がある。そのため、重度の二次性副甲状腺機能亢進症症例には根本療法として副甲状腺摘除手術が選択されている。

[0023] 「高カルシウム血症」とは、血中カルシウム濃度が正常の範囲を逸脱し、異常に高値を示す状態のことである。骨からのカルシウムの動員や、腎臓からのカルシウム再吸収の亢進、消化管からのカルシウム吸収の亢進により生じる。原発性副甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍で特に発症することが多いとされている。

[0024] 本明細書において、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防ま

たは治療とは、ヒトなどの対象において、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の発症の遅延もしくは抑制、発症後の病的状態の治療、発症後の再発の遅延もしくは抑制をいう。

[0025] 本発明の経皮吸収型製剤において、有効成分は、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩である。薬学的に許容される塩としては、例えば、無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩など；および有機酸塩、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、カンファー酸塩、アジピン酸塩、ソルビン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リノール酸塩、リノレン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシレート）、フタル酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、イソステアリン酸塩、コハク酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、パモ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（トシレート）、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0026] シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩は、結晶の形態で使用されてもよく、該結晶は、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩のみから形成されていても、共結晶や溶媒和物（例えば水和物、好ましくは一水和物）を形成していてもよい。シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩は、いずれかを単独で又は2種以上を適宜組み合わせて用いてもよい。本発明では、カルシウム受容体作動薬として、既に経口投与における有用性が確立されているシナカルセト塩酸塩またはその遊離塩基であるシナカルセトを用いることが好ましい。

[0027] 本発明の経皮吸収型製剤におけるシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の含有量は、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に対する有効量である。ここで有効量とは、本発明の経皮吸収型製剤を生体の皮膚に適用した場合に、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有効なシナカルセトの血中濃度を達成しうる量である。

。そのような含有量は、経口投与の薬理動態に関する情報に基づいて適宜調整することができ、投与対象、疾患、症状などにより異なりうる。例えば、薬物含有層に対して（即ち、薬物含有層の全質量を基準として；以下同じ）1～60質量%が好ましく、2～50質量%がより好ましく、2.5～40質量%がさらに好ましい。粘着剤としてゴム系樹脂を用いる場合は、特に2.5～25質量%が好ましい。粘着剤としてアクリル系樹脂を用いる場合は、特に10～40質量%が好ましい。

[0028] 副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有効なシナカルセトの血中濃度は、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の経口薬の場合と同程度とすることができる。

[0029] 本発明の経皮吸収型製剤において、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の皮膚透過速度を調整することによって、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有効な血中濃度を実現することができる。皮膚透過速度の調整は、薬物含有層中のシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の含有量を調整すること、後述の吸収促進剤を薬物含有層に添加することなどの、任意の手段によって行うことができる。また、当該カルシウム受容体作動薬が既に経口投与されている場合には、既存の薬理動態に関する情報に基づいて皮膚透過速度を適宜調整することができる。なお、本発明においてシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の皮膚透過速度とは、後述の実施例に記載するインビトロ皮膚透過性試験により測定される値を意味する。

[0030] シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の皮膚透過速度は、通常0.5～80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ であり、好ましくは1.0～60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ である。皮膚透過速度が0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上であれば、十分な血中濃度を得ることができる。皮膚透過速度が80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以下であれば、血中濃度が高くなりすぎず、安全性の観点から好ましい。

[0031] 2. 塩基性化合物

シナカルセトの薬学的に許容される塩として酸付加塩を用いる場合には、

薬物含有層中に塩基性化合物を含有させることが好ましい。塩基性化合物としては、例えば、塩基性窒素を含有する低分子化合物（例えば、エタノールアミン、イソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等のアルカノールアミン類）；塩基性窒素を含有する高分子化合物（例えば、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（ジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、およびメチルメタクリレートの共重合体。好ましくは3成分のモル比は2：1：1である。）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピリジン等）；塩基性アルカリ金属塩（例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ケイ酸ナトリウム）；アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）が挙げられる。また、オイドラギットシリーズ（オイドラギットE100、オイドラギットEPO：エボニックインダストリー社製）などの市販の塩基性アクリル系樹脂を使用してもよい。なかでも、塩基性窒素を含有する高分子化合物、エタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウムが好ましく、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、エタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムがより好ましい。また、本発明の経皮吸収型製剤の凝集性を向上させるため、有機系塩基性化合物（例えば、塩基性窒素を含有する低分子化合物または塩基性窒素を含有する高分子化合物、好ましくはアミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ジイソプロパノールアミン、またはトリイソプロパノールアミン）を用いることも可能である。

[0032] このような塩基性化合物は、単独で又は2種以上を混合して用いることができる。塩基性化合物の含有量は、シナカルセトの薬学的に許容される塩（特に、酸付加塩）の当量に対して0.5～5当量であることが好ましく、0.7～3当量であることがより好ましい。また、塩基性化合物の含有量は、薬物含有層に対して0.1～35質量%であることが好ましく、0.2～3

0質量%であることがより好ましく、0.25～20質量%であることがさらに好ましい。このような塩基性化合物を含有することにより、塩基性化合物がシナカルセトの薬学的に許容される塩（特に酸付加塩）に作用し、シナカルセト塩の皮膚透過性が向上する。特に、塩基性化合物の含有量を上記範囲内とすることにより、上記範囲外である場合と比較して皮膚透過性の向上効果がより顕著になる。

[0033] 3. 吸収促進剤

薬物含有層は、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の皮膚透過性向上のため、吸収促進剤をさらに含有してもよい。吸収促進剤は、経皮投与において皮膚透過促進作用が認められているいずれの化合物であってもよく、例えばカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ソルビン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、グリセリンオレイン酸モノエステル、イソステアリン酸ヘキサデシルなどの脂肪酸またはそのエステル類；乳酸、酢酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、コハク酸、グルタル酸、グリコール酸、アジピン酸、ピメリン酸、セバシン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、サッカリンなどの有機酸またはそれらの塩；リン酸などの無機酸またはそれらの塩；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、ベンジルアルコール、オレイルアルコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコールなどのアルコールまたはそのエステル類もしくはそのエーテル類；炭素数3～8の多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、グリセリン、ジプロピレングリコール、オクタンジオール等）；モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタンなどのソルビタンエステル類またはエーテル類；モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（ポリソルベート80）、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン

などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルなどのフェノールエーテル類；ヒマシ油または硬化ヒマシ油；オレオイルサルコシン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、ラウリル硫酸ナトリウムなどのイオン性界面活性剤；炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンベヘニルエーテル等）、ジメチルラウリルアミノオキサイドなどの非イオン性界面活性剤；ラウリン酸ジエタノールアミド、パルミチン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、オレイン酸ジエタノールアミドなどの脂肪酸アミド；ジメチルスルホキサイド、デシルメチルスルホキサイドなどのアルキルメチルスルホキサイド；2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドンなどのピロリドン類；1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、1-ゲラニルアザシクロヘプタン-2-オンなどのアザシクロアルカン類；メントール、カンフル、リモネンなどのテルペン類などが挙げられる。なかでも、炭素数3～8の多価アルコール、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、N-メチル-2-ピロリドンが好ましく、1,3-ブタンジオール、グリセリン、ジプロピレングリコール、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミドがより好ましく、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ジプロピレングリコールがさらに好ましい。吸収促進剤は、1種を単独で、または2種以上を組み合わせ使用することができる。前記炭素数3～8の多価アルコールは、吸収促進剤としての機能に加え、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を薬物含有層中へ溶解促進する溶解助剤としての効果もあり、さらに、薬物含有層を可塑化させる可塑剤としての

効果（粘着性を付与する上で好ましい効果）もある。

[0034] 炭素数 10～22 のポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、HLB 値が 7～16 であることがさらに好ましい。HLB 値とは界面活性剤の水と油（水に不溶性の有機化合物）への親和性の程度を表す値であり、0 から 20 までの値を取り、0 に近いほど親油性が高く 20 に近いほど親水性が高くなる。HLB 値が 7～16 の炭素数 10～22 のポリオキシエチレンアルキルエーテルを用いた場合、角質層への浸透性が良好となり、シナカルセトの皮膚透過性を促進する効果を高めることが可能である。

[0035] HLB の測定方法は、「ハンドブック 化粧品・製剤原料―改定版」、日光ケミカルズ株式会社、昭和 52 年 2 月 1 日改訂版発行、854～855 頁に記載の乳化法による HLB 値の実測に準拠する。（X）成分の HLB 値を求める具体的な方法としては、（X）成分と、乳化剤の標準物質としてモノステアリン酸ソルビタン（NIKKOL SS-10、HLB 4.7）とを組み合わせ、これらの 2 種の乳化剤の全量は一定にし、割合のみを変えて被乳化物である流動パラフィン（HLB 10.1）を乳化し、一昼夜放置後、クリーミング量、白濁度、下層の水分離などから安定性の高い最適な乳化剤の割合を求め、（X）成分の HLB 値 x を下記式（1）により算出する。

$$y = (x \times \text{使用量 (質量\%)} + z \times \text{使用量 (質量\%)}) / 100 \cdots \text{式 (1)}$$

[0036] ここで、式（1）において、「 x 」は、（X）成分の HLB 値を示し、「 y 」は、流動パラフィンの HLB 値を示し、「 z 」は、モノステアリン酸ソルビタン（NIKKOL SS-10）の HLB 値を示す。ただし、（X）成分が親油性であれば、乳化剤の標準物質にはモノステアリン酸 POE ソルビタン（NIKKOL TS-10、HLB 14.9）を使用する。

[0037] 具体的には、例えば、BL-2（ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HLB 値 9.5：日光ケミカルズ社製）、BL-4.2（ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HLB 値 11.5：日光ケミカルズ社製）、BL-9

EX（ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HLB値14.5：日光ケミカルズ社製）、BO-2V（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、HLB値7.5：日光ケミカルズ社製）、BO-7V（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、HLB値10.5：日光ケミカルズ社製）、BO-10V（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、HLB値14.5：日光ケミカルズ社製）、BC-2（ポリオキシエチレンセチルエーテル、HLB値8.0：日光ケミカルズ社製）、BC-5.5（ポリオキシエチレンセチルエーテル、HLB値10.5：日光ケミカルズ社製）、BC-7（ポリオキシエチレンセチルエーテル、HLB値11.5：日光ケミカルズ社製）、BC-10（ポリオキシエチレンセチルエーテル、HLB値13.5：日光ケミカルズ社製）、BS-2（ポリオキシエチレンステアリルエーテル、HLB値8.0：日光ケミカルズ社製）、BS-4（ポリオキシエチレンステアリルエーテル、HLB値9.0：日光ケミカルズ社製）などの市販のポリオキシエチレンアルキルエーテル類を使用してもよい。

[0038] 吸収促進剤の含有量は、シナカルセットまたはその薬学的に許容される塩の種類に応じて適宜調節することができるが、薬物含有層に対して0.1～40質量%が好ましく、0.5～35質量%がより好ましく、1～35質量%がさらに好ましく、5～15質量%が特に好ましい。

[0039] 4. 粘着剤

薬物含有層はさらに粘着剤（粘着基剤とも称する）を含有し、必要に応じて粘着付与剤、可塑剤等を含有してもよい。

[0040] 薬物含有層に含有される粘着剤としては、ゴム系樹脂、アクリル系樹脂およびシリコン系樹脂等を含むものが挙げられる。

[0041] 粘着剤としては、ゴム系樹脂、アクリル系樹脂およびシリコン系樹脂からなる群より選ばれる少なくとも1種を主成分とするものが好ましく、ゴム系樹脂およびアクリル系樹脂からなる群より選ばれる少なくとも1種を主成分とするものがより好ましく、ゴム系樹脂を主成分とするものがさらに好ましい。ここで、「主成分」とは、粘着剤の全質量に対し、通常70質量%以

上、さらに80質量%以上、よりさらに90質量%以上、特に100質量%を意味する。

- [0042] ゴム系樹脂としては、例えば、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）、スチレンーブタジエンースチレンブロック共重合体（S B S）、スチレンーブタジエンゴム（S B R）、スチレンイソプレンゴム、ポリイソブチレン（P I B）、ポリブテン、ブチルゴム、天然ゴム、生ゴム、アラビアゴム、アラビアゴム末、イソプレンゴムなどが挙げられるが、好ましくはS I Sである。またクレイトンDポリマーシリーズ（クレイトンポリマー・ジャパン社製）やJ S R S I S / T Rシリーズ（J S R ライフサイエンス社製）、Q u i n t a cシリーズ（日本ゼオン）などの市販のゴム系樹脂を使用してもよい。
- [0043] アクリル系樹脂としては、例えば、モノマー単位として、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸メチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸2-エチルヘキシルなどに代表される（メタ）アクリル酸エステルを少なくとも1種含有する重合体または共重合体が挙げられる。具体的には、例えば、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2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1, 6-ヘキサングリコール共重合体、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・アクリル酸2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル共重合体、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溶液、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などが挙げられる。また、D U R O - T A K（登録商標）アクリル粘着剤シリーズ（DURO TAK 87-900A、DURO TAK 87-9301、DURO TAK 87-4098、DURO TAK 387-2510、DURO TAK 87-2510、DURO TAK 387-2287、DURO TAK 87-2287、DURO TAK 87-4287、DURO TAK 387-2516、DURO TAK 87-2516、DURO TAK 87-2074、DURO TAK 387-235A、DURO TAK 387-2353、DU

RO TAK 87-2353、DURO TAK 87-2852、DURO TAK 387-2051、DURO TAK 87-2051、DURO TAK 387-2052、DURO TAK 87-2052、DURO TAK 387-2054、DURO TAK 87-2054、DURO TAK 87-2194、DURO TAK 87-2196：ヘンケル社製）、GELVAシリーズ（GELVA GMS 3083、GELVA GMS 3253、GELVA GMS 788、GELVA GMS 9073：ヘンケル社製）、MAS-683、MAS-811、MASCOS10、MAS11D1（コスメディ製薬社製）などの市販のアクリル系樹脂を使用してもよい。

[0044] シリコン系樹脂としては、例えば、オルガノポリシロキサン骨格を有するポリマーおよびその誘導体が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルポリシロキサン、ポリメチルビニルシロキサン、ポリメチルフェニルシロキサン、ジフェニルシロキサンなどが挙げられる。また、BIO-PSAシリーズ（ダウコーニング社製）などの市販のシリコン系樹脂を使用してもよい。

[0045] 本発明の経皮吸収型製剤の薬物含有層に含有される粘着剤として、上述のゴム系樹脂、アクリル系樹脂、およびシリコン系樹脂のうちの1種を単独で、または2種以上を組み合わせ使用することができる。より好ましくは、アクリル系またはゴム系樹脂であり、さらに好ましくはゴム系樹脂である。

[0046] 薬物含有層中に含有される粘着剤の量は、薬物含有層の形成、シナカルセットまたはその薬学的に許容される塩の十分な皮膚透過性などを考慮して調整される。粘着剤の含有量は、有効成分がシナカルセットの薬学的に許容される塩の場合、薬物含有層に対して通常5～98.9質量%、好ましくは10～97.8%である。粘着剤がゴム系樹脂の場合は、粘着剤の含有量は、薬物含有層に対して5～98.9質量%が好ましく、10～97.8質量%がより好ましく、12～97質量%がさらに好ましい。アクリル系樹脂の場合は、薬物含有層に対して40～98.9質量%が好ましく、45～97.8質量%がより好ましく、50～97質量%がさらに好ましい。シリコン系樹脂の場合は、薬物含有層に対して40～98.9質量%が好ましく、50～

97.8質量%がより好ましく、60～97質量%がさらに好ましい。

[0047] 粘着剤の含有量は、有効成分がシナカルセトの場合、薬物含有層に対して通常5～99質量%、好ましくは10～98%である。粘着剤がゴム系樹脂の場合は、粘着剤の含有量は、薬物含有層に対して5～99質量%が好ましく、10～98質量%がより好ましく、12～97.5質量%がさらに好ましい。アクリル系樹脂の場合は、薬物含有層に対して40～99質量%が好ましく、45～98質量%がより好ましく、50～97.5質量%がさらに好ましい。シリコン系樹脂の場合は、薬物含有層に対して40～99質量%が好ましく、50～98質量%がより好ましく、60～97.5質量%がさらに好ましい。

[0048] 5.可塑剤

薬物含有層は、可塑剤をさらに含有してもよい。可塑剤としては、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、流動パラフィンなど）、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、ラッカセイ油など）、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など）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴムなど）、液状脂肪酸エステル類（例えば、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など）、サリチル酸グリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトンなどが挙げられる。また可塑剤として、モレスコホワイトシリーズ（モレスコ社製）、ハイコールMシリーズ（カネダ社製）などの市販されているものを適宜使用してもよい。特に粘着剤として前記ゴム系樹脂を用いる場合には、流動パラフィンを可塑剤として使用することが好ましい。可塑剤は、1種を単独で、または2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0049] 可塑剤の含有量は、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の十分な透過性および貼付剤としての十分な凝集力の維持を考慮して調整される。

粘着剤としてゴム系樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して合計で1～70質量%が好ましく、5～60質量%がより好ましく、10～50質量%がさらに好ましい。粘着剤としてアクリル系樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して合計で0.1～50質量%が好ましく、0.1～40質量%がより好ましく、0.1～30質量%がさらに好ましい。粘着剤としてシリコーン系樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して合計で0.1～40質量%が好ましく、0.1～30質量%がより好ましく、0.1～20質量%がさらに好ましい。

[0050] 6. 粘着付与剤

薬物含有層は、粘着力向上のために粘着付与剤をさらに含有してもよい。粘着付与剤としては、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などのロジン誘導体、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂環族炭化水素樹脂、テルペン樹脂、脂肪族飽和炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、マレイン酸レジン、カルナウバロウ、カルメローズナトリウム、キサンタンガム、キトサン、グリセリン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、軽質無水ケイ酸、酢酸ベンジル、タルク、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸部分中和物、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。また粘着付与剤として、アルコンシリーズ（荒川化学社製）、パインクリスタルシリーズ（荒川化学社製）、クリアロンシリーズ（ヤスハラケミカル社製）、YSレジンシリーズ（ヤスハラケミカル社製）などの市販されているものを適宜使用してもよい。特に粘着剤として前記ゴム系樹脂を用いる場合には、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、テルペン樹脂、脂肪族飽和炭化水素樹脂を粘着付与剤として使用することが好ましい。粘着付与剤は、1種を単独で、または2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0051] 粘着付与剤の含有量は、貼付剤としての十分な粘着力を考慮して、粘着剤としてゴム系樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して5～70質量%が好

ましく、10～60質量%がより好ましく、20～50質量%がさらに好ましい。粘着剤としてアクリル系樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して0.1～40質量%が好ましく、0.1～30質量%がより好ましく、0.1～20質量%がさらに好ましい。粘着剤としてシリコン系樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して0.1～30質量%が好ましく、0.1～20質量%がより好ましく、0.1～10質量%がさらに好ましい。

[0052] 7. その他の任意成分

薬物含有層は、必要に応じて、pH調節剤、架橋剤、抗酸化剤、着色剤、紫外線吸収剤、充填剤、または、防腐剤などの公知の添加剤をさらに含有してもよい。

[0053] pH調節剤は、シナカルセト、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の溶解性、安定性、および皮膚透過性の向上、皮膚に対する安全性の向上などの目的で、薬物含有層のpHを調節するために使用することができる。pH調節剤は、医薬品の分野において通常pH調整に用いられる酸もしくは塩基またはそれらの塩であればいずれの化合物であってもよく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、グルコン酸、コハク酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、エデト酸、アンモニア水、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、メグルミン、トロメタモール、グリシン、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0054] 架橋剤としては、例えばアミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が挙げられる。なかでも、イソシアネート化合物またはブロックイソシアネート化合物が好ましい。

[0055] 抗酸化剤としては、例えば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などが挙げられる。

[0056] 着色剤としては、例えばインジゴカルミン、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カーボンプラック、カラメル、感光素201号、クマザサエキス、黒酸化鉄、ケツケツ、酸化亜鉛、酸化チタン、三二酸化鉄、アマランス、水酸化ナトリウム、タルク、銅クロロフィリンナトリウム、ハダカムギ緑葉エキス末、d-ボルネオール、ミリスチン酸オクチルドデシル、メチレンブルー、リン酸マンガンアンモニウム、ローズ油などが挙げられる。

[0057] 紫外線吸収剤としては、例えばアミノ酸系化合物、ベンゾフェノン系化合物、桂皮酸誘導体、シアノアクリレート誘導体、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、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体などが挙げられる。

[0058] 充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、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、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ケイ酸マグネシウムナトリウム等）、水酸化マグネシウム、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、酸化チタンなどが挙げられる。

[0059] 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などが挙げられる。

[0060] その他の任意成分の合計の含有量は、薬物含有層に対して0～10質量%が好ましく、0～5質量%がより好ましい。

[0061] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層の面積は、シナカルセト、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の含有量および／または皮膚透過速度などに応じて適宜調整することができる。典型的には、2～140cm²、好ましくは2～100cm²、さらに好ましくは4～50cm²の範囲である。またその形状は、特に限定されず、正方形、長方形、円形、楕

円形などであってよい。

- [0062] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層の厚さは、粘着剤の種類、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩の含有量および／または皮膚透過速度などに応じて適宜調整することができ、特に限定されない。典型的には、 $20 \sim 300 \mu\text{m}$ 、好ましくは $30 \sim 200 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $30 \mu\text{m} \sim 150 \mu\text{m}$ の範囲である。
- [0063] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層の1つの態様として、シナカルセトの薬学的に許容される塩、塩基性化合物および粘着剤を含有するものが挙げられる（前記[A1]を参照）。
- [0064] シナカルセトの薬学的に許容される塩としては、シナカルセト酸付加塩（特に塩酸塩）が好ましい。
- [0065] 塩基性化合物としては、アルカノールアミン類、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピリジン、塩基性アルカリ金属塩、およびアルカリ金属水酸化物からなる群より選ばれる少なくとも1種が好ましく、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはアミノアルキルメタクリレートコポリマーEがより好ましい。
- [0066] 粘着剤としては、ゴム系樹脂を主成分として含有するものが好ましい。ゴム系樹脂としてはスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体が好ましい。
- [0067] 他の粘着剤としては、アクリル系樹脂を主成分として含有するものも好ましい。アクリル系樹脂としては、（メタ）アクリル酸エステルを少なくとも1種含有する重合体または共重合体が好ましい。
- [0068] 薬物含有層に対し、シナカルセトの薬学的に許容される塩の含有量が1～60質量%、粘着剤の含有量が5～98.9質量%、塩基性化合物の含有量が0.1～35質量%であることが好ましい。
- [0069] 本発明の経皮吸収製剤における薬物含有層のさらに好ましい様態として、シナカルセトの薬学的に許容される塩、塩基性化合物、ゴム系樹脂を主成分

とする粘着剤、粘着付与剤、および吸収促進剤を含有するものが挙げられる。
。

[0070] シナカルセトの薬学的に許容される塩としては、シナカルセト酸付加塩（特に塩酸塩）が好ましい。

[0071] 塩基性化合物としては、アルカノールアミン類、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピリジン、塩基性アルカリ金属塩、およびアルカリ金属水酸化物からなる群より選ばれる少なくとも1種が好ましく、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはアミノアルキルメタクリレートコポリマーEがより好ましい。

[0072] ゴム系樹脂としてはスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体が好ましい。

[0073] 粘着付与剤としては、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、テルペン樹脂、脂肪族飽和炭化水素樹脂からなる群より選ばれる少なくとも1種が好ましい。

[0074] 吸収促進剤としては、炭素数3～8の多価アルコール、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、およびN-メチル-2-ピロリドンからなる群から選ばれる少なくとも1種が好ましく、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、およびジプロピレングリコールがより好ましい。

[0075] 薬物含有層に対し、シナカルセトの薬学的に許容される塩の含有量が1～60質量%、粘着剤の含有量が5～93.8質量%、粘着付与剤の含有量が5～70質量%、塩基性化合物の含有量が0.1～35質量%、吸収促進剤の含有量が0.1～40質量%であることが好ましい。

[0076] 薬物含有層に対し、シナカルセトの薬学的に許容される塩の含有量が2～50質量%、粘着剤の含有量が10～87.3質量%、粘着付与剤の含有量が10～60質量%、塩基性化合物の含有量が0.2～30質量%、吸収促

進剤の含有量が0.5～35質量%であることが更に好ましい。

[0077] 薬物含有層の面積は、典型的には、 $2 \sim 140 \text{ cm}^2$ 、好ましくは $2 \sim 100 \text{ cm}^2$ 、さらに好ましくは $4 \sim 50 \text{ cm}^2$ の範囲である。またその形状は、特に限定されず、正方形、長方形、円形、楕円形などであってよい。

[0078] 薬物含有層の厚さは、典型的には、 $20 \sim 300 \mu\text{m}$ 、好ましくは $30 \sim 200 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $30 \mu\text{m} \sim 150 \mu\text{m}$ の範囲である。

[0079] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層の他の様態として、シナカルセトおよび粘着剤を含有するものが挙げられる（前記[A3]を参照）。

[0080] 粘着剤としては、ゴム系樹脂を主成分として含有するものが好ましい。ゴム系樹脂としてはスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体が好ましい。

[0081] 他の粘着剤としては、アクリル系樹脂を主成分として含有するものも好ましい。アクリル系樹脂としては、（メタ）アクリル酸エステルを少なくとも1種含有する重合体または共重合体が好ましい。

[0082] 薬物含有層に対し、シナカルセトの含有量が1～60質量%、粘着剤の含有量が5～99質量%であることが好ましい。

[0083] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層の他のさらに好ましい様態として、シナカルセト、ゴム系樹脂を主成分として含有する粘着剤、粘着付与剤および吸収促進剤を含有するものが挙げられる。

[0084] ゴム系樹脂としてはスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体が好ましい。

[0085] 粘着付与剤としては、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、テルペン樹脂、脂肪族飽和炭化水素樹脂からなる群より選ばれる少なくとも1種が好ましい。

[0086] 吸収促進剤としては、炭素数3～8の多価アルコール、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、およびN-メチル-2-ピロリドンからなる群から選ばれる少なくとも1種が好ましく、ミリ

スチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、およびジプロピレングリコールがより好ましい。

[0087] 薬物含有層に対し、シナカルセトの含有量が1～60質量%、粘着剤の含有量が5～93.9質量%、粘着付与剤の含有量が5～70質量%、吸収促進剤の含有量が0.1～40質量%であることが好ましい。

[0088] 薬物含有層に対し、シナカルセトの含有量が2～50質量%、粘着剤の含有量が10～87.5質量%、粘着付与剤の含有量が10～60質量%、吸収促進剤の含有量が0.5～35質量%であることがさらに好ましい。

[0089] 薬物含有層の面積は、典型的には、2～140cm²、好ましくは2～100cm²、さらに好ましくは4～50cm²の範囲である。またその形状は、特に限定されず、正方形、長方形、円形、楕円形などであってよい。

[0090] 薬物含有層の厚さは、典型的には、20～300μm、好ましくは30～200μm、さらに好ましくは30μm～150μmの範囲である。

[0091] <支持体>

本発明の経皮吸収型製剤における支持体には、薬物不透過性で伸縮性または非伸縮性の支持体を使用することができる。このような支持体としては、医薬品の分野において通常用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレートなど）、ナイロン、ポリウレタンなどの合成樹脂フィルムもしくはシートまたはこれらの積層体、多孔質体、発泡体、フィルムにアルミニウムを蒸着させたもの、紙、織布、不織布などが挙げられる。

[0092] <剥離ライナー>

本発明の経皮吸収型製剤は、剥離ライナーをさらに有してもよい。この場合、剥離ライナーは、支持体上に積層された薬物含有層の、支持体に接する面と反対側の面上に積層され、経皮吸収型製剤を皮膚に適用するまで薬物含有層を保護することができる。剥離ライナーは、少なくとも薬物含有層中のシナカルセト、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物につい

て不透過性であれば特に限定されないが、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレートなどの高分子材料で作られたフィルム、フィルムにアルミニウムを蒸着させたもの、紙の上にシリコンオイルなどを塗付したものなどが挙げられる。

[0093] 本発明の経皮吸収型製剤は、公知の方法に従って製造することができる。

(a) シナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤、および塩基性化合物、ならびに必要なに応じて吸収促進剤、粘着付与剤、その他の任意成分を含む混合物を調製し、この混合物を剥離ライナー上に塗布（展延）して薬物含有層を形成し、この薬物含有層に支持体を貼り合わせるにより、或いは、

(b) シナカルセト、および粘着剤、ならびに必要なに応じて吸収促進剤、粘着付与剤、その他の任意成分を含む混合物を調製し、この混合物を剥離ライナー上に塗布（展延）して薬物含有層を形成し、この薬物含有層に支持体を貼り合わせるにより、製造することができる。

[0094] 具体的には、上記シナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤、および塩基性化合物、ならびに必要なに応じて吸収促進剤、可塑剤、粘着付与剤、その他の任意成分を、前記含有量となるように有機溶媒に加え、混合攪拌して塗布液を調製する。

[0095] 有機溶媒としては、酢酸エチル、ヘキサン、ペンタン、トルエン、シクロヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、アセトン、それらの混合溶媒などを用いることができる。塗布液中の有機溶媒の含有量は、特に限定されず、例えば、塗布液全体に対して30～90質量%、好ましくは40～80質量%である。

[0096] 次に、この塗布液を剥離ライナー上に展延し、当該塗布液中の溶媒を蒸発させて薬物含有層を形成した後、支持体を貼り合わせることによって経皮吸収型製剤を得ることができる。または、塗布液を支持体上に展延し、当該塗布液中の溶媒を蒸発させて薬物含有層を形成した後、剥離ライナーを貼り合わせることによって経皮吸収型製剤を得ることもできる。製造容易かどうか

の観点からは、塗布液を剥離ライナー上に展延し、当該塗布液中の溶媒を蒸発させて薬物含有層を形成した後、支持体を貼り合わせる方法が好ましい。塗布液の塗布は、ナイフコーター、コンマコーター、リバースコーター、ダイコーターを用いて行うことができる。製造フローの一例を図2に示すが、これに限定されない。

[0097] 本発明の経皮吸収型製剤は、上記シナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤、および塩基性化合物、ならびに必要に応じて吸収促進剤、粘着付与剤、その他任意成分を加熱溶融させ、この溶融物を剥離ライナー上に塗布（展延）し、薬物含有層を形成した後、支持体を貼り合わせることによって経皮吸収型製剤を製造することもできる。またはシナカルセト、および粘着剤、ならびに必要に応じて吸収促進剤、粘着付与剤、その他任意成分を加熱溶融させ、この溶融物を剥離ライナー上に塗布（展延）し、薬物含有層を形成した後、支持体を貼り合わせることによって経皮吸収型製剤を製造することもできる。溶融物を支持体上に展延し、薬物含有層を形成した後、剥離ライナーを貼り合わせることによって経皮吸収型製剤を製造してもよい。

[0098] <投与方法>

本発明の経皮吸収型製剤による副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療は、本発明の経皮吸収型製剤を対象の皮膚に直接貼付して、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を経皮投与することによって行うことができる。本発明における対象は、ヒトなどの哺乳動物であり、好ましくはヒトである。

[0099] 本発明の経皮吸収型製剤によりシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を経皮投与する場合、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療に有効な血中濃度を実現するように、薬物含有層中のシナカルセトの含有量および／または皮膚透過速度、ならびに薬物含有層の面積および／または薬物含有層の厚さなどを適宜調整した上で、本発明の経皮吸収型製剤を皮膚に貼付する。

[0100] 本発明の経皮吸収型製剤は、貼付可能であれば身体のいずれの部位の皮膚

に適用してもよく、例えば、上腕部、腹部、胸部、頸部、腰背部、臀部または脚部などに貼付できる。

- [0101] 本発明の経皮吸収型製剤の対象への経皮投与は、必要に応じて、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩以外の医薬成分を含有する医薬組成物の投与と組み合わせてもよい。この場合、投与形態は、同時投与であっても、時間差をおいての投与であってもよく、当該医薬組成物は、静脈内、腹腔内、皮下および筋肉内、経口、局所または経粘膜を含む種々の経路により投与できる。またシナカルセトまたはその薬学的に許容される塩以外の医薬成分を含有する医薬組成物は、当該医薬成分について通常用いられる投与経路によって対象に投与される。シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩以外の医薬成分としては、活性型ビタミンD製剤、骨吸収抑制剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

実施例

- [0102] 以下、実施例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。また各実施例において、%は、特に断りがない限りは全て質量%である。

- [0103] (シナカルセト塩酸塩含有経皮吸収型製剤の製造)

比較例 1

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をメタノールで溶解した後、粘着基剤としてMAS-683（ピロリドン環含有アクリル系樹脂、コスメディ製薬社製）を加え、さらに適量の酢酸エチルを加えて混合攪拌した後、塗布液を得た。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5 %
MAS-683（コスメディ製薬社製）	95 %

- [0104] 塗布液を剥離フィルム（75 μ m片面シリコン処理PETフィルム、フィルムバイナ75E-001ONo. 23：藤森工業社製）上に、溶媒留去後の厚さが約50 μ mになるように塗布し、乾燥させた後、支持体（25 μ m

のPETフィルム、ルミラーT-60：東レ社製）を張り合わせ、経皮吸収型製剤を製造した。

[0105] 比較例2および3

粘着基剤を表1に示す粘着基剤とした以外は、比較例1と同様にして、比較例2～3の経皮吸収型製剤を製造した。

[0106] 比較例4

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をクロロホルムで溶解した後、SIS5002（スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体：JSR社製、スチレン/ゴム比=22/78、ジブロック含有率=15%）、モレスコホワイトP-350P（流動パラフィン：MORESCO社製）、およびアルコンP-100（ロジン系樹脂：荒川化学社製）を加えて混合攪拌し塗布液を得た以外は、比較例1と同様にして、比較例4の経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5%
SIS5002（JSR社製）	33%
モレスコホワイトP-350P （MORESCO社製）	38%
アルコンP-100（荒川化学社製）	24%

[0107] 実施例5

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をメタノールで溶解した後、塩基性化合物としてオイドラギットEPO（アミノアルキルメタクリレートコポリマーE：エボニックインダストリーズ社製）、粘着基剤としてMAS-683（ピロリドン環含有アクリル系樹脂、コスメディ社製）を加え、さらに適量の酢酸エチルを加えて混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、比較例1と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5%

MAS-683 (コスメディ製薬社製) 85%

オイドラギットEPO

(エボニックインダストリーズ社製) 10%

[0108] 実施例6～7

粘着基剤を表1に示す粘着基剤とした以外は、実施例5と同様にして、実施例6～7の経皮吸収型製剤を製造した。

[0109] 実施例8

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をクロロホルムで溶解した後、塩基性化合物としてオイドラギットEPO (アミノアルキルメタクリレートコポリマーE:EVONIK社製)、SIS5002 (スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体:JSR社製、スチレン/ゴム比=22/78、ジブロック含有率=15%)、モレスコホホワイトP-350P (流動パラフィン:MORESCO社製)、およびアルコンP-100 (ロジン系樹脂:荒川化学社製)を加えて混合攪拌し塗布液を得た以外は、比較例1と同様にして、実施例8の経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5%
SIS5002 (JSR社製)	30%
モレスコホホワイトP-350P (MORESCO社製)	34%
アルコンP-100 (荒川化学社製)	21%
オイドラギットEPO (エボニックインダストリーズ社製)	10%

[0110]

[表1]

	成分名	比較例					実施例				
		1	2	3	4	5	6	7	8		
薬剤 粘着基材	シナカルセト塩酸塩	5	5	5	5	5	5	5	5		
	MAS-683（コスメディ製薬社製）	95	—	—	—	85	—	—	—		
	DuroTack 387-2516（ヘンケル社製）	—	95	—	—	—	85	—	—		
	DuroTack 87-4098（ヘンケル社製）	—	—	95	—	—	—	85	—		
	SIS5002（JSR社製）	—	—	—	33	—	—	—	30		
粘着付与剤	アルコンP-100（荒川化学社製）	—	—	—	24	—	—	—	21		
可塑剤	モレスコホワイトP-350P（MORESCO社製）	—	—	—	38	—	—	—	34		
塩基性化合物	オイドラギットEPO（エポニックスダストリーズ社製）	—	—	—	—	10	10	10	10		
累積透過量	24hr（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）	4.8	4.2	4.1	4.8	14.1	5.3	15.5	20.2		
放出率	16hr（%）	59	38	32	35	101	96	97	87		

[0111] 実施例 9

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をメタノールで溶解した後、塩基性化合物としてオイドラギット E P O（アミノアルキルメタクリレートコポリマー E：エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤として B L - 2（ポリオキシエチレンラウリルエーテル H L B 値 9.5：日光ケミカルズ社製）および粘着基剤として M A S - 6 8 3（ピロリドン環含有アクリル系粘着剤、コスメディ社製）を加え、さらに適量の酢酸エチルを加えて混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、比較例 1 と同様にして実施例 9 の経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5 %
MAS-683（コスメディ製薬社製）	75 %
オイドラギット E P O	
（エボニックインダストリーズ社製）	10 %
B L - 2（日光ケミカルズ社製）	10 %

[0112] 実施例 10～19

吸収促進剤を表 2 に示す吸収促進剤にした以外は、実施例 9 と同様にして、実施例 10～19 の経皮吸収型製剤を製造した。

[0113]

[表2]

	成分名	実施例																
		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19						
薬剤	シナカルセト塩酸塩	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5						
粘着基材	MAS-683 (コスメディ製薬社製)	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75						
塩基性化合物	オイドラギットEPO (エポニックインダストリーズ社製)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10						
吸収促進剤	塩基性化合物の対薬剤当量	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]	[28]						
	BL-2 (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値:9.5)	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
	BL-4.2 (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値:11.5)	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
	BL-9EX (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値:14.5)	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—						
	BL-21 (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値:19.0)	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—						
	BO-10V (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンオレイルエーテル HLB値:14.5)	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—						
	SO-10V (モノオレイン酸ソルピタン:日光ケミカルズ社製)	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—						
	N-メチル-2-ピロリドン (東京化成工業社製)	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—						
	オレイルアルコール (クロージャパン社製)	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—						
	トリアセチン (東京化成工業社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—						
	ジプロピレングリコール (東京化成工業社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—						
	IPM-EX (ミリスチン酸インプロピル:日光ケミカルズ社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—						
累積透過量 24hr		20.0	19.5	22.7	17.2	18.0	15.5	15.9	14.6	14.3	21.1	18.2						
放出率 16hr		98	102	96	99	100	97	100	99	102	101	104						

[0114] 実施例 20

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をメタノールで溶解した後、塩基性化合物としてオイドラギットEPO（アミノアルキルメタクリレートコポリマーE：エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてBL-2（ポリオキシエチレンラウリルエーテルHLB値9.5：日光ケミカルズ社製）、SIS5002（スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体：JSR社製、スチレン／ゴム比＝22／78、ジブロック含有率＝15％）、モレスコホワイトP-350P（流動パラフィン：MORESCO社製）、およびアルコンP-100（ロジン系樹脂：荒川化学社製）をトルエン中で混合攪拌し塗布液を得た以外は、比較例1と同様にして、実施例20の経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5%
SIS5002（JSR社製）	26%
モレスコホワイトP-350P （MORESCO社製）	30%
アルコンP-100（荒川化学社製）	19%
オイドラギットEPO （エボニックインダストリーズ社製）	10%
BL-2（日光ケミカルズ社製）	10%

[0115] 実施例 21～30

吸収促進剤を表3に示す吸収促進剤にした以外は、実施例20と同様にして、実施例21～30の経皮吸収型製剤を製造した。

[0116] 実施例 31

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、シナカルセト塩酸塩をクロロホルムで溶解した後、塩基性化合物としてオイドラギットEPO（アミノアルキルメタクリレートコポリマーE：エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤として1,3-ブタンジオール（和光純薬社製）、S I

S5002（スチレン－イソプレネースチレンブロック共重合体：JSR社製、スチレン／ゴム比＝22／78、ジブロック含有率＝15％）、モレスコホワイトP－350P（流動パラフィン：MORESCO社製）、およびアルコンP－100（ロジン系樹脂：荒川化学社製）を加えて混合攪拌し塗布液を得た他は、比較例1と同様にして、実施例31の経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5%
SIS5002（JSR社製）	26%
モレスコホワイトP-350P （MORESCO社製）	30%
アルコンP-100（荒川化学社製）	19%
オイドラギットEPO （エボニックインダストリーズ社製）	10%
1，3－ブタンジオール（和光純薬社製）	10%

[0117] 実施例32～34

吸収促進剤を表3記載の吸収促進剤にした他は実施例31と同様にして、実施例32～34の経皮吸収型製剤を製造した。

[0118]

[表3]

	成分名	実施例																
		20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
薬剤	シナカルゼト塩酸塩	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
粘着基材	SIS5002 (JSR社製)	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26		
粘着付与剤	アルコP-100 (荒川化学社製)	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19		
可塑剤	ビスアクリルP-350P (MORESCO社製)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
塩基性化合物	オイドラギットEPO (エポニックスインダストリーズ社製)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	塩基性化合物の対薬剤当量	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]		
吸収促進剤	BL-2 (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値: 9.5)	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	BL-42 (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値: 11.5)	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	BL-9EX (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値: 14.5)	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	BL-21 (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値: 19.0)	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	BO-10V (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンオレイルエーテル HLB値: 14.5)	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	BO-20V (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンオレイルエーテル HLB値: 17.0)	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	SO-10V (モノオレイン酸ソルビタン: 日光ケミカルズ社製)	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—		
	N-メチル-2-ピロリドン (東京化成工業社製)	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—		
	オレイルアルコール (クロージャパン社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—		
	トリアセチン (東京化成工業社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—		
	ジプロピレングリコール (東京化成工業社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—		
	1,3-ブタンジオール (和光純薬社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—		
	IPM-EX (ミリスチン酸イソプロピル: 日光ケミカルズ社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—		
	IPP-EX (パルミチン酸イソプロピル: 日光ケミカルズ社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—		
	グリセリン (関東化学社製)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10		
累積透過量	24hr (μg/cm ²)	51.9	80.0	47.1	31.8	45.0	32.2	21.0	49.7	25.1	25.5	55.4	54.5	33.0	28.6	44.9		
放出率	16hr (%)	97	98	97	94	89	97	94	102	100	99	91	92	100	90	93		

[0119] 実施例 35～40

塩基性化合物を表 4 に示す塩基性化合物に変更し、また吸収促進剤を BL-9EX（ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HLB 値 14.5：日光ケミカルズ社製）に変更した以外は、実施例 20 と同様にして、実施例 35～40 の経皮吸収型製剤を製造した。但し、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムはエタノールに溶解してから添加した。

[0120]

[表4]

	成分名	実施例							
		35	36	37	38	39	40		
薬剤	シナカルセト塩酸塩	5	5	5	5	5	5		
粘着基材	SIS5002 (JSR社製)	29	29	29	30	30	29		
粘着付与剤	アルコンP-100 (荒川化学社製)	20	21	21	21	21	21		
可塑剤	モスコホワイトP-350P (MORESCO社製)	33	34	33	34	34	34		
塩基性化合物	オイドラギットEPO (エボニックス社製)	3.5	—	—	—	—	—		
	モノエタノールアミン (和光純薬社製)	—	1.11	—	—	—	—		
	ジイソプロパノールアミン (東京化成工業社製)	—	—	2.4	—	—	—		
	NaOH (和光純薬社製)	—	—	—	0.5	—	—		
	KOH (和光純薬社製)	—	—	—	—	0.71	—		
	NaHCO ₃ (和光純薬社製)	—	—	—	—	—	1.06		
吸収促進剤	塩基性化合物の対薬剤当量								
	BL-9EX (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値:14.5)	10	10	10	10	10	10		
累積透過量	24hr (μg/cm ²)	56.7	82.0	51.0	58.2	56.8	50.8		
放出率	16hr (%)	85	102	99	86	78	65		

[0121] 実施例 4 1 ～ 4 4

粘着基剤を表 5 に示す粘着基剤に変更し、また吸収促進剤を BL-9EX (ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HLB 値 14.5 : 日光ケミカルズ社製) に変更した以外は、実施例 9 と同様にして実施例 4 1 ～ 4 4 の経皮吸収型を製造した。ただし、アクリル A はアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体を示し、アクリル B はアクリル 2-エチルヘキシル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル共重合体 (重量比 17 : 2 : 1) を示し、アクリル C はアクリル酸 2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタアクリル酸 1, 6-ヘキサングリコール共重合体を示し、アクリル D はアクリル酸 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 (モル比 1 : 8 : 1) を示す。

[0122] [表5]

	成分名	実施例			
		41	42	43	44
薬剤	シナカルセト塩酸塩	5	5	5	5
粘着基材	アクリル A	75	—	—	—
	アクリル B	—	75	—	—
	アクリル C	—	—	75	—
	アクリル D	—	—	—	75
塩基性化合物	オイドラギット EPO (エボニックインダストリーズ社製)	10	10	10	10
	塩基性化合物の対薬剤当量	[2.8]	[2.8]	[2.8]	[2.8]
吸収促進剤	BL-9EX (日光ケミカルズ社製) (ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB 値: 14.5)	10	10	10	10
累積透過量	24hr ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	21.7	20.5	18.9	19.2
放出率	16hr (%)	79	96	91	87

[0123] 試験例 1 インビトロ (in vitro) 皮膚透過性試験

7 週齢の雄性 H o s : H R - 1 系ヘアレスマウス摘出皮膚 (ラボスキン、星野実験動物飼育所社製) の角層側に各実施例および比較例の経皮吸収型製剤を貼付した後、皮膚基底膜がレシーバー側となるように縦型拡散セル (パームセル縦型 T P - 6 : ビードレックス社製) に装着した。レシーバーセルに、薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 4.0 (関東化学社製) とポリエチレングリコール 400 を 60 対 40 (容量比) で混合した水溶液を満たし、レシーバー液中へ移行したシナカルセト量を測定した。シナカルセトの定量は H P L C 法

により行った。測定結果より試験開始後 24 時間でのシナカルセトの累積透過量を算出した。結果を表 1～5 に記載した。

[0124] 表 1～5 から明らかなように、本発明の経皮吸収型製剤は、シナカルセトを放出して皮膚を透過させることができた。また、塩基性化合物を添加した実施例 5～8 では、塩基性化合物を使用しなかった比較例 1～4 と比べて、シナカルセトの皮膚透過性が向上した。さらに、実施例 9～44 では、促進剤によるシナカルセトの皮膚透過性向上が認められた。また、実施例 9～13 および 20～25 のデータから、吸収促進剤として炭素数 10～22 のポリオキシエチレンアルキルエーテルを用いた場合、HLB 値が 7～16 の範囲であるとき、さらに透過性が向上することが認められた。

[0125] 試験例 2 放出性試験

各実施例および比較例の経皮吸収型製剤を薬物含有層が試験液に露出するように縦型拡散セル（パームセル縦型 TP-6：ビードレックス社製）内に固定した。試験液を各実施例の経皮吸収型製剤が浸るように加え、試験液中へ移行したシナカルセト量を測定した。試験液には、薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 4.0（関東化学社製）とポリエチレングリコール 400 を 60 対 40（容量比）で混合した水溶液を用いた。シナカルセトの定量は HPLC 法により行った。測定結果より得られた試験開始後 16 時間でのシナカルセトの放出量から放出率を算出した。放出率は 30% 以上であれば問題ない。結果を表 1～5 に記載した。

[0126] 表 1～5 から、本発明の経皮吸収型製剤は、シナカルセトを放出させることができた。また、塩基性化合物を添加した実施例 5～8 では、塩基性化合物を使用しなかった比較例 1～4 と比べて、シナカルセトの放出性が向上した。さらに、実施例 9～44 では、促進剤によるシナカルセトの放出性向上が認められた。

[0127] 試験例 3 製剤粘着性試験

各実施例の経皮吸収型製剤の剥離フィルムを除去し、薬物含有層面に手を触れ、粘着力を評価した。全ての実施例について経皮吸収型製剤として十分

な粘着力があることを確認した。

[0128] 試験例4 インビボ (i n v i v o) 皮膚透過性試験

8週齢の雄性SD系ラット（チャールズリバー社製、n＝6）の背部皮膚を電気バリカンで剪毛した。実施例8、11、22および30で製造した経皮吸収型製剤を背部に貼付し、メンバン（白十字社製）、テガダーム（3M社製）、不織布粘着包帯（ニチバン社製）を巻いて24時間閉塞した。24時間後に製剤を除去した。貼付後、4、6、8、12、20および24時間に、無麻酔下、尾静脈のメスで刺傷した部分からヘパリン処理した管を用いて、採血（約0.4 mL）し、血液をポリプロピレン製容器に移した。得られた血液は遠心分離機（4℃、1000g）で血漿と血球に分離した。その後、血漿を用いて各時間におけるシナカルセトの血中濃度（ng/mL）を測定し、6検体の平均値を算出した。シナカルセトの定量はLC/MS法により行った。この結果を図1に示す。

[0129] 図1から明らかなように、貼付している24時間の間、シナカルセトは血中に持続的に吸収され、一定以上の濃度が維持されることが確認された。

[0130] 参考例1および2

表6の配合比率に従って、シナカルセト塩酸塩を添加しなかった以外は、実施例22と同様にして貼付剤を製造した。

[0131] [表6]

	材料名	参考例	
		1	2
粘着基材	SIS5002（JSR社製）	30	26
粘着付与剤	アルコンP-100（荒川化学社製）	21	19
可塑剤	モレスコホワイトP-350P（MORESCO社製）	34	30
塩基性化合物	オイドラギットEPO（エボニックインダストリーズ社製）	10	10
吸収促進剤	BL-9EX（日光ケミカルズ社製） （ポリオキシエチレンラウリルエーテル HLB値：14.5）	—	10
粘着力		○	○

[0132] 試験例5 ウサギ皮膚一次刺激性試験

8週齢のJW雌ウサギを用いた。毛が除去されたスムーズスキン部分に実

施例8、実施例22、参考例1および参考例2の貼付剤（1.5cm×1.5cm角）を背部に貼付し、メンバン（白十字社製）、テガダーム（3M社製）、および粘着包帯（ニチバン製）を順に重ねて24時間閉塞パッチした。パッチ後、24、48、および72時間後に、表7に示すDraize法に従い皮膚刺激性を評価した。なお、P.I.I.値は、『紅斑及び痂皮形成』の評点と『浮腫の形成』の評点を足したものを各時点の値とし、各時点の値を足し合わせ時点数で割った数値として算出した。

[0133] [表7]

観察項目及びその程度	評点
紅斑及び痂皮形成	
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて認識できる)	1
はっきりした紅斑	2
中程度ないし高度紅斑	3
高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮形成(深部損傷)まで	4
浮腫の形成	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が認識できる)	2
中程度浮腫(約1mmの膨隆)	3
高度浮腫(1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

[0134] 結果を表8に示す。なお、刺激性区分は、表9に示す通り、皮膚一次刺激性指数が0～2未満のとき弱い刺激性、2以上を強い刺激性とした。

[0135] [表8]

被験例	評点			P.I.I値	評価
	24hr	48hr	72hr		
参考例1	0.00	0.00	0.00	0.00	○
実施例8	0.00	0.00	0.00	0.00	○
参考例2	0.75	0.00	0.25	1.00	○
実施例22	0.50	0.00	0.75	1.33	○

[0136] [表9]

評価	P.I.I値	注釈
○	2未満	皮膚刺激性が実用上問題にならない程度。(弱い刺激性)
×	2以上	皮膚刺激性が実用上問題になるほど強い。(強い刺激性)

[0137] 表 8 から明らかなように、実施例 8 および実施例 22 の経皮吸収型製剤の皮膚刺激性は実用上問題ない。

[0138] (シナカルセト含有経皮吸収型製剤の製造)

実施例 A 1

・ゴム系樹脂組成物 (1) の調製

固形分が下記の配合比率となるように、S I S 5 0 0 2 (スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、J S R 社製)、アルコン P 1 0 0 (脂環族飽和炭化水素樹脂、荒川化学工業社製)、モレスコホワイト P-3 5 0 P (流動パラフィン、MORESCO 社製) をトルエンに溶解し、ゴム系樹脂組成物 (1) を得た。

成分名	配合比率
S I S 5 0 0 2 (J S R 社製)	3 5 %
アルコン P 1 0 0 (荒川化学工業社製)	2 5 %
モレスコホワイト P-3 5 0 P (MORESCO 社製)	4 0 %

[0139] ・経皮吸収型製剤の製造

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として適量のエタノールに溶解した水酸化カリウム (和光純薬社製)、粘着剤としてゴム系樹脂組成物 (1) を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5 %
水酸化カリウム (和光純薬社製)	0. 7 %
ゴム系樹脂組成物 (1)	9 4. 3 %

[0140] 塗布液を剥離フィルム (7 5 μ m 片面シリコン処理 P E T フィルム、フィルムバイナ 7 5 E-0 0 1 0 B D : 藤森工業社製) 上に、溶媒留去後の厚さが約 5 0 μ m になるように塗布し、乾燥させた後、支持体 (2 5 μ m の P E T フィルム、ルミラー T-6 0 : 東レ社製) を貼り合わせ、経皮吸収型製剤を製造した。

[0141] 実施例 A 2

実施例 A 1 において、シナカルセト塩酸塩の配合比率を 5 % に代えて 20 % とし、水酸化カリウムの配合比率を 0.7 % に代えて 2.8 % とし、ゴム系樹脂組成物 (1) の配合比率を 94.3 % に代えて 77.2 % として用いた以外は、実施例 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0142] 実施例 A 3

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト、粘着剤としてゴム系樹脂組成物 (1) を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト	5 %
ゴム系樹脂組成物 (1)	95 %

[0143] 実施例 A 4

実施例 A 3 において、シナカルセト塩酸塩の配合比率を 5 % に代えて 20 % とし、ゴム系樹脂組成物 (1) の配合比率を 95 % に代えて 80 % として用いた以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0144] 実施例 A 5

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として適量の酢酸エチルに溶解したオイドラギット EPO (アミノアルキルメタクリレートコポリマー E : エボニックインダストリーズ社製)、粘着剤としてゴム系樹脂組成物 (1) を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5 %
オイドラギット EPO (エボニックインダストリーズ社製)	10 %
ゴム系樹脂組成物 (1)	85 %

[0145] 実施例 A 6

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として適量の酢酸エチルに溶解したオイドラギット E P O（アミノアルキルメタクリレートコポリマー E：エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてジプロピレングリコール（東京化成工業社製）、粘着剤としてゴム系樹脂組成物（1）を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5 %
オイドラギット E P O（エボニックインダストリーズ社製）	1 0 %
ジプロピレングリコール（東京化成工業社製）	1 0 %
ゴム系樹脂組成物（1）	7 5 %

[0146] 実施例 A 7 ～ A 1 6

吸収促進剤を表 1 1 および表 1 2 に示す吸収促進剤とした以外は、実施例 A 6 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0147] 実施例 A 1 7 ～ A 2 2

塩基性化合物を表 1 3 に示す塩基性化合物に変更した以外は、実施例 A 5 と同様にして、実施例 A 1 7 ～ A 2 2 の経皮吸収型製剤を製造した。但し、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムは適量のエタノールに溶解してから添加した。

[0148] 実施例 A 2 3

・ ゴム系樹脂組成物（2）の調製

固形分が下記の配合比率となるように、Q u i n t a c 3 5 7 0 C（スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、日本ゼオン社製）、Y S レジン P X 1 1 5 0 N（テルペン樹脂、ヤスハラケミカル社製）、ハイコール M－3 5 2（流動パラフィン、カネダ社製）をトルエンに溶解し、ゴム系樹脂組成物（2）を得た。

成分名	配合比率
Q u i n t a c 3 5 7 0 C (日本ゼオン社製)	3 5 %
Y S レジン P X 1 1 5 0 N (ヤスハラケミカル社製)	5 0 %
ハイコール M - 3 5 2 (カネダ社製)	1 5 %

[0149] ・経皮吸収型製剤の製造

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として適量のエタノールに溶解した水酸化カリウム（和光純薬社製）、適量の酢酸エチルに溶解したオイドラギッド E P O（アミノアルキルメタクリレートコポリマー E：エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてジプロピレングリコール（東京化成工業社製）、粘着剤としてゴム系樹脂組成物（2）を、適量のトルエン中で混合撹拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	5 %
水酸化カリウム（和光純薬社製）	0. 7 1 %
オイドラギッド E P O（エボニックインダストリーズ社製）	0. 7 1 %
ジプロピレングリコール（東京化成工業社製）	1 0 %
ゴム系樹脂組成物（2）	8 3. 5 8 %

[0150] 実施例 A 2 4

シナカルセト塩酸塩、水酸化カリウム、オイドラギッド E P O およびゴム系樹脂組成物（2）の配合比率を表 1 4 に示す配合比率に変更した以外は、実施例 A 2 3 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0151] 実施例 A 2 5

溶媒留去後の厚さが約 3 0 μ m になるように塗布し、乾燥させた以外は、実施例 A 2 4 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0152] 実施例 A 2 6

溶媒留去後の厚さが約 1 0 0 μ m になるように塗布し、乾燥させた以外は

、実施例 A 2 4 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0153] 実施例 A 2 7 ～ A 2 9

シナカルセト塩酸塩、水酸化カリウム、オイドラギッド E P O およびゴム系樹脂組成物 (2) の配合比率を表 1 4 に示す配合比率に変更した以外は、実施例 A 2 3 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0154] 実施例 A 3 0 ～ A 3 1

ゴム系樹脂組成物 (2) およびジプロピレングリコールの配合比率を表 1 5 に示す配合比率に変更した以外は、実施例 A 2 8 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0155] 実施例 A 3 2

・ ゴム系樹脂組成物 (3) の調製

固形分が下記の配合比率となるように、S I S 5 0 0 2 (スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、J S R 社製) 、Q u i n t a c 3 5 2 0 (スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、高ジブロック含有タイプ、日本ゼオン社製) 、アルコン P 1 0 0 (脂環族飽和炭化水素樹脂、荒川化学工業社製) 、モレスコホワイト P - 3 5 0 P (流動パラフィン、M O R E S C O 社製) をトルエンに溶解し、ゴム系樹脂組成物 (3) を得た。

成分名	配合比率
S I S 5 0 0 2 (J S R 社製)	2 3 %
Q u i n t a c 3 5 2 0 (日本ゼオン社製)	1 2 %
アルコン P 1 0 0 (荒川化学工業社製)	2 5 %
モレスコホワイト P - 3 5 0 P (M O R E S C O 社製)	4 0 %

[0156] ・ 経皮吸収型製剤の製造

ゴム系樹脂組成物 (2) の代わりにゴム系樹脂組成物 (3) を使用した以外は、実施例 A 2 4 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0157] 実施例 A 3 3

ゴム系樹脂組成物 (2) の代わりにゴム系樹脂組成物 (3) を使用した以外は、実施例 A 2 8 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0158] 実施例 A 3 4

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として適量のエタノールに溶解した水酸化カリウム（和光純薬社製）、適量の酢酸エチルに溶解したオイドラギッド E P O（アミノアルキルメタクリレートコポリマー E：エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてジプロピレングリコール（東京化成工業社製）、B O - 1 0 V（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、日光ケミカルズ社製）、粘着剤としてゴム系樹脂組成物（1）を、適量のトルエン中で混合撹拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	2 0 %
水酸化カリウム（和光純薬社製）	2 . 8 5 %
オイドラギッド E P O（エボニックインダストリーズ社製）	2 . 8 2 %
ジプロピレングリコール（東京化成工業社製）	5 %
B O - 1 0 V（日光ケミカルズ社製）	5 %
ゴム系樹脂組成物（1）	6 4 . 3 3 %

[0159] 実施例 A 3 5

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として適量のエタノールに溶解した水酸化ナトリウム（和光純薬社製）、吸収促進剤として B L - 2（ポリオキシエチレンラウリルエーテル、日光ケミカルズ社製）、粘着剤として M A S - 6 8 3（ピロリドン環含有アクリル系樹脂、コスメディ製薬社製）、適量の酢酸エチル中で混合撹拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	2 0 %
水酸化ナトリウム（和光純薬社製）	2 %

B L - 2 (日光ケミカルズ社製) 10%

M A S - 6 8 3 (コスメディ製薬社製) 68%

[0160] 実施例 A 3 6 ~ A 3 7

シナカルセト塩酸塩、水酸化ナトリウムおよび M A S - 6 8 3 の配合比率を表 1 6 に示す配合比率に変更した以外は、実施例 A 3 5 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0161] 実施例 A 3 8 ~ A 3 9

吸収促進剤を表 1 6 に示した吸収促進剤に変更した以外は、実施例 A 3 5 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0162] 実施例 A 4 0

M A S - 6 8 3 の代わりに D U R O T A K 8 7 - 4 0 9 8 (無官能アクリル系樹脂、ヘンケル社製) を使用した以外は、実施例 A 3 9 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0163] 実施例 A 4 1

M A S - 6 8 3 の代わりに D U R O T A K 8 7 - 2 5 1 6 (ヒドロキシル基含有アクリル系樹脂、ヘンケル社製) を使用した以外は、実施例 A 3 9 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0164] 実施例 A 4 2

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト、粘着剤としてゴム系樹脂組成物 (1)、吸収促進剤としてジプロピレングリコール (東京化成工業社製) を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例 A 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト	5%
ゴム系樹脂組成物 (1)	85%
ジプロピレングリコール (東京化成工業社製)	10%

[0165] 実施例 A 4 3

シナカルセトの配合比率を５％に代えて２０％とし、ゴム系樹脂組成物（１）の配合比率を８５％に代えて７０％とした以外は、実施例Ａ４２と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0166] 実施例Ａ４４

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物として、適量のエタノールに溶解した水酸化カリウム（和光純薬社製）、オイドラギッドＥＰＯ（エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてＩＰＭ－ＥＸ（ミリスチン酸イソプロピル、日光ケミカルズ社製）、ラウリン酸ジエタノールアミド（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、日光ケミカルズ社製）、粘着剤としてゴム系樹脂組成物（２）を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例Ａ１と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	２０％
水酸化カリウム（和光純薬社製）	２．８５％
オイドラギッドＥＰＯ（エボニックインダストリーズ社製）	１．７６％
ＩＰＭ－ＥＸ（日光ケミカルズ社製）	１５％
ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	３％
ゴム系樹脂組成物（２）	５７．３９％

[0167] 実施例Ａ４５

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物としてジイソプロパノールアミン（東京化成工業社製）、オイドラギッドＥＰＯ（エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてＩＰＭ－ＥＸ（ミリスチン酸イソプロピル、日光ケミカルズ社製）、ラウリン酸ジエタノールアミド（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、日光ケミカルズ社製）、粘着剤としてゴム系樹脂組成物（２）を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例Ａ１と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	20%
ジイソプロパノールアミン（東京化成工業社製）	6.8%
オイドラギットEPO（エボニックインダストリーズ社製）	1.76%
IPM-EX（日光ケミカルズ社製）	15%
ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	3%
ゴム系樹脂組成物（2）	53.44%

[0168] 実施例A46

オイドラギットEPOを使用せず、ゴム系樹脂組成物の配合比率を53.44%から55.2%とした以外は、実施例A45と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0169] 実施例A47

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてシナカルセト塩酸塩、塩基性化合物としてトリイソプロパノールアミン（東京化成工業社製）、オイドラギットEPO（エボニックインダストリーズ社製）、吸収促進剤としてIPM-EX（ミリスチン酸イソプロピル、日光ケミカルズ社製）、ラウリン酸ジエタノールアミド（ポリオキシエチレンオレイルエーテル、日光ケミカルズ社製）、粘着剤としてゴム系樹脂組成物（2）を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、塗布液を得た以外は、実施例A1と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

成分名	配合比率
シナカルセト塩酸塩	20%
トリイソプロパノールアミン（東京化成工業社製）	9.7%
オイドラギットEPO（エボニックインダストリーズ社製）	1.76%
IPM-EX（日光ケミカルズ社製）	15%
ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	3%
ゴム系樹脂組成物（2）	50.54%

[0170] 実施例A48

オイドラギッドEPOを使用せず、ゴム系樹脂組成物の配合比率を50.54%から52.3%とした以外は、実施例A47と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0171] 比較例A1

水酸化カリウムを使用せず、ゴム系樹脂組成物(1)の配合比率を77.15%に代えて80%とした以外は、実施例A2と同様にして経皮吸収型製剤を作成した。

[0172] [表10]

成分名	実施例A1	実施例A2	実施例A3	実施例A4
有効成分 シナカルセト塩酸塩	5	20		
シナカルセト			5	20
塩基性化合物 KOH(和光純薬社製)	0.71	2.85		
粘着剤 ゴム系樹脂組成物(1)	94.29	77.15	95	80
乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50
累積透過量 24時間($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	56.3	216.0	40.7	218.5
皮膚透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	2.8	10.8	2.0	10.9

[0173]

[表11]

成分名	実施例A5	実施例A6	実施例A7	実施例A8	実施例A9	実施例A10	実施例A11
有効成分	5	5	5	5	5	5	5
塩基性 化合物	オイドラギッドEPO	10	10	10	10	10	10
粘着剤	ゴム系樹脂組成物(1)	85	75	75	75	75	75
吸収 促進剤	ジプロピレングリコール (東京化成工業社製)	10					
	グリセリン(関東化学社製)		10				
	1,3-ブタンジオール (和光純薬社製)			10			
	IPM-EX(日光ケミカルズ社製)				10		
	IPP-EX(日光ケミカルズ社製)					10	
	N-メチル-2-ピロリドン (東京化成工業社製)						10
	乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50	50	50
	累積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	39.0	76.7	49.8	60.5	31.8	55.2
	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	2.0	3.8	2.5	3.0	1.8	2.8

[0174]

[表12]

成分名	実施例A12	実施例A13	実施例A14	実施例A15	実施例A16
有効成分	5	5	5	5	5
シナカルゼト塩酸塩					
塩基性					
化合物	10	10	10	10	10
オイドラギッドEPO					
粘着剤	75	75	75	75	75
ゴム系樹脂組成物(1)					
吸収					
促進剤	10				
BL-2(日光ケミカルズ社製)					
BL-4.2(日光ケミカルズ社製)		10			
BL-9EX(日光ケミカルズ社製)			10		
BO-2V(日光ケミカルズ社製)				10	
BO-10V(日光ケミカルズ社製)					10
乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50	50
果積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	57.7	74.5	74.7	41.7	73.7
皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	2.9	3.8	3.8	2.1	3.8

[0175]

[表13]

成分名	実施例A17	実施例A18	実施例A19	実施例A20	実施例A21	実施例A22
有効成分	5	5	5	5	5	5
塩基性				0.5		
化合物					0.71	
シナカルゼト塩酸塩						
NaOH(和光純薬社製)						
KOH(和光純薬社製)						
モノエタノールアミン(和光純薬社製)	1.1					
ジイソプロパノールアミン		2.4				
(東京化成工業社製)						
トリイソプロパノールアミン			3.4			
(東京化成工業社製)						
炭酸水素ナトリウム(和光純薬社製)						1.1
粘着剤	83.9	82.6	81.6	84.5	84.29	83.9
吸収						
促進剤	10	10	10	10	10	10
BL-9EX(日光ケミカルズ社製)						
乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50	50	50
累積透過量 24時間(μg/cm ²)	73.3	56.7	61.8	75.0	76.0	25.0
皮膚透過速度(μg/cm ² /hr)	3.7	2.8	3.1	3.7	3.8	1.4

[0176]

[表14]

成分名	実施例A23	実施例A24	実施例A25	実施例A26	実施例A27	実施例A28	実施例A29
有効成分 シナカルゼト塩酸塩	5	7.5	7.5	7.5	12.5	20	25
塩基性 化合物 KOH(和光純薬社製) オイドラギッドEPO	0.71	1.07	1.07	1.07	1.78	2.85	3.56
粘着剤	0.71	1.06	1.06	1.06	1.76	2.82	3.53
吸収 促進剤 ゴム系樹脂組成物(2) ジプロピレングリコール (東京化成工業社製) 乾燥後膜厚(μm)	83.58	80.37	80.37	80.37	73.96	64.33	57.91
	10	10	10	10	10	10	10
	50	50	30	100	50	50	50
累積透過量 24時間 (μg/cm ²)	81.5	129.2	88.9	155.0	202.9	324.7	349.2
皮膚透過速度 (μg/cm ² /hr)	4.3	6.6	4.5	7.8	10.2	16.3	17.5

[0177]

[表15]

成分名		実施例A30	実施例A31	実施例A32	実施例A33	実施例A34
有効成分	シナカルゼト塩酸塩	20	20	7.5	20	20
塩基性	KOH(和光純薬社製)	2.85	2.85	1.07	2.85	2.85
化合物	オイドラギッドEPO	2.82	2.82	1.06	2.82	2.82
粘着剤	ゴム系樹脂組成物(1)					64.33
	ゴム系樹脂組成物(2)	69.33	59.33			
	ゴム系樹脂組成物(3)			80.37	64.33	
吸収	ジブロピレングリコール	5	15	10	10	5
促進剤	(東京化成工業社製)					
	BO-10V(日光ケミカルズ社製)					5
	乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50	50
	果積透過量 24時間 (μg/cm ²)	272.6	327.2	114.6	279.5	320.7
	皮膚透過速度 (μg/cm ² /hr)	13.9	16.3	5.8	14.2	16.3

[0178]

[表16]

成分名	実施例A35	実施例A36	実施例A37	実施例A38	実施例A39	実施例A40	実施例A41
有効成分	20	30	40	40	40	40	40
塩基性 化合物	NaOH(和光純薬社製)	3.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
粘着剤	MAS-683 (コスメディ製薬社製)	56.9	45.9	45.9	45.9		
	DURO TAK 87-4098 (ヘンケル社製)					45.9	
	DURO TAK 387-2516 (ヘンケル社製)						45.9
吸収	BL-2(日光ケミカルズ社製)	10	10				
促進剤	IPM-EX(日光ケミカルズ社製)			10			
	BO-10V(日光ケミカルズ社製)				10	10	10
	乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50	50	50
	累積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	26.1	65.3	108.2	247.5	191.6	186.5
	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	1.4	3.4	5.5	9.8	9.9	9.6

[0179]

[表17]

成分名	実施例A42	実施例A43	実施例A44	実施例A45	実施例A46	実施例A47	実施例A48	比較例A1
有効成分			20	20	20	20	20	20
シナカルゼト塩酸塩								
シナカルゼトフリ一体	5	20						
KOH(和光純薬社製)			2.85					
オイドラギットEPO			1.76	1.76		1.76		
ジイソプロパノールアミン				6.8	6.8			
(東京化成工業社製)								
トリイソプロパノールアミン						9.7	9.7	
(東京化成工業社製)								
粘着剤								80
ゴム系樹脂組成物(1)	85	70	57.39	53.44	55.2	50.54	52.3	
ゴム系樹脂組成物(2)								
吸収								
ジプロピレングリコール	10	10						
(東京化成工業社製)								
促進剤								
IPM-EX(日光ケミカルズ社製)			15	15	15	15	15	
ラウリン酸ジエタノールアミド			3	3	3	3	3	
(和光純薬社製)								
乾燥後膜厚(μm)	50	50	50	50	50	50	50	50
累積透過量 24時間 (μg/cm ²)	60.5	251.3	339.7	348.3	350.0	351.7	353.3	4.4
皮膚透過速度 (μg/cm ² /hr)	3.0	12.6	17.0	17.4	17.5	17.6	17.7	0.3

[0180] 試験例 A 1 インビトロ (in vitro) 皮膚透過性試験

7 週齢の雄性 H o s : H R - 1 系ヘアレスマウス摘出皮膚 (ラボスキン、星野実験動物飼育所社製) の角層側に各実施例の経皮吸収型製剤を貼付した後、32℃の温水を外周部に循環させた縦型拡散セル (商品名: パームセル縦型 T P - 6 : ビードレックス社製) に、皮膚基底膜がレシーバー側となるように装着した。レシーバーセルに、薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 4.0 (関東化学社製) とポリエチレングリコール 400 を 60 対 40 (容量比) で混合した水溶液を満たし、経時的にレシーバー液をサンプリングし、HPLC 法によりレシーバー液中のシナカルセト量を測定した。測定結果より試験開始後 24 時間でのシナカルセトの累積透過量 (シナカルセト換算) を算出し、皮膚透過速度を算出した (n = 3 の平均値)。得られた結果を表 10 ~ 17 に示す。

[0181] <HPLC 測定条件>

装置: 高速液体クロマトグラフィー Nexera X2 システム (島津社製)

カラム: Inertsil ODS3、5 μ m、4.6 X 150mm (G L サイエンス社製)

カラム温度: 40℃

流速: 1mL/分

検出器: PDA 紫外可視検出器 SPD-M20A (島津社製)

検出波長 223nm

移動相: 0.1% リン酸水溶液とアセトニトリル混合液

サンプル注入量: 10 μ L

[0182] 表 10 ~ 17 から明らかなように、本発明の経皮吸収型製剤は、シナカルセトを放出し、皮膚透過できた。また、吸収促進剤を用いた場合、シナカルセトの皮膚透過性が向上した。粘着剤として、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体を使用し、吸収促進剤としてジプロピレングリコールを使用した場合、特に高い皮膚透過性を示した。

試験例 A 2 インビボ (in vivo) 皮膚透過性試験 (ラット)

[0183] 8 週齢の雄性 S D 系ラット (チャールズリバー社製、n = 6) の背部皮膚

を電気バリカンで剪毛した。実施例A32、実施例A33および実施例A34で製造した経皮吸収型製剤を背部に貼付し、メンバン（白十字社製）、T ag a d e r m R o l l（スリーエムヘルスケア社製）、不織布粘着包帯（シルキーテック、ALCARE社製）を巻いて24時間閉塞貼付した。実施例A32および実施例A34の経皮吸収型製剤は 10 cm^2 （ $3.16\text{ cm} \times 3.16\text{ cm}$ ）の大きさに断裁した（製剤1枚あたりのシナカルセト塩酸塩含量：実施例A32 約 3.75 mg /枚、実施例A34 約 10 mg /枚）。実施例A33の経皮吸収型製剤は 4 cm^2 （ $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ ）の大きさに断裁して使用した（約 4 mg /枚）。24時間後に製剤を除去した。実施例A34については、貼付後、1、2、4、6、8、12、20および24時間に、無麻酔下で尾静脈より採血（約 0.3 mL ）し、血液をポリプロピレン製容器に移した。実施例A32およびA33については、1、3、6、12、20および24時間に、同様に採血した。得られた血液から遠心分離機（ 4°C 、 1000 g ）により血漿を分離した。Oasisを用いて得られた血漿について固相抽出を行い、LC/MS/MSを用いて各時間におけるシナカルセトの血漿中濃度（ ng/mL ）を測定し、6検体の平均値を算出した（シナカルセト濃度として換算）。シナカルセトの定量はLC/MS法により行った。この結果を図3に示す。

[0184] <LC/MS/MS測定条件>

装置：ACQUITY UPLC H-Classシステム（Waters社製）

カラム：Acquity UPLC BEH C18 $1.7\mu\text{m}$ $2.1 \times 50\text{mm}$ （Waters社製）

カラム温度： 40°C

流速： 0.4 mL/分

検出器：Xevo G2-S Q-ToF（Waters社製）

検出条件：Resolution・Positive、 $m/z=358.18$

移動相： 0.1% 蟻酸水溶液と 0.1% 蟻酸-メタノール溶液の混合液

サンプル注入量： $1\mu\text{L}$

[0185] 図3から明らかなように、本発明の経皮吸収製剤をラットに貼付した場合

、シナカルセトは持続的に経皮吸収され、貼付している24時間の間、一定以上の血漿中濃度が維持されることが確認された。また、実施例A32と実施例A33との比較から、製剤中のシナカルセト塩酸塩の含有量を変更した場合でも、製剤1枚あたりの有効成分含量が同等であれば、同様な血漿中プロファイルを示すことが示唆された。

[0186] 試験例A3 インビボ (i n v i v o) 皮膚透過性試験 (ミニブタ)

体重18kg前後のミニブタ (Goettingen Minipig、オリエンタル酵母工業社製) 雄3頭を使用した。経皮吸収型製剤を貼付する前日に、電気バリカンで椎骨部分を含む背部から臀部にかけて全体の被毛を刈毛し、さらに背骨部分を除く刈毛した領域全体を電気カミソリで剃毛した。実施例A34で製造した経皮吸収型製剤を、 $4\text{ cm}^2 \times 6\text{ cm}^2$ の大きさにカットし、剃毛した領域内に、24枚貼付した (576 cm^2)。貼付後、貼付部位を保護するために、貼付部分を覆うようにメッシュポア (ニチバン社製) を貼付し、ジャケットを装着した。投与後1、4、8、12および24時間に、約3mLを頸静脈より採血した。得られた血液から遠心分離 (約1600g、4℃、10分間) により血漿を分離した。試験例A2と同様にして、LC/MS法により、シナカルセト血中濃度を測定し、6検体の平均値を算出した。この結果を図4に示す。

[0187] 図4から明らかなように、本発明の経皮吸収型製剤をミニブタに貼付した場合、シナカルセトは持続的に経皮吸収され、貼付している24時間の間、一定以上の血漿中濃度が維持されることが確認された。

[0188] 参考例A1およびA2

表18の配合比率に従って、シナカルセト塩酸塩を添加しなかった以外は、実施例A5および実施例A14と同様にして貼付剤を製造した。

[0189]

[表18]

成分名		参考例A1	参考例A2
粘着剤	ゴム系樹脂組成物(1)	85	75
塩基性化合物	オイドラギッドEPO	10	10
吸収促進剤	BL-9EX(日光ケミカルズ社製)		10

[0190] 試験例 A 4 ウサギ皮膚一次刺激性試験

19週齢のJW雌ウサギを用いた。毛が除去されたスムーズスキン部分に実施例A5および実施例A14、参考例A1および参考例A2で製造した経皮吸収型製剤(1.5cm×1.5cm角)を背部に貼付し、Tegaderm Roll(スリーエムヘルスケア社製)で固定した後、粘着剤付きフォームパッド(スリーエムヘルスケア社製)で背部を覆い、その上から自着性弾力包帯(3M Coban Self-Adherent Wrap, スリーエムヘルスケア社製)を胴体に巻いた後、さらにポリエチレンフィルムテープ(キープポアA、ニチバン社製)で固定した。投与24時間後に経皮吸収型製剤を剥離し、アセトンで湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。投与より24、48、および72時間後に皮膚反応を観察し、表19に示すDraizeの基準(1959年)を参考に皮膚刺激性指数(Primary irritation index: P. I. I.)を算出し、皮膚刺激性を評価した。但し、投与24時間後は、清拭約1時間後に観察を行った。被験物質ごとに、投与24、48および72時間後における固体別評点を算出し、観察回数(3回)で除して個体別P. I. I. (Individual P. I. I.)を算出した。Individual P. I. I. 値を合計し、その平均値をシナカルセト経皮吸収型製剤のP. I. I. とした。

[0191]

[表19]

観察項目及びその程度	評点
紅斑及び痂皮形成	
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて認識できる)	1
はっきりした紅斑	2
中程度ないし高度紅斑	3
高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮形成(深部損傷)まで	4
浮腫の形成	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が認識できる)	2
中程度浮腫(約 1mm の膨隆)	3
高度浮腫(1mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

[0192] 結果を表20に示す。なお、刺激性の評価は、P.I.Iが0の場合「無刺激物」、0より大きく2未満の場合「軽度刺激物」、2以上5未満の場合「中等度刺激物」、5以上のときは「強度刺激物」とした。評価に際して統計処理は実施しなかった。

[0193] [表20]

被験例	評点			P.I.I値
	24hr	48hr	72hr	
参考例A1	0.00	0.00	0.00	0.00
実施例A5	0.00	0.00	0.00	0.00
参考例A2	0.75	0.00	0.25	1.00
実施例A14	0.50	0.00	0.75	1.33

[0194] 表20から明らかなように、実施例A5の経皮吸収型製剤の皮膚刺激性は無刺激で、実施例A14の経皮吸収型製剤の皮膚刺激は軽度であった。

[0195] 試験例A5 経皮投与と経口投与比較試験

5-1 ラット血漿中シナカルセト濃度

5-2 ラット血漿中インタクトPTH（副甲状腺ホルモン：以下iPTH）濃度およびラット血漿中カルシウム（Ca）低下能比較試験

7週齢の雄性SDラット（日本チャールズリバー社製、体重300g程度、6匹／群）を用いた。ラットを経口投与する群と経皮投与群に各群が同一の体重になるように分けた。経皮投与群は、実施例A32で製造した経皮吸収型製剤を断裁したものを、1cm²/匹（ラット体重に対する製剤中のシナカ

ルセト塩酸塩量：約 1.25 mg/kg ）、 $3\text{ cm}^2/\text{匹}$ （約 3.75 mg/kg ）および $10\text{ cm}^2/\text{匹}$ （約 12.5 mg/kg ）で試験例A2と同様な方法でラットに貼付投与した（ $n=6$ ）。経口投与群はコントロール群、シナカルセト経口投与群に分けた。コントロール群はプラセボの経皮吸収型製剤を貼付した上で、投与溶媒（0.5%メチルセルロース400溶液、和光純薬社製）のみを投与した。シナカルセト経口投与群にもプラセボの経皮吸収型製剤を貼付した上で、シナカルセト塩酸塩を投与溶媒に懸濁させたものを投与した。投与量はラット体重に対して、 3 mg/kg 、 10 mg/kg および 30 mg/kg の投与量になるようにシナカルセト投与液を調整し、投与液量を 5 ml/kg になるように投与した。経皮投与群、経口投与群のいずれの群においても、投与前（0時間）、投与後0.5、1、3、6、12、20および24時間に、無麻酔下で尾静脈より採血（0.3 mL）し、血液をポリプロピレン製容器に移した。得られた血液から遠心分離（4℃、2000 g、15分）により血漿を分離した。

5-1：ラット血漿中のシナカルセト濃度を試験例A2と同様な方法で測定した。この結果を図5に示す。

5-2：血漿中のiPTHおよびCa濃度はそれぞれELISA法、およびMXB法を用いて測定した。この結果を図6および7に示す。

[0196] <iPTH、Ca濃度測定条件>

蛍光発光プレートリーダー：infinite 200 Pro-FL（Tecan社製）

ELISAキット：Rat intact PTH ELISA Kit（Immutopics社製）

Ca測定キット：カルシウムE-テストワコー（和光純薬社製）

[0197] 図5より明らかなように、実施例A32の経皮吸収製剤は、経口投与と比較して、血漿中のシナカルセト濃度を安定的に維持することが可能である。また、図6および図7から明らかなように、実施例A32の経皮吸収型製剤は経口投与と比較して、より長時間にわたった血漿中iPTH濃度低下が可

能である。また、血漿中のCa濃度に関しても、長時間にわたって持続的に低下させていることから、経口投与と比較して、薬効の持続性が高く、かつ副作用のリスクが低い（消化管のカルシウム受容体刺激回避と最高血漿中濃度低減による）と推測される。

産業上の利用可能性

[0198] 本発明によれば、経口投与に伴って生じる副作用の低減が可能な、シナカルセトまたはその薬学的に許容される塩を含有する経皮吸収型製剤が提供される。本発明の経皮吸収型製剤は、副甲状腺機能亢進症または高カルシウム血症の予防または治療をより効果的に行うことが可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が有効成分としてシナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤および塩基性化合物を含有する、経皮吸収型製剤。
- [請求項2] 前記塩基性化合物が、塩基性窒素を含有する高分子化合物、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および炭酸水素ナトリウムから選ばれる少なくとも1種である、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項3] 支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が有効成分としてシナカルセトおよび粘着剤を含有する、経皮吸収型製剤。
- [請求項4] 前記粘着剤が、ゴム系樹脂を主成分としてなる、請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項5] 前記ゴム系樹脂が、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体である、請求項4に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項6] 前記粘着剤が、アクリル系樹脂を主成分としてなる、請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項7] 前記薬物含有層に、さらに粘着付与剤を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項8] 前記薬物含有層に、さらに吸収促進剤を含有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項9] 前記吸収促進剤が、炭素数3～8の多価アルコール、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、およびN-メチル-2-ピロリドンから選ばれる少なくとも1種である、請求項8に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項10] 前記吸収促進剤が、炭素数3～8の多価アルコールから選ばれる少

なくとも１種である、請求項８に記載の経皮吸収型製剤。

[請求項11] 前記炭素数３～８の多価アルコールが、ジプロピレングリコールである、請求項１０に記載の経皮吸収型製剤。

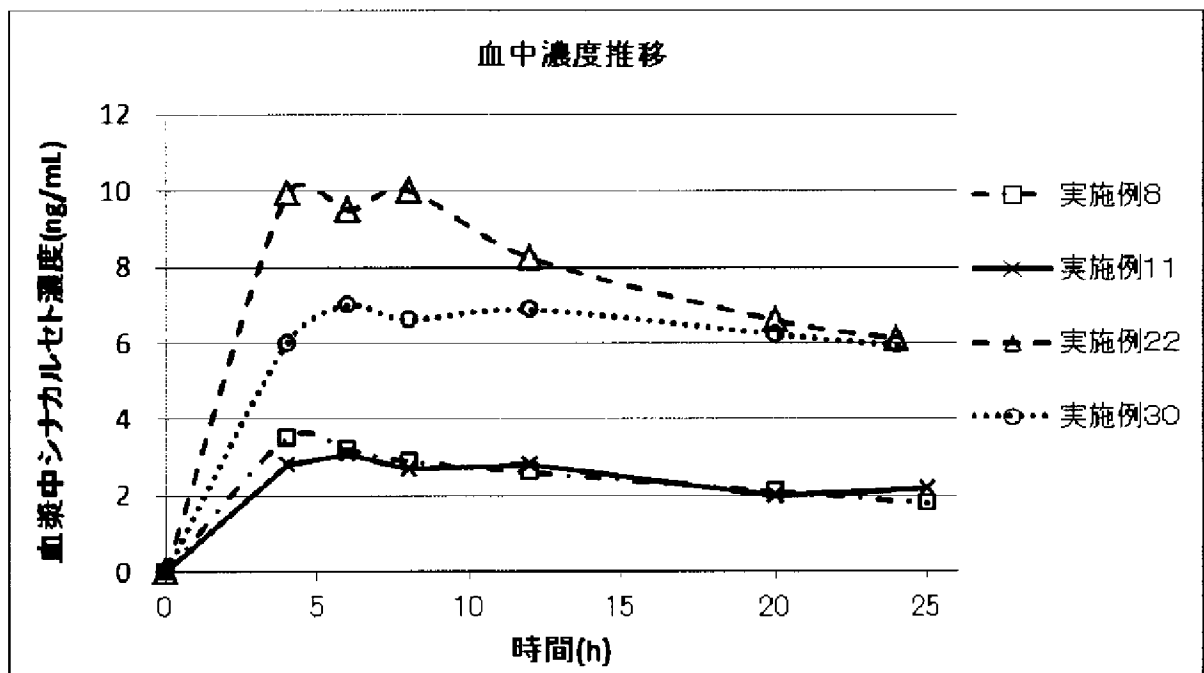
[請求項12] 前記炭素数１０～２２のポリオキシエチレンアルキルエーテルのHLB値が７～１６である、請求項９に記載の経皮吸収型製剤。

[請求項13] 剥離ライナーをさらに有し、支持体、薬物含有層、剥離ライナーの順に積層されている、請求項１～１２のいずれか１項に記載の経皮吸収型製剤。

[請求項14] 前記請求項１に記載される経皮吸収型製剤の製造方法であって、シナカルセトの薬学的に許容される塩、粘着剤および塩基性化合物を含む混合物を調製すること、
当該混合物を剥離ライナー上に塗布または展延して薬物含有層を形成すること、ならびに
当該薬物含有層に支持体を貼り合わせること、
を含む、前記製造方法。

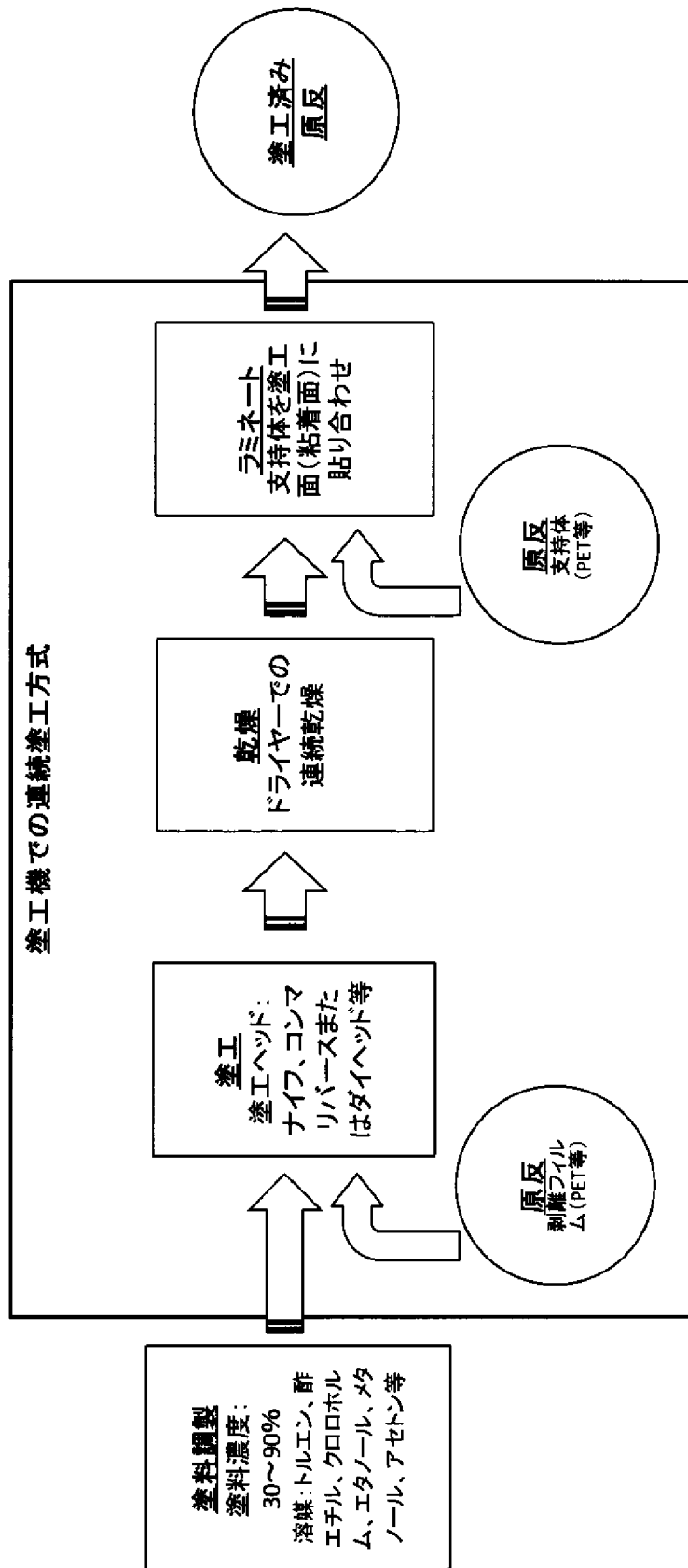
[請求項15] 前記請求項３に記載される経皮吸収型製剤の製造方法であって、シナカルセトおよび粘着剤を含む混合物を調製すること、
当該混合物を剥離ライナー上に塗布または展延して薬物含有層を形成すること、ならびに
当該薬物含有層に支持体を貼り合わせること、
を含む、前記製造方法。

[図1]

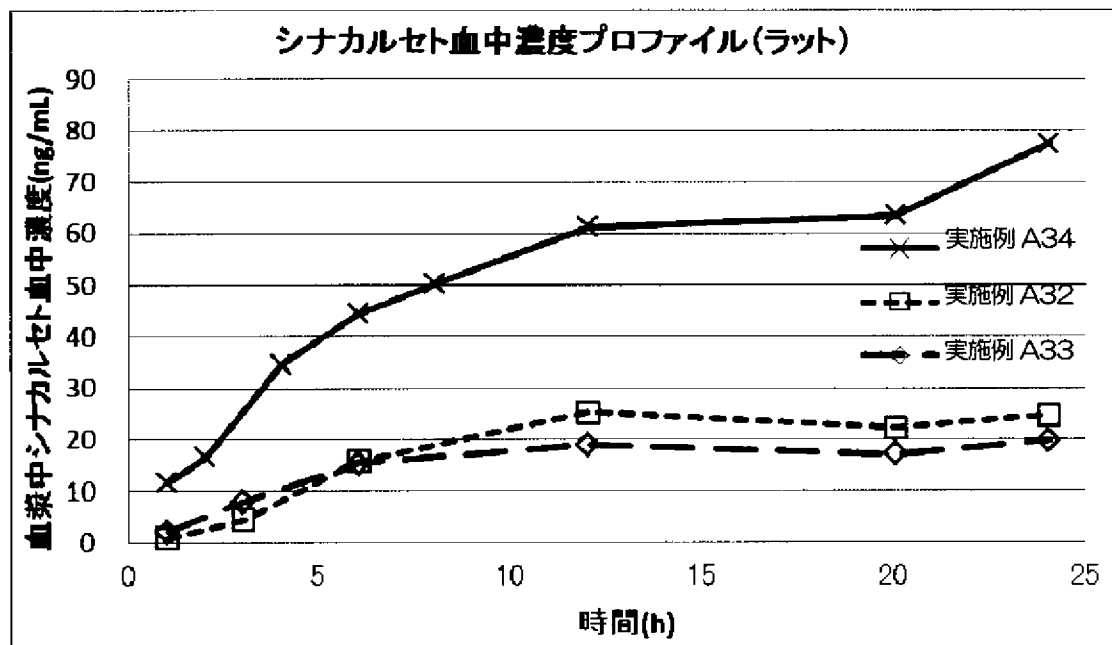


[図2]

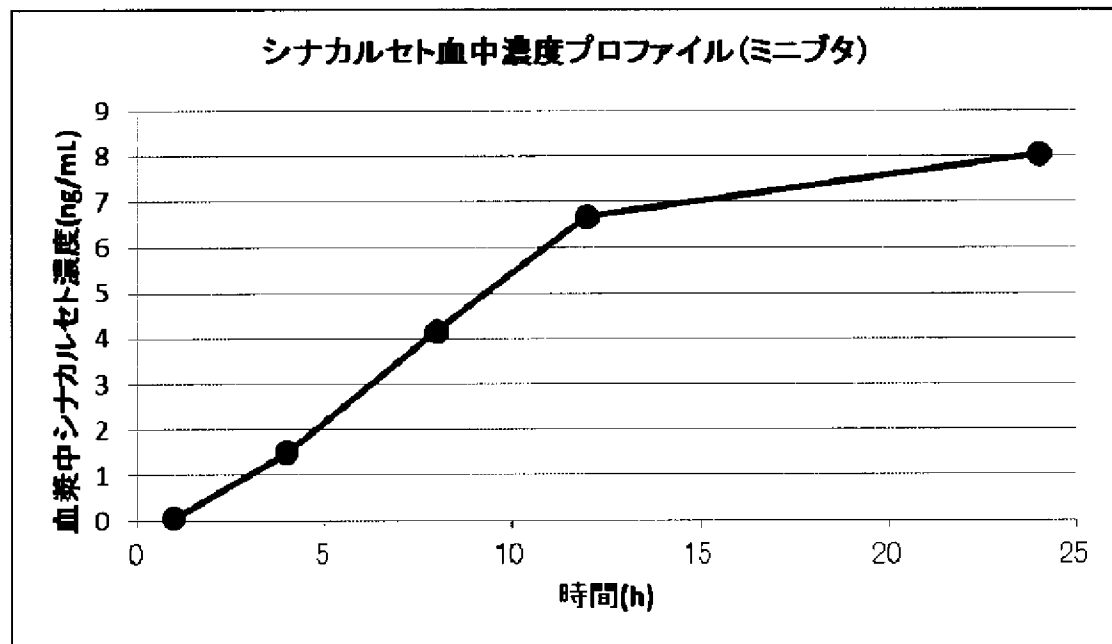
経皮吸収型製剤製造フロー一例



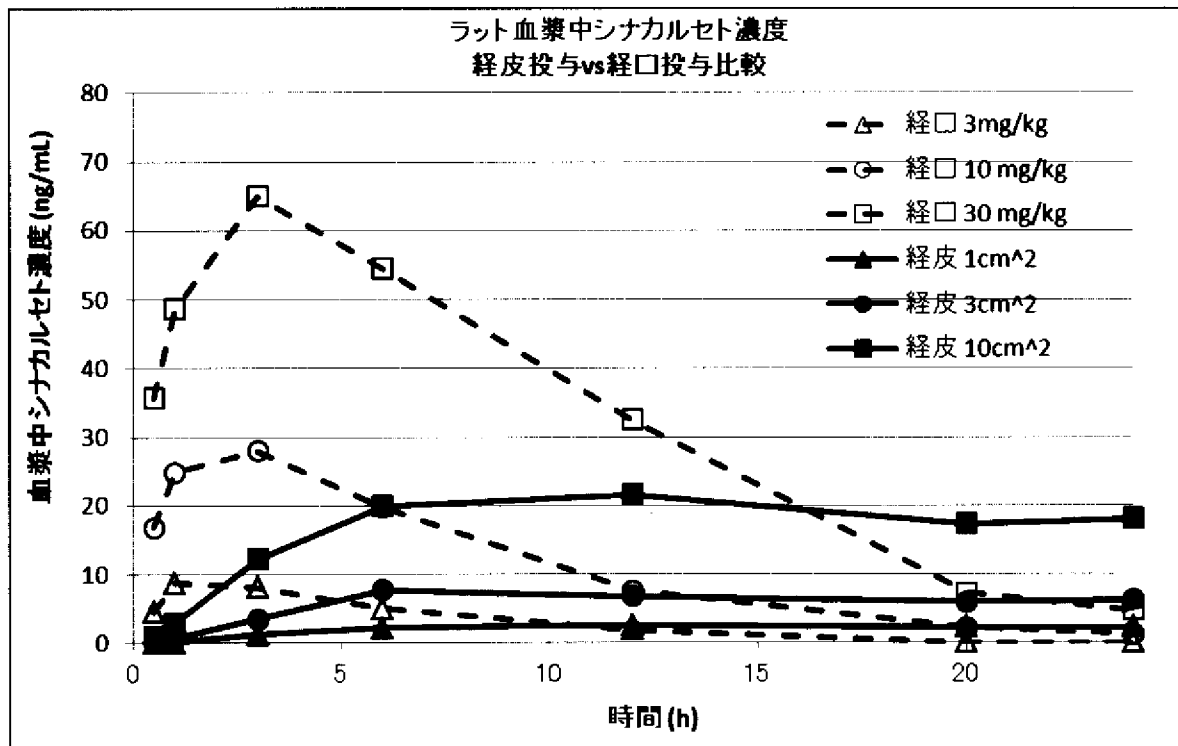
[図3]



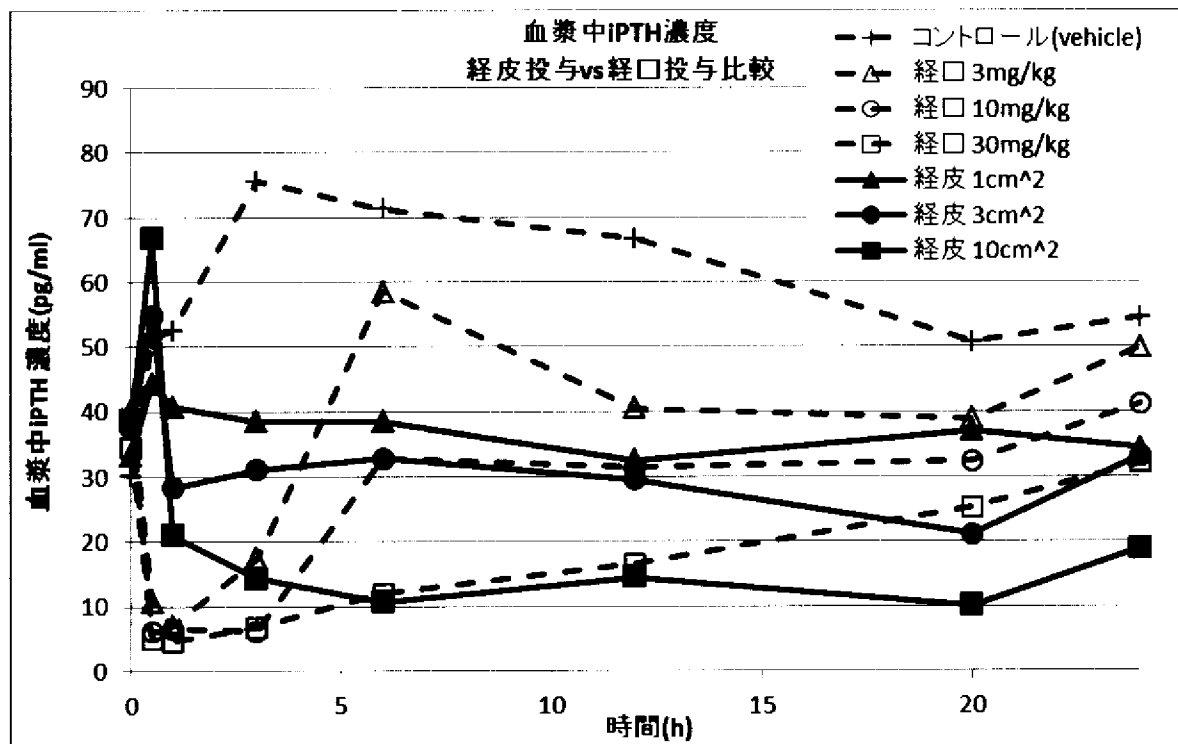
[図4]



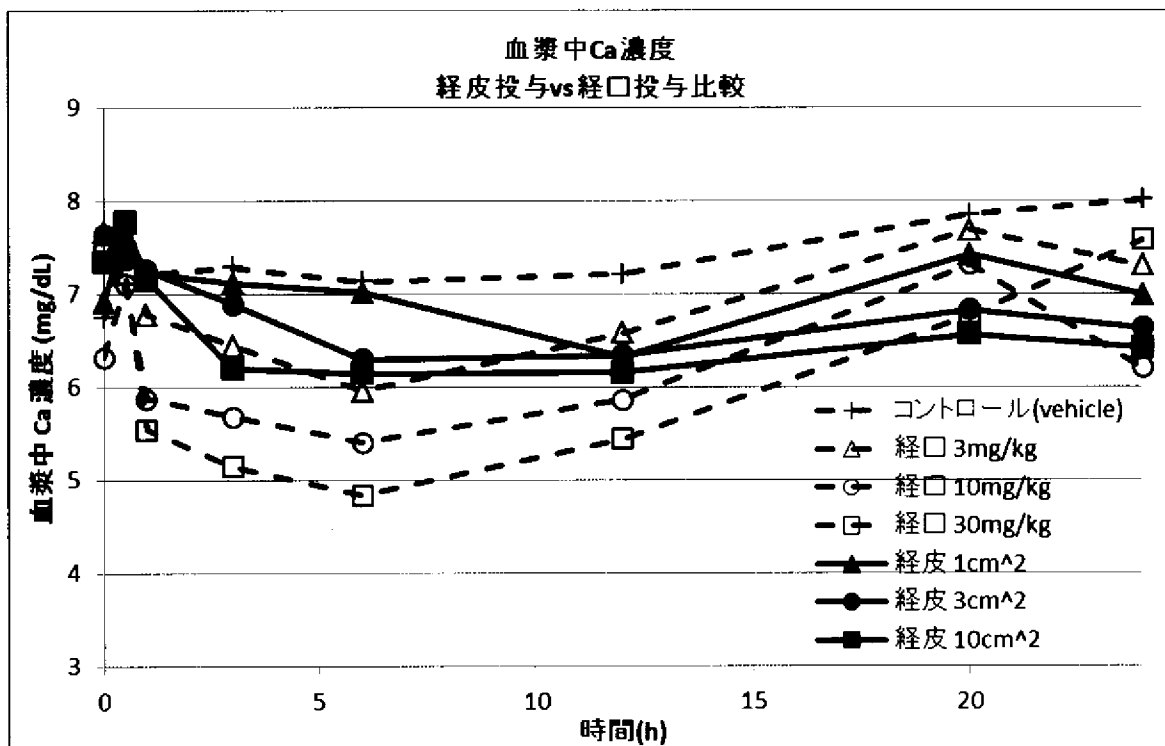
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/082756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/137(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P5/20(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)

A61K31/137, A61K9/70, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/18,
A61K47/22, A61K47/32, A61K47/34, A61P5/20, 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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kazuo FUKUMOTO et al., "The mechanism of upper-gastrointestinal complication after taking cinacalcet hydrochloride", Journal of Japanese Society for Dialysis Therapy, 2010, vol.43, no.3, pages 309 to 315, entire text, particularly, summary	1-15
Y	JP 2003-119132 A (Nichiban Co., Ltd.), 23 April 2003 (23.04.2003), entire text; particularly, claims; paragraphs [0007], [0019] to [0033] (Family: none)	1-15



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
04 February 2016 (04.02.16)

Date of mailing of the international search report
16 February 2016 (16.02.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/082756

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 8-319234 A (Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 03 December 1996 (03.12.1996), entire text; particularly, claims; paragraphs [0003], [0009] to [0014] (Family: none)	1-15
Y	JP 4-193826 A (Shirogane Seiyaku Kabushiki Kaisha), 13 July 1992 (13.07.1992), entire text; particularly, claims; page 2, upper left column, line 10 to upper right column, line 17; page 3, lower right column, lines 11 to 15 (Family: none)	1-15
Y	Development & Applications of Transdermal Drug Delivery Systems, CMC Publishing Co., Ltd., 2011, entire text, particularly, page 98, table 1, pages 230 to 235	4-13
Y	US 2011/0287065 A1 (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD.), 24 November 2011 (24.11.2011), entire text; particularly, claim 4; paragraphs [0083], [0084] & WO 2011/146583 A2	1-15
Y	JP 11-292762 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 26 October 1999 (26.10.1999), entire text; particularly, paragraph [0012] (Family: none)	1, 2, 4-14
Y	JP 7-285887 A (OishiKoseido Corp.), 31 October 1995 (31.10.1995), entire text; particularly, paragraphs [0011], [0012] (Family: none)	1, 2, 4-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/082756

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/137(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P5/20(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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/137, A61K9/70, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/18, A61K47/22, A61K47/32, A61K47/34, A61P5/20, 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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	福本和生ら； 「シナカルセト塩酸塩の上部消化管合併症の機序」， 透析会誌，2010，vol. 43，No. 3，pp. 309-315， 全文、特に、要旨	1-15
Y	JP 2003-119132 A (ニチバン株式会社) 2003. 04. 23， 全文、特に、特許請求の範囲、[0007]、[0019] - [0033] (ファミリーなし)	1-15

☒ 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

04. 02. 2016

国際調査報告の発送日

16. 02. 2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

長岡 真

4 U

5 2 7 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 8-319234 A (祐徳薬品工業株式会社) 1996. 12. 03, 全文、特に、特許請求の範囲、[0003]、[0009]－[0014] (ファミリーなし)	1-15
Y	JP 4-193826 A (白金製薬株式会社) 1992. 07. 13, 全文、特に、特許請求の範囲、第 2 頁左上欄第 10 行－右上欄第 17 行、第 3 頁右下欄第 11－15 行 (ファミリーなし)	1-15
Y	次世代経皮吸収型製剤の開発と応用, 株式会社シーエムシー出版, 2011, 全文、特に、第 98 頁表 1、第 230－235 頁	4-13
Y	US 2011/0287065 A1 (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED) 2011. 11. 24, 全文、特に、請求項 4、[0083]、[0084] & WO 2011/146583 A2	1-15
Y	JP 11-292762 A (富山化学工業株式会社) 1999. 10. 26, 全文、特に、[0012] (ファミリーなし)	1, 2, 4-14
Y	JP 7-285887 A (株式会社大石膏盛堂) 1995. 10. 31, 全文、特に、[0011]、[0012] (ファミリーなし)	1, 2, 4-14