

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年2月16日 (16.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/016530 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 31/4468* (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014389
- (22) 国際出願日: 2005年8月5日 (05.08.2005)
- (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2004-233660 2004年8月10日 (10.08.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):
Translational Research株式会社 (TRANSLATIONAL RESEARCH, LTD.) [JP/JP];
〒1000006 東京都千代田区有楽町 1-5-2 東宝ツ
インタワービル 6 F Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 永田 良一 (NA-
GATA, Ryoichi) [JP/JP]; 〒8900081 鹿児島県鹿児島
市唐湊 4 丁目 2 1-1 Kagoshima (JP). 治田 俊志
(HARUTA, Shunji) [JP/JP]; 〒8920871 鹿児島県鹿児島
市吉野町 8 1 5-5 Kagoshima (JP).
- (74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒
3000847 茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビ
ル 6 階 Ibaraki (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRANSNASAL COMPOSITION HAVING IMMEDIATE ACTION AND HIGH ABSORBABILITY

(54) 発明の名称: 速効性でかつ高い吸収性を可能とする経鼻投与用組成物

(57) Abstract: A powdery composition for transnasal administration which contains a nonpeptidic proteinaceous drug and crystalline cellulose masses having a specific mesh-size as a carrier therefor. This composition can exert an immediate action of the drug and a high absorbability.

(57) 要約: 非ペプチド・タンパク性薬物とそれらの担体としての特定の篩過粒径を有する結晶セルロース集合体とを含んでなる粉末状経鼻投与用組成物。この組成物は、薬物の速効性に加えて高い吸収性をもたらす。



WO 2006/016530 A1

明 細 書

速効性でかつ高い吸収性を可能とする経鼻投与用組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、投与形態が粉末状でありかつ鼻粘膜を介することにより特徴付けられる医薬組成物に関する。より具体的には、速効性と高い吸収性を兼ね備えた、非ペプチド・タンパク性薬物のための粉末状経鼻投与用組成物に関する。

背景技術

- [0002] 薬物の経鼻投与は古くから鼻炎治療などの局所作用発現を期待する薬物の投与経路として用いられてきたが、鼻粘膜は非常に発達した血管網を成しており薬物吸収には有利な組織学的特徴を有していること、鼻粘膜から吸収された薬物は消化管や肝臓での初回通過代謝を回避できること、自己投与が可能で痛みを伴わないこと等の理由から、最近全身作用発現を期待する薬物の経鼻投与に関する研究が数多く検討されている。
- [0003] 研究成果の中で興味深いものとしては、特に好ましい態様として、90重量%以上の粒子が粒子径10～100 μm の範囲にある水吸収性で水難溶性基剤と90重量%以上の粒子が粒子径50～350 μm の範囲にある水吸収性でかつゲル形成性基剤との組み合わせにより、即効性と持続性を兼ね備えた経鼻投与組成物がある(特許文献1参照。)。特許文献1によれば、水吸収性で水難溶性基剤の一つである結晶セルロースに水吸収性でかつゲル形成性基剤の一つであるヒドロキシプロピルセルロースを60～95重量%配合することで、結晶セルロース単独基剤に比べて、持続性には変わりがないが、即効的な吸収が認められることが実施例により明らかにされている。
- [0004] また、特に好ましい態様として、90重量%以上の粒子が粒子径10～250 μm の範囲にある水吸収性で水難溶性基剤と90重量%以上の粒子が粒子径10～50 μm の範囲にある水吸収性でかつゲル形成性基剤との組み合わせにより、吸収性が改善された経鼻投与組成物が提案されており、結晶セルロース等の水吸収性で水難溶性基剤としては150 μm 以上の粒子を積極的に使用することが主張されている(特許文献2参照。)。特許文献2によれば、水吸収性で水難溶性基剤の一つである結晶セルロ

ースに水吸収性でかつゲル形成性基剤の一つであるヒドロキシプロピルセルロースを5～40重量%配合することで、結晶セルロース単独基剤に比べて、高い最高血中濃度が達成されることが実施例により明らかにされている。

- [0005] さらに、本出願人が提案したものとして、本発明で使用されるものと実質的に同様のものである20～60 μm の篩過粒径範囲内の一部または全域にわたって85重量%以上の粒子が分布する結晶セルロース集合体を担体として用いるインスリン経鼻投与剤も公知であり、この投与剤はインスリンの吸収性を向上させることに成功している(特許文献3参照。)

特許文献1:特開平9-291026公報

特許文献2:特開平10-59841公報(EP-A1-943326に相当する)

特許文献3:WO03/004048A1(EP-A1-1413311に相当する)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 以上のとおり、特定の薬物について、特定の担体を使用した経鼻投与組成物が、それぞれ、ある一定目的を達成できることが知られている。しかしながら、未だ、ある一定の薬物の中には、特に全身的な作用の発現が期待される薬物であって、経鼻投与組成物とすることで、薬物の効能および利用価値を高めることのできる薬物が存在する可能性があるものと予測した。

- [0007] 本発明者らは、このような薬物として、まず、モルヒネをはじめとしたオピオイド鎮痛剤に注目した。モルヒネは、癌患者の疼痛治療の中心的な役割を担っており、持続的に疼痛を緩和させるための経口徐放性製剤など、数多くの製剤が発売されている。しかしながら、そのほとんどが基礎的または持続的な疼痛を持続的に緩和させるための製剤であり、患者を突然襲ってくる突発痛に対する注射剤以外の速効型製剤は坐薬製剤や経口溶液製剤等しか無く、自己投与が可能で簡便かつ速効性で有効な投与方法が強く望まれている。さらに、モルヒネをはじめとしたオピオイド鎮痛剤は、経口投与後に腸管粘膜上皮や肝臓における初回通過代謝の影響を顕著に受けることから、生体利用率が減少してしまうことも問題である。それに伴った経口投与量の漸増により、モルヒネの副作用である便秘、嘔気、嘔吐、口渇、食欲不振等が高頻度

に出現してしまう結果、鎮痛効果と副作用発現の相反する作用に悩まされている。このような状況下、仮に、速効性で、初回通過代謝を回避でき、投与方法が簡便な経鼻投与剤が開発できれば患者のQOLを向上させる投与方法として当該技術分野の進歩に貢献できるであろう。

- [0008] また、本発明者らは、全身的な作用の発現が期待される薬物として、トロピセトロンをはじめとした制吐剤に注目した。トロピセトロンは、癌化学療法時の副作用である嘔気や嘔吐を抑える重要な役割を担っており、経口剤が汎用されている。しかしながら、経口剤では薬効発現までに時間を要するため、患者を悩ませている嘔気や嘔吐を即座に緩和させることが困難となっている。さらに、嘔気や嘔吐の症状にある患者は、経口剤を嚥下する能力も低下しているため、自己投与が可能で、速効性で、かつ経口以外の投与方法が望まれている。

課題を解決するための手段

- [0009] 特に速効性が達成されることを教示するものとしては、上記の特許文献1および2が存在するので、それらに記載された方法で上記のモルヒネ、トロピセトロン等の経鼻投与組成物を提供することを検討してみたが、満足できる組成物を提供することができなかった。そこで、本発明者等はさらに検討を重ねた結果、意外にも、特許文献3においてペプチド・タンパク性薬物の一つであるインスリンで高い経鼻吸収性を可能にした特定の結晶セルロースと実質的に同じ担体の使用が、非ペプチド・タンパク性薬物においては、高い吸収性のみならず、注射投与に匹敵する速効性をも兼ね備えていることを見出し、本発明を完成した。

- [0010] したがって、本発明によれば、非ペプチド・タンパク性薬物とそれらの担体としての結晶セルロース集合体とを含んでなる粉末状経鼻投与用組成物であって、該結晶セルロース集合体が20～60 μm の篩過粒径範囲内の一部または全域にわたって85重量%以上の粒子が分布するものであることを特徴とする組成物が提供される。

換言すると、非ペプチド・タンパク性薬物とそれらの担体としての結晶セルロース集合体とを含んでなる粉末状経鼻投与用組成物であって、該結晶セルロース集合体の85重量% (総結晶セルロース集合体に対する割合) 以上が、20～60 μm の篩過粒径範囲内の一部または全域にわたる粒径を有する粒子であることを特徴とする組成物

が提供される。

[0011] また、好ましい態様の本発明としては、上記の結晶セルロース集合体が篩過粒径で表した場合に、

25 μ m未満の粒径の粒子が25重量%以下、

25～38 μ mの粒径の粒子が20～60重量%、

38～53 μ mの粒径の粒子が20～60重量%、

53 μ m以上の粒径の粒子が残余(総結晶セルロース集合体を100重量%にする割合)

の粒子分布を有するものを使用した上記の組成物が提供される。

[0012] 本発明が提供する経鼻吸収用組成物に使用される非ペプチド・タンパク性薬物としては、限定されるものではないが、例えば、抗生物質、抗真菌剤、サルファ剤、抗結核剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、催眠鎮痛剤、抗てんかん剤、麻薬性鎮痛剤、非麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神病治療剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈・降圧剤、利尿剤、冠血管拡張剤、抗痴呆剤、脳賦活剤、脳循環改善剤、パーキンソン治療剤、高脂血症治療剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、糖尿病治療剤、止血剤、血栓予防剤、偏頭痛治療剤、鎮咳去痰剤、呼吸興奮剤、喘息治療剤、止瀉薬、非ステロイド性抗炎症剤、痛風治療剤、泌尿器疾患治療剤、性機能改善剤、子宮作用剤、ステロイド類、プロスタグランジン類、ビタミン類、ヒスタミン、薬物拮抗剤、重金属中毒治療剤、禁煙補助剤、アナフィラキシー治療剤、抗腫瘍剤等から選ばれる1種以上の薬物を挙げることができる。

[0013] そのような非ペプチド・タンパク性薬物として具体的には、例えばペニシリン類、カルバペネム類、セフェム類、アミノグリコシド類、マクロライド類、テトラサイクリン類、クロラムフェニコール類などの抗生物質;アムホテリシンB、グリセオフルビン、ナイスタチン、フルコナゾール、フルシトシン、ミコナゾールなどの抗真菌剤;サラゾスルファピリジン、スルファメトキサゾールなどのサルファ剤;イソニアジド、エタンブトール、リファンピシンなどの抗結核剤;エノキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、ノルフロキサシンなどの抗菌剤;ビダラビン、アシクロビル、ジダノシン、ジドブジン、オセルタミビル、ザナビル、バルガンシクロビルなどの抗ウイルス剤;プロチ

ゾラム、トリアゾラム、ゾピクロンなどの催眠導入剤、カルバマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド、バルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンなどの抗てんかん剤；モルヒネ、フェンタニール、ペチジンなどの麻薬性鎮痛剤；ブプレノルフィン、ペンタゾシン、塩酸トラマドールなどの非麻薬性鎮痛剤；ミダゾラムなどの鎮静剤；クロルプロマジン、ハロペリドール、トリプタノール、イミプラミン、クロミプラミン、エチゾラム、オキサゾラム、ジアゼパムなどの精神病治療剤；エベリゾン、チザニジン、バクロフェン、塩化スキサメトニウム、臭化パンクロニウム、ダントロレンなどの筋弛緩剤；クロルフェニラミン、シプロヘプタジン、メキタジン、ジフェンヒドラミン、クロモグリク酸ナトリウムなどの抗アレルギー剤；オーラノフィン、ブシラミン、D-ペニシラミンなどの抗リウマチ剤；ジゴキシン、ジギトキシンなどの強心剤；アテノロール、プロプラノロール、メプロロール、アミオダロン、キニジン、プロカインアミド、メキシレチン、ニカルジピン、エナラプリル、カプトプリル、プラゾシン、ヒドララジン、レセルピン、クロニジンなどの抗不整脈・降圧剤；ヒドロクロロチアジド、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、マンニトール、アセタゾラミド、フロセミドなどの利尿剤；ジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル、ジピリダモールなどの冠血管拡張剤；塩酸ドネペジル、ガランタミン、メマンチンなどの抗痴呆剤；シチコリン、チアプリドなどの脳賦活剤；ATP、イソソルビド、ニセルゴリンなどの脳循環改善剤；トリヘキシフェニジル、ピペリデン、レボドパ、ドパミン、アマンタジンなどのパーキンソン治療剤；クロフィブラート、プラバスタチンなどの高脂血症治療剤；シメチジン、ファモチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、ピレンゼピン、アルジオキサ、ソファルコン、テプレノンなどの抗潰瘍剤；グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、シサプリド、ドンペリドン、メクロプラミドなどの制吐剤；マジンドールなどの肥満治療剤；塩酸ピオグリタゾン、ボグチボース、グリクラジド、アカルボース、シグリタゾン、ソルビニール、グムピリド、エパルレスタット、ガングリオシド、塩酸ミダグリゾール、ポナルレスタットなどの糖尿病治療剤；カルバゾクロム酸、トラネキサム酸などの止血剤；ヘパリン、低分子ヘパリン、ワルファリン、シロスタゾール、チクロピジン、イコサペント酸エチル、ベラプロストなどの血栓予防剤；エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、イミグラーミンなどの偏頭痛治療剤；コデイン、チペピジン、デキストロメトルファン、アセチルシステイン、カルボシステイン、ブロムヘキシシンなどの鎮咳去痰剤；ジモルホラミン、ドキ

サプラム、ナロキソンなどの呼吸興奮剤；サルブタモール、テルブタリン、プロカテロール、テオフィリン、エフェドリン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、トラニラスト、ベクロメタゾンなどの喘息治療剤；ロペラミドなどの止瀉薬；メフェナム酸、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ジクロフェナックなどの非ステロイド性抗炎症剤；アロプリノール、コルヒチン、ベンズブロマロンなどの痛風治療剤；エストラムスチン、クロルマジノン、フラボキサート、オキシブチニンなどの泌尿器疾患治療剤；シルденаフィル、バルденаフィル、アポモルヒネなどの性機能改善剤；イソクズ布林、ジノプロスト、リトドリン、エストリオール、エコナゾールなどの子宮作用剤；デキサメタゾン、トリムシノロン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、テストステロン、エストラジオール、クロルマジノンなどのステロイド類；アルプロスタジル、リマプロスト、ジノプラストなどのプロスタグランジン類；レチノール、チアミン、リボフラビン、ピリドキサール、コバラミン、パントテン酸などのビタミン類；プラリドキシムヨウ化メチル、プロタミン、ロイコボリンなどの薬物拮抗剤；ジメルカプロール、チオ硫酸ナトリウムなどの重金属中毒治療剤；ニコチンなどの禁煙補助剤；エピネフィリンなどのアナフィラキシー治療剤；シクロフォスファミド、ダカルバジン、シタラビン、テガフル、5-FU、メトレキサート、メルカプトプリン、エピルビシン、ドキソルビシン、マイトマイシン、およびエトポシドなどの抗腫瘍剤等を挙げることができる。

- [0014] また、治療上、特に速効性が求められる非ペプチド・タンパク性薬物としては、ジダノシン、ジドブジン、ラミブジン、アタザナビル、ネルフェナビル、サニルブジン、エムトリシタビン、オセルタミビル、ザナビル、バルガンシクロビル、アマンタジン、ケタミン、ペントバルビタールナトリウム、リドカイン、エスタゾラム、ミダゾラム、トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、リルマザホン、ゾピクロン、ブロチゾラム、抱水クロラール、カルバマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、ガバペンチン、アヘン、モルヒネ、エチルモルヒネ、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ドロペリドール、レボルファノール、メサドン、メペリジン、ペチジン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、トラマドール、ナルフラフィン、ペンタゾシン、スルピリン、アスピリン、アセトアミノフェン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、スマトリプタン、エレトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、ナラ

トリプタン、ドネペジル、スキサメニウム、パンクロニウム、シルデナフィル、バルデナフィル、アポモルヒネ、タダラフィル、アトロピン、スコポラミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、イソソルビド、ニトログリセリン、キニジン、ジソピラミド、ドパミン、ドブタミン、エピネフリン、エチレフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、ジモルホラミン、ドキサプラム、ナロキソン、フルマゼニル、チペピジン、デキストロメトルファン、アンブロキソール、ブロムヘキシン、サルブタモール、テルブタリン、プロカテロール、テオフィリン、エフェドリン、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン、オキサトミド、トラニラスト、グラニセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、トロピセトロン、インジセトロン、パロノセトロン、シサプリド、ドンペリドン、メクロプラミド、トリメブチン、ロペラミド、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、ロキソプロフェン、ジクロフェナック、チアプロフェン酸、チアラミド、カルバゾクロムスルホン酸、トラネキサム酸、プラリドキシムヨウ化メチル、プロタミン、ロイコボリン、ジメルカプロール、デフェロキサミンおよびチオ硫酸ナトリウム等を挙げることができる。

[0015] さらに、非ペプチド・タンパク性薬物としては、現在、経口剤や点鼻剤などの非注射投与経路で使用されている薬物のうち、満足しうる吸収性や速効性を十分に達成できていないものを挙げることができる。

[0016] 本発明にいう「結晶セルロース集合体」とは、一般的に、繊維性植物からパルプとして得られる α -セルロースを酸で部分的に解重合し、水に不溶性の部分を精製したものを挙げることができる。レーヨン繊維等から得られる結晶セルロース集合体をも本目的に沿う限り使用できる。より具体的には、例えば、特公昭39-12469号、特公昭56-38128号、特公昭61-21201号および特公平5-38732号公報に記載されているようなアビセル(商標)(Avicel(商標))類およびそれらの改変体から、必要であれば高速回転衝撃粉碎機もしくは気流式粉碎機でサイズを低下し、そして/または嵩密度を高めるとともに微粉碎し、次いで所望のサイズを持つ粒子の集合体に分級または篩分けして得られる結晶セルロース集合体を本発明で使用できる。

[0017] かような結晶セルロース集合体は、通常上記のように解重合でもたらされるものであるが、それらの平均重合度は本発明の目的に沿うものである限り、限定されるもので

はない。しかし、本発明では、一般的に15～400、好ましくは80～350、より好ましくは100～300の平均重合度の結晶セルロースから選ぶことができる。また、結晶セルロース集合体は、限定されるものではないが、嵩密度が $0.13 \sim 0.65 \text{ g/cm}^3$ のものを使用できるが、好ましくは $0.18 \sim 0.35 \text{ g/cm}^3$ のものを使用できる。なお、かような嵩密度は、Scott Volumeterを用いて測定した場合の値である。

- [0018] 本発明で使用できる結晶セルロース集合体に要求される重要なファクターは、集合体を構成する結晶セルロース粒子のサイズ及び分布様式にある。これらを篩過粒径範囲で表すと、 $20 \sim 60 \mu\text{m}$ の範囲内の一部または全域にわたって85重量%(総結晶セルロース集合体に対する割合)以上の粒子が存在していることが必要である。

このように本発明で用いる結晶セルロース集合体は、特定の篩過粒径範囲を有しており、本発明の粉末状経鼻投与用組成物では、非ペプチド・タンパク性薬物において、高い吸収性と優れた速効性を発揮できる。

- [0019] なお、本明細書において、以後粒径を表すときは、特記しない限り、「篩過粒径」を意味する。

- [0020] このような集合体は、非ペプチド・タンパク性薬物と組み合わせて使用できる。「一部または全域にわたって」とは、例えば、粒度分布に準じて、 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の一部、例えば $20 \sim 60 \mu\text{m}$ の粒径の範囲にわたって90重量%以上の粒子が分布しているか、あるいは $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の全域にわたって90重量%以上の粒子が分布している状態を示すことを意図している。本発明に従えば、上記粒径の範囲は、 $20 \sim 60 \mu\text{m}$ 全域にわたるか、またその一部領域にわたるものが好ましい。

- [0021] このような結晶セルロース集合体の具体的なものとしては、米国エフエムシー社または旭化成から商品名アビセル(商標)PH-105やPH-F20の下で入手できる結晶セルロースをそのまま、あるいは分級して得ることのできるものを挙げるができる。かような粒径の範囲にある結晶セルロース集合体は、上述の特開平10-59841号(またはEP-A-943326)に記載の組成物が、好ましい様態として、水吸収性でかつゲル形成性の基剤と併用されるものの、粒径が $10 \sim 250 \mu\text{m}$ にわたる結晶セルロースの使用が、また、例えば、低分子薬物の実施例では、粒径を $100 \sim 250 \mu\text{m}$ あるいは $50 \sim 350 \mu\text{m}$ とした結晶セルロースの使用が記載されていることからすると、上述の粒径の範

囲内にある結晶セルロース集合体を単独で使用する本発明に従う組成物は、極めて特有のものであると言える。

[0022] このような作用、効果を奏さしめるのに使用できる、より具体的な結晶セルロース集合体の特に好ましいものとしては、限定されるものではないが、

25 μ m未満の粒径の粒子が25重量%以下、

25～38 μ mの粒径の粒子が20～60重量%、

38～53 μ mの粒径の粒子が20～60重量%、

53 μ m以上の粒径の粒子が残余(総結晶セルロース集合体を100重量%にする割合)

となるような粒子分度を有するものを挙げることができる。

このような篩過粒径範囲であると、本発明の粉末状経鼻投与用組成物では、非ペプチド・タンパク性薬物において、より高い吸収性と優れた速効性を発揮できる。

[0023] 本発明に従う組成物は、粉末状の薬物と固体担体を均質に混合するのに常用されている手段(例えば、自動乳鉢、混合機、ミキサー)を用いて調製することができる。必要があれば、その後、10 μ m未満の粒子を除去する段階を加えても良いが、本発明者らの経験によれば、そのような除去作業は殆ど必要としなかった。

[0024] また別法もしくは別の態様として、本発明に従う組成物は、上記成分に加えて、本発明の目的上悪影響を及ぼさない限り、他の担体または基剤、pH調整剤、賦形剤、保存剤、安定化剤、滑沢剤、吸収促進剤等を含めることができる。例えば、他の担体または基剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、キトサン、ガンマ-ポリグルタミン酸、アラビアゴム等を、保存剤としては塩化ベンザルコニウム等を、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム等を挙げることができる。また、吸収促進剤としては、米国特許第5,731,303に記載されているように、精油のアンジェリカ(主成分シクロペンタデカノリド)のようなものであることもできる。

[0025] また、本発明の粉末状経鼻投与用組成物は、治療上特に速効性と高い吸収性を求められる疾患の患者に経鼻投与することにより、その疾患の治療を有効に行うことを可能とする。

経鼻投与は、本発明に係る粉末状経鼻投与用組成物を経鼻投与し、鼻腔粘膜状

に該組成物を効率よく送達できるデバイスであれば、如何なるデバイスを用いても実施することができる。たとえば、ジェットライザー、株式会社ユニシアジェックスを用いることができる。

- [0026] 疾患の治療に必要なまたは最適な投与量は、疾患の種類、患者の状態、疾患の重篤度、投与スケジュール等により変動し限定できないが、専門医であれば、必要に応じ、通常の皮下注射を行った後の薬物の血中濃度と効能等を考慮した上で、実施例の結果も参照して容易に決定できる。

治療上特に速効性と高い吸収性を求められる疾患としては、前記非ペプチド・タンパク性薬物を適用する疾患であればよく、疾患の種類は特に限定されず、治療上特に速効性と高い吸収性を求められる状態にある患者の全ての疾患を含む。

したがって、本発明は、前記粉末状経鼻投与用組成物の有効量を患者の鼻腔内へ噴霧する、治療上特に速効性と高い吸収性を求められる疾患の治療方法にも関する。さらに、本発明は、治療上特に速効性と高い吸収性を求められる疾患の治療薬の製造のための、前記粉末状経鼻投与用組成物の使用に関する。

なお本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

発明の効果

- [0027] 本発明によれば、投与直後から急激に血中薬物濃度を上昇させることに基づいた速効性と高い吸収性とを同時に可能にする粉末状経鼻投与用組成物が提供される。

図面の簡単な説明

- [0028] [図1]カニクイザルにおける血漿中モルヒネ濃度推移を示すグラフ。図中、-○-は実施例1の、黒三角は対照例1の結果(平均値)に相当する。
- [図2]カニクイザルにおける血漿中トロピセトン濃度推移を示すグラフ。図中、-○-は実施例2の、黒三角は対照例2の結果(平均値)に相当する。
- [図3]カニクイザルにおける血漿中オキシコドン濃度推移を示すグラフ。図中、-○-は実施例3の、黒三角は対照例3の結果(平均値)に相当する。
- [図4]カニクイザルにおける血漿中フェンタニール濃度推移を示すグラフ。図中、-○-

は実施例4の、黒三角は対照例4の結果(平均値)に相当する。

発明を実施するための最良の形態

[0029] 以下、本発明に従う各種薬物の経鼻吸収用組成物の具体的な試験例を参照しながら本発明をさらに説明するが、これらに本発明を限定することを意図するものではない。なお、経鼻吸収用組成物はカニクイザル(体重4.3～7.2kg)に単回経鼻投与した。投与方法は、各組成物をカプセルに充填し、鼻腔内投与デバイス(株式会社バイオアクティス)を用いて、鼻腔内に投与する方法によった。

[0030] (1)カニクイザルにおけるモルヒネの経鼻投与試験

[実施例1]

麻薬性鎮痛剤の1種である塩酸モルヒネ(武田薬品工業)65 mg(モルヒネとして50 mgに相当)と結晶セルロース(旭化成社製:Avicel(商標)PH-F20)135 mgとを乳鉢内でよく混合することによって得られたモルヒネ組成物を調製し、一匹あたり5.2 mgの塩酸モルヒネ(モルヒネとして4.0 mgに相当)を体重5.5～6.2 kgの雄性カニクイザル(n=3)に経鼻投与した。

[0031] 本発明の実施例で用いた前記結晶セルロースは、その篩過粒径が20～60 μ mのものが90重量%以上が分布する結晶セルロース集合体で、より詳細には、

25 μ m未満の粒径の粒子が6.8重量%、

25～38 μ mの粒径の粒子が49.7重量%、

38～53 μ mの粒径の粒子が36.9重量%、

53 μ m以上の粒径の粒子が6.6重量%の粒子分布を有する。

また、該結晶セルロース集合体は、嵩密度が0.21g/cm³、平均重合度が100～300である。以下、実施例で用いた結晶セルロールについて同様である。

[0032] [対照例1]

塩酸モルヒネ(武田薬品工業)を精製水で溶解したモルヒネ注射液(モルヒネ濃度として4 mg/mL)を調製し、体重1kgあたり0.52 mgの塩酸モルヒネ(モルヒネとして0.4 mgに相当)を体重5.4と6.1 kgの雄性カニクイザル(n=2)に皮下投与した。

[0033] 投与後の血漿中モルヒネ濃度は、HPLC法によりモルヒネ濃度として測定した。

[0034] 上記組成物の血漿中モルヒネ濃度推移を図1に、対応する生データをそれぞれ表1

および2に、それを基に算出された薬物動態学的パラメータを表3に示した。

[0035] [表1]

実施例1：モルヒネ組成物				
血漿中モルヒネ濃度 (ng/mL)				
時間 (分)	動物番号			平均
	No.1	No.2	No.3	
5	172.4	181.6	141.8	165.2
10	295.6	205.3	150.8	217.2
30	123.3	117.6	111.6	117.5
60	94.4	80.7	85.4	86.8
90	80.5	65.1	68.8	71.5
120	59.4	58.6	55.4	57.8
240	29.4	21.5	26.1	25.7
480	6.8	6.5	8.1	7.1

[0036] [表2]

対照例1：モルヒネ注射液			
血漿中モルヒネ濃度 (ng/mL)			
時間 (分)	動物番号		平均
	No.1	No.2	
2	175.3	141.0	158.1
5	277.5	245.0	261.3
10	232.8	295.2	264.0
30	151.4	149.6	150.5
60	104.5	82.4	93.5
90	68.8	63.7	66.3
120	46.2	48.8	47.5
240	15.1	13.3	14.2
480	6.2	4.3	5.2

[0037] [表3]

モルヒネの薬物動態学的パラメータ						
組成物	投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₄₈₀ (ng・min/mL)	BA(%)
実施例1	4mg/body (0.66mg/kg)	3	217.2	10.0	21038.5	63.6
対照例1	0.4mg/kg	2	286.4	7.5	20040.7	—

注) C_{max}:最高血中濃度

T_{max}:最高血中濃度に達するまでの時間

AUC :血中濃度-時間曲線下面積

BA :生物学的利用率

[0038] 表1～3及び図1の結果から明らかなように、経鼻投与後の血中モルヒネ濃度は、平均した血中濃度推移で投与後5分において既に最高血中濃度の76 %濃度にも達し、さらに投与後10分には最高血中濃度に達することが確認された。この経鼻投与後血中濃度パターンは、皮下投与後のそれと酷似しており、モルヒネの経鼻投与が癌患者の突発性疼痛に対して投与即座に有効であることが確認された。さらに、皮下投与と比較したときの経鼻投与用組成物の生物学的利用率は63.6 %にも達し、速効性に加えて高い吸収性を示すことが確認された。

[0039] (2) カニクイザルにおけるトロピセトロン[®]の経鼻投与試験

[実施例2]

制吐剤の1種である塩酸トロピセトロン(シグマ社)27.5 mg(トロピセトロンとして25 mgに相当)と結晶セルロース(旭化成社製:Avicel(商標)PH-F20)72.5 mgとを乳鉢内でよく混合することによって得られたトロピセトロン組成物を調製し、一匹あたり4.4 mgの塩酸トロピセトロン(トロピセトロンとして4.0 mgに相当)を体重6.3～7.2 kgの雄性カニクイザル(n=3)に経鼻投与した。

[0040] [対照例2]

実施例2と同様の塩酸トロピセトロンを精製水で溶解したトロピセトロン注射液(トロピ

セトロン濃度として2 mg/mL)を調製し、体重1 kgあたり0.22 mgの塩酸トロピセトロン(トロピセトロンとして0.20 mgに相当)を体重6.9と7.2 kgの雄性カニクイザル(n=2)に静脈内投与した。

[0041] 投与後の血漿中トロピセトロン濃度は、HPLC法によりトロピセトロン濃度として測定した。

[0042] 上記組成物の血漿中トロピセトロン濃度推移を図2に、対応する生データをそれぞれ表4および5に、それを基に算出された薬物動態学的パラメータを表6に示す。なお、静脈内投与後の血漿中トロピセトロン濃度推移は、線形最小二乗法による2-コンパートメントモデル解析を実施し、算出された理論血漿中トロピセトロン濃度を基に、理論的血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出した。

[0043] [表4]

実施例2:トロピセトロン組成物				
血漿中トロピセトロン濃度(ng/mL)				
時間 (分)	動物番号			平均
	No.1	No.2	No.3	
5	43.1	104.8	47.1	65.0
10	42.2	84.6	38.0	54.9
30	48.5	86.6	58.9	64.7
60	32.3	50.8	46.0	43.1
120	22.3	33.0	31.1	28.8
240	13.3	21.7	20.1	18.4
480	5.7	9.4	11.5	8.9

[0044] [表5]

対照例2:トロピセトン注射液			
血漿中トロピセトン濃度(ng/mL)			
時間 (分)	動物番号		平均
	No.1	No.2	
2	95.7	81.0	88.4
5	49.5	79.8	64.6
10	35.2	59.4	47.3
30	35.0	39.7	37.3
60	26.5	32.0	29.2
120	14.1	20.8	17.4
240	9.6	12.3	10.9

[0045] [表6]

トロピセトンの薬物動態学的パラメータ						
組成物	投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₄₈₀ (ng・min/mL)	BA(%)
実施例2	4mg/body (0.59mg/kg)	3	70.7	21.7	15704.6	73.4
対照例2	0.2mg/kg	2	—	—	7392.0	—

注) C_{max}:最高血中濃度T_{max}:最高血中濃度に達するまでの時間

AUC :血中濃度-時間曲線下面積

BA :生物学的利用率

[0046] 表4～6及び図2の結果から明らかなように、経鼻投与後の血中トロピセトン濃度は、平均した血中濃度推移で投与後5分において既に最高血中濃度に達することが確認された。この即吸収型の経鼻投与後血中濃度パターンは、癌患者の化学療法時に誘発される嘔気や嘔吐に対して投与即座に有効であることが確認された。さらに、

静脈内投与と比較したときの経鼻投与用組成物の生物学的利用率は73.4 %にも達し、速効性に加えて高い吸収性が確認された。

[0047] (3) カニクイザルにおけるオキシコドンの経鼻投与試験

〔実施例3〕

麻薬性鎮痛剤の1種である塩酸オキシコドン(Mallinckrodt Inc.) 100 mg(オキシコドンとして90 mgに相当)と結晶セルロース(旭化成社製:Avicel(商標)PH-F20) 200 mgとを乳鉢内でよく混合することによって得られたオキシコドン組成物を調製し、一匹あたり16.7 mgの塩酸オキシコドン(オキシコドンとして15.0 mgに相当)を体重4.9~5.2 kgの雄性カニクイザル(n=3)に経鼻投与した。

[0048] 〔対照例3〕

塩酸オキシコドン(Mallinckrodt Inc.)を精製水で溶解したオキシコドン注射液(オキシコドン濃度として25.0 mg/mL)を調製し、体重1kgあたり2.8 mgの塩酸オキシコドン(オキシコドンとして2.5 mgに相当)を体重4.8と4.9 kgの雄性カニクイザル(n=2)に皮下投与した。

[0049] 投与後の血漿中オキシコドン濃度は、HPLC法によりオキシコドン濃度として測定した。

[0050] 上記組成物の血漿中オキシコドン濃度推移を図3に、対応する生データをそれぞれ表7および8に、それを基に算出された薬物動態学的パラメータを表9に示した。

[0051] [表7]

実施例3:オキシコドン組成物				
血漿中オキシコドン濃度(ng/mL)				
時間 (分)	動物番号			平均
	No. 1	No. 2	No. 3	
5	215. 3	197. 3	241. 4	218. 0
10	283. 0	294. 5	447. 1	341. 5
20	493. 9	415. 9	585. 4	498. 4
30	480. 7	440. 2	573. 9	498. 3
60	402. 3	335. 0	391. 7	376. 3
120	251. 2	205. 0	217. 5	224. 6
240	—*	—*	—*	—*

*定量限界以下

[0052] [表8]

対照例3:オキシコドン注射液			
血漿中オキシコドン濃度(ng/mL)			
時間 (分)	動物番号		平均
	No. 1	No. 2	
5	480. 2	517. 9	499. 0
10	705. 5	743. 2	724. 3
20	730. 3	768. 5	749. 4
30	598. 5	612. 3	605. 4
60	410. 2	402. 1	406. 2
120	206. 1	229. 9	218. 0
240	—*	—*	—*

*定量限界以下

[0053] [表9]

オキシコドンの薬物動態学的パラメータ						
組成物	投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	BA(%)
実施例3	15 mg/body (2.96 mg/kg)	3	506.5	23.3	929.1	71.7
対照例3	2.5 mg/kg	2	749.4	20.0	1088.8	—

注) C_{max}:最高血中濃度

T_{max}:最高血中濃度に達するまでの時間

AUC :血中濃度-時間曲線下面積

BA :生物学的利用率

[0054] 表7～9及び図3の結果から明らかなように、経鼻投与後の血中オキシコドン濃度は、投与直後から上昇し、平均血中濃度推移で投与後20分には最高血中濃度に達することが確認された。この経鼻投与後血中濃度パターンは、皮下投与後と同様の最高血中濃度到達時間を達成しており、オキシコドンの経鼻投与が癌患者の突発性疼痛に対して投与即座に有効であることが確認された。さらに、皮下投与と比較したときの経鼻投与用組成物の生物学的利用率は71.7 %にも達し、速効性に加えて高い吸収性を示すことが確認された。

[0055] (4) カニクイザルにおけるフェンタニールの経鼻投与試験

〔実施例4〕

麻薬性鎮痛剤の1種であるクエン酸フェンタニール(Fine Chemical Corp.) 2.8 mg (フェンタニールとして1.8 mgに相当)と結晶セルロース(旭化成社製:Avicel(商標)PH-F20) 297.2 mgとを乳鉢内でよく混合することによって得られたフェンタニール組成物を調製し、一匹あたり0.47 mgのクエン酸フェンタニール(フェンタニールとして0.30 mgに相当)を体重4.3～6.1 kgの雄性カニクイザル(n=3)に経鼻投与した。

[0056] 〔対照例4〕

実施例4と同様のクエン酸フェンタニールを精製水で溶解したフェンタニール注射液(フェンタニール濃度として0.5 mg/mL)を調製し、体重1 kgあたり0.079 mgのクエン酸フェンタニール(フェンタニールとして0.05 mgに相当)を体重4.7kgと5.4 kgの雄性カニクイザル(n=2)に皮下投与した。

[0057] 投与後の血漿中フェンタニール濃度は、HPLC法によりフェンタニール濃度として測

定した。

[0058] 上記組成物の血漿中フェンタニール濃度推移を図4に、対応する生データをそれぞれ表10および11に、それを基に算出された薬物動態学的パラメータを表12に示した。

[0059] [表10]

実施例4: フェンタニール組成物				
血漿中フェンタニール濃度(ng/mL)				
時間 (分)	動物番号			平均
	No. 1	No. 2	No. 3	
5	4.2	4.8	2.1	3.7
10	6.3	6.6	7.5	6.8
20	4.5	5.9	5.0	5.1
30	4.1	5.3	4.8	4.7
60	3.2	3.6	3.6	3.5
120	2.4	2.3	2.7	2.5
240	—*	—*	—*	—*

*定量限界以下

[0060] [表11]

対照例4: フェンタニール注射液			
血漿中フェンタニール濃度(ng/mL)			
時間 (分)	動物番号		平均
	No. 1	No. 2	
5	2.0	2.3	2.1
10	3.8	3.6	3.7
20	6.2	6.7	6.5
30	4.3	4.6	4.4
60	2.8	3.0	2.9
120	2.0	2.1	2.1
240	—*	—*	—*

*定量限界以下

[0061] [表12]

フェンタニールの薬物動態学的パラメータ						
組成物	投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	BA(%)
実施例4	0.30 mg/body (0.06 mg/kg)	3	6.8	10	9.9	98.9
対照例4	0.05 mg/kg	2	6.5	20	8.5	—

注) C_{max}:最高血中濃度

T_{max}:最高血中濃度に達するまでの時間

AUC :血中濃度-時間曲線下面積

BA :生物学的利用率

[0062] 表10～12及び図4の結果から明らかなように、経鼻投与後の血中フェンタニール濃度は、平均した血中濃度推移で投与後10分において既に最高血中濃度に達することが確認された。この経鼻投与後血中濃度パターンは、皮下投与時の最高血中濃度到達時間よりも早く、フェンタニールの経鼻投与が癌患者の突発性疼痛に対して投与即座に有効であることが確認された。さらに、皮下投与と比較したときの経鼻投与用組成物の生物学的利用率は98.9 %にも達し、速効性に加えて高い吸収性を示すことが確認された。

産業上の利用可能性

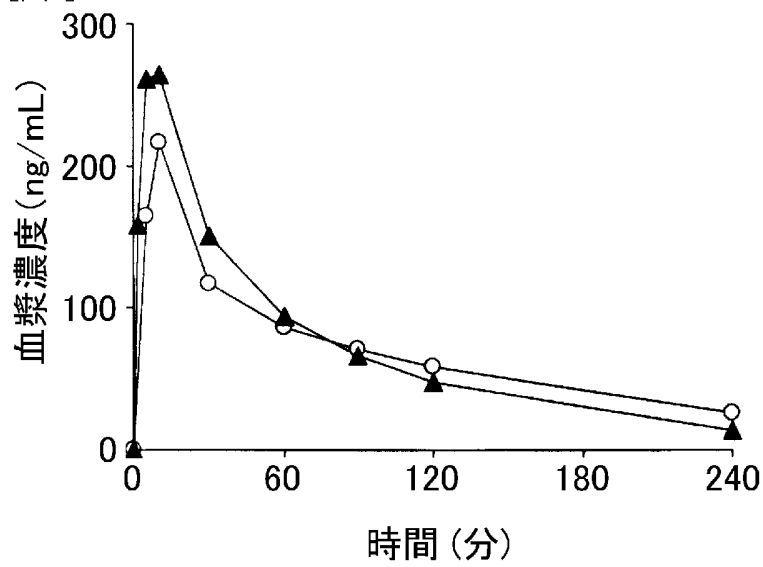
[0063] 上述したように本発明の経鼻投与組成物は、薬物の速効性に加えて高い吸収性を示すので、一定の薬物の新たな投与様式を持つ製剤を提供できる。

請求の範囲

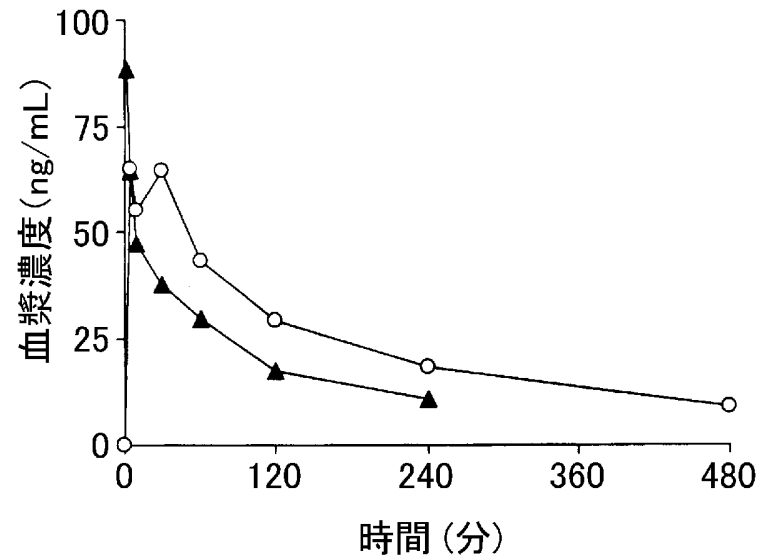
- [1] 非ペプチド・タンパク性薬物とそれらの担体としての結晶セルロース集合体とを含んでなる粉末状経鼻投与用組成物であって、該結晶セルロース集合体が20～60 μm の篩過粒径範囲内の一部または全域にわたって85重量%以上の粒子が分布するものである。
- [2] 結晶セルロース集合体が篩過粒径で表した場合に、
25 μm 未満の粒径の粒子が25重量%以下、
25～38 μm の粒径の粒子が20～60重量%、
38～53 μm の粒径の粒子が20～60重量%、
53 μm 以上の粒径の粒子が残余（総結晶セルロース集合体を100重量%にする割合）
の粒子分布を有する請求項1に記載の組成物。
- [3] 結晶セルロース集合体が0.18～0.35 g/cm^3 の嵩密度を有する請求項1または2に記載の組成物。
- [4] 非ペプチド・タンパク性薬物が、抗生物質、抗真菌剤、サルファ剤、抗結核剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、催眠鎮痛剤、抗てんかん剤、麻薬性鎮痛剤、非麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神病治療剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈・降圧剤、利尿剤、冠血管拡張剤、抗痴呆剤、脳賦活剤、脳循環改善剤、パーキンソン治療剤、高脂血症治療剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、糖尿病治療剤、止血剤、血栓予防剤、偏頭痛治療剤、鎮咳去痰剤、呼吸興奮剤、喘息治療剤、止瀉薬、非ステロイド性抗炎症剤、痛風治療剤、泌尿器疾患治療剤、性機能改善剤、子宮作用剤、ステロイド類、プロスタグランジン類、ビタミン類、ヒスタミン、薬物拮抗剤、重金属中毒治療剤、禁煙補助剤、アナフィラキシー治療剤および抗腫瘍剤から選ばれる請求項1～3のいずれかに記載の組成物。
- [5] 非ペプチド・タンパク性薬物が治療上、特に速効性が求められる薬物である請求項1～3のいずれかに記載の組成物。
- [6] 治療上、特に速効性が求められる薬物が、ジダノシン、ジドブジン、ラミブジン、アタザナビル、ネルフェナビル、サニルブジン、エムトリシタビン、オセルタミビル、ザナビ

ビル、バルガンシクロビル、アマンタジン、ケタミン、ペントバルビタールナトリウム、リドカイン、エスタゾラム、ミダゾラム、トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、リルマザホン、ゾピクロン、プロチゾラム、抱水クロラール、カルバマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、ガバペンチン、アヘン、モルヒネ、エチルモルヒネ、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニール、ドロペリドール、レボルファノール、メサドン、メペリジン、ペチジン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、トラマドール、ナルフラフィン、ペンタゾシン、スルピリン、アスピリン、アセトアミノフェン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、スマトリプタン、エレトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ドネペジル、スキサメトニウム、パンクロニウム、シルデナフィル、バルデナフィル、アポモルヒネ、タダラフィル、アトロピン、スコポラミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、イソソルビド、ニトログリセリン、キニジン、ジソピラミド、ドパミン、ドブタミン、エピネフリン、エチレフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、ジモルホラミン、ドキサプラム、ナロキソン、フルマゼニル、チペピジン、デキストロメトルファン、アンブロキシール、ブロムヘキシシン、サルブタモール、テルブタリン、プロカテロール、テオフィリン、エフェドリン、クロモグリク酸ナトリウム、ケチフェン、オキサトミド、トラニラスト、グラニセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、トロピセトロン、インジセトロン、パロノセトロン、シサブリド、ドンペリドン、メクロプラミド、トリメブチン、ロペラミド、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、ロキソプロフェン、ジクロフェナック、チアプロフェン酸、チアラミド、カルバゾクロムスルホン酸、トラネキサム酸、プラリドキシムヨウ化メチル、プロタミン、ロイコボリン、ジメルカプロール、デフェロキサミンおよびチオ硫酸ナトリウム等から選ばれる請求項5に記載の組成物。

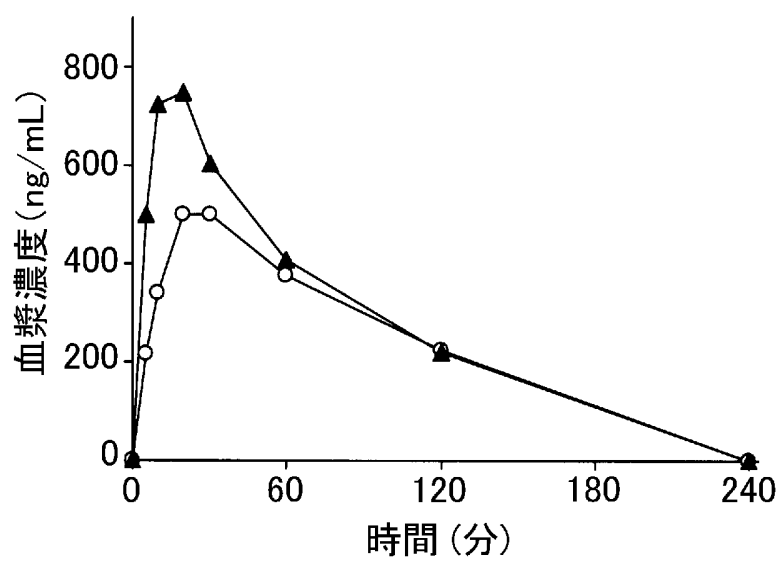
[図1]

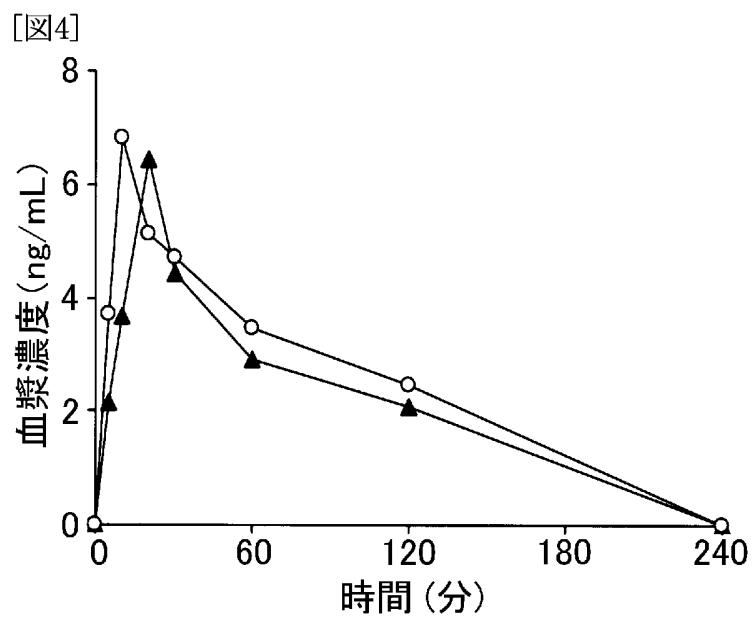


[図2]



[図3]





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/38 (2006.01), **A61K9/14** (2006.01), **A61K45/00** (2006.01), **A61P27/16** (2006.01), **A61K31/485** (2006.01), **A61K31/46** (2006.01), **A61K31/4468** (2006.01)

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)

A61K47/38 (2006.01), **A61K9/14** (2006.01), **A61K45/00** (2006.01), **A61K31/485** (2006.01), **A61K31/46** (2006.01), **A61K31/4468** (2006.01)

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	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/4048 A1 (DDS Research Ltd.), 16 January, 2003 (16.01.03), Particularly, Claims; page 7, lines 10 to 14; page 8, line 12 to page 9, line 19; examples & US 2004/63615 A1 & EP 1413311 A1	1-6
Y	JP 2003-206227 A (Translational Research Kabushiki Kaisha), 22 July, 2003 (22.07.03), Particularly, Claims; page 3, right column, lines 32 to 42; page 4, left column, lines 14 to 30; examples (Family: none)	1-6

☒ 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
21 October, 2005 (21.10.05)

Date of mailing of the international search report
01 November, 2005 (01.11.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014389

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 1997/31626 A1 (Teijin Ltd.), 04 September, 1997 (04.09.97), Claims; page 10, line 13 to page 11, line 21; examples & US 2002/12688 A1 & EP 943326 A1 & JP 9-291025 A & JP 10-59841 A	1-6
Y	JP 9-291026 A (Teijin Ltd.), 11 November, 1997 (11.11.97), Particularly, Claims; page 5, left column, line 14 to right column, line 8; examples (Family: none)	1-6
Y	WO 2000/12136 A1 (Teijin Ltd.), 09 March, 2000 (09.03.00), Particularly, Claims; page 7, line 27 to page 9, line 5; page 11, line 29 to page 12, line 2; examples (Family: none)	1-6
Y	JP 2000-229859 A (Teijin Ltd.), 22 August, 2000 (22.08.00), Claims; examples (Family: none)	1-6
Y	JP 2001-55323 A (Teijin Ltd.), 27 February, 2001 (27.02.01), Particularly, Claims; page 3, right column, line 3 to page 4, left column, line 4; examples (Family: none)	1-6
Y	JP 2002-255795 A (Teijin Ltd.), 11 September, 2002 (11.09.02), Particularly, Claims; page 3, right column, lines 20 to 37; page 4, right column, lines 10 to 32 (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ *A61K27/38* (2006.01), *A61K9/14* (2006.01), *A61K45/00* (2006.01), *A61P27/16* (2006.01), *A61K31/495* (2006.01), *A61K31/43* (2006.01), *A61K31/4468* (2006.01)

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.⁷ *A61K27/38* (2006.01), *A61K9/14* (2006.01), *A61K45/00* (2006.01), *A61K31/495* (2006.01), *A61K31/43* (2006.01), *A61K31/4468* (2006.01)

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	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005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)

CAPLUS (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 請求の範囲の番号
Y	WO 2003/4048 A1 (株式会社ディーディーエス研究所), 2003.01.16, 特に、特許請求の範囲、第7頁第10～14行、第8頁第12行～第9頁第19行及び実施例 & US 2004/63615 A1 & EP 1413311 A1	1-6
Y	JP 2003-206227 A (Translational Research 株式会社), 2003.07.22, 特に、特許請求の範囲、第3頁右欄第32～42行、第4頁左欄第14～30行及び実施例 (ファミリーなし)	1-6

☒ 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、一般的技术水準を示すもの
「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

21.10.2005

国際調査報告の発送日

01.11.2005

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)

上條 のぶよ

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9454

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 請求の範囲の番号
Y	WO 1997/31626 A1 (帝人株式会社), 1997. 09. 04, 特に、特許請求の範囲、第10頁第13～第11頁第21行及び実施例 & US 2002/12688 A1 & EP 943326 A1 & JP 9-291025 A & JP 10-59841 A	1-6
Y	JP 9-291026 A (帝人株式会社), 1997. 11. 11, 特に、特許請求の範囲、第5頁左欄第14～右欄第8行及び実施例 (ファミリーなし)	1-6
Y	WO 2000/12136 A1 (帝人株式会社), 2000. 03. 09, 特に、特許請求の範囲、第7頁第27行～第9頁第5行、第11頁第29行～第12頁第2行及び実施例 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 2000-229859 A (帝人株式会社), 2000. 08. 22, 特に、特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 2001-55323 A (帝人株式会社), 2001. 02. 27, 特に、特許請求の範囲、第3頁右欄第3行～第4頁左欄第4行及び実施例 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 2002-255795 A (帝人株式会社), 2002. 09. 11, 特に、特許請求の範囲、第3頁右欄第20～37行、第4頁右欄第10～32行 (ファミリーなし)	1-6