(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
2004 年2 月12 日 (12.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/012734 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/42, 9/70, 47/20, 47/32, 47/34, 47/40, A61P 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009830

(22) 国際出願日: 2003 年8 月1 日 (01.08.2003)

(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2002-226309 2002 年8 月2 日 (02.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 鳥栖市 田代大官町 408 Saga (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池末 厚俊 (IKESUE,Atsutoshi) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 立石 法史 (TATEISHI,Norifumi) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 上村 謙吾 (UEMURA,Kengo) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 寺原 孝明 (TERAHARA,Takaaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 肥後 成人 (HIGO,Naruhito) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 境 美智順 (SAKAI,Michinori) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA,Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都 中央区 銀座一丁目10番6号 銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (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: PATCH FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 経皮投与用貼付剤

(57) Abstract: A patch for transdermal administration exerting a sufficiently high transdermal absorbability of a COX-2 inhibitor and an excellent antiinflammatory effect, which is characterized by comprising a substrate and a pressure-sensitive adhesive layer containing a pressure-sensitive adhesive base and a drug and being provided on at lease one face of the substrate, and the drug being valdecoxib or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: ＣＯＸ－２阻害剤の経皮吸収性が十分に高く優れた抗炎症作用を奏する経皮投与用貼付剤であり、支持体と、該支持体の少なくとも一方の面上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備え、前記薬物が、バルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩であることを特徴とする経皮投与用貼付剤。

WO 2004/012734 A1

明細書

経皮投与用貼付剤

技術分野

【０００１】　本発明は、支持体と、粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備えた経皮投与用貼付剤に関する。

背景技術

【０００２】　従来、薬物の投与法としては錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用する経口投与法が知られているが、近年、これらの薬物を貼付剤を用いて皮膚から投与する試みがなされている。貼付剤を用いる投与法は、経口投与法における問題点の解消に加えて、投与回数の減少、コンプライアンスの向上、投与及びその中止の容易さ等の利点を有することから、特に老人や小児の患者の治療における有用な薬物の投与法として期待されている。

【０００３】　しかしながら、正常皮膚の角質層は異物の体内への侵入を防ぐバリヤー機能を有しており、通常の貼付剤に用いられている基剤では配合された薬効成分の十分な経皮吸収が得られない場合が多い。また、角質層は脂溶性が高いことから、一般に薬物の透過性が著しく低い。そのため、貼付剤を用いて皮膚から薬物を投与する際には、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高めることが必要となる。

【０００４】　一方、リウマチ性疾患群、関節炎、関節症性及び変形性関節疾患、疼痛等の治療に用いられる非ステロイド系抗炎症薬の中で、シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）を選択的に阻害し、消化器系副作用の危険性が低減される薬効群としてＣＯＸ－２阻害剤が近年開発されており、国際公開ＷＯ０２／０２１１１号公報においては３－フェニル－４－（４－メチルスルホニルフェニル）－２（５Ｈ）－フラノン（一般名ロフェコキシブ）や４－［５－（４－メチルフェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール－１－イル］ベンゾールスルホンアミド（一般名セレコキシブ）を含有した皮膚治療システムが開示されてい

る。

【０００５】　しかしながら、前記公報に記載されているロフェコキシブやセレコキシブにおいても経皮吸収性は十分なものではなかったため、ＣＯＸ－２阻害剤の経皮吸収性が十分に高く優れた抗炎症作用を奏する経皮投与用貼付剤は、未だ得られていなかった。

発明の開示

【０００６】　本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、ＣＯＸ－２阻害剤の経皮吸収性が十分に高く優れた抗炎症作用を奏する経皮投与用貼付剤を提供することを目的とする。

【０００７】　本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、４－（５－メチル－３－フェニルイソキサゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド（一般名バルデコキシブ）は、ＣＯＸ－２阻害剤として機能する化合物であると共に経皮吸収性が十分に高く、このようなバルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩を用いることによって優れた抗炎症作用を奏する経皮投与用貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成させた。

【０００８】　すなわち、本発明の経皮投与用貼付剤は、支持体と、該支持体の少なくとも一方の面上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備え、前記薬物がバルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩であることを特徴とするものである。

【０００９】　また、本発明の経皮投与用貼付剤においては、前記粘着基剤として、スチレン－イソプレン－スチレン共重合体、アクリル系高分子及びポリイソブチレンからなる群から選択される少なくとも一種を含有するものを用いることが好ましく、スチレン－イソプレン－スチレン共重合体及びポリイソブチレンを含有するものを用いることがより好ましい。

【００１０】　更に、本発明の経皮投与用貼付剤においては、粘着基剤及び薬物に加えて前記粘着剤層中に１）多価アルコール（特に好ましくはポリエチレング

リコール)、2）シクロデキストリン及びその誘導体、並びに3）ピロチオデカンからなる群から選択される少なくとも一種が更に含有されていることがより好ましい。

図面の簡単な説明

【００１１】　図１は、ラットイースト炎症足疼痛モデルにおけるバルデコキシブのＣＯＸ－２阻害剤としての鎮痛作用を示すグラフである。

【００１２】　図２は、ラットカラゲニン足浮腫モデルにおけるバルデコキシブのＣＯＸ－２阻害剤としての抗炎症作用を示すグラフである。

【００１３】　図３は、ラットカラゲニン足浮腫モデルにおけるバルデコキシブ含有アクリル系貼付剤の抗炎症作用を示すグラフである。

【００１４】　図４は、ラットカラゲニン足浮腫モデルにおけるバルデコキシブ含有ＳＩＳ系貼付剤の抗炎症作用を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

【００１５】　以下、本発明の経皮投与用貼付剤の好適な実施形態について詳細に説明する。

【００１６】　本発明の経皮投与用貼付剤は、支持体と、前記支持体の少なくとも一方の面上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備え、前記薬物がバルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩であることを特徴とするものである。

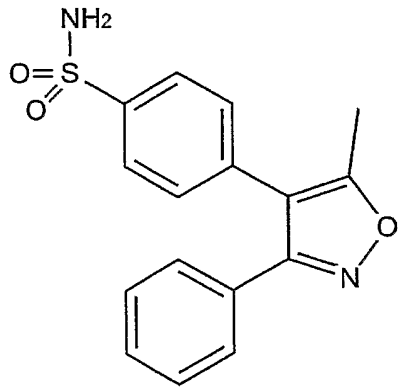
【００１７】　本発明の貼付剤に用いられる支持体としては、粘着剤層を支持し得るものであれば特に制限されず、伸縮性又は非伸縮性の支持体を用いることができる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、又はこれらの複合素材からなるもの等が挙げられる。

【００１８】　また、本発明にかかる支持体の厚みは特に制限されないが、厚み

が５～１０００μｍの範囲内であることが好ましい。支持体の厚みが前記下限値未満であると貼付する際の作業容易性が低下する傾向にあり、他方、支持体の厚みが前記上限値を越えると貼付剤の製造工程において支持体又は貼付剤の切断が困難となるなど製造容易性が低下する傾向にある。

【００１９】　本発明の貼付剤においては、上記の支持体上に、粘着基剤及び薬剤を含有する粘着剤層が配置される。ここで、本発明にかかる粘着剤層は、前記薬物としてシクロオキシゲナーゼ－２阻害剤であるバルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩を含有するものである。

【００２０】　本発明において薬物として使用されるバルデコキシブは、下記構造式（１）



で表される化合物[４－（５－メチル－３－フェニルイソキサゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド]であり、ＣＯＸ－２阻害剤として機能することは下記文献(J. J. Talley et al,
4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2, J. Med. Chem., 43, 775-777, 2000)に記載されている。また、本発明において使用されるバルデコキシブはフリー体であっても薬学的に許容される塩であってもよい。このような薬学的に許容可能

な塩は具体的には特に限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩が好ましく、中でもアンモニウム塩がより好ましい。

【００２１】 本発明にかかる薬物の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含有される化合物全量を基準として０．１～５０重量％であることが好ましい。薬物の配合量が前記下限値未満であると薬物による抗炎症作用が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると製剤の物性が低下する傾向にある。

【００２２】 本発明の経皮投与用貼付剤における粘着剤層は、上記薬剤に加えて粘着基剤を含有するものである。ここで、本発明にかかる粘着基剤としては、ゴム系高分子並びにアクリル系高分子が挙げられ、ゴム系高分子とアクリル系高分子とを同時に含有していてもよい。

【００２３】 このようなゴム系高分子としては、スチレン－イソプレン－スチレン共重合体、ポリイソブチレン、イソプレンゴム、スチレン－ブタジエン－スチレン共重合体、スチレン－ブタジエンゴム、シリコンゴム等が挙げられ、中でもスチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレンを用いると薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方が高められる傾向にあるのでより好ましい。これらのゴム系高分子は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよいが、中でもスチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体とポリイソブチレンとを組み合わせて用いると薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方がより高められる傾向にあるので特に好ましい。

【００２４】 また、アクリル系高分子としては、アルキル基の炭素数が４以上、好ましくは１５以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを用いた重合体が好ましい。このような（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、具体的にはアルキル基がブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル等の直鎖アルキル基や分岐アルキル基等を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステルが挙げられ、これらは一種もしくは二種以上用いることができる。

【００２５】　また、上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルには必要に応じて共重合可能な単量体を共重合することができる。このような単量体としては、例えば（メタ）アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸等のカルボキシル基含有単量体、スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸等のスルホキシル基含有単量体、（メタ）アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル等のヒドロキシル基含有単量体、（メタ）アクリルアミド、ジメチル（メタ）アクリルアミド、Ｎ－ブチルアクリルアミド、Ｎ－メチロール（メタ）アクリルアミド、Ｎ－メチロールプロパン（メタ）アクリルアミド等のアミド基含有単量体、（メタ）アクリル酸アミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸 tert-ブチルアミノエチルエステル等のアルキルアミノアルキル基含有単量体、（メタ）アクリル酸メトキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸エトキシエチルエステル等の（メタ）アクリル酸アルコキシアルキルエステル、（メタ）アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、（メタ）アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシポリプロピレングリコールエステル等のアルコキシ基（または側鎖にエーテル結合）含有（メタ）アクリル酸エステル、（メタ）アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、Ｎ－ビニル－２－ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン等のビニル系単量体等が挙げられ、これらは一種もしくは二種以上併用して共重合することができる。これらの共重合する単量体は粘着剤層の凝集力の調整や、薬物の溶解性向上のために用いることができ、共重合量は目的に応じて２～４０

重量%の範囲で任意に設定することができる。

【００２６】 さらに、アクリル系高分子としては、２－エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ブチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、２－エチルヘキシルメタアクリレート等に代表される（メタ）アクリル酸誘導体を少なくとも一種含有させて共重合したものであれば特にその限定はないが、例えば、医薬品添加物事典２０００（日本医薬品添加剤協会編集）に粘着剤として収載されているアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸２－エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸２－エチルヘキシル・メタクリル酸２－エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン、アクリル樹脂アルカノールアミン液に含有するアクリル系高分子等の粘着剤、ＤＵＲＯ－ＴＡＫアクリル粘着剤シリーズ(ナショナルスターチアンドケミカル社製)、ＳＫダインマトリダーム(綜研化学)、オイドラギットシリーズ（樋口商会）等が使用できる。

【００２７】 本発明にかかる粘着基剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含有される化合物全量を基準として１０～９０重量%であることが好ましい。粘着基剤の配合量が前記下限値未満であると粘着剤層の粘着性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると薬物透過性が不十分となる傾向にある。更に、粘着基剤としてスチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体とポリイソブチレンとを組み合わせて用いる場合、粘着剤層に含有される化合物全量を基準として前者の配合量が７～６３重量%、後者の配合量が３～２７重量%であると薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方がより高められる傾向にあるので特に好ましい。

【００２８】 本発明の経皮投与用貼付剤における粘着剤層は、上記薬剤及び粘着基剤に加えて更に吸収促進剤を含有してもよい。本発明にかかる吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物を用いることができ、

具体的には、炭素数６～２０の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステル、アミド、又は脂肪族エーテル類、芳香族有機酸、芳香族アルコール、芳香族有機酸エステル又芳香族エーテル等が挙げられる。これらの化合物は飽和、不飽和のいずれであってもよく、また、直鎖状、分枝状、環状のいずれでもよい。さらに、本発明においては、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン（Ａｚｏｎｅ）、エイゾン（Ａｚｏｎｅ）誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Ｓｐａｎ系）、ポリソルベート系化合物（Ｔｗｅｅｎ系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系化合物（ＨＣＯ系）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油等を吸収促進剤として用いることができる。

【００２９】　これらの吸収促進剤の中でも、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、１－メントール、ボルネオロール、ｄ－リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、ｄｌ－カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート２０、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポ

リオキシエチレンラウリルエーテル、ＨＣＯ－６０、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、中でもピロチオデカン、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテルがより好ましく、ピロチオデカン及び／又はミリスチン酸イソプロピルが特に好ましい。これらの吸収促進剤は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００３０】　本発明にかかる吸収促進剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として０．１～２０重量％であることが好ましく、０．１～１０重量％であることがより好ましい。吸収促進剤の配合量が前記下限値未満であると吸収促進剤の配合による薬剤の皮膚透過性向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると皮膚への刺激性が増加する傾向にある。

【００３１】　また、本発明の経皮投与用貼付剤における粘着剤層は、吸収促進補助剤としてシクロデキストリン及び／又はその誘導体を更に含有してもよい。本発明にかかるシクロデキストリン又はその誘導体としては、食品分野又は医薬品分野で利用されているα、β又はγ－シクロデキストリン、ジメチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、ジエチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、トリエチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、カルボキシメチルエチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、カルボキシメチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２，６－ジメチルＯ－メチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２，３，６－トリメチルＯ－メチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２－ヒドロキシエチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２－ヒドロキシプロピル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、３－ヒドロキシプロピル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２，３

－ジヒドロキシプロピル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン等が挙げられ、分岐のシクロデキストリン誘導体やシクロデキストリンポリマー誘導体であってもよい。

【００３２】　このようなシクロデキストリン又はその誘導体としては、水溶性に富むものが好ましく、中でも２，６－ジメチルＯ－メチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２，３，６－トリメチルＯ－メチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２－ヒドロキシエチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２－ヒドロキシプロピル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、３－ヒドロキシプロピル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン、２，３－ジヒドロキシプロピル－（α、β又はγ）－シクロデキストリン等の親水性シクロデキストリンがより好ましく、２－ヒドロキシエチル－（α、β又はγ）－シクロデキストリンが特に好ましい。これらのシクロデキストリン又はその誘導体は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００３３】　本発明にかかるシクロデキストリン又はその誘導体の配合量は特に制限されないが、薬物に対する配合比［薬物：(シクロデキストリン又はその誘導体)］が１：０．０５～１：２０（モル比）であることが好ましく、１：０．１～１：１０（モル比）であることがより好ましい。シクロデキストリンの配合量が前記下限値未満であると薬剤の皮膚透過性向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると凝集力が低下する傾向にある。

【００３４】　更に、本発明の経皮投与用貼付剤における粘着剤層は可塑剤を含有してもよい。本発明にかかる可塑剤としては、具体的には、石油系オイル（パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油等）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（ポリブテン、液状イソプレンゴム等）、液状脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシ

ル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル等)、多価アルコール（ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール等)、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられる。これらの可塑剤の中でも多価アルコール、流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルがより好ましく、ポリエチレングリコールが特に好ましい。これらの可塑剤は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００３５】　本発明にかかる可塑剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として５～７０重量%であることが好ましく、１０～６０重量%であることがより好ましい。可塑剤の配合量が前記下限値未満であると可塑剤の配合による貼付剤の凝集力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると薬剤の皮膚透過性が不十分となる傾向にある。

【００３６】　また、本発明の経皮投与用貼付剤における粘着剤層は粘着性付与樹脂を含有してもよい。本発明にかかる粘着性付与樹脂としては、具体的には、ロジン誘導体（ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等)、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ１００（荒川化学工業社製）等)、脂肪族系炭化水素樹脂（クイントンＢ－１７０（日本ゼオン社製）等)、テルペン樹脂（クリアロンＰ－１２５（ヤスハラケミカル社製）等)、マレイン酸レジン等が挙げられ、中でも水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂がより好ましく、脂環族飽和炭化水素樹脂が特に好ましい。

【００３７】　本発明にかかる粘着性付与樹脂の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として５～７０重量%であることが好ましく、５～６０重量%であることがより好ましい。粘着性付与樹脂の配合量が前記下限値未満であると粘着性付与樹脂の配合による貼付剤の粘着力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると貼付剤を剥離する際の皮膚刺

激性が増加する傾向にある。

【００３８】　また、本発明の経皮投与用貼付剤における粘着剤層は有機酸類を更に含有していてもよい。かかる有機酸類としては、脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（酢酸、プロピオン酸、クエン酸、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カルボン酸（フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスルホン酸（メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペリジン－Ｎ'－２－エタンスルホン酸、コール酸誘導体（デヒドロコール酸等）、又はこれらの塩等が挙げられる。これらの有機酸類の中でも、モノカルボン酸類又はアルキルスルホン酸類が好ましく、酢酸が特に好ましい。これらの有機酸類は、１種を単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００３９】　本発明にかかる有機酸類の配合量は特に制限されないが、粘着剤層中に含まれる化合物全量を基準として０．０１～２０重量％であることが好ましく、０．１～１５重量％であることがより好ましい。有機酸類の配合量が前記下限値未満であると有機酸類の配合による薬物の皮膚透過性向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると皮膚刺激性が増加する傾向にある。

【００４０】　更に、本発明においては、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等を粘着剤層に配合することができる。本発明にかかる抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、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が好ましい。

【００４１】　充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタンが好ましい。

【００４２】　架橋剤としては、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、金属又は金属化合物等の無機系架橋剤が好ましい。

【００４３】　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が好ましい。

【００４４】　紫外線吸収剤としては、ｐ－アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体が好ましい。

【００４５】　上記の抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤のそれぞれの配合量は特に制限されないが、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤及び紫外線吸収剤の合計量は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として０～１０重量％であることが好ましく、０～５重量％であることがより好ましい。

【００４６】　本発明の経皮投与用貼付剤は、前記支持体の少なくとも一方の面上に上述の粘着剤層を配置したものであるが、粘着剤層を支持体上に配置する方法は特に制限されない。例えば、粘着基剤、薬物、並びに必要に応じて添加される上記他の成分の混合物を熱融解させ、支持体上に塗工することによって本発明の貼付剤を得ることができる。また、本発明の貼付剤が粘着剤層上に離型紙を更に備える場合には、熱融解させた上記混合物を離型紙に塗工した後、塗工面上に支持体を張り合わせたり、熱融解させた上記混合物を支持体上に塗工した後、塗工面上に剥離紙を張り合わせることによって、本発明の貼付剤を得ることができる。更には、上記混合物を熱融解させる代わりに、上記混合物をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させた塗工液を用いることによっても、本発明の貼付剤を得ることができる。

【００４７】　ここで、本発明の貼付剤は、１層の粘着剤層を備えるものであってもよく、また、薬物の皮膚透過性を損なわない限りにおいて２層以上の粘着剤

層を備えるものであってもよい。

【００４８】　また、本発明にかかる粘着剤層の膜厚は特に制限されないが、２０～２００μｍであることが好ましい。粘着剤層の膜厚が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると貼付後に粘着剤が皮膚に付着したまま残存してしまう現象（粘着剤残り）が起こりやすくなる傾向にある。

【００４９】　更に、本発明の貼付剤が離型紙を備える場合、かかる離型紙としては、具体的には、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が挙げられる。これらの剥離紙においては、粘着剤層と接触する側の面にシリコーン処理を施すと、貼付剤から離型紙を剥離する際の作業容易性が高められるので好ましい。

【００５０】　（実施例）

以下、実施例及び予備試験に基づいて本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、以下の実施例及び予備試験において、特に断らない限り「％」は「重量％」を意味する。

【００５１】　予備試験１（ヘアレスマウス皮膚透過試験）

以下の試験溶液１～１２：

試験溶液１　アセトンのバルデコキシブ１％（ｗ／ｖ）溶液

試験溶液２　流動パラフィンのバルデコキシブ飽和溶液

試験溶液３　プロピレングリコール（ＰＧ）のバルデコキシブ飽和溶液

試験溶液４　ミリスチン酸イソプロピル（ＩＰＭ）のバルデコキシブ飽和溶液

試験溶液５　アセトンのセレコキシブ１％（ｗ／ｖ）溶液

試験溶液６　流動パラフィンのセレコキシブ飽和溶液

試験溶液７　プロピレングリコール（ＰＧ）のセレコキシブ飽和溶液

試験溶液８　ミリスチン酸イソプロピル（ＩＰＭ）のセレコキシブ飽和溶液

試験溶液９　アセトンのロフェコキシブ１％（ｗ／ｖ）溶液

試験溶液１０　流動パラフィンのロフェコキシブ飽和溶液

試験溶液１１　プロピレングリコール（ＰＧ）のロフェコキシブ飽和溶液

試験溶液１２　ミリスチン酸イソプロピル（ＩＰＭ）のロフェコキシブ飽和溶液

についてヘアレスマウス皮膚透過試験を行なった。

【００５２】　先ず、ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側として、３７℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセル（有効面積：１ｃｍ^2）に装着した。次に、皮膚の角質層側のセルにドナー溶液として試験溶液１ｍｌを入れ、レセプター層として４０％（ｖ／ｖ）ポリエチレングリコール４００／生理食塩水混合液を用いて５ｍｌ／時間の速さで２時間毎に２４時間までレセプター溶液をサンプリングした。各時間毎に得られたレセプター溶液について、流量を正確に測ると共に高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた流量及び薬物濃度の測定値から１時間あたりの薬物透過速度を算出し、皮膚の単位面積当たりの薬物透過速度の最大値を求めた。得られた結果を表１に示す。

【００５３】

表１

基剤 薬剤	アセトン （μg/cm^2/hr）	流動パラフィン （μg/cm^2/hr）	ＰＧ （μg/cm^2/hr）	ＩＰＭ （μg/cm^2/hr）
バルデコキシブ	0.59	0.41	4.10	2.97
セレコキシブ	0.3	0.00	0.90	2.04
ロフェコキシブ	0.09	0.00	0.00	0.00

【００５４】　表１に示した結果から明らかなように、バルデコキシブはセレコキシブやロフェコキシブに比べて皮膚透過性が非常に高いことが確認された。

【００５５】　予備試験２（ラットイースト炎症足疼痛試験）

先ず、体重130グラム前後のSD系雄性ラットを用い、Randall & Selittoの方法[Randall, L.O. and Selitto, J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. (1957) Arch. Int. Pharmacodyn. 4, 409-419]に準じて、右後肢足蹠部の圧刺激に対する撤去反応を指標にした疼痛閾値(グラム)を圧刺激鎮痛効果測定装置(Analgesy 7200, Ugo Basile)を用いて測定し、両群の平均疼痛閾値に差がないように群分けした。

【００５６】 次に、バルデコキシブの３％(w/v)アセトン溶液を１００μＬずつ右後肢足蹠部に塗布した。また、対照群にはアセトンを塗布した。そして、塗布後十分に乾燥させた後、被覆処置は行わずにラットを個別ケージに収容した。この際、経口的な薬物摂取を防止する目的で、対照群を含む全てのラットに対して首かせを装着した。上記の塗布から３時間後、微温湯に浸した脱脂綿により塗布部位に残存するバルデコキシブを拭き取り、直後に対照群を含む全てのラットに対してイースト懸濁液(20% Baker's Yeast)を１００μＬずつ皮下注射して炎症を惹起した。更に３時間後、右後肢足蹠部の疼痛閾値を再度測定し、バルデコキシブの鎮痛効果を評価した。得られた結果を図１に示す。なお、図１中のデータは平均値±標準誤差を示し、**は$p<0.01$で「有意差あり(Student's t-test)」を示す。

【００５７】 図１に示した結果から明らかなように、バルデコキシブは特異的II型シクロオキシゲナーゼ阻害剤（ＣＯＸ－２阻害剤）として有意な鎮痛作用を奏することが確認された。

【００５８】 予備試験３（ラットカラゲニン足浮腫試験）

先ず、体重110グラム前後のSD系雄性ラットを用い、藤平らの方法[藤平栄一 Screening の方法と問題点 －Adjuvant 関節炎による抗炎症薬の検定法(1971)応用薬理 5, 169-183]に準じて、正常時の右後肢足蹠部足容積(mL)を水置換式足容積測定装置(Model TK-101 CMP, 室町機械株式会社)を用いて測定し、両群の平均足容積値に差がないように群分けした。次に、バルデコキシブの３％(w/v)アセ

トン溶液を１００μＬずつ右後肢足蹠部に塗布した。また、対照群にはアセトンを塗布した。そして、塗布後十分に乾燥させた後、被覆処置は行わずにラットを個別ケージに収容した。この際、経口的な薬物摂取を防止する目的で、対照群を含む全てのラットに対して首かせを装着した。上記の塗布から３時間後、微温湯に浸した脱脂綿により塗布部位に残存するバルデコキシブを拭き取り、直後に対照群を含む全てのラットに対してカラゲニン(1% λカラゲニン)を１００μＬずつ皮下注射して炎症を惹起した。更に３時間後、右後肢足蹠部の足容積を再度測定し、以下の浮腫率算出方法（計算式）：

浮腫率(%)＝［(起炎３時間後の足容積(mL)－正常時の足容積(mL)）／正常時の足容積(mL)］×１００

に従って浮腫率(パーセント)を算出して、バルデコキシブの抗炎症効果を評価した。得られた結果を図２に示す。なお、図２中のデータは平均値±標準誤差を示し、**は$p<0.01$で「有意差あり(Student's t-test)」を示す。

【００５９】　図２に示した結果から明らかなように、バルデコキシブはＣＯＸ－２阻害剤として有意な抗炎症作用を奏することが確認された。

【００６０】　実施例１（貼付剤の作製）

バルデコキシブ、ピロチオデカン及びミリスチン酸イソプロピルを乳鉢に取り十分に混合し、得られた混合物をアクリル系高分子（ＤＵＲＯ－ＴＡＫ８７－４０９８、ナショナルスターチ&ケミカル社製)、酢酸エチルからなる混合液に加え、以下に示す組成（溶剤は除く）を有する塗工液（Ｖｘ－００７処方）を調製した。

【００６１】

アクリル系ポリマー（Duro Tak87-4098）	64.3%
ミリスチン酸イソプロピル（ＩＰＭ）	25.7%
ピロチオデカン	5.0%
バルデコキシブ	5.0%
全量	100.0%

【００６２】　次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型フィルム上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層（厚み：１００μｍ）を成膜し、更にこの粘着剤層上にポリエチレンテレフタレート製支持体を貼り合わせて目的の経皮投与用貼付剤（アクリル系テープ剤）を得た。

【００６３】　（ラットカラゲニン足浮腫試験）

先ず、体重130グラム前後のSD系雄性ラットを用いた以外は予備試験３と同様にして群分けした。次に、上記で得られた５％バルデコキシブ含有アクリル系貼付剤（3cm×3cm）で右後肢足蹠部を包み込むように貼付した。また、類似投与群には右後肢足蹠部を包み込むようにセロハンテープを貼付した。そして、貼付後、経口的な薬物摂取を防止する目的で対照群を含む全てのラットに対して首かせを装着した後、ラットを個別ケージに収容した。上記の貼付から３時間後、貼付剤及びセロハンテープを剥離し、直後に対照群を含む全てのラットに対してカラゲニン(1% λカラゲニン)を１００μＬずつ皮下注射して炎症を惹起した。更に３時間後、右後肢足蹠部の足容積を再度測定し、予備試験３と同様にして浮腫率(パーセント)を算出して、バルデコキシブ含有貼付剤の抗炎症効果を評価した。得られた結果を図３に示す。なお、図３中のデータは平均値±標準誤差を示し、**は$p<0.01$で「有意差あり(Student's t-test)」を示す。

【００６４】　図３に示した結果から明らかなように、ＣＯＸ－２阻害剤であるバルデコキシブを含有する本発明の経皮投与用貼付剤（アクリル系テープ剤）によれば有意な抗炎症作用が奏されることが確認された。

【００６５】　実施例２（貼付剤の作製）

バルデコキシブ、ピロチオデカン、β－シクロデキストリン、ポリエチレングリコール400（マクロゴール400、日本油脂社製）及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合し、得られた混合物をスチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP100、荒川化学

工業社製)、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加え、以下に示す組成（溶剤は除く）を有する塗工液（Ｖｘ－００９処方）を調製した。

【００６６】

ＳＩＳ	15.2%
ＰＩＢ	6.5%
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP100）	39.1%
流動パラフィン	21.7%
β－シクロデキストリン	4.5%
ポリエチレングリコール400	5.0%
ピロチオデカン	3.0%
バルデコシキブ	5.0%
全量	100.0%

【００６７】　次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型フィルム上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層（厚み：１００μｍ）を成膜し、更にこの粘着剤層上にポリエチレンテレフタレート製支持体を貼り合わせて目的の経皮投与用貼付剤（ＳＩＳ系テープ剤）を得た。

【００６８】　（ラットカラゲニン足浮腫試験）

体重145グラム前後のSD系雄性ラットを用い、上記で得られた５％バルデコキシブ含有ＳＩＳ系貼付剤（3cm×3cm）を用い、貼付から５時間後に貼付剤及びセロハンテープを剥離するようにした以外は、実施例１と同様にして浮腫率(パーセント)を算出して、バルデコキシブ含有貼付剤の抗炎症効果を評価した。得られた結果を図４に示す。なお、図４中のデータは平均値±標準誤差を示し、**は$p<0.01$で「有意差あり(Student's t-test)」を示す。

【００６９】　図４に示した結果から明らかなように、ＣＯＸ－２阻害剤であるバルデコキシブを含有する本発明の経皮投与用貼付剤（ＳＩＳ系テープ剤）によっても有意な抗炎症作用が奏されることが確認された。

産業上の利用可能性

【００７０】　以上説明した通り、本発明によれば、バルデコキシブは経皮吸収性が十分に高く、このようなバルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩を用いることによってＣＯＸ－２阻害剤の経皮吸収性が十分に高く優れた抗炎症作用を奏する経皮投与用貼付剤を得ることができる。

請求の範囲

1． 支持体と、該支持体の少なくとも一方の面上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備え、

前記薬物が、バルデコキシブまたはその薬学的に許容可能な塩であることを特徴とする経皮投与用貼付剤。

2． 前記粘着基剤が、スチレンーイソプレンースチレン共重合体、アクリル系高分子及びポリイソブチレンからなる群から選択される少なくとも一種を含有するものであることを特徴とする、請求項1に記載の経皮投与用貼付剤。

3． 前記粘着基剤が、スチレンーイソプレンースチレン共重合体及びポリイソブチレンを含有するものであることを特徴とする、請求項2に記載の経皮投与用貼付剤。

4． 前記粘着剤層中に多価アルコールが更に含有されていることを特徴とする、請求項1～3のうちのいずれか一項に記載の経皮投与用貼付剤。

5． 前記多価アルコールがポリエチレングリコールであることを特徴とする、請求項4に記載の経皮投与用貼付剤。

6． 前記粘着剤層中にシクロデキストリン及び／又はその誘導体が更に含有されていることを特徴とする、請求項4に記載の経皮投与用貼付剤。

7． 前記粘着剤層中にシクロデキストリン及び／又はその誘導体が更に含有されていることを特徴とする、請求項5に記載の経皮投与用貼付剤。

8． 前記粘着剤層中にピロチオデカンが更に含有されていることを特徴とする、請求項4に記載の経皮投与用貼付剤。

9． 前記粘着剤層中にピロチオデカンが更に含有されていることを特徴とする、請求項5に記載の経皮投与用貼付剤。

10． 前記粘着剤層中にピロチオデカンが更に含有されていることを特徴とする、請求項6に記載の経皮投与用貼付剤。

11． 前記粘着剤層中にピロチオデカンが更に含有されていることを特徴とす

る、請求項７に記載の経皮投与用貼付剤。

図1

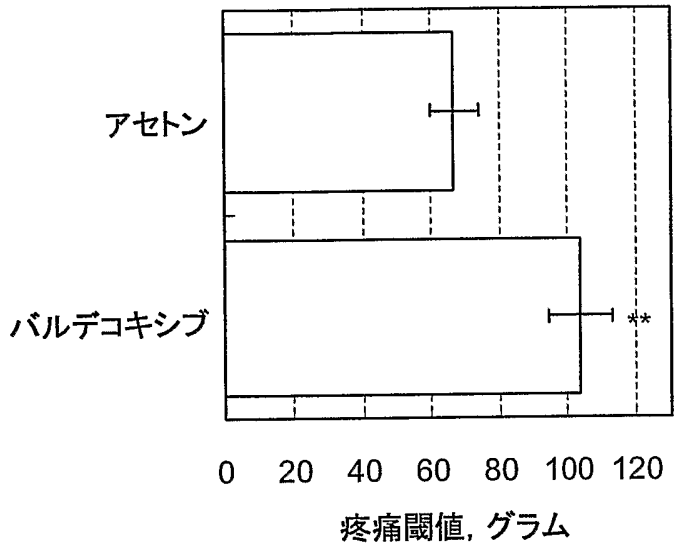

アセトン
バルデコキシブ
**
0 20 40 60 80 100 120
疼痛閾値, グラム

図2

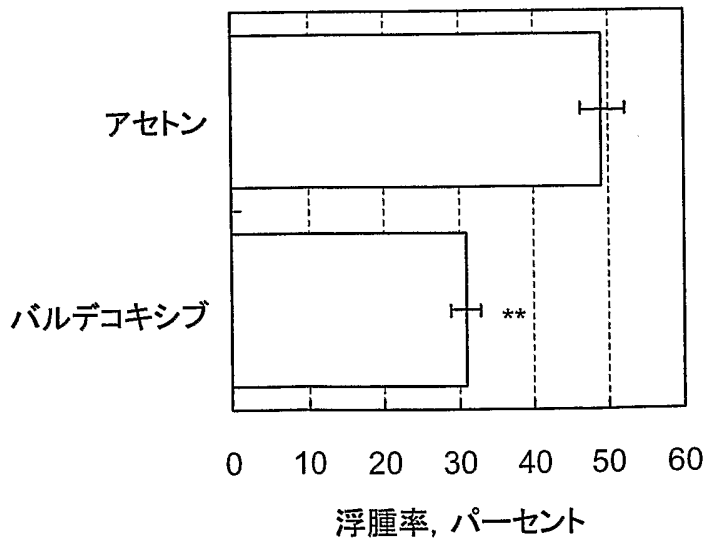

アセトン
バルデコキシブ
**
0 10 20 30 40 50 60
浮腫率, パーセント

図3

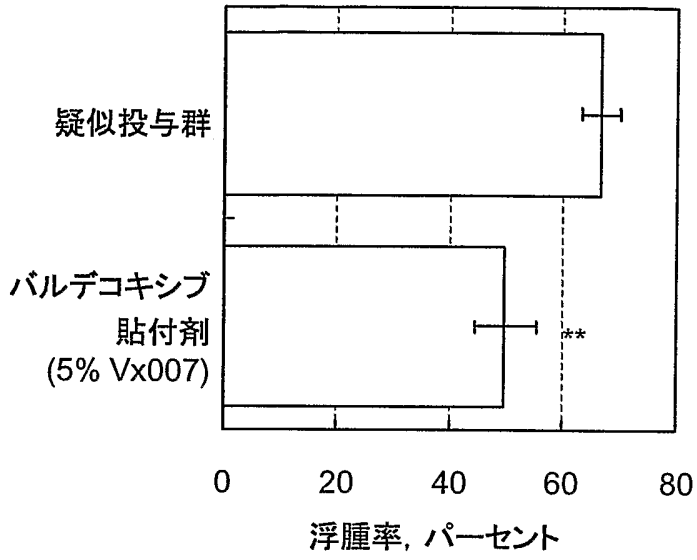
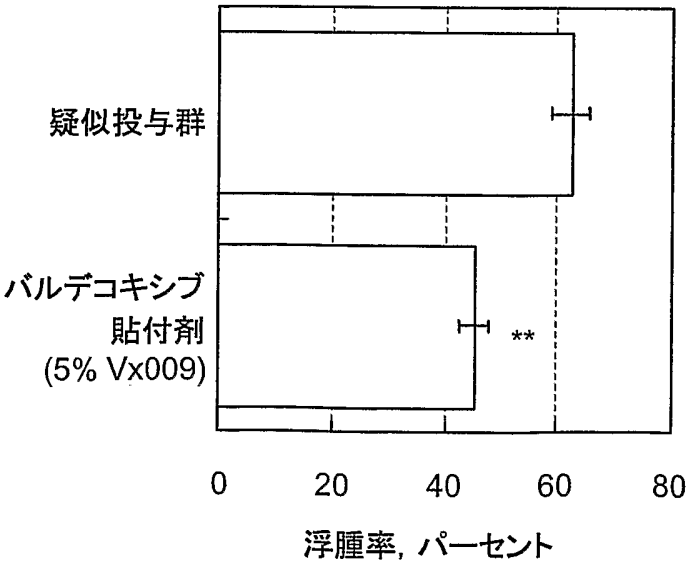

疑似投与群
バルデコキシブ
貼付剤
(5% Vx007)
**
0
20
40
60
80
浮腫率，パーセント

図4


疑似投与群
バルデコキシブ
貼付剤
(5% Vx009)
**
0
20
40
60
80
浮腫率，パーセント

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/42, 9/70, 47/20, 47/32, 47/34, 47/40, A61P29/00, 43/00

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)
Int.Cl[7] A61K31/42, 9/70, 47/20, 47/32, 47/34, 47/40, A61P29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), REGISTRY(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 02/17923 A1 (RANBAXY LABORATORIES LTD.), 07 March, 2002 (07.03.02), Particularly, abstract; Claims & WO 03/035080 A2	1-11
Y	WO 02/02111 A1 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEM AG.), 10 January, 2002 (10.01.02), Particularly, Abstract; Claims & EP 1296679 A1	1-11
Y	EP 1170004 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.), 09 January, 2002 (09.01.02), Particularly, Abstract; Claims; page 5, lines 3 to 37 & WO 00/61120 A1	1-11

☒ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)	18 November, 2003 (18.11.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09830

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 10-231248 A (Kabushiki Kaisha TTS Gijutsu Kenkyusho), 02 September, 1998 (02.09.98), Particularly, Abstract; Claims (Family: none)	1-11
P,Y	WO 02/096435 A2 (PHARMACIA CORP.), 05 December, 2002 (05.12.02), Full text & WO 02/096435 A3 & US 2003161867 A1	1-11

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP03／09830

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl' A61K31/42, 9/70, 47/20, 47/32, 47/34, 47/40, A61P29/00, 43/00

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' A61K31/42, 9/70, 47/20, 47/32, 47/34, 47/40, A61P29/00, 43/00

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

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), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), REGISTRY(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 02/17923 A1(RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 2002.03.07 特に、Abstract,Claims, & WO 03/035080 A2	1－11
Y	WO 02/02111 A1(LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEM AG) 2002.01.10 特に、Abstract,Claims, & EP 1296679 A1	1－11

☒ 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	国際調査報告の発送日
04．11．03	18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	瀬下　浩一　印	4C　9284
	電話番号　03－3581－1101　内線　3452	

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（1998年7月）

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	EP 1170004 A1(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) 2002.01.09 特に、Abstract,Claims,第5ﾍﾟｰｼﾞ第3-37行 & WO 00/61120 A1	１－１１
Ｙ	JP 10-231248 A(株式会社ティ・ティ・エス技術研究所)1998.09.02 特に、【要約】、【特許請求の範囲】 （ファミリーなし）	１－１１
ＰＹ	WO 02/096435 A2(PHARMACIA CORPORATION)2002.12.05 文献全体 & WO 02/096435 A3 & US 2003161867 A1	１－１１