(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
2017 年 4 月 13 日(13.04.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/061393 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/551 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/079355

(22) 国際出願日: 2016 年 10 月 3 日(03.10.2016)

(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 2015-198622 2015 年 10 月 6 日(06.10.2015) JP

(71) 出願人: 久光製薬株式会社(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地 Saga (JP).

(72) 発明者: 今村　佳奈(IMAMURA Kana); 〒3050856 茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号　久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 道中　康也(MICHINAKA Yasunari); 〒3050856 茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号　久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人セントクレスト国際特許事務所(CENTCREST IP ATTORNEYS); 〒1040031 東京都中央区京橋２－８－２１　喜久家ビル９階 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, DJ, 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, KW, 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, 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.

(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, 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).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2017/061393 A1

(54) **Title**: ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称 : 貼付剤

(57) **Abstract**: An adhesive patch which is provided with a supporting layer and an adhesive layer, and wherein: the adhesive layer contains an acrylic adhesive, a fumarate salt, and at least one medicament selected from the group consisting of emedastine and pharmaceutically acceptable salts thereof; and the content of the acrylic adhesive is 30-98% by mass in the adhesive layer.

(57) 要約: 支持体層及び粘着剤層を備える貼付剤であって、　前記粘着剤層が、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の薬物、アクリル系粘着剤、並びに、フマル酸塩を含有しており、かつ、　前記アクリル系粘着剤の含有量が、前記粘着剤層中において３０～９８質量%である、貼付剤。

明　細　書

発明の名称 ： 貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は貼付剤に関し、詳しくは、エメダスチンを含有する貼付剤に関する。

背景技術

[0002] エメダスチンは１－（２－エトキシエチル）－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（１－（２－Ｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ）－２－（４－ｍｅｔｈｙｌ－１，４－ｄｉａｚｅｐａｎ－１－ｙｌ）－１Ｈ－ｂｅｎｚｏｉｍｉｄａｚｏｌｅ）の一般名である。エメダスチンは、抗アレルギー作用及び抗ヒスタミン作用を有する薬物として知られており（特開昭５８－７９９８３号公報（特許文献１））、例えば、エメダスチン二フマル酸塩（ＥｍｅｄａｓｔｉｎｅＤｉｆｕｍａｒａｔｅ、分子式：$C_{17}H_{26}N_4O\cdot 2C_4H_4O_4$、分子量：５３４．５６）を含有するカプセル剤等の経口剤が市場に流通している。

[0003] しかしながら、経口投与によるとエメダスチンの血中濃度の変動幅が大きくなるため、眠気等の副作用が生じやすいという問題を有していた。また、例えば、特開平３－８３９２４号公報（特許文献２）には、エメダスチンを含有する液状の組成物を用いた油性軟膏、ゲル化剤、クリーム、ローション、及び噴霧剤といった非経口投与剤が記載されているが、上記副作用の低減や薬効の安定性を向上させるという観点からは、より安定にエメダスチンの持続投与が可能な貼付剤の開発が望まれている。

[0004] エメダスチンを含有する貼付剤としては、例えば、国際公開第２０１２／１４４４０５号（特許文献３）において、二酢酸アルカリ金属塩と、エメダスチンフマル酸塩と、非水系粘着基剤とを混合して得られた粘着剤層組成物を用いて形成された粘着剤層を備える貼付剤が、国際公開第２０１４／０５７９２８号（特許文献４）において、エメダスチン及び／又はその薬学的に

許容される塩と、ゴム系粘着剤及び／又はシリコーン系粘着剤と、粘着剤層の凝集力向上剤としてのフマル酸を含有する粘着剤層を備える貼付剤が、それぞれ記載されている。

[0005] さらに、例えば、特開平７－３３６６５号公報（特許文献５）には、アクリル系粘着性基剤、シリコーン系粘着性基剤又はゴム系粘着性基剤とエメダスチンとよりなる粘着層（粘着剤層）を備える貼付剤が、特開平８－１９３０３０号公報（特許文献６）には、酸残基を実質的に含まないアクリル系重合体とエメダスチンとを含有してなる粘着剤層を有する貼付剤が、それぞれ記載されている。

[0006] また、国際公開第２００５／１１５３５５号（特許文献７）には、フェンタニル、オキシブチニン等の塩基性薬物と揮発性有機酸とを含有する粘着剤層を備える貼付剤が記載されており、前記塩基性薬物の経皮吸収を促進させることを目的として必要に応じて添加することができる化合物としてフマル酸ナトリウムを含む多数の有機酸又は有機酸塩が記載されている。しかしながら、特許文献７においては、エメダスチンに関する記載は何らなされていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開昭５８－７９９８３号公報

特許文献2：特開平３－８３９２４号公報

特許文献3：国際公開第２０１２／１４４４０５号

特許文献4：国際公開第２０１４／０５７９２８号

特許文献5：特開平７－３３６６５号公報

特許文献6：特開平８－１９３０３０号公報

特許文献7：国際公開第２００５／１１５３５５号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、エメダスチンを含有する貼付剤において粘着剤としてアクリル系粘着剤を主に用いた場合には、単にゴム系粘着剤を用いた場合に比べてエメダスチンの経皮透過性が高くなる傾向にあるものの、エメダスチン及びアクリル系粘着剤が粘着剤層中に含有される貼付剤においては、保存中の温度や圧力によって貼付剤の側面（すなわち、端面或いは断面）から粘着剤層がはみ出す現象が生じるという問題が発生することを見い出した。このように粘着剤層がはみ出す現象は、「糊はみ出し」又は「舌出し」ともいい、支持体層及び粘着剤層が積層された貼付剤の側面から辺縁に、支持体層に覆われた範囲を超えて外側へ粘着剤層がはみ出ることにより、はみ出た粘着剤層が貼付剤の包材の内面に付着して貼付剤が取り出しにくくなったり、はみ出た粘着剤層によって貼付剤の支持体層や手指が汚染されたり、貼付剤を目的の箇所に貼付しにくくなるといった問題を生じさせる。

[0009] 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、粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制され、かつ、エメダスチンの皮膚透過性及び安定性に優れた貼付剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 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、支持体層及び粘着剤層を備える貼付剤において、エメダスチン及び／又はその薬学的に許容される塩、アクリル系粘着剤、並びに、フマル酸塩を組み合わせて前記粘着剤層中に含有させることにより、アクリル系粘着剤の含有量が多くとも、粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制されることを見い出した。また、このような貼付剤は、エメダスチンの皮膚透過性及び安定性にも優れることを本発明者らは見い出し、本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、本発明の貼付剤は、支持体層及び粘着剤層を備える貼付剤であって、

前記粘着剤層が、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の薬物、アクリル系粘着剤、並びに、フマル酸塩を含有しており、かつ、

前記アクリル系粘着剤の含有量が、前記粘着剤層中において３０～９８質量％である、ものである。

[0012] 本発明の貼付剤においては、前記エメダスチン及びその薬学的に許容される塩のエメダスチン遊離体に換算したモル数１モルに対する前記フマル酸塩のフマル酸に換算したモル数が、０．１～４．３モルであることが好ましい。さらに、本発明の貼付剤においては、前記フマル酸塩の含有量が、前記粘着剤層中において０．５～３５質量％であることが好ましい。

[0013] また、本発明の貼付剤においては、前記フマル酸塩がフマル酸アルカリ金属塩であることが好ましく、前記フマル酸塩が、フマル酸一ナトリウム、フマル酸二ナトリウム、フマル酸一カリウム、フマル酸二カリウム、フマル酸マグネシウム、及びフマル酸カルシウムからなる群から選択される少なくとも１種であることが好ましい。

[0014] さらに、本発明の貼付剤においては、前記薬物がエメダスチン遊離体であることが好ましい。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制され、かつ、エメダスチンの皮膚透過性及び安定性に優れた貼付剤を提供することが可能となる。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明をその好適な実施形態に即して詳細に説明する。

[0017] 本発明の貼付剤は、支持体層及び粘着剤層を備える貼付剤であって、前記粘着剤層が、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の薬物、アクリル系粘着剤、並びに、フマル酸塩を含有するものである。

[0018] （支持体層）

本発明に係る支持体層は、前記粘着剤層を物理的に支持し、外的な環境から前記粘着剤層を保護する層である。このような支持体層としては、特に制限されず、貼付剤の支持体層として公知のものを適宜採用することができる

。前記支持体層の材質としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート等のポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン；ナイロン、ポリカーボネートといった合成樹脂や、アルミニウム等の金属が挙げられ、前記支持体層の形態としては、フィルム；発泡シート、多孔質シート等のシート；織布、編布、不織布等の布帛；箔；及びこれらの積層体等が挙げられる。これらの中でも、柔軟性及び薬物非透過性に優れるという観点から、ポリエステルフィルムが好ましい。また、前記支持体層の厚さとしても特に制限されないが、通常２～３００μｍ程度であることが好ましい。

[0019] また、本発明の貼付剤としては、前記支持体層の一方の面上に前記粘着剤層が積層された構造であることが好ましい。また、前記粘着剤層の前記支持体層とは反対の面上に、貼付剤の使用時まで前記粘着剤層を保護する剥離ライナー層がさらに積層された構造であることがより好ましい。

[0020] 前記剥離ライナー層としては、特に制限されず、貼付剤の剥離ライナー層として公知のものを適宜採用することができ、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート等のポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン；紙等の材質からなるフィルム、及び、それらの積層体が挙げられる。このような剥離ライナー層としては、前記粘着剤層から容易に剥離出来るように、前記粘着剤層に接する面にシリコーン化合物やフッ素化合物等がコーティングされているものであることが好ましく、中でも、シリコーン化合物がコーティングされたポリエチレンテレフタレートフィルムであることが好ましい。また、前記剥離ライナー層の厚さとしても特に制限されないが、通常２～３００μｍ程度であることが好ましい。

[0021] （粘着剤層）

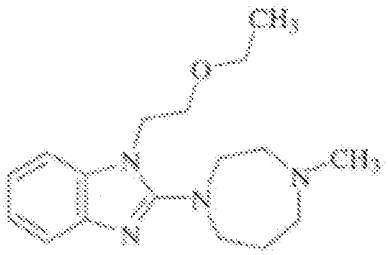
本発明に係る粘着剤層は、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の薬物、アクリル系粘着剤、並びに、フマル酸塩を含有するものである。このような粘着剤層の厚さとしては特

に制限されないが、通常２０～３００μｍ程度であることが好ましい。

[0022] 〔薬物〕

本発明に係る粘着剤層は、薬物としてエメダスチン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の薬物を含有する。エメダスチンは、下記式：

[0023] [化1]



[0024] で表わされる化合物（１－（２－エトキシエチル）－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（１－（２－Ｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ）－２－（４－ｍｅｔｈｙｌ－１，４－ｄｉａｚｅｐａｎ－１－ｙｌ）－１Ｈ－ｂｅｎｚｏｉｍｉｄａｚｏｌｅ））であり、抗アレルギー作用及び抗ヒスタミン作用を有し、サブスタンスＰによるヒスタミン遊離、並びに、好酸球の遊走及び浸潤を抑制し、アレルギー性鼻炎のくしゃみ、鼻汁、鼻閉、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚癌痒症、痒疹のかゆみ、皮疹等の症状に対して改善効果を奏することが認められている。

[0025] このようなエメダスチンとしては、エメダスチン遊離体（遊離塩基）であってもエメダスチンの薬学的に許容される塩であってもそれらの混合物であってもよいが、粘着剤層からの放出性がより向上するという観点から、少なくとも一部がエメダスチン遊離体の状態で前記粘着剤層中に含有されていることが好ましい。

[0026] また、上記のエメダスチン遊離体としては、貼付剤の製造時に当該遊離体として添加されたものであっても、製造中及び／又は製造後にエメダスチンの薬学的に許容される塩から生成されて前記粘着剤中に含有されたものであってもよい。エメダスチンの薬学的に許容される塩（以下、場合により「エ

メダスチン塩」という）からエメダスチン遊離体を生成せしめる方法としては、例えば、前記粘着剤層又は前記粘着剤層を形成する粘着剤層組成物中に前記エメダスチン塩と脱塩剤とを配合し、前記エメダスチン塩を脱塩させてその遊離体を得る方法が挙げられる。

[0027] 前記エメダスチンの薬学的に許容される塩としては、エメダスチンの酸付加塩が挙げられ、前記酸としては、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、及びリン酸等の単塩基酸；フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸等の多塩基酸が挙げられる。これらの中でも、粘着剤層中に前記脱塩剤と組み合わせて含有させた場合、下記のフマル酸塩を前記粘着剤層中に生成せしめることができるという観点から、フマル酸であることが好ましい。

[0028] 本発明に係るエメダスチン及びその薬学的に許容される塩の含有量としては、治療の目的により異なるものであるため、一概にはいえないが、通常は、前記粘着剤層中において、エメダスチンの遊離体に換算した含有量で、１～２０質量％であることが好ましい。また、粘着剤層の糊はみ出し抑制効果とエメダスチンの皮膚透過性とのバランスの観点から、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩の含有量としては、より好ましくは、前記粘着剤層中において、エメダスチンの遊離体に換算した含有量で、２～２０質量％、２．５～１７質量％である。

[0029] 本発明に係る粘着剤層としては、本発明の効果を阻害しない範囲内において、エメダスチン以外の薬物がさらに含有されていてもよい。このような薬物としては、特に限定されず、例えば、制吐薬（例：グラニセトロン、アザセトロン、オンダンセトロン、ラモセトロン等）、過活動膀胱における頻尿等の治療薬（例：オキシブチニン、トルテロジン等）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（例：カプトプリル、デラプリル、等）、Ｃａ拮抗薬（例：ニフェジピン等）、冠血管拡張薬（例：ジルチアゼム、ニコランジル等）、局所麻酔薬（例：リドカイン、プロカイン等）、胸腺ホルモン（例：血清胸腺因子）、筋弛緩薬（例：チザニジン、エペリゾン、ダントロレン等）、興奮覚醒薬、抗高圧薬（例：アルプレノロール、ニフェジピン等）、抗腫瘍薬、

向精神薬（例：イミプラミン、フェンタニル、モルヒネ等）、抗生物質、抗パーキンソン薬（例：ロチゴチン、アマンタジン、レボドパ、コカイン等）、アルツハイマー治療薬（例：ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、タクリン、メマンチン等）、抗ヒスタミン薬、抗めまい薬（例：ジフェニドール、ベタヒスチン等）、催眠鎮静薬、消炎鎮痛薬（例：インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナク等）、自律神経用薬、心臓・血管系薬（例：ベンゾジアゼピン等）、脳循環代謝改善薬（例：ビンポセチン等）、ビタミン類、ポリペプチド系のホルモン類（例：ルーティナイジングホルモン－リリージングホルモン、サイロトロピンリリージングホルモン等）、末梢血管拡張薬、免疫調節薬（例：ポリサッカライド類、オーラノフィン、ロベンザリット等）、利胆薬（例：ウルソデスオキシコール酸等）、利尿薬（例：ヒドロフルメチアジド等）、糖尿病用薬（例：トルブタミド等）、痛風治療薬（例：コルヒチン等）、抗アレルギー薬（例：タクロリムス、シクロスポリン等）及びこれらの薬学的に許容される塩が挙げられ、目的に応じてこれらのうちの１種を単独で用いても２種類以上を組み合わせて用いてもよい。このようなエメダスチン以外の薬物が粘着剤層中にさらに含有される場合、その含有量としては、治療の目的により異なるものであるため、一概にはいえないが、通常は前記粘着剤層中において０．１～２０質量％であることが好ましく、粘着剤層の糊はみ出し抑制効果及びエメダスチンの皮膚透過性が優れるという観点からは、前記粘着剤層中において１０質量％以下であることがより好ましい。

[0030] 〔粘着剤〕

本発明に係る粘着剤層は、粘着剤としてアクリル系粘着剤を含有する。なお、本発明において、粘着剤とは、貼付剤が適用される温度（好ましくは０℃～５０℃、より好ましくは１０℃～４０℃、さらに好ましくは１５℃～４０℃）において粘着性を発現することが可能な化合物のことをいう。

[0031] 本発明に係るアクリル系粘着剤としては、（メタ）アクリル酸アルキルエステルをモノマーとする単独重合体、並びに、主モノマーとしての（メタ）

アクリル酸アルキルエステルとそれ以外のコモノマーとの共重合体が挙げられる。なお、本発明において、「（メタ）アクリル酸」とは、アクリル酸及びメタクリル酸を示す。

[0032] 前記主モノマー（（メタ）アクリル酸アルキルエステル）としては、（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸イソブチル、（メタ）アクリル酸ヘキシル、（メタ）アクリル酸オクチル、（メタ）アクリル酸２－エチルヘキシル、（メタ）アクリル酸デシル等が挙げられ、これらのうちの１種を単独であっても２種以上を組み合わせたものであってもよい。前記コモノマーとしては、（メタ）アクリル酸ヒドロキシアルキル、エチレン、プロピレン、スチレン、酢酸ビニル、Ｎ－ビニル－ピロリドン、アクリル酸アミド等が挙げられ、これらのうちの１種を単独であっても２種以上を組み合わせたものであってもよい。

[0033] このようなアクリル系粘着剤としては、「医薬品添加物辞典２００７（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されるアクリル系高分子等が挙げられ、これらのうちの１種を単独であっても２種以上を組み合わせたものであってもよい。また、前記アクリル系粘着剤としては、ＤＵＲＯ－ＴＡＫアクリル粘着剤シリーズ（ヘンケル社製）、オイドラギットシリーズ（樋口商会社製）等の市販品を用いてもよい。

[0034] 前記アクリル系粘着剤には、ポリマー同士が架橋された架橋構造を有する架橋型と前記架橋構造を有しない非架橋型とがある。本発明者らは、非架橋型のアクリル系粘着剤を含有する粘着剤層では、糊はみ出しがより顕著に認められる傾向にあるものの、フマル酸塩を組み合わせて前記粘着剤層中に含有させることにより、粘着剤層が非架橋型のアクリル系粘着剤を含有する場

合であっても、前記フマル酸塩が前記アクリル系粘着剤の流動化抑制剤として機能し、糊はみ出しが十分に抑制されることを見い出した。このように、本発明に係るアクリル系粘着剤としては特に限定されないが、粘着剤層の糊はみ出しが特に抑制されるという観点からは、無官能基のもの又はＯＨ基を有するものであることが好ましく、ＯＨ基を有するものであることが特に好ましい。

[0035] 本発明に係るアクリル系粘着剤の含有量は、前記粘着剤層中において、３０質量％以上である。前記アクリル系粘着剤の含有量としては、前記粘着剤層中において、特には、３０～９８質量％、３０～９７質量％であることが好ましく、３５～９８質量％、３５～９７質量％、５０～９８質量％、５０～９７質量％、６０～９８質量％、６０～９７質量％、７５～９５質量％であることがさらに好ましい。前記アクリル系粘着剤の含有量が前記下限未満である場合には、エメダスチンの皮膚透過性が低下したり、粘着剤層の付着力及び凝集力が低下したりする傾向にある。また、エメダスチン及びアクリル系粘着剤が粘着剤層中に含有される貼付剤においては前記アクリル系粘着剤の含有量が多くなると糊はみ出しがより顕著に認められる傾向にあるものの、本発明においては前記アクリル系粘着剤の含有量が前記下限以上であっても糊はみ出しが十分に抑制される。

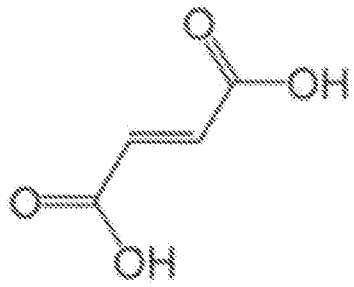
[0036] 本発明に係る粘着剤層としては、必要に応じて、スチレン系ブロック共重合体；天然ゴム；ポリイソブチレン；ポリイソプレン等のゴム系粘着剤やオルガノポリシロキサン（シリコーン）等のシリコーン系粘着剤といった他の粘着剤がさらに含有されていてもよいが、これらの他の粘着剤が本発明に係る粘着剤層に含有される場合には、前記アクリル系粘着剤と相溶しにくくなって粘着剤層が不均一になることを防ぐ観点から、その含有量としては、前記粘着剤層中において６０質量％以下であることが好ましく、１０質量％以下であることが好ましく、いずれも実質的に含有されていないことがより好ましい。

[0037] 〔フマル酸塩〕

本発明に係る粘着剤層は、フマル酸塩をさらに含有する。本発明者らは、粘着剤層中において、前記エメダスチン及び／又はその薬学的に許容される塩、並びに、前記アクリル系粘着剤と、前記フマル酸塩とを組み合わせることにより、前記粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制されることを見い出した。他方、前記粘着剤層の糊はみ出しを抑制するために、フマル酸塩に代えてアクリル系粘着剤の流動化抑制剤としてシリカやタルクのような充填剤や粘着性付与剤を添加すると、エメダスチンの皮膚透過性が低下する傾向にある。

[0038] 前記フマル酸塩は、次式：

[0039] [化2]



[0040] で表わされる化合物のカルボキシ基の水素のうちの少なくとも１つが金属又はアンモニウムで置換された塩である。

[0041] 前記金属としては、リチウム（Ｌｉ）、ナトリウム（Ｎａ）、カリウム（Ｋ）、カルシウム（Ｃａ）、マグネシウム（Ｍｇ）等が挙げられ、これらのうちの１種を単独であっても２種以上を組み合わせたものであってもよい。本発明に係るフマル酸塩としては、フマル酸一ナトリウム、フマル酸二ナトリウム、フマル酸一カリウム、フマル酸二カリウム、フマル酸マグネシウム、及びフマル酸カルシウムからなる群から選択される少なくとも１種のフマル酸アルカリ金属塩であることが好ましい。

[0042] このようなフマル酸塩としては、貼付剤の製造時に当該化合物として添加されたものであっても、製造中及び／又は製造後に生成されて前記粘着剤層中に含有されたものであってもよい。このようなフマル酸塩を前記粘着剤層中に含有させる方法としては、例えば、前記エメダスチン塩としてエメダス

チン酸付加塩を用い、前記エメダスチン酸付加塩の酸塩基当量に対して０．５～４当量（より好ましくは１～２当量）の脱塩剤を加えてエメダスチン酸付加塩を脱塩させ、前記粘着剤層中にエメダスチン遊離体を生成せしめると共にフマル酸塩を生成せしめる方法が挙げられる。より具体的には、例えば、エメダスチン二フマル酸塩１モルに対して脱塩剤（例えば、水酸化ナトリウムの場合には４モル）を加えて混和させ、次式：

エメダスチン二フマル酸塩　＋　４水酸化ナトリウム　→

エメダスチン遊離体　＋　２フマル酸二ナトリウム　＋　$4H_2O$

のようにエメダスチンフマル酸塩を脱塩させ、前記粘着剤層中にエメダスチン遊離体とフマル酸二ナトリウムとを生成せしめる方法が挙げられる。

[0043] 本発明に係るフマル酸塩の含有量としては、前記粘着剤層中において、０．５～３５質量％であることが好ましく、１～３５質量％であることがより好ましく、１～２０質量％、１～１８質量％、１～１５質量％、１～１３質量％であることがさらに好ましい。前記フマル酸塩の含有量（濃度）が前記下限未満である場合には、粘着剤層の糊はみ出しを抑制する効果が低下する傾向にある。

[0044] また、前記フマル酸塩の含有量としては、前記エメダスチン及びその薬学的に許容される塩のエメダスチン遊離体に換算したモル数１モルに対する前記フマル酸塩のフマル酸に換算したモル数（以下、場合により「フマル酸モル数」という）が、０．１～４．３モルであることが好ましく、０．３～４．３モル、０．５～４．３モル、０．５～３モル、０．７～３モル、０．７～２．７モル、１～２．７モル、１～２．４モルであることがさらに好ましい。前記フマル酸塩の含有量が前記下限未満である場合には、粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制されず、また、エメダスチンの皮膚透過性や利用率が低下する傾向にある。他方、前記上限を超える場合には、エメダスチンの安定性や皮膚透過性、及び利用率が低下する傾向にある。本発明においては、粘着剤層の糊はみ出しが特に抑制され、かつ、エメダスチンの皮膚透過性及

び安定性が十分である観点から、前記粘着剤層中におけるフマル酸塩の濃度とモル数とがいずれも上記条件を満たすことがとりわけ好ましい。特には、前記粘着剤層中において、前記フマル酸塩の含有量が０．５～３５質量％であり、かつ、前記フマル酸モル数が０．１～４．３モルであることが好ましく、前記フマル酸塩の含有量が１～３５質量％（より好ましくは、１～２０質量％、１～１８質量％、１～１５質量％）であり、かつ、前記フマル酸モル数が０．３～４．３モルであることがより好ましく、前記フマル酸塩の含有量が１～１３質量％であり、かつ、前記フマル酸モル数が０．５～４．３モル（より好ましくは０．５～３モル、０．７～３モル、０．７～２．７モル、１～２．７モル、１～２．４モル）であることがさらに好ましい。

[0045] 〔添加剤等〕

本発明に係る粘着剤層としては、本発明の効果を阻害しない範囲内において、前記脱塩剤及び／又は前記脱塩剤により生成した塩がさらに含有されていてもよい。前記脱塩剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、有機酸のアルカリ金属塩等の金属イオン含有脱塩剤；アンモニア等が挙げられ、前記有機酸としては、酢酸、二酢酸、プロピオン酸、酪酸等が挙げられる。これらの中でも、前記脱塩剤としては、前記金属イオン含有脱塩剤が好ましい。前記脱塩剤及び前記脱塩剤により生成した塩が粘着剤層中に含有される場合、その含有量としては、前記粘着剤層中において４０質量％以下であることが好ましく、０．１～３０質量％であることがより好ましく、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩の酸付加塩に換算した酸塩基当量に対して、脱塩剤に換算した酸塩基当量が、０．５～４当量となる量であることが好ましく、１～２当量となる量であることがより好ましい。

[0046] また、本発明に係る粘着剤層としては、本発明の効果を阻害しない範囲内において、粘着付与樹脂、可塑剤、経皮吸収促進剤、安定化剤、充填剤、香料等の添加剤がさらに含有されていてもよい。このような添加剤が前記粘着剤層に含有される場合、その含有量としては、前記粘着剤層中において２０

質量％以下であることが好ましく、０．５～２０質量％であることがより好ましく、１～１５質量％であることがより好ましい。

[0047] ＜貼付剤の製造方法＞

本発明の貼付剤は、特に制限されず、従来公知の方法により製造することができ、例えば、先ず、溶剤法及びホットメルト法の他、ロール混合、バンバリーミキサー混合等によって、前記エメダスチン及び／又はその薬学的に許容される塩、前記アクリル系粘着剤、前記フマル酸塩、及び必要に応じて前記脱塩剤や前記添加剤を含有する粘着剤層組成物を調製し、次いで、これを前記剥離ライナー層上に塗布して粘着剤層を形成した後に前記支持体層を積層するか、或いは、前記支持体層上に前記粘着剤層組成物を直接塗布して粘着剤層を形成する方法が挙げられる。

[0048] 例えば、前記溶剤法によれば、先ず、有機溶媒中において前記エメダスチン及び／又はその薬学的に許容される塩、前記アクリル系粘着剤、前記フマル酸塩、及び必要に応じて前記脱塩剤や前記添加剤を混和させて前記粘着剤層組成物を調製し、これを前記剥離ライナー層の一方の面上に所望の厚さで塗布した後に前記溶剤を乾燥除去せしめ、前記支持体層を積層し、これを適宜裁断することよって本発明の貼付剤を得ることができる。或いは、前記粘着剤層組成物を前記支持体層の一方の面上に所望の厚さで塗布した後に前記溶剤を乾燥除去せしめ、必要に応じて前記剥離ライナー層を積層し、これを適宜裁断することよって本発明の貼付剤を得ることができる。

[0049] 前記有機溶媒としては、特に制限されず、用いる薬物や粘着剤、フマル酸塩等の種類に応じて適宜選択することができ、例えば、酢酸エチル、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール等を用いることができる。

[0050] また、製造中及び／又は製造後に上記のエメダスチン遊離体及び前記フマル酸塩を生成させて前記粘着剤層中に含有せしめる場合には、例えば、上記の粘着剤層組成物に代えて、エメダスチンフマル酸塩、前記アクリル系粘着剤、前記脱塩剤、前記有機溶媒、及び必要に応じて前記添加剤を含有する組

成物を用いることにより、得られる粘着剤層中にエメダスチン遊離体及び前記フマル酸塩を含有せしめることができる。

[0051] さらに、本発明の貼付剤としては、包装袋内に密封されていることが好ましい。前記包装袋としては、特に制限されず、通常貼付剤の包装袋として使用できるものを適宜用いることができる。

実施例

[0052] 以下、実施例及び比較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。なお、各実施例及び比較例で得られた各貼付剤について、糊はみ出し評価試験、安定性評価試験、及び皮膚透過性試験は、それぞれ以下に示す方法により行った。

[0053] ＜糊はみ出し評価試験＞

各実施例及び比較例で得られた製造直後の所定の面積の貼付剤３枚ずつについて、先ず、貼付剤の側面から支持体層の面の辺縁よりも外側に粘着剤層がはみ出していないことを確認し、感量０．１ｍｇの電子天秤を用いて質量を測定して質量１とした。次いで、各貼付剤をそれぞれアルミラミネート袋内に封入し、貼付剤が水平（貼付剤の支持体層の面が重力方向に対して垂直）に保たれるようにして、８０℃の恒温チャンバー内に静置した。静置開始から１日後、２日後、又は７日後に各アルミラミネート袋をチャンバーから取り出して開封し、貼付剤の側面から支持体層に覆われた範囲を超えて外側にはみ出している粘着剤層（糊はみ出し部分）を除去し、糊はみ出し部分を除去した後の貼付剤の質量を前記電子天秤を用いて測定し、質量２とした。次いで、溶剤を用いて支持体層から残りの粘着剤層も全て除去し、前記電子天秤を用いて支持体層及び剥離ライナー層の質量を測定して質量３とした。得られた質量１～３を用いて、次式：

糊はみ出し率［％］ ＝ 糊はみ出し質量／粘着剤層全質量［％］ ＝（質量１－質量２）／（質量１－質量３）×１００

により、各貼付剤において、１日、２日、又は７日間静置後に糊はみ出しした粘着剤層の質量と、静置前の粘着剤層の全質量との質量比率（糊はみ出し

率）をそれぞれ求め、３枚の平均を算出した。

[0054] ＜安定性評価試験＞

先ず、各実施例及び比較例で得られた製造直後の貼付剤から採取した一定量の粘着剤層をテトラヒドロフランに溶解させた溶液に下記の移動相溶液を全量が５０ｍｌとなるように加えた後、フィルター濾過を実施して測定サンプルを得た。得られた測定サンプルについて、高速液体クロマトグラフィー装置（（株）島津製作所製、カラム：ＯＤＳカラム、移動相液：３ｍＭ　１－ヘプタンスルホン酸ナトリウム－０．１％　氷酢酸／メタノール（４５／５５（体積比））、検出波長：２８０ｎｍ）を用いて、エメダスチンの含有量（初期含有量）の測定を行った。次いで、前記貼付剤をアルミラミネート袋内に封入して８０℃の恒温チャンバー内に静置した。静置開始から１週間後（７日間後）に各アルミラミネート袋をチャンバーから取り出して開封し、貼付剤から静置前に採取した量と同量の粘着剤層を採取し、上記と同様にしてエメダスチンの含有量（保存後含有量）の測定を行った。得られた含有量から、次式：

薬物残存率［％］　＝　保存後含有量／初期含有量×１００

により、１週間静置後の貼付剤における薬物残存率を算出した。得られた薬物残存率から、下記の基準：

Ａ：薬物残存率が９０．０％以上

Ｂ：薬物残存率が８５．０％以上９０．０％未満

Ｃ：薬物残存率が８５．０％未満

に従って、各貼付剤における薬物（エメダスチン）の安定性を評価した。

[0055] ＜皮膚透過性試験＞

先ず、ヘアレスマウス背部の皮膚を剥離し、その表皮側に各実施例及び比較例で得られた貼付剤を貼付し、真皮側がレセプター槽側となるようにフロースルータイプのフランツ型透過試験セル（３ｃｍ^2）に装着した。次いで、前記レセプター槽にレセプター溶液としてリン酸緩衝液を満たし、３２℃の温水を前記透過試験セルの外周部に循環させながら、４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。サンプリングした溶液中のエメダスチン量を、高速液体クロマトグラフィー装置（（株）島津製作所製、カラム：ＯＤＳカラム、移動相液：３ｍＭ　１－ヘプタンスルホン酸ナトリウム－０．１％　氷酢酸／メタノール（４５／５５（体積比））、検出波長：２８０ｎｍ）を用いて測定した。得られた測定値から１時間当たりの薬物皮膚透過速度（Ｊｍａｘ）、及び、２４時間までの累積皮膚透過量を算出した。また、前記貼付剤（３ｃｍ^2）におけるエメダスチン含有量を前記安定性評価試験と同様にして測定し、次式：

薬物利用率［％］　＝　２４時間までの累積皮膚透過量／エメダスチン含有量×１００

により、２４時間における薬物利用率を算出した。

[0056]　（実施例１）

先ず、エメダスチン遊離体　２．８３質量部、フマル酸二ナトリウム　２．９９質量部、アクリル系粘着剤１（ＯＨ基を有する非架橋型のポリアクリル酸共重合体、ＤＵＲＯ－ＴＡＫ８７－２５１０（ヘンケル社製）の固形分）　９４．１８質量部を酢酸エチル中において攪拌し、粘着剤層組成物を得た。得られた粘着剤層組成物をシリコーン化合物がコーティングされたポリエチレンテレフタレートフィルム（剥離ライナー層）のシリコーン化合物がコーティングされた面上に塗布した後、乾燥させて溶媒を除去し、厚さ２００μｍの粘着剤層を形成せしめ、前記粘着剤層の前記剥離ライナー層とは反対の面上にポリエステルフィルム（支持体層）を積層して裁断し、貼付剤を得た。なお、表１において、エメダスチンとフマル酸とのモル比（エメダスチン：フマル酸）は、エメダスチン遊離体及び／又はエメダスチンの塩のエメダスチン遊離体に換算したモル数１モルに対する、フマル酸塩のフマル酸に換算したモル数を示す（以下表２～６において同じ）。

[0057]　（実施例２～３、比較例１～３）

粘着剤層の組成をそれぞれ表１に示す組成としたこと以外は実施例１と同様にして、実施例２～３、及び比較例１～３の貼付剤を得た。なお、表１に

おいて、アクリル系粘着剤２は、ＯＨ基を有する架橋型のポリアクリル酸共重合体（ＤＵＲＯ－ＴＡＫ８７－２５１６（ヘンケル社製）の固形分）を示す。また、実施例３において、エメダスチン二フマル酸塩（１０．００質量部）のエメダスチン遊離体に換算した質量は５．６６質量部である。

[0058] 実施例１～３、及び比較例１～３で得られた貼付剤について、それぞれ糊はみ出し評価試験を行った結果を各貼付剤の組成と共に表１に示す。なお、実施例１、３、及び比較例１、３で得られた貼付剤における糊はみ出し評価試験の結果は１日間静置後の結果を示し、実施例２及び比較例２で得られた貼付剤における糊はみ出し評価試験の結果は７日間静置後の結果を示す。また、比較例１に対する実施例１の糊はみ出し改善率、比較例２に対する実施例２の糊はみ出し改善率、及び比較例３に対する実施例３の糊はみ出し改善率を、それぞれ次式：

糊はみ出し改善率［％］ ＝ ｛１－（実施例における糊はみ出し率／比較例における糊はみ出し率）｝×１００

により算出した。得られた糊はみ出し改善率を表１に併せて示す。

[0059] [表1]

		実施例1	比較例1	実施例2	比較例2	実施例3	比較例3
組成［質量部］	エメダスチン遊離体	2.83	2.83	16.97	16.97	—	5.66
	エメダスチン二フマル酸	—	—	—	—	10.00	—
	フマル酸二ナトリウム	2.99	—	17.96	—	—	—
	水酸化ナトリウム	—	—	—	—	2.99	—
	アクリル系粘着剤１	94.18	97.17	—	—	87.01	94.34
	アクリル系粘着剤２	—	—	65.07	83.03	—	—
	モル比（エメダスチン：フマル酸）	1:2	—	1:2	—	1:2	—
	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粘着剤層の厚み［μm］		200	200	200	200	200	200
評価	糊はみ出し率［%］	1.7	2.9	1.0	3.4	0.8	9.3
	糊はみ出し改善率［%］	41.4	—	70.6	—	91.4	—

[0060] （実施例４～６、比較例４～５）

粘着剤層の組成をそれぞれ表２に示す組成としたこと以外は実施例１と同様にして、実施例４～６、及び比較例４～５の貼付剤を得た。なお、表２において、ゴム系粘着剤は、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体（ＳＩＳ）、ポリイソブチレン（ＰＩＢ）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業社製）、流動パラフィンを、１７．５：７．５：５５：２０の質量比で含有する混合物を示す。

[0061] 実施例４～６、及び比較例４～５で得られた貼付剤について、それぞれ糊はみ出し評価試験（１日間静置（比較例４～５は２日間静置））を行った。比較例３に対する実施例４～６の糊はみ出し改善率、及び比較例５に対する比較例４の糊はみ出し改善率を、それぞれ上記の比較例１に対する実施例１の糊はみ出し改善率と同様にして算出した。得られた糊はみ出し改善率を各貼付剤の組成と共に表２に示す。また、比較例３で得られた貼付剤の組成も参考までに併せて表２に示す。

[0062] [表2]

		実施例4	実施例5	実施例6	比較例3	比較例4	比較例5
組成（質量部）	エメダスチン遊離体	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66
	フマル酸一ナトリウム	6.00	—	—	—	—	—
	フマル酸二ナトリウム	—	6.00	—	—	6.00	—
	フマル酸二カリウム	—	—	6.00	—	—	—
	アクリル系粘着剤１	88.34	88.34	88.34	94.34	—	—
	ゴム系粘着剤	—	—	—	—	88.34	94.34
	モル比（エメダスチン：フマル酸）	1:2.3	1:2	1:1.7	—	1:2	—
	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粘着剤層の厚み［μm］		200	200	200	200	200	200
糊はみ出し改善率［%］		60.2	75.3	53.8	—	7.1	—

[0063] （実施例７～１０、比較例６）

粘着剤層の組成をそれぞれ表３に示す組成とし、粘着剤層の厚さを５０μ

ｍとしたこと以外は実施例１と同様にして、実施例７～１０の貼付剤を得た。また、粘着剤層の厚さを５０μｍとしたこと以外は比較例３と同様にして、比較例６の貼付剤を得た。

[0064] 実施例７～１０、及び比較例６で得られた貼付剤について、それぞれ安定性評価試験及び皮膚透過性試験を行った結果を各貼付剤の組成と共に表３に示す。なお、実施例７～１０で得られた貼付剤について、糊はみ出し評価試験を行ったところ、実施例１～３、５における結果と同等の結果となり、また、下記の実施例１３～１５における結果とも同等の結果となった。

[0065] [表3]

		実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	比較例6
組成〔質量部〕	エメダスチン遊離体	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66
	フマル酸二ナトリウム	2.00	4.00	6.00	8.00	—
	アクリル系粘着剤１	92.34	90.34	88.34	86.34	94.34
	モル比（エメダスチン:フマル酸）	1:0.67	1:1.33	1:2	1:2.67	—
	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粘着剤層の厚み〔μｍ〕		50	50	50	50	50
評価	薬物安定性	A	A	B	B	A
	薬物皮膚透過速度〔$\mu g/cm^2/hr$〕	24.8	25.4	26.6	25.1	27.6
	２４時間累積皮膚透過量〔$\mu g/cm^2$〕	431.0	462.0	461.0	438.0	466.0
	薬物利用率〔%〕	72	77	77	73	78

[0066] （実施例１１～１７）

粘着剤層の組成をそれぞれ表４に示す組成としたこと以外は実施例１と同様にして、実施例１１～１７の貼付剤を得た。実施例１１～１７で得られた貼付剤について、それぞれ糊はみ出し評価試験（１日間静置）を行った。比較例３に対する実施例１１～１７の糊はみ出し改善率を、それぞれ上記の比較例１に対する実施例１の糊はみ出し改善率と同様にして算出した。得られ

た糊はみ出し改善率を各貼付剤の組成と共に表４に示す。また、実施例５及び比較例３で得られた貼付剤の組成及び糊はみ出し改善率も参考までに併せて表４に示す。

[0067]

[表4]

		比較例3	実施例1.1	実施例1.2	実施例1.3	実施例1.4	実施例5	実施例1.5	実施例1.6	実施例1.7
組成〔質量部〕	エメダスチン遊離体	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66
	フマル酸二ナトリウム	—	0.50	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00	10.00	12.00
	アクリル系粘着剤1	94.34	93.84	93.34	92.34	90.34	88.34	86.34	84.34	82.34
	モル比〔エメダスチン:フマル酸〕	—	1:0.17	1:0.33	1:0.67	1:1.33	1:2	1:2.67	1:3.34	1:4
	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粘着剤層の厚み〔μm〕		200	200	200	200	200	200	200	200	200
評価	染みだし率〔%〕	9.3	8.2	6.0	6.2	4.9	2.3	4.5	3.8	4.1
	染みだし改善率〔%〕	—	11.6	35.9	33.2	47.5	75.3	51.7	59.0	55.7

[0068] （実施例１８～２１）

粘着剤層の組成をそれぞれ表５に示す組成とし、粘着剤層の厚さを５０μｍとしたこと以外は実施例１と同様にして、実施例１８～２１の貼付剤を得た。実施例１８～２１で得られた貼付剤について、それぞれ安定性評価試験を行った結果を各貼付剤の組成と共に表５に示す。また、実施例７～１０及び比較例６で得られた貼付剤の組成及び評価結果も参考までに併せて表５に示す。

[0069]

[表5]

		比較例6	実施例18	実施例19	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例20	実施例21
組成［質量部］	エメダスチン塩酸塩体	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66
	フマル酸二ナトリウム	—	0.50	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00	10.00	12.00
	アクリル系粘着剤1	94.34	93.84	93.34	92.34	90.34	88.34	86.34	84.34	82.34
	モル比（エメダスチン:フマル酸）	—	1:0.17	1:0.33	1:0.67	1:1.33	1:2	1:2.67	1:3.34	1:4
	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粘着剤層の厚み［μm］		50	50	50	50	50	50	50	50	50
薬物安定性		A	A	A	A	A	B	B	B	B

[0070] （実施例２２～２４、比較例７～１１）

粘着剤層の組成をそれぞれ表６に示す組成としたこと以外は実施例１と同

様にして、実施例２２～２４、及び比較例７～１１の貼付剤を得た。なお、表６において、ゴム系粘着剤は、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体（ＳＩＳ）、ポリイソブチレン（ＰＩＢ）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業社製）、流動パラフィンを、１７．５：７．５：５５：２０の質量比で含有する混合物を示す。

[0071] 各実施例及び比較例で得られた貼付剤について、それぞれ糊はみ出し評価試験（１日間静置）を行った。比較例７に対する実施例２２、比較例８に対する実施例２３、比較例９に対する実施例２４、比較例１１に対する比較例１０の糊はみ出し改善率を、それぞれ上記の比較例１に対する実施例１の糊はみ出し改善率と同様にして算出した。得られた糊はみ出し改善率を各貼付剤の組成と共に表６に示す。また、実施例５及び比較例３で得られた貼付剤の組成及び評価結果も参考までに併せて表６に示す。

[0072]

[表6]

		実施例5	比較例3	実施例22	比較例7	実施例23	比較例8	実施例24	比較例9	比較例10	比較例11
組成［質量部］	エメダスチン遊離体	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66	5.66
	フマル酸二ナトリウム	6.00	—	6.00	—	6.00	—	6.00	—	6.00	—
	アクリル系粘着剤1	88.34	94.34	61.84	67.84	44.17	50.17	35.34	41.34	26.50	32.50
	ゴム系粘着剤	—	—	26.50	26.50	44.17	44.17	53.00	53.00	61.84	61.84
	モル比（エメダスチン：フマル酸）	1:2	—	1:2	—	1:2	—	1:2	—	1:2	—
	（アクリル系粘着剤：ゴム系粘着剤）	10:0	—	7:3	—	5:5	—	4:6	—	3:7	—
	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粘着剤層の厚み［μm］		200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
評価	糊はみ出し率［%］	2.3	9.3	4.1	6.0	2.2	4.1	2.1	3.7	0.7	0.6
	糊はみ出し改善率［%］	75.3	—	32.6	—	45.9	—	44.5	—	-5.1	—

[0073] 表１～６に示した結果から明らかなように、アクリル系粘着剤を多く含有

する粘着剤層にフマル酸塩が含有される本発明の貼付剤においては、エメダスチンの皮膚透過性及び安定性が十分に維持されたまま、保存中における粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制されることが確認された。

産業上の利用可能性

[0074] 以上説明したように、本発明によれば、粘着剤層の糊はみ出しが十分に抑制され、かつ、エメダスチンの皮膚透過性及び安定性に優れた貼付剤を提供することが可能となる。

請求の範囲

[請求項1] 支持体層及び粘着剤層を備える貼付剤であって、

前記粘着剤層が、エメダスチン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の薬物、アクリル系粘着剤、並びに、フマル酸塩を含有しており、かつ、

前記アクリル系粘着剤の含有量が、前記粘着剤層中において３０～９８質量％である、

貼付剤。

[請求項2] 前記エメダスチン及びその薬学的に許容される塩のエメダスチン遊離体に換算したモル数１モルに対する前記フマル酸塩のフマル酸に換算したモル数が、０．１～４．３モルである、請求項１に記載の貼付剤。

[請求項3] 前記フマル酸塩の含有量が、前記粘着剤層中において０．５～３５質量％である、請求項１又は２に記載の貼付剤。

[請求項4] 前記フマル酸塩がフマル酸アルカリ金属塩である、請求項１～３のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

[請求項5] 前記フマル酸塩が、フマル酸一ナトリウム、フマル酸二ナトリウム、フマル酸一カリウム、フマル酸二カリウム、フマル酸マグネシウム、及びフマル酸カルシウムからなる群から選択される少なくとも１種である、請求項１～４のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

[請求項6] 前記薬物がエメダスチン遊離体である、請求項１～５のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/079355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/551(2006.01)i, *A61K9/70*(2006.01)i, *A61K47/12*(2006.01)i, *A61K47/32*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(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)
A61K31/00-33/44, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, A61P1/00-43/00

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)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), WPI, Science Direct, CiNii, Japio-GPG/FX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/115497 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 06 August 2015 (06.08.2015), paragraphs [0051] to [0053], [0061], [0074] & TW 201615181 A	1-6
A	WO 2014/057928 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 17 April 2014 (17.04.2014), claims 1 to 4 & EP 2907515 A1 claims 1 to 4 & US 2015/0250877 A1 & CN 104703607 A & KR 10-2015-0065850 A & TW 201420134 A	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	Date of mailing of the international search report
27 October 2016 (27.10.16)	08 November 2016 (08.11.16)
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/JP2016/079355

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/144405 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 October 2012 (26.10.2012), claims 1 to 8 & EP 2700401 A1 claims 1 to 8 & JP 5698837 B2 & US 2014/0037710 A1 & CA 2833474 A & CN 103501770 A & KR 10-2014-0027262 A & TW 201247247 A	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０７９３５５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/551(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(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.　A61K31/00-33/44, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, A61P1/00-43/00

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

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）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), WPI, Science Direct, CiNii, Japio-GPG/FX

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2015/115497 A1 (久光製薬株式会社) 2015.08.06, [0051]-[0053],[0061],[0074] & TW 201615181 A	1-6
A	WO 2014/057928 A1 (久光製薬株式会社) 2014.04.17, 請求項 1-4 & EP 2907515 A1, Claims 1-4 & US 2015/0250877 A1& CN 104703607 A & KR 10-2015-0065850 A & TW 201420134 A	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
２７．１０．２０１６	０８．１１．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
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

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｕ　２９２７
横山　敏志
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
A	WO 2012/144405 A1 (久光製薬株式会社) 2012.10.26, 請求項 1-8 & EP 2700401 A1, Claims 1-8 & JP 5698837 B2 & US 2014/0037710 A1& CA 2833474 A & CN 103501770 A & KR 10-2014-0027262 A & TW 201247247 A	1-6