

(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 6 日(06.04.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/057541 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/506 (2006.01) A61K 47/16 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 9/02 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2016/078768

(22) 国際出願日:

2016 年 9 月 29 日(29.09.2016)

(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 2015-191305 2015 年 9 月 29 日(29.09.2015) JP
特願 2015-203480 2015 年 10 月 15 日(15.10.2015) 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: 加藤 卓也(KATO, Takuya); 〒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). 石川 傑(ISHIKAWA, Suguru); 〒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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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.

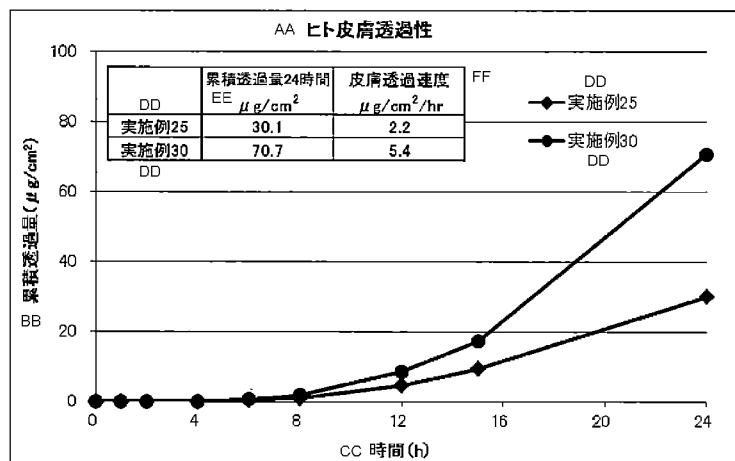
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: TRANSDERMAL ABSORPTION PREPARATION

(54) 発明の名称: 経皮吸収型製剤

[図2]



AA Human skin permeability
BB Cumulative permeation amount
CC Time
DD Example
EE Cumulative permeation amount - 24 hours
FF Skin permeation speed

(57) Abstract: The present invention provides a transdermal absorption preparation comprising a support and a drug-containing layer, wherein the drug-containing layer includes riociguat as the active ingredient, and a hydroxy acid or phosphoric acid.

(57) 要約: 本発明により、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リオシグアト、およびヒドロキシ酸またはリン酸を含有する経皮吸収型製剤が提供される。

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、リオシグアトを有効成分として含有する経皮吸収型製剤に関する。

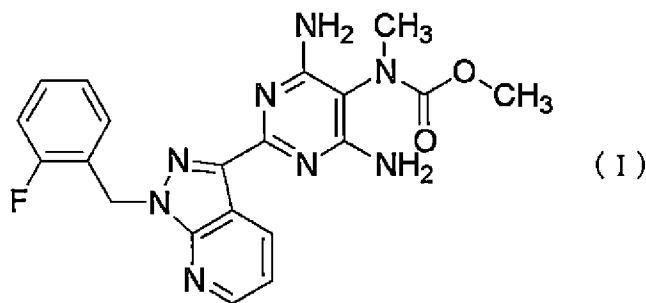
背景技術

[0002] 肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) は、平均肺動脈圧 (mean PAP) が 25 mmHg 以上の場合と定義されているが、原因となる疾患は極めて多様で、PH の自然歴もその原疾患によって大きな差異があるといわれている。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、WHO の肺高血圧症臨床分類の第 4 群に、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は同分類の第 1 群に分類されているが、他の PH と同様、肺血管抵抗の増加に伴って病態が進行し、息切れの増悪、右心不全をきたす予後不良の疾患である。

[0003] リオシグアト (Methyl N- (4, 6-diamino-2- {1- [(2-fluorophenyl) methyl] -1H-pyrazolo [3, 4-b] pyridin-3-yl} pyrimidin-5-yl) -N-methylcarbamate; メチル 4, 6-ジアミノ-2- [1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル] -5-ピリミジニル (メチル) カルバメート) は、バイエル社が見出したピリミジニルカルバミン酸系化合物であり、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬と呼ばれる新しいクラスの薬剤である (特許文献 1)。リオシグアトは下記化学式 (1) の化学構造を有し、リオシグアトを含有する薬剤 (アデムパス (登録商標) 錠) は、CTEPH および PAH の治療に対して、3 回/1 日服用の経口投与薬として承認されている。sGC は一酸化窒素 (NO) の受容体であり、NO が sGC と結合すると、この酵素がシグナル分子である環状グアノシン-リン酸 (cGMP) の生成を促進

する。c G M P は、血管拡張、増殖、線維化、炎症を調整する重要な役割を担っているほか、平滑筋の弛緩にも関わっている。P H の病態では内皮機能不全、N O の合成障害を伴い、s G C への刺激が不十分となる。リオシグアトには、N O - s G C 結合を安定化することにより、内因性 N O に対する s G C の反応性を高める作用と、N O による刺激がない状況でも、異なる結合部位を介して s G C を直接刺激する作用の 2 つの機序を有する。リオシグアトは、s G C の刺激剤として、N O - s G C - c G M P 経路を回復させることにより N O の欠乏に対処し、結果的に c G M P の産生を促進し、肺動脈を拡張させる（非特許文献 1）。

[0004] [化1]



[0005] リオシグアトは、C T E P H 患者を対象とした国際共同第 I I I 相試験において、プラセボと比較して、6 分間歩行距離、肺血管抵抗および肺動脈平均圧を有意に改善し、長期試験においても 6 分間歩行距離の改善が維持された。一方、国際共同第 I I I 相 2 試験（慢性血栓閉塞性高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験および肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）において、リオシグアトが投与された 4 9 0 例（日本人 3 0 例を含む）中 3 0 4 例（6 2 . 0 %）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は頭痛 9 3 例（1 9 . 0 %）、消化不良 7 2 例（1 4 . 7 %）、浮動性めまい 6 5 例（1 3 . 3 %）、低血圧 4 3 例（8 . 8 %）など（承認時）が報告されている（非特許文献 1）。リオシグアトの特性として、血中濃度と血行動態との間に明らかな相関

が認められ、肺血管抵抗だけでなく、全身血管抵抗も同時に減少させることが示されており（非特許文献1）、これらの副作用は、リオシグアトの血中濃度が高い領域で出現すると推測される。また、消化不良に関しては、マウスでの薬効薬理試験において、リオシグアトの平滑筋弛緩作用による消化管の運動性低下に起因する腸内毒素症並びに粘膜の変性および再生を伴う慢性炎症が生じることが推測されており（非特許文献2）、経口投与に伴う副作用と考えられる。また、リオシグアトは3回／1日投与であることから、飲み忘れなどの服薬アドヒアランス低下の問題もある。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第4 4 5 5 3 2 1号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：アデムパス（登録商標）錠インタビューフォーム（2015年2月改訂第4版：バイエル薬品株式会社）

非特許文献2：アデムパス錠 審議結果報告書（平成25年12月10日）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] リオシグアトの投与に伴う頭痛、消化不良、浮動性めまい、低血圧などの副作用の出現頻度は、さらに低減させることが望ましい。これらの副作用は、リオシグアトが有する血管を拡張させる作用に起因するものと推測され、副作用のリスクは、リオシグアトの血中濃度の高い領域、すなわち、経口投与では最高血漿中濃度（ C_{max} ）で大きいと推測される。さらに、消化不良に関しては、リオシグアトの平滑筋弛緩作用による消化管の運動性低下に起因する慢性炎症と推測されており、経口投与に伴う副作用と考えられる。そのため、リオシグアトを経皮吸収型製剤化することによって、血中濃度の過度の上昇を抑えることができれば、上記の副作用を抑制することが可能になると考えられる。さらに、投与回数の低減（3回／1日→1回／1日～数

日)による服薬アドヒアランス向上の観点からも、リオシグアトの経皮吸収型製剤化は有効である。

[0009] 本発明は、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、リオシグアトの新規投与手段を提供することを目的とする。また本発明は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）および肺動脈性肺高血圧症（PAH）の新規予防手段または治療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

[0010] 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リオシグアト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、さらにリオシグアトの皮膚透過速度を適切に制御することにより、CTEPHおよびPAHの予防または治療に有効な量のリオシグアトを経皮吸収させ、リオシグア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。

[0011] 本発明者らは、これらの知見に基づきさらに研究を重ね、本発明を完成するに至った。

[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、

a) リオシグアト；および

b) ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる少なくとも1種の酸；

を含有する、経皮吸収型製剤。

[2] 薬物含有層に粘着剤を含有する、[1]に記載の経皮吸収型製剤。

[3] 前記粘着剤が、アクリル系樹脂またはゴム系樹脂の少なくとも1種を主成分として含有する、[2]に記載の経皮吸収型製剤。

[4] 前記薬物含有層に、吸収促進剤を含有する、[1]～[3]のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

[5] 吸収促進剤が、炭素数10～22の脂肪族アルコール類、炭素数10

～22の脂肪酸類、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸アルカノールアミド類、エステル類から選ばれる少なくとも1種である、[4]に記載の経皮吸収型製剤。

[6] 前記薬物含有層に無水ケイ酸を含有する、[1]～[5]のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

[7] 剥離ライナーをさらに有し、支持体、薬物含有層、および剥離ライナーの順に積層されている、[1]～[6]のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

[8] 前記[1]に記載される経皮吸収型製剤の製造方法であって、
リオシグアト、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる少なくとも1種の酸、および必要に応じその他の成分（例えば、粘着剤、吸収促進剤、無水ケイ酸など）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。

[9] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症または肺動脈性肺高血圧症の治療または予防方法であって、[1]～[7]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、有効量のリオシグアトを対象に経皮投与することを含む、前記方法。

[10] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症または肺動脈性肺高血圧症の治療または予防のための経皮吸収型製剤の製造における、リオシグアトの使用であって、該経皮吸収型製剤は[1]～[7]のいずれかに記載の経皮吸収型製剤である、前記使用。

[11] 慢性血栓塞栓性肺高血圧症または肺動脈性肺高血圧症の治療または予防のための、[1]～[7]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、リオシグアトを経皮吸収型製剤化することにより、リオ

シグアトの血中濃度を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、血中濃度ピークに起因すると推測される副作用および平滑筋弛緩作用による消化管の運動性低下に起因する副作用（頭痛、消化不良、めまい、低血圧など）を回避することが可能になる。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。また、経口投与では3回／1日投与だったものが、経皮吸収製剤化によって血中濃度を持続させることが可能になり、1回／1日～数日の投与とすることができるようになるため、服薬アドヒアランスの向上も期待できる。また本発明によれば、CTEPHおよびPAHの治療または予防に有効な量のリオシグアトを経皮吸収させ、リオシグアトの血中濃度を一定以上に維持することが容易になるため、副作用を回避しながらCTEPHおよびPAHの予防または治療を行うことが可能になる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明の経皮吸収型製剤の製造フローの一例を示す。

[図2]試験例3のインビトロ皮膚透過性試験の結果を示す。

[図3]試験例4のインビボ皮膚透過性試験の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0015] 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。

[0016] 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、リオシグアトを効率的に経皮吸収させることが可能となる。

[0017] 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。

- [0018] 本明細書において、「を含有する」または「を含む」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。

<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、有効成分としてリオシグアトを含有する。リオシグアトは、s G Cを刺激し、c G M Pの産生を促進することによって肺動脈を拡張させると考えられている。本発明の経皮吸収型製剤によって治療または予防され得る疾患としては、慢性血栓閉塞性肺高血圧症（C T E P H）および肺動脈性肺高血圧症（P A H）などの肺高血圧症が挙げられるが、これらに限定されない。

- [0019] 本明細書において、「慢性血栓閉塞性肺高血圧症（C T E P H）」は肺高血圧症（P H）の臨床分類の1つであり、器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。

- [0020] 「肺動脈性肺高血圧症（P A H）」は肺高血圧症（P H）の臨床分類の1つであり、肺小動脈の狭窄によって肺血管抵抗が増加し、肺動脈の血圧が上昇する病態である。

- [0021] 慢性血栓閉塞性肺高血圧症（C T E P H）または肺動脈性肺高血圧症（P A H）の予防または治療とは、ヒトなどの対象において、慢性血栓閉塞性肺高血圧症（C T E P H）または肺動脈性肺高血圧症（P A H）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。

- [0022] 本発明においてリオシグアトは、フリー体であってもよく、また薬学的に許容される塩であってもよい。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、これらに限定されない。リオシグアトまたはその薬学的に許容される塩は、共結晶や溶媒和物（例えば水和物、好ましくは半水和物）を形成していてもよく、またいずれかを単独で、または2種以上を適宜組み合わせて用いてもよい。本発明では、既に経口投与における有用性が確立されているリオシグアトのフリー体を用いることが好ましい。

[0023] 本発明の経皮吸収型製剤におけるリオシグアトの含有量は、対象疾患（例えば、CTEPHまたはPAH）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、対象疾患（例えば、CTEPHまたはPAH）の予防または治療に有効なリオシグア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、経口投与の薬物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）0.5～40質量%が好ましく、0.5～30質量%がより好ましく、1～25質量%がさらに好ましい。

[0024] 対象疾患（例えば、CTEPHまたはPAH）の予防または治療に有効なリオシグアトの血中濃度は、リオシグアトの経口薬の場合と同程度とすることができる。

[0025] 本発明の経皮吸収型製剤において、リオシグアトの皮膚透過速度を調整することによって、対象疾患（例えば、CTEPHまたはPAH）の予防または治療に有効な血中濃度を達成することができる。皮膚透過速度の調整は、薬物含有層中のリオシグアト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。

なお、本発明においてリオシグアト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。

[0026] リオシグアトの皮膚透過速度は、通常 $0.1 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ であり、好ましくは $0.2 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ であり、より好ましくは $0.4 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ であり、特に好ましくは $0.8 \sim 30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ である。皮膚透過速度が $0.1 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ 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 $30 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ 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。

2. 酸

本発明の経皮吸収型製剤においては、リオシグアトの皮膚透過速度を向上させるために、薬物含有層中にヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる少なくとも1種の酸が含有される。ヒドロキシ酸としては、グリコール酸、乳酸、クエン酸、イソクエン酸、酒石酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、タルトロン酸、グリセリン酸、2-ヒドロキシ酪酸、3-ヒドロキシ酪酸、 γ -ヒドロキシ酪酸、リンゴ酸、シトラマル酸、イソクエン酸、ロイシン酸、メバロン酸、パントイン酸、リノシール酸、リノネライジン酸、セレブロン酸、キナ酸、シキミ酸、グルコン酸、サリチル酸、マンデル酸などが挙げられる。ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる少なくとも1種の酸としては、なかでも、炭素数2～8のヒドロキシ酸またはリン酸が好ましく、グリコール酸、乳酸、クエン酸、サリチル酸、マンデル酸、またはリン酸がより好ましく、乳酸がさらに好ましい。ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸の含有量は、リオシグアトの十分な皮膚透過速度を達成可能であれば特に限定はされないが、リオシグアト100質量部に対し、120～400質量部が好ましく、140～400質量部がより好ましく、170～300質量部がさらに好ましい。薬物含有層に対するヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸の含有量は、0.6～60質量%が好ましく、0.7～50質量%がより好ましく、1.7～50質量%がさらに好ましい。ヒドロキシ酸またはリン

酸から選ばれる酸を含有することにより、リオシグアトの溶解性が高まり、リオシグアトの皮膚透過性が向上する。特に、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸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。

3. 吸収促進剤

薬物含有層は、リオシグアト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、酢酸、カプリル酸、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、リノレン酸などの脂肪酸、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸ヘキサデシル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリン、モノオレイン酸グリセリル、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノパルミチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸プロピレングリコール、モノベヘン酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、トリアセチン、乳酸エチル、クエン酸トリエチルなどのエステル類；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脂肪酸エステル類；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、モノステアリ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；モノオレイン酸ポリエチレングリコール；モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリエチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコールなどのポリオキシエチレン脂肪酸エステル類；シュウ酸、フマル酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン

酸、セバシン酸、安息香酸、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；デカノール、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、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール、ベンジルアルコールなどの脂肪族または芳香族アルコール類もしくはそれらのエーテル類；炭素数3～8の多価アルコール類（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）；ポリオキシエチレン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ン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、ラウリン酸モノイソプロパノールアミドなどの脂肪酸アルカノールアミド類；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類；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、エステル類、炭素数10～22の脂肪族アルコール類、炭素数10～22の脂肪酸類、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸アルカノールアミド類が好ましい。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で使用することができる。

[0027] 吸収促進剤の含有量は、薬物含有層に対して0.1～30質量%が好ましく、0.1～25質量%がより好ましく、0.2～25質量%がさらに好ましい。

4. 粘着剤

薬物含有層は粘着剤を含有してもよい。薬物含有層に含有される粘着剤としては、アクリル系樹脂、ゴム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。

[0028] 粘着剤としては、アクリル系樹脂、ゴム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種を主成分として含有するものが好ましく、さらにアクリル系樹脂およびゴム系樹脂からなる群より選ばれる少なくとも1種を主成分として含有するものがより好ましい。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。

[0029] 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、DURO-TAK（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、DURO 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。

[0030] ゴム系樹脂としては、例えば、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（SIS）、スチレンーブタジエンスチレンブロック共重合体（SBS）、スチレンーブタジエンゴム（SBR）、スチレンイソプレングム、ポリイソブチレン（PIB）、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、イソプレングムなどが挙げられるが、好ましくはSISである。またQuintac（登録商標）シリーズ（Quintac 3570Cなど：日本ゼオン社製）、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）、JSR SIS/TRシリーズ（JSRライフサイエンス社製）などの市販のゴム系樹脂を使用してもよい。

[0031] 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。

[0032] 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、上述のアクリル系樹脂、ゴム系樹脂、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る。

[0033] 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、リオシグアット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、薬物含有層に対して通常10～98.9質量%、好ましくは15～98.8質量%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、10～98.8質量%がより好ましく、15～97.3質量%がさらに好ましい。粘着剤がアクリル系樹脂の場合は、粘着剤の含有量は、薬物含有層に対して15～98.9質量%が好ましく、18～98.8質量%がより好ましく、20～97.3質量%がさらに好ましい。粘着剤がシリコン系樹脂の場合は、薬物含有層に対して15～98.9質量%が好ましく、18～98.8質量%がより好ましく、20～97.3質量%がさらに好ましい。

5. 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。

[0034] 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、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0～40質量%が好ましく、0～30質量%がより好ましく、0～20質量%がさらに好ましい。粘着剤としてシリコン樹脂を用いる場合は、薬物含有層に対して0～30質量%が好ましく、0～20質量%がより好ましく、0～10質量%がさらに好ましい。

6. 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）、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、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。

[0035] 可塑剤の含有量は、リオシグアトの十分な透過性および経皮吸収型製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0～70質量%が好ましく、0～60質量%がより好ましく、0～40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0～50質量%が好ましく、0～40質量%がより好ましく、0～30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合計で0～40質量%が好ましく、0～30質量%がより好ましく、0～20質量%がさらに好ましい。

7. 無水ケイ酸

薬物含有層は、無水ケイ酸をさらに含有してもよい。無水ケイ酸としては、微粒子の表面を何も処理していないもの（親水性）、表面を親油化処理したものが挙げられる。無水ケイ酸の一次粒子径は、特に限定されないが、5～100nmのものが好ましく、7～50nmがより好ましい。無水ケイ酸の比表面積（BET法）は、特に限定されないが、20～400m²/gのものが好ましく、50～350m²/gのものがより好ましい。

- [0036] 無水ケイ酸の含有量は、リオシグアートの十分な透過性、経皮吸収型製剤としての十分な凝集力の維持や粘着力を考慮して、薬物含有層に対して0.1～10質量%が好ましく、0.2～8質量%がより好ましい。

8. 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。

- [0037] pH調節剤は、リオシグアートの溶解性、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、コハク酸、酢酸、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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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、ケッケツ、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。

[0041] 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。

[0042] 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、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。

[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などが挙げられる。

[0044] 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。

[0045] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層の面積は、リオシグアトの含有量および／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、2～140 cm²、好ましくは2～100 cm²、さらに好ましくは4～50 cm²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。

[0046] 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、リオシグアトの含有量および／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、20～300 μm、好ましくは30～200 μm、さらに好ましくは30 μm～150 μmの範囲である。

[0047] 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、リオシグアトおよびヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸を含有するものが挙げられる（前記[1]を参照）。

[0048] 薬物含有層に対し、リオシグアトの含有量が0.5～40質量%、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸の含有量が0.6～60質量%であることが好ましい。

[0049] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層のより好ましい様態として、リオシグアト、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸および粘着剤を含有することが好ましい。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が好ましい。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。

[0050] 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も好ましい。ゴム系樹脂としてはSISが特に好ましい。

[0051] 薬物含有層に対し、リオシグアトの含有量が0.5～40質量%、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸の含有量が0.6～50質量%、粘着剤

の含有量が10～98.9質量%であることが好ましい。

[0052] 本発明の経皮吸収型製剤における薬物含有層のさらに好ましい様態として、リオシグアト、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸、粘着剤および吸収促進剤を含有することが好ましい。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が好ましい。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。

[0053] 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も好ましい。ゴム系樹脂としてはSISが特に好ましい。

[0054] 吸収促進剤としては、炭素数10～22の脂肪族アルコール類、炭素数10～22の脂肪酸類、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸アルカノールアミド類、エステル類からなる群より選ばれる少なくとも1種が好ましい。

[0055] 薬物含有層に対し、リオシグアトの含有量が0.5～40質量%、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸の含有量が0.6～50質量%、粘着剤の含有量が10～98.8質量%、吸収促進剤の含有量が0.1～30質量%であることが好ましい。

<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が挙げられる。また、粘着層との良好な投錨性を得るため、支持体として、紙、織布、不織布、またはこれらとフィルムの積層体を用いることもできる。

＜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リオシグアト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。

＜経皮吸収型製剤の製造＞

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。リオシグアト、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸、ならびに必要に応じその他の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または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。

[0056] 具体的には、上記リオシグアト、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸、ならびに必要に応じその他の成分を、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。

[0057] 有機溶媒としては、酢酸エチル、ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、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。

[0058] 次に、この塗布液を剥離ライナー上に塗布または展延し、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により、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塗布または展延し、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塗布または展延し、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。塗布液の塗布または展延は、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1に示すが、これに限定されない。

[0059] また本発明の経皮吸収型製剤は、上記リオシグアト、ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる酸、ならびに必要なに応じその他の成分を、加熱溶融させ、この溶融物を剥離ライナー上に塗布または展延し、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塗布または展延し、薬物含有層を形成した後、剥離ライナーを貼り合わせるによって経皮吸収型製剤を製造してもよい。

<投与方法>

本発明の経皮吸収型製剤による対象疾患（例えば、CTEPHまたはPAH）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、リオシグアト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。

[0060] 本発明の経皮吸収型製剤によりリオシグアトを経皮投与する場合、対象疾患（例えば、CTEPHまたはPAH）の予防または治療に有効な血中濃度を達成するように、薬物含有層中のリオシグアトの含有量および／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等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。

[0061] 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。

[0062] 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、リオシグアト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。またリオシグアト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。リオシグアト以外の医薬成分としては、リオシグアト以外のCTEPH治療薬、PAH治療薬、抗血栓剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

実施例

[0063] 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。

(リオシグアト含有経皮吸収型製剤の製造)

実施例 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、Quintac 3570C(スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体、日本ゼオン社製)、パインクリスタルKE-311(超淡色ロジン誘導体、荒川化学工業社製)、ハイコールM-352(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(1)を得た。

[0064] 成分名	配合比率
Quintac 3570C(日本ゼオン社製)	34%
パインクリスタルKE-311(荒川化学工業社製)	34%
ハイコールM-352(カネダ社製)	17%

・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、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸(武蔵野化学研究所社製)、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。

[0065] 成分名	配合比率
------------	------

リオシグアト	5 %
乳酸（武蔵野化学研究所社製）	10 %
ゴム系樹脂組成物（１）	85 %

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-0010 BD：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）を貼り合わせ、経皮吸収型製剤を製造した。

実施例 2

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸（武蔵野化学研究所社製）、吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド（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。

[0066]	成分名	配合比率
	リオシグアト	5 %
	乳酸（武蔵野化学研究所社製）	10 %
	ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	5 %
	ゴム系樹脂組成物（１）	80 %

実施例 3～4

ヒドロシキ酸またはリン酸を表 1 に示す化合物に変更した対外は、実施例 2 と同様にして、実施例 3～4 の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例 5

・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、Quintac 3570C（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）、パインクリスタルKE-311（超淡色ロジン誘導体、荒川化学工業社製）をトルエンに溶解し、ゴム系樹脂組成物（２）を得た。

[0067]	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)	2 0 %
	パインクリスタルK E - 3 1 1 (荒川化学工業社製)	4 0 %

・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、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸（武蔵野化学研究所社製）、吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）およびオレイルアルコール（クロード社製）、無水ケイ酸としてA e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）、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1と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0068]	成分名	配合比率
	リオシグアト	1 0 %
	乳酸（武蔵野化学研究所社製）	1 2 . 5 %
	ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	5 %
	オレイルアルコール（クロード社製）	1 0 %
	A e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）	2 . 5 %
	ゴム系樹脂組成物（2）	6 0 %

実施例6～9

乳酸およびゴム系樹脂組成物の配合比率を表1に示す配合比率に変更した対外は、実施例5と同様にして、実施例6～9の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例10～23

吸収促進剤を表1、表2および表3に示す化合物に変更した以外は、実施例8と同様にして、実施例10～23の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例24

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸（武蔵野化学研究所社製）、吸収促進剤

としてラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）およびオレイルアルコール（クロード社製）、無水ケイ酸としてA e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）、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1と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0069]	成分名	配合比率
	リオシグアト	1 5 %
	乳酸（武蔵野化学研究所社製）	3 0 %
	ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	5 %
	オレイルアルコール（クロード社製）	1 0 %
	アエロジル2 0 0（日本アエロジル社製）	2 . 5 %
	ゴム系樹脂組成物（2）	3 7 . 5 %

実施例 2 5

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸（武蔵野化学研究所社製）、吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）およびオレイルアルコール（クロード社製）、無水ケイ酸としてA e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）、粘着剤として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、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1と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0070]	成分名	配合比率
	リオシグアト	1 0 %
	乳酸（武蔵野化学研究所社製）	2 0 %
	ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	5 %
	オレイルアルコール（クロード社製）	1 0 %
	A e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）	2 . 5 %
	D U R O T A K 8 7 - 4 0 9 8（ヘンケル社製）	5 2 . 5 %

実施例 2 6 ~ 2 8

ヒドロキシ酸を表3に示す化合物に変更した以外は、実施例25と同様にして、実施例26～28の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例29

塗布乾燥後の固形分が下記の配合比率となるように、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸（武蔵野化学研究所社製）、吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）およびオレイルアルコール（クロード社製）、無水ケイ酸としてAerosil 200（日本アエロジル社製）、粘着剤としてDURO TAK 87-4098（無官能アクリル系樹脂、ヘンケル社製）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1と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0071] 成分名	配合比率
リオシグアト	15%
乳酸（武蔵野化学研究所社製）	30%
ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	5%
オレイルアルコール（クロード社製）	10%
Aerosil 200（日本アエロジル社製）	2.5%
DURO TAK 87-4098（ヘンケル社製）	37.5%

実施例30

リオシグアト、乳酸および粘着剤の配合比率を表3に示す配合比率に変更した以外は、実施例29と同様にして、実施例30の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例31

実施例25において、オレイルアルコールをオレイン酸に代えた以外は、実施例25と同様にして、実施例31の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例32

実施例25において、DURO TAK 87-4098をDURO TAK 387-2516（ヒドロキシ基含有アクリル系樹脂、ヘンケル社製）に代えた以外は、実施例25と同様にして、実施例32の経皮吸収型製剤を製

造した。

実施例 3 3

実施例 3 2 において、オレイルアルコールをオレイン酸に代えた以外は、実施例 2 5 と同様にして、実施例 3 3 の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例 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、有効成分としてリオシグアト、ヒドロキシ酸として乳酸（武蔵野化学研究所社製）、吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）およびオレイルアルコール（クローダ社製）、無水ケイ酸として A e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）、粘着剤として D U R O T A K 3 8 7 - 2 2 8 7（ヒドロキシ基含有アクリル系樹脂、ヘンケル社製）を、適量のトルエン中で混合攪拌した後、さらに架橋剤としてポリイソシアネート（コロネート H L、東ソー社製）を適量の酢酸エチルで希釈してから加え、混合攪拌した後、塗布液を得た。

[0072]	成分名	配合比率
	リオシグアト	1 0 %
	乳酸（武蔵野化学研究所社製）	2 0 %
	ラウリン酸ジエタノールアミド（和光純薬社製）	5 %
	オレイルアルコール（クローダ社製）	1 0 %
	A e r o s i l 2 0 0（日本アエロジル社製）	2 . 5 %
	D U R O T A K 3 8 7 - 2 2 8 7（ヘンケル社製）	5 2 . 4 %
	コロネート H L（東ソー社製）	0 . 1 %

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、さらに、6 0 $^{\circ}$ C で 4 8 時間熱処理し、実施例 3 4 の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例 3 5

実施例 3 4 において、オレイルアルコールをオレイン酸に代えた以外は、実施例 3 4 と同様にして、実施例 3 5 の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例 3 6

実施例 3 1 において、オレイン酸、A e r o s i l 2 0 0 および粘着剤の配合比率を表 4 に示す配合比率に変更した以外は、実施例 3 1 と同様にして、実施例 3 6 の塗布液を得た。

[0073] 塗布液を剥離フィルム（75 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、溶媒留去後の塗布量が約 8 m g / c m ² になるように塗布し、乾燥させた後、支持体（P E T フィルム / P E T 不織布のラミネートフィルム、E H - 1 2 1 2 : 日本バイリーン社製）の不織布側と貼り合わせ、実施例 3 6 の経皮吸収型製剤を製造した。

実施例 3 7

実施例 3 6 において、乳酸およびオレイン酸の配合比率を表 4 に示す配合比率に変更した以外は、実施例 3 6 と同様にして、実施例 3 7 の経皮吸収型製剤を製造した。

比較例 1

実施例 1 において、ゴム系樹脂組成物（1）の配合比率を 8 5 % に代えて 9 5 % とし、乳酸を使用しなかった以外は、実施例 1 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

比較例 2 ~ 3

実施例 2 において、乳酸の代わりに表 4 に示す酸を使用した以外は、実施例 2 と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

[0074]

[表1]

成分名	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
原薬											
リオシグアト	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10
酸											
乳酸(武蔵野化学研究所社製)	10	10			12.5	15	17.5	20	30	20	20
クエン酸水和物(和光純薬社製)			10								
リン酸(東京化成工業社製)				10							
粘着剤											
ゴム系樹脂組成物(1)	85	80	80	80							
ゴム系樹脂組成物(2)					60	57.5	55	52.5	42.5	52.5	52.5
吸収促進剤		5	5	5	5	5	5	5	5		
オレイン酸ジエタノールアミド(和光純薬社製)										5	
ラウリン酸モノプロパノールアミド(和光純薬社製)											5
オレイルアルコール(Novol NF:クローダ社製)					10	10	10	10	10	10	10
無水ケイ酸											
Aerosil 200(日本アエロジル社製)					2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
累積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	2.2	24.0	14.7	16.5	20.6	35.3	81.2	156.7	156.4	108.8	68.0
皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	0.11	1.2	0.7	0.8	1.0	1.8	4.1	7.8	7.8	5.4	3.4

[0075]

[表2]

成分名	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22
原薬											
リオンダクト	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
酸											
乳酸(武蔵野化学研究所社製)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
粘着剤											
ゴム系樹脂組成物(2)	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5	52.5
吸収											
ラウリン酸ジエタールアミド	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
促進剤											
オレイルアルコール											
(Novagel NF: クローダ社製)											10
ラウリルアルコール	10										
(東京化成工業社製)											
ヘキシルデカノール		10									
(東京化成工業社製)											
イソステアリアルアルコール			10								
(高純アルコール工業社製)											
モノカプリル酸プロピレングリコール				10							
(Safesol-218: 日光ケミカルズ社製)											
モノラウリン酸プロピレングリコール					10						
(リケマールPL-100: 理研ビタミン社製)											
モノパルミチン酸プロピレングリコール						10					
(リケマール-PP-100: 理研ビタミン社製)											
モノオレイン酸プロピレングリコール							10				
(リケマール-PP-100V: 理研ビタミン社製)											
ジカプリル酸プロピレングリコール								10			
(Safesol-228: 日光ケミカルズ社製)											
ミリスチン酸イソプロピル									10		
(PP-EX: 日光ケミカルズ社製)											
アジピン酸ジイソプロピル										10	
(DID: 日光ケミカルズ社製)											
ラウロマクロゴール											
(BL-9EX: 日光ケミカルズ社製)											5
無水											
ケイ酸	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Aerosil 200											
(日本アエロジル社製)											
累積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	147.5	94.5	78.2	152.2	149.8	92.4	111.8	144.8	83.7	70.2	130.5
皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	7.4	4.7	3.9	7.6	7.5	4.6	5.6	7.2	4.2	3.5	6.5

[表3]

成分名	実施例23	実施例24	実施例25	実施例26	実施例27	実施例28	実施例29	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
原薬											
リオングアト	10	15	10	10	10	10	15	20	10	10	10
酸											
乳酸(武蔵野化学研究所社製)	20	30	20				30	40	20	20	20
グリコール酸(東京化成工業社製)				20							
サリチル酸(東京化成工業社製)					20						
マンデル酸(東京化成工業社製)						20					
粘着剤											
ゴム系樹脂組成物(2)	52.5	37.5									
DURO TAK 87-4098			52.5	52.5	52.5	52.5	37.5	22.5	52.5		
DURO TAK 387-2516										52.5	52.5
吸収促進剤											
ラウリン酸ジエタノールアミド(和光純薬社製)		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
オレイルアルコール(Novel NF:クローダ社製)	10	10	10	10	10	10	10	10		10	
ラウリン酸ソルビタン(SPAN20:クローダ社製)	5										
オレイン酸(東京化成工業社製)									10		10
無水ケイ酸											
Aerosil 200(日本アエロジル社製)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
累積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	99.5	247.1	174.6	162.2	170.5	103.0	250.0	383.4	187.6	149.7	155.5
皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.0	12.4	8.7	8.1	8.5	5.1	12.5	19.2	9.4	7.7	8.1

[0077]

[表4]

成分名	実施例34	実施例35	実施例36	実施例37	比較例1	比較例2	比較例3
原薬	10	10	10	10	5	5	5
酸	20	20	20	30			
粘着剤					95	80	80
ラウリン酸ジエタノールアミド			37.5	37.5			
(和光純薬社製)							
DURO TAK 87-4098	52.4	52.4					
DURO TAK 387-2287	5	5	5	5		5	5
オレイルアルコール	10						
(Novol NF:クローダ社製)							
オレイン酸(東京化成工業社製)		10	20	10		10	
酢酸(東京化成工業社製)							10
ポリソジアンレート	0.1	0.1					
(コロネートHL:東ソー社製)							
無水	2.5	2.5	7.5	7.5			
ケイ酸(日本アエロジル社製)							
累積透過量 24時間 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	224.2	113.5	376.1	275.7	透過せず	透過せず	透過せず
皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	11.5	5.6	17.9	13.9	-	-	-

[0078] 試験例1 インビトロ (in vitro) 皮膚透過性試験 (ヘアレスマウス)

7週齢の雄性Hos:HR-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、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TP-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、40%ポリエチレングリコール400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リオシグアト量を測定した。測定結果より試験開始後24時間でのリオシグアトの累積透過量を算出し、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1~表4に示す。

<HPLC測定条件>

装置:ACQUITY UPLC H-Classシステム(Waters社製)

カラム:ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm、2.1×50mm(Waters社製)

カラム温度:40℃

流速:0.5mL/min

検出波長:235nm

移動相:0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル混液

参考例1

実施例8において、リオシグアトを使用しなかった以外は、実施例8と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

参考例2

実施例36において、リオシグアトを使用しなかった以外は、実施36と同様にして経皮吸収型製剤を製造した。

試験例2 モルモット皮膚一次刺激性試験

6週齢のHartley雄性モルモットを用いた。投与前日にモルモットの左右側胴部を約3×7cmの大きさに刈毛・剃毛する。刈毛翌日、実施例8、実施例36、参考例1および参考例2の経皮吸収型製剤(15mmφ)を背部に貼付し、粘着剤付フォームパッドM(3Mヘルスケア社製)で固定

し、エチレンフィルムテープ（キープポアA、ニチバン社製）を胴体に巻いた後、シルキーテック（ALCARE、5号）で固定する。投与24時間後、各貼付剤を除去し、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4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。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、その平均値を経皮吸収型製剤のP. I. I. とした。

[0079] [表5]

観察項目およびその程度	評点
紅斑および痂皮形成	
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(かろうじて認識できる)	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

[0080] 結果を表6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。

[0081]

[表6]

	P. I. I. 値
実施例 8	0.40
実施例 36	0.53
参考例 1	0.30
参考例 2	0.60

[0082] 表 6 から明らかなように、実施例 8 および実施例 36 の経皮吸収型製剤の皮膚刺激性は軽度であった。

試験例 3 インビトロ (in vitro) 皮膚透過性試験 (ヒト皮膚)

ダーマトームにより、約 400 μm に処理したヒト皮膚 (コーカシアン、KAC 社より入手) の角層側に実施例 25 および実施例 30 で製造した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 TP-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、40% ポリエチレングリコール 400 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リオシグアト量を測定した。測定結果より試験開始後 24 時間でのリオシグアトの累積透過量を算出し、皮膚透過速度を算出した ($n=3$ の平均値)。得られた結果を図 2 に示す。

[0083] 図 2 から明らかなように、本発明の経皮吸収型製剤は、ヒト皮膚においても高い皮膚透過性を示した。

試験例 4 インビボ (in vivo) 皮膚透過性試験

7 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 36 で製造した経皮吸収型製剤 (10 cm^2) を背部に貼付し、メンバン (白十字社製)、Tagaderm Roll (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、24 時間後に製剤を除去した。貼付後、0.5、1、3、6、12、20 および 24 時間に、イソフルラ

ン吸入麻酔下で鎖骨下静脈より採血（約0.35 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機（4℃、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リオシグアトの血漿中濃度（ng/mL）を測定し、6検体の平均値を算出した。リオシグアトの定量はLC/MS法により行った。この結果を図3に示す。

<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 μm, 2.1 × 50 mm（Waters社製）

検出器：Xevo G2-S Q-ToF（Waters社製）

検出条件：Resolution・Positive, m/z=423.17

流速：約0.4 mL/min

移動相：0.1%ギ酸水溶液と0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液の混合液

図3から明らかなように、本発明の経皮吸収型製剤をラットに貼付した場合、リオシグア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。

産業上の利用可能性

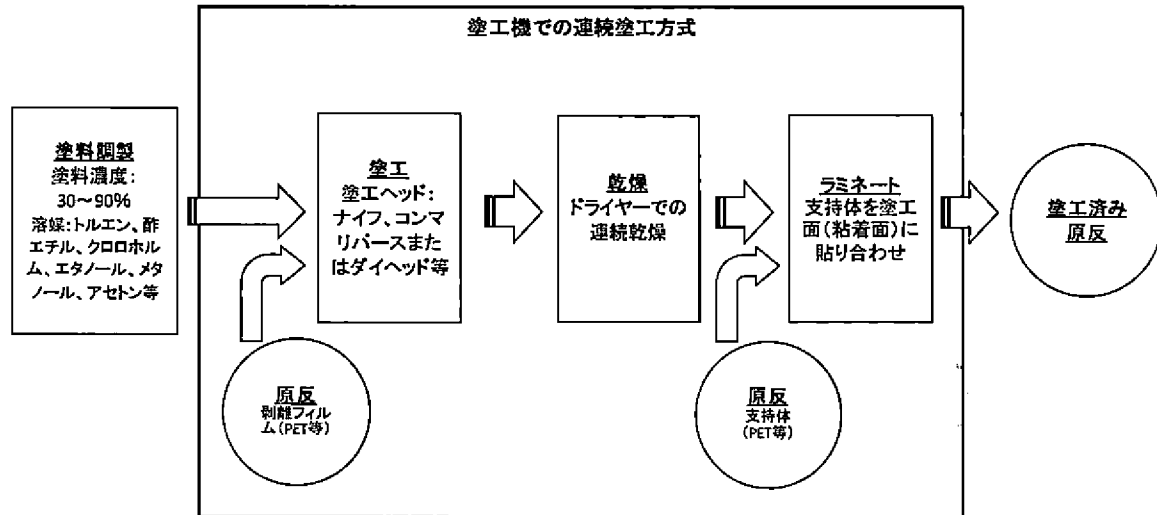
[0084] 本発明によれば、経口投与に伴って生じうる副作用を回避することが可能な、リオシグアトを含有する経皮吸収型製剤が提供される。本発明の経皮吸収型製剤は、アドヒアランスが高く、副作用の少ない慢性血栓閉塞性肺高血圧症および肺動脈性肺高血圧症の予防または治療に有効な新規投与手段を提供することが可能である。

請求の範囲

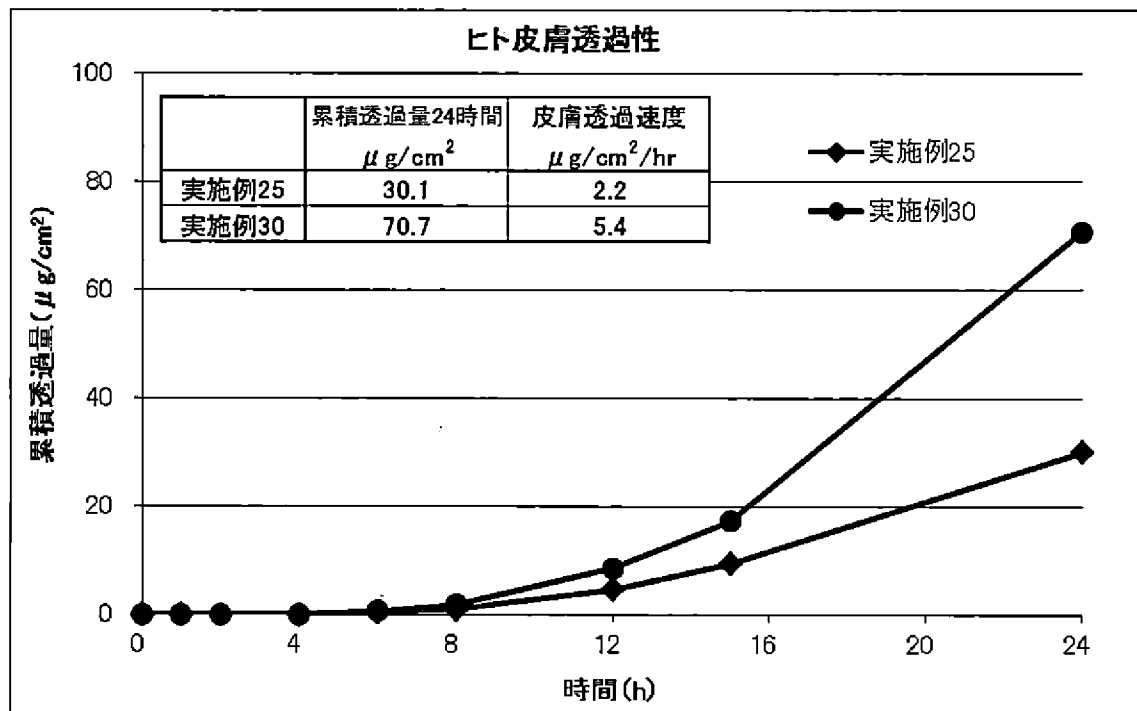
- [請求項1] 支持体と薬物含有層とを有する経皮吸収型製剤であって、該薬物含有層が、
- a) リオシグアト；および
 - b) ヒドロキシ酸またはリン酸から選ばれる少なくとも1種の酸；
- を含有する、経皮吸収型製剤。
- [請求項2] 薬物含有層に粘着剤を含有する、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項3] 前記粘着剤が、アクリル系樹脂またはゴム系樹脂の少なくとも1種を主成分として含有する、請求項2に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項4] 前記薬物含有層に、吸収促進剤を含有する、請求項1～3のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項5] 吸収促進剤が、炭素数10～22の脂肪族アルコール類、炭素数10～22の脂肪酸類、炭素数10～22のポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸アルカノールアミド類、エステル類から選ばれる少なくとも1種である、請求項4に記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項6] 前記薬物含有層に無水ケイ酸を含有する、請求項1～5のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。
- [請求項7] 剥離ライナーをさらに有し、支持体、薬物含有層、および剥離ライナーの順に積層されている、請求項1～6のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。

[図1]

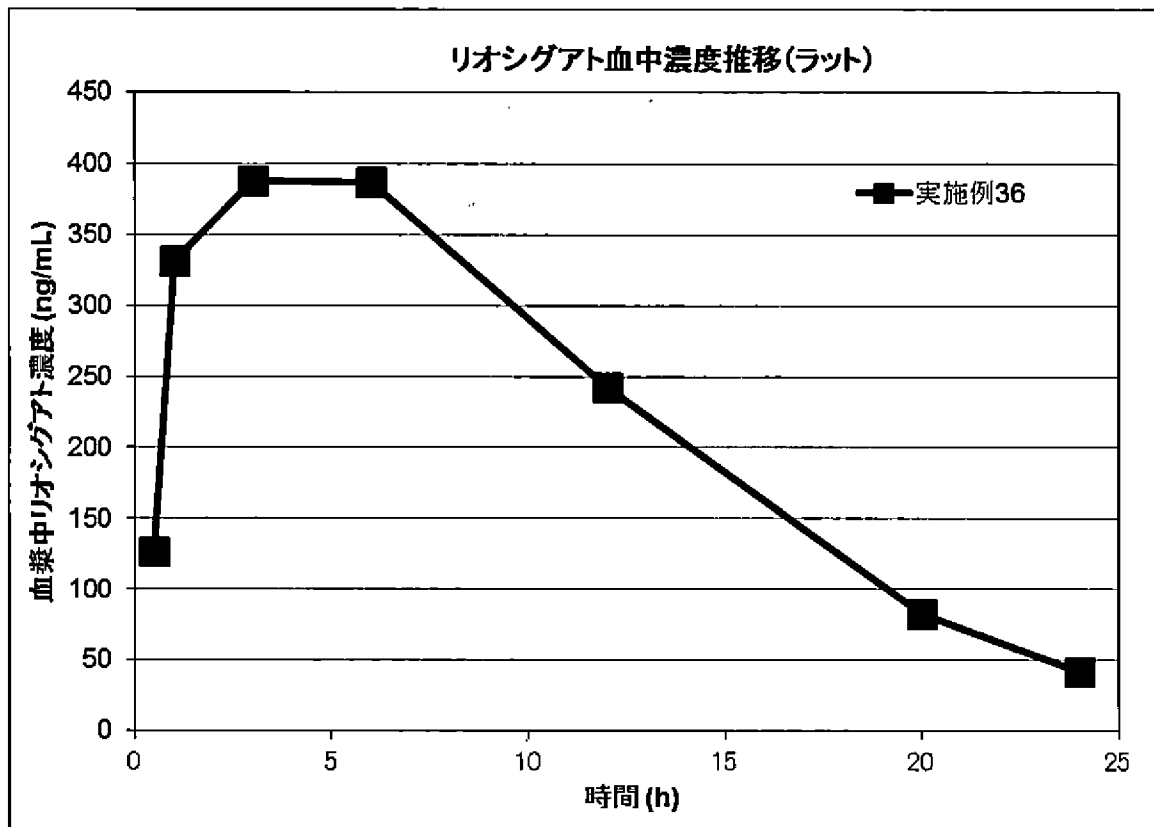
経皮吸収型製剤製造フロー例



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/078768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/506(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i,
 A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i,
 A61K47/16(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(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)

A61K31/506, A61K9/70, A61K47/04, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14,
 A61K47/16, A61K47/32, A61K47/34, A61P7/02, A61P9/02, A61P9/12

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),
 Cplus/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	BONDERMAN, Diana et al, Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study, Circulation, 2013, Vol.128, No.5, pp.502-511, ISSN 0009-7322, p.506, left column, Table 4	1-7
Y	Shin Iyakuhin no 'Shiyojo no Chui' no Kaisetsu, Bayer Yakuhin, Ltd., 2014.04, pages 1 to 25, [online][retrieval date 15 December 2016 (15.12.2016)] Internet<URL.:http://www.adempas.jp/static/pdf/doctor/careful.pdf> page 18	1-7

☒ 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 December 2016 (21.12.16)

Date of mailing of the international search report
 10 January 2017 (10.01.17)

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/JP2016/078768

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 2007-511605 A (3M Innovative Properties Co.), 10 May 2007 (10.05.2007), claim 12; paragraphs [0002], [0014], [0019]; example 7 & US 2007/0148218 A1 claim 12; paragraphs [0002], [0014], [0019]; example 7 & WO 2005/049090 A2 & EP 1684734 A2 & CA 2546200 A & AU 2004291043 A	1-7
Y	WO 2014/105480 A1 (TEIKOKU PHARMA USA, INC.), 03 July 2014 (03.07.2014), page 1, line 17 to page 2, line 12; tables 2 to 5 & JP 2016-504359 A & US 2014/0186421 A1 & EP 2938391 A1 & CN 104955516 A	1-7
Y	JP 9-110681 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 28 April 1997 (28.04.1997), paragraphs [0003], [0006], [0023], [0024]; tables 1 to 3; example 1; comparative examples 2, 3 (Family: none)	1-7
Y	JP 8-225448 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 03 September 1996 (03.09.1996), claim 2; table 2; example 9 (Family: none)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/078768

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P7/02(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P9/12(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. A61K31/506(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P9/12(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. A61K31/506, A61K9/70, A61K47/04, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/32, A61K47/34, A61P7/02, A61P9/02, A61P9/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 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	BONDERMAN, Diana et al, Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study, Circulation, 2013, Vol.128, No.5, pp.502-511, ISSN 0009-7322, p.506, left column, Table 4	1-7
Y	新医薬品の「使用上の注意」の解説, バイエル薬品株式会社, 2014.04, pp.1-25, [online][検索日 2016.12.15] インターネット <URL:http://www.adempas.jp/static/pdf/doctor/careful.pdf>	1-7

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 1 . 1 2 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 1 . 2 0 1 7

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 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4 C

8 4 1 5

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	p. 18,	
Y	JP 2007-511605 A (スリーエム イノベイティブ プロパティズ カ ンパニー) 2007.05.10, 請求項 1 2, [0 0 0 2], [0 0 1 4], [0 0 1 9], 実施例 7 & US 2007/0148218 A1, 請求項 1 2, [0 0 0 2], [0 0 1 4], [0 0 1 9], 実施例 7 & WO 2005/049090 A2 & EP 1684734 A2 & CA 2546200 A & AU 2004291043 A	1-7
Y	WO 2014/105480 A1 (TEIKOKU PHARMA USA, INC.) 2014.07.03, 第 1 頁第 1 7 行—第 2 頁第 1 2 行, Tab. 2 — 5 & JP 2016-504359 A & US 2014/0186421 A1 & EP 2938391 A1 & CN 104955516 A	1-7
Y	JP 9-110681 A (積水化学工業株式会社) 1997.04.28, [0 0 0 3], [0 0 0 6], [0 0 2 3], [0 0 2 4], 表 1 — 3, 実施例 1, 比較例 2, 3 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 8-225448 A (積水化学工業株式会社) 1996.09.03, 請求項 2, 表 2, 実施例 9 (ファミリーなし)	1-7