

(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
2009年10月22日(22.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/128273 A1

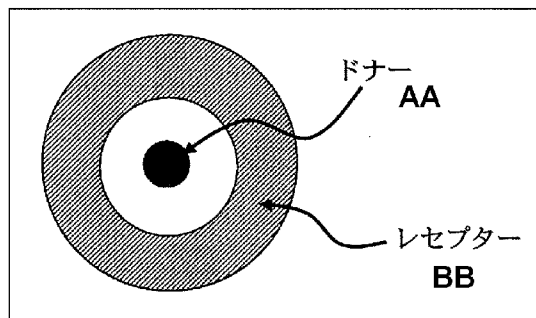
- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61N 1/30 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 15/14 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/001770
- (22) 国際出願日: 2009年4月17日(17.04.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-108754 2008年4月18日(18.04.2008) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社(KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP). 学校法人東京理科大学(TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE EDUCATIONAL FOUNDATION ADMINISTRATIVE ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂1-3 Tokyo (JP). 大鵬薬品工業株式会社(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 鈴木 健一(SUZUKI, Kenichi) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP). 金箱 眞(KANEBAKO, Makoto) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP). 稲木 敏男(INAGI, Toshio) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,

[続葉有]

(54) Title: IONTOPHORESIS PREPARATION FOR TREATING BREAST CANCER AND/OR MASTITIS

(54) 発明の名称: 乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤

[図3]



AA - DONOR
BB - RECEPTOR

(57) Abstract: Provided is a method for potentiating the therapeutic effect of an iontophoresis preparation for treating breast cancer or mastitis. An iontophoresis preparation for treating breast cancer and/or mastitis which comprises a non-steroidal antiphlogistic agent and/or an anticancer agent as the active ingredient(s), characterized in that the iontophoresis preparation for treating breast cancer and/or mastitis is administered by a process which comprises topically administering an electrolyte from a nipple into a mammary gland, then applying a donor to the nipple and topically administering the active ingredient(s) from the nipple into the mammary gland by turning on electricity.

(57) 要約: 前記乳癌又は乳腺炎治療用のイオントフォレシス製剤の治療効果をさらに増大させる手段を提供する。非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分とする乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤であって、乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与することを特徴とする乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤。



WO 2009/128273 A1



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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤

技術分野

[0001] 本発明は、乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤及び乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス治療法に関する。

背景技術

[0002] 乳癌とは乳腺組織に発生する癌で、腺房から発生する小葉癌と乳管から発生する乳管癌に区分される。また、癌が小葉や乳管内に限られていて、周囲に広がっていない状態を非浸潤癌と呼び、乳管の中で増えた癌細胞が基底膜を破壊して周囲の組織に転移していく状態を浸潤癌と呼ぶ。乳癌の治療法としては、手術なしに又は手術により患部を切除後、抗癌剤を点滴投与する補助化学療法が一般的である。しかし、多くの抗癌剤には、点滴投与した場合、吐き気、食欲低下及び脱毛等の副作用が起こるという問題がある。

[0003] また、乳腺炎はうっ滞性乳腺炎と急性化膿性乳腺炎に区分される。うっ滞性乳腺炎は、乳管内に乳汁がうっ滞した状態で、産褥直後に発症する。一方急性化膿性乳腺炎は、ブドウ球菌、大腸菌、レンサ球菌等の細菌感染により発症する。このうち、急性化膿性乳腺炎に関しては、消炎鎮痛剤を用いた治療が行われている。

しかしながら、乳癌や乳腺炎は乳房内で発現又は発症するため、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を局所的に投与できないという問題があった。

[0004] そこで本発明者らは、経皮吸収促進手段として知られているイオントフォレシスに着目して検討し、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を含有するイオントフォレシス製剤のドナーを、乳頭部に貼付して通電させれば、これらの有効成分の乳腺内への移行率が、乳房部等の通常の皮膚に貼付して通電した場合に比べて飛躍的に向上し、乳癌及び／又は乳腺炎の局所投与

による治療手段として有用であることを見出し、先に特許出願した（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第4000185号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：薬剤学 Vol 57, April 1997 Supplement, p206-207

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、前記乳癌又は乳腺炎治療用のイオントフォレシス製剤の治療効果をさらに増大させる手段を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、前記イオントフォレシス製剤を用いて乳頭部から乳腺内への有効成分の移行率を高めるべく種々検討したところ、まず電解質を乳頭部から乳腺内へ局所投与し、次いで有効成分を乳頭部から通電により乳腺内へ局所投与することにより、直接有効成分を乳頭部から通電により乳腺内へ局所投与する場合に比べて有効成分の乳腺内への移行率が顕著に増大し、かつその速度も増強されることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分とする乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤であって、乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与することを特徴とする乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤を提供するものである。

[0010] また、本発明は、乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ有効成分である非ステロ

イド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を局所投与するための乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤の製造における、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤と電解質の組み合わせの使用を提供するものである。

[0011] さらに本発明は、乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分として含有するドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与することを特徴とする乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス治療法を提供するものである。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、直接通電により乳腺内に移行させる場合に比べて、さらに多量にかつ速やかに有効成分である非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を乳腺内に特異的に吸収させることができるので、従来よりも少ない用量で乳癌及び／又は乳腺炎治療が可能となり、副作用が軽減できる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤の断面概略説明図を示す。

[図2]本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤のドナー及びレセプターの形状の一例を示す。

[図3]本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤のドナー及びレセプターの形状の一例を示す。

符号の説明

[0014] 1 : 支持体
2 : 電極
3 : パッド
4 : ライナー

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス治療法は、まず乳頭

部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いでドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ有効成分を局所投与するものである。ここで、有効成分を乳頭部から通電により投与する前に、電解質を乳頭部から乳腺内へ局所投与すること（以下、プレトリートメントと称する）により、有効成分の乳頭部から乳腺内への移行率及び移行速度が顕著に増強することは全く予想外であった。すなわち、通常の皮膚において、有効成分を通電により投与する前に、生理食塩水を通電により投与しておく、有効成分の膜透過が促進されることは知られているが、その膜透過率は非通電の場合に比べて低いことが知られている（非特許文献1）。これに対し、本発明によれば、プレトリートメントした後に、有効成分を乳頭部から通電により投与すると、その有効成分移行率は、非通電の場合に比べて格段に向上する。

[0016] 本発明において有効成分投与に先立って、乳頭部から乳腺内に局所投与される電解質としては、陽イオンでも陰イオンでもよい。陽イオンとしては、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、両性イオン等が挙げられ、このうち、アルカリ金属イオンがより好ましく、Naイオン又はLiイオンが特に好ましい。陰イオンとしては、炭酸イオン、リン酸イオン、ハロゲンイオン、両性イオン等が挙げられ、このうちハロゲンイオンがより好ましく、Clイオン、Brイオン、Iイオンが特に好ましい。これらの電解質のうちアルカリ金属ハロゲン化物又はアルカリ土類金属ハロゲン化物、例えばNaCl、LiCl、KCl、NaBr、LiBr、KBr、CaCl₂、CaBr₂等の水溶液が、陽イオンとしても陰イオンとしても作用するので特に好ましい。

[0017] 本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療薬の有効成分である非ステロイド系消炎鎮痛剤としては、インドメタシン、アセメタシン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、アンフェナクナトリウム、イブプロフェン、スリンダック、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、イブフェナク、フェンブフェン、アルクロフェナク、フェニルブタゾン、メフェナム酸、ベンザダック、

ピロキシカム、フルルビプロフェン、ペンタゾシン、塩酸ブプレノフィン、酒石酸ブトルファノール、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブNa、エトドラク、NS-398、メロキシカム等が挙げられる。このうち、インドメタシン、セレコキシブが乳頭部から乳腺内への吸収効率の点で好ましく、特にインドメタシンが好ましい。

[0018] 抗癌剤としては、イホスファミド、シクロフォスファミド等のアルキル化剤；カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン等の白金化合物；塩酸イリノテカン、エトポシド、ドセキタクセル水和物、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、パクリタキセル、酒石酸ビノレルビン等の植物性抗癌剤；クエン酸タモキシフェン、塩酸ファドロゾール水和物、フルタミド、酢酸メドロキシプロゲステロン、リン酸ミプロキシフェン等のホルモン類；塩酸ドキシソルビシン、塩酸イダルビシン、ジノスタチンステマラマー、塩酸ダウノルビシン、塩酸プレオマイシン、塩酸エピルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸ピラルビシン、マイトマイシンC等の抗腫瘍性抗生物質；カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、メトトレキサート、メルカプトプリン、塩酸ゲムシタビン、フルオロウラシル、カペシタピン等の代謝拮抗剤；ラクトン型シクロヘプタペプチド構造の直鎖状サーファクチン、トラスツズマム等のモノクローナル抗体等が挙げられる。このうち、シクロフォスファミド等のアルキル化剤、フルオロウラシル等の代謝拮抗剤、クエン酸タモキシフェン、リン酸ミプロキシフェン等のホルモン類（抗エストロゲン剤）が、乳頭部から乳腺内への吸収効率の点で好ましく、特にシクロフォスファミド、フルオロウラシル（特に5-フルオロウラシル）、リン酸ミプロキシフェンが好ましい。

[0019] イオントフォレシス製剤は、通常ドナーとレセプターとから構成されるが、本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤としては、少なくともドナーが乳頭部に貼付されるものである。イオントフォレシス製剤は一般的に、電源、アノード（電極、パッド）及びカソード（電極、パッ

ド) から構成される。電極形状としては、アノードとカソードが対型構造をなすもの、アノード又はカソードが内側で、カソード又はアノードが外側の囲繞型構造をなすものが挙げられる (Biological Pharmaceutical Bulletin, 26 (4), 518-522, 2003)。ここで、陰イオン性薬物はカソード、陽イオン性薬物はアノードがドナーとして用いられ、非イオン性薬物は電気浸透の原理を利用して、アノードがドナーとして用いられる (Biological Pharmaceutical Bulletin, 24, 278-283, 2001; Biological Pharmaceutical Bulletin, 24, 671-677, 2001; Pharmaceutical Research, 18, 1701-1708, 2001)。

[0020] まずドナーについて説明する。ドナーは、基本的に図1のように、支持体1、電極2、パッド3及びライナー4で構成される。支持体としては、コットン、ポリエステル、レーヨン、ナイロン、ポリオレフィン、ポリエチレン、ビニロン、アセテート、ポリプロピレン、ポリウレタン、シリコンゴム等が挙げられる。電極としては、炭素、アルミニウム（酸化アルミニウムを含む）、ステンレス、金、銀、銅、塩化銀、白金、白金黒等が挙げられる。パッドには、電解質のみを含有、有効成分のみを含有、又は有効成分と電解質の両方を含有する形態が挙げられる。また、電解質及び／又は有効成分を液状又はゲル状の形態にしておき、治療する直前にパッド又は電極に塗布することにより含有させてもよい。

[0021] 本発明においては、電解質をまず乳頭部から乳腺内に局所投与（プレトリートメント）し、次いで有効成分を通電により乳頭部から乳腺内に投与する。当該電解質の局所投与手段としては、乳管から直接に電解質含有液を注入する手段、乳頭部に電解質含有ドナーを貼付し通電により乳頭部から乳腺内へ電解質を移行させる手段、及びこれらを組み合わせた手段のいずれでもよい。

[0022] 乳管から直接に電解質含有液を注入する手段としては、針先の直径が40

0～800 μ mのマイクロシリンジ等を用いて乳管から電解質含有液を直接注入する方法が挙げられる。電解質含有液中の電解質の濃度は、有効成分の移行率向上効果及び安全性の観点から、0.01～10質量%、特に0.1～1.0質量%が好ましく、溶媒としては水、含水エタノール、含水イソプロパノールなどが好ましく、電解質含有液の投与量は0.1～10.0mL、特に0.5～5.0mLが好ましい。

ここで、人において乳管は乳頭部中に約15～20本程度存在しており、上記電解質含有液の注入にあたっては、患者や疾患の程度によって、その中の1箇所から注入、あるいは複数の乳管から数回に分けて注入する場合がある。また、注入前に直径0.25～0.35mmの先端を丸めたステンレス製ワイヤーを乳管中に挿入して乳管口を広げる処理等を行なうことにより、乳管を損傷することなく電解質含有液を注入することが出来る。

[0023] 乳頭部に電解質含有ドナーを貼付し通電により乳頭部から乳腺内へ電解質を移行させる手段としては、一つのパッド内に電解質と有効成分とを含有する層を設ける手段と、電解質含有層と有効成分含有層とを別個のパッドとして形成する手段とがある。

前者の場合には、最初から電解質と有効成分がパッド内に含有している形態と、最初は電解質のみを含有し、電解質を通電後に有効成分をパッド内に含有、または表面に塗布して用いる形態がある。また、電解質及び／又は有効成分をパッド内または表面ではなく、乳頭部に直接塗布して通電する場合も本発明の形態に含まれる。

最初から電解質と有効成分がパッド内に含有している場合、有効成分が陽イオン性物質のときには電解質として陰イオンが採用され、有効成分が陰イオン性物質のときには電解質として陽イオンが採用される。この場合には、ドナー側をカソード、レセプター側をアノードとして通電すれば、まず陽イオンが乳頭部から乳腺内に移行し、次いでドナー側をアノード、レセプター側をカソードとして通電すれば陰イオンが乳頭部から乳腺内に移行するので、最初に電解質を乳腺内に移行させ、次いで有効成分を乳腺内に移行させる

ことができる。

[0024] 一方、電解質含有層と有効成分含有層とを別個のパッドとして形成する場合には、まず電解質含有パッドを乳頭部に貼付して通電し、次いで有効成分含有パッドを乳頭部に貼付して通電するのが好ましい。

[0025] また、有効成分を含有するパッドは、有効成分、溶媒、粘着性基剤及びさらに必要によっては電解質を含有する。さらに、ライナーとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン等のプラスチック系のライナー、セルロース系のライナー及びシリコン系剥離剤を表面にコーティングした上記ライナー、紙シート等が挙げられる。

[0026] 本発明においてパッドを構成する溶媒としては、水；エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール、2-エチル-1，3-ヘキサジオール、ポリプロピレングリコール2000、ポリプロピレングリコール、（濃）グリセリン、バチルアルコール、ペンタエリトリール、D-ソルビトール液等の多価アルコール；エタノール、イソプロピルアルコール、ベンジルアルコール、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール等のアルコール；アジピン酸ジイソプロピル、トリアセチン、セバシン酸ジイソプロピル、トリイソオクタン酸、炭素数が6-12の中鎖脂肪酸トリグリセリド等のエステル類；クロタミトン等のケトン類等が挙げられ、これらは1種又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0027] 本発明においてパッドを構成する粘着性基剤としては、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、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸共重合体等の水溶性粘着性基剤、エステルガム、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、ポリブテン、ロジン等の疎水性粘着性基剤が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせる用いる

ことができる。

[0028] さらに、パッド中には、基剤、粘稠剤、保存剤、pH調整剤、油成分、芳香剤、安定化剤、界面活性剤、硬化剤及び吸収促進剤を添加することも可能である。

[0029] 基剤としては、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カラギーナン、カルメロースナトリウム、カンテン、キサンタンガム、ゼラチン、カオリン、ベントナイト、モンモリナイト、酸化亜鉛、酸化チタン、無水ケイ酸、D-ソルビトール、タルク、テルペン樹脂、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

[0030] 粘稠剤としては、カルボキシビニルポリマー、尿素、ポリビニルアルコール、メタリン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0031] 保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、フェノール、クレゾール等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性物質、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石鹼、安息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酸、サリチル酸等の酸性物質が挙げられる。

[0032] pH調整剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、塩酸、グリシン、コハク酸、酢酸、ジイソプロパノールアミン、酒石酸、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、乳酸、ホウ酸、リンゴ酸、燐酸、ホウ砂等が挙げられる。

[0033] 油成分としては、オリーブ油、ツバキ油、ヒマシ油、サフラワー油、ヒマワリ油、サザンカ油、大豆油、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、パーム油、チョウジ油等が挙げられる。

芳香剤としては、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、ハッカ油等が挙げられる。

[0034] 安定化剤としては、ビタミンE、ブチルヒドロキシアニソール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、レシチン、EDTA等の相乗化剤等が挙げられる。

[0035] 界面活性剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウ

ム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

[0036] 硬化剤としては、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロサルタイト、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等が挙げられる。

[0037] 吸収促進剤としては、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、カルボン酸等の水溶性高分子化合物、サリチル酸及びその誘導体等の芳香族カルボン酸化合物、カプリン酸、オレイン酸等の脂肪族カルボン酸化合物、レーメントール等のテルペン類、イソプロピルミリステート、ジエチルセバケート等のエステル類、胆汁酸塩、水素添加ラノリン、エイゾン等が挙げられる。

[0038] パッド中の有効成分の含有量は、0.001～20質量%、さらに0.01～10質量%であるのが、有効成分の乳頭部から乳腺内への移行性の点から好ましい。

[0039] パッド中の電解質濃度は、有効成分の移行性向上効果及び安全性の点から0.01～10.0質量%が好ましく、さらに0.05～5.0質量%が好ましく、特に0.1～1.0質量%が好ましい。

[0040] さらに本発明においては、電解質及び／又は有効成分を液状又はゲル状の形態にしておき、乳頭部に貼付する直前にパッド又は電極に塗布して使用することもできる。この場合、電解質及び／又は有効成分を含有する液又はゲルは、パッド中に配合される成分を適宜用いることにより各々調製することが出来る。

[0041] また、本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤のレセプターも、基本的に図1のように、支持体1、電極2、パッド3及びライ

ナー４で構成される。支持体、電極及びライナーはドナーと同様なものを用い、パッド中には有効成分は含まれず、電解質が含有される。

[0042] さらに、WO 98/35722のように、電源、ドナー及びレセプターが一体化した囲繞構造をなすものでもよいし、電源、ドナー及びレセプターが別に対型構造となった形態でもよい。

[0043] 本発明においては、ドナーを乳頭部に貼付し、レセプターを乳房部に設けるのが、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を乳頭部から乳腺内に選択的かつ効率良く移行させる点で好ましい。この場合、ドナーは乳頭部全体を覆う大きさのドナーであるのが好ましい。一方、レセプターは、少なくとも乳房の患部を覆う大きさのレセプターであるのが好ましい。またドナーの形状は限定されないが、乳頭部を覆う点から円形又は楕円形が好ましく、レセプターは少なくとも乳房の患部を覆う点から、円形、楕円形、円盤状又は楕円盤状が好ましい（図２及び図３）。特に好ましいレセプターは、乳頭部を除く乳房全体を覆う形態、例えば円盤状又は楕円盤状（図３）である。

[0044] 本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォoresis製剤の一形態は、ドナーとして電極と有効成分及び電解質とを含むパッドを有し、レセプターとして電極及び電解質含有パッドを有するものである。この形態において、有効成分がインドメタシンのような陰イオン性薬物の場合、電解質としてNaイオンのような陽イオンを配合する。ドナーを乳頭部にレセプターを乳房部にそれぞれ貼付した後、ドナーをアノードとしレセプターをカソードとして通電することにより、ドナー（アノード）からレセプター（カソード）への電子の流れが発生し、この流れによりドナー中の陽イオンが乳腺内へ移行する。次いで、ドナーをカソードとしレセプターをアノードとして通電すれば、有効成分であるインドメタシンのような陰イオン性薬物が、ドナー（カソード）からレセプター（アノード）への陽イオンの移行に伴う水の流れによりドナー中の陰イオン性薬物（インドメタシン）は乳腺内へ吸収される。有効成分が、陽イオン性薬物の場合及び非イオン性薬物の場合は、この逆にすればよい。

[0045] また本発明のイオントフォレシス製剤の他の形態は、ドナーとして電極と電解質を含有するパッドと、電極と有効成分を含有するパッドを有し、さらにレセプターとして電極及び電解質含有パッドを有するものである。この形態においては、まず、電解質を含有するパッドを有するドナーを乳頭部に、レセプターを乳房部にそれぞれ貼付した後通電し、次いで乳頭部のパッドを有効成分を含有するパッドに貼りかえ、再度通電すればよい。

[0046] さらに本発明のイオントフォレシス製剤の他の形態は、ドナーとして電極と有効成分を含有するパッドを有し、レセプターとして電極を含有するパッドを有し、電解質含有液を別途準備するものである。この形態においては、まず電解質含有液を乳管から直接注入し、次いでドナーを乳頭部に、レセプターを乳房部にそれぞれ貼付した後通電すればよい。

実施例

[0047] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

[0048] 乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内の非ステロイド系消炎鎮痛剤又は抗癌剤を局所投与すれば、乳腺内への該有効成分の移行量が顕著に増大することは、特許第4000185号に記載されているので、ここでは電解質を通電により乳頭部から乳腺内に局所投与（プレトリートメント）した後、陽イオン性薬物のモデル物質である陽イオン性色素を用いて同様の手段で局所投与した場合の、有効成分の移行性について検討した。

[0049] 実施例 1

塩化リチウム水溶液をプレトリートメントした後、陽イオン性色素であるトルイジンブルー溶液を用い、イオントフォレシスによるビーグル犬を介した通電吸収実験（*in vivo*）を行った。

[0050] 具体的にはビーグル犬（経産犬、3才）の腹部を脱毛処理した後、乳頭部に直径1 cm、乳頭の周辺部にドーナツ型（内径2 cm、外径5 cm）に不織布を配置し、同サイズのアルミニウム箔電極を積層し、それぞれドナー及びレセプターとした。プレトリートメント処理では、ドナー溶液は154 m

M塩化リチウム（和光純薬株式会社製、ロット番号PKH3733）水溶液を200 μ L使用し、不織布に染み込ませた。レセプター溶液は、生理食塩水（大塚製薬株式会社製、ロット番号7D88）を2mL用いた。定電流発生装置（ADVANTEST社製、R6144）を使用し、0.1mA定電流下にて5分間の通電（ドナー：＋極）によりプレトリートメントを実施した。その後、ドナーに用いた不織布を除去し、新たに配置した不織布に0.5%トルイジンブルーO（Chroma社製、ロット番号281719）を含む生理食塩水溶液を200 μ L使用し、不織布に染み込ませ、同様に0.1mA定電流下にて120分間（ドナー：＋極）通電した。放血により致死後、乳頭部皮膚を採取し、ホルマリン固定後、切り出し、包埋及び薄切工程を経て標本を得た。標本はデジタルマイクロスコープ（KEYENCE社製、VHX-600）を使用し、画像解析により色素の到達深度を評価した。

[0051] 実施例 2

実施例 1 の 154 mM 塩化リチウム（和光純薬株式会社製、ロット番号PKH3733）を生理食塩水（大塚製薬株式会社製、ロット番号7D88）に変えたほかは実施例 1 と同様にして評価した。

[0052] 実施例 3（一体型プレトリートメント）

陽イオン性色素であるトルイジンブルーを配合した塩化ナトリウム水溶液を用いて同ードナー溶液中で電流方向のスイッチングを行いプレトリートメントした後、イオントフォレシスによるビーグル犬を介した通電吸収実験（*in vivo*）を行った。

ビーグル犬（経産犬、3才）の腹部を脱毛処理した後、乳頭部に直径1 cm、乳頭の周辺部にドーナツ型（内径2 cm、外径5 cm）に不織布を配置し、同サイズのアルミニウム箔電極を積層し、それぞれドナー及びレセプターとした。ドナー溶液は0.5%トルイジンブルーO（Chroma社製、ロット番号281719）を含む生理食塩水溶液を200 μ Lを使用し、不織布に染み込ませた。レセプター溶液は、生理食塩水（大塚製薬株式会社製、ロット番号7D88）を2mL用いた。定電流発生装置（ADVANTE

S T社製、R 6 1 4 4) を使用し、0. 1 m A 定電流下にて5分間の通電 (ドナー : 一極) によりプレトリートメントを実施した。その後、ドナー不織布を貼り替えることなく通電方向のスイッチングを行い、同様に0. 1 m A 定電流下にて1 2 0 分間通電 (ドナー : + 極) した。放血により致死後、乳頭部皮膚を採取し、ホルマリン固定後、切り出し、包埋及び薄切工程を経て標本を得た。標本はデジタルマイクロスコープ (K E Y E N C E 社製、V H X - 6 0 0) を使用し、画像解析により色素の到達深度を評価した。

[0053] 比較例 1 (プレトリートメント及びイオントフォレシスなし)

電解質水溶液をプレトリートメントすることなく、陽イオン性色素であるトルイジンブルー溶液を用い、イオントフォレシスを行わずにビーグル犬を介した通電吸収実験 (i n v i v o) を行った。

ビーグル犬 (経産犬、3才) の腹部を脱毛処理した後、乳頭部に直径 1 c m、乳頭の周辺部にドーナツ型 (内径 2 c m、外径 5 c m) に不織布を配置し、同サイズのアルミニウム箔電極を積層し、それぞれドナー及びレセプターとした。不織布に0. 5 %トルイジンブルーO (C h r o m a 社製、ロット番号 2 8 1 7 1 9) を含む生理食塩水溶液を 2 0 0 μ L 使用し、不織布に染み込ませ、通電なしに1 2 0 分間貼付した。放血により致死後、乳頭部皮膚を採取し、ホルマリン固定後、切り出し、包埋及び薄切工程を経て標本を得た。標本はデジタルマイクロスコープ (K E Y E N C E 社製、V H X - 6 0 0) を使用し、画像解析により色素の到達深度を評価した。

[0054] 比較例 2 (プレトリートメント処理なし)

電解質水溶液をプレトリートメントすることなく、陽イオン性色素であるトルイジンブルー溶液を用い、イオントフォレシスによるビーグル犬を介した通電吸収実験 (i n v i v o) を行った。

1 2 0 分間貼付する際に0. 1 m A 定電流下にて通電 (ドナー : + 極) したほかは比較例 1 と同様にして評価した。

[0055] 比較例 3 (イオントフォレシスなし)

実施例 2 と同様にしてプレトリートメント処理を行った後、比較例 1 と同

様にして 1 2 0 分間貼付して評価した。

[0056] 実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 ～ 3 の結果を表 1 に示す。

[0057]

[表1]

プレート トリート メント※	貼り替え	通電実験	プレートトリートメントイオン	到達深度(mm)	対コント ロール比	実施例及び比較例
無	有	無 (Passive)		0.43	0.78	比較例 1
	有	有		0.55	as 1	比較例 2
有	有	無 (Passive)	Na	0.44	0.80	比較例 3
	有	有	Na	1.06	1.93	実施例 2
	有		Li	1.44	2.62	実施例 1
	無		Cl	0.84	1.53	実施例 3

※時間；5分間－通電量；0.1mA

[0058] 表1の結果より、通電により乳頭部から電解質を乳腺内へ局所投与した（プレトリートメント）後に、有効成分を同様にして乳頭部から乳腺内に局所投与すれば、プレトリートメントしない場合に比べて有効成分が乳腺内の深部へ速やかに、かつ顕著に到達することが判明した。

[0059] 実施例4

ビーグル犬（経産犬、6才）の乳頭部及び乳房部を脱毛処理した後、先端を丸めたステンレス製ワイヤー（夏目製作所製；0.25～0.35mm）を乳管中に挿入し、乳管を開口させ、ステンレスワイヤーの直径を徐々に大きくして乳管口を広げる操作を行った。この導管処理を1乳頭部位につき4箇所実施した。

導管処理を実施した後、処理した乳管にハミルトンシリンジ（200 μ L）にて、導管処理した全ての乳管に生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム水溶液）を注入し（プレトリートメント）、マッサージにより乳管中の液分を押し出し、乳管洗浄処理を行った。その後、陽イオン性色素であるトルイジンブルー溶液を用い、通電吸収実験（*in vivo*）を行った。実験は、直径1cm、乳頭の周辺部にドーナツ型（内径2cm、外径5cm）に不織布を配置し、同サイズのアルミニウム箔電極を積層し、それぞれドナー及びレセプターとした。不織布に0.5%トルイジンブルーO（Chroma社製、ロット番号281719）を含む生理食塩水溶液を200 μ L使用し、不織布に染み込ませ、0.1mA定電流下にて120分間通電（ドナー：＋極）した。また、通電中に抵抗値を測定するために、電圧記録計（HIOKI社製、メモリーハイコーダ8807）を用いて、電圧を測定した。放血死させた後、乳頭部皮膚を採取し、ホルマリン固定後、切り出し、包埋及び薄切工程を経て標本を得た。標本はデジタルマイクロスコープ（KEYENCE社製、VHX-600）を使用し、画像解析により色素の到達深度を評価した。

[0060] 比較例4

実施例4と同様の導管処理をした乳頭部に、搾乳器の吸引カップをかぶせ

、10～15秒間吸引処理を行った。吸引処理後、実施例4と同様に陽イオン性色素であるトルイジンブルー溶液を用いて通電実験を行い、色素の到達深度と抵抗値を評価した。

[0061] 比較例5

プレトリートメントを行わずに、実施例4と同様に導管処理を実施した乳頭部に、陽イオン性色素であるトルイジンブルー溶液を用いて通電実験を行い、色素の到達深度と抵抗値を評価した。

実施例4及び比較例4、5の結果を表2に示す。

[表2]

実施例及び比較例	抵抗値 (k Ω)	到達深度 (mm)	対コントロール比
比較例5	84	3.52	as 1
実施例4	24	7.96	2.26
比較例4	4	0.91	0.26

[0062] 表2の結果より、プレトリートメントを行なうことで色素の到達深度も増加した（実施例4）。これに対して単純な吸引処理の場合は、抵抗値は著しく低下しているにもかかわらず、色素到達深度は逆に減少した（比較例4）。

以上より、乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する（プレトリートメント）手段は、乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス治療法に有効であることが判明した。

請求の範囲

- [請求項1] 非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分とする乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤であって、乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与することを特徴とする乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤。
- [請求項2] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する手段が、乳頭部に電解質含有ドナーを貼付し通電により乳頭部から乳腺内へ電解質を移行させる手段である請求項1記載の製剤。
- [請求項3] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する手段が、乳管から直接に電解質含有液を注入する手段である請求項1記載の製剤。
- [請求項4] 電解質が、Naイオン、Liイオン又はClイオンである請求項1～3のいずれか1項記載の製剤。
- [請求項5] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ有効成分である非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を局所投与するための乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤の製造における、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤と電解質の組み合わせの使用。
- [請求項6] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する手段が、乳頭部に電解質含有ドナーを貼付し通電により乳頭部から乳腺内へ電解質を移行させる手段である請求項5記載の使用。
- [請求項7] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する手段が、乳管から直接に電解質含有液を注入する手段である請求項5記載の使用。
- [請求項8] 電解質が、Naイオン、Liイオン又はClイオンである請求項5～7のいずれか1項記載の使用。
- [請求項9] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与し、次いで非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分として含有するドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与す

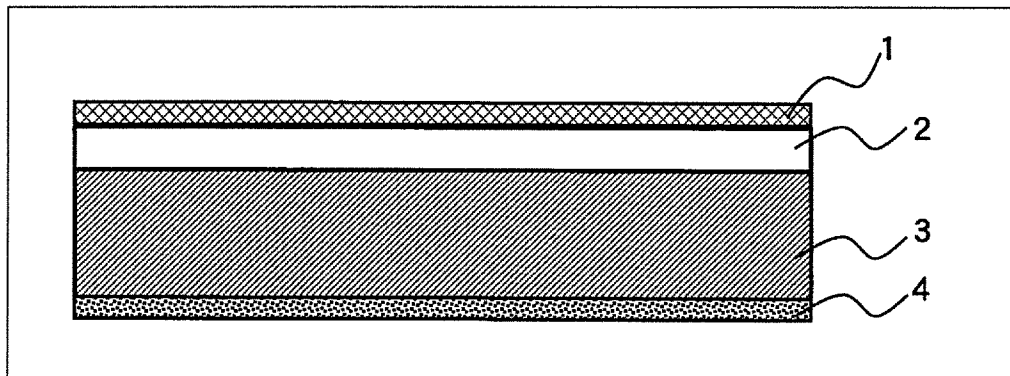
ることを特徴とする乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス治療法。

[請求項10] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する手段が、乳頭部に電解質含有ドナーを貼付し通電により乳頭部から乳腺内へ電解質を移行させる手段である請求項9記載の治療法。

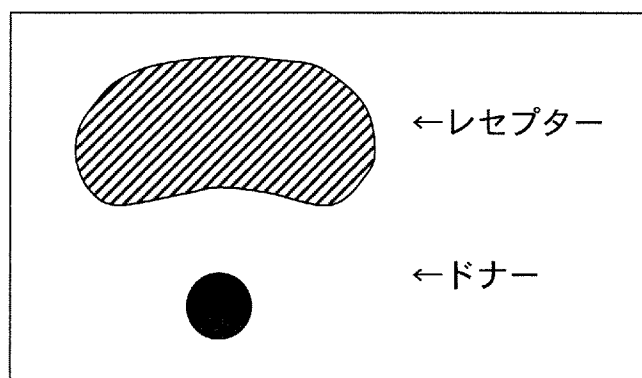
[請求項11] 乳頭部から乳腺内へ電解質を局所投与する手段が、乳管から直接に電解質含有液を注入する手段である請求項9記載の治療法。

[請求項12] 電解質が、Na⁺イオン、Li⁺イオン又はCl⁻イオンである請求項9～11のいずれか1項記載の治療法。

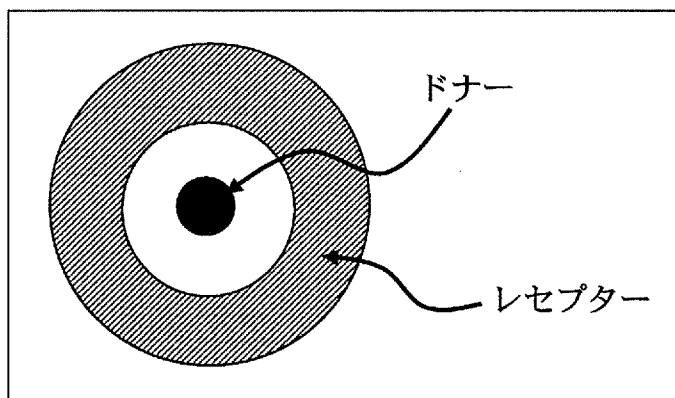
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/001770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61N1/30
(2006.01)i, A61P15/14(2006.01)i, A61P35/00(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)

A61K45/00, A61K9/08, A61K47/02, A61N1/30, A61P15/14, A61P35/00

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2007/043580 A1 (Kowa Co., Ltd.), 19 April, 2007 (19.04.07), Claims; Par. Nos. [0015], [0019] & EP 1935413 A1 & WO 2007/043580 A1	1-6, 8 7
A Y	Takahiro YAMAMURA et al., "Preiontophoresis ni yoru Yakubutsu no Hifu Toka Sokushin Koka no Kento", The 12th APSTJ Annual Meeting Koen Yoshishu, 14 March, 1997 (14.03.97), pages 206 to 207	1-6, 8 7
A	WO 2005/103186 A1 (Sekisui Plastics Co., Ltd.), 03 November, 2005 (03.11.05), Par. Nos. [0073], [0074] & US 2006/0177449 A1 & EP 1739149 A1 & WO 2005/103186 A1	4, 8

☒ 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
13 May, 2009 (13.05.09)

Date of mailing of the international search report
26 May, 2009 (26.05.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/001770

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 1998/35722 A1 (Kowa Co., Ltd.), 20 August, 1998 (20.08.98), Page 12, Par. No. [0006] & EP 1008365 A1 & WO 1998/035722 A1 & AU 5680498 A & CA 2280046 A & TW 400240 B	4, 8
Y	Toshio INAGI, "Nyugan Chiryo to Iontophoresis", Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, 2007, Vol.67, No.3, pages 193 to 197	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/001770

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 to 12 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61N1/30(2006.01)i,
A61P15/14(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K45/00, A61K9/08, A61K47/02, A61N1/30, A61P15/14, A61P35/00

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	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 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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）

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

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 Y	WO 2007/043580 A1（興和株式会社）2007.04.19, 請求の範囲、【0015】、【0019】 & EP 1935413 A1 & WO 2007/043580 A1	1-6, 8 7
A Y	山村尚弘ら、プレイオントフォレシスによる薬物の皮膚透過促進効果の検討, 日本薬剤学会第12年会講演要旨集, 1997.03.14, 第206～207頁	1-6, 8 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

1 3 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

菊池 美香

4 C

3 9 5 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 9 - 1 2 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 9 - 1 2 は「治療による人体又は動物の体の処置方法に関するもの」であって、
PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

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 2005/103186 A1 (積水化成品工業株式会社) 2005. 11. 03, 【0073】、【0074】 & US 2006/0177449 A1 & EP 1739149 A1 & WO 2005/103186 A1	4, 8
A	WO 1998/35722 A1 (興和株式会社) 1998. 08. 20, 第12頁第6段落 & EP 1008365 A1 & WO 1998/035722 A1 & AU 5680498 A & CA 2280046 A & TW 400240 B	4, 8
Y	稲木敏男, 乳がん治療とイオントフォレシス, 薬剤学, 2007, Vol. 67, No. 3, 第193-197頁	7