(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
2020年3月5日(05.03.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/045581 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/045 (2006.01) *A61P 23/00* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61P 23/02* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/033959

(22) 国際出願日： 2019年8月29日(29.08.2019)

(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 2018-162980 2018年8月31日(31.08.2018) JP

(71) 出願人: 国立大学法人九州大学 (**KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION**) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡７４４ Fukuoka (JP).

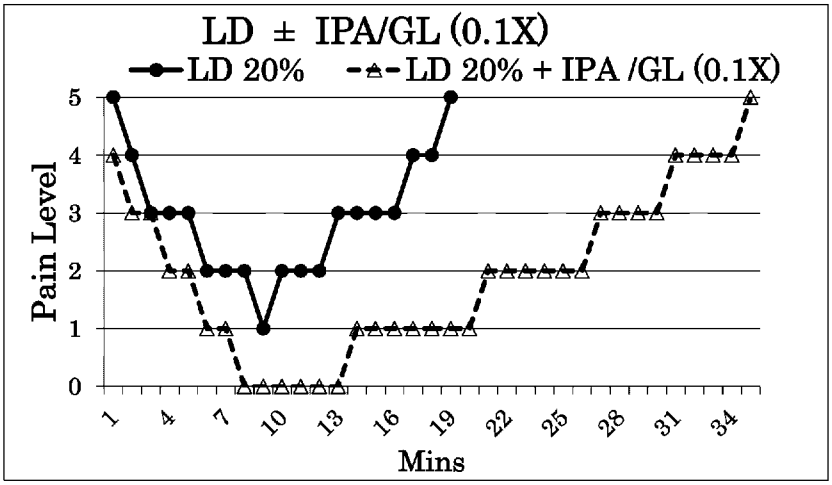
(72) 発明者: 原田 耕志(**HARADA Koji**); 〒7558505 山口県宇部市南小串１丁目１－１ 国立大学法人山口大学医学部内 Yamaguchi (JP). フェルドゥス タランヌム(**FERDOUS Tarannum**); 〒7558505 山口県宇部市南小串１丁目１－１ 国立大学法人山口大学医学部内 Yamaguchi (JP). 後藤 雅宏(**GOTO Masahiro**); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡７４４ 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 田原 義朗(**TAHARA Yoshiro**); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡７４４ 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: ▲高▼津 一也 (**TAKATSU Kazuya**); 〒8100073 福岡県福岡市中央区舞鶴２丁目２番３号サンライフ赤坂ＢＩｄｇ．４階 Fukuoka (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, JO, KE, KG, KH, 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,

(54) **Title:** SURFACE ANESTHETIC

(54) 発明の名称： 表面麻酔剤



(57) **Abstract:** [Problem] To provide a surface anesthetic having a high pain relief effect. [Solution] A surface anesthetic comprising lidocaine, isopropyl alcohol and geraniol, wherein geraniol is contained in an amount of 0.000001 to 2% by mass in the surface anesthetic.

(57) 要約： 【課題】除痛効果の高い表面麻酔剤を提供すること。 【解決手段】リドカインと、イソプロピルアルコールと、ゲラニオールとを含む表面麻酔剤であり、ゲラニオールが、表面麻酔剤中、０．０００００１～２質量%含まれる。

［続葉有］

WO 2020/045581 A1

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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ： 表面麻酔剤

技術分野

[0001] 本発明は、例えば、歯科治療や外科治療等における外科的処置に用いられる表面麻酔剤に関する。

背景技術

[0002] 歯科治療や外科治療ではほぼ毎日麻酔注射が行われているが、これと同様に、採血等で皮膚へ注射を行う回数も非常に多く、個人差はあれ、注射の痛みは辛いものである。痛みに感受性の高い患者(歯科恐怖症や幼児など)に対して行う注射は、困難を来すことが多いことから、注射前に、局所的な表面麻酔が行われることがある。

[0003] 歯科用局所表面麻酔剤としては、例えば、プロネスパスタが市販されている。このプロネスパスタは、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン及び塩酸ジブカインの３種類の麻酔成分が配合されており、作用が強く持続時間が長い局所表面麻酔剤の一つであって、その疼痛抑制効果（除痛効果）の持続時間は平均９分４９秒と報告されている（例えば、非特許文献１参照）。

[0004] しかしながら、臨床上は、除痛効果の持続時間が長いことよりも、除痛効果が高いことが重要である。

[0005] 一方、皮膚に対しては、ペンレステープやリドカインテープ等の貼付用局所表面麻酔剤が、透析時に頻用されているものの、針の痛みを軽減させるためには１時間から２時間程度の貼付時間を要するなど即効性に乏しく、また、その除痛効果も刺入時の痛みを感じさせないレベルではなく、満足できるものではない。さらに、頻回使用により皮膚がただれ、針の刺入時に血管が見えづらいという欠点もあるが、他の優れた選択肢がないために使用されているというのが実状である。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：前田勝正，濱地貴文，赤峰昭文，原宜興，岩本恭行，北村哲朗，戸田佳子，米田雅裕，大石正道，笹栗正明，青野正男．プロネスパスタの局所塗布に関する麻酔効果と抗菌作用について，刃薬療法７（１），４５－４９，１９８８

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、除痛効果の高い表面麻酔剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、現場において求められる表面麻酔剤の高い除痛効果を得るべく鋭意研究した結果、麻酔成分を、ゲラニオール等のテルペノイドと共に皮膚等に適用することにより、高い除痛効果を得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] また、本発明者らは、麻酔成分をゲラニオール等のテルペノイドと共に皮膚等に適用することにより、高い除痛効果に加えて、優れた即効性及び／又は優れた持続性を得ることができることを見いだした。

[0010] すなわち、本発明は、以下のとおりのものである。

［１］麻酔成分とテルペノイドとを含むことを特徴とする表面麻酔剤。

［２］さらに、イソプロピルアルコールを含むことを特徴とする上記［１］記載の表面麻酔剤。

［３］テルペノイドが、表面麻酔剤中、０．０００００１～２質量％含まれることを特徴とする上記［１］又は［２］記載の表面麻酔剤。

［４］テルペノイドが、ゲラニオールであることを特徴とする上記［１］～［３］のいずれか記載の表面麻酔剤。

［５］皮膚又は粘膜に適用されることを特徴とする上記［１］～［４］のいずれか記載の表面麻酔剤。

［６］口腔内組織への外科的処置に用いられることを特徴とする上記［１］～［５］のいずれか記載の表面麻酔剤。

［７］皮膚への外科的処置に用いられることを特徴とする上記［１］～［

５］のいずれか記載の表面麻酔剤。

［８］口腔内組織への注射前に用いられることを特徴とする上記［６］記載の表面麻酔剤。

［９］皮膚への注射前に用いられることを特徴とする上記［７］記載の表面麻酔剤。

発明の効果

[0011] 本発明の表面麻酔剤は、高い除痛効果を有する。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]表面麻酔剤塗布後の時間経過に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）及び比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％）を比較した図である。なお、ＬＤはリドカインを表し、ＩＰＡはイソプロピルアルコールを表し、ＧＬはゲラニオールを表す。

[図2]表面麻酔剤塗布後の時間経過に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）及び比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ）を比較した図である。

[図3]表面麻酔剤におけるゲラニオール濃度（０．００００１～０．１質量％）に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）塗布後１３分経過後における結果を表す。

[図4]表面麻酔剤におけるゲラニオール濃度（０．００００１～０．０００１質量％）に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）塗布後８分及び１３分経過後における結果を表す。

[図5]表面麻酔剤におけるゲラニオール濃度（０．００００１～０．１質量％）に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＴＴ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）塗布後１３分経過後における結果を表す。なお、ＴＴはテトラカインを表す。

[図6]表面麻酔剤におけるリドカイン濃度（１～３０質量％）に対する鈍針の

痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ＋ＩＰＡ／ＧＬ）塗布後８分経過後における結果を表す。

[図7]表面麻酔剤におけるリドカイン濃度（１～３０質量％）に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ＋ＩＰＡ／ＧＬ）塗布後１３分経過後における結果を表す。

[図8]表面麻酔剤におけるリドカイン濃度（１～３０質量％）に対する鈍針の痛みの程度を示す図であり、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ＋ＩＰＡ／ＧＬ）塗布後２１分経過後における結果を表す。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の表面麻酔剤としては、麻酔成分とテルペノイドとを含むことを特徴とする。

本発明の表面麻酔剤は、除痛効果が高く、例えば、針の刺入前に適用することにより、鈍針に対して無痛状態とすることができる。したがって、痛みに感受性の高い患者に対して特に有効である。

[0014] また、本発明の表面麻酔剤は、即効性に優れており、例えば、１０分以内（実施例１では８分）で鈍針に対して無痛状態とすることができる。したがって、チェアータイムの短縮（治療時間の短縮）を図ることができる。さらに、その効果の持続時間も長く、例えば、無痛時間が２分以上、好ましくは５分以上持続する（実施例１では５分）。したがって、歯科医院等において、複数の患者を並行して診ている場合など、すぐに表面麻酔を施した患者の治療に取り掛かれない場合などに有効である。

[0015] 本発明の表面麻酔剤は、例えば、歯科、眼科、耳鼻科、内科、外科、泌尿器科、皮膚科、麻酔科、小児科、産婦人科、整形外科等における治療、検査時などの外科的処置に用いることができる。外科的処置とは、例えば、皮膚、口腔内組織、鼻腔内組織、歯牙硬組織等に対する、切開、切除、切削、縫合、刺入、注射、器具の導入などの処置をいう。

[0016] 好ましくは、注射前に、注射部位（皮膚、粘膜）に適用することができる。なお、注射とは、注射針（点滴針、留置針、透析用針等を含む）を用いた

処理全般をいう。具体的には、手術等を行う場合の注射による浸潤麻酔や伝達麻酔に先立って針挿入時の痛みを軽減させる目的で用いることができる。その他、採血、点滴、予防接種、透析を行う場合の針挿入時の痛みを軽減する目的で用いることができる。

[0017] また、内視鏡、大腸ファイバー、経鼻チューブ等の体内導入器具の使用前に、使用時の痛みを軽減する目的で、接触部位（皮膚、粘膜）に適用することができる。

[0018] 本発明の表面麻酔剤の適用方法（付与用法）としては、例えば、塗布、貼付、スプレー（噴霧）等を挙げることができる。

[0019] 麻酔成分としては、皮膚や粘膜に適用する表面麻酔剤の麻酔成分として使用できるものであれば特に制限されるものではなく、例えば、アミド型、エステル型などいずれの局所麻酔薬（表面麻酔薬）も使用することができ、２種以上を用いてもよい。

[0020] アミド型の局所麻酔薬としては、例えば、リドカイン、メピバカイン，ジブカインを挙げることができる。エステル型の局所麻酔薬としては、例えば、テトラカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチル、コカインを挙げることができる。これらは、塩酸塩等の塩であってもよく、本明細書において、例えばリドカインと称した場合は、リドカイン塩酸塩等を含む。これらの局所麻酔薬は市販されており、市販品を用いることができる。これらの中でも、表面麻酔剤の麻酔成分として代表的なリドカインが好適である。

[0021] テルペノイドは、香料成分や清涼成分として知られているが、本発明においては、麻酔成分の除痛効果を高め、さらにその効果の即効性及び／又は持続性を向上させる成分である。

[0022] テルペノイドとしては、常温で油状のものが好ましく、例えば、ゲラニオール、メントン、リモネン、アネトール、ネロール、ミルセノール、リナロール、ラバンジュロール、シネオール、ピネン、テルピノレンを挙げることができ、これらの中でも、ゲラニオールが好ましい。これらのテルペノイドは、２種以上用いてもよい。

[0023] 本発明の表面麻酔剤は、１種又は２種以上の溶剤を含むことが好ましい。溶剤としては、例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコールを挙げることができ、イソプロピルアルコールが好ましい。イソプロピルアルコールを含むことにより、麻酔成分及びテルペノイドの相溶性がより高くなり、本発明の効果をより有効に発揮することができる。イソプロピルアルコールは、医薬品としては消毒剤として使用されている物質であり、市販品を用いてもよい。

[0024] 本発明の表面麻酔剤における麻酔成分の含有量としては、表面麻酔剤としての効果を発揮できる量であれば特に制限されるものではなく、例えば、表面麻酔剤中、０．１質量％以上であり、０．５～７０質量％であることが好ましく、１～６０質量％であることがさらに好ましく、５～５０質量％であることが特に好ましい。

[0025] 本発明の表面麻酔剤におけるテルペノイドの含有量としては、局所麻酔剤の除痛効果を高めることができる量であれば特に制限されるものではなく、例えば、表面麻酔剤中、０．０００００１～２質量％程度であり、０．０００００５～１質量％であることが好ましく、０．０００００８～０．５質量％であることがさらに好ましく、０．００００１～０．２質量％であることが特に好ましい。

[0026] 本発明の表面麻酔剤は、従来公知の添加剤を含んでいてもよい。かかる添加剤としては、例えば、酸化防止剤、保存安定剤、増粘剤、香料等を挙げることができる。

実施例

[0027] 以下、本発明を実施例に基づき詳細に説明する。

［実施例１］

室温にてボルテックスにより、予めごく少量のエタノールに溶解したリドカインと、イソプロピルアルコールと、ゲラニオールとを混合し、リドカイン濃度２０質量％の実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）を得た。なお、表面麻酔剤中のゲラニオールの含有量は０．０００１質量％

とした。

[0028] 比較として、室温にてボルテックスにより、リドカインをエタノールに溶解させ、リドカイン濃度２０質量％の比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％）を得た。また、同様に、予めごく少量のエタノールに溶解したリドカインとイソプロピルアルコールとを混合し、リドカイン濃度２０質量％の比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ）を得た。

[0029] 調製した各表面麻酔剤を前腕部皮膚へ塗布し、所定時間経過後に、鈍針の痛みの程度について評価した。

[0030] その結果を図１及び図２に示す。図１は、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）及び比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％）を比較した図であり、図２は、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）及び比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ）を比較した図である。図の横軸は塗布後の経過時間（分）であり、縦軸は痛みのレベル（ペインレベル）を表す。なお、縦軸のペインレベル５は中等度の痛みを表し、ペインレベル０は痛みなしを表す。

[0031] 図１及び図２に示すように、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）では、リドカインの一般的な効果と考えられるペインレベル３以下に塗布後２分で到達し、さらに、塗布後８分で無痛となり、５分間の無痛状態が継続した。また、リドカインの一般的な効果と考えられるペインレベル３以下の除痛効果は、塗布後３０分間持続した。

[0032] 他方、図１に示すように、比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％）では、ペインレベル３以下に到達するのに塗布後３分を要した。また、ペインレベル０の無痛には至らず、ペインレベル３以下の除痛効果は、塗布後１６分間しか持続しなかった。

[0033] また、図２に示すように、比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ）では、ペインレベル３以下に塗布後２分で到達し、さらに塗布後９分で無痛になったものの、無痛状態は持続しなかった。さらに、ペインレベル３以下の除痛効果は、塗布後２９分であった。

[0034] 以上のとおり、実施例に係る表面麻酔剤は、比較例に係る表面麻酔剤と比較して、除痛効果が高く、即効性、持続性の点でも優れていた。

[0035] ［実施例２］

ゲラニオールの含有量（０．００００１～０．１質量％）を変化させる以外は実施例１と同様にして、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ／ＧＬ）を調製した。なお、ゲラニオールを配合しない比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ２０％＋ＩＰＡ）も調製した。

[0036] 調製した各表面麻酔剤を前腕部皮膚へ塗布し、８分又は１３分経過後に、実施例１と同様に、鈍針の痛みの程度について評価した。

[0037] その結果を図３及び図４に示す。図３及び図４に示すように、ゲラニオールを所定量配合することにより、ペインレベルの低下がみられた。

[0038] ［実施例３］

実施例２において、麻酔成分であるリドカインをテトラカインに変更した以外は、同様にして、表面麻酔剤塗布後１３分経過後の鈍針の痛みの程度について評価した。

[0039] その結果を図５に示す。図５に示すように、ゲラニオールを所定量配合することにより、テトラカインにおいても、ペインレベルの低下がみられた。

[0040] ［実施例４］

麻酔成分であるリドカインの含有量（１～３０質量％）を変化させる以外は実施例１と同様にして、実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ＋ＩＰＡ／ＧＬ）を調製した。また、実施例１と同様にして、リドカインをエタノールに溶解した比較例に係る表面麻酔剤（ＬＤ）を調製した。

[0041] 調製した各表面麻酔剤を前腕部皮膚へ塗布し、８分、１３分、２１分経過後に、実施例１と同様に、鈍針の痛みの程度について評価した。

[0042] その結果を図６～図８に示す。図６は８分経過後の結果を表し、図７は１３分経過後の結果を表し、図８は２１分経過後の結果を表す。実施例に係る表面麻酔剤（ＬＤ＋ＩＰＡ／ＧＬ）は、麻酔成分であるリドカインの量を増加するにしたがって、ペインレベルが低下する傾向がみられた。また、実施

例に係る表面麻酔剤は、いずれの濃度及び経過時間においても、イソプロピルアルコール及びゲラニオールを用いない比較例の表面麻酔剤と比べて、ペインレベルが顕著に低下していた。

産業上の利用可能性

[0043] 本発明の表面麻酔剤は、除痛効果が高く、産業上有用である。

請求の範囲

[請求項1] 麻酔成分とテルペノイドとを含むことを特徴とする表面麻酔剤。

[請求項2] さらに、イソプロピルアルコールを含むことを特徴とする請求項１記載の表面麻酔剤。

[請求項3] テルペノイドが、０．０００００１～２質量％含まれることを特徴とする請求項１又は２記載の表面麻酔剤。

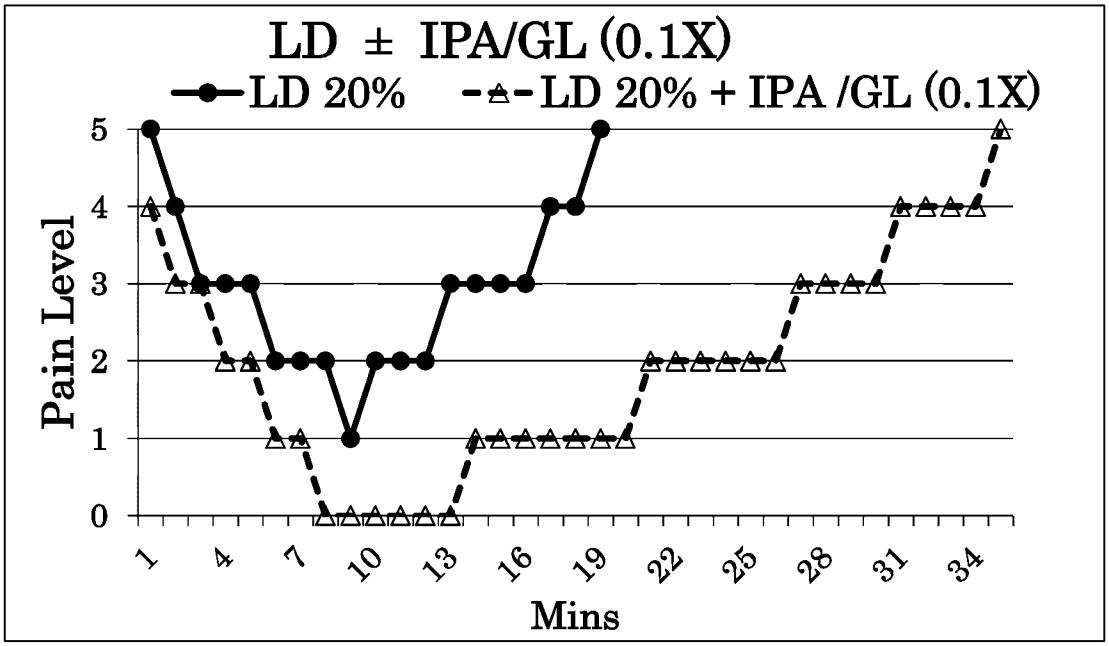
[請求項4] テルペノイドが、ゲラニオールであることを特徴とする請求項１～３のいずれか記載の表面麻酔剤。

[請求項5] 皮膚又は粘膜に適用されることを特徴とする請求項１～４のいずれか記載の表面麻酔剤。

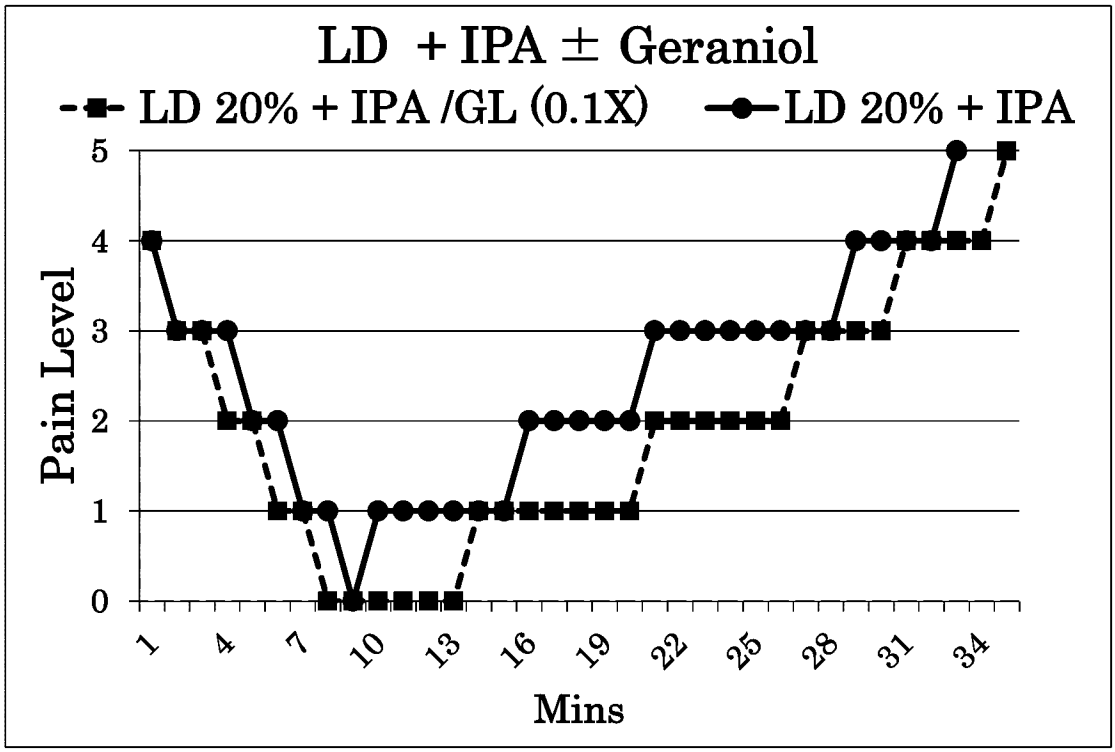
[請求項6] 口腔内組織への外科的処置に用いられることを特徴とする請求項１～５のいずれか記載の表面麻酔剤。

[請求項7] 皮膚への外科的処置に用いられることを特徴とする請求項１～５のいずれか記載の表面麻酔剤。

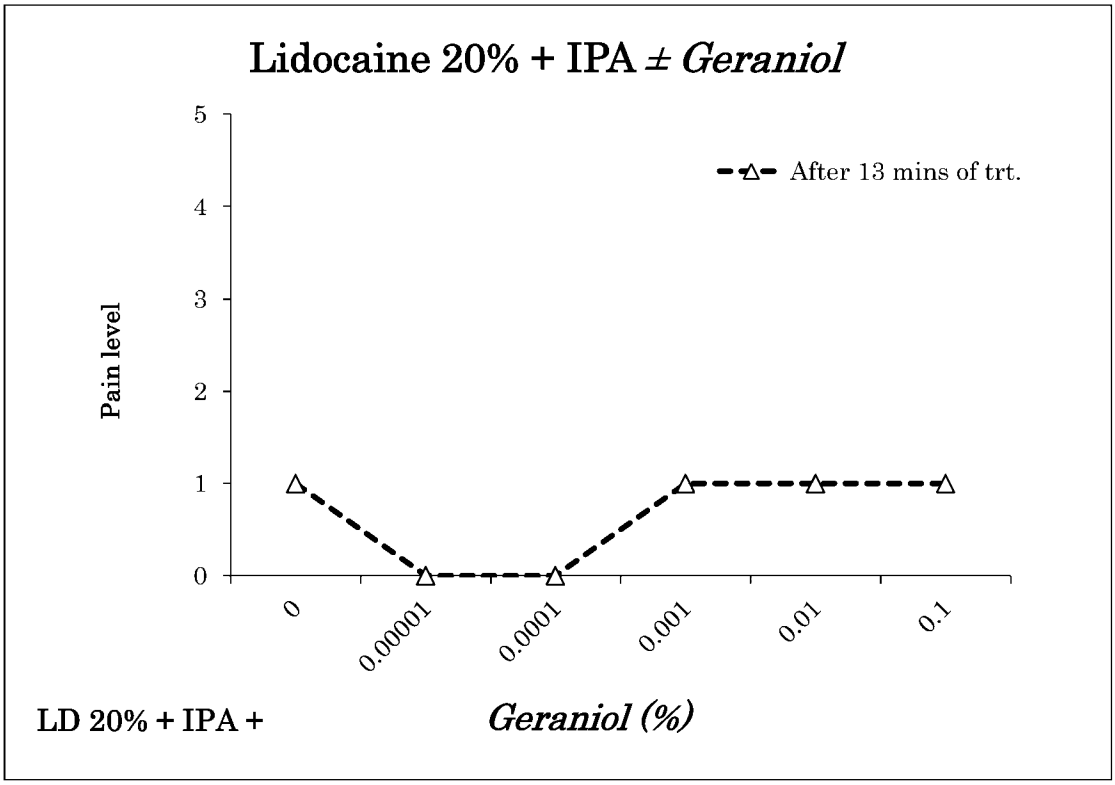
[図1]


LD ± IPA/GL (0.1X)
LD 20%
LD 20% + IPA /GL (0.1X)
Pain Level
0
1
2
3
4
5
1
4
7
10
13
16
19
22
25
28
31
34
Mins

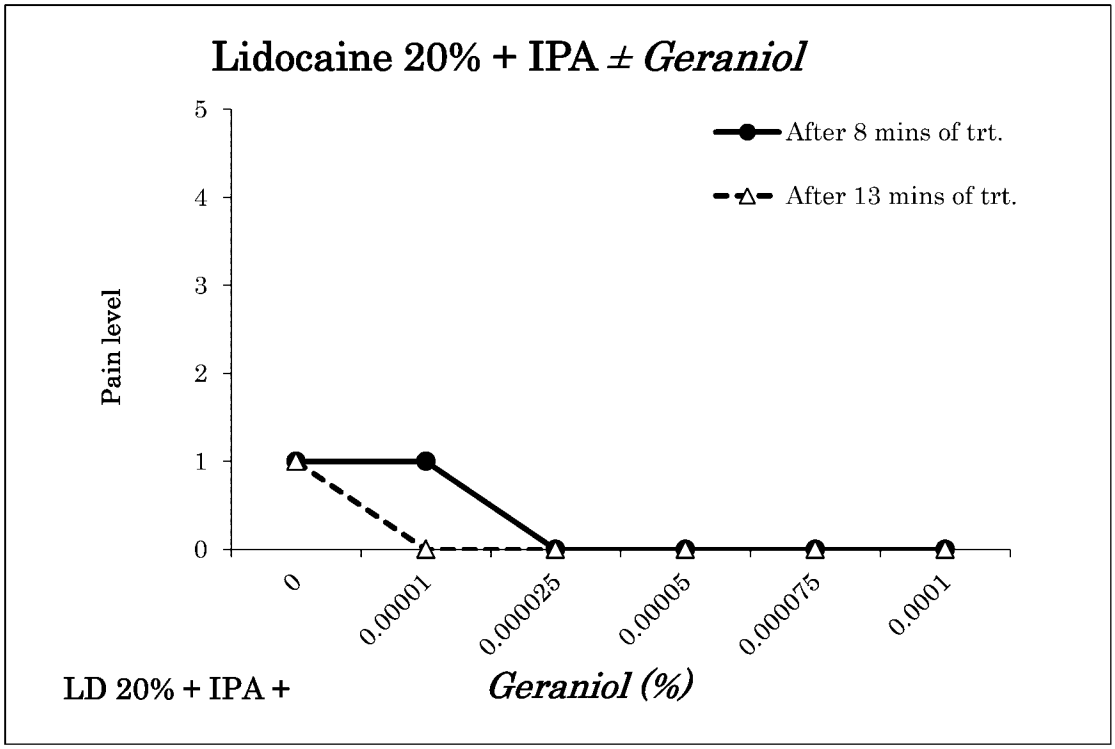
[図2]


LD + IPA ± Geraniol
LD 20% + IPA /GL (0.1X)
LD 20% + IPA
Pain Level
0
1
2
3
4
5
1
4
7
10
13
16
19
22
25
28
31
34
Mins

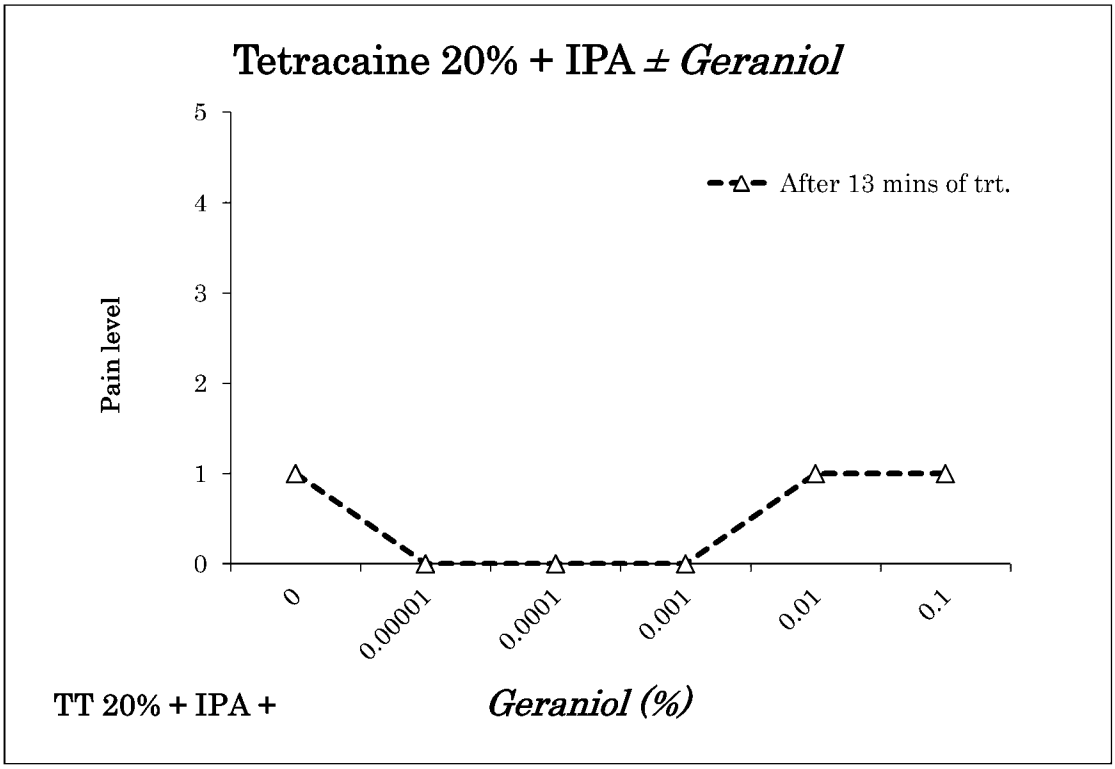
[図3]


Lidocaine 20% + IPA ± Geraniol
Pain level
5
4
3
2
1
0
After 13 mins of trt.
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
LD 20% + IPA +
Geraniol (%)

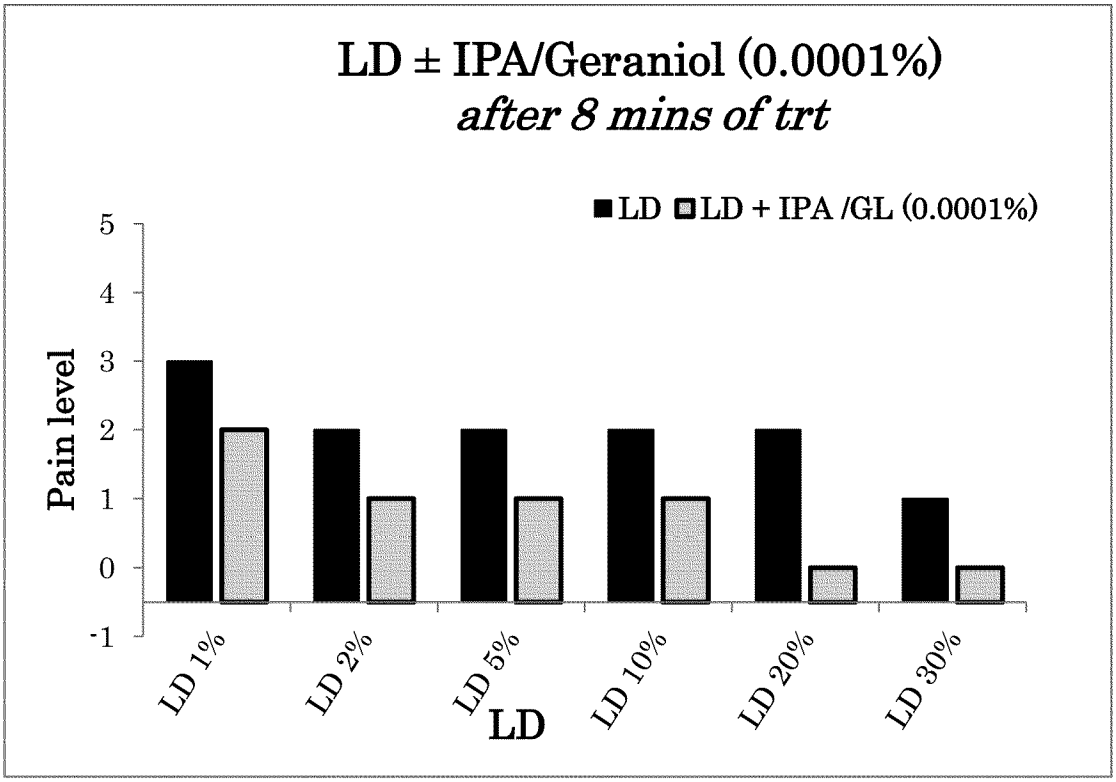
[図4]


Lidocaine 20% + IPA ± Geraniol
Pain level
5
4
3
2
1
0
After 8 mins of trt.
After 13 mins of trt.
0
0.00001
0.000025
0.00005
0.000075
0.0001
LD 20% + IPA +
Geraniol (%)

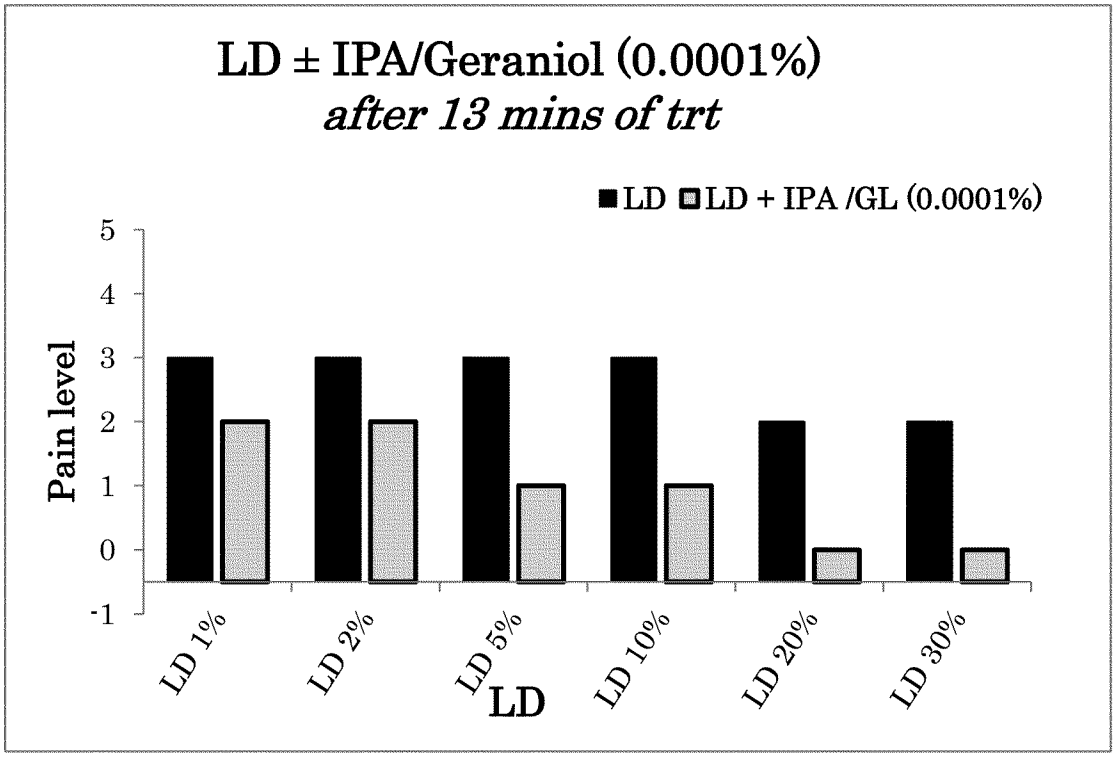
[図5]


Tetracaine 20% + IPA ± Geraniol
After 13 mins of trt.
Pain level
5
4
3
2
1
0
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
TT 20% + IPA +
Geraniol (%)

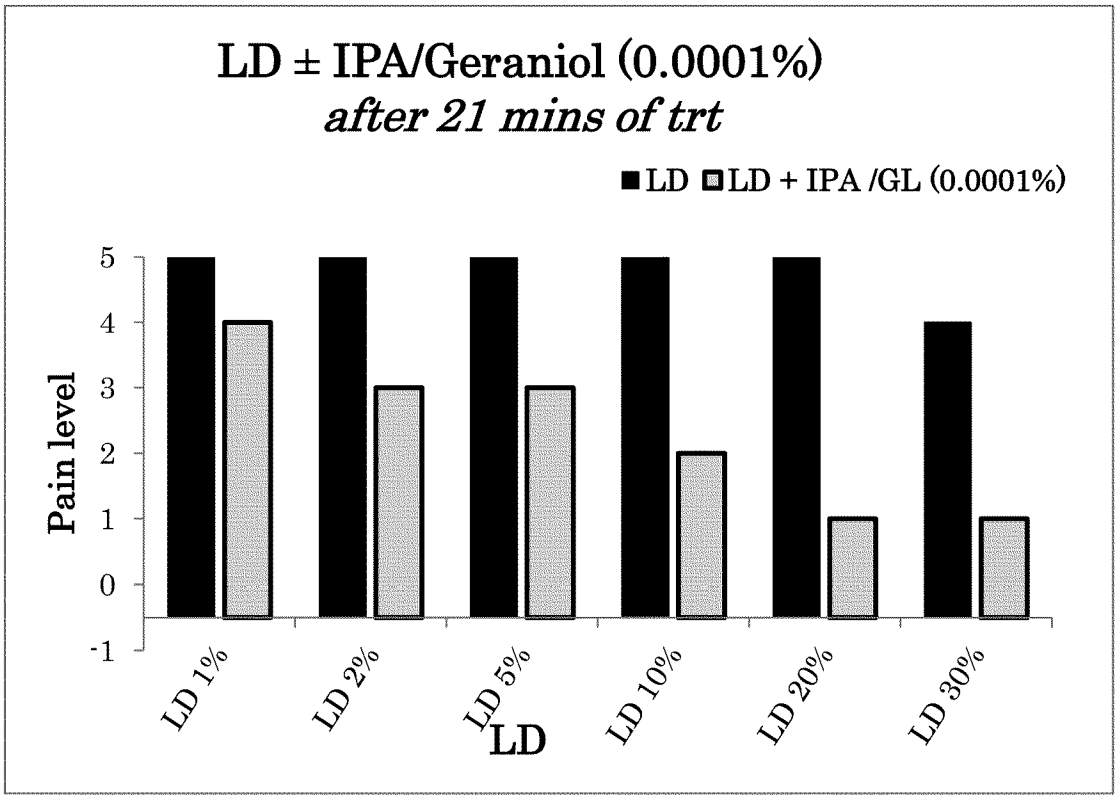
[図6]


LD ± IPA/Geraniol (0.0001%)
after 8 mins of trt
LD
LD + IPA /GL (0.0001%)
Pain level
5
4
3
2
1
0
-1
LD 1%
LD 2%
LD 5%
LD 10%
LD 20%
LD 30%
LD

[図7]


LD ± IPA/Geraniol (0.0001%)
after 13 mins of trt
LD
LD + IPA /GL (0.0001%)
Pain level
5
4
3
2
1
0
-1
LD 1%
LD 2%
LD 5%
LD 10%
LD 20%
LD 30%
LD

[図8]


LD ± IPA/Geraniol (0.0001%)
after 21 mins of trt
LD
LD + IPA /GL (0.0001%)
Pain level
5
4
3
2
1
0
-1
LD 1%
LD 2%
LD 5%
LD 10%
LD 20%
LD 30%
LD

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/033959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K31/045(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i, A61P23/02(2006.01)i, A61P43/00(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)
Int.Cl. A61K31/045, A61K31/167, A61K47/10, A61P23/00, A61P23/02, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/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.
X	NORTIER, Y. L. M. et al., "Preparation and stability testing of a hydro gel for topical analgesia", Pharmacy World & Science, 1995, vol. 17, no. 6, pp. 214-217, ISSN 0928-1231, in particular, table 1	1, 3, 5-7
X	JP 2001-512415 A (CALDWELL, Larry J.) 21 August 2001, claims 1-12, page 8, paragraph [0004], experiment 1 & US 5667799 A, claims 1-10, column 4, lines 15-25, experimental & WO 1998/052567 A1 & EP 1003510 A1	1-3, 5

☒ 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
08 October 2019 (08.10.2019)	21 October 2019 (21.10.2019)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/033959

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CASTRO, E. et al., "A comparison of transdermal over-the-counter lidocaine 3.6% menthol 1.25%, Rx lidocaine 5% and placebo for back pain and arthritis", Pain management, 2017, vol. 7, no. 6, pp. 489-498, ISSN 1758-1869, in particular, abstract	1, 3, 5, 7 2, 4
X Y	SONG, Y. H. et al., "The effects of terpenes on the permeation of lidocaine and ofloxacin from moisture-activated patches", Drug Deli very, 2009, vol. 16, no. 2, pp. 75-81, ISSN 1071-7544, in particular, abstract	1, 3, 5, 7 2, 4
X Y	LIU, Y. et al., "Menthol facilitates the skin analgesic effect of tetracaine gel", International Journal of Pharmaceutics, 2005, vol. 305, p. 31-36, ISSN 0378-5173, in particular, abstract, mMaterials and methods	1, 3, 5, 7 2, 4
Y	GODWIN, D. A. et al., "Influence of Drug Lipophilici ty on Terpenes as Transdermal Penetration Enhancers", Drug Development and Industrial Pharmacy, 1999, vol. 25, no. 8, pp. 905-915, ISSN 0363-9045, in particular, abstract, tables 1-3	2, 4

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０３３９５９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/045(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i, A61P23/02(2006.01)i, A61P43/00(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/045, A61K31/167, A61K47/10, A61P23/00, A61P23/02, A61P43/00

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　１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１９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/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
X	NORTIER, Y.L.M. et al., Preparation and stability testing of a hydrogel for topical analgesia, Pharmacy World & Science, 1995, Vol.17, No.6, p.214-217, ISSN 0928-1231, 特にTable 1	1,3,5-7
X	JP 2001-512415 A（カルドウェル，ラリー　ジェイ．）2001.08.21, 請求項１－１２，第８頁第４段落，実験 1 & US 5667799 A, Claims 1-10, 第４欄第15-25行, Experimental & WO 1998/052567 A1 & EP 1003510 A1	1-3,5

☑　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
０８．１０．２０１９	２１．１０．２０１９

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）　４Ｃ　４４９８
高橋　樹理
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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
X Y	CASTRO, E. et al., A comparison of transdermal over-the-counter lidocaine 3.6% menthol 1.25%, Rx lidocaine 5% and placebo for back pain and arthritis, Pain management, 2017, Vol.7, No.6, p.489-498, ISSN 1758-1869, 特にAbstract	1,3,5,7 2,4
X Y	SONG, Y.H. et al., The effects of terpenes on the permeation of lidocaine and ofloxacin from moisture-activated patches, Drug Delivery, 2009, Vol.16, No.2, p.75-81, ISSN 1071-7544, 特にAbstract	1,3,5,7 2,4
X Y	LIU, Y. et al., Menthol facilitates the skin analgesic effect of tetracaine gel, International Journal of Pharmaceutics, 2005, Vol.305, p.31-36, ISSN 0378-5173, 特にAbstract, Materials and methods	1,3,5,7 2,4
Y	GODWIN, D.A. et al., Influence of Drug Lipophilicity on Terpenes as Transdermal Penetration Enhancers, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1999, Vol.25, No.8, p.905-915, ISSN 0363-9045, 特にAbstract, Tables 1-3	2,4