

(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
2016 年 12 月 1 日(01.12.2016)



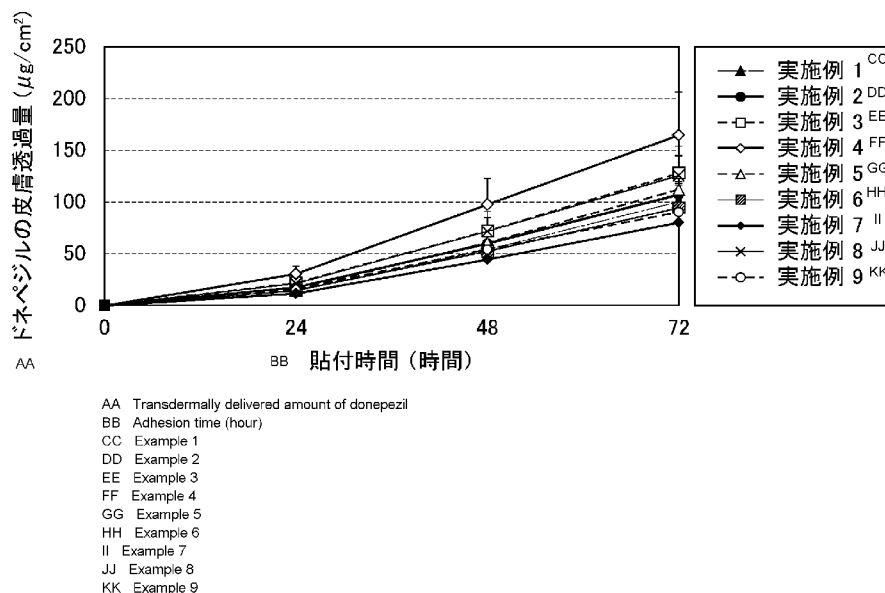
(10) 国際公開番号
WO 2016/190002 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/445 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/062380
- (22) 国際出願日: 2016 年 4 月 19 日(19.04.2016)
- (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 2015-106648 2015 年 5 月 26 日(26.05.2015) JP
- (71) 出願人: ニプロ株式会社(NIPRO CORPORATION)
[JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 澤田 英範(SAWADA, Hidenori); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 菅谷 千恵(SUGAYA, Chie); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 吉元 将人(YOSHIMOTO, Masato); 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 林 一好, 外(HAYASHI, Kazuyoshi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 1-7-1 2 サピアタワー 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, 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, 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: ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 貼付剤



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a donepezil-containing adhesive patch causing reduced skin irritability. The present invention is an adhesive patch including a support and an adhesive layer positioned on the support, wherein the adhesive layer contains at least donepezil and/or a pharmaceutically acceptable hydrochloride thereof, an absorption enhancer, and an adhesive, and is continuously adhered to a patient for between 65 and 96 hours.

(57) 要約: 本発明の課題は、皮膚刺激性が低減されたドネペジル含有貼付剤を提供することである。本発明は、支持体と、前記支持体上に位置する粘着剤層とを備える貼付剤であって、前記粘着剤層は、ドネペジル及び／又はその薬学的に許容できる塩酸塩と、吸収促進剤と、粘着剤と、を少なくとも含み、患者に対して、65時間以上96時間以下、連続して貼付される、貼付剤を提供する。

WO 2016/190002 A1

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：貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、貼付剤に関する。

背景技術

[0002] ドネペジルは、アルツハイマー型認知症の進行抑制剤として知られる。ドネペジルを含む製剤として、ドネペジル含有錠剤（商品名「アリセプト（登録商標）」）が市販されている。

[0003] 他方、錠剤と比較して取り扱いや投与がより簡便な、ドネペジル含有貼付剤も開発されてきた（例えば、特許文献１～４）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献１：特表２０１３－５２９６８０号公報

特許文献２：特開２０１２－２３６７７３号公報

特許文献３：特開２０１４－２８７９１号公報

特許文献４：特開２０１４－５１４６７号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] ところで、ドネペジル含有貼付剤は、貼付剤の適用部位に紅斑等が生じやすく、皮膚刺激性が高いことが知られていた。従来のドネペジル含有貼付剤においては、貼付剤中のドネペジルの安定性や皮膚透過性等については検討されていたものの、紅斑等をもたらす皮膚刺激性の低減手段は不明であった。

[0006] 本発明は、かかる事情に鑑みてなされたものであり、皮膚刺激性が低減されたドネペジル含有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

[0007] 本発明者らは、ドネペジル含有貼付剤を、約３～４日間、すなわち６５時

間以上 9 6 時間以下、連続して患者に対して貼付すると、意外にも皮膚刺激性が低減されることを見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、本発明は、以下のようなものを提供する。

- [0008] (1) 支持体と、前記支持体上に位置する粘着剤層とを備える貼付剤であって、前記粘着剤層は、ドネペジル及び／又はその薬学的に許容できる塩酸塩と、吸収促進剤と、粘着剤と、を少なくとも含み、患者に対して、6 5 時間以上 9 6 時間以下、連続して貼付される、貼付剤。
- [0009] (2) 前記吸収促進剤の含有量は、前記粘着剤層に対して 0. 1 0 質量％以上 1 0. 0 質量％以下である、(1) に記載の貼付剤。
- [0010] (3) 前記粘着剤層は、アクリル系粘着剤を含む、(1) 又は (2) に記載の貼付剤。
- [0011] (4) 前記アクリル系粘着剤の含有量は、前記粘着剤層に対して 2 0 質量％以上 9 0 質量％以下である、(3) に記載の貼付剤。
- [0012] (5) 前記粘着剤層の厚さは、4 0. 0 μ m 以上 2 0 0 μ m 以下である、(1) から (4) のいずれかに記載の貼付剤。
- [0013] (6) 前記患者は、アルツハイマー型認知症患者である、(1) から (5) のいずれかに記載の貼付剤。

発明の効果

- [0014] 本発明によれば、皮膚刺激性が低減されたドネペジル含有貼付剤が提供される。

図面の簡単な説明

- [0015] [図1]本発明の一態様に係る貼付剤におけるドネペジルの皮膚透過量を示す図である。
- [図2]本発明の一態様に係る貼付剤におけるドネペジルの皮膚透過量を示す図である。
- [図3]本発明の一態様に係る貼付剤によるドネペジルの皮膚刺激性を示す図である。
- [図4]本発明の一態様に係る貼付剤によるドネペジルの皮膚刺激性を示す図で

ある。

[図5]本発明の一態様に係る貼付剤によるドネペジルの皮膚刺激性を示す図である。

[図6]参考例であるリバスチグミン含有貼付剤の皮膚刺激性を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明の実施形態について具体的に説明する。

[0017] 本発明は、支持体と、上記支持体上に位置し、ドネペジル等の所定の成分を含む粘着剤層とを備える貼付剤を提供する。本発明の貼付剤は、患者に対して、65時間以上96時間以下、連続して貼付される点に技術的特徴を有する。以下、本発明の貼付剤の各構成について説明する。

[0018] [粘着剤層]

本発明における粘着剤層は、ドネペジル及び／又はその薬学的に許容できる塩酸塩と、吸収促進剤と、粘着剤と、を少なくとも含む。

[0019] (ドネペジル)

本発明におけるドネペジルとしては、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示すドネペジル（遊離体）及び／又はその薬学的に許容できる塩酸塩を使用できる。皮膚透過性が良好である点でドネペジルの遊離体が好ましい。ドネペジルの遊離体は、塩酸ドネペジル等を水酸化ナトリウム等で処理することで得てもよい。ドネペジルは、皮膚表面に紅斑等をもたらしやすい、皮膚刺激性を有する。本発明によれば、ドネペジルによる薬効を十分に奏しつつ、皮膚刺激性を低減することができる。

[0020] 粘着剤層中のドネペジルの含有量の下限値は、特に限定されないが、粘着剤層中に好ましくは0.1質量%以上、より好ましくは1.0質量%以上、さらに好ましくは5.0質量%以上、最も好ましくは8.0質量%以上含まれていてもよい。粘着剤層中のドネペジルの含有量の下限値が上記範囲であると、ドネペジルによる薬効を奏しやすい。

[0021] 粘着剤層中のドネペジルの含有量の上限値は、特に限定されないが、粘着剤層中に好ましくは25質量%以下、より好ましくは20質量%以下、さら

に好ましくは15質量%以下含まれていてもよい。粘着剤層中のドネペジルの含有量の上限値が上記範囲であると、ドネペジルの結晶化や黄変が抑制されやすい。

[0022] (吸収促進剤)

本発明における「吸収促進剤」とは、貼付剤中のドネペジルの皮膚透過性を促進させる作用を有する物質をさす。貼付剤に吸収促進剤を配合することにより、貼付剤に配合するドネペジルの量をより少なくしても十分量のドネペジルが皮膚を透過し、十分な薬効を奏することができるうえ、ドネペジルによる皮膚刺激性を低減できる。本発明における吸収促進剤としては、例えば、界面活性剤（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等のポリオキシエチレンアルキルエーテル等）、脂肪酸エステル（ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキサデシル、2-エチルヘキサン酸セチル等）、脂肪酸（イソステアリン酸等）、アルコール（オクチルドデカノール等）、エステル系化合物（炭酸プロピレン等）等が挙げられる。これらの吸収促進剤は、ドネペジルの皮膚透過性の向上効果だけではなく、ドネペジルの結晶化を抑制できる等の効果をも有する点で好ましい。吸収促進剤は1種又は2種以上の組み合わせを使用できる。

[0023] 粘着剤層中の吸収促進剤の含有量の下限値は、特に限定されないが、粘着剤層中の吸収促進剤の総量が好ましくは0.10質量%以上、より好ましくは0.50質量%以上含まれていてもよい。粘着剤層中の吸収促進剤の含有量の下限値が上記範囲であると、吸収促進剤による皮膚透過性の促進効果を奏しやすい。

[0024] 粘着剤層中の吸収促進剤の含有量の上限値は、特に限定されないが、粘着剤層中の吸収促進剤の総量が好ましくは10.0質量%以下、より好ましくは5.00質量%以下、さらに好ましくは2.00質量%以下含まれていてもよい。粘着剤層中のドネペジルの含有量の上限値が上記範囲であると、ドネペジルの結晶化や黄変が抑制されやすい。

[0025] 本発明における吸収促進剤としては、貼付剤の皮膚刺激性を低減しつつ、ドネペジルの皮膚透過量を増加させやすい点から、ポリオキシエチレンラウリルエーテルが特に好ましい。

[0026] (粘着剤)

本発明における粘着剤としては、皮膚に適用する一般的な貼付剤中に配合されるものであれば特に限定されず、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤又はシリコン系粘着剤のうち1種以上であってもよい。

[0027] 皮膚への粘着性が高く、刺激性が低い点で、本発明における粘着剤としてはアクリル系粘着剤が好ましい。アクリル系粘着剤のうち、ドネペジルとの反応性が低く、ドネペジルの経皮吸収性の低下を抑制できる点で実質的にカルボキシル基を含まないアクリル系粘着剤が好ましい。「実質的に遊離カルボキシル基を含まない」とは、設計上、全てのカルボキシル基がエステル結合等の置換基に変換されていることを意味し、その中には、例えば、ごく一部のエステル結合等が加水分解により遊離カルボキシル基に変換されている場合や、原材料由来の不純物として遊離カルボキシル基を含む場合も含まれる。

[0028] 実質的にカルボキシル基を含まないアクリル系粘着剤としては、特に限定されないが、少なくともジアセトンアクリルアミドを構成成分として含む共重合体を含むアクリル系粘着剤等であってもよい。また、ジアセトンアクリルアミドと、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸エチル及びアクリル酸ブチルからなる群から選択される1種以上を含むポリアクリレートとの共重合体を含むアクリル系粘着剤等であってもよい。自着性（粘着剤層表面同士で接着する現象）が低く、貼付剤中のドネペジルの血中濃度を長時間にわたって所定のレベルに保つことができる点で、下記アクリル系共重合体（A）100質量部、及び下記アクリル系共重合体（B）0.1～30質量部若しくはポリアミン化合物0.05～2質量部からなる樹脂混合物（以下、「粘着剤Acr」ともいう）が好ましい。

アクリル系共重合体（A）； （メタ）アクリル酸アルキルエステルを主

たるモノマー成分とし、ジアセトンアクリルアミド 3～45 質量%を必須モノマー成分として含み、遊離カルボキシル基を含まないアクリル系共重合体。

アクリル系共重合体 (B) ; (メタ) アクリル酸アルキルエステルを主たるモノマー成分とし、側鎖に第 1 級アミノ基及び／又はカルボキシヒドrazilド基を含み、遊離カルボキシル基を含まないアクリル系共重合体。

[0029] 粘着剤 A c r は、アクリル系共重合体 (A) に含まれるジアセトンアクリルアミド由来のカルボニル基と、アクリル系共重合体 (B) に含まれる第 1 級アミノ基やカルボキシヒドrazilド基との架橋反応に基づく微細な網目構造を粘着剤層全体に形成させることができ、当該網目構造中にドネベジル等を保持することができる。

[0030] 本発明の貼付剤は、65 時間以上 96 時間以下、連続して貼付されるため、長時にわたって粘着性を維持し、自着性が低い粘着剤を使用することが好ましい。このような要望を満たすことができるため、本発明においては粘着剤として粘着剤 A c r が特に好適に使用できる。

[0031] 粘着剤 A c r は、例えば国際公開第 2011/027786 号パンフレットや、特開 2005-325101 号公報にしたがって調製できる。

[0032] 粘着剤 A c r の具体的な調製方法としては、下記の方法が挙げられる。アクリル系共重合体 (A) を製造するには、(メタ) アクリル酸アルキルエステルを主たるモノマー成分とし、同じくモノマー成分であるジアセトンアクリルアミドをモノマー全体に対して 3～45 質量%となるように添加して、ラジカル重合させる方法が例示される。これらのモノマー成分は、過酸化化合物又はアゾ系化合物のような重合開始剤を用いて、常法により重合させることができる。これらのモノマーを重合させるにあたり、反応溶液の粘度を調整するために適宜溶媒を添加することが好ましい。

[0033] (メタ) アクリル酸アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素数が 1～12 の (メタ) アクリル酸アルキルエステルが好ましく使用される。具体的には、(メタ) アクリル酸メチル、(メタ) アクリル酸エチル、(メタ)

アクリル酸プロピル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸-2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸ドデシル等が挙げられる。これらの(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0034] アクリル系共重合体(A)の数平均分子量は10万~150万が好ましく、重量平均分子量は30万~250万であることが好ましい。アクリル系共重合体(A)の分子量が上記の範囲であることにより、ドネペジル含有貼付剤の粘着剤層が皮膚への適度な粘着性を示すようになるので好ましい。アクリル系共重合体(A)の数平均分子量は、上記の範囲の中でも、30万~100万がより好ましく、50万~80万が最も好ましい。また、アクリル系共重合体(A)の重量平均分子量は、上記の範囲の中でも、50万~200万であることがより好ましく、100万~150万であることが最も好ましい。

[0035] アクリル系共重合体(B)を製造するには、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主たるモノマー成分とし、第1級アミノ基を導入するためのモノマー成分及び/又はカルボキシヒドラジド基を導入するためのモノマー成分をモノマー全体に対して1~30質量%となるように添加してラジカル重合させ、その後、カルボキシヒドラジド基を導入するためのモノマー成分由来の側鎖をカルボキシヒドラジド基に転換する方法が例示される。モノマー成分をラジカル重合させる際は、過酸化化合物又はアゾ系化合物のような重合開始剤を用いて、常法により重合させればよい。モノマー成分をラジカル重合させるにあたり、反応溶液の粘度を調整するために適宜溶媒を添加することが好ましい。なお、アクリル系共重合体(B)を製造する際に使用される(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、上記アクリル系共重合体(A)で例示したものと同様のものを使用することができる。

[0036] また、アクリル系共重合体(B)中の第1級アミノ基及び/又はカルボキシヒドラジド基は、アクリル系共重合体(A)との適度の架橋性を発揮するために、アクリル系共重合体(B)の1分子鎖中、2個以上存在することが

好ましく、3個以上存在することがより好ましい。

[0037] さらに、第1級アミノ基を導入するためのモノマー成分及び／又はカルボキシヒドラジド基を導入するためのモノマー成分と、(メタ)アクリル酸アルキルエステルモノマーとを、これらのモル比が1:5～1:100となるように混合して共重合させることが好ましい。

[0038] アクリル系共重合体(B)に対して第1級アミノ基を導入するためのモノマー成分としては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと重合可能なビニル基を有し、第1級アミノ基を有する化合物が挙げられる。このような化合物としては、ビニルアミン等が例示される。

[0039] アクリル系共重合体(B)に対してカルボキシヒドラジド基を導入するためのモノマー成分としては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと重合可能なビニル基を有し、ヒドラジド化合物と反応可能なケト基を有する化合物が挙げられる。このような化合物としては、ジアセトンアクリルアミド、アクロレイン、アセトアセトキシエチルメタクリレート等が例示される。

[0040] カルボキシヒドラジド基を導入するためのモノマー成分由来の側鎖をカルボキシヒドラジド基に転換させるには、上記ラジカル重合で得られた重合体を、極性溶媒に溶解させ、酸触媒の存在下、ジカルボン酸のジヒドラジドを反応させればよい。ジカルボン酸のジヒドラジドとしては、アジピン酸ジヒドラジド、グルタル酸ジヒドラジド、ピメリン酸ジヒドラジド等が例示される。

[0041] アクリル系共重合体(B)の数平均分子量は1500～50000が好ましく、重量平均分子量は2000～100000であることが好ましい。アクリル系共重合体(B)の分子量が上記の下限值以上であることにより、混合液がゲル化してしまうことが抑制され、粘着剤層を作製する際の塗工性が良好になるので好ましい。また、アクリル系共重合体(B)の分子量が上記の上限値以下であることにより、アクリル系共重合体(A)との間で適度な架橋状態を得ることができるので好ましい。アクリル系共重合体(B)の数平均分子量は、上記の範囲の中でも、2000～10000であることがよ

り好ましく、3000～8000であることが最も好ましい。また、アクリル系共重合体（B）の重量平均分子量は、上記の範囲の中でも、5000～20000であることがより好ましく、8000～15000であることが最も好ましい。

[0042] 粘着剤Acrは、アクリル系共重合体（A）100質量部、及びポリアミン化合物0.05～2質量部からなる樹脂混合物を粘着剤として使用することもできる。ポリアミン化合物としては、国際公開第2011/027786号パンフレット等に記載されるポリヒドラジド化合物（アジピン酸ジヒドラジド等）が挙げられる。これらの化合物は、上記パンフレットにしたがって調製できる。

[0043] 粘着剤層中の粘着剤の含有量の下限値は、特に限定されないが、粘着剤層中に粘着剤の総量が好ましくは20質量%以上、さらに好ましくは50質量%以上、より好ましくは65質量%以上含まれていてもよい。粘着剤層中の粘着剤の含有量の下限値が上記範囲であると、粘着剤層中にドネベジルを十分に溶解させることができる。

[0044] 粘着剤層中の粘着剤の含有量の上限値は、特に限定されないが、粘着剤層中に粘着剤の総量が好ましくは90質量%以下、さらに好ましくは86質量%以下含まれていてもよい。粘着剤層中の粘着剤の含有量の上限値が上記範囲であると、粘着剤層中に十分量のドネベジルや吸収促進剤を配合できる。

[0045] （その他の成分）

本発明における粘着剤層には、必要に応じてその他の成分が含まれていてもよい。このような成分としては、酸化防止剤（ジブチルヒドロキシトルエン等）、賦形剤（ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE等）、粘着付与剤（水添ロジングリセリンエステル等）、可塑剤、防腐剤、pH調整剤、キレート剤、香料、色剤、脂肪酸（オレイン酸等）、油脂、コレステロール等が挙げられる。

[0046] 粘着剤層中のその他の成分の含有量の下限値は、特に限定されないが、粘着剤層中にその他の成分の総量が好ましくは0.1質量%以上、より好まし

くは1.0質量%以上、さらに好ましくは5.0質量%以上含まれていてもよい。粘着剤層中のその他の成分の含有量の上限値は、特に限定されないが、粘着剤層中にその他の成分の総量が好ましくは30質量%以下、より好ましくは20質量%以下、さらに好ましくは15質量%以下含まれていてもよい。

[0047] [支持体]

本発明における支持体は、薬剤成分に対して不透過性又は難透過性であり、かつ柔軟なものが好ましい。具体的には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・酢酸ビニル・一酸化炭素共重合体、エチレン・ブチルアクリレート・一酸化炭素共重合体、ナイロン、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレート）、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルムやアルミニウムシート等が挙げられる。これらが積層され、シート状に形成されてもよく、織布や不織布とともに積層されてもよい。また、粘着剤層との接着性を高めるため、支持体の表面にコロナ処理、プラズマ放電処理等の表面処理を施したり、アンカー剤によりアンカーコート処理を施したりしてもよい。

[0048] 支持体とは反対側の粘着剤層表面には、粘着剤層表面を保護するための剥離シートを設けてもよい。貼付剤の使用者が剥離シートを剥がして粘着剤層表面を露出させると、貼付剤は使用可能な状態となる。剥離シートの素材は、粘着剤層から容易に取り除くことができ、有効成分非透過性であることが好ましい。このような素材としては、例えば、ポリエチレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン等のプラスチックフィルム、金属フィルム等の素材から選ばれる単層フィルム、又は2種以上の素材を積層した積層フィルムが挙げられる。これらのフィルムの表面をシリコン処理したものをを用いることもできる。

[0049] [貼付剤の調製方法]

本発明の貼付剤の調製方法は特に限定されず、例えば、粘着剤層を構成する成分を均一に攪拌し、得られた組成物を、塗工機を用いて支持体や剥離シ

ート（ポリエチレンテレフタレートフィルム等）の表面上に塗工乾燥した後に、本発明の貼付剤を得ることができる。

[0050] 貼付剤の形状や厚さは、得ようとするドネペジルの皮膚透過性の程度や、適用しようとする患部等に応じて調整できる。例えば、粘着剤層の厚さは、 $40.0\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下であってもよく、好ましくは $70.0\mu\text{m}$ 以上 $110\mu\text{m}$ 以下であってもよい。

[0051] [本発明の貼付剤]

本発明の貼付剤は、患者に対して、65時間以上96時間以下、連続して貼付されることで、皮膚刺激性（紅斑形成、痂皮形成、浮腫形成等）を低減できる。貼付剤の皮膚刺激性は、実施例に示した方法により、Draizeら（1959）の評価基準に基づき評価する。本発明によれば、65時間以上96時間以下、連続してドネペジル含有貼付剤を患者に投与することにより、1日ごとに（つまり、24時間以内に）貼付剤を貼り替えて同日数にわたって投与した場合と比較して、Draizeら（1959）の評価基準に基づき特定された刺激スコアを、例えば半分以下の値に低減できる。

[0052] 本発明の貼付剤の貼付期間は、約3～4日間、すなわち65時間以上96時間以下であれば特に限定されないが、ドネペジルの薬効の持続時間や、貼付剤が剥がれるリスクを考慮して、好ましくは84時間以下、さらに好ましくは80時間以下に調整してもよい。また、患者の生活状況により貼付期間が調整されてもよい。例えば、就寝前（例えば、23時）に貼付して3日後の夕方（例えば、16時）まで（合計約65時間）、又は3日後の入浴後（例えば、21時）まで（合計約70時間）を貼付期間としてもよい。

[0053] 本発明の貼付剤は、貼付剤の貼り忘れが多く、貼付の頻度が低いことが求められるアルツハイマー型認知症患者に対して好適に適用できる。

[0054] 本発明の貼付剤は、ドネペジルの皮膚透過性にも優れ得る。本発明によれば、ドネペジルの皮膚透過性が経時的に増加し得る。ドネペジルの皮膚透過性は、実施例に示した方法でドネペジルの皮膚透過量を特定することによって評価する。本発明の貼付剤は患者に対して、65時間以上96時間以下、

連続して貼付されるが、本発明によれば、例えば１日ごとに（つまり、２４時間ごとに）貼付剤を貼り替えて同時間にわたって投与した場合と同等量のドネペジルが皮膚を透過するにもかかわらず、皮膚刺激性が顕著に低減されるという意外な効果が奏される。したがって、本発明によれば、より低い頻度で貼付剤を貼り替えても、十分な皮膚透過性及び低減された皮膚刺激性を実現できる。

[0055] 本発明の貼付剤において、皮膚刺激性が低減されている理由は定かではないが、下記のように推察される。すなわち、例えば１日ごとに（つまり、２４時間ごとに）貼付剤を貼り替えると、貼付剤を貼付した初期の段階ごとに、ドネペジルが皮膚を透過する前に皮膚表面に大量に蓄積され、該蓄積が皮膚への刺激の原因となり得る。他方、本発明の貼付剤においては、このような蓄積が生じにくく、皮膚への刺激性が低減される。

[0056] ９６時間超（例えば、１週間以上）にわたって連続して貼付される貼付剤を調製する場合、発汗等により皮膚がかぶれやすくなる。また、９６時間超にわたって貼付される貼付剤は、患部から剥がれやすくなる可能性が高まる。他方、本発明においては、より短い適度な貼付時間を設定することにより、皮膚のかぶれや貼付部位からの剥がれを低減できる。

[0057] 本発明の貼付剤の適用部位は特に限定されず、背部、上腕部、胸部等の任意の部位に貼付できる。本発明の貼付剤を適用部位に貼付後、６５時間以上９６時間以下、連続して貼付することで、皮膚刺激性の低減という本発明の効果が奏される。本発明において、「６５時間以上９６時間以下、連続して貼付する」とは、６５時間以上９６時間以下にわたって本発明の貼付剤が適用部位に貼付された状態が維持されることをさすが、本発明の貼付剤が適用部位から短時間剥がされた後に、該貼付剤がすぐに貼り直されることを排除するものではない。

実施例

[0058] 本発明について、以下の実施例により詳説するが、この実施例は本発明について例示するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0059] 本実施例で使用した粘着剤は、下記の粘着剤 A c r である。

[0060] [粘着剤 A c r]

以下に示す合成方法によって得られた共重合体 (A) の溶液と、共重合体 (B) の溶液とを、質量比 100 : 5 (共重合体 (A) : 共重合体 (B)) の割合で混合し、粘着剤 A c r を得た。

[0061] (粘着剤 A c r の共重合体 (A))

アクリル酸 2-エチルヘキシル 200 質量部、アクリル酸ブチル 100 質量部、ジアセトンアクリルアミド 50 質量部、及び酢酸エチル 300 質量部を加えて混合した。この混合物を、攪拌装置及び還流冷却装置を備えるセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら、75℃に昇温した。過酸化ベンゾイル 2 質量部を酢酸エチル 20 質量部に溶解した溶液を 5 分割し、その 1 部をセパラブルフラスコに添加して、重合を開始した。残りの 4 部を、反応開始後 2 時間目から 1 時間間隔で 1 部ずつ添加し、添加を終了した後、さらに 2 時間反応させた。なお、粘度調節のため、反応開始後、2 時間ごとに酢酸エチルを 50 質量部ずつ 4 回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを添加することで、固形分濃度 30 質量%の粘着剤 A c r に使用する共重合体 (A) を得た。

[0062] (粘着剤 A c r の共重合体 (B))

アクリル酸エチル 660 質量部、ジアセトンアクリルアミド 70 質量部、分子量調節剤としてドデシルメルカプタン 40 質量部及び酢酸エチル 400 質量部を加えて混合した。この混合物を、攪拌装置及び還流冷却装置を備えるセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら、70℃に昇温した。アゾビスイソブチロニトリル 5 質量部を酢酸エチル 100 質量部に溶解した溶液を 5 分割し、その 1 部をセパラブルフラスコに添加して、重合を開始した。残りの 4 部を、反応開始後 2 時間目から 1 時間間隔で 1 部ずつ添加し、添加を終了した後、さらに 2 時間反応させた。なお、粘度調節のため、反応開始後、2 時間ごとに酢酸エチルを 50 質量部ずつ 3 回添加した。その後、アジピン酸ジヒドラジド 40 質量部を、精製水 40 質量部、メタノー

ル 1 6 0 0 質量部、酢酸エチル 2 6 0 質量部の混合液に溶解したものを添加し、さらに濃塩酸 5 質量部を加えた後、7 0 °C に昇温した。反応終了後、冷却し、精製水で 3 回洗浄した後、生成物を酢酸エチル 7 0 0 質量部、アセトン 1 4 0 0 質量部、メタノール 4 0 0 質量部の混合溶媒に溶解させることで、固形分濃度 3 0 質量% の粘着剤 A c r に使用する共重合体 (B) を得た。

[0063] [実施例 1 : 粘着剤層の組成の検討]

表 1 の配合で組成物を作製し、支持体 (ポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムを使用) 上に塗工乾燥することによって粘着剤層を備える貼付剤を得た。得られた貼付剤は、いずれも、粘着剤層の厚さを 1 0 7 μ m に調製した。なお、表中の略記は以下の意味を示す。

I P M : ミリスチン酸イソプロピル

P V P : ポリビニルピロリドン

B C - 2 : ポリオキシエチレン セチルエーテル

B L - 2 : ポリオキシエチレン ラウリルエーテル

B L - 4, 2 : ポリオキシエチレン (4, 2) ラウリルエーテル

B O - 2 V : ポリオキシエチレン オレイルエーテル

B S - 2 : ポリオキシエチレン ステアリルエーテル

B S - 2 0 : ポリオキシエチレン ステアリルエーテル

[0064] [表 1]

	粘着剤層の組成(単位:質量%)									
	トネペジル	吸収促進剤								粘着剤 Acr
		IPM	ホ'リオキシエチレン セチルエーテル	ホ'リオキシエチレン ラウリルエーテル		ホ'リオキシエチレン オレイルエーテル	ホ'リオキシエチレン ステアリルエーテル		PVP	
				BC-2	BL-2	BL-4.2	BO-2V	BS-2		
実施例 1	12	10.0								78
実施例 2		2.50							86	
実施例 3			2.00						86	
実施例 4				5.00					83	
実施例 5					5.00				83	
実施例 6						4.50			84	
実施例 7							4.15		84	
実施例 8		10.0						5.00	73	
実施例 9		10.0						10.0	68	

[0065] (ドネペジルの皮膚透過量の検討)

摘出されたヒトの皮膚を 2 4 m m 中に打ち抜き、得られた皮膚片を 6 ウェ

ルのセルカルチャープレート（各ウェルには、レシーバ溶液としてPBSにポリエチレングリコール400を20%配合した緩衝液1.2 mLを入れた）に、真皮層側がウェル側となるように設置した。皮膚の角質層側に、15 mmφの大きさに打ち抜いた貼付剤の粘着剤層を貼付した。温度条件を32℃（湿度95%）に維持し、皮膚の設置から、0、24、48、72時間後の各時点でレシーバ溶液を0.6 mL入れ替え、各時点でのレシーバ溶液を回収した。回収したレシーバ溶液中のドネペジル濃度をHPLCで測定し、得られた数値に基づいて、皮膚面積当たりのドネペジルの透過量を算出した。

[0066] ドネペジルの皮膚透過量の評価結果を図1に示す（平均値±SD、n=4）。図1に示されるとおり、時間に対する皮膚透過量（これは、図1のグラフの傾きに相当する。）は、0から24時間よりも24から72時間において増加しており、ドネペジルの皮膚透過量が経時的に増加した。ドネペジルの皮膚透過量の増加効果は、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（特に、BL-4.2）において優れていた。

[0067] [実施例2：吸収促進剤の濃度及び粘着剤層の厚さの検討]

表2の配合で組成物を作製し、支持体（ポリエチレンテレフタレート（PET）フィルムを使用）上に塗工乾燥することによって粘着剤層を備える貼付剤を得た。

[0068] [表2]

	粘 着 剤 層 の 組 成 (単 位 : 質 量 %)				粘 着 剤 層 の 厚 さ (単 位 : μm)
	ト'ネヘ'シル	吸 収 促 進 剤		粘 着 剤 Acr	
		IPM	ホ'リオキシエチレン ラウリルエーテル (BL-4.2)		
実 施 例 10	12		2.00	86	107
実 施 例 11					90
実 施 例 12					71
実 施 例 13			5.00	83	107
実 施 例 14					90
実 施 例 15					71
実 施 例 16	8	10.0		82	107

[0069] 得られた各貼付剤について、レシーバ溶液の回収時点を、皮膚の設置から、0、24、48、72、96、120時間とした点以外は、実施例1と同様の方法でドネペジルの皮膚透過量を評価した。その結果を図2に示す（平均値±SD、n=4）。図2に示されるとおり、本発明の貼付剤によれば、時間に対する皮膚透過量（これは、図2のグラフの傾きに相当する。）が、0から24時間よりも24から120時間において増加しており、ドネペジルの皮膚透過量が経時的に増加した。

[0070] [実施例3：貼付剤の刺激性の検討]

表3の配合で組成物を作製し、支持体（ポリエチレンテレフタレート（PET）フィルムを使用）上に塗工乾燥することによって粘着剤層を備える貼付剤を得た。

[0071] [表3]

	粘着剤層の組成(単位:質量%)					粘着剤層 の厚さ (単位:μm)
	ドネペジル	吸 収 促 進 剤			粘 着 剤 Acr	
		IPM	ジブチル ヒドロキシトルエン	ポリオキシエチレン ラウリルエーテル (BL-4.2)		
実施例 17	8.0	20.0	0.1		71.9	71
実施例 18	12			2.00	86	71
実施例 19	8.0	10.0			82	71
実施例 20	8.0	10.0			72	107

[0072] 得られた各貼付剤について、下記の方法で刺激性を検討した。

[0073] (実施例17の刺激性試験)

日本白色ウサギ（オス、18週齢）の健常皮膚を使用して検討した。日本白色ウサギの背部皮膚を刈毛し、刈毛箇所を数区画に分割した。各区画のそれぞれに、実施例17の貼付剤（直径2cm）を貼り、不浸透性油紙及び不織布粘着性包帯（商品名「メッシュポア」、ニチバン株式会社製）で覆った後、粘着性布伸縮包帯（商品名「エラストポア」、ニチバン株式会社製）で固定した。固定後、3日間（72時間）にわたって1日1回の貼り替えを行った区（つまり、3回の貼り替えを行った区）と、3日間（72時間）連続して貼付剤を貼った区（つまり、3日間一度も貼付剤を貼り替えなかった区）

）と、に、使用した総区画数が同じ数になるようにわけた。これを、異なる4個体のウサギを使用して2サイクル（3日間×2サイクル、すなわち合計6日間）行った。

[0074] 貼付剤の固定後、3日（72時間）後、6日（144時間）後の各時点で貼付剤を剥がし（3日後の時点では、剥がして皮膚観察を行った後に、別の未貼付の貼付剤を再び貼った。）、微温湯で湿らせた脱脂綿で貼付剤の適用部位を軽く清拭した後に、表4に示したDraizeら（1959）の評価基準にしたがい、皮膚観察を行った。評価結果について、「紅斑及び痂皮形成」及び「浮腫形成」のそれぞれの評点を合計し、その合計値を動物数（ $n=4$ ）で除して各観察日の刺激スコアとした。また、得られた各観察日の刺激スコアに基づき、3日間又は6日間の刺激スコアの総和を求め、3日間又は6日間の平均刺激スコアを算出した。その結果を図3に示す。

[0075] 図3の「3日後」に示されるとおり、3日間連続して貼付剤を貼った区（図3中の「3-day patch」）では、3日間にわたって1日1回の貼り替えを行った区（図3中の「1-day patch」）と比較して、平均刺激スコアが顕著に低かった。他方、いずれの区でも、ドネペジルの皮膚透過量は同等であった（データは示していない。）。したがって、本発明の貼付剤によれば、少なくとも3日間連続して貼付しても、ドネペジルが十分に皮膚を透過しつつ、皮膚刺激性を低減できることがわかった。この傾向は、同様のサイクルをさらにもう1回繰り返しても認められた（図3の「6日後」を参照。）。

[0076] [表4]

Draizeら(1959)の評価基準			
紅斑及び痂皮形成	スコア	浮腫形成	スコア
紅斑が認められない	0	浮腫が認められない	0
ごく軽度の紅斑が認められる	1	ごく軽度の浮腫が認められる	1
明らかな紅斑が認められる	2	軽度の浮腫が認められる	2
中等度から強度の紅斑が認められる	3	中等度の浮腫が認められる	3
強度の紅斑から軽度の痂皮形成が認められる	4	強度の浮腫が認められる	4

[0077] （実施例18及び19の刺激性試験）

実施例18及び19の貼付剤を使用し、固定後3日後の時点のみを検討し

た点以外は、実施例 17 と同様の方法で刺激性試験を行った。その結果を図 4 に示す。

[0078] 図 4 に示されるとおり、本発明の貼付剤によれば、少なくとも 3 日間連続して貼付しても、皮膚刺激性を低減できることがわかった。

[0079] (実施例 20 の刺激性試験)

実施例 17 と同様の方法で、日本白色ウサギの背部皮膚に、実施例 20 の貼付剤を固定した。固定後、4 日間 (96 時間) にわたって 1 日 1 回の貼り替えを行った区 (つまり、4 回の貼り替えを行った区) と、4 日間 (96 時間) 連続して貼付剤を貼った区 (つまり、4 日間一度も貼付剤を貼り替えなかった区) と、に、使用した総区画数が同じ数になるようにわけた。これを、異なる 4 個体のウサギを使用して 2 サイクル (4 日間×2 サイクル、すなわち合計 8 日間) 行った。

[0080] 貼付剤の固定後、4 日 (96 時間) 後、8 日 (192 時間) 後の各時点で貼付剤を剥がし (4 日後の時点では、剥がして皮膚観察を行った後に、別の未貼付の貼付剤を再び貼った。)、実施例 17 と同様の方法で皮膚観察を行い、4 日間又は 8 日間の平均刺激スコアを算出した。その結果を図 5 に示す。

[0081] 図 5 の「4 日後」に示されるとおり、4 日間連続して貼付剤を貼った区 (図 5 中の「4-day patch」) では、4 日間にわたって 1 日 1 回の貼り替えを行った区 (図 4 中の「1-day patch」) と比較して、平均刺激スコアが顕著に低かった。他方、いずれの区でも、ドネペジルの皮膚透過量は同等であった (データは示していない。)。したがって、本発明の貼付剤によれば、4 日間連続して貼付しても、ドネペジルが十分に皮膚を透過しつつ、皮膚刺激性を低減できることがわかった。この傾向は、同様のサイクルをさらにもう 1 回繰り返しても認められた (図 5 の「8 日後」を参照。)。

[0082] [参考例：リバスチグミン含有貼付剤の刺激性の検討]

参考例として、ドネペジルの代わりにリバスチグミンを使用した貼付剤の

刺激性について検討した。具体的には、表5の配合で組成物を作製し、支持体（ポリエチレンテレフタレート（PET）フィルムを使用）上に塗工乾燥することによって粘着剤層を備える貼付剤を得た。

[0083] [表5]

	粘着剤層の組成(単位:質量%)		粘着剤層の厚さ (単位:μm)
	リバスチグミン	粘着剤 Acr	
参考例 1	20	80	90
参考例 2			270

[0084] 参考例1及び2の貼付剤を使用し、実施例17と同様の方法で刺激性試験を行った。その結果を図6に示す。なお、図6中、「1-day patch」は、参考例1の貼付剤を使用し、3日間にわたって1日1回の貼り替えを行った区の結果を示す。図6中、「3-day patch」は、参考例2の貼付剤を使用し、3日間連続して貼付剤を貼った区の結果を示す。

[0085] 図6の「3日後」に示されるとおり、リバスチグミン含有貼付剤を3日連続して貼付すると、1日1回の貼り替えを行った場合と比較して、皮膚刺激性にほぼ差がないか、前者の皮膚刺激性の方がやや高かった。その傾向は、同様のサイクルをさらにもう1回繰り返した場合（図6の「6日後」）や、表5に記載された粘着剤層にさらに吸収促進剤を配合した場合（データは示していない。）であっても変わらなかった。

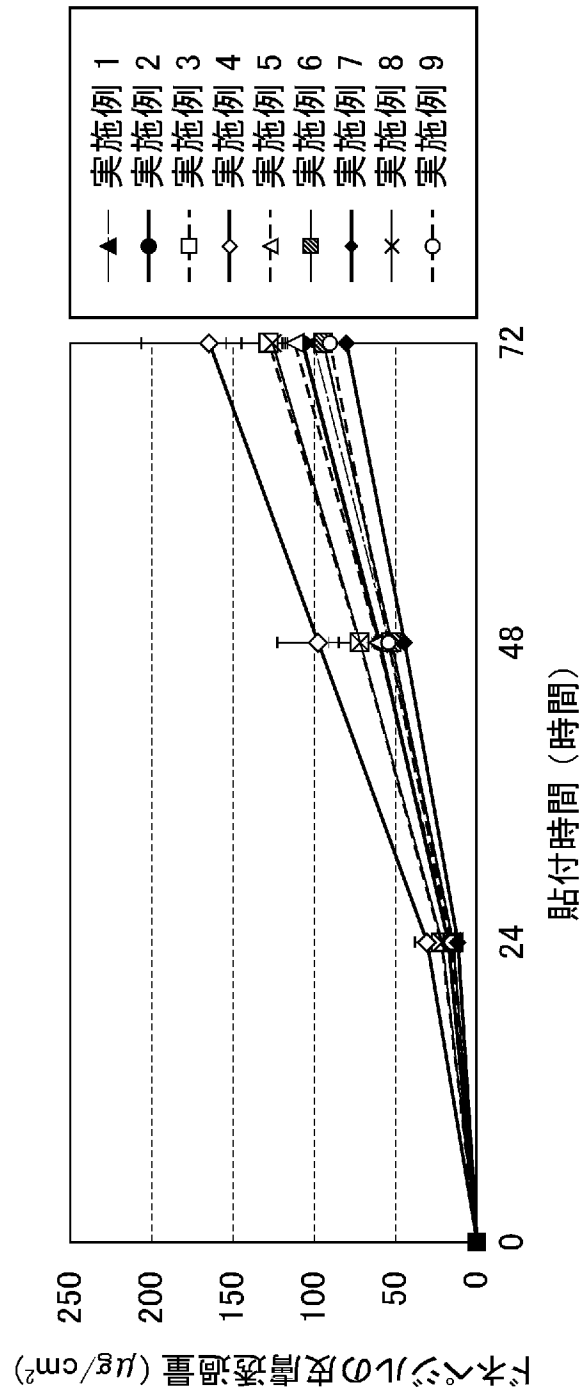
[0086] ドネペジル含有貼付剤を3日間又は4日間連続して貼付した場合には、1日1回の貼り替えを行った場合と比較して皮膚刺激性が低減されていた（図3及び5を参照。）。これに対し、リバスチグミン含有貼付剤を使用した場合にはそのような傾向が認められなかった。その理由は定かではないが、下記のように推察される。リバスチグミンの半減期（1.5時間）は、ドネペジルの半減期（70時間）よりも顕著に短い。つまり、投与されたリバスチグミンは、ドネペジルと比較して速やかに皮膚から体内に吸収されるか、あるいは速やかに皮膚中で代謝され、リバスチグミンが皮膚中から速やかに消失する。さらに、リバスチグミン含有貼付剤を連続貼付した1日間又は3日

間という期間は、リバスチグミンの半減期と比較して、いずれも顕著に長いことから、効果や皮膚刺激性等の点で大きな差異が生じなかったものと考えられる。

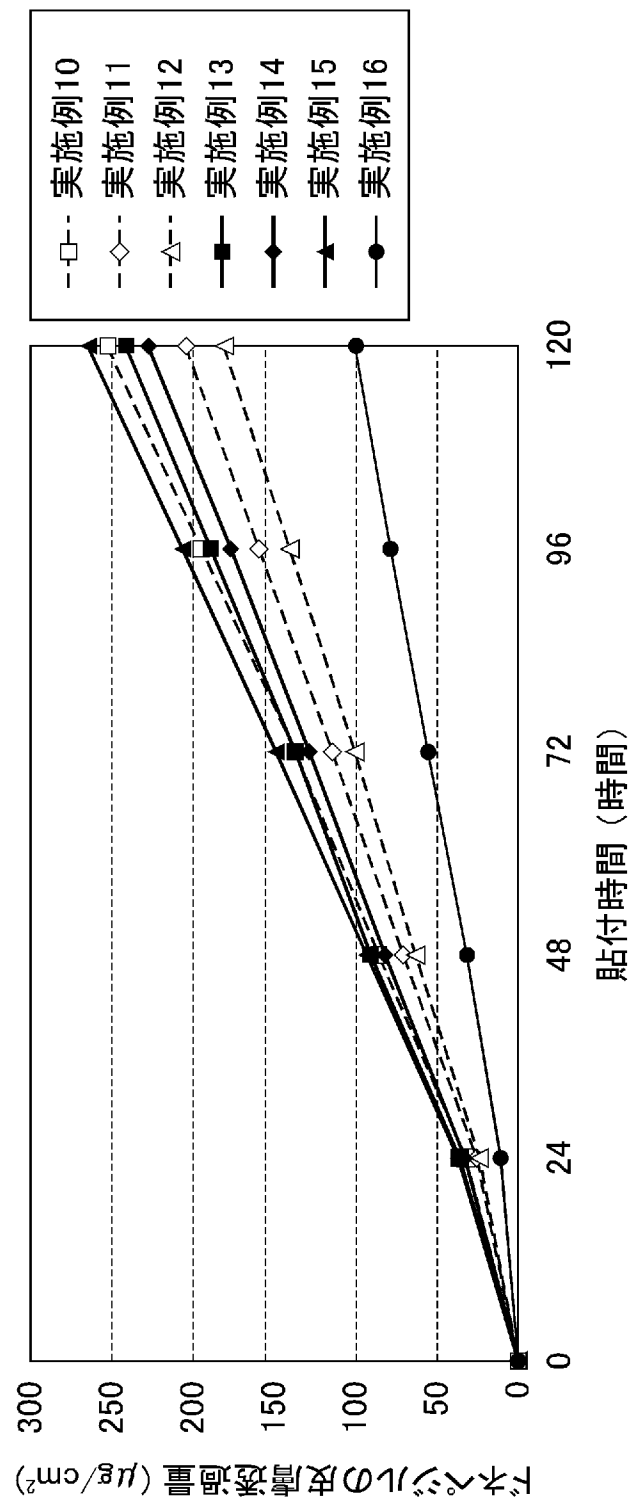
請求の範囲

- [請求項1] 支持体と、前記支持体上に位置する粘着剤層とを備える貼付剤であって、
前記粘着剤層は、
ドネペジル及び／又はその薬学的に許容できる塩酸塩と、
吸収促進剤と、
粘着剤と、
を少なくとも含み、
患者に対して、65時間以上96時間以下、連続して貼付される、
貼付剤。
- [請求項2] 前記吸収促進剤の含有量は、前記粘着剤層に対して0.10質量%以上10.0質量%以下である、請求項1に記載の貼付剤。
- [請求項3] 前記粘着剤層は、アクリル系粘着剤を含む、請求項1又は2に記載の貼付剤。
- [請求項4] 前記アクリル系粘着剤の含有量は、前記粘着剤層に対して20質量%以上90質量%以下である、請求項3に記載の貼付剤。
- [請求項5] 前記粘着剤層の厚さは、40.0 μm 以上200 μm 以下である、請求項1から4のいずれか1項に記載の貼付剤。
- [請求項6] 前記患者は、アルツハイマー型認知症患者である、請求項1から5のいずれか1項に記載の貼付剤。

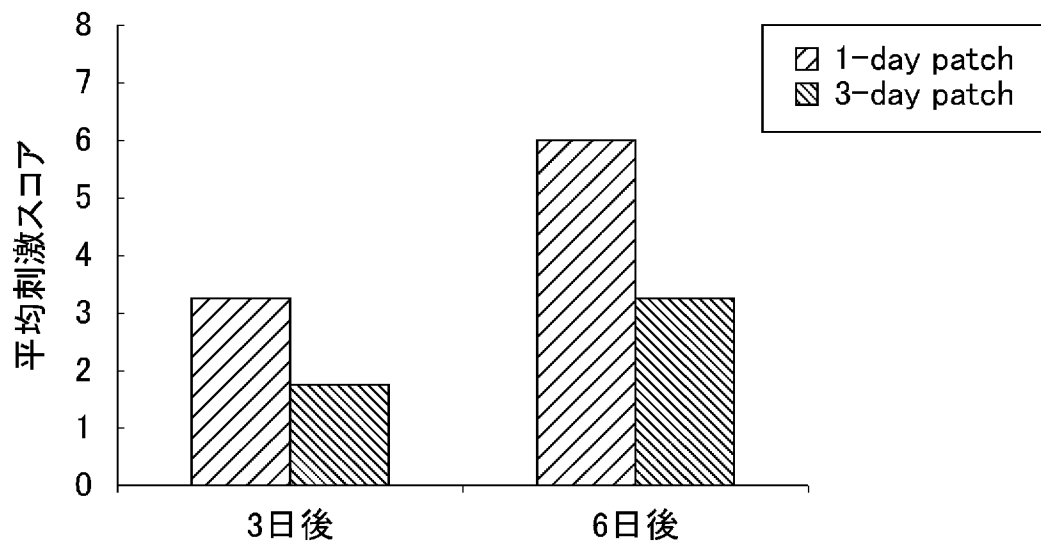
[図1]



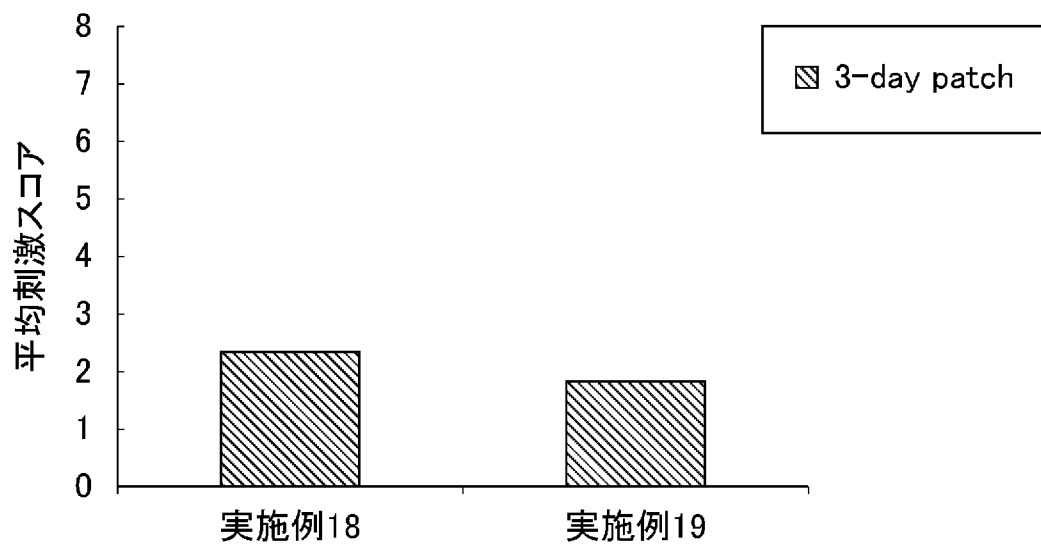
[図2]



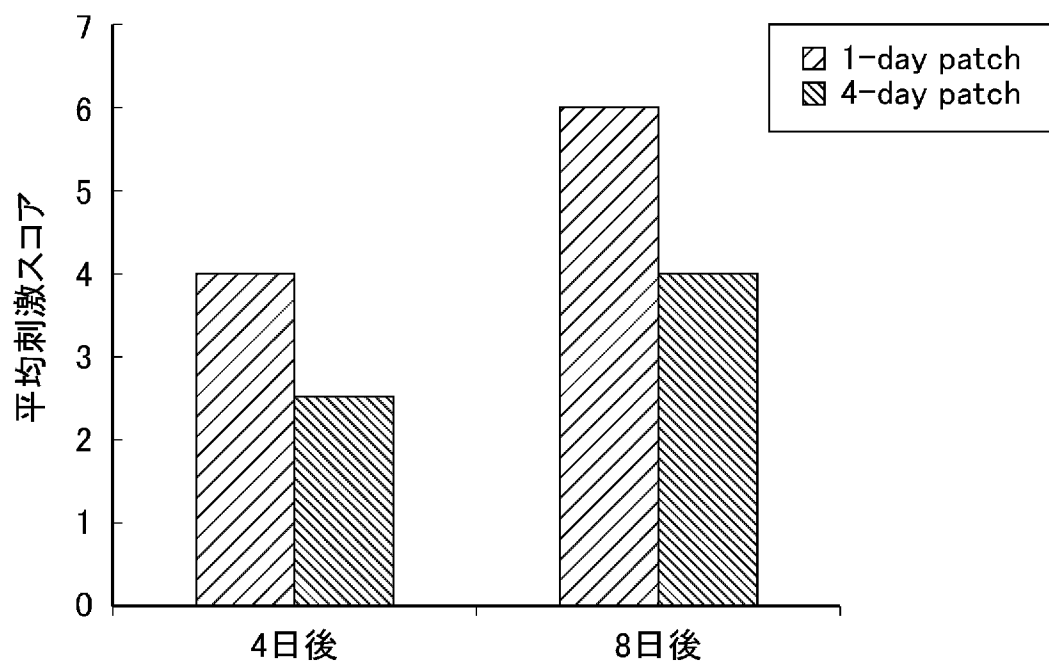
[図3]



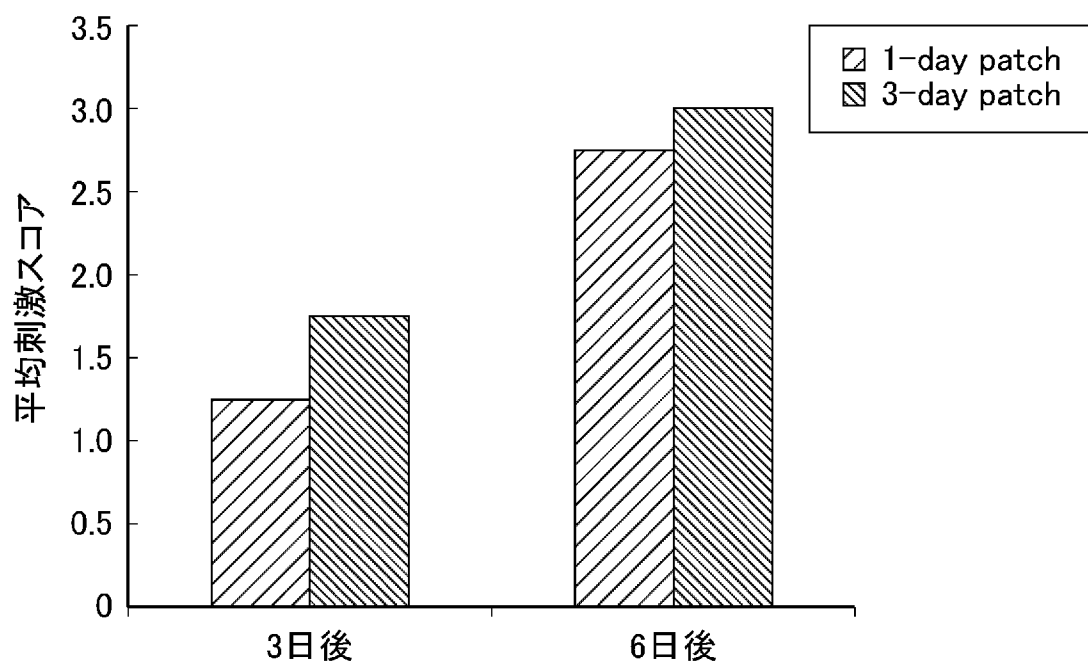
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/445(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P25/28(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)

A61K31/445, A61K9/70, A61K47/32, A61P25/28

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2014-502639 A (Taiwan Biotech Co., Ltd.), 03 February 2014 (03.02.2014), claims; paragraphs [0009], [0010], [0030]; examples & WO 2012/097197 A1 claims; paragraphs [0008], [0009], [0033]; examples & US 2014/0052081 A1 & EP 2663296 A1 & TW 201229170 A1 & CN 102579409 A1 & KR 10-2013-0121139 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
13 June 2016 (13.06.16)

Date of mailing of the international search report
28 June 2016 (28.06.16)

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/JP2016/062380

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-500992 A (Core Tech Solutions, Inc.), 14 January 2010 (14.01.2010), claims; paragraphs [0042], [0072], [0075]; fig. 1; table 3 & WO 2008/021113 A2 claims; page 3, line 26; page 8, line 25 to page 9, line 2; page 13, lines 16 to 18; page 13, line 25 to page 14, line 3; table 3; examples & US 2008/0044461 A1	1-6
A	WO 2011/136288 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 03 November 2011 (03.11.2011), entire text & JP 5665861 B2 & US 2008/0044461 A1 entire text & EP 2564848 A1	1-6
A	JP 2014-028791 A (Nipro Patch Co., Ltd.), 13 February 2014 (13.02.2014), entire text (Family: none)	1-6
A	WO 2009/145269 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 03 December 2009 (03.12.2009), entire text & JP 5421252 B2 & US 2010/0010043 A1 entire text & EP 2279740 A1 & CN 102046171 A & KR 10-2011-0020788 A	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/445(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P25/28(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. A61K31/445, A61K9/70, A61K47/32, A61P25/28

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）

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	JP 2014-502639 A (タイワン バイオテック カンパニー リミテッド) 2014.02.03, 特許請求の範囲, 段落[0009], [0010], [0030], 実施例 & WO 2012/097197 A1, 請求の範囲, 段落[0008], [0009], [0033], 実施 例 & US 2014/0052081 A1 & EP 2663296 A1 & TW 201229170 A1 & CN 102579409 A1 & KR 10-2013-0121139 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

1 3 . 0 6 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 6 . 2 0 1 6

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 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）

今村 明子

4 C

3 8 4 7

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
X	JP 2010-500992 A (コア テク ソリューションズ, インク.) 2010. 01. 14, 特許請求の範囲, 段落[0042], [0072], [0075], 図 1, 表 3 & WO 2008/021113 A2, 請求の範囲, 第 3 頁第 26 行, 第 8 頁第 25 行-第 9 頁第 2 行, 第 13 頁第 16-18 行, 第 13 頁第 25 行-第 14 頁第 3 行, 表 3, 実施例 & US 2008/0044461 A1	1-6
A	WO 2011/136288 A1 (久光製薬株式会社) 2011. 11. 03, 全文 & JP 5665861 B2 & US 2008/0044461 A1, 全文 & EP 2564848 A1	1-6
A	JP 2014-028791 A (ニプロパッチ株式会社) 2014. 02. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2009/145269 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメ ント株式会社) 2009. 12. 03, 全文 & JP 5421252 B2 & US 2010/0010043 A1, 全文 & EP 2279740 A1 & CN 102046171 A & KR 10-2011-0020788 A	1-6