(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1月23日(23.01.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/017585 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) *A61P 29/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/028251

(22) 国際出願日： 2019年7月18日(18.07.2019)

(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 2018-136147 2018年7月19日(19.07.2018) JP

(71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 **(SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.)** [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 田中 雅康 **(TANAKA, Masayasu)**; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 小山田 義博 **(OYAMADA, Yoshihiro)**; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 高田 宜則 **(TAKADA, Yoshinori)**; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外 **(YAMAO, Norihito** et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (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, JP, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2020/017585 A1

(54) **Title:** MEDICINAL PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称： 外用製剤

(57) **Abstract:** The present invention pertains to a drug for the treatment and/or prevention of pain, more specifically to a medicinal preparation for external use to treat and/or prevent peripheral neuropathic pain, the medicinal preparation containing as an active ingredient N^2-{[1-ethyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-L-alaninamide.

(57) 要約：本発明は、疼痛の治療および／または予防薬、さらに詳しくは、Ｎ^2－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミドを有効成分とする末梢性神経障害性疼痛を治療および／または予防するための外用製剤に関する。

明　細　書

発明の名称 ： 外用製剤

技術分野

[0001] 本発明は、疼痛の治療および／または予防薬、さらに詳しくは、Ｎ^{2}－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミドを有効成分とする末梢性神経障害性疼痛を治療および／または予防するための外用製剤に関する。

背景技術

[0002] 末梢神経での疼痛は、多くの病状において重大な症状であり、その程度にもよるが、ヒトのＱＯＬにも大きな影響を及ぼし、また種々のヒトの一般的機能を妨げ得るものである。

末梢神経での疼痛を感じるメカニズムは、末梢の感覚神経から脊髄を経由して脳へと痛みのシグナルが伝達することで痛いと感じることが知られており、その経路における各作用点においてはナトリウムチャネルが関与しており、またその各作用点におけるナトリウムチャネルはそれぞれ異なるタイプのチャネルであることがわかっている。

この場合、脳におけるナトリウムチャネルはＮａｖ１．１～Ｎａｖ１．４、Ｎａｖ１．６であり、末梢感覚神経におけるナトリウムチャネルはＮａｖ１．７～Ｎａｖ１．９ある。また別のナトリウムチャネルとして心臓においてはＮａｖ１．５が存在する。

[0003] ナトリウムチャネルに作用する外用疼痛剤としては、リドカイン製剤が市販されており、その高い経皮吸収性や、その有効な疼痛への治療効果は既に実証済みであるが、一方で心毒性の副作用も報告されているため、医療現場ではその使用にあたって厳しい制限が課せられている。すなわち、リドカインにおいては、有効に末梢神経のナトリウムチャネルに作用するだけでなく、心臓へ影響するＮａｖ１．５への作用もあると考えられ、しかも外用による局所投与にもかかわらず、体内の奥深く心臓のチャネルに作用していると

考えられることから、一般的にナトリウムチャネルを利用した疼痛治療剤の開発は副作用の点で必ずしも容易ではなく、特にチャネルの選択性を獲得する点が大きな課題といえた。

[0004] 本発明者らの研究チームは、既に所定の構造を有する二環性複素環化合物において、疼痛作用があり、その作用が末梢の知覚神経特異的Ｎａチャネル（ＳＮＳ）を阻害することを明らかにしている（特許文献１）。

しかしながら、特許文献１でのＮａチャネルを指標とした作用の確認はin vitro試験による評価にとどまっており、経皮吸収性など薬物動態的な検討は一切行っておらず、末梢部位で局所投与による適用を実際実現するためには、経皮吸収の効率や代謝を考慮した薬物動態的影響を検討する必要があり、また局所投与に適した製剤への適用性や製剤の安定性なども検討する必要があった。更に、上記のリドカインでの副作用の懸念を考慮すれば、ナトリウムチャネルの選択性の検討も必須課題であった。しかしながら、それらを検討するとしても、特許文献１の中で検討された多くの化合物の中から実用可能なものを選び出した上で、ナトリウムチャネルの選択性を考慮した上での副作用低減の検討を行うことは容易なことではなかった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：ＷＯ ２０１０／０７４１９３

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、末梢性神経障害性疼痛を治療するための、外用製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意検討した結果、特許文献１で挙げられた数多くの化合物の中で、Ｎ^2－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミドが経皮吸収性

の点で外用製剤にするのに適しており、その製剤が保存安定性においても良好な特性を有し、また既存の疼痛治療薬であるリドカインの軟膏製剤と同程度の疼痛効果があり、且つ驚くべきは心臓血管系の副作用低減の点で、リドカインを大きく凌ぐ卓越した安全性を示すことを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0008] すなわち本発明は、以下の通りである。

〔項１〕Ｎ^{2}－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミドまたはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する外用医薬組成物。

[0009] 〔項２〕ワセリン（白色、黄色）、ゲル化炭化水素（プラスチベース(登録商標)）、パラフィン類（流動パラフィン）、ラノリン、加水ラノリン、ラノリンアルコール、ポリエチレングリコール、シリコン、ロウ類（ミツロウ）、植物油、豚脂、スクワラン、及び単軟膏からなる群より少なくとも１つを含む外用基剤を更に含む、項１の外用医薬組成物。

[0010] 〔項３〕有効成分が０．０１％（ｗ／ｖ）～１０％（ｗ／ｖ）で含有する、項１または項２の外用医薬組成物。

[0011] 〔項４〕実質的に水を含有しない項１～項３のいずれかの外用医薬組成物。

[0012] 〔項５〕外用医薬組成物の製剤形が塗布剤、貼付剤またはスプレー剤（エアゾール剤）である、項１～４のいずれかの医薬組成物。

[0013] 〔項６〕塗布剤が軟膏剤である、項５の外用医薬組成物。

[0014] 〔項７〕疼痛の治療および／または予防用の項１～項６のいずれかの外用医薬組成物。

[0015] 〔項８〕疼痛が末梢性神経障害性疼痛である、項７の外用医薬組成物。

[0016] 〔項９〕局所への外用投与において、有効成分の量が１回あたり０．１ｍｇ以上投与可能な、項１～８のいずれかの外用医薬組成物。

発明の効果

[0017] 本発明の外用医薬組成物は、経皮吸収性に優れ、保存安定性に優れ、疼痛作用に関しても局所投与により既存のリドカイン外用薬と同程度の優れた作

用を示し、且つ心臓への作用が少ないことから、リドカイン外用薬よりも疼痛作用と心臓への副作用の乖離度が大きく、使いやすい疼痛治療薬として期待される。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明のN^2－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミド（以下、「本発明化合物」ともいう）とは、特許文献１で開示される化合物である。

[0019] 本発明において医薬的に許容される塩とは、上記の本発明化合物中にある塩基性官能基と塩を形成する酸との塩が挙げられ、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩等が挙げられる。

[0020] 本発明において「疼痛」とは、末梢神経で感じる疼痛を意図し、Ｃ繊維やＡδ繊維等の末梢神経が関与する痛み；しびれ感、灼熱感、鈍痛、刺痛、電撃痛等の自発痛；機械刺激や冷熱刺激に対する痛覚過敏あるいはアロディニアを伴う神経障害性疼痛；侵害受容性疼痛；炎症性疼痛；小径線維ニューロパチー；肢端紅痛症；発作性激痛症等に対する治療剤または予防剤として使用できる。ここでいう神経障害性疼痛としては、例えば糖尿病性ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、化学療法による神経障害、癌性疼痛、ヒト免疫不全症候群ウイルス感染性感覚神経障害、三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、腰部術後神経痛、幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、遷延性術後疼痛、炎症性の脱髄性多発神経根障害、アルコール性神経障害、絞扼性末梢神経障害、医原性神経障害、突発性感覚神経障害、栄養障害による神経障害、放射線照射後神経障害、神経根障害、有毒性末梢神経障害、外傷性末梢性神経障害、腕神経叢引き抜き損傷、舌因神経痛、自己免疫性神経障害、慢性馬尾障害、四肢疼痛、肢端紅痛等が挙げられる。侵害受容性疼痛ないしは炎症性疼痛としては、腰痛、背部痛、腹痛、慢性関節リウマチ、変形性関節症による疼痛、筋肉痛、急性術後痛、骨折痛、熱傷性疼痛等が挙げられる。また、本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩は

、排尿障害に対する治療剤または予防剤としても使用できる。ここでいう排尿障害としては、頻尿、前立腺肥大による膀胱痛等が挙げられる。

[0021] 本発明化合物は、その作用の増強目的として、例えば、セレコキシブ、イブプロフェン、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、ジクロフェナク等の非ステロイド系抗炎症薬、デキサメサゾンやプレドニゾロン等のステロイド系抗炎症薬、トラマドール、モルヒネ、オキシコドン等のオピオイド系鎮痛薬とも組み合わせて用いることができる。また、プレガバリン、カルバマゼピン等の抗てんかん薬、エパルレスタット等のアルドース還元酵素阻害剤、リマプロスト アルファデクス等のプロスタグランジン誘導体製剤、アミトリプチリン、デュロキセチン等の抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不安薬、ドーパミン受容体作動薬、パーキンソン病治療薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリンβ受容体拮抗薬、認知症治療薬、気分障害治療薬等の薬剤とも組み合わせて用いることができる。本発明の化合物およびその製薬学的に許容される塩と組み合わせて用いる薬剤として好ましくは、プレガバリン、カルバマゼピン等の抗てんかん薬、アミトリプチリン、デュロキセチン等の抗うつ薬、モルヒネ、オキシコドン、トラマドール等の麻薬性鎮痛薬、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、デキサメサゾン等の抗炎症薬、エパルレスタット等のアルドース還元酵素阻害剤、リマプロスト アルファデクス等のプロスタグランジン誘導体が挙げられる。また、その副作用抑制を目的として、制吐剤、睡眠導入剤等の薬剤と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、適当な間隔をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用薬剤の合剤としてもよく、また本発明の化合物と別の製剤として投与してもよく、更には別の投与ルートで投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０

１～１０００重量部用いればよい。

[0022] 本発明において「外用医薬組成物」とは、経皮または経粘膜に投与することによって疼痛の患部に医薬成分を直接作用させるための組成物であり、その製剤形が塗布剤、貼付剤、スプレー剤（エアゾール剤）であるものをいう。具体的には塗布剤としては硬膏剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤などが、貼付剤としてはパップ剤、テープ剤、パッチ剤、プラスター剤などが挙げられる。好ましくは水の含量が低い塗布剤、貼付剤、スプレー剤（エアゾール剤）が挙げられる。

[0023] 本発明の組成物は、塗布剤として液状又は半固形状の組成物であるか、貼付剤として半固形状または固形状の組成物であるか、スプレー剤（エアゾール剤）として霧状、粉末状、泡沫状またはペースト状の組成物であるが、本発明化合物の保存安定性の観点から、水含量は低い方が好ましい。ここで、組成物中の水の含有量は、特に限定されないが、組成物全質量に対し５％以下であるのが好ましく、３％以下であるのがより好ましく、１％以下であるのがさらに好ましく、０．５％以下であることがさらに好ましく、０．１％以下であることがさらに好ましい。なお、本発明において「実質的に水を含有しない」とは、本発明化合物の保存安定性に大きな影響を及ぼさない程度の水含量以下をいい、具体的には、組成物全質量に対し５％以下であるのが好ましく、３％以下であるのがより好ましく、１％以下であるのがさらに好ましく、０．５％以下であることがさらに好ましく、０．１％以下であることがさらに好ましい。

[0024] 本発明における外用医薬組成物における塗布剤は、具体的には硬膏剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤などの液状または半固形状の組成物が挙げられるが、水含量が低い軟膏剤が好ましい。軟膏剤には、口腔用軟膏剤や眼軟膏剤が含まれる。

本発明において組成物に含まれる溶媒あるいは基剤の種類・性質等は特に限定されず、親水性であっても油性等の疎水性であってもよく、さらには異なる複数種の溶媒・基剤を適宜混合・乳化等して用いてもよい。こうした溶

媒・基剤としては、具体的には例えば、油性成分としてはワセリン（白色、黄色）、ゲル化炭化水素（プラスチベース(登録商標)）、パラフィン類（流動パラフィン）、ラノリン、加水ラノリン、ラノリンアルコール、ポリエチレングリコール、シリコン、ロウ類（ミツロウ）、植物油、豚脂、スクワラン、単軟膏などが挙げられ、水性成分として水、グリセリン、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられる。本発明における溶媒・基剤としては油性のものが好ましい。

[0025] 塗布剤中の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の含有量は、特に限定されないが、０．０１～１０重量％含有するのが好ましく、０．１～６重量％含有するのがより好ましく、０．３～３重量％含有するのが特に好ましい。

[0026] 本発明の塗布剤の組成物には、上記溶媒・基剤以外に、医薬製剤の剤形、投与方法等に応じて医薬品分野、化粧品分野等において用いられる添加物を配合してもよい。こうした添加物としては、例えば、ゲル化剤、アルコール、多価アルコール、油脂類、ロウ類、炭化水素、脂肪酸、脂肪酸エステル、乳化剤、可溶化剤、ｐＨ調整剤、抗酸化剤、軟化剤、増粘剤、保湿剤、防腐剤、安定化剤、着香剤、経皮吸収促進剤等が挙げられる。具体的には、アルコールとして、例えば、ベンジルアルコール、セチルアルコール、ラウリルアルコール、デカノール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、オクチルアルコールなどが挙げられる。多価アルコールとして、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、１,３－ブチレングリコールなどが挙げられる。油脂類としては、例えば、ゴマ油、大豆油、ヒマシ油、オリーブ油などが挙げられる。ロウ類としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、マイクロクリスタリンワックス、セタノール・モノステアリン酸ポリエチレングリコール混合ワックスなどが挙げられる。炭化水素としては、例えば、スクワラン、スクワレン、流動パラフィ

ンなどが挙げられる。脂肪酸としては、例えば、オレイン酸、ベヘン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸などが挙げられる。脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸オクチルドデシルなどが挙げられる。乳化剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、アルキルグリセリルエーテルなどが挙げられる。可溶化剤としては、例えば、イソプロパノール、オレイン酸、オレイン酸エチル、ポリソルベート８０、無水エタノール、ニコチン酸アミドなどが挙げられる。ｐＨ調整剤としては、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、メグルミン、リン酸、コハク酸、マレイン酸、トリイソプロパノールアミン、モノエタノールアミンなどが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、２－メルカプトベンズイミダゾール、Ｌ－アスコルビン酸パルミチン酸エステル、３（２）－ｔ－ブチル－４－メチルフェノール、没食子酸プロピル、α－トコフェノール、１，３－ブチレングリコール、ベンゾトリアゾール、Ｌ－アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどが挙げられる。軟化剤として、例えば、流動パラフィン、精製ラノリン、スクワラン、スクワレン、オリーブ油、ゴマ油、ツバキ油、パーシック油及びラッカセイ油、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、アジピン酸ジイソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸アルキル類、安息香酸、安息香酸ナトリウムなどが挙げられる。増粘剤としては、例えば、メチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ニトロセルロース、カチオン化セルロースなどのセルロース類、キサンタンガム、グアガム、カチオン化グアガム、デンプン、カチオン化デンプン、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプ

ロピレングリコールなどが挙げられる。安定化剤としては、例えば、Ｌ－アスパラギン酸、Ｌ－アルギニン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－メチオニン、安息香酸ナトリウム、エタノール、エテド酸ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリシン、ゴマ油、酢酸ナトリウム、酸化亜鉛、ジエタノールアミン、酒石酸、ステアリン酸、Ｄ－ソルビトール、Ｄ－マンニトール、炭酸水素ナトリウム、尿素、グリセリン、白糖、ブドウ糖、プロピレングリコール、ポリソルベート８０、マクロゴール４００などが挙げられる。着香剤としては、例えば、ｌ－メントール、ｄｌ－メントール、ハッカ油、ユーカリ油、ラベンダー油、ローズ油、オレンジ油などが挙げられる。経皮吸収促進剤としては、例えば、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酢酸ブチル、乳酸エチル、乳酸セチル、炭酸プロピレン、クロタミトン、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、中鎖脂肪酸ジグリセリド、中鎖脂肪酸モノグリセリド、メチルイソブチルケトン、トリエタノールアミン、レシチン、ポリブチレンなどが挙げられる。

[0027] 本発明のスプレー剤（エアゾール剤）の組成物には、薬物を溶解させる溶剤、薬物を噴射した際に経皮や経粘膜からの吸収作用を向上させ、溶解補助の働きもあるアルコール類、噴射した際の粒子径を保つための増粘剤、薬物が入った液体を噴射するための噴射剤等の製剤成分が含まれる。

[0028] 前記噴射剤の代表例としては、たとえばＬＰＧ（プロパン、ｉ－ブタンおよびｎ－ブタンを主成分とする液化石油ガス）、ｎ－ペンタン、ｉ－ペンタン、ジメチルエーテル、１，１，１，２－テトラフルオロエタン、１，１－ジフルオロエタンの代替フロンガスなどの液化ガスが挙げられ、これらは単独でまたは２種以上を混合して用いることができる。また、前記液化ガスに、たとえば空気、窒素、酸素、二酸化炭素、一酸化窒素などの圧縮ガスを配合することができる。

[0029] 前記増粘剤の代表例としては、メチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

ース、ニトロセルロース、カチオン化セルロースなどのセルロース類、キサンタンガム、グアガム、カチオン化グアガム、デンプン、カチオン化デンプン、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げられ、これらは単独または２種以上を混合して用いることができる。

[0030] 前記アルコール類の代表例としては、１価の低級アルコールや多価アルコールが好ましい。１価の低級アルコールの代表例としては、エタノール、変性エタノール、ｎ－プロパノール、ｉ－プロパノール、ｎ－ブタノール、ｉ－ブタノールなどの炭素数２～４のアルコールが挙げられる。多価アルコールの代表例としては、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、１，３－ブチレングリコールなどが挙げられる。

[0031] 本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体の少なくとも一方の面に積層された粘着剤層とを備える貼付剤であって、粘着剤層には、本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、軟化剤、粘着付与剤、吸収促進剤等の製剤成分が含まれる。

[0032] 本発明の貼付剤として粘着剤層に含まれる化合物またはその医薬的に許容される塩の含有量は、特に限定されないが、本発明の貼付剤の粘着剤層の全質量を基準として３０～８０重量％、好ましくは４０～７０重量％であることが好ましい。

[0033] 軟化剤として、流動パラフィン、スクワラン、ミリスチン酸イソプロピル、オリーブ油、ツバキ油、パーシック油及びラッカセイ油からなる群から選択される少なくとも一種を更に含有していることが好ましく、その場合、前記軟化剤の配合量が前記粘着剤層の全質量を基準として１～７０質量％であることが好ましい。

[0034] 粘着付与剤としては、特に限定されないが、好ましい例として、脂環族飽和炭化水素樹脂（石油樹脂）、テルペン樹脂、ロジン樹脂、ロジンエステル

樹脂、油溶性フェノール樹脂等が挙げられる。

[0035] 吸収促進剤としては、皮膚での吸収促進作用が認められている化合物であればよく、特に限定されないが、好ましい例として、脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステル、脂肪酸エーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル、芳香族系有機酸エーテル等が挙げられる。

[0036] 本発明の貼付剤においては、所望により架橋剤、防腐剤、充填剤等のその他の添加成分を配合することもできる。

[0037] 支持体は一般に貼付剤に用いられる支持体であればよく、特に限定されないが、材質としては、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート等のポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン；ナイロン；ポリカーボネート；アルミニウム等の金属が好適に使用される。前記支持体は、フィルム状、布帛状、箔状、多孔質シート状等の形態、又はこれらを積層した形態のものが好適に使用される。

[0038] また、本発明の貼付剤においては、前記粘着剤層の支持体と反対側の面が剥離ライナーにより被覆されてもよい。このような剥離ライナーは、粘着剤層を被覆して保護するための剥離フィルムであり、一般的に貼付剤に用いられる剥離ライナーであればよく、特に限定はされない。このような剥離ライナーとしては、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンテレフタレート等）、ポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）等の樹脂フィルム、紙、セルロース誘導体、等の材質が例示され、粘着剤層に当接する面をシリコーン、テフロン（登録商標）等をコーティングして離型処理を施したものが好ましく、特にシリコーン処理したポリエチレンテレフタレートフィルムが好適に用いられる。

[0039] 本発明の貼付剤における前記粘着剤層の厚みは特に限定はされないが、一般的には３０～５００μｍであることが好ましく、４０～３００μｍであることがより好ましく、５０～２００μｍであることがさらに好ましい。

実施例

[0040] 以下、本発明を実施例、比較例、種々の試験例等により説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

なお、以下の実施例において、本発明化合物のＮ^{2}－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミドは、「化合物Ａ」と略す。

[0041] 以下の実施例１～６および比較例１にて軟膏製剤、実施例７および８にて貼付剤、実施例９にてゲル剤を調製した。

実施例１

化合物Ａを１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解し、白色ワセリン９２質量％を添加して、均一になるように混和練合して軟膏製剤を製造した。

[0042] 実施例２

化合物Ａを１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解し、白色ワセリン９１質量％、注射用水１質量％を添加して、均一になるように混和練合して軟膏製剤を製造した。

[0043] 実施例３

化合物Ａを１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解し、白色ワセリン８９質量％、注射用水３質量％を添加して、均一になるように混和連合して軟膏製剤を製造した。

[0044] 実施例４

化合物Ａ１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解し、白色ワセリン８７質量％、注射用水５質量％を添加して、均一になるように混和連合して軟膏製剤を製造した。

[0045] 比較例１

化合物Ａ１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解し、白色ワセリン８２質量％、注射用水１０質量％を添加して、均一になるように混和連合して軟膏製剤を製造した。

[0046] 実施例５

化合物Ａを１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解し、ゲル化炭化水素９２質量％を添加して、均一になるように混和連合して軟膏製剤を製造した。

[0047] 実施例６

化合物Ａを６質量％にオレイン酸４４質量％を添加して混合溶解し、ゲル化炭化水素５０質量％を添加して、均一になるように混和連合して軟膏製剤を製造した。

[0048] 実施例７．貼付剤の製造例（ゴム系粘着剤の製造例）

ポリイソブチレン（Ｏｐｐａｎｏｌ Ｎ－１００：ＢＡＳＦ（株））０．５ｇ、流動パラフィン（ハイコールＭ－３５２；カネダ（株））０．２４ｇ、ポリブデン（日石ポリブデンＨＶ－３００Ｆ；ＪＸＴＧエネルギー（株））０．３ｇ、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン Ｐ－１００；荒川化学工業（株））０．６ｇをテトラヒドロフラン６ｍＬに溶解し、粘着剤層を得た。

化合物Ａ０．０２ｇをオレイン酸０．１４ｇに添加して、溶解を確認後にミリスチン酸イソプロピル０．２ｇを添加し、先に調製した粘着剤層を加えて十分に撹拌して混合液を得た。得られた混合液を乾燥後の粘着剤層の厚さが約６０μｍとなるように支持体の上に延展し、室温で１日乾燥した。その後、剥離ライナーを貼り合わせてテープ製剤を製造した。この製剤中の化合物Ａ含有量は１質量％である。

[0049] 支持体には、スリーエムヘルスケア株式会社製の５０．８μｍポリエチレンテレフタレート、および／またはエチレン酢酸ビニル共重合体ラミネートフィルム（Ｓｃｏｔｃｈｐａｋ＃９７３２）を使用した。剥離ライナーには、藤森工業株式会社製のバイナシート６４Ｓ－０１８Ｂを使用した。

[0050] 実施例８．貼付剤の製造例（アクリル系粘着剤の製造例）

アクリル系粘着剤（ＤＵＲＯ－ＴＡＫ ３８７－２２８７、ヘンケル社製、固形分５１質量％）０．８５４ｇ、酢酸エチル０．３ｍＬ、および粘着剤層中の含有率が１０％となるようにオレイン酸を混合した。この混合液に、粘着剤層中の含有量が３％になるように、メタノール０．４ｍＬに溶解した化合

物Ａを添加し、十分に撹拌して混合液を得た。得られた混合液を、乾燥後の厚さが約６０μｍとなるように支持体の上に延展し、室温で１日乾燥した。その後剥離ライナーを貼り合わせてテープ製剤を製造した。

[0051] 実施例９．ゲル剤の製造例

化合物Ａを１質量％にオレイン酸７質量％を添加して混合溶解した。この溶解液に、水素添加大豆リン脂質（レシノールＳ－１０；日光ケミカルズ（株））６．４質量％、中鎖脂肪酸トリグリセリド（トリエスターＦ－８１０；日光ケミカルズ（株））２７．６質量％、トリイソオクタン酸グリセリン（Ｔｒｉｆａｔ Ｓ－３０８；日光ケミカルズ（株））４．６質量％、ミリスチン酸オクチルドデシル（ＯＤＭ－１００；日光ケミカルズ（株））１２．９質量％、マイクロクリスタリンワックス（精製マイクロクリスタリンワックス；日興リカ（株））５．５質量％、パルミチン酸デキストリン（デキストリンパルミテートＮ；日光ケミカルズ（株））３．０質量％、モノステアリルグリセリルエーテル（バチルアルコールＥＸ；日光ケミカルズ（株））２．０質量％、白色ワセリン２５．０質量％、流動パラフィン８．０質量％を添加し、常温で均一分散した後、９０℃に加温して撹拌し溶解した。その後、容器に充填して冷却し、ゲル製剤を得た。

[0052] 対照例１

オレイン酸７質量％に白色ワセリン９３質量％を添加して、均一になるように混和連合して軟膏製剤を製造した。

[0053] 試験例１．軟膏製剤の保存安定性試験

実施例１～４および比較例１から得られた軟膏製剤について加速安定性試験を実施した。容量６ｍＬ用のポリプロピレン製の軟膏壺に製造直後の各軟膏製剤約５ｇを充填して、６０℃条件下で保存した。保存後の薬物含量は、軟膏壺から軟膏製剤を量り取り、テトラヒドロフランを２ｍＬ加えて撹拌し、さらに５０％メタノール溶液を２ｍＬ加えて撹拌し、遠心分離後の水層をＨＰＬＣ法にて測定した。

（ＨＰＬＣ条件）

カラム：Ｇｅｍｉｎｉ／ＮＸ－Ｃ１８　３μｍ（４．６φ×１００ｍｍ）

移動相Ａ：１０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）

移動相Ｂ：アセトニトリル

カラム温度：３０℃

流速：２．０ｍＬ／分

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：２２０ｎｍ）

移動相の送液：移動相Ａ及び移動相Ｂの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間（分）	移動相Ａ（％）	移動相Ｂ（％）
０～１７．５	６５→３０	３５→７０
１７．５～３７．５	３０	７０
３７．５～３８	３０→６５	７０→３５
３８～４８	６５	３５

[0054] 保存後の薬物残存量（％）を以下の表に示す。

軟膏製剤安定性試験の結果（６０℃保存後の薬物残存量）

	実施例１	実施例２	実施例３	実施例４	比較例１
保存１週間	９８．５	９６．２	９５．８	９４．７	９３．８

[0055] 試験例２．第５腰神経結紮モデルにおける鎮痛作用の測定

化合物Ａおよびリドカインの神経障害性疼痛の抑制効果は、第５腰神経結紮（ＳＮＬ）モデルにおける鎮痛作用の評価により確認した。

ＳＮＬモデルの作成は、KimとChungの方法（Pain 50, 355－363, 1992）を一部改変して行った。すなわち、雄性５週齢Wistarラットをペントバルビタールおよびイソフルラン吸入による麻酔下にて片側の第５腰神経を露出させ、絹製の縫合糸で第５腰神経を結紮してＳＮＬモデルを作成した。

鎮痛作用の評価方法は、von Frey testを採用した。すなわち、動物の手術側の後肢足蹠を毛髪（von Frey hair）でつつき、Chaplanらの方法（Journal of Neuroscience Methods 53, 55-63, 1994）に則った数式を用いることで、機械刺激に対する反応閾値（５０％ paw withdrawal thresholds）を算出した。

ＳＮＬモデル作成後７日目以降においては、動物の手術側の後肢の反応閾値は顕著に低下していることが予備検討により確認できたため、試験化合物の鎮痛作用は、ＳＮＬ手術後７日目から１０日目の何れかの日に評価した。試験化合物を評価する前日および前々日に反応閾値を測定し、平均した値を試験化合物投与前の反応閾値とした。

試験化合物投与前の反応閾値を平均した値の差が群間で小さくなるよう、および群内のばらつきが小さくなるよう、動物を３群（ｎ＝９）に分けた。群分け１日後、試験化合物の投与を行った。化合物Ａ投与群には実施例１の軟膏製剤を、リドカイン投与群には米国でTaro Pharmaceuticals U.S.A., Inc.から販売されているリドカイン軟膏５％（米国薬局方）を、溶媒投与群には対照例１の軟膏製剤を使用した。試験化合物の投与は、医療用粘着フィルムに各種製剤約１０ｍｇを塗布し、イソフルラン吸入による麻酔下にてＳＮＬラットの手術側足蹠に貼付することで行った。貼付１時間後にフィルムを剥離し、その１時間後に試験化合物投与後の反応閾値を評価した。評価後、速やかに頸静脈より採血を行い、試験化合物の血漿中濃度を測定した。

試験化合物の鎮痛作用の効力は、

（試験化合物投与後の反応閾値）－（試験化合物投与前の反応閾値）

の計算式によって反応閾値の延長幅±標準誤差（ｇ）として表す。

[0056]（試験結果）

溶媒投与群、化合物Ａ投与群およびリドカイン投与群の反応閾値の延長幅は、それぞれ０．０±０．３７ｇ、２．２±０．５６ｇおよび４．１±０．６２ｇであった。化合物Ａ投与群およびリドカイン投与群の反応閾値の延長幅は、溶媒投与群に比べそれぞれ統計学的有意に増加したが、化合物Ａ投与群とリドカイン投与群の反応閾値の延長幅の間に統計学的有意な差は認められなかった。なお、化合物Ａおよびリドカインの血漿中濃度は、それぞれ２５．２ｎｇ／ｍＬおよび１３２．６ｎｇ／ｍＬであった。

以上の結果から、実施例１の軟膏製剤により化合物Ａは経皮的に吸収され、病態動物モデルであるＳＮＬモデルラットにおいて、良好な鎮痛作用を示

すことが確認された。また、その鎮痛作用はリドカインと同等であった。

[0057] 試験例３．心臓血管系安全性薬理試験

化合物Ａあるいはリドカインの心臓血管系への作用は、麻酔下モルモットにおけるＥＣＧ（Electrocardiogram）パラメータへの影響により確認した。モルモットにおける心電図の評価は、ウレタンおよびα－クロラロース混合液の腹腔内投与による麻酔下にて実施した。麻酔下のモルモットを仰臥位に保定し、右頸静脈を露出させてカニューレを留置した。試験化合物を溶解させる溶媒は２０％のポリエチレングリコール４００、１０％のジメチルホルムアミド、１０％のエタノール、０．６％の乳酸で調製された溶媒を使用した。溶媒で３０ｍｇ／ｋｇの投与量で溶解させた化合物Ａ、溶媒で１５ｍｇ／ｋｇの投与量で溶解させたリドカイン、あるいは溶媒を、カニューレを介して一定速度で３０分間持続静脈投与した。リドカインの心電図への作用の効力は、ＰＲ時間については、

{(投与後30分後のＰＲ時間)－(投与前のＰＲ時間)}／(投与前のＰＲ時間)×100

の計算式によって変化率（％）として表す。ＱＲＳ時間、ＱＴｃ時間についても同様の計算式によって変化率（％）として表す。

投与開始から１０分、２０分、３０分の時点で左頸静脈から採血を行い、化合物Ａあるいはリドカインの血漿中濃度を測定した。

[0058] （試験結果）

溶媒は投与３０分後において、ＰＲ時間を１５．２％、ＱＲＳ時間を８．４％、ＱＴｃ時間を６．０％延長させた。

リドカインは投与３０分後において、ＰＲ時間を３５．１％、ＱＲＳ時間を４４．５％、ＱＴｃ時間を１５．８％延長させた。リドカインの各種パラメータの変化率は溶媒投与後の各種パラメータと統計学的有意な差が認められた。１５ｍｇ／ｋｇ投与時のリドカインの最高血漿中濃度は３．５７μｇ／ｍＬであった。

化合物Ａは投与３０分後において、ＰＲ時間を２２．３％、ＱＲＳ時間を

１０．３％、ＱＴｃ時間を９．０％延長させた。化合物Ａの各種パラメータの変化率は溶媒投与後の各種パラメータと統計学的有意な差は認められなかった。３０ｍｇ／ｋｇ投与時の化合物Ａの最高血漿中濃度は１６．９μｇ／ｍＬであった。

[0059] 以上の結果から、化合物Ａは、心臓血管系への作用は３０ｍｇ／ｋｇの投与まで認められなかった。一方、リドカインは１５ｍｇ／ｋｇの投与でＥＣＧパラメータへの影響が確認された。

薬効モデルの結果と合わせると、化合物Ａは鎮痛作用を示した時の血漿中濃度から約６７０倍高い血漿中濃度でも心臓血管系への作用は認められなかった。一方、リドカインは鎮痛作用を示した時の血漿中濃度から約２７倍高い血漿中濃度でＥＣＧパラメータへの影響が認められた。よって、化合物Ａはリドカインに比べ、より安全性の高い薬剤であることが判明した。

請求の範囲

[請求項1] Ｎ^{2}－｛［１－エチル－６－（４－メチルフェノキシ）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］メチル｝－Ｌ－アラニンアミドまたはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する外用医薬組成物。

[請求項2] ワセリン（白色、黄色）、ゲル化炭化水素、パラフィン類、ラノリン、加水ラノリン、ラノリンアルコール、ポリエチレングリコール、シリコン、ロウ類、植物油、豚脂、スクワラン、及び単軟膏からなる群より少なくとも１つを含む外用基剤を更に含む、請求項１の外用医薬組成物。

[請求項3] 有効成分が０．０１％（ｗ／ｖ）～１０％（ｗ／ｖ）で含有する、請求項１または２の外用医薬組成物。

[請求項4] 実質的に水を含有しない請求項１～３のいずれかの外用医薬組成物。

[請求項5] 外用医薬組成物の製剤形が塗布剤、貼付剤またはスプレー剤（エアゾール剤）である、請求項１～４のいずれかの医薬組成物。

[請求項6] 塗布剤が軟膏剤である、請求項５の外用医薬組成物。

[請求項7] 疼痛の治療および／または予防用の請求項１～６のいずれかの外用医薬組成物。

[請求項8] 疼痛が末梢性神経障害性疼痛である、請求項７の外用医薬組成物。

[請求項9] 局所への外用投与において、有効成分の量が１回あたり０．１ｍｇ以上投与可能な、請求項１～８のいずれかの外用医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/028251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K31/4184(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/12(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P29/02(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. A61K31/4184, A61K9/06, A61K9/12, A61K9/70, A61P25/02, A61P29/02

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)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/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.
A	JP 2012-31152 A (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 16 February 2012, (claims 14, 16, paragraph [0148], test example 1, example 96) (Family: none)	1-9
A	WO 2010/074193 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 01 July 2010 & US 2011/0294804 A1 & EP 2380881 A1 & CN 102264707 A & KR 10-2011-0098971 A	1-9

☒ 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
28 August 2019 (28.08.2019)	10 September 2019 (10.09.2019)

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/JP2019/028251

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-510765 A (NEUROGEN CORPORATION) 08 April 2004 & US 2003/0055037 A1 & EP 1322620 A1 & KR 10-2003-0060904 A	1-9
A	JP 2004-514671 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 20 May 2004 & US 2002/0169177 A1 & EP 1341767 A1 & CN 1481367 A & KR 10-2004-0020042 A	1-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０２８２５１

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4184(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/12(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P29/02(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.　A61K31/4184, A61K9/06, A61K9/12, A61K9/70, A61P25/02, A61P29/02

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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/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
A	JP 2012-31152 A (大日本住友製薬株式会社) 2012.02.16, (請求項 14, 16, 段落 0148, 試験例 1, 実施例 96) (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2010/074193 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2010.07.01, & US 2011/0294804 A1 & EP 2380881 A1 & CN 102264707 A & KR 10-2011-0098971 A	1-9

☑　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
２８．０８．２０１９	１０．０９．２０１９

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　１１４９
大西　隆史
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
A	JP 2004-510765 A (ニューロジェン・コーポレーション) 2004.04.08, & US 2003/0055037 A1 & EP 1322620 A1 & KR 10-2003-0060904 A	1-9
A	JP 2004-514671 A (バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド) 2004.05.20, & US 2002/0169177 A1 & EP 1341767 A1 & CN 1481367 A & KR 10-2004-0020042 A	1-9