

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 2 月 1 日 (01.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/013661 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/438 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/315246

(22) 国際出願日: 2006 年 7 月 26 日 (26.07.2006)

(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2005-216442 2005 年 7 月 26 日 (26.07.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千
寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町
2 丁目 5 番 8 号 Osaka (JP). アステラス製薬株式会社
(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京
都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 磯脇 明治
(ISOWAKI, Akiharu) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸
市西区室谷 1 丁目 5 番 4 号 千寿製薬株式会社 コー
ベクリエティブセンター内 Hyogo (JP). 大鳥 聡
(OHTORI, Akira) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西
区室谷 1 丁目 5 番 4 号 千寿製薬株式会社 コーベク
リエティブセンター内 Hyogo (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
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, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

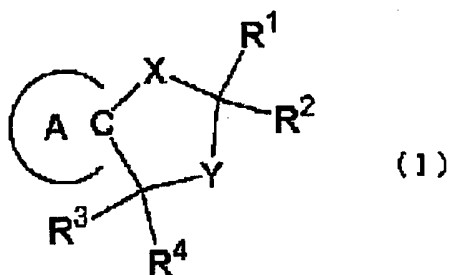
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE OPHTHALMIC PREPARATION

(54) 発明の名称: 眼科用経皮吸収型製剤



(57) Abstract: Disclosed is a percutaneously absorbable ophthalmic preparation, which can retain a therapeutically effective concentration of a heterocyclic spiro compound or a salt thereof that acts to increase the tear secretion and which produces less adverse side effects such as miosis. A percutaneously absorbable ophthalmic preparation comprising a heterocyclic spiro compound represented by the general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient; wherein each symbol is as defined in the description.

(57) 要約: 本発明は、涙液分泌を促進させるためのヘテロ環式スピロ化合物およびその塩の治療有効濃度の保持が可能で、かつ、縮瞳等の副作用が少ない眼科用経皮吸収型製剤を提供す

る。具体的には、本発明は、一般式 (I) [式中、各記号については明細書中の記載と同様の意味を表す] で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、眼科用経皮吸収型製剤を提供する。

明細書

眼科用経皮吸収型製剤

技術分野

- 5 本発明は、眼瞼皮膚表面に投与して涙液分泌を促進させるための、ヘテロ環式スピロ化合物またはその塩を含有する眼科用経皮吸収型製剤に関する。

背景技術

- ドライアイは、涙液分泌量の減少や涙液成分の変化によって生じる病態であり、
10 角膜や結膜上皮のびらん、異物感等を生じることがある。ドライアイとしては、例えばシェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瞼炎、マイボーム腺炎等の眼疾患に伴うドライアイ、VDT (V i s u a l D i s p l a y T e r m i n a l) 作業、コンタクトレンズ装用等によるドライアイ等が挙げられる。ドライアイの予防・治療方法としては、人工涙液の投与による涙液補
15 充あるいはヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸等の粘弾性物質を含有した点眼剤の投与が一般的である。しかし、これらの方法による効果は一時的なものであり、頻繁な投与が必要である。さらには、点眼剤には一般的に保存剤が添加されていることが多く、この保存剤に起因する副作用を引き起こす場合もある。

- ドライアイは涙液分泌を促進させる薬物によって予防・治療することができる。
20 涙液分泌を促進させる薬物のひとつに、例えばヘテロ環式スピロ化合物やピロカルピン等のムスカリン受容体作動薬が知られている。ムスカリン受容体は、ムスカリン性アセチルコリン受容体とも呼ばれ、副交感神経支配器官における神経伝達や刺激作用に関与しており、自律神経節や神経節接合部のニコチン受容体（ニコチン性アセチルコリン受容体ともいう）と区別される。また、ムスカリン受容
25 体は、7回膜貫通型のGタンパク質共役型受容体であり、M1からM5の5種類のサブタイプに分類される。ムスカリン受容体は眼組織中にも広く分布し、涙液分泌作用、水晶体曲率変化、房水流出動態等さまざまな機能に関与している。

そこでドライアイ治療のために、ムスカリン受容体作動薬であるヘテロ環式スピロ化合物を点眼薬や眼軟膏剤として用いるという報告がこれまでになされている（特開 2003-63964 号公報）。しかしながら、ムスカリン受容体作動薬を目に直接点眼すると涙液は分泌されるが、他方で縮瞳などの副作用を引き起こすといった問題があった。したがって、ドライアイ治療に有効なムスカリン受容体作動薬であるヘテロ環式スピロ化合物の副作用を低減させる方法が現在所望されている。

ドライアイ治療のための点眼薬以外の製剤としては、ニコチン・アセチルコリン受容体アゴニストを投与することによるドライアイの治療方法（国際公開第 01/080844 号パンフレット、米国特許 6,277,855 号明細書参照）、PAR-2 を活性化させる成分を含有する涙液分泌促進組成物（特開 2001-181208 号公報、米国特許出願公開 2003/203849 号明細書参照）の報告の中で、これらの有効成分を経皮吸収製剤として使用できることが報告されている。

また、眼疾患治療用経皮吸収製剤として、例えば水晶体、硝子体、脈絡膜および網膜を含む後眼部に対して到達させようとする薬物と経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に含有してなる薬物含有層を有する眼科用経皮吸収貼付剤も報告されている（国際公開第 01/26648 号パンフレット、欧州特許 1221315 号明細書参照）。さらに、ムスカリン受容体作動薬であるピロカルピン塩基またはその塩を含有する、眼内圧を低下させるための経皮吸収システムが報告されている（特表平 8-509716 号公報、米国特許 5,869,086 号明細書参照）。しかしながら、これらの報告には涙液分泌を促進させることの記載はない。

すなわち、上記の文献にはムスカリン受容体作動薬であるヘテロ環式スピロ化合物を含有する涙液促進製剤であって、経皮吸収型のものについては一切記載も開示もされていない。

また、眼瞼の前表面を含む皮膚表面に貼付して、眼疾患治療薬を、全身血流を介さずに、皮膚透過により眼の局所組織に投与するための眼疾患治療用経皮吸収

型製剤も報告されているが（国際公開第04／064817号パンフレット）、この報告には涙液分泌を促進させる経皮吸収型製剤の記載はなく、また縮瞳などの副作用を抑制することに関しても記載されていない。

5

発明の開示

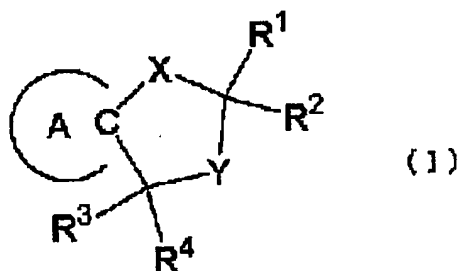
本発明は、涙液分泌を促進させるためのヘテロ環式スピロ化合物およびその塩の治療有効濃度の保持が可能で、かつ、縮瞳等の副作用が少ない眼科用経皮吸収型製剤を提供することにある。

また、本発明は、眼瞼皮膚表面に投与することにより、ヘテロ環式スピロ化合物およびその塩が全身循環を介しての眼局所組織への移行よりも実質的に眼瞼皮膚から経皮的に直接眼局所組織へ移行することで、眼瞼皮膚表面以外の部位に投与するよりも持続的な涙液分泌の促進効果に優れた眼科用経皮吸収型製剤を提供することにある。

本発明者らは、前記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、ヘテロ環式スピロ化合物およびその塩を含有する眼科用経皮吸収型製剤を眼瞼皮膚表面に投与することにより、持続的に涙液分泌を促進させることができ、かつ、縮瞳等の副作用が少ないことを見出し、この知見に基づいてさらに研究を進めて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

20 (1) 一般式 (I)

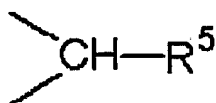


[式中、A環は、窒素原子が低級アルキル基、低級アルカノイル基、または低級

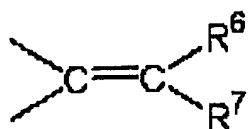
アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジン環を示し、但し、当該ピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原子とが低級アルキレン基を介して架橋を形成していてもよく、

Xは酸素原子またはイオウ原子を示し、

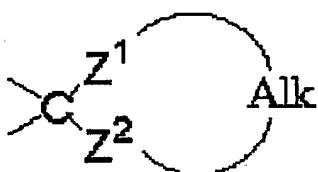
5 Yはカルボニル基、チオカルボニル基、式



で示される基、式



で示される基、または式



10

で示される基を示し、

R¹、R²およびR³は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキル基を示し、

R⁴は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、

15 または低級アルカノイル基を示し、

R⁵はハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、または低級アルカノイルチオ基を示し、

R⁶およびR⁷は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、

Z¹およびZ²は同一または異なって、酸素原子またはイオウ原子を示し、

20 Alkは低級アルキレン基を示す。]

で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、眼科用経皮吸収型製剤。

(2) 眼瞼皮膚表面に投与することを特徴とする、(1)に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

5 (3) 涙液分泌を促進させることを特徴とする、(1)または(2)に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

(4) 一般式(I)において、A環が、その窒素原子が低級アルキル基で置換されたピペリジン環であり、Xが酸素原子、Yがカルボニル基またはビニリデン基、 R^1 が低級アルキル基、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子である(1)～(3)のい
10 ずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

(5) 有効成分が(－)－(S)－2, 8－ジメチル－3－メチレン－1－オキサー－8－アザスピロ[4, 5]デカン L－酒石酸塩1水和物である(1)～(3)のいずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

(6) 前記有効成分の配合量が0.1～40重量%である(1)～(5)のい
15 ずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

(7) さらに吸収促進剤を含有する(1)～(6)のいずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

(8) 吸収促進剤の配合量が1～60重量%である(7)に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

20 (9) 吸収促進剤がミリスチン酸イソプロピルである(7)または(8)に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

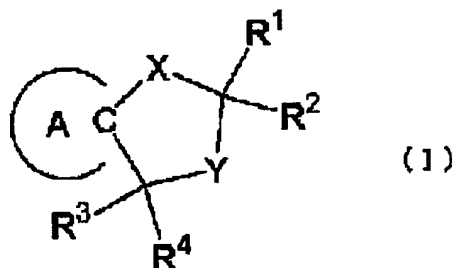
(10) 貼付剤である(1)～(9)のいずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

(11) 軟膏剤である(1)～(9)のいずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

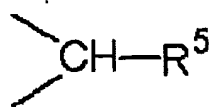
(12) ゲル剤である(1)～(9)のいずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤。

25 (13) (1)～(12)のいずれかに記載の眼科用経皮吸収型製剤、並びに該製剤の涙液分泌促進への使用に関する説明および該製剤が点眼用製剤より縮瞳が少ないことを記載した記載物を含む商業的パッケージ。

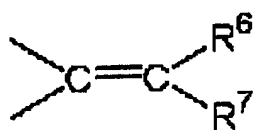
(14) 一般式 (I)



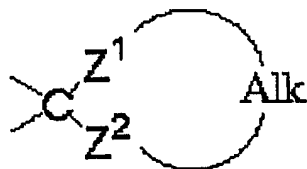
[式中、A環は、窒素原子が低級アルキル基、低級アルカノイル基、または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジン環を示し、但し、当該ピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原子とが低級アルキレン基を介して架橋を形成していてもよく、
Xは酸素原子またはイオウ原子を示し、
Yはカルボニル基、チオカルボニル基、式



10 示される基、式



示される基、または式



示される基を示し、

15 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキル基を示し、

R^4 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、

または低級アルカノイル基を示し、

R^5 はハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、または低級アルカノイルチオ基を示し、

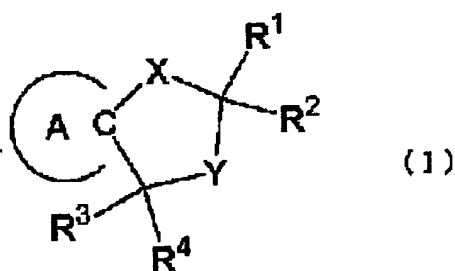
R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、

5 Z^1 および Z^2 は同一または異なって、酸素原子またはイオウ原子を示し、

A 1 kは低級アルキレン基を示す。]

で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する眼科用経皮吸収型製剤を眼瞼皮膚表面に投与することにより、涙液分泌を促進させる方法。

10 (15) 眼科用経皮吸収型製剤を製造するための、一般式 (I)

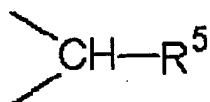


[式中、A環は、窒素原子が低級アルキル基、低級アルカノイル基、または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジン環を示し、但し、当該ピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原子とが低級アル

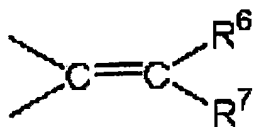
15 キレン基を介して架橋を形成していてもよく、

Xは酸素原子またはイオウ原子を示し、

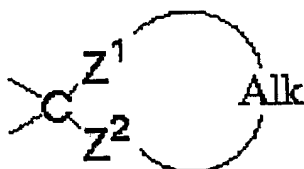
Yはカルボニル基、チオカルボニル基、式



で示される基、式



で示される基、または式



で示される基を示し、

- 5 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキル基を示し、

R^4 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルカノイル基を示し、

- R^5 はハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、または低級アルカノイルチオ基を示し、
- 10 R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、
 Z^1 および Z^2 は同一または異なって、酸素原子またはイオウ原子を示し、
 Alk は低級アルキレン基を示す。]

で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩の使用。

- 15 本発明によれば、眼瞼皮膚表面に投与して涙液分泌を促進させることができる、ヘテロ環式スピロ化合物またはその塩を含有する眼科用経皮吸収型製剤、および、該経皮吸収型製剤を眼瞼皮膚表面に投与することにより、涙液分泌を促進させる方法を提供することができる。さらに、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、点眼剤等の眼に直接投与する製剤の使用時に見られる縮瞳等の副作用が極めて少ない、
- 20 安全性が高い製剤である。

また、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、眼瞼皮膚表面に投与することにより、ヘテロ環式スピロ化合物またはその塩が全身循環を介しての眼局所組織への移行よりも実質的に眼瞼皮膚から経皮的に直接眼局所組織へ移行することで、眼瞼皮

膚表面以外の部位に投与するよりも持続的な涙液分泌の促進効果に優れた製剤である。

したがって、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、持続的に涙液分泌を促進させることができ、かつ、縮瞳等の副作用が少ないので、ドライアイ、例えば涙液減少症、眼乾燥症、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瞼炎、マイボーム腺炎等の眼疾患に伴うドライアイ、VDT (Visual Display Terminal) 作業、コンタクトレンズ装用によるドライアイ等の予防・治療剤として有用である。

10

図面の簡単な説明

図1は、試験例1における化合物A含有貼付剤（実施例1）（上下眼瞼投与群貼付眼 $n = 3$ ；上下眼瞼投与群反対眼 $n = 3$ ；背部投与群両眼 $n = 6$ ）、化合物A非含有貼付剤（比較例1）（上下眼瞼投与群貼付眼 $n = 3$ ）および化合物A含有点眼剤（比較例2）（点眼の10分～2時間後： $n = 8$ ）投与時の涙液分泌量の増加量を示すグラフである。各値は平均±標準誤差を示す。

図2は、試験例2における化合物A含有貼付剤（実施例1）（上下眼瞼投与群貼付眼 $n = 3$ ；背部投与群両眼 $n = 6$ ）、化合物A非含有貼付剤（比較例1）（上下眼瞼投与群貼付眼 $n = 3$ ）および化合物A含有点眼剤（比較例2）（点眼の10分～2時間後： $n = 8$ ）投与時の瞳孔径の変化を示すグラフである。各値は平均±標準誤差を示す。

図3は、試験例3における化合物A含有軟膏剤（実施例2）（塗布の1時間後： $n = 2$ ；2～6時間後： $n = 3$ ）、化合物A非含有軟膏剤（比較例3）（ $n = 2$ ）、化合物A含有点眼剤（比較例4）（ $n = 3$ ）投与時の涙液分泌量の増加量を示すグラフである。各値は平均±標準誤差を示す。

図4は、試験例4における化合物A含有軟膏剤（実施例2）（塗布の1時間後： $n = 2$ ；2～6時間後： $n = 3$ ）、化合物A非含有軟膏剤（比較例3）（ $n = 2$ ）、化合物A含有点眼剤（比較例4）（ $n = 3$ ）投与時の瞳孔径の変化を示すグラフ

である。各値は平均±標準誤差を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の眼科用経皮吸収型製剤（以下、単に本発明の経皮吸収型製剤ともいう）

- 5 は、有効成分として上記一般式（I）で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩（以下、本化合物とも称する）を含有する。

上記一般式（I）の定義において、「低級」なる語は、特に断らない限り、炭素数が1～6個の直鎖または分枝鎖の炭素鎖を意味する。したがって、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチルー1-メチルプロピル基、1-エチルー2-メチルプロピル基等が挙げられる。「低級アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、

エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、
sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）
基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ
基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポ
5 キシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。「低級アルキルチオ基」としては、
例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、
ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ
基、ネオペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピル
チオ基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。「低級ア
10 ルカノイルオキシ基」としては、例えば、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、プ
ロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキ
シ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が
挙げられる。「低級アルカノイルチオ基」としては、例えば、ホルミルチオ基、
アセチルチオ基、プロピオニルチオ基、ブチリルチオ基、イソブチリルチオ基、
15 バレリルチオ基、イソバレリルチオ基、ピバロイルチオ基、ヘキサノイルチオ基
等が挙げられる。

A環が表わすピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原
子とが低級アルキレン基を介して架橋を形成していてもよい例としては、1-ア
ザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン環、1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環
20 （キヌクリジン環）、1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン環、1-アザビシク
ロ[3. 3. 1]ヘプタン環、1-アザビシクロ[2. 2. 1]オクタン環、1-ア
ザビシクロ[3. 3. 1]ノナン環、7, 7-ジメチルー1-アザビシクロ[2. 2.
1]ヘプタン環等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩
素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。A1kで示される「低級アルキ
25 レン基」としては、例えば、エチレン基、トリメチレン基、1-または2-メチ
ルエチレン基、1-または2-エチルエチレン基、1-または2-プロピルエチ
レン基、1-または2-イソプロピルエチレン基、1-または2-ブチルエチレ

ン基、1, 2-ジメチルエチレン基、1, 2-ジエチルエチレン基、1-エチル-2-メチルエチレン基、2-エチル-1-メチルエチレン基、1-または2-または3-メチルトリメチレン基、1-または2-または3-エチルトリメチレン基、1-または2-または3-プロピルトリメチレン基、1-または2-または3-イソプロピルトリメチレン基、1, 2-または1, 3-または2, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-または1, 3-または2, 3-ジエチルトリメチレン基、1, 2, 3-トリメチルトリメチレン基、1, 2, 3-トリエチルメチレン基等が挙げられる。

一般式 (I) で表される化合物の製薬学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸等との酸付加塩が挙げられる。また、これらの塩には、その溶媒和物も含まれる。一般式 (I) で表される化合物には不斉炭素原子や二重結合が存在しえ、本発明においては、そのような化合物については、光学異性体、幾何異性体が存在することがある。これらの異性体は、自体公知の方法によって単離、精製でき、本発明においては、それらの各異性体の混合物、単離されたもののいずれでも使用することができる。特に、本発明においては、A環が、その窒素原子が低級アルキル基、とりわけ炭素数1~4個のアルキル基で置換されたピペリジン環であり、Xが酸素原子、R¹が低級アルキル基、とりわけ炭素数1~4個のアルキル基、R²、R³およびR⁴が水素原子、Yがカルボニル基またはビニリデン基である一般式 (I) で表される化合物、特に、2, 8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカンまたは2-エチル-8-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-3-オンが好ましく、とりわけ、(-)-(S)-2, 8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカンL-酒石酸塩1水和物が好ましい。

一般式 (I) で表される化合物は、特公平5-44948号または／およびW

WO 92/20683の記載に従って製造できる。例えば、適宜に保護されたA環に相当するヘテロ環を有するヘテロ環イリデン酢酸エステルと、ヒドロキシ（またはメルカプト）アルキルカルボン酸（またはチオカルボン酸）エステルとを縮合環化反応させ、要すれば、保護基を除去することにより製造できる。また、アルケニル置換ヘテロ環アルコールをヨウ素で処理し、要すれば保護基を除去して製造できる。また、一般式（I）で表される化合物の中で最も好ましい（一）—（S）—2, 8—ジメチル—3—メチレン—1—オキサ—8—アザスピロ〔4, 5〕デカンL—酒石酸塩1水和物は、特公平5—44948号の実施例5およびWO 92/20683の実施例1の記載に従って、製造することができる。

- 10 本発明の経皮吸収型製剤は、眼瞼を含む皮膚表面に投与することで本化合物を眼の局所組織に送達することができる製剤であればよく、例えば貼付剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤等の外用剤が挙げられるが、好ましくは、貼付剤、軟膏剤、ゲル剤である。ここで、本発明の軟膏剤は、眼瞼皮膚表面に投与されるため、目への直接塗布を意図して直接結膜嚢に適用される眼軟膏剤とは、その投与方法および投与部位において明らかに相違する。また、本発明において、貼付剤とは、
- 15 パップ剤、パッチ剤、テープ剤、プラスター剤等の皮膚に貼り付けられる製剤を意味する。

本発明において、眼瞼皮膚表面とは、上眼瞼および下眼瞼ならびにその近傍の皮膚表面を意味する。

- 20 本発明の経皮吸収型製剤は、その製剤中に含有させる本化合物の種類や量等を調整することで、持続的に涙液分泌を促進させることができる。また、本発明の経皮吸収型製剤は、涙液分泌を促進させるのに有効な本化合物の投与量を調整することが容易である。

- 本発明の経皮吸収型製剤には、必要に応じて、本発明の効果を損なわない範囲
- 25 で、医薬品の製造に通常用いられる任意の成分を添加剤として適宜添加することもできる。例えば軟膏基剤、ゲル基剤、貼付剤の基剤マトリックス、溶媒、油剤、界面活性剤、粘剤、樹脂、吸収促進剤、湿潤剤等が挙げられる。

軟膏基剤としては、例えばワセリン、パラフィン、プラスチックベース、シリコン、植物油、豚油、ろう類、単軟膏等の油脂性基剤；親水軟膏（バニシングクリーム）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水プラスチックベース（コールドクリーム）等の乳剤性基剤等が挙げられる。

- 5 ゲル基剤としては、例えばカルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリアクリルアミド、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、アラビアゴム、トラガントガム、グァーガム、キサントガム、寒天、カラギーナン、キトサン等の増粘高分子類；ミリスチン酸イソプロピル、
- 10 パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸プロピレングリコール等の脂肪酸エステル類；乳酸、ラウリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の脂肪酸類；ラウリルアルコール、オレイルアルコール等の脂肪族アルコール類；スクワレン、スクワラン等の炭化水素類等が挙げられる。

- 溶媒としては、例えば精製水、エタノール、低級アルコール、エーテル類、ピロリドン類、酢酸エチル等が挙げられる。
- 15

- 油剤としては、通常皮膚外用剤に用いられる揮発性および不揮発性の油剤、溶剤、樹脂等が挙げられ、常温で液体、ペースト、固体のいずれも用いることができる。例えばセチルアルコール、イソステアリルアルコール等の高級アルコール；イソステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸；グリセリン、ソルビトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；ミリスチン酸ミリスチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸イソプロピル、モノステアリン酸グリセリン等のエステル類等が挙げられる。
- 20

- 界面活性剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、
- 25 ノニオン性界面活性剤、両性界面活性剤を用いることができる。

アニオン界面活性剤としては、例えば脂肪酸塩、アルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、アルキルスルホカルボン酸塩、アルキルエーテルカル

ボン酸塩等が挙げられる。

カチオン界面活性剤としては、例えばアミン塩、第4級アンモニウム塩等が挙げられる。

5 ノニオン界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、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ソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。

両性界面活性剤としては、例えばアルキルベタイン、ジメチルアルキルグリシン、レシチン等が挙げられる。

10 粘剤、樹脂としては、例えばポリアクリル酸ナトリウム、セルロースエーテル、アルギン酸カルシウム、カルボキシビニルポリマー、エチレンーアクリル酸共重合体、ビニルピロリドン系ポリマー、ビニルアルコールービニルピロリドン共重合体、窒素置換アクリルアミド系ポリマー、ポリアクリルアミド、カチオン化ガーガム等のカチオン系ポリマー、ジメチルアクリルアンモニウム系ポリマー、アクリル酸メタクリル酸アクリル共重合体、ポリオキシエチレンーポリプロピレン
15 共重合体、ポリビニルアルコール、プルラン、寒天、ゼラチン、タマリンド種子多糖類、キサンタンガム、カラギーナン、キトサン、ハイメトキシシルペクチン、ローメトキシシルペクチン、グァーガム、アラビアゴム、結晶セルロース、アラビノガラクタン、カラヤガム、トラガントガム、アルギン酸、アルブミン、カゼイン、カードラン、ジェランガム、デキストラン、セルロース、ポリエチレンイミ
20 ン、高重合ポリエチレングリコール、カチオン化シリコン重合体、合成ラテックス、アクリルシリコン、トリメチルシロキシケイ酸、フッ素化シリコン樹脂等が挙げられる。

吸収促進剤としては、例えば1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、ピロチオデカン、オレイルアルコール、ラウリン酸、オレイン酸、ラウリル硫酸ナ
25 トリウム、d-リモネン、1-メントール、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイド、デシルメチルスルホキサイド、N-ラウロイルサルコ

シン、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、フマル酸、マレイン酸、ソルビン酸、グリチルリチン酸、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ラウリン酸ジエタノールアミド、多価アルコール類、グリセリン、プロピレングリコール、ジエタノールアミン、トリイソプロ

5 パノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられる。これらを2種以上組み合わせさせて用いてもよい。好ましくは、ミリスチン酸イソプロピルである。

貼付剤の基剤マトリクスとしては、例えばアクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤、ゴム系粘着剤等が挙げられ、これらから適宜選択して使用すればよい。またマトリクスは、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤、プラスター剤等の皮膚に貼り

10 付けられる製剤に通常用いられている支持体や、その他本発明の使用に不都合のない材質の支持体の片面に保持させて用いてよい。

アクリル系粘着剤としては、例えばアクリル酸－アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸エステル－酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸2－エチルヘキシル－ビニルピロリドン共重合体、メタクリル酸－アクリル酸ブチルコポリ

15 マー等が挙げられる。

シリコン系粘着剤としては、例えばポリメチルフェニルシロキサン共重合体、アクリル酸・ジメチルシロキサン共重合体等が挙げられる。

ゴム系粘着剤としては、例えば、スチレン－イソプレン－スチレン共重合体、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体、天然ゴム、ポリイソブチレン、ポリブデン、エチレン－酢酸ビニル共重合体（EVA）等に、必要に応じて

20 粘着付与樹脂、軟化剤等を添加してなるもの等が挙げられる。

湿潤剤としては、例えばグリセリン、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マルチトール、プロピレングリコール、1，3－ブタンジオール、還元麦芽糖水飴等が挙げられる。

25 本発明の経皮吸収型製剤は、常法により製造することができる。例えば軟膏剤の場合、本化合物および軟膏基剤ならびに必要に応じて溶媒、油剤、界面活性剤、粘剤、樹脂、吸収促進剤、湿潤剤等を加え、よく混合することにより製造するこ

とができる。ゲル剤の場合、ゲル基剤に溶媒を加えてpH調整剤で中性とし、必要に応じて溶媒、油剤、界面活性剤、粘剤、樹脂、吸収促進剤、湿潤剤等を加えて混和し、これに本化合物を加えてよく練合することにより製造することができる。貼付剤（パップ剤、パッチ剤、テープ剤、プラスター剤）の場合、本化合物

5 に基剤マトリクスおよび／または粘剤、ならびに必要に応じて溶媒、油剤、界面活性剤、樹脂、吸収促進剤、湿潤剤等を加えてよく混合し、この膏体を不織布、織布、プラスチックフィルム（シートを含む）またはそれらを複合したフィルム等の支持体上に展延し、剥離ライナーで被覆するか、もしくは剥離ライナー上に展延し、前記支持体上に圧着転写することにより製造することができる。前記支

10 持体は、眼瞼皮膚表面に貼付することができる柔軟性を持つことが好ましく、厚さについては、剤型により適宜選択されるが、製剤の強度、貼付時の違和感および密着性を考慮して、10～3000 μm の範囲で設定するのが好ましい。本発明のヘテロ環式スピロ化合物またはその塩を含有する経皮吸収型製剤は、上記成分の他、本発明の効果を損なわない範囲で、安定化剤、抗酸化剤、防腐剤、架橋

15 剤、pH調整剤、紫外線吸収剤等を添加することができる。

本化合物は、基剤100重量部に対して、通常、0.1～60重量部、好ましくは、1～40重量部、より好ましくは5～40重量部の割合で用いられる。

好ましくは、本発明の経皮吸収型製剤における本化合物の配合量は、通常、0.1～40重量%、より好ましくは1～30重量%、特に好ましくは5～30重量%である。本発明の経皮吸収型製剤を貼付剤として用いる場合には、本化合物の配合量は、1～40重量%の範囲が好ましく、さらに好ましくは5～30重量%、特に好ましくは15～30重量%である。軟膏剤またはゲル剤として用いる場合には、本化合物の配合量は、0.1～40重量%の範囲が好ましく、さらに好ましくは1～30重量%、特に好ましくは5～30重量%である。

25 本発明の経皮吸収型製剤における吸収促進剤の配合量は、通常、1～60重量%、好ましくは5～50重量%、特に好ましくは10～40重量%である。本発明の経皮吸収型製剤を貼付剤として用いる場合には、吸収促進剤の配合量は、5～6

0重量%の範囲が好ましく、さらに好ましくは10～50重量%、特に好ましくは20～40重量%である。軟膏剤またはゲル剤として用いる場合には、吸収促進剤の配合量は、1～60重量%の範囲が好ましく、さらに好ましくは5～50重量%、特に好ましくは10～40重量%である。

- 5 本発明の経皮吸収型製剤における、本化合物と吸収促進剤の配合比率は、通常、本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～20重量部の範囲であり、好ましくは本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～10重量部、さらに好ましくは本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～5重量部である。本発明の経皮吸収型製剤を貼付剤として用いる場合には、本化合物と吸収促進剤の配合比率は、
- 10 本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～20重量部の範囲が好ましく、さらに好ましくは本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1.5～10重量部、特に好ましくは本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が2～10重量部である。軟膏剤またはゲル剤として用いる場合には、本化合物と吸収促進剤の配合比率は、本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～20重量部の範囲が好ましく、さ
- 15 らに本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～10重量部、特に好ましくは本化合物1重量部に対して、吸収促進剤が1～5重量部である。

- また、本発明の経皮吸収型製剤には、本発明の目的に反しない限り、本化合物以外の医薬成分、例えばステロイド性または非ステロイド性抗炎症剤、抗菌剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、血管収縮剤、白内障治療剤、
- 20 緑内障治療剤、散瞳剤等を配合して製剤してもよい。

- 本発明の経皮吸収型製剤および医薬組成物において、本化合物の投与量は患者の病態、年齢、投与形態などによって異なるが、成人の1日量として通常0.01mg～10g/日程度、好ましくは0.1mg～1g/日程度、より好ましくは1mg～0.2g/日程度とし、これを必要に応じて1～5回に分割して投与
- 25 する。

本発明の経皮吸収型製剤は、持続的に涙液分泌を促進させることができ、かつ、点眼薬と比べて縮瞳等の副作用が少なく軽微であるので、ドライアイ、例えば涙

液減少症、眼乾燥症、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瞼炎、マイボーム腺炎等の眼疾患に伴うドライアイ、VDT (Visual Display Terminal) 作業、コンタクトレンズ装用によるドライアイ等の予防・治療剤として有用である。

- 5 本発明の経皮吸収型製剤および医薬組成物の投与対象は特に限定されず、ヒトをはじめサル、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ブタ、イヌ、ウマ、ウシ等種々の哺乳動物におけるドライアイ治療などに有用である。

さらに本発明は、本発明の経皮吸収型製剤、並びに該製剤の涙液分泌促進への使用に関する説明および該製剤が点眼用製剤より縮瞳が少ないことを記載した記

- 10 載物を含む商業的パッケージを提供する。

本発明の商業的パッケージにおいて、記載物としては、用途・効能や投与方法などに関する説明事項を記載したいわゆる能書などが挙げられる。

実施例

- 15 以下に、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは単なる例示であり、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、以下の実施例および試験例では、ヘテロ環式スピロ化合物として、(一) (S)-2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-1-酒石酸塩一水和物 (以下、化合物Aと称する) を用いた。

- 20 (実施例1 化合物A含有貼付剤)

化合物A	0.6 g
ミリスチン酸イソプロピル	2.4 g
アクリル系共重合体 (PE-300)	2.97 g (固形分として)
ポリイソシアネート化合物 (CK401)	0.003 g (固形分として)
酢酸エチル	適量

25

全量 6 g

予め乳鉢で粉砕した化合物Aに酢酸エチル約2 mLを加えて混合し、ディスボ

ーザブルカップ中で約30秒間超音波処理して化合物Aを均一に分散させた後、ミリスチン酸イソプロピル（和光純薬工業株式会社製）を加え、十分に混合した。次いで、粘着剤基剤であるアクリル系共重合体7.425g（PE-300、固形分含量約40%（酢酸エチル／トルエン中）、日本カーバイド工業株式会社製）、架橋剤であるポリイソシアネート化合物0.03g（CK401、固形分含量約10%（トルエン中）、日本カーバイド工業株式会社製）を順次加え、十分に混合した。混合物を脱気後、ドクターナイフまたはベーカー・アプリーケーターを用い、剥離ライナー上に展延し、有機溶媒が揮発するまで静置した。続いて支持体を被せてローラーで圧着し、約40℃の恒温槽中で8～12時間架橋させ、化合物A含有貼付剤とした。

（実施例2 化合物A含有軟膏剤）

化合物A	0.4 g
ミリスチン酸イソプロピル	0.8 g
白色ワセリン	0.8 g

15 全量 2 g

上記処方に従い、白色ワセリンおよびミリスチン酸イソプロピルをよく混合し、その混合した軟膏基剤に化合物Aを加えてよく練合し、化合物A含有軟膏剤とした。

（実施例3 化合物A含有ゲル剤）

化合物A	0.3 g
ミリスチン酸イソプロピル	1.2 g
2%カルボキシビニルポリマーゲル	1.5 g

全量 3 g

20 精製水49mLにカルボキシビニルポリマー1gを少量ずつ加えて、充分分散、
25 膨潤させた後、8N-NaOH 1mLを加えて中性とし、透明な2%カルボキシビニルポリマーゲル基剤とする。このゲル基剤1.5gにミリスチン酸イソプロピルを加えて混和する。さらに、化合物Aを加えてよく練合し、化合物A含有

ゲル剤とする。

(実施例 4 化合物 A 含有パップ剤)

	化合物 A	0. 3 g
	ポリアクリル酸ナトリウム	0. 4 5 g
5	グリセリン	0. 3 g
	ハッカ油	0. 0 1 g
	精製水	適量
	全量	3 g

- 10 ポリアクリル酸ナトリウムおよびグリセリンに精製水をよく混合し含水性膏体とする。さらに、ハッカ油および化合物 A を加えてよく練合する。その混合膏体を支持体（ポリエステル不織布等）に展延成型し、剥離ライナーを施し、化合物 A 含有パップ剤とする。

(実施例 5 化合物 A 含有テープ剤)

	化合物 A	0. 3 g
15	ミリスチン酸イソプロピル	1. 2 g
	アクリル系共重合体 (PE-300)	1. 4 8 5 g (固形分として)
	ポリイソシアネート化合物 (CK401)	0. 0 0 1 5 g (固形分として)
	酢酸エチル	適量
	全量	3 g

- 20 予め乳鉢で粉碎した化合物 A に酢酸エチル約 2 mL を加えて混合し、ディスポーザブルカップ中で約 30 秒間超音波処理して化合物 A を均一に分散させた後、ミリスチン酸イソプロピル (和光純薬工業株式会社製) を加え、十分に混合する。次いで、粘着剤基剤であるアクリル系共重合体 3. 7 1 2 5 g (PE-300、固形分含量約 40% (酢酸エチル/トルエン中)、日本カーバイド工業株式会社製)、架橋剤であるポリイソシアネート化合物 0. 0 1 5 g (CK401、固形分含量約 10% (トルエン中)、日本カーバイド工業株式会社製) を順次加え、
- 25 十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフまたはベーカー・アプリーケー

ターを用い、剥離ライナー上に展延し、有機溶媒が揮発するまで静置する。続いて支持体を被せてローラーで圧着し、約40℃の恒温槽中で8～12時間架橋させ、化合物A含有テープ剤とする。

(実施例6 化合物A含有貼付剤)

5	化合物A	0.3 g
	ミリスチン酸イソプロピル	0.6 g
	スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	1.05 g
	ロジンエステル系粘着付与樹脂	1.05 g
	全量	3 g

- 10 スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ロジンエステル系粘着付与樹脂およびミリスチン酸イソプロピルをトルエン中に溶解し、この溶液に化合物Aを加える。この粘着剤をシリコン処理したPET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に塗工し、110℃で3分間乾燥する。続いて、PETフィルムを被せて、化合物A含有貼付剤とする。

15 (比較例1 基剤貼付剤)

	ミリスチン酸イソプロピル	1.2 g
	アクリル系共重合体 (PE-300)	1.782 g (固形分として)
	ポリイソシアネート化合物 (CK401)	0.0018 g (固形分として)
	酢酸エチル	適量

- 20 全量 3 g

ディスポーザブルカップにミリスチン酸イソプロピルを量った。次いで、粘着剤基剤であるアクリル系共重合体4.455 g (PE-300、固形分含量約40% (酢酸エチル/トルエン中)、日本カーバイド工業株式会社製)、架橋剤であるポリイソシアネート化合物0.018 g (CK401、固形分含量約10%

- 25 (トルエン中)、日本カーバイド工業株式会社製)を順次加え、十分に混合した。混合物を脱気後、ドクターナイフまたはベーカー・アプリーケーターを用い、剥離ライナー上に展延し、有機溶媒が揮発するまで静置した。続いて支持体を被せて

ローラーで圧着し、約40℃の恒温槽中で8～12時間架橋させ、基剤貼付剤とした。

(比較例2 化合物A含有点眼剤)

	化合物A	1 g
5	リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.01 g
	塩化ナトリウム	0.09 g
	水酸化ナトリウム	適量
	精製水	適量
	全量	10 mL (pH 7)
10	精製水約7 mLにリン酸二水素ナトリウム二水和物および塩化ナトリウムを加えて溶解させた。この液に化合物Aを加えて溶解させ、水酸化ナトリウムを加えてpH 7に調整した。精製水を加えて全量10 mLとし、化合物A含有点眼剤とした。	

(比較例3 基剤軟膏剤)

15	ミリスチン酸イソプロピル	0.8 g
	白色ワセリン	1.2 g
	全量	2 g

上記処方に従い、白色ワセリンおよびミリスチン酸イソプロピルをよく混合し、基剤軟膏剤とした。

20 (比較例4 化合物A含有点眼剤)

	化合物A	2 g
	リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.01 g
	塩化ナトリウム	0.09 g
	水酸化ナトリウム	適量
25	精製水	適量
	全量	10 mL (pH 7)

上記処方に従い、比較例2と同様に調製し、化合物A含有点眼剤とした。

(試験例 1 涙液分泌試験 (シルマー試験))

(試験方法)

試験には、ウサギ (日本白色種、雄性、9~10 週齢、2.0~2.7 kg、北山ラベス株式会社および福崎養兔組合より購入) を用いた。経皮吸収製剤貼付のため予め除毛処理した。ケタミン/キシラジン併用により全身麻酔を施し、バリカンおよびシェーバーを用いて皮膚を傷つけないようウサギ眼瞼周辺部および背部を除毛処理した。ウサギ片眼の上眼瞼および下眼瞼皮膚に、実施例 1 で調製した化合物 A 含有貼付剤をそれぞれ約 8 cm^2 (約 $2 \text{ cm} \times$ 約 4 cm) ずつ (計約 16 cm^2) 貼付し、反対眼は無処置とした。背部皮膚にも実施例 1 で調製した化合物 A 含有貼付剤を約 16 cm^2 (約 $4 \text{ cm} \times$ 約 4 cm) 貼付した。また、対照群として、比較例 1 で調製した基剤貼付剤を実施例 1 の化合物 A 含有貼付剤と同様に上下眼瞼皮膚に貼付した。貼付前および貼付後、経時的に涙液量をシルメル紙 (Whatman No. 41 ろ紙を使用、昭和薬品化工株式会社製) で測定した。涙液量測定 5 分前に 0.4% 塩酸オキシブプロカイン (ベノキシル (登録商標) 点眼液 0.4%、参天製薬株式会社製) $10 \mu\text{L}$ を点眼して局所麻酔を施し、ろ紙で下眼瞼結膜囊内の涙液を拭き取った後、シルメル紙を用いて、実施例 1 の化合物 A 含有貼付剤の上下眼瞼皮膚投与群貼付眼 ($n=3$)、反対眼 (非貼付、 $n=3$) および背部投与群両眼 ($n=6$) ならびに比較例 1 の基剤貼付剤の上下眼瞼皮膚投与群貼付眼 ($n=3$) について、1 分間の涙液分泌量を測定した。

また、比較例 2 で調製した化合物 A 含有点眼剤についても片眼に $50 \mu\text{L}$ を点眼後、同様の操作を行った (点眼の 10 分~2 時間後: $n=8$)。

貼付前および点眼前の涙液分泌量を基準 ($0 \text{ mm}^3/\text{min}$) とし、貼付後および点眼後の涙液分泌量の増加量を測定した。

(試験結果)

結果を図 1 に示す。

図 1 に示すように、実施例 1 上下眼瞼投与群貼付眼では、比較例 2 投与群点眼

眼と比較して持続的な涙液分泌が認められた。また、実施例 1 上下眼瞼投与群貼付眼では、背部投与群よりも多量の涙液分泌が認められた。さらに、実施例 1 上下眼瞼投与群貼付眼では、反対眼（非貼付）よりも多量の涙液分泌が認められた。

このことから、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、眼に直接投与される点眼剤よりも持続的な涙液分泌の促進作用が優れていることがわかる。また、眼瞼皮膚表面に投与することにより他の部位に投与したときよりも涙液分泌の促進作用が優れていることがわかる。これは、眼瞼皮膚表面に投与することで、化合物 A が全身循環を介しての眼局所組織への移行よりも眼瞼皮膚から直接眼局所組織へ移行することによって、涙液分泌促進効果を発揮したものと考えられる。

10 (試験例 2 瞳孔径に及ぼす影響)

(試験方法)

試験例 1 と同時に、瞳孔径を測定した。貼付前および点眼前の瞳孔径を基準 (0 mm) とし、貼付後および点眼後の瞳孔径の変化を測定した。測定は、電子デジタルノギス (MAX-CAL、日本測定工業社製) を用いた。

15 (試験結果)

結果を図 2 に示す。

図 2 に示すように、実施例 1 上下眼瞼投与群貼付眼では、縮瞳はほとんど見られなかった。一方、比較例 2 投与群点眼眼では、重度の縮瞳が認められた。

このことから、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、眼に直接投与される点眼剤よりも、縮瞳およびそれに伴う暗黒感等の副作用が少ないことがわかる。

20 (試験例 3 涙液分泌試験 (シルマー試験))

(試験方法)

試験には、ウサギ (日本白色種、雄性、9~10 週齢、2.0~3.0 kg、北山ラベス株式会社および福岡養兔組合より購入) を用いた。軟膏剤塗布のため予め除毛処理した。ケタミン/キシラジン併用により全身麻酔を施し、バリカンおよびシェーバーを用いて皮膚を傷つけないようウサギ眼瞼周辺部を除毛処理した。テープストリッピング処理した範囲内のウサギ片眼の上眼瞼および下眼瞼皮

膚に、実施例 2 で調製した化合物 A 含有軟膏剤をそれぞれ約 7 ～約 8 m g（面積にして、約 2 c m×約 4 c m＝約 8 c m²）ずつ塗布し、反対眼は無処置とした。対照群として、比較例 3 で調製した基剤軟膏剤を実施例 2 の化合物 A 含有軟膏剤と同様にテープストリッピング処理した範囲内のウサギ上下眼瞼皮膚に塗布した。

- 5 塗布前および塗布後、経時的に涙液量をシルメル紙（W h a t m a n N o . 4 1 ろ紙を使用、昭和薬品化工株式会社製）で測定した。涙液量測定 5 分前に 0 . 4 % 塩酸オキシブプロカイン（ベノキシル（登録商標）点眼液 0 . 4 %、参天製薬株式会社製） 1 0 μ L を点眼して局所麻酔を施し、ろ紙で下眼瞼結膜囊内の涙液を拭き取った後、シルメル紙を用いて、実施例 2 の化合物 A 含有軟膏剤の投与群塗布眼（塗布の 1 時間後：n = 2 ; 2 ～ 6 時間後：n = 3）および比較例 3 の基剤軟膏剤投与群塗布眼（n = 2）について、1 分間の涙液分泌量を測定した。

また、比較例 4 で調製した化合物 A 含有点眼剤についても片眼に 5 0 μ L を点眼後、同様の操作を行った（n = 3）。

- 15 塗布前および点眼前の涙液分泌量を基準（0 m m / m i n）とし、塗布後および点眼後の涙液分泌量の増加量を測定した。

（試験結果）

結果を図 3 に示す。

図 3 に示すように、実施例 2 投与群塗布眼では、比較例 4 投与群点眼眼と比較して多量の涙液分泌が認められた。

- 20 このことから、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、眼に直接投与される点眼剤よりも涙液分泌の促進作用が優れていることがわかる。

（試験例 4 瞳孔径に及ぼす影響）

（試験方法）

- 25 試験例 3 と同時に、瞳孔径を測定した。塗布前および点眼前の瞳孔径を基準（0 m m）とし、塗布後および点眼後の瞳孔径の変化を測定した。測定は、電子デジタルノギス（M A X - C A L、日本測定工業社製）を用いた。

（試験結果）

結果を図 4 に示す。

図 4 に示すように、実施例 2 投与群塗布眼では、縮瞳はほとんど見られなかった。一方、比較例 4 投与群点眼眼では、重度の縮瞳が認められた。

このことから、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、眼に直接投与される点眼剤
5 よりも、縮瞳およびそれに伴う暗黒感等の副作用が少ないことがわかる。

以上の試験例 1 ～ 4 の結果から、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、眼瞼皮膚表面に投与することで、その製剤中に含有する化合物 A による涙液分泌が持続的に促進され、かつ、縮瞳等の副作用が少ない安全性の高い優れた製剤である。

10

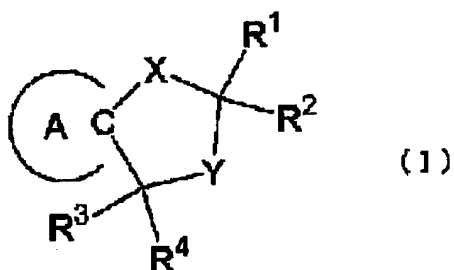
産業上の利用可能性

本発明によれば、眼瞼皮膚表面に投与して涙液分泌を促進させることができる、ヘテロ環式スピロ化合物またはその塩を含有する眼科用経皮吸収型製剤、および、該経皮吸収型製剤を眼瞼皮膚表面に投与することにより、涙液分泌を促進させる方法を提供することができる。さらに、本発明の眼科用経皮吸収型製剤は、点眼
15 剤等の眼に直接投与する製剤の使用時に見られる縮瞳等の副作用が極めて少ない、安全性が高い製剤である。

本出願は、2005 年 7 月 26 日に日本で出願された特願 2005-216442 を基礎としており、その内容は全て本明細書に包含される。

請求の範囲

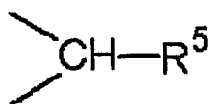
1. 一般式 (I)



[式中、A環は、窒素原子が低級アルキル基、低級アルカノイル基、または低級
 5 アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジン環を示し、但し、当
 該ピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原子とが低級ア
 ルキレン基を介して架橋を形成していてもよく、

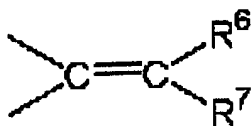
Xは酸素原子またはイオウ原子を示し、

Yはカルボニル基、チオカルボニル基、式

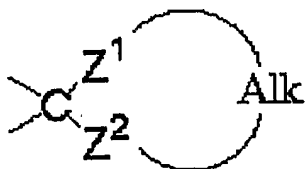


10

で示される基、式



で示される基、または式



15 で示される基を示し、

R¹、R²およびR³は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキル基
 を示し、

R^4 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルカノイル基を示し、

R^5 はハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、または低級アルカノイルチオ基を示し、

- 5 R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、
 Z^1 および Z^2 は同一または異なって、酸素原子またはイオウ原子を示し、
 A^{1k} は低級アルキレン基を示す。]

で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、眼科用経皮吸収型製剤。

- 10 2. 眼瞼皮膚表面に投与することを特徴とする、請求項1に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

3. 涙液分泌を促進させることを特徴とする、請求項1または2に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

4. 一般式(I)において、A環が、その窒素原子が低級アルキル基で置換されたピペリジン環であり、Xが酸素原子、Yがカルボニル基またはビニリデン基、
 15 R^1 が低級アルキル基、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子である、請求項1～3のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

5. 有効成分が(一)－(S)－2, 8－ジメチル－3－メチレン－1－オキサ－8－アザスピロ[4, 5]デカン L－酒石酸塩1水和物である請求項1～3
 20 のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

6. 前記有効成分の配合量が0.1～40重量%である請求項1～5のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

7. さらに吸収促進剤を含有する請求項1～6のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

- 25 8. 吸収促進剤の配合量が1～60重量%である請求項7に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

9. 吸収促進剤がミリスチン酸イソプロピルである請求項7または8に記載の

眼科用経皮吸収型製剤。

10. 貼付剤である請求項1～9のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

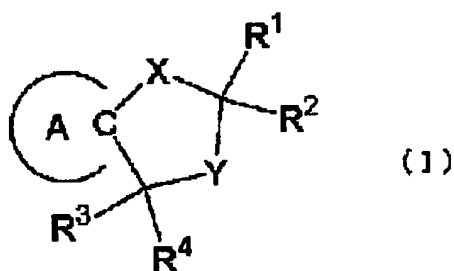
11. 軟膏剤である請求項1～9のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

12. ゲル剤である請求項1～9のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤。

13. 請求項1～12のいずれか1項に記載の眼科用経皮吸収型製剤、並びに該製剤の涙液分泌促進への使用に関する説明および該製剤が点眼用製剤より縮瞳

10 が少ないことを記載した記載物を含む商業的パッケージ。

14. 一般式(I)

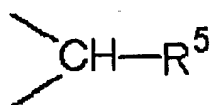


[式中、A環は、窒素原子が低級アルキル基、低級アルカノイル基、または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジン環を示し、但し、当

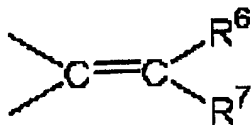
15 該ピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原子とが低級アルキレン基を介して架橋を形成していてもよく、

Xは酸素原子またはイオウ原子を示し、

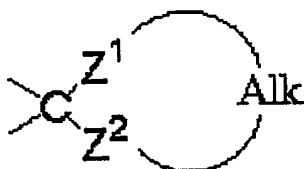
Yはカルボニル基、チオカルボニル基、式



20 で示される基、式



で示される基、または式



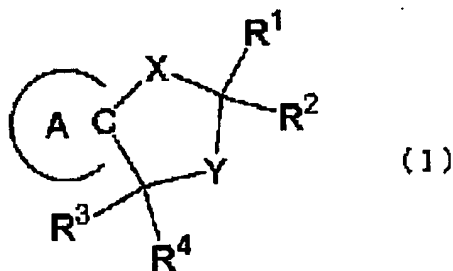
で示される基を示し、

- 5 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキル基を示し、
- R^4 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルカノイル基を示し、
- R^5 はハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、または低級アルカノイルチオ基を示し、
- 10 R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、
 Z^1 および Z^2 は同一または異なって、酸素原子またはイオウ原子を示し、
 Alk は低級アルキレン基を示す。]

で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分

- 15 分として含有する眼科用経皮吸収型製剤を眼瞼皮膚表面に投与することにより、
 涙液分泌を促進させる方法。

15. 眼科用経皮吸収型製剤を製造するための、一般式 (I)

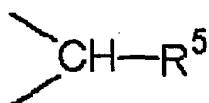


[式中、A環は、窒素原子が低級アルキル基、低級アルカノイル基、または低級

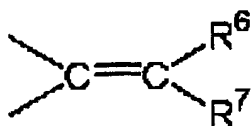
アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジン環を示し、但し、当該ピペリジン環の窒素原子と、スピロ結合していない任意の炭素原子とが低級アルキレン基を介して架橋を形成していてもよく、

Xは酸素原子またはイオウ原子を示し、

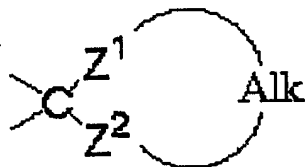
5 Yはカルボニル基、チオカルボニル基、式



で示される基、式



で示される基、または式



10

で示される基を示し、

R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキル基を示し、

R^4 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、

15 または低級アルカノイル基を示し、

R^5 はハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、または低級アルカノイルチオ基を示し、

R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、

Z^1 および Z^2 は同一または異なって、酸素原子またはイオウ原子を示し、

20 Alkは低級アルキレン基を示す。]

で表されるヘテロ環式スピロ化合物または製薬学的に許容されるその塩の使用。

1/4

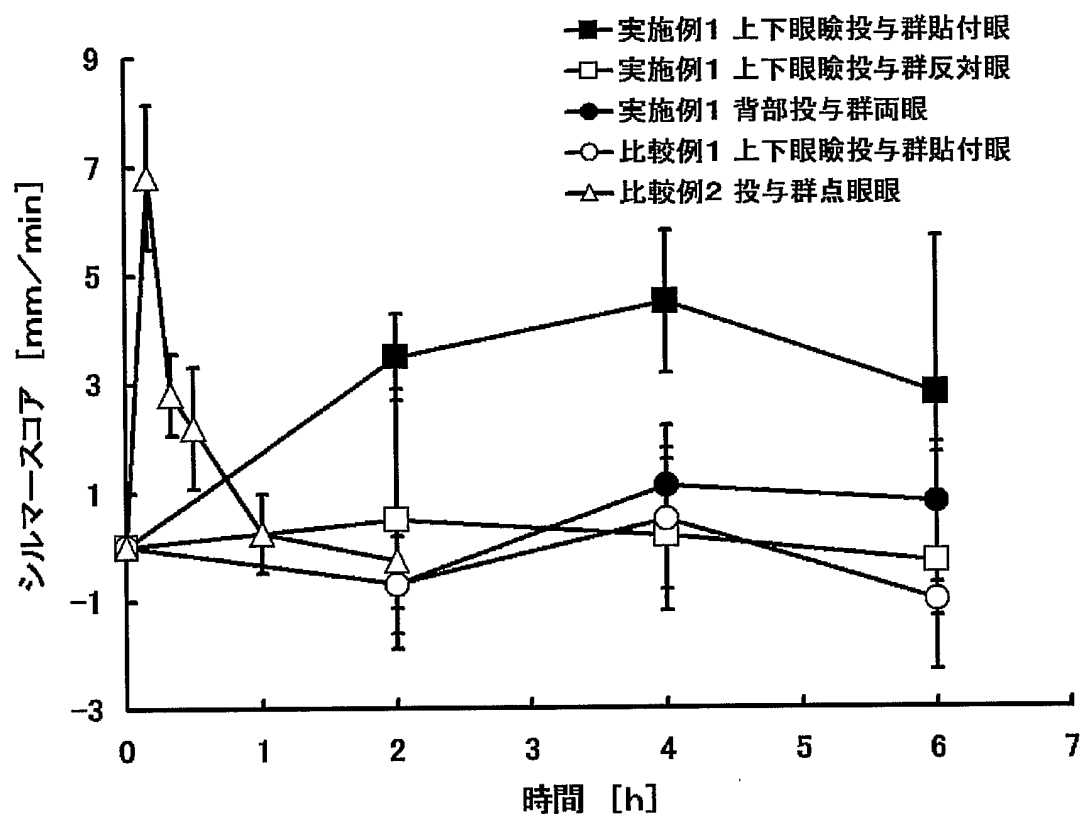


図 1

2/4

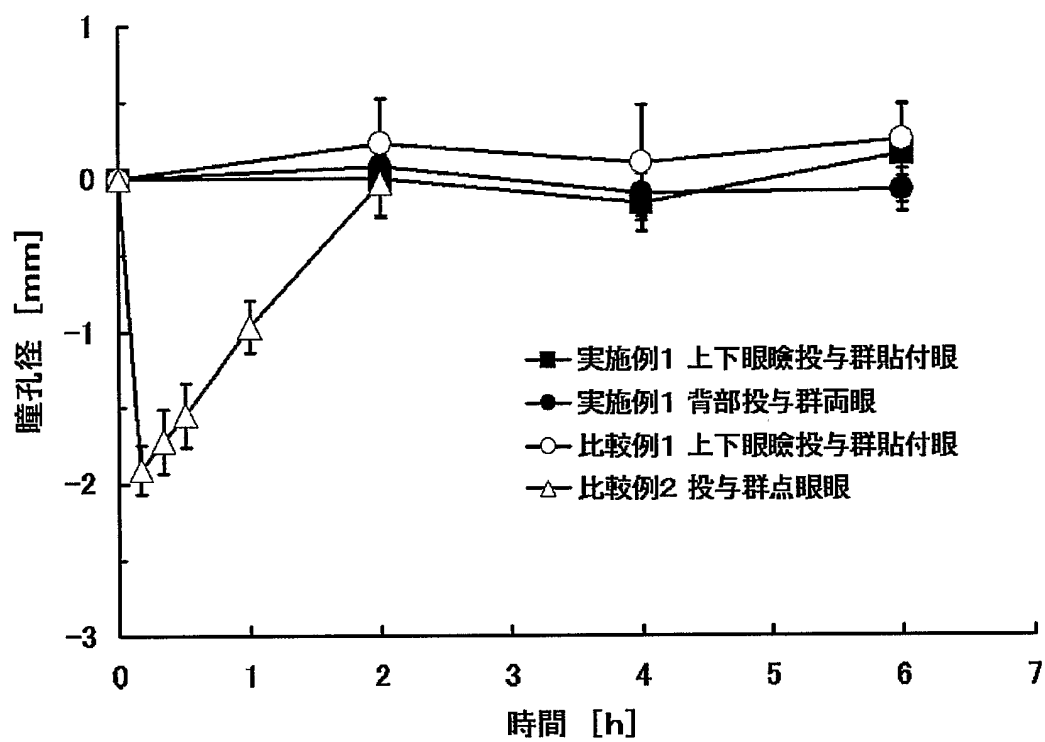


図 2

3/4

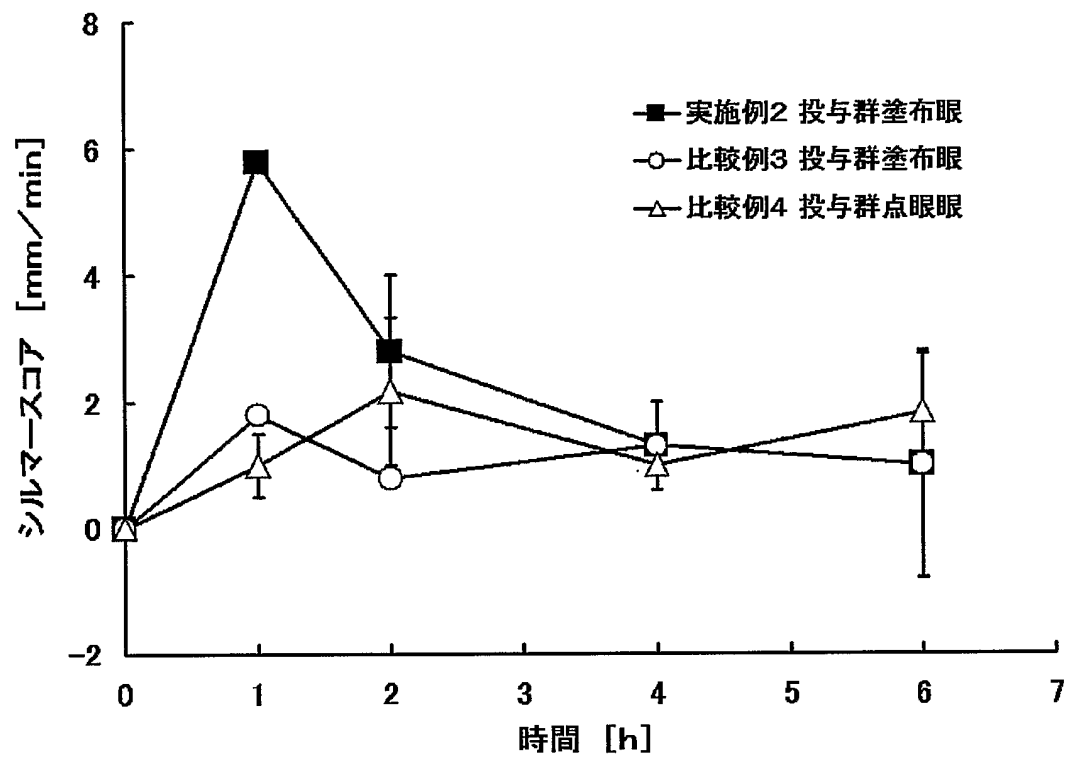


図 3

4/4

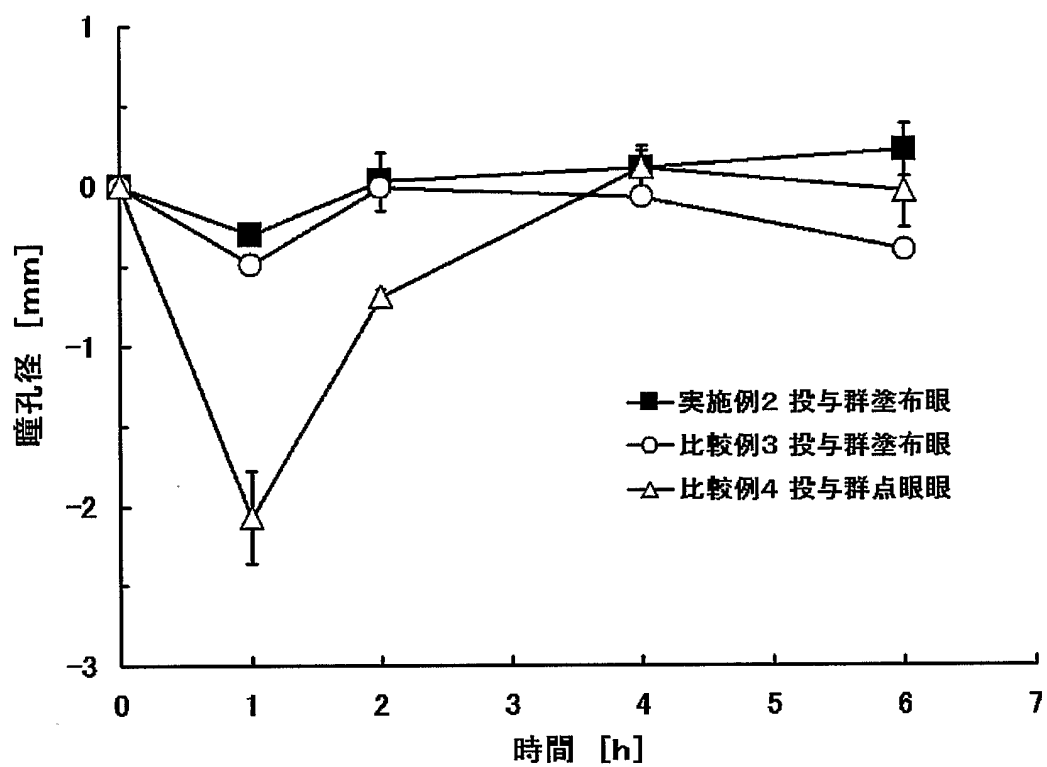


図 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/438(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, C07D491/107(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) A61K31/438, A61K9/06, A61K9/70, A61K47/14, A61P27/02, C07D491/107 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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-63964 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 March, 2003 (05.03.03), Full text (Family: none)	1-13, 15
Y	JP 2001-181208 A (Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.), 03 July, 2001 (03.07.01), Full text; Par. No. [0007] & WO 2001/047556 A1 & EP 1247532 A1 & US 2003/203849 A1	1-13, 15
Y	WO 2004/064817 A1 (Nichiban Co., Ltd.), 05 August, 2004 (05.08.04), Full text & EP 1591110 A1 & US 2006/36220 A1	1-13, 15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 07 September, 2006 (07.09.06)		Date of mailing of the international search report 19 September, 2006 (19.09.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315246

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/038596 A1 (Astellas Pharma Inc.), 13 April, 2006 (13.04.06), Full text (Family: none)	1-13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315246

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.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315246

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K31/438 (2006.01)i, A61K9/06 (2006.01)i, A61K9/70 (2006.01)i, A61K47/14 (2006.01)i, A61P27/02 (2006.01)i, C07D491/107 (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. A61K31/438, A61K9/06, A61K9/70, A61K47/14, A61P27/02, C07D491/107			
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 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国実用新案公報</div> <div>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国公開実用新案公報</div> <div>1 9 7 1 - 2 0 0 6 年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国実用新案登録公報</div> <div>1 9 9 6 - 2 0 0 6 年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国登録実用新案公報</div> <div>1 9 9 4 - 2 0 0 6 年</div> </div>			
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 (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (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 請求の範囲の番号	
Y	JP 2003-63964 A（千寿製薬株式会社）2003.03.05, 全文（ファミリーなし）	1-13, 15	
Y	JP 2001-181208 A（扶桑薬品工業株式会社）2001.07.03, 全文、段落【0007】 & WO 2001/047556 A1 & EP 1247532 A1 & US 2003/203849 A1	1-13, 15	
Y	WO 2004/064817 A1（ニチバン株式会社）2004.08.05, 全文 & EP 1591110 A1 & US 2006/36220 A1	1-13, 15	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 0 7 . 0 9 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 1 9 . 0 9 . 2 0 0 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） 山田 拓	4 C 3 5 4 4
		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 請求の範囲の番号
P, A	WO 2006/038596 A1 (アステラス製薬株式会社) 2006. 04. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-13, 15

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. ☒ 請求の範囲14 _____ 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、
請求の範囲14は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、PCT第17条(2) (a) (i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ 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. ☐ 請求の範囲 _____ 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の範囲について作成した。
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の範囲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の範囲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の範囲について作成した。

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を伴う異議申立てがなかった。