

(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
2022年2月3日(03.02.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/025279 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/028439
- (22) 国際出願日: 2021年7月30日(30.07.2021)
- (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 2020-129728 2020年7月30日(30.07.2020) JP
- (71) 出願人: ロート製薬株式会社
(ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西
1丁目8番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 久保 大空(**KUBO Ozora**); 〒5448666 大
阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロ
ート製薬株式会社内 Osaka (JP). 林 紗衣子
(**HAYASHI Saeko**); 〒5448666 大阪府大阪市生
野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式
会社内 Osaka (JP). 喜多 亜希子(**KITA Akiko**);
〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番
1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(**HASEGAWA Yoshiki**
et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二
丁目1番1号丸の内 M Y P L A Z A
(明治安田生命ビル) 9階 創英国際特
許法律事務所 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, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: AQUEOUS COMPOSITION

(54) 発明の名称: 水性組成物

(57) Abstract: The present invention relates to an aqueous composition containing (A) delgocitinib or a salt thereof and (B) at least one substance selected from the group consisting of citric acid, phosphoric acid, and salts of these.

(57) 要約: 本発明は、(A) デルゴシチニブ又はその塩と、(B) クエン酸、リン酸、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種と、を含有する水性組成物に関する。



WO 2022/025279 A1

明 細 書

発明の名称：水性組成物

技術分野

[0001] 本発明は、水性組成物に関する。

背景技術

[0002] ヤヌスキナーゼ（JAK）は、細胞内の免疫活性化シグナル伝達に重要な役割を果たす非受容体型チロシンキナーゼであり、ヤヌスキナーゼ阻害活性を有する薬剤は免疫反応の過剰な活性化を抑制することで、自己免疫疾患やアレルギー性疾患を改善することが期待されている。ここで、ヤヌスキナーゼの阻害作用を有する化合物の一つとして、3-[(3S, 4R)-3-メチル-6-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル（一般名：デルゴシチニブ）が知られている（例えば、特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2017/006968号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] デルゴシチニブを眼科領域における疾患の治療薬として用いる場合、デルゴシチニブを含有する眼科製剤には一定の安定性を有していることが求められる。ここで、デルゴシチニブを含有する眼科製剤の製造段階において鉄が微量でも混入すると、眼科製剤が着色し、その安定性が低下するという新たな課題が見出された。

[0005] 本発明は、微量の鉄が混入した場合であっても安定性に優れる、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有する水性組成物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

[0006] 本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、デルゴシチニブ及び微量の鉄を含有する水性組成物にクエン酸、リン酸又はそれらの塩を配合することで、当該水性組成物の安定性が顕著に向上することを見出した。本発明は、この知見に基づくものであり、以下の各発明を提供するものである。

[0007] [1]

(A) デルゴシチニブ又はその塩と、(B) クエン酸、リン酸、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種と、を含有する水性組成物。

[2]

(A) 成分の含有量が、水性組成物の総量を基準として、0.003質量%～3質量%である、[1]に記載の水性組成物。

[3]

(B) 成分の含有量が、水性組成物の総量を基準として、0.0001質量%～1質量%である、[1]又は[2]に記載の水性組成物。

[4]

眼科用である、[1]～[3]のいずれかに記載の水性組成物。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、微量の鉄が混入した場合であっても安定性に優れた、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有する水性組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。なお、本明細書において「質量%」とは「w/v%」と同義である。

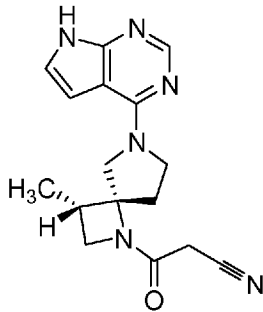
[0010] 本実施形態に係る水性組成物は、(A) デルゴシチニブ又はその塩（「(A)成分」ともいう。）と、(B) クエン酸、リン酸、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種（「(B)成分」ともいう。）とを含有する。

有する。

[0011] [(A) 成分]

デルゴシチニブは、3-[(3S, 4R) -3-メチル-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリルとも称され、以下の式：

[化1]



で表される公知の化合物である。デルゴシチニブ又はその塩は、例えば国際公開第2017/006968号、国際公開第2018/117151号に記載の方法により製造することができる。

[0012] デルゴシチニブの塩は、医薬上、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。このような塩として具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性アミノ酸との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0013] 無機酸との塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩は、例えば、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸（メシル酸）、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。無機塩基との塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩は、例えば、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との

塩は、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩は、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

[0014] 本実施形態に係る水性組成物は、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有しており、例えば、ドライアイ（眼球乾燥症候群）、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群等の内因性疾患に起因する角結膜上皮障害、又は術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患に起因する角結膜上皮障害の治療のために用いることができる。

[0015] また、本実施形態に係る水性組成物は、デルゴシチニブ又はその塩を含有することにより涙液の分泌を促進させることから、ドライアイの改善のために用いることもできる。ドライアイは、シェーグレン症候群等の自己免疫疾患に起因するドライアイであってもよく、自己免疫疾患以外の要因に起因するドライアイであってもよい。

[0016] 本実施形態に係る水性組成物における（A）成分の含有量は特に限定されず、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態等に応じて適宜設定される。

（A）成分の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物の総量を基準として、（A）成分の総含有量が、0.003質量%～3質量%、0.005質量%～1質量%、0.01質量%～0.5質量%、0.015質量%～0.4質量%、又は0.03質量%～0.3質量%であってもよい。

[0017] [(B)成分]

（B）成分であるクエン酸、リン酸、及びそれらの塩は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

[0018] クエン酸塩及びリン酸塩としては、例えば、無機塩基との塩（例えば、アンモニウム塩；アルカリ金属（ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）、アルミニウム等の金属との塩等）、有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノール

アミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、トリピリジン、ピコリン等の有機アミンとの塩等) 等が挙げられる。

[0019] クエン酸又はその塩としては、クエン酸及びクエン酸のアルカリ金属塩が好ましく、クエン酸及びクエン酸ナトリウムがより好ましく、クエン酸が更に好ましい。クエン酸及びその塩は、水和物であってもよく、無水物であってもよい。クエン酸又はその塩は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0020] リン酸又はその塩としては、リン酸及びリン酸のアルカリ金属塩が好ましく、リン酸、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム及びリン酸水素二カリウムがより好ましく、リン酸が更に好ましい。リン酸及びその塩は、水和物であってもよく、無水物であってもよい。リン酸又はその塩は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0021] 本実施形態に係る水性組成物における(B)成分の含有量は特に限定されず、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態等に応じて適宜設定される。

(B)成分の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物の総量を基準として、(B)成分の総含有量が、0.00001質量%以上、0.00005質量%以上、0.0001質量%以上、0.0005質量%以上であってもよく、0.05質量%以下、0.04質量%以下、0.03質量%以下、0.02質量%以下であってもよい。また、0.000001質量%~10質量%、0.00001質量%~1質量%、0.0001質量%~0.1質量%、0.0005質量%~0.05質量%、0.0001質量%~0.05質量%、0.00001質量%~0.1質量%又は0.00001質量%~0.05質量%であってもよい。

[0022] 本実施形態に係る水性組成物における、(A)成分に対する(B)成分の含有比率は特に限定されず、(B)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する(B)成分

の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（A）成分の総含有量1質量部に対して、（B）成分の総含有量が、0.0000003質量部～4000質量部、0.00001質量部～200質量部、0.0002質量部～10質量部、又は0.001～4質量部であってもよい。

[0023] 〔緩衝剤〕

本実施形態に係る水性組成物は、（B）成分以外の緩衝剤を更に含有してもよい。水性組成物が緩衝剤を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。緩衝剤は、医薬上、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

[0024] 緩衝剤としては、限定はされないが、例えば、ホウ酸緩衝剤（例えば、ホウ酸、ホウ酸とホウ砂の組み合わせ等）、炭酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、トリス緩衝剤、アスパラギン酸、アスパラギン酸塩等が挙げられる。緩衝剤は、市販されているものを使用してもよい。緩衝剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。緩衝剤としては、ホウ酸が好ましい。

[0025] 本実施形態に係る水性組成物における緩衝剤の含有量は特に限定されず、緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。緩衝剤の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性組成物の総量を基準として、緩衝剤の総含有量が、0.01質量%～10質量%、0.05質量%～5質量%、又は0.1質量%～3質量%であってもよい。

[0026] 本実施形態に係る水性組成物における、（A）成分に対する緩衝剤の含有比率は特に限定されず、（B）成分及び緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。（A）成分に対する緩衝剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（A）成分の総含有量1質量部に対して、緩衝剤の総含有量が、0.03質量部～5

00質量部、0.1質量部～250質量部、又は0.3質量部～150質量部であってもよい。

[0027] 本実施形態に係る水性組成物における、(B)成分に対する緩衝剤の含有比率は特に限定されず、緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分に対する緩衝剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物に含まれる(B)成分の総含有量1質量部に対して、緩衝剤の総含有量が、0.01質量部～1000000質量部、0.5質量部～50000質量部、又は2質量部～6000質量部であってもよい。

[0028] [無機塩類]

本実施形態に係る水性組成物は、無機塩類を更に含有してもよい。水性組成物が無機塩類を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。無機塩類は、医薬上、薬理的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

[0029] 無機塩類としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の塩化物塩が挙げられる。無機塩類は、市販されているものを使用してもよい。無機塩類は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。無機塩類としては、塩化ナトリウム、塩化カリウムが好ましい。

[0030] 本実施形態に係る水性組成物における無機塩類の含有量は特に限定されず、無機塩類の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。無機塩類の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性組成物の総量を基準として、無機塩類の総含有量が、0.00001質量%～3質量%、0.0001質量%～2質量%、又は0.001質量%～1.5質量%であってもよい。

[0031] 本実施形態に係る水性組成物のpHは、5.0～6.5である。水性組成

物のpHをこの範囲とすることにより、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有する水性組成物の安定性が顕著に向上する。水性組成物の安定性がより一層顕著に向上する観点から、水性組成物のpHは5.0～6.0であることが好ましい。また、水性組成物のpHは4.0～6.0、4.2～5.8、4.3～5.7、又は4.5～5.5であってもよい。

[0032] 本実施形態に係る水性組成物は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧比に調節することができる。適切な浸透圧比は、水性組成物の用途、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定され得るが、例えば、0.4～5.0とすることができ、0.6～3.0とすることが好ましく、0.8～2.2とすることがより好ましく、0.8～2.0とすることが更に好ましい。浸透圧比は、第十七改正日本薬局方に基づき、286mOsm(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液の浸透圧)に対する試料の浸透圧の比とし、浸透圧は日本薬局方記載の浸透圧測定法(凝固点降下法)を参考にして測定する。なお、浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)は、塩化ナトリウム(日本薬局方標準試薬)を500～650℃で40～500分間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その0.900gを正確に量り、精製水に溶かし正確に100mLとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)を用いることができる。

[0033] 本実施形態に係る水性組成物の粘度は、医薬上、薬理的に(製薬上)又は生理学的に許容される範囲内であれば、特に限定されるものではない。本実施形態に係る水性組成物の粘度としては、例えば、回転粘度計(RE550型粘度計、東機産業社製、ローター; 1°34'×R24)で測定した20℃における粘度が0.5～10mPa·sであることが好ましく、1～5mPa·sであることがより好ましく、1～3mPa·sであることが更に好ましい。

[0034] 本実施形態に係る水性組成物は、例えば、(A)成分、(B)成分、及び必要に応じて他の含有成分を所望の含有量となるように添加及び混和するこ

とにより調製することができる。具体的には、例えば、精製水で上記成分を溶解又は懸濁させ、濾過滅菌等により滅菌処理することで調製できる。

[0035] 本実施形態に係る水性組成物は、目的に応じて種々の剤型をとることができる、例えば、液剤、ゲル剤、半固形剤（軟膏等）等が挙げられる。

[0036] 本実施形態に係る水性組成物は、眼科用として用いることができる。また、本実施形態に係る水性組成物は、例えば、点眼剤（点眼液又は点眼薬ともいう。また、点眼剤には人工涙液、コンタクトレンズ装用中に点眼可能な点眼剤を含む。）として用いることができる。

[0037] 本実施形態に係る水性組成物が点眼剤である場合、その用法・用量としては、効果を奏し、副作用の少ない用法・用量であれば特に限定されないが、例えば成人（15歳以上）及び7歳以上の小児の場合、1回1滴又は1～2滴を1日4回点眼して用いる方法、1回1滴又は1～2滴を1日5～6回点眼して用いる方法を例示できる。

実施例

[0038] 以下、試験例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、特に記載がない限り、表中の各成分の単位は質量%である。

[0039] [実施例1：目視による安定性評価]

表1に示す組成で、常法に従い水性組成物を調製した。いずれの水性組成物も塩酸及び水酸化ナトリウムにてpHが5.5となるように調整した。調製した各水性組成物を5mLずつ3つのガラス製容器に分注し、分注した各水性組成物に硫酸鉄七水和物を4ppmの濃度となるように添加した後、60°Cで3週間静置した。

上記条件で静置した各水性組成物を第十七改正日本薬局方の性状試験に従い無色の試験管（内径15mm：Fisherbrand Disposable Culture Tubes Borosilicate Glass 16×150mm（Cat. No. 14-961-31））に液層が30mmとなるように注ぎ入れ、訓練された評価者4名が白色光源下（照度3

000～5000ルクス（実測値4680ルクス）、光源としてH i r o k i社 L u x M e t e r F T 3 4 2 4を使用）にて目視で各水性組成物（n=3）の着色度合いを評価した。評価は、各評価者が下記基準に従って0～3点の評点を付け、4名の評点の平均を算出することで行った。結果を表1に示す。

評点

0：白色背景で着色が見られない（無色）

1：白色背景でわずかに着色が見られる（精製水と並べて比較すれば着色が確認できる程度）

2：白色背景で着色が見られる（精製水と並べて比較しなくても着色が確認できる程度）

3：白色背景でなくとも明らかに着色が見られる

[0040] [表1]

	試験例1	試験例2	試験例3	試験例4	試験例5	試験例6	試験例7	試験例8	試験例9	試験例10	試験例11	試験例12	試験例13
デルゴシチニブ	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
クエン酸	-	0.01	-	-	-	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-	-
リン酸	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	0.01	0.1	-	-
酢酸	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-
エデト酸	-	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.01
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
評点の平均	0.5	0.0	0.0	1.0	1.0	2.8	0.5	0.8	1.8	0.3	0.4	3.0	3.0

[0041] [実施例2：吸光度測定による安定性評価]

表2及び3に示す組成で、常法に従い水性組成物をガラス製容器（試験例14～21）及びポリエチレン製容器（試験例22～32）に注ぎ入れ調製した。なお、表2及び3において、「リン酸」はリン酸二水素ナトリウムであり、「エデト酸」はエデト酸ナトリウムである。いずれの水性組成物も塩酸及び水酸化ナトリウムにてpHが5.5となるように調整した。調製した各水性組成物に硫酸鉄七水和物を4ppmの濃度となるように添加した後、60℃で10日間静置した。

上記条件で静置した各水性組成物を、マイクロプレートリーダーにて各水性組成物の420nmにおける吸光度を測定した。次いで、測定した吸光度から下記（式1）、（式2）又は（式3）に従いデルゴシチニブの安定性改

善率を算出した。結果を表2及び3に示す。なお、試験例15～21については下記(式1)、試験例23～25については下記(式2)、試験例27～32については下記(式3)をそれぞれ用いた。

(式1) 安定性改善率(%) = 100 × { (試験例14の吸光度) - (各試験例の吸光度) } / (試験例14の吸光度)

(式2) 安定性改善率(%) = 100 × { (試験例22の吸光度) - (各試験例の吸光度) } / (試験例22の吸光度)

(式3) 安定性改善率(%) = 100 × { (試験例26の吸光度) - (各試験例の吸光度) } / (試験例26の吸光度)

[0042] [表2]

	試験例14	試験例15	試験例16	試験例17	試験例18	試験例19	試験例20	試験例21
デルゴシチニブ	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
クエン酸	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-	-
リン酸	-	-	-	-	0.001	0.1	-	-
酢酸	-	-	-	-	-	-	0.01	-
エデト酸	-	-	-	-	-	-	-	0.01
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
安定性改善率(%)	-	77.3	66.9	52.3	65.5	44.2	-5.1	-305.8

[0043] [表3]

	試験例22	試験例23	試験例24	試験例25	試験例26	試験例27	試験例28	試験例29	試験例30	試験例31	試験例32
デルゴシチニブ	0.03	0.03	0.03	0.03	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
クエン酸	-	0.01	-	-	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-
リン酸	-	-	0.01	-	-	-	-	-	0.001	0.01	-
酢酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01
エデト酸	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
安定性改善率(%)	-	40.0	67.8	-20.9	-	87.6	82.6	80.2	81.5	81.1	-67.4

[0044] デルゴシチニブを含有する水性組成物に微量の鉄を添加すると、着色が生じる、すなわち安定性が低下することが確認された。これに対して、デルゴシチニブを含有する水性組成物にクエン酸又はリン酸を配合した試験例の水性組成物では、微量の鉄を添加した場合であっても着色が抑制される、すなわち安定性が改善することが確認された。一方、デルゴシチニブを含有する水性組成物にエデト酸又は酢酸を配合した試験例の水性組成物では、微量の

鉄を添加するとクエン酸又はリン酸を配合した試験例の水性組成物と比較して着色が見られ、安定性がほとんど改善しないか、又は悪化することが確認された。

[0045] [製剤例]

以下の表4及び5に製剤例を示す。表4及び5における各成分の単位は表中に明記したもの以外は全て質量%である。なお、いずれの製剤例もポリエチレン製の点眼容器に5 mL 充填したものである。

[0046] [表4]

	製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4	製剤例5	製剤例6	製剤例7	製剤例8	製剤例9
デルゴシチニブ	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1
ホウ酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
塩化ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
クエン酸	0.001	0.01	0.1	—	—	—	0.001	0.01	0.1
リン酸二水素ナトリウム	—	—	—	0.001	0.01	0.1	—	—	—
クロルヘキシジングルコン酸ナトリウム	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
pH	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5

[0047] [表5]

	製剤例10	製剤例11	製剤例12	製剤例13	製剤例14	製剤例15	製剤例16	製剤例17	製剤例18
デルゴシチニブ	0.1	0.1	0.1	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
ホウ酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
塩化ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
クエン酸	—	—	—	0.001	0.01	0.1	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム	0.001	0.01	0.1	—	—	—	0.001	0.01	0.1
クロルヘキシジングルコン酸ナトリウム	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
pH	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5

請求の範囲

- [請求項1] (A) デルゴシチニブ又はその塩と、(B) クエン酸、リン酸、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種と、を含有する眼科用水性組成物。
- [請求項2] (A) 成分の含有量が、眼科用水性組成物の総量を基準として、0.003質量%～3質量%である、請求項1に記載の眼科用水性組成物。
- [請求項3] (B) 成分の含有量が、眼科用水性組成物の総量を基準として、0.0001質量%～1質量%である、請求項1又は2に記載の眼科用水性組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/028439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int. Cl. A61K31/519(2006.01) i, A61K9/08(2006.01) i, A61K47/04(2006.01) i,
 A61K47/12(2006.01) i, A61P27/02(2006.01) i
 FI: A61K31/519, A61K9/08, A61K47/04, A61K47/12, A61P27/02
 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. A61K31/519, A61K9/08, A61K47/04, A61K47/12, A61P27/02

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 1971-2021
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 GApplus/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.
X	WO 2015/060208 A1 (JAPAN TOBACCO INC.) 30 April 2015 (2015-04-30), claims, paragraphs [0036], [0037], [0042]	1-3
P, X	WO 2021/025129 A1 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11 February 2021 (2021-02-11), paragraph [0015], test example 1	1-3

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 11.08.2021	Date of mailing of the international search report 24.08.2021
-------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

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
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/028439

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015/060208 A1	30.04.2015	US 2016/0367556 A1 claims, paragraphs [0045], [0046], [0063] EP 3061455 A1 CN 105636590 A KR 10-2016-0065979 A	
WO 2021/025129 A1	11.02.2021	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/519(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/04(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i FI: A61K31/519; A61K9/08; A61K47/04; A61K47/12; A61P27/02</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p>														
<p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/519; A61K9/08; A61K47/04; A61K47/12; A61P27/02</p>														
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年				
日本国実用新案公報	1922 - 1996年													
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年													
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年													
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年													
<p>国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p>														
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	WO 2015/060208 A1（日本たばこ産業株式会社）30.04.2015（2015 - 04 - 30） 請求の範囲，[0036]-[0037]，[0042]	1-3												
P, X	WO 2021/025129 A1（ロート製薬株式会社）11.02.2021（2021 - 02 - 11） [0015]，試験例1等	1-3												
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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	
* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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													
“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	“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													
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献													
“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														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
11.08.2021	24.08.2021													
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）													
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	藤代 亮 4C 3850													
	電話番号 03-3581-1101 内線 3452													

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
 PCT/JP2021/028439

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2015/060208	A1	30.04.2015	US	2016/0367556	A1	
					特許請求の範囲, [0045]- [0046], [0063]		
				EP	3061455	A1	
				CN	105636590	A	
				KR	10-2016-0065979	A	
<hr/>							
WO	2021/025129	A1	11.02.2021	(ファミリーなし)			
<hr/>							