(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
2008 年9 月18 日 (18.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/111668 A1

(51) 国際特許分類:
*C07D 265/30* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
*A61K 31/5375* (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/054709

(22) 国際出願日: 2008 年3 月14 日 (14.03.2008)

(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2007-066727 2007 年3 月15 日 (15.03.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 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１１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): 青木 俊明 (AOKI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 田村 誠司 (TAMURA, Seiji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) **Title:** NOVEL PROPHYLACTIC AND/OR THERAPEUTIC AGENT FOR NEUROGENIC PAIN

(54) 発明の名称: 神経因性疼痛新規予防剤及び／又は治療剤

(57) **Abstract:** Disclosed is an excellent prophylactic and/or therapeutic agent for neurogenic pain, which comprises a 2-[(substituted-indene-7-yloxy)methyl]morpholine represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. The prophylactic and/or therapeutic agent is particularly useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for a pain associated with allodynia, algesthesia, hyperesthesia, spontaneous pain, cancer pain, trigeminal neuralgia, phantom limb pain, post-herpetic pain, fibromyalgia, low back/leg pain, thalamic pain, entrapment (compression) peripheral neuropathy, atypical facial pain or spinal cord injury, a pain associated with multiple sclerosis, a pain associated with chemotherapy-induced neuropathy, cancer pain against which a narcotic analgesic agent (e.g., morphine) acts unsatisfactorily, a pain associated with diabetic neuropathy, or the like.

(57) 要約: 本発明は、式（Ｉ）の２- ［（置換インデン- ７- イルオキシ）メチル］モルホリン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤に関する。本発明は，優れた神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤を提供するものとして有用であり、アロディニア、痛覚過敏、知覚過敏、自発痛、癌性疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、腰下肢痛症、視床痛、絞扼性（圧迫性）末梢神経障害、非定形性顔面痛、脊髄損傷に伴う痛み、多発性硬化症に伴う痛み、化学療法誘発ニューロパチーに伴う痛み、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛などの予防剤及び／又は治療剤を提供するものとして特に有用である。

WO 2008/111668 A1

# 明 細 書

## 神経因性疼痛新規予防剤及び／又は治療剤

## 技術分野

[0001] 本発明は，モルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩の神経因性疼痛予防剤及び／又は治療剤としての新規な医薬用途に関する。

## 背景技術

[0002] 神経因性疼痛とは、末梢または中枢神経系の機能異常の結果として生じる難治性疼痛である。病態としては糖尿病性神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、腰下肢痛症、視床痛などが代表的な疾患として挙げられる。発症のメカニズムは不明な点が多いが、知覚神経の異常な持続的発火等が原因と考えられている。神経因性疼痛の代表的な症状には、自発痛の他にアロディニア、痛覚過敏又は知覚過敏などがある。これらの症状は、"焼け付くような"、"針で刺されるような"又は"電気ショックのような"等と表現される特徴的な痛みを呈する。神経因性疼痛には通常の侵害受容性疼痛に有効である鎮痛剤、特に麻薬性鎮痛薬、消炎鎮痛剤等は効きにくいことが知られている(The Lancet 1999年, 353巻, p1959－1966)。例えば、モルヒネは侵害性疼痛に対して、強力な鎮痛作用を有するが、神経因性疼痛に対しては、充分な効果を示さないことが知られている。また、このモルヒネによる不十分な鎮痛作用は神経因性疼痛の大きな特徴であることから、神経因性疼痛の診断にも用いられている(医学のあゆみ 1999年, 189巻, 10号, p751－755)。モルヒネが神経因性疼痛に効果がほとんどない理由は、神経障害による神経の機能的、形態的な変化、即ち、抑制性ニューロンの変性やオピオイド受容体の減少であると考えられている(最新 脳と神経科学シリーズ 第6巻 痛みの神経科学 メジカルビュー社, 1997年, p97)。また、非ステロイド性抗炎症性鎮痛薬についても神経因性疼痛に対して効果がほとんどないことが知られている(The Lancet 1999年, 353巻, p1959－1966及び医学のあゆみ 2002年, 203巻, 1号、p65－69)。これは、神経因性疼痛の発症病態が炎症性疼痛とは異なることに起因している。つまり、炎症性疼痛は炎症性化学メディエータなどの侵害刺激が組織傷害、疾患または炎症後に放出され

たときに誘発され、傷害部位において正常に機能している感覚受容器(侵害受容器)によって検出されて起きるものであり(The Clinical Journal of Pain 2000年、16巻、S131－S138)、抗炎症性鎮痛薬は炎症性化学メディエータ産生を抑制することで鎮痛効果を発揮する。一方、神経因性疼痛は、「神経系における一次病巣または機能不全によって惹起または引き起こされる疼痛」としてIASPによって定義されている(Classification of Chronic Pain、International Association for the Study of Pain(IASP) Task Force on Taxonomy IASP Press:Seattle, 1994年、209－214)。ある種の神経因性疼痛は、末梢神経系の傷害または機能不全によって引き起こされる。傷害の結果として、重要なトランスデューサ分子、伝達物質およびイオンチャンネルの発現が変化し、末梢ニューロンの興奮性が変わる。症状の一つの特徴は、通常は非侵害の刺激が疼痛を引き起こすアロディニア症状(異痛症)、または侵害性の刺激が異常に強く増幅された疼痛感覚(痛覚過敏)である(The Clinical Journal of Pain 2000年、16巻、S131－S138)。

[0003] 神経因性疼痛の治療法としては神経ブロックや脊髄硬膜外電気刺激等の神経外科的治療(医学のあゆみ 1999年, 189巻, 10号, p757－762)、抗うつ薬(臨床と薬物治療 1999年, 18巻, 7号, p643－646)及び抗てんかん薬(Clinical Theraputics 2003年, 25巻, p2506－2538)等が使用されている。しかしながら、有効性および安全性で満足のいく治療法は確立しておらず、神経因性疼痛に有効な治療剤の開発が望まれている。

[0004] 神経因性疼痛治療に用いられている抗うつ薬としては、5-(3-ジメチルアミノプロピリデン)ジベンゾ[a, d][1, 4]-シクロヘプタジエン(Amitriptyline)等のある種の三環系抗うつ薬が用いられてきた(非特許文献1)。Amitriptyline等のある種の三環系抗うつ薬は、セロトニンおよびノルエピネフリンの再取込阻害作用を有し、シナプス間のそれらモノアミンの濃度を上昇させて、下行性疼痛抑制経路を介した鎮痛作用を示すことが知られている(臨床と薬物治療 1999年, 18巻, 7号, p643－646)。セロトニンとノルエピネフリンの両方の再取込を阻害するAmitriptylineは、ノルエピネフリンの再取込を選択的に阻害する三環系抗うつ薬である10, 11-ジヒドロ-N-メチル-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-プロパンアミン(Desipramine)よりも鎮痛効果に

優れることから、セロトニンおよびノルエピネフリンの双方の再取込阻害が鎮痛作用には重要であることが示唆されている(International Association of the Study of Pain 2001年, 21巻, p169－183)。

[0005] さらに最近、上記三環系抗うつ薬の副作用面を改善した(S)-N-メチル-γ-(1-ナフタレニルオキシ)-2-チオフェンプロパンアミン(Duloxetine)や(±)-1-[2-(ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール(Venlafaxine)等の選択的セロトニン、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor(SNRI))が神経因性疼痛患者で有効性を示したとの報告がなされている(非特許文献2)。これら以外のSNRIとしては、シス-(±)-2-(アミノメチル)-N, N-ジエチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(Milnacipran)等が知られている。

[0006] 一方、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩(Indeloxazine hydrochloride)は、ラットの脳においてセロトニンとノルエピネフリンの取り込み部位に対する親和性が高く、セロトニンとノルエピネフリンの取り込みを阻害する作用及び抗うつ作用を有することが知られており、日本及び韓国で脳血管障害を伴う精神科的症状の治療に用いられていた(特許文献1及び非特許文献3)。また、その光学活性体である(＋)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩、及び、(－)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩も、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩と同様に、セロトニンとノルエピネフリンの取り込み阻害作用を示すことが知られている(非特許文献4)。また、(S)-2-{[(7-フルオロインダン-4-イル)オキシ]メチル}モルホリン・塩酸塩が、セロトニン再取り込み阻害作用に基づくセロトニンによる神経伝達増強作用及び5-HT2A受容体拮抗作用を併せ持つことによりノルエピネフリンによる神経伝達増強作用を有すること(非特許文献5及び非特許文献6)、不安やうつ病の治療薬として、また中枢神経疾患発症後の機能障害回復促進剤として有用であることが知られている(特許文献2及び3)。

[0007] Venlafaxine、Milnacipran、Duloxetine及びAmitriptyline等については、ラット神経因性疼痛モデルで有効であること(非特許文献7及び非特許文献8)が知ら

れているが、Indeloxazineを含むモルホリン誘導体が神経因性疼痛に有効であることについては、報告されていない。

[0008] 特許文献1:米国特許第4109088号明細書

特許文献2:米国特許第5521180号明細書

特許文献3:米国特許出願公開第2007／0259865号明細書

非特許文献1:「ニューロロジー(Neurogyol)」1988年, 38巻, p1427－1432

非特許文献2:「ヒューマン・サイコファーマコロジー(Human Psycopharmacology)」2004年, 19巻, pS21－S25

非特許文献3:「ニューロファーマコロジー(Neuropharmacology)」1998年, 37巻, p1169－1176

非特許文献4:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン(Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」、1985年、第33巻、9号、p3766－3774

非特許文献5:「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacololgy)」2000年, 395巻, 1号, p31－36

非特許文献6:「ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・テラピューティクス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)」2002年, 302巻, 3号, p983－991

非特許文献7:「ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・テラピューティクス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)」2004年, 311巻, 2号, p576－584

非特許文献8:「ニューロファーマコロジー(Neuropharmacology)」2005年, 48巻, p252－263

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の課題は、従来のSNRIと比較して、新規で優れた神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤を提供することである。

## 課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは上記の課題を達成すべく独自の発想に基づき研究を行ったところ、

従来のSNRIと比較して、本発明のモルホリン誘導体が顕著な神経因性疼痛治療効果を示すことを見出し、本発明を完成させた。

[0011] 本発明の目的は、モルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する神経因性疼痛予防剤及び／又は治療剤を提供することである。

本発明の他の目的は、神経因性疼痛を予防及び／又は治療するためのモルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩の有効量及び製薬学的に許容できる担体を含有する医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、神経因性疼痛を予防及び／又は治療するための医薬を製造するためのモルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩の使用を提供することである。

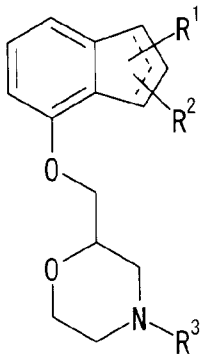
本発明のさらなる目的は、モルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩の有効量を投与することからなる神経因性疼痛を予防及び／又は治療する方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、モルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩、及び、薬学的に許容される賦形剤を混合することからなる神経因性疼痛を予防及び／又は治療するための医薬用組成物の製造方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、モルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する医薬組成物及びモルホリン誘導体又はその製薬学的に許容できる塩が神経因性疼痛を予防及び／又は治療するために使用され得るまたは使用されるべき旨の記載を含むコマーシャルパッケージを提供することである。

[0012] 本発明は、式(I)で示されるモルホリン誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛予防剤及び／又は治療剤に関する。

[化1]



(I)

$R^1$、$R^2$は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基、

$R^3$は、水素、低級アルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

点線は、二重結合を形成できる。

[0013] 更に、本発明は、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤に関する。

[0014] 更に、本発明は、(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤に関する。

[0015] 更に、本発明は、(-)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤に関する。

## 発明の効果

[0016] 本発明は，優れた神経因性疼痛予防剤及び／又は治療剤を提供するものとして有用である。また、本発明は、アロディニア、痛覚過敏、知覚過敏、自発痛、癌性疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、腰下肢痛症、視床痛、絞扼性(圧迫性)末梢神経障害、中枢神経障害に伴う痛み、非定形性顔面痛、脊髄損傷に伴う痛み、多発性硬化症に伴う痛み、化学療法誘発ニューロパチーに伴う痛み、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛などの予防剤及び／又は治療剤を提供するものとして特に有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0017] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1)式(I)で示されるモルホリン誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアロディニア、痛覚過敏、知覚過敏、自発痛、癌性疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、帯状疱疹後疼痛、繊維筋痛症、腰下肢痛症、視床痛、絞扼性(圧迫性)末梢神経障害、非定形性顔面痛、脊髄損傷に伴う痛み、多発性硬化症に伴う痛み、化学療法誘発ニューロパチーに伴う痛み、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛の予防剤及び／又は治療剤。

(2)式(I)で示されるモルホリン誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病性神経障害に伴う疼痛の予防剤及び／又は治療剤。

[0018] (3)式(I)で示される化合物が(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である(1)に記載の予防剤及び／又は治療剤。

(4)式(I)で示される化合物が(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である(2)に記載の予防剤及び／又は治療剤。

[0019] (5)式(I)で示される化合物が(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である(1)に記載の予防剤及び／又は治療剤。

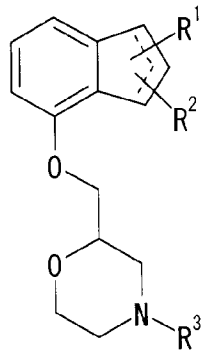
(6)式(I)で示される化合物が(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である(2)に記載の予防剤及び／又は治療剤。

[0020] (7)式(I)で示される化合物が(-)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である(1)に記載の予防剤及び／又は治療剤。

(8)式(I)で示される化合物が(-)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である(2)に記載の予防剤及び／又は治療剤。

[0021] (9)式(I)

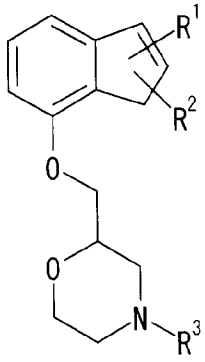
[化2]



(I)

で示されるモルホリン誘導体(ここで、$R^1$、$R^2$及び$R^3$は、上記定義の通りである。)の好ましい化合物は、式(II)

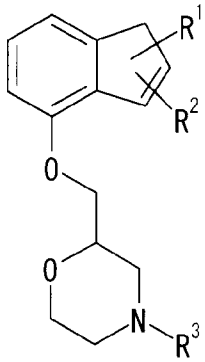
[化3]



(II)

または、式(III)

[化4]



(III)

(ここで、$R^1$、$R^2$及び$R^3$は、上記定義の通りである。)の化合物であり、更に好ましくは式(II)(ここで、$R^1$、$R^2$及び$R^3$は、上記定義の通りである。)の化合物であり、更に好ま

しくは、式(II)(ここで、$R^1$、$R^2$及び$R^3$は、全て水素である。)の化合物、即ち(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリンである。

[0022] 式(I)で示されるモルホリン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩の製薬学的に許容できる塩としては、塩酸塩が好ましい。

[0023] (+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩は、CYP阻害作用が極めて弱いので、例えば他剤を服用している患者に対する使用において、薬物相互作用の懸念が極めて小さく安全に投与することができる点で、特に優れている。

[0024] 本明細書の上記または下記記載において、本発明範囲に含まれる様々な定義の好適例を、下記で詳細に説明する。

[0025] 「低級アルキル」とは、炭素原子の数が1乃至6の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素を意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tertーブチル、ペンチル、ヘキシル等が含まれる。

[0026] 「神経因性疼痛」とは、外傷、圧迫、感染、癌、虚血などや、或いは糖尿病などの代謝障害等の原因によって神経、神経叢或いは神経周囲軟組織が損傷又は変性する神経障害をきたし、神経障害によって引き起こされる何らかの機能異常による痛覚閾値の低下などの持続する疼痛知覚の異常な状態を意味する。具体的には耐え難い自発痛、アロディニア(無害の機械的刺激又は熱刺激による疼痛知覚)、痛覚過敏(有害な刺激に対する過度の応答)又は知覚過敏(接触に対する過度の応答)が含まれるが、これらに限定されるものではない。神経因性疼痛の具体的疾患としては、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、癌性疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、腰下肢痛症、視床痛、絞扼性(圧迫性)末梢神経障害などの非定形性顔面痛、脊髄損傷に伴う疼痛、多発性硬化症に伴う痛み、化学療法誘発ニューロパチーに伴う痛み、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛などが挙げられる。また、傷害される神経は、中枢性又は末梢性のどちらであってもよく、神経障害の種類は単一性神経障害であっても、多発性神経障害であっても良い。

[0027] 式(I)の化合物及び/又はその製薬学的に許容できる塩は特許文献1及び非特許

文献4に記載された製法により、あるいはそれらに準じた製法により容易に入手可能である。

[0028] 式(I)の化合物は1以上の不斉中心を有し得、その場合にはエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在することがある。本発明には、これらの混合物と分離した個々のアイソマーの両方が含まれるものとする。

[0029] 従って、例えば、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリンに加えて、そのエナンチオマーである(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン、及び、(−)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリンも、式(I)に含まれる化合物である。

[0030] 式(I)の化合物は常法により種々の酸との塩にすることができる。化合物(I)の塩は製薬学的に許容される塩であり、有機酸塩(酢酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等)、無機酸塩(塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等)、アミノ酸塩(アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)などを挙げることができる。従って、本発明は、式(I)で示されるモルホリン誘導体又はその薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

式(I)の化合物は、水和物、薬学的に許容可能な各種溶媒和物も形成し得る。これら水和物、溶媒和物も本発明に含まれる。

[0031] 本発明の製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0032] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈

剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、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フタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0033] 経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0034] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0035] 経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、又は鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

[0036] 本発明に用いられる薬剤は、神経因性疼痛を有する患者に対し投与され、1日の投与量は、通常経口投与の場合、体重当たり約0.001乃至100mg／kgが適当であり、好ましくは体重当たり体重当たり約0.01乃至100mg／kg、更に好ましくは体重当たり約0.01乃至10mg／kgが適当である。一日1回で、あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001

乃至10mg／kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0．001乃至100mg／kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

実施例

[0037] 以下の実施例は、本発明をより詳細に説明することを目的とし、本発明が下記実施例に限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者にとり種々の変更や修飾が当然であろうことは理解される。従って、その様な変更や修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に含まれるものである。

[0038] 実施例1

（実験）

神経因性疼痛に対する鎮痛作用の検証は、L5／L6脊髄神経結紮モデルを用いてKimらの方法に準じて行った。すなわち雄性SDラットの左側L5およびL6坐骨神経をペントバルビタール麻酔下で絹糸で結紮する手術を施した後、評価を実施した。評価法は動物の後肢裏におけるvon Frey Testで検討した（Pain 1992年，50巻，p355－363）。すなわち、von Frey Filamentを用いて、神経結紮ラットの手術側肢に、回避反応が認められるまで加重し、回避反応が認められる最小強度（g）を痛覚閾値として求めた。化合物評価は、安定して閾値の低下が認められる、手術日から7から14日後に実施した。化合物評価の前日にvon Frey Testを実施して痛覚閾値の平均値にバラツキが少なくなるように群分けを行った。溶媒（Vehicle）、（±）-2-[（インデン-7-イルオキシ）メチル]モルホリン・塩酸塩（Indeloxazine hydrochloride）、（＋）-2-[（インデン-7-イルオキシ）メチル]モルホリン・塩酸塩（（＋）-Indeloxazine hydrochloride）、（－）-2-[（インデン-7-イルオキシ）メチル]モルホリン・塩酸塩（（－）-Indeloxazine hydrochloride）及び、Duloxetineが30mg／kgとなるように溶媒で希釈した希釈液を、各群のラットに経口投与した。Venlafaxineは経口吸収性が悪いことから、腹腔内投与した。溶媒は、蒸留水を用いた。痛覚閾値測定はDuloxetineは投与の3時間後，その他化合物は投与の1時間後に実施した。化

合物の鎮痛作用は溶媒投与群の手術側肢の痛覚閾値低下に対する改善作用で検討した。評価方法は、S. K. Joshiらの方法(Neuroscience 2006年 143巻 p587－596)を用いて行なった。有意差検定は、Student－t検定を用い、溶媒投与群と薬物投与群との間で行った。

[0039] (結果)

von Frey Testでの結果を表1に示す。表中の数値は，正常側肢の痛覚閾値を100%、手術側肢の痛覚閾値を0%としたときの化合物の閾値改善率の平均値±標準誤差(SEM)を表す。(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩、(＋)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩、及び、(－)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン・塩酸塩は、30mg／kgの経口投与において、溶媒群と比較して有意な差を示し、更に正常側肢閾値レベルまでの痛覚閾値改善効果を示した。すなわち、これら3化合物は神経障害により生じた痛覚閾値低下(アロディニアなどの感覚異常)を正常レベルまでに回復させる鎮痛作用があることが示された。一方、Duloxetine及びVenlafaxineの30mg／kg投与における閾値改善効果は溶媒群と比較して有意な差がなく、部分的な効果であった。

[0040] [表1]

| Compound | % Effect (30mg/kg, p.o.) |
|---|---|
| (±)-Indeloxazine hydrochloride | 94.3±24.6 ** |
| (+)-Indeloxazine hydrochloride | 94.5±17.0 *** |
| (-)-Indeloxazine hydrochloride | 115.7±22.0 *** |
| Duloxetine | 49.3±25.3 |
| Venlafaxine | 37.1±23.1 |

表中の＊＊＊は、Student－t検定の結果、危険率0．5%未満で、溶媒群と比較して有意な差があることを意味する。

表中の＊＊は、Student－t検定の結果、危険率1%未満で、溶媒群と比較して有意な差があることを意味する。

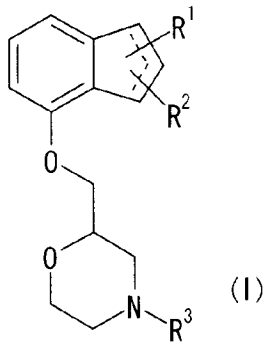
産業上の利用可能性

[0041] 本発明の医薬組成物は、優れた神経因性疼痛予防剤及び／又は治療剤を提供するものとして有用であり、アロディニア、痛覚過敏、知覚過敏、自発痛、癌性疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、腰下肢痛症、視床痛、絞扼性（圧迫性）末梢神経障害、非定形性顔面痛、脊髄損傷に伴う痛み、多発性硬化症に伴う痛み、化学療法誘発ニューロパチーに伴う痛み、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛などの予防剤及び／又は治療剤を提供するものとして特に有用である。

# 請求の範囲

[1] 式(I)

[化5]



(I)

[式中、

$R^1$、$R^2$は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基、

$R^3$は、水素、低級アルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

点線は、二重結合を形成できる]

の化合物又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防剤及び／又は治療剤。

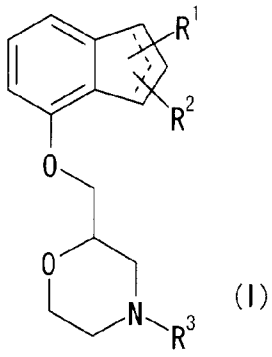
[2] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項1に記載の予防剤及び／又は治療剤。

[3] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項1に記載の予防剤及び／又は治療剤。

[4] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(-)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項1に記載の予防剤及び／又は治療剤。

[5] 神経因性疼痛を予防及び／又は治療するための医薬を製造するための式(I)

[化6]



(I)

[式中、

$R^1$、$R^2$は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基、

$R^3$は、水素、低級アルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

点線は、二重結合を形成できる]

の化合物又はその製薬学的に許容できる塩の使用。

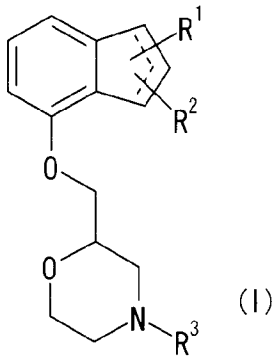
[6] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項5に記載の使用。

[7] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項5に記載の使用。

[8] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(-)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項5に記載の使用。

[9] 式(I)

[化7]



(I)

[式中、

$R^1$、$R^2$は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基、

$R^3$は、水素、低級アルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

点線は、二重結合を形成できる]

の化合物又はその製薬学的に許容できる塩の有効量を投与することからなる神経因性疼痛を予防及び／又は治療する方法。

[10] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(±)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項9に記載の予防及び／又は治療方法。

[11] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(+)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項9に記載の予防及び／又は治療方法。

[12] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容できる塩が、(-)-2-[(インデン-7-イルオキシ)メチル]モルホリン又はその製薬学的に許容できる塩である請求項9に記載の予防及び／又は治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/054709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
*C07D265/30*(2006.01)i, *A61K31/5375*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P25/04*(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)
C07D265/30, A61K31/5375, A61P3/10, A61P25/04

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 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>Y | WO 2005/051488 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.),<br>09 June, 2005 (09.06.05),<br>Claims 1, 3, 12<br>& US 2005/0250803 A1 | 1,2,5,6<br>3,4,7,8 |
| X<br>Y | WO 2007/017764 A2 (NEURAXON, INC.),<br>15 February, 2007 (15.02.07),<br>Claims 27, 32, 47<br>(Family: none) | 1,2,5,6<br>3,4,7,8 |
| Y | KOJIMA, T., et al., Synthesis of (±)-2-[(Inden-7-yloxy)methyl]morpholine Hydrochloride (YM-08054, Indeloxazine Hydrochloride) and Its Derivatives with Potential Cerebral-Activating and Antidepressive Properties, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(9), p. 3766-3774 | 1-8 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 08 April, 2008 (08.04.08) | 22 April, 2008 (22.04.08) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br><br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2008/054709

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | Kazushige MURAKAWA, Ko Utsu Yaku, Pain Clinicians, 1995, 16(6), pages 814 to 819 | 1-8 |
| Y | Naoki OTSUKA et al., Ko Utsu Yaku no Chintsu Sayo, Pain Clinicians, 2001, 22(10), pages 1431 to 1436 | 1-8 |
| Y | LYENGAR, S., et al., Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 311(2), p. 576-584 | 1-8 |
| Y | BOMHOLT, S. F., et al., Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain, Neuropharmacology, 2005, 48, p. 252-263 | 1-8 |
| Y | SUMPTON, J. E., et al., Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine, The Annals of Pharmacotherapy, 2001, 35(5), p.557-559 | 1-8 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2008/054709

**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. [X] Claims Nos.: 9-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions in claims 9 to 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０５４７０９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D265/30(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P25/04(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.　C07D265/30, A61K31/5375, A61P3/10, A61P25/04

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 | １９７１－２００８年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００８年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００８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）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

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 |
|---|---|---|
| X<br>Y | WO 2005/051488 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2005.06.09, Claim 1, 3, 12 & US 2005/0250803 A1 | 1, 2, 5, 6<br>3, 4, 7, 8 |
| X<br>Y | WO 2007/017764 A2 (NEURAXON, INC.) 2007.02.15, Claim 27, 32, 47 (ファミリーなし) | 1, 2, 5, 6<br>3, 4, 7, 8 |

☑　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<br>０８．０４．２００８ | 国際調査報告の発送日<br>２２．０４．２００８ |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>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）　４Ｐ　３７５９<br>早乙女　智美<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２ |

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 |
|---|---|---|
| Y | KOJIMA, T., et al., Synthesis of (±)-2-[(Inden-7-yloxy)methyl]morpholine Hydrochloride(YM-08054, Indeloxazine Hydrochloride) and Its Derivatives with Potential Cerebral-Activating and Antidepressive Properties, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(9), p. 3766-3774 | 1-8 |
| Y | 村川和重，抗うつ薬，ペインクリニック，1995，16(6)，p. 814-819 | 1-8 |
| Y | 大塚直樹ら，抗うつ薬の鎮痛作用，ペインクリニック，2001，22(10)，p. 1431-1436 | 1-8 |
| Y | LYENGAR, S., et al., Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 311(2), p. 576-584 | 1-8 |
| Y | BOMHOLT, S. F., et al., Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain, Neuropharmacology, 2005, 48, p. 252-263 | 1-8 |
| Y | SUMPTON, J. E., et al., Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine, The Annals of Pharmacotherapy, 2001, 35(5), p. 557-559 | 1-8 |

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０５４７０９

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（ＰＣＴ17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　９－１２　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９－１２に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものであり、国際調査機関が調査を要しないものに該当する（ＰＣＴ第１７条(2)(a)(i)、ＰＣＴ規則39.1(iv)）。

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ＰＣＴ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はあったが、異議申立てはなかった。