

(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
2017年3月23日(23.03.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/047597 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/436 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/077014
- (22) 国際出願日: 2016年9月13日(13.09.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
62/220,847 2015年9月18日(18.09.2015) US
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3-9-19 Osaka (JP).
- (72) 発明者: チャン ジンチョン (ZHANG, Jinzhong); 94608 カリフォルニア州エメリービル, スイート 1600, パウエルストリート 2100, サンテン・インク内 California (US).
景山 正明 (KAGEYAMA, Masaaki); 94608 カリフォルニア州エメリービル, スイート 1600, パウエルストリート 2100, サンテン・インク内 California (US).
- (74) 代理人: 特許業務法人 H A R A K E N Z O W O R L D P A T E N T & T R A D E M A R K (HARAKENZO WORLD PATENT & TRADE-
- MARK); 〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋2丁目北2番6号 大和南森町ビル 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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 2017/047597 A1

(54) Title: FUNGAL KERATITIS PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT

(54) 発明の名称: 角膜真菌症の予防または治療剤

(57) Abstract: In order to prevent or treat fungal keratitis, a drug is used that contains rapamycin or a salt thereof as the active ingredient.

(57) 要約: 角膜真菌症を予防または治療するために、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する薬剤を用いる。

明 細 書

発明の名称：角膜真菌症の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する角膜真菌症の予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 角膜真菌症 (Keratomycosis) は、真菌 (カビ) によって惹起される、角膜における感染症の1つで、真菌性角膜炎 (Mycotic keratitis) とも呼ばれる。角膜真菌症は、植物などによる外傷、ソフトコンタクトレンズの連続装用、ステロイド剤の長期点眼などにより生じることが知られている。また、角膜真菌症は、診断に苦慮することが多い上、初期に適切な治療が行われないと難治性になり、強い角膜瘢痕を残し、視力の低下に至る。

[0003] 角膜真菌症の医療用医薬品としては、一般にナタマイシン点眼液が使用されている。ナタマイシン点眼液は通常1回1滴、1日頻回の点眼投与を必要とする。また、ナタマイシン点眼液は、薬剤の角膜透過性が低く、十分な治療効果が得られないことが知られている (非特許文献1、非特許文献2)。一方、ラパマイシン (「シロリムス」ともいう) は、イースター島の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* の代謝産物であり、1970年代にマクロライド系抗生物質として見いだされた。その後、ラパマイシンは免疫抑制作用を有することが明らかとなり、アメリカおよびヨーロッパで「腎移植患者における臓器拒絶反応の予防」を効能・効果として承認され、「Rapamune (登録商標)」の販売名で使用されている。

[0004] 特許文献1には、ラパマイシンによる、血管透過性亢進の抑制効果が開示されている。

[0005] 特許文献2には、加齢黄斑変性 (「AMD」ともいう) を治療するための

組成物などが開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開WO2007/112052号パンフレット
特許文献2：国際公開WO2006/086750号パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Current Eye Research, 1986, Nov; 5(11): 877-82.
非特許文献2：Arch Ophthalmol, 2010, Jun; 128(6): 672-678.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明が解決しようとする課題は、角膜真菌症を治療する薬剤を見出すこと、さらには、既存の薬剤よりも少ない投与回数で、かつ、長期間、角膜真菌症の治療効果が持続する薬剤を見出すことである。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、角膜真菌症の予防または治療剤を探索すべく鋭意研究を行った結果、ラパマイシンまたはその塩が角膜真菌症の予防または治療効果を有することを見出した。さらに、ラパマイシンまたはその塩、ポリエチレングリコールおよびエタノールを含有する注射剤を結膜下に投与することにより、既存の薬剤よりも少ない投与回数で、かつ、長期間、角膜真菌症の治療効果が持続することを見出し、本発明を完成させた。
- [0010] すなわち、本発明は、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する角膜真菌症の予防または治療剤（以下、「本剤」ともいう）に関する。
- [0011] また、本剤は、ポリエチレングリコールを含有することが好ましい。
- [0012] また、本発明において、ポリエチレングリコールの濃度は、80～99%（w/w）であることが好ましく、90～98%（w/w）であることがよ

り好ましい。

[0013] また、本発明において、ポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコール400であることが好ましい。

[0014] また、本剤は、エタノールを含有することが好ましい。

[0015] また、本剤の投与形態としては、結膜下投与が好ましい。

[0016] また、本剤の投与剤型としては、注射剤が好ましい。

[0017] また、本剤は、

投与形態が結膜下投与であり；

投与剤型が注射剤であり；

ラパマイシンまたはその塩の濃度が1～5% (w/w) であり；

エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、ポリエチレングリコール400の濃度が90～98% (w/w) であることが好ましい。

[0018] また、本剤は、

投与形態が結膜下投与であり；

投与剤型が注射剤であり；

ラパマイシンまたはその塩の濃度が2～4% (w/w) であり；

エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、エタノールの濃度が4% (w/w) であり、ポリエチレングリコール400の濃度が92～94% (w/w) であることが好ましい。

[0019] また、本剤は、少なくとも5日以上の間隔で投与されるように用いられることが好ましい。

[0020] また、本発明において、角膜真菌症の起因菌は、Candida属、Fusarium属、Saccharomyces属、Penicillium属およびAspergillus属からなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。また、Candida属は、C. albicansであることが好ましい。

[0021] また、本発明の他の態様は、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する、角膜真菌症を予防または治療するための医薬組成物に関する。

[0022] また、本発明の他の態様は、角膜真菌症の予防または治療に使用するための、ラパマイシンまたはその塩に関する。

[0023] また、本発明の他の態様は、角膜真菌症の予防または治療するための医薬の製造のための、ラパマイシンまたはその塩の使用に関する。

[0024] また、本発明の他の態様は、角膜真菌症を治療するための方法であって、ラパマイシンまたはその塩の有効量を投与することを含む方法に関する。

発明の効果

[0025] 本発明によれば、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する、角膜真菌症の予防または治療剤を提供することができる。さらに、ラパマイシンまたはその塩、ポリエチレングリコールおよびエタノールを含有する注射剤を結膜下に投与することにより、既存の薬剤よりも少ない投与回数で、かつ、長期間、角膜真菌症の治療効果を持続することができる。

図面の簡単な説明

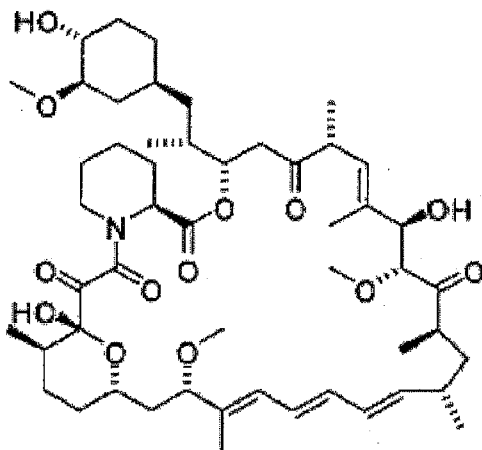
[0026] [図1]ウサギ角膜真菌症モデル動物におけるラパマイシンの薬理効果の評価試験の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0027] 以下に、本発明について詳しく説明する。

[0028] ラパマイシンは、シロリムスとも呼ばれ、下記化学構造式で表される物質である。

[0029] [化1]



ラパマイシンの塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩；酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸などの有機酸との塩；臭化メチル、ヨウ化メチルなどとの四級アンモニウム塩；臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；鉄、亜鉛などとの金属塩；アンモニアとの塩；トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス（エタノール）、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス（フェニルメチル）-1, 2-エタンジアミンなどの有機アミンとの塩などが挙げられる。

[0030] ラパマイシンまたはその塩に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、当該異性体またはそれらの塩も本発明の範囲に含まれる。また、ラパマイシンまたはその塩にプロトン互変異性体が存在する場合には、当該互変異性体またはそれらの塩も本発明の範囲に含まれる。

[0031] ラパマイシンまたはその塩は、水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0032] ラパマイシンまたはその塩に結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）が存在する場合には、それらの結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）も本発明の範囲に含まれる。ここで、結晶多形群（結晶多形システム）とは、それら結晶の製造、晶出、保存などの条件および状態（なお

、本状態には製剤化した状態も含む)により、結晶形が種々変化する場合の、各段階における結晶形およびその過程全体における結晶形の混合物を意味する。

[0033] ラパマイシンまたはその塩は、生化学・有機化学分野における通常の方法に従って製造することができる。また、ラパマイシンまたはその塩は、市販されているものを用いることもできる。

[0034] 本発明において、ラパマイシンまたはその塩の濃度は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限はされないが、0.01~20% (w/w) が好ましく、0.1~15% (w/w) がより好ましく、0.5~10% (w/w) がさらに好ましく、1~5% (w/w) がさらにより好ましく、2~4% (w/w) が特に好ましく、2% (w/w)、2.5% (w/w)、3% (w/w)、3.5% (w/w)、4% (w/w) が最も好ましい。

[0035] 本剤は、ポリエチレングリコールを含有することができる。ポリエチレングリコール(以下、「PEG」ともいう)は、エチレングリコールが重合したポリエーテルであり、化学構造式 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で表され、 n は重合数である。

[0036] 本発明において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、100~2000が好ましく、100~1000がより好ましく、100~800がさらに好ましく、200~600がもっと好ましく、400~600がさらにより好ましく、400及び600が特に好ましく、400が最も好ましい。ポリエチレングリコールの具体例として、ポリエチレングリコール100(PEG100)、ポリエチレングリコール200(PEG200)、ポリエチレングリコール300(PEG300)、ポリエチレングリコール400(PEG400)、ポリエチレングリコール600(PEG600)、ポリエチレングリコール800(PEG800)などが挙げられる。

[0037] 本発明において、ポリエチレングリコールの濃度は、70~99.99% (w/w) が好ましく、80~99.9% (w/w) がより好ましく、80~99% (w/w) がさらに好ましく、90~99% (w/w) が特に好ま

しく、90～98% (w/w) が最も好ましい。

[0038] 本剤は、エタノールを含有することができる。

[0039] 本発明において、エタノールの濃度は、0.01～30% (w/w) が好ましく、0.1～15% (w/w) がより好ましく、0.5～10% (w/w) がさらに好ましく、1～5% (w/w) がさらにより好ましく、2～4% (w/w) が特に好ましく、2% (w/w)、2.5% (w/w)、3% (w/w)、3.5% (w/w)、4% (w/w) が最も好ましい。

[0040] 本発明において、本剤の実施形態としては、例えば、

ラパマイシンまたはその塩の濃度が1～5% (w/w) であり；

エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、ポリエチレングリコール400の濃度が90～98% (w/w) である、角膜真菌症の予防または治療剤が挙げられる。

[0041] 本発明において、本剤の実施形態としては、例えば、

ラパマイシンまたはその塩の濃度が2～4% (w/w) であり；

エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、エタノールの濃度が4% (w/w) であり、ポリエチレングリコール400の濃度が92～94% (w/w) である、角膜真菌症の予防または治療剤が挙げられる。

[0042] 本発明において、本剤の投与形態としては、好ましくは非経口投与であり、より好ましくは、点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与であり、特に好ましくは結膜下投与である。

[0043] 本発明において、本剤の投与剤型としては、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されないが、例えば、点眼剤、眼軟膏剤、注射剤、挿入剤などが挙げられる。好ましくは注射剤であり、より好ましくは眼科用注射剤であり、特に好ましくは結膜下投与用注射剤である。

[0044] また、本剤を結膜下に投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば投与量に特に制限はないが、1回につき、1～100 μ L が好ましく、5～50 μ L がより好ましく、10～30 μ L がさらに好ましく、10 μ L、20 μ L または30 μ L が最も好ましい。ラパマイシンまたはその塩の

投与量は、0.001~30mg/eyeが好ましく、0.01~10mg/eyeがより好ましく、0.1~5mg/eyeがさらに好ましく、0.2~1.6mg/eyeが特に好ましく、0.2mg/eye、0.3mg/eye、0.4mg/eye、0.5mg/eye、0.6mg/eye、0.7mg/eye、0.8mg/eye、0.9mg/eye、1mg/eye、1.2mg/eye、1.4mg/eyeまたは1.6mg/eyeが最も好ましい。

[0045] 本剤を結膜下に連続して投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば投与間隔に特に制限はないが、少なくとも1日に1回から6か月に1回の間隔で投与されるのが好ましく、1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、1か月に1回、2か月に1回、3か月に1回、4か月に1回、5か月に1回、6か月に1回の間隔で投与されるのがより好ましく、少なくとも5日に1回、少なくとも1週間に1回、少なくとも2週間に1回、少なくとも1か月に1回、少なくとも2か月に1回の間隔で投与されるのが特に好ましい。また、投与間隔は適宜変更することができるが、少なくとも5日以上の間隔で投与されることが好ましい。

[0046] 本剤は、汎用されている技術を用い、必要に応じて製薬学的に許容され得る添加剤を用いて調製することができる。添加剤としては、例えば、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、増粘剤などが挙げられる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウムなどが挙げられる。緩衝化剤としては、例えば、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどが挙げられる。増粘剤としては、例えば、メチルセルロースなどが挙げられる。

[0047] 本発明において、角膜真菌症の起因菌としては、例えば、Candida属、Fusarium属、Saccharomyces属、Penicillium属およびAspergillus属などを挙げるができる。Candida属としては、C. albicansが挙げられる。

実施例

[0048] 以下に、薬理試験および製剤例の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0049] [薬理試験1] ウサギ角膜真菌症モデル動物におけるラパマイシンの薬理効果の評価試験

(試料調製)

4% (w/w) ラパマイシン溶液：ラパマイシン (Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., Ltd.) を、4% (w/w) エタノールおよび92% (w/w) ポリエチレングリコール400を含有する溶液に溶解させて調製した。

[0050] (試験方法)

約3kgの雄性ニュージーランド白色ウサギの右眼の中央角膜実質層 (central corneal stroma) に、約10 μ LのC. albicans溶液 (1~5 \times 10⁴ CFU/mL) を投与し、ウサギ角膜真菌症モデル動物を作製した (Cornea, Volume 26, Number 3, 336-342, April 2007)。

[0051] 基剤投与群 (Group 1; N=4) は、基剤20 μ L (4% (w/w) エタノールおよび96% (w/w) ポリエチレングリコール400を含有する溶液) を惹起当日に結膜下投与した。

[0052] ラパマイシン投与群 (Group 2; N=4) は、4% (w/w) ラパマイシン溶液20 μ L (0.88mgラパマイシン) を惹起当日に結膜下投与した。

[0053] 右眼の観察は、惹起2日目と5日目にスリットランプを用いて行い、McDonald-Shadduck評価基準 (McDonald-Shadduck scoring system) に従い評価した。

[0054] (試験結果)

惹起2日目、5日目における各群の臨床スコアの結果を図1に示す。図1中、「Group 1」は基剤投与群、「Group 2」はラパマイシン

投与群を示す。

[0055] (考察)

ラパマイシン投与群では、いずれの観察日においても基剤投与群に比較して臨床スコアは低かった。すなわち、ラパマイシンの結膜下投与によって角膜真菌症の改善が認められ、ラパマイシンは角膜真菌症の予防または治療に有効であることが示された。また、ラパマイシン、ポリエチレングリコール、エタノールを含有する注射剤を結膜下に1回投与することにより、角膜真菌症に対して少なくとも5日間持続的に顕著な治療効果を有することが示された。

[0056] [製剤例]

製剤例を挙げて本発明の薬剤をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの製剤例にのみ限定されるものではない。

[0057] 処方例1：注射剤（4%（w/w））

100g中

ラパマイシン	: 4 g
エタノール	: 4 g
ポリエチレングリコール400	: 92 g

処方例2：注射剤（2%（w/w））

100g中

ラパマイシン	: 2 g
エタノール	: 4 g
ポリエチレングリコール400	: 94 g

処方例3：注射剤（0.2%（w/w））

100g中

ラパマイシン	: 0.2 g
エタノール	: 4 g
ポリエチレングリコール400	: 95.8 g

ラパマイシンをエタノールおよびポリエチレングリコール400に溶解さ

せることで上記注射剤を調製できる。

[0058] 本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。さらに、各実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を組み合わせることにより、新しい技術的特徴を形成することができる。

産業上の利用可能性

[0059] ラパマイシンまたはその塩は、角膜真菌症の予防または治療剤として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する角膜真菌症の予防または治療剤。
- [請求項2] ポリエチレングリコールを含有する、請求項1に記載の予防または治療剤。
- [請求項3] ポリエチレングリコールの濃度が80～99% (w/w) である、請求項2に記載の予防または治療剤。
- [請求項4] ポリエチレングリコールの濃度が90～98% (w/w) である、請求項2に記載の予防または治療剤。
- [請求項5] ポリエチレングリコールがポリエチレングリコール400である、請求項2～4のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項6] エタノールを含有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項7] 投与形態が結膜下投与である、請求項1～6のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項8] 投与剤型が注射剤である、請求項1～7のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項9] 投与形態が結膜下投与であり；
投与剤型が注射剤であり；
ラパマイシンまたはその塩の濃度が1～5% (w/w) であり；
エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、ポリエチレングリコール400の濃度が90～98% (w/w) である、請求項1に記載の予防または治療剤。
- [請求項10] ラパマイシンまたはその塩の濃度が2～4% (w/w) であり；
エタノールの濃度が4% (w/w) であり；
ポリエチレングリコール400の濃度が92～94% (w/w) である、請求項9に記載の予防または治療剤。
- [請求項11] 少なくとも5日以上の間隔で投与されるように用いられることを特

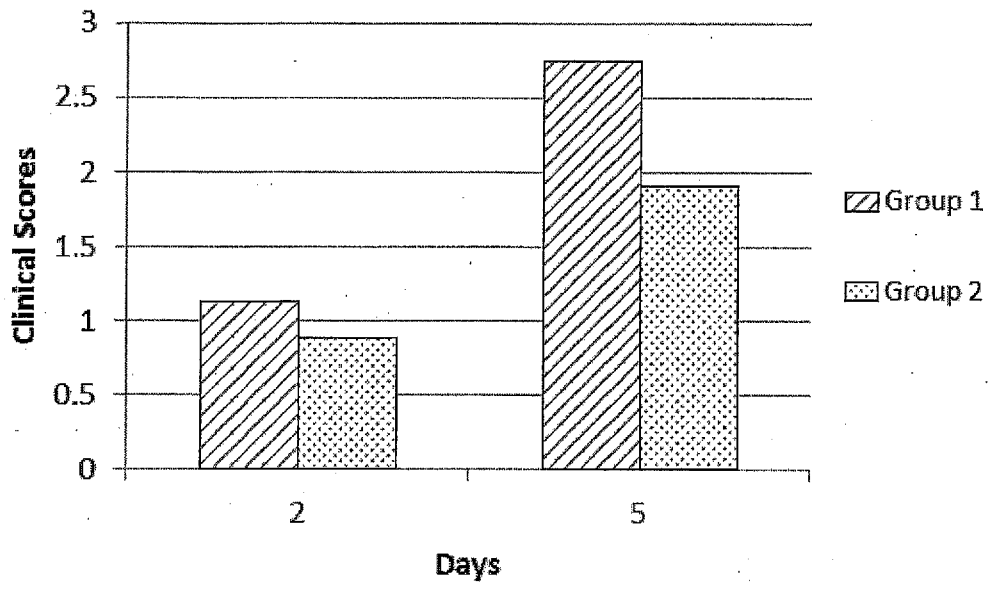
徴とする、請求項1～10のいずれか一項に記載の予防または治療剤
。

[請求項12] 角膜真菌症の起因菌が、Candida属、Fusarium属、Saccharomyces属、Penicillium属およびAspergillus属からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項1～11のいずれか一項に記載の予防または治療剤。

[請求項13] Candida属がC. albicansである、請求項12に記載の予防または治療剤。

[図1]

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/077014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/436(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/10(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)
A61K31/436, A61K47/10, A61P27/02, A61P31/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPlus/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.
Y	Kayo UCHIYAMA, "Topical Fluconazole : High Intraocular Penetration without Corneal Toxicity", Journal of the Juzen Medical Society, Kanazawa University, 2001, vol.110, no. 5, 6 combined issue, pages 339 to 347, ISSN 0022-7226, Summary, page 339, left column, lines 8 to 10, table 2	1-13
Y	VEZINA, C. et al., RAPAMYCIN (AY-22,989), A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC I. TAXONOMY OF THE PRODUCING STREPTOMYCETE AND ISOLATION OF THE ACTIVE PRINCIPLE, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1975, Vol.28, No.10, p.721-726, ISSN 0021-8820, Summary, table 3	1-13

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 22 November 2016 (22.11.16)	Date of mailing of the international search report 06 December 2016 (06.12.16)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/077014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-530128 A (Macusight, Inc.), 07 August 2008 (07.08.2008), examples 17, 18 & US 2006/0182771 A1 & WO 2006/086750 A1 examples 17, 18 & EP 1848431 A1 & KR 10-2007-0104931 A & CN 101137369 A	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/436(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/10(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. A61K31/436, A61K47/10, A61P27/02, A61P31/10

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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), CPlus/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
Y	内山佳代, 局所投与によるフルコナゾールの眼内移行と前眼部への影響, 金沢大学十全医学会雑誌, 2001, 第110巻、第5-6合併号, p.339-347, ISSN 0022-7226, 要旨、339頁左欄8-10行、表2	1-13
Y	VEZINA, C. et al., RAPAMYCIN (AY-22,989), A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC I. TAXONOMY OF THE PRODUCING STREPTOMYCETE AND ISOLATION OF THE ACTIVE PRINCIPLE, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1975, Vol.28, No.10, p.721-726, ISSN 0021-8820, 要旨、表3	1-13

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

22.11.2016

国際調査報告の発送日

06.12.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 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)

小堀 麻子

4C

5574

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
Y	JP 2008-530128 A (マクサイト, インコーポレイテッド) 2008.08.07, 実施例 17, 18 & US 2006/0182771 A1 & WO 2006/086750 A1, Example 17, 18 & EP 1848431 A1 & KR 10-2007-0104931 A & CN 101137369 A	1-13

摘要

为预防或治疗角膜真菌病,使用含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的药剂。