(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 5 月 4 日(04.05.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/073708 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4535 (2006.01) *A61K 33/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 33/14* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 11/02* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/081990

(22) 国際出願日: 2016 年 10 月 28 日(28.10.2016)

(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:
特願 2015-213218 2015 年 10 月 29 日(29.10.2015) JP

(71) 出願人: テイカ製薬株式会社(TEIKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 Toyama (JP).

(72) 発明者: 木村 隆仁(KIMURA, Takahito); 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 テイカ製薬株式会社内 Toyama (JP). 藤下 繁人(FUJISHITA, Shigeto); 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 テイカ製薬株式会社内 Toyama (JP). 塩田 聡(SHIOTA, Satoshi); 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 テイカ製薬株式会社内 Toyama (JP). 麻生 健治(ASO, Kenji); 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 テイカ製薬株式会社内 Toyama (JP). 老田 一志(OIDA, Hitoshi); 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 テイカ製薬株式会社内 Toyama (JP). 堀内 威佐男(HORIUCHI, Isao); 〒9300982 富山県富山市荒川一丁目３番２７号 テイカ製薬株式会社内 Toyama (JP).

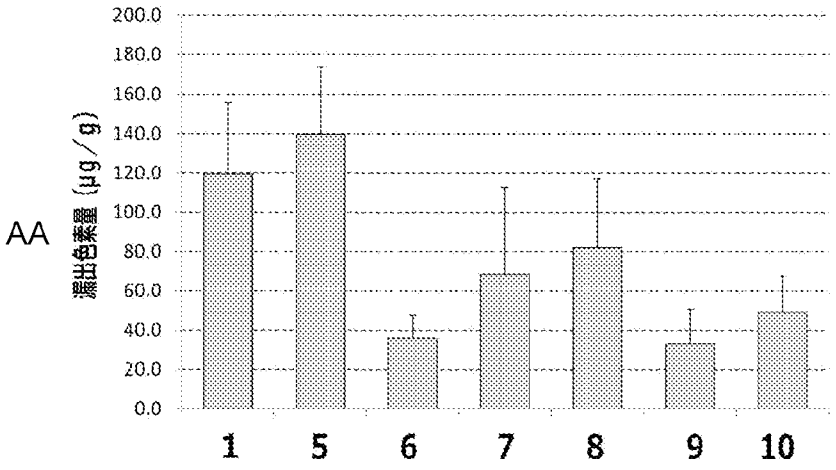
(74) 代理人: 岩谷 龍(IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島２丁目１番３１号 京阪堂島ビル６階 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) **Title**: EXTERNAL PREPARATION

(54) 発明の名称 : 外用剤

[図1]



AA Leaked dye amount

(57) **Abstract**: The present invention provides an external preparation having an excellent therapeutic effect on allergies, said external preparation comprising a combination of: (A) one or more components selected from the group consisting of ketotifen and pharmaceutically acceptable salts thereof; and (B) one or more components selected from the group consisting of quinolone antibacterial agents, saccharides, and inorganic salts.

(57) 要約: 本発明は、アレルギー治療効果に優れた外用剤として、（Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分と、（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分とを組み合わせてなる外用剤を提供する。

WO 2017/073708 A1

(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, 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)）

明　細　書

発明の名称 ： 外用剤

技術分野

[0001] 本発明は、外用剤に関するものである。

背景技術

[0002] 種々の外眼部疾患の中でも、眼のかゆみや充血を訴えるアレルギー性結膜疾患は、患者数が最も多いものであり、日本だけでも、少なくとも２，０００万人以上のアレルギー性結膜疾患を有する患者が存在すると言われている。

このアレルギー性結膜疾患は、大別して（１）季節性アレルギー性結膜炎、（２）通年性アレルギー性結膜炎、（３）アトピー性角結膜炎、（４）春季カタル及び（５）巨大乳頭結膜炎という５つの疾患群に分類することができる。

（１）の季節性アレルギー性結膜炎は主に、植物花粉等がアレルゲンとなって、結膜に炎症を起こす疾患であり、（２）の通年性アレルギー性結膜炎は、主にダニ、ハウスダスト等がアレルゲンとなって、結膜に炎症を起こす疾患をいう。また、（３）のアトピー性角結膜炎は、アトピー性皮膚炎に合併して起こるアレルギー性の結膜疾患である。このアトピー性角結膜炎では眼表面の疾患のみならず、水晶体混濁をきたすアトピー性白内障や、眼底の最周辺部に多い網膜裂孔、あるいは裂孔原性網膜剥離が合併することもあり、場合によっては失明にも繋がる危険な疾患として知られている。（４）の春季カタルは、（１）及び（２）のアレルギー性結膜炎の症状に加えて、上眼瞼結膜に乳頭とよばれる隆起が生じ、重症例では巨大乳頭となる。また角膜近くの眼球結膜に発赤を生じ、重症例では角膜に傷がつき、混濁することもある。（５）の巨大乳頭結膜炎は、主として、上眼瞼結膜に乳頭とよばれる隆起が生じる疾患であり、コンタクトレンズの汚れやレンズ自体の刺激が原因となることが多いとされている。

[0003] このような疾患の治療には、原因となっているアレルギー惹起物質を取り除いたり、種々の抗アレルギー点眼薬、ステロイド点眼薬、免疫抑制点眼薬の投与によって治療されている。抗アレルギー点眼薬としては、例えば、オロパタジン塩酸塩(特許文献１)、レボカバスチン塩酸塩(特許文献２)、トラニラスト(特許文献３)、ケトチフェンフマル酸塩(特許文献４)、クロモグリク酸ナトリウム等を含有する点眼薬が、ステロイド薬としては例えば、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、フルオロメトロン等を含有する点眼薬が、免疫抑制薬としては、例えば、タクロリムス水和物(特許文献５)等を含有する点眼薬が挙げられる。

[0004] この中でも、ケトチフェンフマル酸塩点眼薬は、肥満細胞や好塩基球・好中球からのヒスタミン、ＳＲＳ－Ａ等のケミカルメディエーター遊離抑制による抗アレルギー作用と、特異的Ｈ１受容体拮抗による抗ヒスタミン作用とを併せ持つ特性を有する薬剤の1つとして、広く、アレルギー性疾患の治療に用いられてきた。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第３０６８８５８号

特許文献2：特許第１５２６６２９号

特許文献3：特許第２０９０１６１号

特許文献4：特許第１０６５００５号

特許文献5：特許第２５３６２４８号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 上述のように、アレルギー疾患を治療する目的で、種々の治療薬が用いられてきた。しかしながら、これらの治療薬は、未だアレルギーを充分なレベルまで抑制又は治療（緩和）できるものではなく、より強力な効果を有する薬剤が求められていた。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意検討の結果、ケトチフェンとの組み合わせにおいて、従来はアレルギー性疾患の治療には用いられてこなかった特定の成分と、ケトチフェンフマル酸塩点眼薬とを組み合わせることにより、その効果が増強されることを見いだし、本発明を完成した。

[0008] すなわち本発明は、以下の〔１〕～〔１６〕を包含する。

〔１〕（Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分と、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分とを組み合わせてなる外用剤。

〔２〕前記（Ａ）と前記（Ｂ）とを含有する前記〔１〕記載の外用剤。

〔３〕キノロン系抗菌剤がオフロキサシン、ガチフロキサシン、トスフロキサシン、及びこれらの塩からなる群より選択される１以上である前記〔１〕又は〔２〕に記載の外用剤。

〔４〕糖類がブドウ糖である前記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の外用剤。

〔５〕無機塩類が、金属ハロゲン化物、炭酸又は炭酸水素塩、及び硫酸塩からなる群より選択される１以上の成分である前記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の外用剤。

〔６〕無機塩類が、塩化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムからなる群より選択される１以上の成分である前記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の外用剤。

〔７〕眼科用剤又は点鼻剤である前記〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の外用剤。

〔８〕アレルギー性疾患治療用である前記〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の外用剤。

〔９〕角膜及び／又は結膜のアレルギー性疾患治療用である前記〔１〕～〔８〕のいずれかに記載の外用剤。

〔１０〕水性外用液剤である前記〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の外用剤。

〔１１〕（ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤、並びに

（ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤、

を含有する外用剤製造用キット。

〔１２〕アレルギー性疾患治療用である前記〔１１〕に記載のキット。

〔１３〕前記（ａ）及び（ｂ）の剤が、使用動物の連続的な投与によって適用組織内で混合される前記〔１１〕又は〔１２〕に記載のキット。

〔１４〕前記（ａ）及び（ｂ）の剤が、使用動物の連続的な投与によって適用組織内で混合される旨の表示を付した前記〔１１〕～〔１３〕のいずれかに記載のキット。

〔１５〕（Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強剤であって、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤。

〔１６〕（Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強剤製造のための、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分の使用。

[0009] さらに本発明は、以下の〔１７〕～〔２１〕を包含する。

〔１７〕（Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強のために使用される、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分。

〔１８〕（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を、ヒトを含む哺乳類に投与する、

（Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強方法。

〔１９〕（Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強のための、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、その薬学的に許容される塩、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分の使用。

〔２０〕（Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分と、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分とを組み合わせて、ヒトを含む哺乳類に点眼する方法。

〔２１〕アレルギー性疾患治療方法である前記〔２０〕に記載の方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ケトチフェンを含む新規の外用剤、特に抗アレルギー作用に優れた外用剤を提供することができる。特に、本発明によれば、アレルギーの治療において、ケトチフェン単独よりも有効性の高い治療剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]本発明の抗アレルギー効果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 〔外用剤〕

本発明の外用剤は、（Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分と、特定の成分（Ｂ）とを組み合わせてなる。

[0013] 成分（Ａ）におけるケトチフェンの化合物名は、４，９－ジヒドロ－４－（１－メチル－４－ピペリジリデン）－１０Ｈ－ベンゾ［４，５］シクロヘプタ［１，２－ｂ］チオフェン－１０－オンである。ケトチフェンは水和物の形態であってもよい。ケトチフェン及びその塩は、抗アレルギー剤として公知の化合物であり、公知の方法により合成してもよく市販品として入手す

ることもできる。

[0014] 本発明で使用される上記（Ａ）の内、ケトチフェンの薬学的に許容される塩としては、医薬上、薬理学的に又は生理学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、具体的には、酸との塩（有機酸塩、無機酸塩）、塩基との塩（有機塩基との塩、無機塩基との塩）等が挙げられ、通常、酸との塩であり、好ましくは有機酸塩である。有機酸塩としては、例えば、多価カルボン酸塩（フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩等）、モノカルボン酸塩（トリフルオロ酢酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、酢酸塩、酪酸塩等）、オキシカルボン酸塩（乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩等）等が挙げられ、好ましくは多価カルボン酸塩であり、より好ましくはフマル酸塩、マレイン酸塩等であり、特に好ましくはフマル酸塩等である。無機酸塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等が挙げられる。有機塩基との塩としては、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が挙げられる。無機塩基との塩としては、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が挙げられる。

[0015] 本発明の外用剤には、（Ａ）として、ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩の中から、１種のものを選択して単独で使用してもよく、２種以上のものを任意に組み合わせて使用してもよい。本発明に使用される（Ａ）として、好ましくはケトチフェンの薬学的に許容される塩等であり、より好ましくはケトチフェンの有機酸塩、無機酸塩等であり、より好ましくはケトチフェンの有機酸塩等であり、更に好ましくはケトチフェンの多価カルボン酸塩であり、より更に好ましくはケトチフェンのフマル酸塩、マレイン酸塩等であり、特に好ましくはケトチフェンのフマル酸塩（フマル酸ケトチフェン）等である。

[0016] 本発明の外用剤において、（Ａ）の配合割合は、（Ａ）の種類、他の配合成分の種類等に応じて適宜設定されるが、例として、外用剤の総量に対して、（Ａ）が０．０１～１w/v%、好ましくは０．０３～０．５w/v%、更に好ましくは０．０３～０．１w/v%、特に好ましくは０．０４～０．０６w/v%等が挙げられる。（Ａ）の配合割合は、外用剤の形態によっては、外用剤の総量に対して、（Ａ）が０．０５～１．６質量%、好ましくは０．３～１．５質量%、更に好ましくは０．５～１．５質量%、特に好ましくは１～１．５質量%等であってもよい。なお、上記数値範囲は、ケトチフェンとして換算した場合であってもよい。

[0017] 本発明の外用剤において、成分（Ａ）と組み合わせる成分（Ｂ）としては、キノロン系抗菌剤、糖類、無機塩類、有機酸塩、ゲンタマイシン、セフメノキシムなどが挙げられ、キノロン系抗菌剤、糖類、無機塩類などが好ましい。

本発明において、（Ｂ）におけるキノロン系抗菌剤は、ナリジクス酸を起点としピリドンカルボン酸を基本骨格とする合成抗菌薬であり、ニューキノロン系抗菌剤を包含する。キノロン系抗菌剤は特に限定されず、例えばオフロキサシン、ガチフロキサシン、トスフロキサシン、ノルフロキサシン、モキシフロシサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン、グレパフロキサシン、ナジフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸、ピロミド酸、ロメフロキサシン、フレロキサシン、プルリフロキサシン、パズフロキサシン、リネゾリド等が挙げられ、好ましくはオフロキサシン、ガチフロキサシン、トスフロキサシン、これらの塩等が含まれる。

塩としては、前記例示の塩などが含まれ、具体的な塩としては、トシル酸塩（トシル酸トスフロキサシン等）、塩酸塩（塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン等）、メシル酸塩（メシル酸パズフロキサシン等）等が挙げられる。

なお、これらの化合物やその塩は、水和物（ガチフロキサシン水和物、ト

スフロキサシントシル酸塩水和物、ピペミド酸三水和物等）の形態であってもよい。

[0018] キノロン系抗菌剤は公知の化合物であり、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。キノロン系抗菌剤は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0019] （Ｂ）における糖類は特に限定されず、例えば単糖類、二糖類、多糖類等が挙げられる。単糖類の例としては、キシロース、アラビノース、リボース等の５炭糖やブドウ糖、果糖、乳糖等の６炭糖が挙げられる。二糖類の例としては、ショ糖、麦芽糖、トレハロース等が挙げられる。また、多糖類の例としては、デキストリン等が挙げられる。（Ｂ）における糖類は公知の化合物であり、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。（Ｂ）における糖類は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0020] （Ｂ）における無機塩類は特に限定されず、無機酸と無機塩基とを包含する。塩を構成する無機酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、炭酸、炭酸水素等が挙げられる。塩を構成する無機塩基としては、例えば、アンモニア、金属［例えば、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）など］等が挙げられる。

なお、無機塩類は、水和物であってもよい。

無機塩類の具体例としては、例えば、金属塩［例えば、ハロゲン化物（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化カルシウム二水和物等の金属ハロゲン化物（例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属ハロゲン化物）等］、炭酸又は炭酸水素塩［例えば、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸又は炭酸水素金属塩（例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属塩）］、硫酸塩［例えば、硫酸マグネシウム、硫酸マグネシウム７水和物などの硫酸金属塩（例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属塩）］等が挙げられ、好ましくは塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等である。（Ｂ）における無機

塩類は、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。（Ｂ）における無機塩類は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0021] （Ｂ）における有機酸塩の具体例としては、クエン酸塩（クエン酸ナトリウム等）、酢酸塩（酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸マグネシウム等）、それらの水和物（クエン酸三ナトリウム二水和物、酢酸ナトリウム三水和物、酢酸マグネシウム四水和物等）等が挙げられる。

[0022] 本発明の外用剤には、（Ｂ）として、１以上の成分を選択して使用すればよく、単独で使用してもよく、２種以上のものを任意に組み合わせて使用してもよい。

[0023] 本発明に使用される（Ｂ）として、好ましくはオフロキサシン、ガチフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ブドウ糖、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、これらの水和物（ガチフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸水和物等）等が挙げられる。これらは、単独で又は２種以上組み合わせてもよい。なお、ブドウ糖、塩化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムを含有する市販の医薬品として、オペガード（登録商標）ＭＡ眼灌流液（２０ｍＬ）等が挙げられる。

[0024] 本発明の外用剤において、（Ｂ）の配合割合は、（Ｂ）の種類、他の配合成分の種類等に応じて適宜設定されるが、例として、外用剤の総量に対して、（Ｂ）が０．０５～１．６w/v%、好ましくは０．３～１．５w/v%、更に好ましくは０．５～１．５w/v%、特に好ましくは１～１．５w/v%等が挙げられる。（Ｂ）の配合割合は、外用剤の形態によっては、外用剤の総量に対して、（Ｂ）が０．０５～１．６質量%、好ましくは０．３～１．５質量%、更に好ましくは０．５～１．５質量%、特に好ましくは１～１．５質量%等であってもよい。

[0025] 本発明の外用剤において、（Ａ）／（Ｂ）の質量比は適宜設定されるが、例として、１／０．０１～１／１００であってもよい。（Ａ）／（Ｂ）の質量比として好ましくは１／０．５～１／１５であり、より好ましくは１／１

～１／１５であり、さらに好ましくは１／２～１／１５であり、さらに好ましくは１／２～１／１４であり、特に好ましくは１／３～１／６又は１／１３～１／１５等が挙げられる。なお、上記数値範囲の内（Ａ）は、ケトチフェンとして換算した場合であってもよい。

[0026] 本発明の外用剤は、目的に応じて種々の製剤形態をとることができる。本発明の外用剤は、医薬品や医薬部外品等の製剤として使用でき、例えば、眼科用剤、鼻腔用剤、点耳用剤、皮膚外用剤等の様々な用途で使用することができる。ここで、眼科用剤には、点眼剤、人工涙液、洗眼剤、眼軟膏、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用剤（コンタクトレンズ消毒剤、コンタクトレンズ用保存剤、コンタクトレンズ用洗浄剤、コンタクトレンズ用洗浄保存剤等が含まれる）等が含まれる。また、鼻腔用剤には、点鼻剤、鼻洗浄液等が含まれる。点耳用組成物には、点耳薬が含まれる。本発明の外用剤の好適な例として、眼科用剤が挙げられ、特に好適な例として点眼剤等が挙げられる。

[0027] 本発明の外用剤は、目的に応じて種々のｐＨに調節してよい。ｐＨとして好ましくは３～１２であり、より好ましくは４～１１であり、さらに好ましくは５～１０であり、さらに好ましくは５～９であり、さらに好ましくは５～８である。

[0028] 本発明の外用剤が眼科用剤又は点鼻剤の場合、その投与量及び投与回数は、投与対象の症状等に応じて適宜選択することができる。例えば、成人に対し１回につき１～３滴程度を一日あたり１～６回程度投与すればよい。発明の外用剤が皮膚外用剤の場合、その塗布量及び塗布回数は、投与対象の症状等に応じて適宜選択することができる。例えば、成人に対し１回につき軟膏を人差し指の先端から第１関節部までの量をチューブから押出し、一日あたり１～６回程度塗布すればよい。

本発明の外用剤において、成人への１日当たりの（Ａ）の投与量は、例えば、ケトチフェンとして０．０２～１．０ｍｇ／ｋｇであってもよい。本発明において、成人への１日当たりの（Ｂ）の投与量は、例えば、０．０４～

２０．０ｍｇ／ｋｇであってもよい。

[0029] 本発明の外用剤は、アレルギー性疾患の予防乃至治療（緩和）用、炎症性疾患の予防乃至治療剤等として有効である。対象となるアレルギー性疾患の例として、角膜及び／又は結膜のアレルギー性疾患等が挙げられる。アレルギー性結膜疾患の例として、季節性アレルギー性結膜炎、通年性アレルギー性結膜炎、アトピー性角結膜炎、春季カタル、巨大乳頭結膜炎等が挙げられる。対象となる炎症性疾患の例として、炎症性眼疾患（例えば、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、前眼部ブドウ膜炎、術後炎症等）等が挙げられる。

[0030] 例えば、本発明の外用剤の形態として、液剤、半固形剤（軟膏等）等が挙げられる。液剤は水性液剤であってもよい。

[0031]（他の成分）

本発明の外用剤は、必要に応じて製剤担体が好適に配合される。製剤担体としては、溶剤、溶解補助剤、乳化剤、等張化剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤等が挙げられる。さらに必要に応じて、安定化剤、保存剤、酸化防止剤等の製剤分野において通常用いられる任意の公知の添加剤や薬理学的に許容される添加剤を必要に応じて用いることもできる。

[0032] 溶剤としては、特に限定されないが、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール、食用油（ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等）等が挙げられる。溶解補助剤としては、特に限定されないが、例えば、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0033] 乳化剤としては、特に限定されないが、例えば、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン、ポリビニルアルコール、レシチン（卵黄レシチン、大豆レシチン）、デオキシコール酸類、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレ

ンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート８０）、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等が挙げられ、レシチンが好ましく、卵黄レシチンがより好ましい。乳化剤の含有量は、外用剤全体に対して、０．１～３．０質量％であってもよい。

[0034] 等張化剤としては、特に限定されないが、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール、グリセリン等が挙げられ、グリセリンが好ましい。グリセリンの含有量は、外用剤全体に対して等張にする量を計算により求める。

[0035] 緩衝剤としては、特に限定されないが、例えば、クエン酸塩（クエン酸三ナトリウム二水和物、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等）、リン酸塩（リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム等）、ホウ酸塩（ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）、酢酸塩（酢酸ナトリウム三水和物、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等）、炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等）等が挙げられる。

[0036] ｐＨ調整剤としては、特に限定されないが、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

[0037] 安定化剤としては、特に限定されないが、例えばＥＤＴＡ、オレイン酸Ｎａ、カゼイン、カゼインナトリウム塩等が挙げられる。ＥＤＴＡとしては、ＥＤＴＡ－２Ｎａ、ＥＤＴＡ－４Ｎａ等が含まれる。ＥＤＴＡの含有量は、外用剤全体に対して、０．００１～０．１質量％であってもよい。

[0038] 保存剤としては、特に限定されないが、例えば、４級アンモニウム塩（ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物等）、パラオキシ安息香酸エステル（パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル）、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、特に限定されないが、例えば、亜硫酸ナトリウム、アス

コルビン酸等が挙げられる。

[0039] 酸化防止剤としては、例えばポリフェノール、アスコルビン酸、ｔ－ブチルヒドロキノン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、Ｌ－システイン塩酸塩、亜硫酸水素ナトリウム、α－トコフェロール等、並びにそれらの誘導体等が挙げられる。

[0040] 本発明の外用剤は、必要に応じて他の有効成分が好適に配合される。他の有効成分としては、ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩以外の抗アレルギー剤並びにステロイド剤以外の薬剤等が挙げられる。

[0041] 本発明の外用剤は、製剤担体、添加剤、他の有効成分を、目的とする製剤形態に応じて、１種を単独で又は２種以上を組み合わせて使用することができる。これらは、市販品を使用することができる。製剤担体、添加剤、他の有効成分等を含有する場合、それらの含有量は、外用剤全体に対して０．０１～９７．００質量％であってもよく、１０～８０質量％であってもよい。上記含有量の範囲であれば、通常、十分にこれら成分の作用を発揮できるとともに、本発明の効果を失うことはない。上記の製剤担体、添加剤、他の有効成分は本発明の（Ｂ）として使用してもよい。

[0042] （調製方法）

本発明の外用剤は、所望量の上記（Ａ）及び／又は（Ｂ）に、必要に応じて他の配合成分を所望の濃度となるように添加し、適宜ｐＨ範囲を満たすように調整することにより調製される。

[0043] 本発明において、「組み合わせてなる」とは、「含有する」態様及び「併用する」態様を包含する。本発明において、上記（Ａ）と（Ｂ）とを併用する場合、（Ａ）と（Ｂ）とがそれぞれ別個に同一又は異なる投与経路から同時投与する投与形態、及びそれぞれ別個に同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態も含むものである。

[0044] 本発明の外用剤において、上記（Ａ）と（Ｂ）とを併用する場合、（Ａ）と（Ｂ）とを使用するタイミングは特に限定されず、（Ｂ）の前投与、同時投与又は後投与のいずれに（Ａ）を用いてよく、またいずれかを組み合わせ

てもよいが、対象への前処理の負担がない点から、（Ａ）と（Ｂ）の同時投与が好ましい。ここで、「前投与」とは、（Ｂ）を未投与状態の対象へ（Ａ）を一定時間投与することを意味する。また、「同時投与」とは、（Ｂ）の投与開始時から投与停止時まで継続して、又は（Ｂ）の投与開始時から投与停止時までの間に一定時間、対象へ（Ａ）を投与することを意味する。「後投与」とは、（Ｂ）の投与停止後から、対象へ（Ａ）を一定時間投与することを意味する。なお、（Ａ）と（Ｂ）の投与間隔は、特に限定されないが、例えば、６０分以下、好ましくは３０分以下、より好ましくは１５分以下であってもよい。また、（Ａ）と（Ｂ）の投与間隔は、特に限定されないが、例えば、２分以上が好ましく、５分以上がさらに好ましい。

[0045] 本発明の外用剤において、（Ａ）及び（Ｂ）を含有する場合、本発明の外用剤は、予め（Ａ）及び（Ｂ）を混合しておくことにより製造される。

[0046] 本発明において、成人への１日当たりの（Ａ）の投与量は、例えば、ケトチフェンとして０．０２～１．０ｍｇ／ｋｇであってもよい。本発明において、成人への１日当たりの（Ｂ）の投与量は、例えば、０．０４～２０．０ｍｇ／ｋｇであってもよい。

[0047] （効果）

本発明の外用剤は、アレルギーの治療において有効性の高い治療剤を提供することができる。本発明の外用剤は、例えば成分（Ａ）と成分（Ｂ）とを組み合わせることで、成分（Ａ）単独よりも優れた抗アレルギー作用（アレルギー性疾患の予防、治療、緩和等）を示す。本発明の外用剤の効果は、例えば卵白アルブミン（ＯＶＡ）等で感作させ、アレルギー反応を惹起させた動物の組織において血管透過性の亢進を抑制することを、エバンスブルー漏出色素量を測定し、（Ａ）単独と比較することにより確認することができる（吸光度６２０ｎｍ）。

[0048] 〔キット〕

本発明は、（ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤、並びに

（ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤、を含有する外用剤製造用キットを包含する。

本発明のキットにおける（ａ）は、本発明の外用剤における（Ａ）と同様に説明される。本発明のキットにおける（ｂ）は、本発明の外用剤における（Ｂ）と同様に説明される。本発明のキットにおける剤は、医薬品、医薬部外品、化粧品等を包含する。医薬品には医薬組成物が含まれる。

[0049] （ａ）を含有する剤は（ａ）以外の成分（例えば、製剤担体、添加剤、他の有効成分）等を含有していてもよい。（ａ）以外の成分は、本発明の外用剤における製剤担体、添加剤及び他の有効成分と同様に説明される。（ｂ）を含有する剤は（ｂ）以外の成分（例えば、製剤担体、添加剤、他の有効成分）等を含有していてもよい。（ｂ）以外の成分は、本発明の外用剤における製剤担体、添加剤及び他の有効成分と同様に説明される。

[0050] 本発明のキットは、所望により、（ａ）を含有する剤及び（ｂ）を含有する剤を含有する点眼容器、点鼻容器、軟膏容器等の容器を備えたキットの形で提供され得る。

[0051] 本発明のキットは、（ａ）を含有する剤及び（ｂ）を含有する剤をそれぞれ別々の点眼容器、点鼻容器、軟膏容器等の容器に入れて、組み合わせて使用することもできる。キット形は、別々の成分を異なる投与間隔で投与する場合、又は処方医師によって組み合わせた個々の成分を適用する必要がある場合に、特に有用である。

[0052] （ａ）及び（ｂ）の剤は、使用動物の連続的な投与によって適用組織内で混合されてもよい。使用動物は、ヒトを含む哺乳類等が挙げられる。「連続的な投与」とは、（ａ）の投与開始後から、使用動物へ（ｂ）を一定時間投与すること、又は（ｂ）の投与開始後から、使用動物へ（ａ）を一定時間投与することを意味し、（ａ）及び（ｂ）の投与時間は重複する時間が存在していてもよく、存在していなくてもよい。重複していない場合は、（ａ）及び（ｂ）の投与間隔が存在していてもよい。（ａ）及び（ｂ）の投与間隔は、特に限定されないが、例えば、６０分以下であってもよく、好ましくは３

０分以下であってもよく、より好ましくは１５分以下であってもよい。また、（ａ）と（ｂ）の投与間隔は、特に限定されないが、例えば、２分以上が好ましく、５分以上がさらに好ましい。

適用組織としては、眼粘膜、鼻腔内、皮膚等が挙げられる。本発明のキットは、（ａ）及び（ｂ）の投与間隔があっても、適用組織で（ａ）及び（ｂ）が混合される形態を含む。本発明のキットにおいて、（ａ）及び（ｂ）が、使用動物の連続的な投与によって適用組織内で混合される旨の表示を付してもよい。

[0053] 本発明のキットは、アレルギー性疾患の予防乃至治療（緩和）用、炎症性疾患の予防乃至治療用等として有効である。

[0054] 〔合剤、増強剤〕

本発明は、（Ａ）と組み合わせて合剤を形成するための剤であって、（Ｂ）を含有する剤を包含する。合剤は、抗アレルギー作用を有していてもよい。抗アレルギー作用は、アレルギー性疾患の予防、治療、緩和等を含む。特に、成分（Ｂ）は、成分（Ａ）単独の場合よりも、抗アレルギー作用を増強する場合が多い。そのため、当該剤は、（Ａ）の抗アレルギー作用を増強又は増大させるための剤（抗アレルギー作用増強剤）であってもよい。なお、合剤の抗アレルギー作用は、例えばアレルギー反応を惹起させた動物の組織においてエバンスブルー漏出色素量を測定することにより（吸光度６２０ｎｍ）、確認することができる。（Ａ）の抗アレルギー作用の増強効果は、例えばアレルギー反応を惹起させた動物の組織において血管透過性の亢進を抑制することを、エバンスブルー漏出色素量を測定し、（Ａ）単独と比較することにより確認することができる（吸光度６２０ｎｍ）。

[0055] 〔使用〕

本発明は、（Ａ）と組み合わせて合剤を形成するための剤（特に（Ａ）の抗アレルギー作用増強剤）製造のための、（Ｂ）の使用を包含する。

本発明は、（Ａ）と組み合わせて合剤を形成するための（特に（Ａ）の抗アレルギー作用増強のための）、（Ｂ）の成分の使用を包含する。

[0056] 〔点眼する方法〕

本発明は、（Ａ）と（Ｂ）とを組み合わせて、ヒトを含む哺乳類に点眼する方法を包含する。本発明において、「組み合わせて点眼する」とは、「（Ａ）及び（Ｂ）を含有する組成物を点眼する」態様及び「別個に存在する（Ａ）及び（Ｂ）それぞれを併用して点眼する」態様を包含する。本発明の点眼する方法は、アレルギー性疾患治療方法、（アレルギー性疾患の予防乃至治療（緩和）方法）、炎症性疾患の予防乃至治療方法であってもよい。

[0057] 〔その他〕

本発明は、（Ａ）の抗アレルギー作用増強のために使用される（Ｂ）を包含する。

本発明は、（Ｂ）を、ヒトを含む哺乳類に投与する、（Ａ）の抗アレルギー作用増強方法を包含する。

本発明は、添付文書に（Ａ）及び（Ｂ）の同時的または連続的な投与が推奨される旨の記載がある（Ａ）を含有する外用剤を包含する。

本発明は、添付文書に（Ａ）及び（Ｂ）の同時的または連続的な投与が推奨される旨の記載がある（Ｂ）を含有する外用剤を包含する。

本発明は、添付文書に（Ａ）及び（Ｂ）の同時的または連続的な投与により効果が増強される旨の記載がある（Ａ）を含有する外用剤を包含する。

本発明は、添付文書に（Ａ）及び（Ｂ）の同時的または連続的な投与により効果が増強される旨の記載がある（Ｂ）を含有する外用剤を包含する。

実施例

[0058] 以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

[0059] 〔実施例１：（Ｂ）がキノロン系抗菌剤である場合〕

（調製）

試験液として、下記の４群を準備した。

１．対照群（生理食塩水）

２．（Ａ）単独群（ザジテン（登録商標）点眼液０．０５w/v%、日本アルコ

ン社製）

３．（Ｂ）単独群（各種医療用点眼剤）

４．併用群（各種医療用点眼剤にケトチフェンとして０．０５w/v%になるように溶解又は懸濁したもの）

[0060] 惹起溶液として、１w/v%卵白アルブミン（ＧｒａｄｅＶ、シグマアルドリッチ社製）／生理食塩液（大塚製薬工場社製）及び１w/v%エバンスブルー（和光純薬工業社製）／生理食塩液の等量混合液を使用した。

抽出液として、アセトン（和光純薬工業社製）／０．５w/v%硫酸ナトリウム（和光純薬工業社製）水溶液（７：３）を使用した。

[0061]（試験）

ラット（Ｗｉｓｔａｒ系、雄性、搬入時５週齢、日本エスエルシー社より購入）をジエチルエーテル吸入麻酔後、予め作製した卵白アルブミン抗血清（抗体価５）を両下眼瞼結膜下に注射することにより受動感作した（２０μＬ／眼、ｎ＝３／群）。その４８時間後に、惹起溶液１ｍＬを静脈内投与し、結膜局所にアレルギー反応を惹起した。試験液をアレルギー惹起１５分前及び直前に点眼投与した（計２回）。反応惹起３０分後にラットを安楽死させ、下眼瞼結膜を結膜円蓋部に沿って摘出し、組織重量を測定後、抽出液を添加して一晩抽出した。一晩経過した抽出液を遠心分離し、上清の６２０ｎｍの吸光度を測定した。

[0062]（評価方法）

アレルギー反応により、血管透過性が亢進するとエバンスブルーが漏出するため、漏出色素量が少ない程、血管透過性の亢進が抑制され、抗アレルギー効果有りと判断される。予め作成した検量線を用いて単位組織あたりの漏出色素量（μｇ／ｇ）を求め、下式より色素量比を算出して抑制効果の指標とした。

[0063] [化1]

$$\text{色素量比} = \frac{\text{平均色素量(併用群)}}{\text{平均色素量(対照群、(A)単独群又は(B)単独群)}}$$

[0064] （結果）

結果を表１に示した。表１中、「％」は「w/v％」を示す。色素量比（併用群／対照群）が１未満であることから、併用群が抗アレルギー効果を奏することは明らかである。さらに驚くべきことに、色素量比（併用群／（Ａ）又は（Ｂ）単独群）が１未満であることから、（Ａ）及び、キノロン系抗菌剤であるオフロキサシン、ガチフロキサシン又はトスフロキサシントシル酸水和物を併用することにより、（Ａ）又は（Ｂ）単独の抗アレルギー効果を増強することが確認された。なお、（Ａ）及び、オキシブプロカイン塩酸塩、ビマトプロスト又はジクアホソルナトリウムの併用群は、色素量比（併用群／対照群）が１未満であることから、抗アレルギー効果を奏することが確認された。

[0065] [表1]

各種医療用点眼剤(販売名)	色素量比(併用群／)		
	対照群	(A)単独群	(B)単独群
オフロキサシン(タリビッド(登録商標)点眼液0. 3%)	0.47	0.62	0.57
ガチフロキサシン水和物(ガチフロ(登録商標)点眼液0. 3%)	0.43	0.64	0.45
トスフロキサシントシル酸水和物(オゼックス(登録商標)点眼液0. 3%)	0.50	0.69	0.67
オキシブプロカイン塩酸塩(ラクリミン(登録商標)点眼液0. 05%)	0.76	2.29	-
ビマトプロスト(ルミガン(登録商標)点眼液0. 03%)	0.70	1.69	-
ジクアホソルナトリウム(ジクアス(登録商標)点眼液03%)	0.82	1.49	-

[0066] 〔実施例２：（Ｂ）が糖類又は無機塩類である場合〕

試験液として、下記表２の６群を準備し、各群のｎ数を４とした以外は、実施例１と同一の惹起溶液、抽出液及び対照群を使用し、実施例１と同一の試験を行った。なお、表２においてケトチフェンフマル酸塩０．０６９ｗ／ｖ％は、ケトチフェンとして０．０５ｗ／ｖ％である。

[表2]

単位：w/v%

	5((B)単独群)	6	7	8	9	10
ケトチフェンフマル酸塩	－	0.069	0.069	0.069	0.069	0.069
ブドウ糖	0.150	0.150	－	0.150	0.150	0.150
塩化ナトリウム	0.660	0.660	0.660	－	0.660	0.660
塩化カリウム	0.036	0.036	0.036	0.036	－	0.036
塩化カルシウム二水和物	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018
硫酸マグネシウム七水和物	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030
炭酸水素ナトリウム	0.210	0.210	0.210	0.210	0.210	－
クエン酸三ナトリウム二水和物	0.124	0.124	0.124	0.124	0.124	0.124
酢酸ナトリウム三水和物	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量

[0067] （評価方法）

漏出色素量（μｇ／ｇ）をブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の有無で比較した。

[0068] （結果）

結果を図１に示した。群１の結果と群６～１０のそれぞれの結果との比較により、糖類（ブドウ糖）、無機塩（塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム二水和物、硫酸マグネシウム七水和物、炭酸水素ナトリウム）、有機塩（クエン酸三ナトリウム二水和物、酢酸ナトリウム三水和物）等と、ケトチフェンフマル酸塩とを組み合わせた群（群６～１０）は優れた抗アレルギー効果を示すことが確認された。また、群６の結果と群７、８及び１０のそれぞれの結果との比較により、ブドウ糖、塩化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムのそれぞれは、ケトチフェンフマル酸塩と併用することで抗アレルギー作用に寄与することが確認された。

産業上の利用可能性

[0069] 本発明は、アレルギーの治療等の医薬分野において有用である。

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分と、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分とを組み合わせてなる外用剤。

[請求項2] 前記（Ａ）と前記（Ｂ）とを含有する請求項１記載の外用剤。

[請求項3] キノロン系抗菌剤がオフロキサシン、ガチフロキサシン、トスフロキサシン、及びこれらの塩からなる群より選択される１以上である請求項１又は２に記載の外用剤。

[請求項4] 糖類がブドウ糖である請求項１～３のいずれかに記載の外用剤。

[請求項5] 無機塩類が、金属ハロゲン化物、炭酸又は炭酸水素塩、及び硫酸塩からなる群より選択される１以上の成分である請求項１～４のいずれかに記載の外用剤。

[請求項6] 無機塩類が、塩化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムからなる群より選択される１以上の成分である請求項１～５のいずれかに記載の外用剤。

[請求項7] 眼科用剤又は点鼻剤である請求項１～６のいずれかに記載の外用剤。

[請求項8] アレルギー性疾患治療用である請求項１～７のいずれかに記載の外用剤。

[請求項9] 角膜及び／又は結膜のアレルギー性疾患治療用である請求項１～８のいずれかに記載の外用剤。

[請求項10] 水性外用液剤である請求項１～９のいずれかに記載の外用剤。

[請求項11] （ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤、並びに

（ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤、

を含有する外用剤製造用キット。

[請求項12] アレルギー性疾患治療用である請求項１１に記載のキット。

[請求項13] 前記（ａ）及び（ｂ）の剤が、使用動物の連続的な投与によって適用組織内で混合される請求項１１又は１２に記載のキット。

[請求項14] 前記（ａ）及び（ｂ）の剤が、使用動物の連続的な投与によって適用組織内で混合される旨の表示を付した請求項１１～１３のいずれかに記載のキット。

[請求項15] （Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強剤であって、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を含有する剤。

[請求項16] （Ａ）ケトチフェン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強剤製造のための、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分の使用。

[請求項17] （Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強のために使用される、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分。

[請求項18] （Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分を、ヒトを含む哺乳類に投与する、

（Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強方法。

[請求項19] （Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される１以上の成分の抗アレルギー作用増強のための、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、その薬学的に許容される塩、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分の使用。

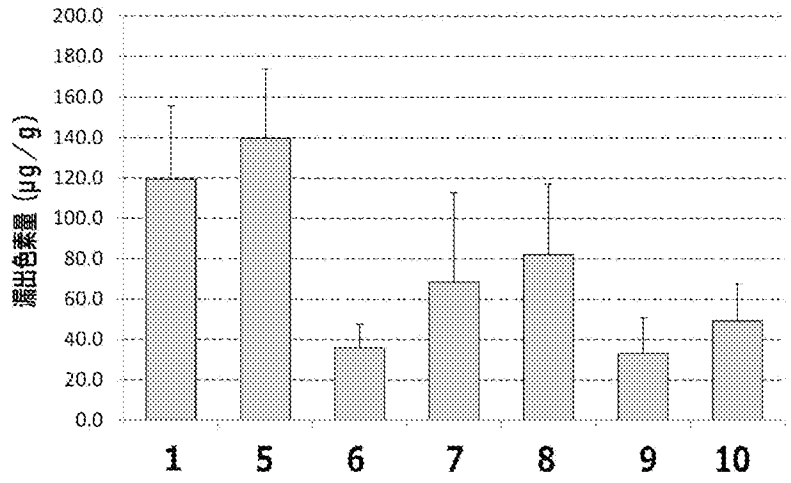
[請求項20] （Ａ）ケトチフェン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群よ

り選択される１以上の成分と、

（Ｂ）キノロン系抗菌剤、糖類及び無機塩類からなる群より選択される１以上の成分とを組み合わせて、ヒトを含む哺乳類に点眼する方法。

[請求項21] アレルギー性疾患治療方法である請求項２０に記載の方法。

[図1]


200.0
180.0
160.0
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
溶出色素量（μg／g）
1
5
6
7
8
9
10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/081990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/4535(2006.01)i, *A61K9/08*(2006.01)i, *A61K31/4375*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/5383*(2006.01)i, *A61K31/7004*(2006.01)i, *A61K33/00*(2006.01)i, *A61K33/14*(2006.01)i, *A61P11/02*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/4535, A61K9/08, A61K31/4375, A61K31/496, A61K31/5383, A61K31/7004, A61K33/00, A61K33/14, A61P11/02, A61P27/02, A61P37/08, A61P43/00

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 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

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/WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2009-132731 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 June 2009 (18.06.2009), paragraphs [0002], [0025], [0072], [0078]; tables 1 to 4 (Family: none)	1-14,17 15,16,18-21
X A	WO 2014/167326 A1 (CRESSET BIOMOLECULAR DISCOVERY LTD.), 16 October 2014 (16.10.2014), claims 1, 13; page 6 & JP 2016-516761 A & US 2016/0051526 A1 & EP 2983788 A0 & CA 2909111 A	1-3,7,10,11, 13,14,17 4-6,8,9,12, 15,16,18-21

☒ 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
11 January 2017 (11.01.17)	24 January 2017 (24.01.17)
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/JP2016/081990

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2015-057443 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 March 2015 (26.03.2015), paragraphs [0002], [0040], [0043]; table 5 (Family: none)	1,2,4-14,17 3,15,16, 18-21
A	Ikuyoshi YAMAMOTO et al., "Quinolone-kei Kokin'yaku no Kokin Sayo ni Oyobosu Hikokinsei Yakuzai no Eikyo", Japanese Journal of Chemotherapy, 2001, vol.49, Suppl.A, page 183	1-21
A	JP 2008-189677 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 August 2008 (21.08.2008), claims 1 to 3 (Family: none)	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/081990

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P27/02(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/081990

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

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:

Claims are classified into the following three inventions.
(Invention 1) Parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B) or (b), and claim 3.
These inventions have a special technical feature "a component (A) or (a) is combined with a quinolone-type antibacterial agent", and are classified into Invention 1.
(Continued to extra sheet)

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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

(Invention 2) Parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b), and claim 4.

Parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b) and claim 4 share a common technical feature "an external preparation in which the component (A) is combined with another medicine to enhance the anti-allergic activity of the component (A) is provided" with a part of claim 1 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B) which is classified into Invention 1.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1 (particularly, see paragraph [0007]).

Furthermore, there is no other same or corresponding special technical feature between the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b) and claim 4 and the part of claim 1 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B).

Furthermore, the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b) and claim 4 are not claims depending on the part of claim 1 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B).

Furthermore, the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b) and claim 4 are not substantially the same as or do not have other equivalent relation with any one of the claims classified into Invention 1.

For these reasons, the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b) and claim 4 cannot be classified into Invention 1.

The parts of claims 1, 2 and 7-21 in which a sugar is selected as the component (B) or (b) and claim 4 have a special technical feature "the component (A) or (a) is combined with a sugar", and are classified into Invention 2.

(Invention 3) Parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b), and claims 5 and 6.

The parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b) and claims 5 and 6 share a common technical feature "an external preparation in which the component (A) is combined with another medicine to enhance the anti-allergic activity of the component (A) is provided" with the part of claim 1 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B), which is classified into Invention 1, and the part of claim 1 in which a sugar is selected as the component (B), which is classified into Invention 2.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1 (particularly, see paragraph [0007]).

Furthermore, there is no other same or corresponding special technical feature between the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b) and claims 5 and 6 and the part of claim 1 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B).

(Continued to next extra sheet)

Furthermore, the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b) and claims 5 and 6 are not claims depending on the part of claim 1 in which a quinolone-type antibacterial agent is selected as the component (B).

Furthermore, the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b) and claims 5 and 6 are not substantially the same as or do not have other equivalent relation with any one of the claims classified into Inventions 1 and 2.

For these reasons, the parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b) and claims 5 and 6 cannot be classified into Invention 1 or 2.

The parts of claims 1, 2 and 7-21 in which an inorganic salt is selected as the component (B) or (b) and claims 5 and 6 have a special technical feature "the component (A) or (a) is combined with an inorganic salt", and are classified into Invention 3.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０８１９９０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4535(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61K31/7004(2006.01)i, A61K33/00(2006.01)i, A61K33/14(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(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.　A61K31/4535, A61K9/08, A61K31/4375, A61K31/496, A61K31/5383, A61K31/7004, A61K33/00, A61K33/14, A61P11/02, A61P27/02, A61P37/08, A61P43/00

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	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/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	関連する請求項の番号
X A	JP 2009-132731 A (ロート製薬株式会社) 2009.06.18, [0002][0025][0072][0078]表１－４（ファミリーなし）	1-14,17 15,16,18-21
X A	WO 2014/167326 A1 (CRESSET BIOMOLECULAR DISCOVERY LTD) 2014.10.16, 請求項１、１３、p.6 & JP 2016-516761 A & US 2016/0051526 A1 & EP 2983788 A0 & CA 2909111 A	1-3,7,10,11, 13,14,17 4-6,8,9,12, 15,16,18-21

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１１．０１．２０１７	２４．０１．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｕ　９５４８
深草　亜子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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
X	JP 2015-057443 A（ロート製薬株式会社）2015.03.26, [0002][0040][0043]表５（ファミリーなし）	1,2,4-14,17
A		3,15,16,18-21
A	山本育由他，キノロン系抗菌薬の抗菌作用に及ぼす非抗菌性薬剤の影響，日本化学療法学会雑誌，2001，Vol.49，Suppl.A，p.183	1-21
A	JP 2008-189677 A（ロート製薬株式会社）2008.08.21，請求項１－３（ファミリーなし）	1-21

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０８１９９０

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．☐ 請求項 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 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、

２．☐ 請求項 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 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．☐ 請求項 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 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。

請求の範囲は、以下の３つの発明に区分される。

（発明１）　請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したもの及び請求項３
（Ａ）又は（ａ）とキノロン系抗菌剤を組み合わせるという特別な技術的特徴を有しているので、発明１に区分する。

（特別ページに続く）

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項について作成した。

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項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項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項について作成した。

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。

第Ⅲ欄の続き

（発明２）請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４

請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４は、発明１に区分された請求項１のうち（Ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したものと、他の薬剤と組み合わせることによって（Ａ）の抗アレルギー作用を増強した外用剤を提供する、という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献１の開示内容（特に段落［0007］参照）に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４と、請求項１のうち（Ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したものとの間に、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４は、請求項１のうち（Ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したものの従属請求項ではない。また、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４は、発明１に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４は、発明１に区分できない。

そして、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として糖類を選択したもの及び請求項４は、（Ａ）又は（ａ）と糖類を組み合わせるという特別な技術的特徴を有しているので、発明２に区分する。

（発明３）請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６

請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６は、発明１に区分された請求項１のうち（Ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したもの及び発明２に区分された請求項１のうち（Ｂ）として糖類を選択したものと、他の薬剤と組み合わせることによって（Ａ）の抗アレルギー作用を増強した外用剤を提供する、という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献１の開示内容（特に段落［0007］参照）に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６と、請求項１のうち（Ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したもの又は（Ｂ）として糖類を選択したものとの間に、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６は、請求項１のうち（Ｂ）としてキノロン系抗菌剤を選択したものの従属請求項ではない。また、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６は、発明１及び２に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６は、発明１及び２のいずれにも区分できない。

そして、請求項１、２、７－２１のうち（Ｂ）又は（ｂ）として無機塩類を選択したもの及び請求項５、６は、（Ａ）又は（ａ）と無機塩類を組み合わせるという特別な技術的特徴を有しているので、発明３に区分する。