(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-505542
(P2019-505542A)
(43)公表日　平成31年2月28日(2019.2.28)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/06	***(2006.01)***	A61K	45/06	4C076
A61P 27/10	***(2006.01)***	A61P	27/10	4C084
A61K 31/46	***(2006.01)***	A61K	31/46	4C086
A61K 31/4535	***(2006.01)***	A61K	31/4535	4C088
A61K 36/535	***(2006.01)***	A61K	36/535	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 13 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-543132 (P2018-543132)
(86)(22)出願日　平成29年2月17日 (2017.2.17)
(85)翻訳文提出日　平成30年10月9日 (2018.10.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/053619
(87)国際公開番号　WO2017/140846
(87)国際公開日　平成29年8月24日 (2017.8.24)
(31)優先権主張番号　102016000017487
(32)優先日　平成28年2月19日 (2016.2.19)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(71)出願人　518284949
ダンブロージオ　エンツォ　マリア
イタリア国　７４０２４　マンドゥリア
コルティーレ　デイ　フィオーリ　６
(74)代理人　100166338
弁理士　関口　正夫
(74)代理人　100152054
弁理士　仲野　孝雅
(72)発明者　ダンブロージオ　エンツォ　マリア
イタリア国　７４０２４　マンドゥリア
コルティーレ　デイ　フィオーリ　６

Fターム(参考)　4C076 AA12 BB24 CC10 DD26Z DD49R
4C084 AA20 MA58 NA14 ZA33

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒトにおける軸性近視の予防／阻止に使用するための抗アレルギー薬とムスカリン性アンタゴニストおよび／またはドパミン作動薬との組み合わせ

(57)【要約】
眼球成長の制御および近視の予防のためのムスカリン性アンタゴニストまたはドパミン作動薬の点眼剤の使用に対する主な問題の１つは、医原性結膜炎または皮膚炎の許容されない割合である。本発明は、これらの有効成分と抗アレルギー成分との組み合わせに関する。あるいは、抗ヒスタミン機能と共に抗ムスカリン性および／またはドパミン作動性作用を同時に有する分子の眼科用の使用である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
軸性近視の予防／阻止に使用するための薬学的有効成分の組み合わせまたは単一の薬学的有効成分であって、前記組み合わせが、抗コリン作動性成分および／またはドパミン作動性成分もしくはモノアミン再取り込み阻害剤と組み合わされた抗ヒスタミン性成分を含み、前記単一の有効成分が、抗コリン作動性および抗ヒスタミン性として、または抗コリン作動性、抗ヒスタミン性およびドパミン作動性もしくはモノアミン再取り込み阻害（特にドパミン）として組み合わされた活性を有する、薬学的有効成分の組み合わせまたは単一の薬学的有効成分。
【請求項２】
硫酸アトロピンおよびシソ葉抽出物；または硫酸アトロピンおよびフマル酸ケトチフェンを含む、請求項１に記載の使用のための組み合わせ。
【請求項３】
抗パーキンソン病薬および三環系抗うつ薬からなる群から選択される、請求項１に記載の使用のための単一の薬学的有効成分。
【請求項４】
ベンズトロピンまたはメシル酸ベンズトロピンである、請求項３に記載の使用のための単一の薬学的有効成分。
【請求項５】
眼に局所的または局部的に投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の使用のための薬学的有効成分の組み合わせまたは単一の薬学的有効成分。
【請求項６】
抗コリン作動性成分および／またはドパミン作動性成分もしくはモノアミン再取り込み阻害剤と組み合わされた抗ヒスタミン性成分；あるいは抗コリン作動性および抗ヒスタミン性として、または抗コリン作動性、抗ヒスタミン性およびドパミン作動性もしくはモノアミン再取り込み阻害剤（特にドパミン）として組み合わされた活性を有する単一の薬学的有効成分を含む眼科用製剤。
【請求項７】
アトロピンおよびシソ葉抽出物、または硫酸アトロピンおよびフマル酸ケトチフェン、またはメシル酸ベンズトロピンを含む、請求項６に記載の眼科用製剤。
【請求項８】
緩衝剤、可溶化剤、ゲル化剤および／または保存剤をさらに含む、請求項６～７のいずれか一項に記載の眼科用製剤。
【請求項９】
緩衝剤がリン酸一ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムであり、ならびに／または保存剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項８に記載の眼科用製剤。
【請求項１０】
軸性近視の予防／阻止における使用のための、請求項６～９のいずれか一項に記載の眼科用製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ヒトにおける近視の予防／阻止に使用するための薬学的有効成分または多機能有効成分の組み合わせの分野に関する。
【背景技術】
【０００２】
近視は、負のレンズの眼が網膜面上に像の焦点を結ぶ必要性と定義できる。近視のサブグループは多数存在し、最も広範なものは眼球の過剰な伸長による軸性近視である。西洋の小児のほとんどでは、眼の成長は絶えず進行し、眼は生理的に少し遠視を維持するが、一部において、主に６～１４歳では、眼球の伸長はより速く、結果として近視を生じる。

根本的な生物学的過程はまだほとんど解明されておらず、遺伝的および外界の要因がその発生の一因となっている。近視は西洋諸国よりアジアで３倍多く広まっていることが知られており、一部の研究ではこの状態の発生を室内での勉強の時間数に関係させているか、または逆に外で過ごした時間に関係させている。実験モデルである、ニワトリまたは小型哺乳動物において、眼瞼縫合または半透明レンズを用いた像の劣化（形態覚遮断近視またはＦＤＭ）によって、または興味深いことに、負のレンズの並置（レンズ誘導近視またはＬＩＭ）によって、過剰な眼の成長を誘発することができた。また、自然発生する眼の成長が異常なマウスの品種も入手できる。多くの場合、近視は眼鏡またはコンタクトレンズによって良好に矯正されるため、疾患とはみなされないが、眼の成長の機能不全とみなされる場合もある。さらに、コンタクトレンズの装着者は、アレルギーまたは異物反応、あるいは視力低下を引き起こし得るより重篤な角膜感染症にかかりやすい。さらに、近視眼は網膜変性および網膜裂傷を起こしやすく、これにより、網膜剥離、緑内障、近視性中心窩分離症（ｍｙｏｐｉｃ　ｆｏｖｅｏｓｃｈｉｓｉｓ）、および黄斑円孔を引き起こすことがあり、全ての疾患が失明の原因となる。したがって、近視を予防するための効果的な治療は、審美的完成度を必要とするだけでなく、成人における失明病の予防も必要とする。

【０００３】

非特許文献１の研究以来、眼におけるＭ１ムスカリン受容体の遮断が、実験モデル（形態覚遮断近視またはレンズ誘導近視）およびヒトの両方において、眼の軸伸長を停止させることを示す証拠が増えている。

【０００４】

過去３０年間に、近視予防に有効な製剤を見つけるために、種々の濃度での、またはコンタクトレンズもしくは多焦点眼鏡のような他の器具と関連したアトロピン点眼剤のリスクおよび利点が多くの研究により調べられた。これらは、Ｃｏｃｈｒａｎｅメタ分析（非特許文献２）において分析される。ＡＴＯＭ（近視治療のためのアトロピン（Ａｔｒｏｐｉｎｅ　ｆｏｒ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｍｙｏｐｉａ））ＩおよびＩＩ試験から、より良い結果が得られた。２００６年に発表された最初の研究（非特許文献３）において、著者らは、中国人小児のプラセボを対照とした大きなコートにおいて、１％アトロピンコリリウム（Ａｔｒｏｐｉｎｅ　ｃｏｌｌｉｒｉｕｍ）の一滴の就寝時点眼は、球の伸長を停止させることにより、対象の９０％において軸性近視の発生を停止させることを実証した。この薬物の広範な使用を妨げる主な要因は、散瞳による視野のぼやけであり、また、ＡＴＯＭ　Ｉ試験においても大部分から訴えられたことから、０．１％、０．０５％および０．０１％まで用量を減少させて第２の試験において同じグループで実施して（非特許文献４）、低い濃度でも許容されるアトロピンの用量依存的な効果を実証した。小児集団において、５％前後の少数の対象が依然として許容されず、眼の充血およびかゆみを発生した。この作用は結膜のアレルギー反応によって引き起こされることが証明された（非特許文献５）。最初のｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験のいくつかで想定されているように、眼球伸長の停止は網膜に対する毒性作用によって媒介されることはなく、さらなるｉｎ　ｖｉｔｒｏ分析およびヒト対象に対するｍｆＥＲＧは網膜機能に何ら変化を示さなかった（非特許文献６）。

【０００５】

実験モデルおよびヒトの両方で、副作用、特に散瞳を低減させるために、他のムスカリン性アンタゴニストが試みられた。主としてピレンゼピンが試みられたが（特許文献１）、その効果はいずれにせよ散瞳の程度と相関し、眼球表面感受性はアトロピンよりも高かったため、この方法は中止された。

【０００６】

主に過去１０年間に、さらなる研究により、眼球軸伸長の過程におけるドパミン（ＤＡ）の役割がより深く調べられた。実験モデルでは、Ｄ１作動薬は主に眼球の伸長を増強したが、Ｄ２作動薬およびＤ１アンタゴニストはこの過程を遮断した。したがって、近視は２つの受容体の活性の間の不均衡として説明できる。ヒトにおける結果は入手できず、こ

の薬理学的クラスに基づく点眼剤の開発は、生理学的ｐＨでの活性成分の溶解性が低いために困難である。ヒトにおけるドパミン作動薬のヒトでの研究は見つけることができず、実験データのみが入手可能であり（非特許文献７）、また、ドパミン再取り込み阻害剤も近視誘発の実験モデルに対して有効である。ドパミン作動薬は眼科において現在、機能を著しく損なった眼の生理的眼圧（ＩＯＰ）を回復させるために使用されており、それらは健康な眼に対してほとんど影響を及ぼさず、長期使用ではリスクを示さなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】欧州特許第０４７８６９４　Ｂ１号

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Ｒ．Ｂｅｄｒｏｓｓｉａｎ（Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ、１９７９年５月、Ｖｏｌ　８６、ｐｐ．７１３－７１７）

【非特許文献２】Ｗａｌｌｉｎｅ　ＪＪら、Ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎｓ　ｔｏ　ｓｌｏｗ　ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　ｍｙｏｐｉａ　ｉｎ　ｃｈｉｌｄｒｅｎ．　Ｃｏｃｈｒａｎｅ　Ｄａｔａｂａｓｅ　ｏｆ　Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　２０１１、Ｉｓｓｕｅ　１２．　Ａｒｔ．Ｎｏ．：ＣＤ００４９１６

【非特許文献３】Ｃｈｕａ　Ｗ．Ｈ．ら、Ａｔｒｏｐｉｎｅ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｉｌｄｈｏｏｄ　Ｍｙｏｐｉａ、Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２００６；１１３：２２８５－２２９１

【非特許文献４】Ｃｈｉａ　Ａ．ら、Ａｔｒｏｐｉｎｅ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｉｌｄｈｏｏｄ　Ｍｙｏｐｉａ：Ｓａｆｅｔｙ　ａｎｄ　Ｅｆｆｉｃａｃｙ　ｏｆ　０．５％，　０．１％，　ａｎｄ　０．０１％　Ｄｏｓｅｓ（Ａｔｒｏｐｉｎｅ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｍｙｏｐｉａ　２）、Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２０１２；１１９：３４７－３５４

【非特許文献５】Ｙｏｓｈｉｋａｗａ　Ｋ．、Ｋａｌａｈａｒｉ　Ｓ．Ｃｏｎｔａｃｔ　ａｌｌｅｒｇｙ　ｔｏ　ａｔｒｏｐｉｎｅ　ａｎｄ　ｏｔｈｅｒ　ｍｙｄｒｉａｔｉｃ　ａｇｅｎｔｓ；ＣＯＮＴＡＣＴ　ＤＥＲＭＡＴＩＴＩＳ　１２（１）：５６－５７、２００６年４月

【非特許文献６】Ｃｈｉａ　Ａ．ら、Ｆｕｌｌ－ｆｉｅｌｄ　ｅｌｅｃｔｒｏｒｅｔｉｎｏｇｒａｍ　ｆｉｎｄｉｎｇｓ　ｉｎ　ｃｈｉｌｄｒｅｎ　ｉｎ　ｔｈｅ　ａｔｒｏｐｉｎｅ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｆｏｒ　ｍｙｏｐｉａ（ＡＴＯＭ２）　ｓｔｕｄｙ；Ｄｏｃｕｍｅｎｔａ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｉｃａ　１２６（３）・２０１３年１月

【非特許文献７】Ｆｅｌｄｋａｅｍｐｅｒ　Ｍ．ら、Ａｎ　ｕｐｄａｔｅｄ　ｖｉｅｗ　ｏｎ　ｔｈｅ　ｒｏｌｅ　ｏｆ　ｄｏｐａｍｉｎｅ　ｉｎ　ｍｙｏｐｉａ、Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　Ｅｙｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　１１４（２０１３）　１０６－１１９

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

したがって、眼球成長の制御および近視の予防のためのムスカリン性アンタゴニストまたはドパミン作動薬の点眼剤の使用に対する主な問題の１つは、医原性結膜炎または皮膚炎の許容できない割合であることは明らかである。本発明の目的は、ムスカリン性アンタゴニストまたはドパミン作動薬の点眼剤を用いて副作用の軽減が観察された、小児の近視を予防／阻止するための眼科治療を提供することである。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

定義および略語

ＡＭ：軸性近視

ＦＤＭ：形態覚遮断近視

ＬＩＭ：レンズ誘導近視
ｍｆＥＲＧ：多局所網膜電図
ＤＡ：ドパミン
ＩＯＰ：眼圧
【００１１】
本発明は、小児における軸性近視の予防／阻止に使用するための、
抗ヒスタミン性成分が、抗コリン作動性成分および／またはドパミン作動性成分もしくはモノアミン再取り込み阻害剤と組み合わされた、単一製剤中の、複数の薬学的有効成分の組み合わせ；あるいは
抗コリン作動性（抗ムスカリン作用）および抗ヒスタミン性として、または抗コリン作動性、抗ヒスタミン性およびドパミン作動性もしくはモノアミン再取り込み阻害として組み合わされた活性を有する単一の薬学的有効成分
により上記の問題を解決する。
【００１２】
驚くべきことに、上記の成分／活性の組み合わせは、アトロピン単独の投与によって観察される、散瞳およびアレルギー性結膜炎または皮膚炎のような欠点を生じることなく、眼球軸伸長の予防を可能にする。
【００１３】
したがって、本発明のさらなる目的は、軸性近視の予防／阻止に使用するための、
抗コリン作動性成分および／またはドパミン作動性成分もしくはモノアミン再取り込み阻害剤と組み合わされた抗ヒスタミン性成分；あるいは
抗コリン作動性および抗ヒスタミン性として、または抗コリン作動性、抗ヒスタミン性およびドパミン作動性もしくはモノアミン再取り込み阻害（特にドパミン）として組み合わされた活性を有する単一の薬学的有効成分
を含む眼科用製剤でもある。
【００１４】
本発明に従って使用するための有効成分の組み合わせまたは単一の（抗パーキンソン病）成分は、好ましくは、眼に、局所的または局部的に投与される。
【００１５】
本発明によれば、眼科用途のために製剤化される組成物は、緩衝剤、可溶化剤（例えば、シクロデキストリン、イオン性又は非イオン性界面活性剤、リン脂質ミセルまたは類似物、ミクロソームまたはその他）、ゲル化剤（例えば、ヒアルロン酸、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、タマリンド種子多糖、ポビドン、カーボポールおよび／またはその他）および保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾキソニウム、セチルピリジニウム、ポリクアッド（ｐｏｌｙｑｕａｄ）および／またはその他）をさらに含んでもよい。
【００１６】
本発明によれば、上記の組成物は、コリリウム、またはコンタクトレンズの吸収に適した溶液、または（適切な緩衝液を伴う）眼内イオントフォレーゼに適した溶液、またはポリアセテートもしくは類似のポリマーのような眼内、円蓋もしくは涙点内多孔質体インサート（生分解性または非生分解性）への含有に適した溶液であり得る。好ましくは、本発明によれば、製剤は、ゲル化剤を伴うまたは伴わない滅菌点眼剤；コンタクトレンズ含浸に適した滅菌溶液；経強膜イオントフォレーゼに適した滅菌溶液；持続放出のために下結膜円蓋に置かれる固体多孔性器具の含浸のための濃縮溶液であり得る。
【００１７】
本発明によれば、好ましくは、抗ヒスタミン性／抗アレルギー性成分は、クロモグリコール酸（ｃｈｒｏｍｏｇｌｉｃｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）、ケトチフェン、ペミロラスト、ベポタスチンベシル酸塩、アミノフィリン、アステミゾール、ブロムフェニラミン、カルビノキサミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、エバスチン、エンブラミン、フェキソフェナジン、レボセチリジン、ロラタ

ジン、メトジラジン（ｍｅｔｈｄｉｌａｚｉｎｅ）、ミゾラスチン、ルパタジン、テルフェナジン、ケルセチン、ルチン、ロスマリン酸、カフェ酸エステル、パルミトイルエタノールアミド（ＰＥＡ）、ルテオリン、シソ葉抽出物、およびダンコウバイ（ｌｉｎｄｅｒａ　ｏｂｔｕｓｉｌｏｂａ）水抽出物を含むが、これらに限定されない。

【００１８】

本発明によれば、好ましくは、抗コリン作動性成分は、アトロピン塩基またはその塩、ヒヨスチアミン（ｈｙｏｓｃｉａｍｉｎｅ）塩基またはその塩、硝酸メチルアトロピン；臭化メチルアニソトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、８－フェニルアセチルホマトロピニウムクロリド（８－ｐｈｅｎｙｌａｃｅｔｙｌ　ｈｏｍａｔｒｏｐｉｎｉｕｍ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）、スコポラミン（ヒヨスチン（ｈｙｉｏｓｃｉｎｅ））、ノルスコポラミン、メチルスコポラミン塩基またはその塩、ブチルスコポラミン塩基またはその塩、イプラトロピウム塩基またはその塩、チオトロピウム塩基またはその塩、オキシトロピウム塩基またはその塩、フルトロピウム塩基またはその塩、オキシフェノニウム塩基またはその塩、シクロトロピウム塩基またはその塩、シメトロピウム塩基またはその塩、トロスピウム塩基またはその塩、キセニトロピウム（ｘｅｎｙｔｒｏｐｉｕｍ）塩基またはその塩、アクリジニウム塩基またはその塩、クリジニウム塩基またはその塩、トロピカミド、シクリミン、ビペリデン、トルテロジン、ラカンイソダミン（ｒａｃａｎｉｓｏｄａｍｉｎｅ）、エトプロパジン、ソリフェナシン、ダリフェナシン、メベベリン、プロシクリジン、プロパンテリン塩基またはその塩、グリコピロレート、イソプロパミド塩基またはその塩、メペンゾレート、トリジヘキセチル、メチル硫酸ヘキソシクリウム、メトクトラミン、ジシクロミン、フラボキサート、オキシブチニン、ヒンバシンおよび類似体（例えば、国際公開第２００５／１１８５７６号；および国際公開第２００６／０７６５６４号を参照）、ジフェニドール（ヘキサヒドロ－シラ－ジフェニドール、ｐ－フルオロエキサヒドロ－シラ－ジフェニドール）、ピレンゼピン、テレンゼピン、ヌベンゼピン、リスペンゼピンおよびナス科（ｓｏｌａｎａｃｅａｅ　ｆａｍｉｌｙ）に含まれる植物の抽出物、特に以下の族：Ｄａｔｕｒｅａｅ、Ｈｙｏｓｃｙａｍｅａｅ、Ｍａｎｄｒａｇｏｒｅａｅ、Ｓｏｌａｎｄｒｅａｅ、Ｓｏｌａｎｅａｅに含まれる抽出物を含むが、これらに限定されない。

【００１９】

本発明によれば、好ましくは、主にＤ２受容体に対して活性であるかまたはドパミン再取り込み阻害剤として活性であるドパミン作動性成分は、アポモルフィン、Ｒ（－）ｎ－プロピルノルアポモルフィン、レルゴトリル、カベルゴリン、ブロモクリプチン、２－ブロモ－α－エルゴクリプチン、ジヒドロエルゴクリプチン、ペルゴリド、リスリド、レボドパ、３，４－ジベンゾイルドパミン、ジプロピルドパミン、Ｎ－メチルドパミン、３，４－ジヒドロキシフェニル酢酸（ＤＯＰＡＣ）、キンピロール、７，８－ジヒドロキシ－５－フェニル－オクタヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン、Ａ－８６９２９、ジヒドレキシジン、ジナプソリン、ロチゴチン、ジノキシリン（ｄｉｎｏｘｉｌｉｎｅ）、ドキサントリン（ｄｏｘａｎｔｈｒｉｎｅ）、ＳＫＦ－８１２９７、ＳＫＦ－８２９５８、ＳＫＦ－３８３９３、フェノルドパム、６－Ｂｒ－ＡＰＢ、Ａ－６８９３０、Ａ－７７６３６、ＣＹ－２０８，２４３、ＳＫＦ－８９１４５、ＳＫＦ－８９６２６、Ｎ，Ｎ－プロピルジヒドレキシジン、タリペキソール、ピリベジル、プラミペキソール、キネロラン、ロピニロール、スマニロール、コカイン、アンフェタミン、アマンタジン、リマンタジンおよびアダプロミン、アミネプチン、ブロマンタン、メチルフェニデート、デキサメチルフェニデート、ジフェメトレクス、フェンカンファミン、レボファセトペラン、メジフォキサミン、メソカルブ（ｍｅｓｏｃａｒｂ）、ノミフェンシン、ピプラドロール、プロリンタン、ピロバレロンを含むが、これらに限定されない。

【００２０】

本発明によれば、好ましくは、主にＤ１受容体に対して活性があるドパミンアンタゴニストであるドパミン作動性成分は、ドンペリドン、メトクロルプロミド（ｍｅｔｏｃｌｏｒｐｒｏｍｉｄｅ）、メトクロプラミド、スルピリド、ハロペリドール、ブルボカプニン

、スピロペリドール、チオプロペラジン、フルフェナジン、ピモジド、スピペロン、ＳＣＨ－２３，３９０、ＳＫＦ－８３，９５９、エコピパム（ＳＣＨ－３９，１６６）、エチクロプリド、ファリプリド、デスメトキシファリプリド、Ｌ－７４１，６２６（３－［４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル］メチル－１Ｈ－インドール）、ラクロプライド、ヒドロキシジン、イトプリド、ＳＶ２９３、定型抗精神病薬または非定型抗精神病薬と分類される薬物、およびヨヒンビンを含むが、これらに限定されない。

【００２１】

本発明によれば、好ましくは、抗コリン作動性および抗ヒスタミン性として、または抗コリン作動性、抗ヒスタミン性およびドパミン作動性（また、ＤＡ再取り込み阻害剤として）として組み合わされた活性を有する成分は、抗パーキンソン病薬および三環系抗うつ薬の中から選択され得、従って、以下を含むが、これらに限定されない：ベンズトロピン塩基またはベンズトロピンメタンスルホネート（メシレート）としてのその塩、エチベンザトロピントリヘキシフェニジル、ジベンゾエフトロピン（ｄｉｂｅｎｚｏｅｐｈｔｒｏｐｉｎｅ）、ジトラン（ＪＢ－３２９）（７０％の１－エチル－２－ピロリジニルメチル－α－フェニルシクロペンチルグリコレートおよび３０％の１－エチル－３－ピペリジル－α－フェニルシクロペンチルグリコレート）、１－エチル－３－ピペリジル－α－フェニルシクロペンチルグリコレート、メタンテリン、ジフェニルピラリン、ケタミン、ペチジン、トリペレンアミン、ジメンヒドリナート、イミプラミンおよびその代謝産物、アミトリプチリンおよびその代謝産物、ノルトリプチリン、１０－ヒドロキシノルトリプチリンおよびデシプラミン。

【００２２】

本発明による使用のための好ましい組み合わせは、アトロピンおよびシソ葉抽出物、またはアトロピンおよびフマル酸ケトチフェンを含む。

本発明による使用のための好ましい抗パーキンソン病成分は、メシル酸ベンズトロピンである。

好ましい緩衝剤は、リン酸一ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムである。

好ましい保存剤は塩化ベンザルコニウムである。

本発明による好ましい眼科用製剤は、以下を含む：

－　硫酸アトロピン　　０．０１％～１．０％、
－　シソ葉抽出物　　０．０１％～５％、
－　リン酸一ナトリウム　０．０５Ｍ、
－　リン酸二ナトリウム　０．０５Ｍ、
－　塩化ベンザルコニウム　０．０２５％～０．１％、
－　精製水　　残余として

ここで、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。

【００２３】

本発明による別の好ましい眼科用製剤は、以下を含む：

－　硫酸アトロピン　　０．０１％～１．０％、
－　フマル酸ケトチフェン　０．０１％～０．１％、
－　リン酸一ナトリウム　０．０５Ｍ、
－　リン酸二ナトリウム　０．０５Ｍ、
－　塩化ベンザルコニウム　０．０２５％～０．１％、
－　精製水　　残余として

ここで、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。

【００２４】

本発明による別の好ましい眼科用製剤は、以下を含む：

－　メシル酸ベンズトロピン　０．００１％～３．０％、
－　リン酸一ナトリウム　０．０５Ｍ、
－　リン酸二ナトリウム　０．０５Ｍ、

－　塩化ベンザルコニウム　０．０２５％～０．１％、
－　精製水　残余として
ここで、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/053619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K31/4535 A61K31/46 A61K36/535
ADD.

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)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUFT W A ET AL: "Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE - IOVS, ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY, US, vol. 44, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 1330-1338, XP002315956, ISSN: 0146-0404, DOI: 10.1167/IOVS.02-0796 abstract page 1330, right-hand column, paragraph 2 page 1332, left-hand column, paragraph 6 - right-hand column, paragraph 1 page 1333, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 page 1335, right-hand column, paragraph 3 - page 1336, left-hand column, paragraph 1 page 1337, left-hand column, paragraph 2 tables 1,3,4 -/--	1,3-6,8, 10

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
15 May 2017	22/05/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bazzanini, Rita

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/053619

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PREMA GANESAN ET AL: "Pharmaceutical intervention for myopia control", EXPERT REVIEW OF OPHTHALMOLOGY, vol. 5, no. 6, 9 December 2010 (2010-12-09), pages 759-787, XP055308425, GB ISSN: 1746-9899, DOI: 10.1586/eop.10.67 page 760, left-hand column, paragraph 2 - page 761, right-hand column, paragraph 2 page 766, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 3 tables 2,3 page 770, right-hand column, paragraph 2 - page 771, right-hand column, paragraph 1 figure 2 page 777, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1	1,2,5-10
Y	AUDREY CHIA ET AL: "Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Safety and Efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% Doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2)", OPHTHALMOLOGY, J. B. LIPPINCOTT CO., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 119, no. 2, 20 July 2011 (2011-07-20) , pages 347-354, XP028395893, ISSN: 0161-6420, DOI: 10.1016/J.OPHTHA.2011.07.031 [retrieved on 2011-07-25] cited in the application abstract page 351, left-hand column, paragraph 1 page 353, right-hand column, paragraph 4 - page 354, left-hand column, paragraph 1	1,2,5-10
Y	MARTÍN ANDREA P ET AL: "The effect of ketotifen on inflammatory markers in allergic conjunctivitis: an open, uncontrolled study", BMC OPHTHALMOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 3, no. 1, 6 January 2003 (2003-01-06) , page 2, XP021016312, ISSN: 1471-2415, DOI: 10.1186/1471-2415-3-2 abstract	1,2,5-10

-/--

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/053619

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Del Cuvillo ET AL: "Allergic Conjunctivitis and H 1 Antihistamines", J Investig Allergol Clin Immunol, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 11-18, XP055308704, Retrieved from the Internet: URL:http://www.jiaci.org/issues/vol19s1/3.pdf [retrieved on 2016-10-09] abstract page 14, left-hand column, paragraph 5 - page 16, right-hand column, paragraph 2 table 1	1,2,5-10
Y	WO 2012/090170 A1 (ENABLE INNOVATIONS S P A [IT]; SACCHETTI DAVIDE [IT]) 5 July 2012 (2012-07-05) claims 1,2,7-10	1,2,5-10

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/053619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012090170 A1	05-07-2012	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 47/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ 47/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ 9/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC16 CB15 GA04 GA07 MA01 MA02 MA04 MA58
NA14 ZA33
4C088 AB38 AC05 BA08 CA03 MA02 NA14 ZA33