(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
2015 年 3 月 5 日(05.03.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/029924 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/121 (2006.01)	*A61K 47/18* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)	*A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)	*A61K 47/34* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)	*A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)	*A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)	*A61K 47/42* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)	*A61P 27/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/072101

(22) 国際出願日: 2014 年 8 月 25 日(25.08.2014)

(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 2013-175077 2013 年 8 月 26 日(26.08.2013) JP

(71) 出願人: ロート製薬株式会社 **(ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 竹内　祐介 **(TAKEUCHI, Yusuke)**; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号　ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 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３階 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, 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, 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 2015/029924 A1

(54) **Title**: OPHTHALMOLOGICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称 : 眼科用組成物

(57) **Abstract**: By letting at least one type of component selected from a group consisting of antiseptics and thickeners coexist in an ophthalmological composition including geranylgeranylacetone, the adsorption of GGA onto containers and/or contact lenses is suppressed, and the stability of GGA to heat is improved. Thus, the ophthalmological composition is satisfactory for practical use.

(57) 要約:　ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物に、防腐剤及び増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分を共存させることにより、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑制され、ＧＧＡの熱に対する安定性が向上する。これにより、実用上満足できる眼科用組成物となる。

明　細　書

発明の名称 ： 眼科用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、眼科用組成物に関する。

背景技術

[0002] テプレノン（エーザイ社）は、5E,9E,13Eゲラニルゲラニルアセトンと5Z,9E,13Eゲラニルゲラニルアセトンとを、重量比３：２で含む混合物である。テプレノンは、経口投与用の消化性潰瘍治療剤として広く使用されている。

また、テプレノンを、眼科領域で使用することも提案されている。例えば、特許文献１は、テプレノンをドライアイ、疲れ目、又は乾き目の予防若しくは治療剤の有効成分として使用することを教えている。また、非特許文献１は、網膜剥離を導入した動物にゲラニルゲラニルアセトンを腹腔内投与したところ、ヒートショックタンパク質７０の発現が誘導され、視細胞のアポトーシスが有意に減少したことを教えている。非特許文献１で用いられているゲラニルゲラニルアセトンはテプレノンである。

[0003] 点眼剤に関して、特許文献２は、テプレノンを含む点眼剤に、合成界面活性剤に加えてリン脂質を配合することにより、澄明な点眼剤が得られることを開示している。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平８－１３３９６７

特許文献2：特開２０００－３１９１７０

非特許文献

[0005] 非特許文献1：The American Journal of Pathology, Vol.178, No.3, March 2011, 1080-1090

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物であって、実用上満足できる組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は上記課題を解決するために研究を重ね、ゲラニルゲラニルアセトンが、容器及びコンタクトレンズに非常に吸着し易い成分であることを見出した。また、その程度は、容器に吸着し易いことが知られている眼科用成分であるビタミンＡ、ビタミンＥなどに比べても桁違いに大きいことを見出した。

さらに、本発明者は、意外なことに、(a)ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物に、(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる(b)成分を配合することにより、ゲラニルゲラニルアセトンの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑制されることを見出した。

[0008] 本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記の眼科用組成物を提供する。

項１． (a)ゲラニルゲラニルアセトン、並びに(b)(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分を含む眼科用組成物。

項２． 防腐剤が、パラベン類、アルコール類、有機酸、フェノール誘導体、塩化ポリドロニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、硫酸オキシキノリン、塩化亜鉛、チメロサール、ビグアニド化合物、グローキル、及び殺菌剤又は抗菌剤からなる群より選ばれる１種以上である項１に記載の組成物。

項３． 増粘剤が、セルロース系高分子化合物、ムコ多糖、多糖類、ポリビニル系高分子化合物、カルボキシビニルポリマー、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、エラスチン、セラミド、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ポリエチレンイミンアルギン酸塩、アルギン酸エステル、トラガント末、及びトリイソプロパノールアミンからなる群より選ばれる１種以上である項１又は２の何れかに記載の組成物

。

項４．　点眼剤、眼内注射剤、眼軟膏、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用液、移植用の角膜の摘出眼組織の保存剤、又は手術時潅流液である項１～３の何れかに記載の組成物。

項５．　水性組成物又は油性組成物である項１～４の何れかに記載の組成物。

項６．　液体状、流動状、ゲル状、半固形状、又は固形状である項１～５の何れかに記載の組成物。

項７．　ゲラニルゲラニルアセトンを、組成物の全量に対して、０．００００１～１０重量％含む項１～６の何れかに記載の組成物。

項８．　防腐剤を、組成物の全量に対して、０．０００００１～１０重量％含む項１～７の何れかに記載の組成物。

項９．　増粘剤を、組成物の全量に対して、０．００００１～５０重量％含む項１～７の何れかに記載の組成物。

項１０．　ゲラニルゲラニルアセトンの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑制されている項１～９の何れかに記載の組成物。

項１１．　ゲラニルゲラニルアセトンの熱に対する安定性が向上している項１～１０の何れかに記載の組成物。

[0009] 項１２．　眼科用組成物中に、(a)ゲラニルゲラニルアセトンと、(b)(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分とを共存させることにより、ゲラニルゲラニルアセトンの容器への吸着を抑制する方法。

項１３．　眼科用組成物中に、(a)ゲラニルゲラニルアセトンと、(b)(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分とを共存させることにより、ゲラニルゲラニルアセトンのコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法。

項１４．　眼科用組成物中に、(a)ゲラニルゲラニルアセトンと、(b1)防腐剤の少なくとも１種とを共存させることにより、ゲラニルゲラニルアセトンの

熱に対する安定性を向上させる方法。

発明の効果

[0010] 本発明の眼科用組成物は、防腐剤及び／又は増粘剤の配合により、ゲラニルゲラニルアセトン（以下、「ＧＧＡ」ということもある）の容器への吸着が減少している。また、防腐剤及び／又は増粘剤の配合により、ＧＧＡの熱安定性が向上している。従って、眼科用組成物中のＧＧＡの含有率ないしは濃度の低下が極めて少ない。

また、付加的な効果として、本発明者は以下の効果も見出した。

本発明者は、ＧＧＡがコンタクトレンズに吸着し易いことを初めて見出した上で、さらに防腐剤及び／又は増粘剤を配合することでＧＧＡのコンタクトレンズへの吸着が少なくなることを見出した。従って、本発明の眼科用組成物は、ＧＧＡのコンタクトレンズへの吸着が抑制され、ＧＧＡによるコンタクトレンズの汚染や視界の悪化が抑えられている。

このように、本発明における眼科用組成物は、疾患に対する有効性や安全性の他に、成分安定性、点し心地、容器との相性などの、眼科用組成物に求められる特有の要件を満たしている。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の眼科用組成物は、(a)ＧＧＡ、並びに(b)(b1)防腐剤、及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分を含む組成物である。

[0012] ゲラニルゲラニルアセトン（(a)成分）

(1)幾何異性体の種類

ＧＧＡには、８種類の幾何異性体が存在する。具体的には、(5E,9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5E,9E,13EＧＧＡ）（オールトランス体）、

(5Z,9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5Z,9E,13EＧＧＡ）（5Zモノシス体）、

(5Z,9Z,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オ

ン（5Z,9Z,13EＧＧＡ）（13Eモノトランス体）

(5Z,9Z,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5Z,9Z,13ZＧＧＡ）（オールシス体）、

(5E,9Z,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5E,9Z,13EＧＧＡ）（9Zモノシス体）、

(5E,9Z,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5E,9Z,13ZＧＧＡ）（5Eモノトランス体）

(5E,9E,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5E,9E,13ZＧＧＡ）（13Zモノシス体）、及び

(5Z,9E,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン（5Z,9E,13ZＧＧＡ）（9Eモノトランス体）の８種である。　なお、5Zモノシス体、9Zモノシス体、13Zモノシス体をまとめてモノシス体と記載することもある。

[0013]　本発明において、ＧＧＡの種類は限定されず、１種を単独で、又は２種以上を任意に組み合わせて使用することができる。

中でも、網膜疾患の改善効果のほか、本願の効果をより顕著に発揮するなどの点で、オールトランス体、オールトランス体を８０重量％以上含むＧＧＡ幾何異性体混合物（特に、オールトランス体とモノシス体（特に、5Zモノシス体）を含み、オールトランス体の比率が８０重量％以上である混合物）、モノシス体、及びモノシス体を８０重量％以上含むＧＧＡ幾何異性体混合物（特に、モノシス体（特に、5Zモノシス体）とオールトランス体を含み、モノシス体の比率が８０重量％以上である混合物）、オールトランス体と5Zモノシス体とを重量比３：２で含む汎用の幾何異性体混合物が好ましい。

[0014]　オールトランス体を８０重量％以上含むＧＧＡ幾何異性体混合物において、オールトランス体の比率は８０重量％以上であり、８２重量％以上が好ましく、８４重量％以上がより好ましく、８６重量％以上がさらにより好ましく、８８重量％以上がさらにより好ましく、９０重量％以上がさらにより好ましく、９２重量％以上がさらにより好ましく、９４重量％以上がさらによ

り好ましく、９６重量％以上がさらにより好ましく、９８重量％以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、網膜疾患の予防、改善、又は治療に著効を示すようになる。

[0015] また、モノシス体を８０重量％以上含むＧＧＡ幾何異性体混合物において、モノシス体の比率は８０重量％以上であり、８２重量％以上が好ましく、８４重量％以上がより好ましく、８６重量％以上がさらにより好ましく、８８重量％以上がさらにより好ましく、９０重量％以上がさらにより好ましく、９２重量％以上がさらにより好ましく、９４重量％以上がさらにより好ましく、９６重量％以上がさらにより好ましく、９８重量％以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、網膜疾患の予防、改善、又は治療に著効を示すようになる。

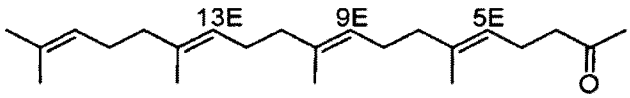
[0016] また、オールトランス体と5Zモノシス体とを重量比３：２で含む汎用の幾何異性体混合物は、入手容易な点でも、好ましい。

[0017] (2)ＧＧＡ幾何異性体の製造方法

＜オールトランス体＞

5E,9E,13EＧＧＡ（オールトランス体）は、以下の構造式

[化1]



で表される化合物である。

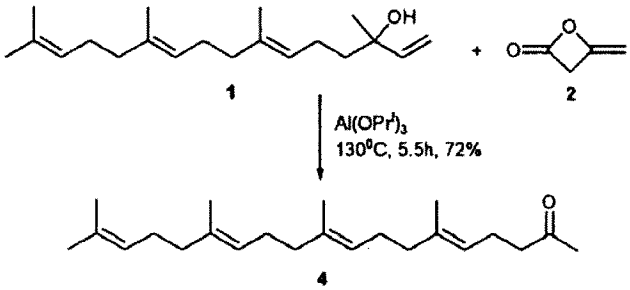
オールトランス体は、例えば、Ｒｉｏｎｌｏｎ社から購入できる。

また、市販テプレノン（エーザイ社、和光純薬、陽進堂）を、例えば、ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１の移動相を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより5Zモノシス体と分離することによっても得られる。市販テプレノンの5Zモノシス体とオールトランス体との分離は、例えば、神戸天然物化学社に依頼して行うこともできる。

[0018] さらに、オールトランス体は、例えば、Bull. Korean Chem. Soc., 2009, Vol.30, No.9, 215-217に記載の方法で合成できる。同文献には、例えば、下

記合成スキームに示す方法が記載されている。

[化2]

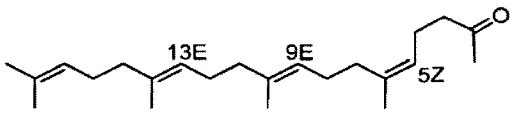


具体的には、上記反応式において、ゲラニルリナロール1と化合物2とアルミニウムイソプロポキシドとを混合し、この混合物を徐々に130℃まで昇温して反応させる。反応終了後、残渣の化合物2を除去し、反応混合物を5%炭酸ナトリウムで希釈して、残渣のアルミニウムプロポキシドをクエンチングする。これにより、オールトランス体が得られる。さらに、ジクロロメタンを溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィー等でオールトランス体を精製すればよい。

[0019] ＜モノシス体＞

5Z,9E,13EＧＧＡ（5Zモノシス体）は、以下の構造式

[化3]



で表される化合物である。

5Zモノシス体は、市販テプレノンの分離により得ることができる。

[0020] ＜その他＞

その他のＧＧＡ幾何異性体も、上記方法を参考にして当業者が製造することができる。

例えば、オールトランス体と5Zモノシス体との混合物であって、オールトランス体を６０重量%を超えて含むものは、市販テプレノンに、オールトランス体を添加することにより得ることができる。また、5Zモノシス体とオー

ルトランス体との混合物であって、5Zモノシス体を４０重量％を超えて含むものは、市販テプレノンに、5Zモノシス体を添加することにより得ることができる。

[0021] ＧＧＡの含有量

眼科用組成物中のＧＧＡの含有量は、組成物の全体量に対して、０．００００１重量％以上が好ましく、０．００００５重量％以上がより好ましく、０．０００１重量％以上がより好ましく、０．０００５重量％以上がより好ましく、０．００１重量％以上がさらにより好ましい。また、０．００５重量％以上であってもよく、０．０１重量％以上であってもよく、０．０５重量％以上であってもよく、０．１重量％以上であってもよく、０．５重量％以上であってもよく、１重量％以上であってもよい。上記範囲であれば、眼への適用によりＧＧＡの薬理活性が十分に得られる。

また、眼科用組成物中のＧＧＡの含有量は、組成物の全体量に対して、１０重量％以下が好ましく、８重量％以下がより好ましく、５重量％以下がより好ましく、４重量％以下がより好ましく、３重量％以下がさらにより好ましい。２重量％以下であってもよい。上記範囲であれば、眼への適用によりＧＧＡの薬理活性が十分に得られると共に、より澄明で、霧視が生じ難い製剤となる。

[0022] 眼科用組成物中のＧＧＡの含有量としては、組成物の全体量に対して、約０．００００１～１０重量％、約０．００００１～８重量％、約０．００００１～５重量％、約０．００００１～４重量％、約０．００００１～３重量％、約０．００００１～２重量％、約０．００００５～１０重量％、約０．００００５～８重量％、約０．００００５～５重量％、約０．００００５～４重量％、約０．００００５～３重量％、約０．００００５～２重量％、約０．０００１～１０重量％、約０．０００１～８重量％、約０．０００１～５重量％、約０．０００１～４重量％、約０．０００１～３重量％、約０．０００１～２重量％、約０．０００５～１０重量％、約０．０００５～８重量％、約０．０００５～５重量％、約０．０００５～４重量％、約０．００

０５～３重量%、約０．０００５～２重量%、約０．００１～１０重量%、約０．００１～８重量%、約０．００１～５重量%、約０．００１～４重量%、約０．００１～３重量%、約０．００１～２重量%、約０．００５～１０重量%、約０．００５～８重量%、約０．００５～５重量%、約０．００５～４重量%、約０．００５～３重量%、約０．００５～２重量%、約０．０１～１０重量%、約０．０１～８重量%、約０．０１～５重量%、約０．０１～４重量%、約０．０１～３重量%、約０．０１～２重量%、約０．０５～１０重量%、約０．０５～８重量%、約０．０５～５重量%、約０．０５～４重量%、約０．０５～３重量%、約０．０５～２重量%、約０．１～１０重量%、０．１～８重量%、約０．１～５重量%、０．１～４重量%、約０．１～３重量%、０．１～２重量%、約０．５～１０重量%、約０．５～８重量%、約０．５～５重量%、約０．５～４重量%、約０．５～３重量%、約０．５～２重量%、約１～１０重量%、約１～８重量%、約１～５重量%、約１～４重量%、約１～３重量%、約１～２重量%が挙げられる。

[0023] 防腐剤（(b1)成分）

防腐剤は、眼科用組成物に使用され得る防腐剤であればよく、特に限定されない。例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、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、パラオキシ安息香酸ベンジルのようなパラベン類；フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、エタノールのようなアルコール類；安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウムのような有機酸；パラクロルメタキシレノール、クロルクレゾールのようなフェノール誘導体；塩化ポリドロニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、硫酸オキシキノリン、塩化亜鉛、チメロサール、ビグアニド化合物（ポリヘキサメチレンビグアニド又はその塩酸塩(塩酸ポリヘキサニド)など）、及びグローキル（ローディア社製）などが挙げられる。

中でも、パラベン類、アルコール類、有機酸、塩化ポリドロニウム、塩酸

アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩酸ポリヘキサニド、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化亜鉛、ビグアニド化合物、が好ましく、パラベン類、アルコール類、有機酸、塩化ベンザルコニウム、塩酸ポリヘキサニドがより好ましく、塩化ベンザルコニウム、塩酸ポリヘキサニド、メチルパラベン、クロロブタノール、ソルビン酸カリウムが特に好ましい。

本発明の(b1)防腐剤の中には、眼科用製剤において殺菌剤又は抗菌剤と称されるものも含まれる。このような殺菌剤・抗菌剤成分としては、例えば、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロラムフェニコール、スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソキサゾールジエタノールアミン、スルフイソキサゾールモノエタノールアミン、スルフイソメゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウム、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、及びアシクロビルなどが例示される。

防腐剤は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

[0024] 防腐剤の含有量

眼科用組成物中の防腐剤の含有量は、組成物の全体量に対して、０．０００００１重量％以上が好ましく、０．０００００３重量％以上がより好ましく、０．０００００５重量％以上がより好ましく、０．０００００８重量％以上がより好ましく、０．００００１重量％以上がより好ましく、０．０００００３重量％以上がより好ましく、０．００００５重量％以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、防腐作用が十分に得られると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑えられる。

また、眼科用組成物中の防腐剤の含有量は、組成物の全体量に対して、１０重量％以下が好ましく、８重量％以下がより好ましく、５重量％以下がより好ましく、３重量％以下がより好ましく、１重量％以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼刺激性が抑えられる。

[0025] 眼科用組成物中の防腐剤の含有量としては、組成物の全体量に対して、約

０．０００００１～１０重量%、約０．０００００３～１０重量%、約０．０００００５～１０重量%、約０．０００００８～１０重量%、約０．０００１～１０重量%、約０．０００３～１０重量%、約０．０００５～１０重量%、約０．０００００１～８重量%、約０．０００００３～８重量%、約０．０００００５～８重量%、約０．０００００８～８重量%、約０．０００１～８重量%、約０．０００３～８重量%、約０．０００５～８重量%、約０．０００００１～５重量%、約０．０００００３～５重量%、約０．０００００５～５重量%、約０．０００００８～５重量%、約０．０００１～５重量%、約０．０００３～５重量%、約０．０００５～５重量%、約０．０００００１～３重量%、約０．０００００３～３重量%、約０．０００００５～３重量%、約０．０００００８～３重量%、約０．０００１～３重量%、約０．０００３～３重量%、約０．０００５～３重量%、約０．０００００１～１重量%、約０．０００００３～１重量%、約０．０００００５～１重量%、約０．０００００８～１重量%、約０．０００１～１重量%、約０．０００３～１重量%、約０．０００５～１重量%が挙げられる。

[0026] また、防腐剤の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、０．０００００１重量部以上が好ましく、０．０００００００３重量部以上がより好ましく、０．０００００００５重量部以上がより好ましく、０．０００００００８重量部以上がより好ましく、０．０００００１重量部以上がより好ましく、０．０００００３重量部以上がより好ましく、０．０００００５重量部以上がより好ましく、０．０００００８重量部以上がより好ましく、０．０００１重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、防腐作用が十分に得られると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑えられる。

また、眼科用組成物中の防腐剤の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、１０００重量部以下が好ましく、８００重量部以下がより好ましく、５００重量部以下がより好ましく、３００重量部以下がより好ましく、１００重量

部以下がより好ましく、８０重量部以下がより好ましく、５０重量部以下がより好ましく、３０重量部以下がより好ましく、１０重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼刺激性が抑えられる。

[0027] ＧＧＡの１重量部に対する防腐剤の含有量としては、約０．０００００１～１０００重量部、約０．０００００３～１０００重量部、約０．０００００５～１０００重量部、約０．０００００８～１０００重量部、約０．０００００１～１０００重量部、約０．０００００３～１０００重量部、約０．０００００５～１０００重量部、約０．０００００８～１０００重量部、約０．００００１～１０００重量部、約０．０００００１～８００重量部、約０．０００００３～８００重量部、約０．０００００５～８００重量部、約０．０００００８～８００重量部、約０．０００００１～８００重量部、約０．０００００３～８００重量部、約０．０００００５～８００重量部、約０．０００００８～８００重量部、約０．００００１～８００重量部、約０．０００００１～５００重量部、約０．０００００３～５００重量部、約０．０００００５～５００重量部、約０．０００００８～５００重量部、約０．０００００１～５００重量部、約０．０００００３～５００重量部、約０．０００００５～５００重量部、約０．０００００８～５００重量部、約０．００００１～５００重量部、約０．０００００１～３００重量部、約０．０００００３～３００重量部、約０．０００００５～３００重量部、約０．０００００８～３００重量部、約０．０００００１～３００重量部、約０．０００００３～３００重量部、約０．０００００５～３００重量部、約０．０００００８～３００重量部、約０．００００１～３００重量部、約０．０００００１～１００重量部、約０．０００００３～１００重量部、約０．０００００５～１００重量部、約０．０００００８～１００重量部、約０．０００００１～１００重量部、約０．０００００３～１００重量部、約０．０００００５～１００重量部、約０．０００００８～１００重量部、約０．００００１～１００重量部、約０．０００００１～８０重量部、約０．０００００３～８０重量部、約０

．０００００５～８０重量部、約０．０００００８～８０重量部、約０．０００００１～８０重量部、約０．０００００３～８０重量部、約０．０００００５～８０重量部、約０．０００００８～８０重量部、約０．０００００１～８０重量部、約０．０００００１～５０重量部、約０．０００００３～５０重量部、約０．０００００５～５０重量部、約０．０００００８～５０重量部、約０．０００００１～５０重量部、約０．０００００３～５０重量部、約０．０００００５～５０重量部、約０．０００００８～５０重量部、約０．００００１～５０重量部、約０．０００００１～３０重量部、約０．０００００３～３０重量部、約０．０００００５～３０重量部、約０．０００００８～３０重量部、約０．０００００１～３０重量部、約０．０００００３～３０重量部、約０．０００００５～３０重量部、約０．０００００８～３０重量部、約０．００００１～３０重量部、約０．０００００１～１０重量部、約０．０００００３～１０重量部、約０．０００００５～１０重量部、約０．０００００８～１０重量部、約０．０００００１～１０重量部、約０．０００００３～１０重量部、約０．０００００５～１０重量部、約０．０００００８～１０重量部、約０．００００１～１０重量部が挙げられる。

[0028] 増粘剤ないしは粘稠化剤（(b2)成分）

増粘剤ないしは粘稠化剤は、眼科用組成物に使用され得る増粘剤ないしは粘稠化剤であればよく、特に限定されない。例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、又はそれらの薬学的に許容される塩のようなセルロース系高分子化合物；ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩（ナトリウム塩など）、コンドロイチン硫酸ナトリウムのようなムコ多糖；グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、カラギーナン、寒天、ジェランガム、アルギン酸、アルギ

ン酸塩（ナトリウム塩など）、α－シクロデキストリン、デキストリン、デキストラン、デンプン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、ソルビトールのような多糖類；ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメタアクリレートのようなポリビニル系高分子化合物；ポリアクリル酸のアルカリ金属塩（ナトリウム塩、及びカリウム塩など）、ポリアクリル酸のアミン塩（モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩など）、ポリアクリル酸のアンモニウム塩のようなカルボキシビニルポリマー；カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、エラスチン、セラミド、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ポリエチレンイミンアルギン酸塩（ナトリウム塩など）、アルギン酸エステル（プロピレングリコールエステルなど）、トラガント末、トリイソプロパノールアミンなどが挙げられる。

中でも、セルロース系高分子化合物、ムコ多糖、多糖類、ポリビニル系高分子化合物、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴールが好ましく、セルロース系高分子化合物、多糖類がより好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ジェランガム、アルギン酸、アルギン酸塩がさらにより好ましい。

増粘剤は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

[0029] 増粘剤の含有量

眼科用組成物中の増粘剤の含有量は、組成物の全体量に対して、０．００００１重量％以上が好ましく、０．００００３重量％以上がより好ましく、０．００００５重量％以上がより好ましく、０．００００８重量％以上がより好ましく、０．０００１重量％以上がより好ましく、０．０００３重量％以上がより好ましく、０．０００５重量％以上がより好ましく、０．０００８重量％以上がより好ましく、０．００１重量％以上がさらにより好ましい。また、０．０１重量％以上であってもよく、０．１重量％以上であってもよく、１重量％以上であってもよい。上記範囲であれば、増粘作用が十分に得られると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑え

られる。

また、眼科用組成物中の増粘剤の含有量は、組成物の全体量に対して、５０重量％以下が好ましく、２０重量％以下がより好ましく、１０重量％以下がさらに好ましく、５％以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、良好な使用感が得られる。

[0030] 眼科用組成物中の増粘剤の含有量としては、組成物の全体量に対して、約０．００００１～５０重量％、約０．００００３～５０重量％、約０．００００５～５０重量％、約０．００００８～５０重量％、約０．０００１～５０重量％、約０．０００３～５０重量％、約０．０００５～５０重量％、約０．０００８～５０重量％、約０．００１～５０重量％、約０．００００１～２０重量％、約０．００００３～２０重量％、約０．００００５～２０重量％、約０．００００８～２０重量％、約０．０００１～２０重量％、約０．０００３～２０重量％、約０．０００５～２０重量％、約０．０００８～２０重量％、約０．００１～２０重量％、約０．００００１～１０重量％、約０．００００３～１０重量％、約０．００００５～１０重量％、約０．００００８～１０重量％、約０．０００１～１０重量％、約０．０００３～１０重量％、約０．０００５～１０重量％、約０．０００８～１０重量％、約０．００１～１０重量％、約０．００００１～５重量％、約０．００００３～５重量％、約０．００００５～５重量％、約０．００００８～５重量％、約０．０００１～５重量％、約０．０００３～５重量％、約０．０００５～５重量％、約０．０００８～５重量％、約０．００１～５重量％が挙げられる。

[0031] また、増粘剤の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、０．００００１重量部以上が好ましく、０．００００３重量部以上がより好ましく、０．００００５重量部以上がより好ましく、０．００００８重量部以上がより好ましく、０．０００１重量部以上がより好ましく、０．０００３重量部以上がより好ましく、０．０００５重量部以上がより好ましく、０．０００８重量部以上がより好ましく、０．００１重量部以上がさらにより好ましい。上記範

囲であれば、増粘作用が十分に得られると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑えられる。

また、眼科用組成物中の増粘剤の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、１０００重量部以下が好ましく、８００重量部以下がより好ましく、５００重量部以下がより好ましく、３００重量部以下がより好ましく、１００重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、良好な使用感が得られる。

[0032] ＧＧＡの１重量部に対する増粘剤の含有量としては、約０．００００１～１０００重量部、約０．００００３～１０００重量部、約０．００００５～１０００重量部、約０．００００８～１０００重量部、約０．０００１～１０００重量部、約０．０００３～１０００重量部、約０．０００５～１０００重量部、約０．０００８～１０００重量部、約０．００１～１０００重量部、約０．００００１～８００重量部、約０．００００３～８００重量部、約０．００００５～８００重量部、約０．００００８～８００重量部、約０．０００１～８００重量部、約０．０００３～８００重量部、約０．０００５～８００重量部、約０．０００８～８００重量部、約０．００１～８００重量部、約０．００００１～５００重量部、約０．００００３～５００重量部、約０．００００５～５００重量部、約０．００００８～５００重量部、約０．０００１～５００重量部、約０．０００３～５００重量部、約０．０００５～５００重量部、約０．０００８～５００重量部、約０．００１～５００重量部、約０．００００１～３００重量部、約０．００００３～３００重量部、約０．００００５～３００重量部、約０．００００８～３００重量部、約０．０００１～３００重量部、約０．０００３～３００重量部、約０．０００５～３００重量部、約０．０００８～３００重量部、約０．００１～３００重量部、約０．００００１～１００重量部、約０．００００３～１００重量部、約０．００００５～１００重量部、約０．００００８～１００重量部、約０．０００１～１００重量部、約０．０００３～１００重量部、約０．０００５～１００重量部、約０．０００８～１００重量部、約０．０

０１～１００重量部が挙げられる。

[0033] (b)成分の含有量

(b)成分の種類に拘わらず、眼科用組成物中の(b)成分の含有量は、組成物の全体量に対して、０．０００００１重量%以上が好ましく、０．０００００３重量%以上がより好ましく、０．０００００５重量%以上がより好ましく、０．０００００８重量%以上がより好ましく、０．００００１重量%以上がより好ましく、０．００００３重量%以上がより好ましく、０．００００５重量%以上がさらにより好ましい。また、０．０００１重量%以上であってもよい。上記範囲であれば、(b)成分本来の作用が十分に得られると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑えられる。

また、眼科用組成物中の(b)成分の含有量は、組成物の全体量に対して、５０重量%以下が好ましく、２０重量%以下がより好ましく、１０重量%以下がさらにより好ましい。また、１重量%以下であってもよい。上記範囲であれば、眼刺激性が抑えられ、また良好な使用感が得られる。

[0034] 眼科用組成物中の(b)成分の含有量としては、組成物の全体量に対して、約０．０００００１～５０重量%、約０．０００００３～５０重量%、約０．０００００５～５０重量%、約０．０００００８～５０重量%、約０．００００１～５０重量%、約０．００００３～５０重量%、約０．００００５～５０重量%、約０．０００１～５０重量%、約０．０００００１～２０重量%、約０．０００００３～２０重量%、約０．０００００５～２０重量%、約０．０００００８～２０重量%、約０．００００１～２０重量%、約０．００００３～２０重量%、約０．００００５～２０重量%、約０．０００１～２０重量%、約０．０００００１～１０重量%、約０．０００００３～１０重量%、約０．０００００５～１０重量%、約０．０００００８～１０重量%、約０．００００１～１０重量%、約０．００００３～１０重量%、約０．００００５～１０重量%、約０．０００１～１０重量%、約０．０００００１～１重量%、約０．０００００３～１重量%、約０．０００００５～１重量%、約０．０００００８～１０重量%、約０．００００１～１重量%

、約０．００００３～１重量%、約０．００００５～１重量%、約０．０００１～１重量%が挙げられる。

[0035] また、(b)成分の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、０．０００００１重量部以上が好ましく、０．０００００００３重量部以上がより好ましく、０．０００００００５重量部以上がより好ましく、０．０００００００８重量部以上がより好ましく、０．０００００１重量部以上がより好ましく、０．０００００３重量部以上がより好ましく、０．０００００５重量部以上がより好ましく、０．０００００８重量部以上がより好ましく、０．００００１重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、(b)成分本来の作用が十分に得られると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑えられる。

また、眼科用組成物中の(b)成分の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、１０００重量部以下が好ましく、８００重量部以下がより好ましく、５００重量部以下がより好ましく、３００重量部以下がより好ましく、１００重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼刺激性が抑えられ、また良好な使用感が得られる。

[0036] ＧＧＡの１重量部に対する(b)成分の含有量としては、約０．０００００１～１０００重量部、約０．０００００００３～１０００重量部、約０．０００００００５～１０００重量部、約０．０００００００８～１０００重量部、約０．０００００１～１０００重量部、約０．０００００３～１０００重量部、約０．０００００５～１０００重量部、約０．０００００８～１０００重量部、約０．００００１～１０００重量部、約０．０００００００１～８００重量部、約０．０００００００３～８００重量部、約０．０００００００５～８００重量部、約０．０００００００８～８００重量部、約０．０００００１～８００重量部、約０．０００００３～８００重量部、約０．０００００５～８００重量部、約０．０００００８～８００重量部、約０．００００１～８００重量部、約０．０００００００１～５００重量部、約０．０００００００３～５００重量部、約０．０００００００５～５００重量部、約０．００００

０８～５００重量部、約０．０００００１～５００重量部、約０．０００００３～５００重量部、約０．０００００５～５００重量部、約０．０００００８～５００重量部、約０．０００１～５００重量部、約０．０００００１～３００重量部、約０．０００００３～３００重量部、約０．０００００５～３００重量部、約０．０００００８～３００重量部、約０．０００１～３００重量部、約０．０００００３～３００重量部、約０．０００００５～３００重量部、約０．０００００８～３００重量部、約０．０００１～３００重量部、約０．０００００１～１００重量部、約０．０００００３～１００重量部、約０．０００００５～１００重量部、約０．０００００８～１００重量部、約０．０００００１～１００重量部、約０．０００００３～１００重量部、約０．０００００５～１００重量部、約０．０００００８～１００重量部、約０．０００１～１００重量部が挙げられる。

[0037] 本発明の眼科用組成物には、(b)成分として、(b1)防腐剤、又は(b2)増粘剤が含まれていてよく、或いは(b1)と(b2)が含まれていてもよい。

[0038] 製剤

眼科用組成物の性状は特に限定されず、例えば、液体状、流動状、ゲル状、半固形状、又は固形状などの何れの性状であってもよい。また、用時調製により、液体状、流動状、ゲル状、半固形状、又は、固形状などになったものも含まれる。半固形状は、例えば、軟膏剤のように、力を加えることにより変形させ得る塑性を有する性状をいう。

[0039] 眼科用組成物の製剤の種類は特に限定されない。例えば、点眼剤（コンタクトレンズ装用時に点眼するものも含む）、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用液（洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション、パッケージソリューション）、移植用の角膜等の摘出眼組織の保存剤、手術時潅流液、眼軟膏（水溶性眼軟膏、油溶性眼軟膏）、眼内注射剤（例えば、硝子体内注射剤）、徐放性眼内埋植剤、及び徐放性コンタクトレンズ製剤などが挙げられる。中でも、患部への移行性が良好である点で、

点眼剤、眼内注射剤、眼軟膏、及び洗眼剤が好ましく、点眼剤がより好ましい。

なお、徐放性眼内埋植剤には、固形状、半固形状、ゲル状、流動状、液状などの製剤が含まれ、徐放性コンタクトレンズ製剤には、固形状、半固形状、ゲル状などの製剤が含まれる。

[0040] また、眼科用組成物は、水性組成物（基剤又は担体として水性ないしは親水性のものを主に含む）であってもよく、油性組成物（基剤又は担体として油性ないしは疎水性のものを主に含む）であっても良い。

水性組成物の場合の水の含有量は、製剤の全量に対して、５０重量％以上が好ましく、７５重量％以上がより好ましく、９０重量％以上がさらにより好ましい。また、基剤又は担体が水のみからなっていてもよい。

油性組成物の場合の水の含有量は、製剤の全量に対して、５０重量％以下が好ましく、３０重量％以下がより好ましく、２０重量％以下がさらにより好ましい。

[0041] 眼科用組成物の調製方法は良く知られている。ＧＧＡを、薬学的に許容される基剤又は担体、必要に応じて、薬学的に許容される眼科用組成物の添加剤、及びその他の有効成分（ＧＧＡ以外の生理活性成分又は薬理活性成分）と混合することにより調製できる。

[0042] ＜基剤又は担体＞

基剤又は担体として、例えば、水；極性溶媒のような水性溶媒；多価アルコール；植物油；油性基剤などが挙げられる。眼内注射剤の基剤又は担体としては、注射用蒸留水または生理用食塩水が挙げられる。

基剤又は担体は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

[0043] ＜添加剤＞

添加剤としては、(b)成分である防腐剤、増粘剤の他に、例えば、界面活性剤、香料又は清涼化剤、ｐＨ調節剤、等張化剤、キレート剤、緩衝剤、安定化剤、及び抗酸化剤などが挙げられる。眼内注射剤には、溶解補助剤、懸濁

化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、及び安定化剤などが含まれていてもよい。

添加剤は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

[0044] 中でも、本願の効果をより顕著に発揮するなどの点から、本発明の組成物は、さらに界面活性剤を含むことが好ましい。

界面活性剤は特に限定されないが、例えば、ポリオキシエチレン（以下、「ＰＯＥ」ということもある）－ポリオキシプロピレン（以下、「ＰＯＰ」ということもある）ブロックコポリマー(例えば、ポロクサマー４０７、ポロクサマー２３５、ポロクサマー１８８)、エチレンジアミンのＰＯＥ-ＰＯＰブロックコポリマー付加物（例えば、ポロキサミン）、ＰＯＥソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリソルベート２０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０（ＴＯ－１０等））、ＰＯＥ硬化ヒマシ油（例えば、ＰＯＥ(６０)硬化ヒマシ油（ＨＣＯ－６０等））、ＰＯＥヒマシ油、ＰＯＥアルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレン（９）ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン（２０）ポリオキシプロピレン（４）セチルエーテル）、及びステアリン酸ポリオキシルのような非イオン性界面活性剤；グリシン型両性界面活性剤（例えば、アルキルジアミノエチルグリシン、アルキルポリアミノエチルグリシン)、及びベタイン型両性界面活性剤（例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、イミダゾリニウムベタイン）のような両性界面活性剤；並びに、アルキル４級アンモニウム塩（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム）のような陽イオン界面活性剤などが挙げられる。界面活性剤の中でも、非イオン性界面活性剤が好ましい。非イオン性界面活性剤としては、POEソルビタン脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル、及びポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー好ましい。中でも、ポロクサマー４０７、ポリソルベート８０、POE硬化ヒマシ油６０、POE硬化ヒマシ油４０、POEヒマシ油３５、及びPOEヒマシ油１０がさらに好ましい。

なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

[0045] その他の添加剤の具体例を以下に例示する。

香料又は清涼化剤：例えば、カンフル、ボルネオール、テルペン類（これらはｄ体、ｌ体又はｄｌ体のいずれでもよい）、ハッカ水、ユーカリ油、ベルガモット油、アネトール、オイゲノール、ゲラニオール、メントール、リモネン、ハッカ油、ペパーミント油、及びローズ油のような精油など。

[0046] ｐＨ調節剤：例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、硫酸、及びリン酸など。

[0047] 等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、及びプロピレングリコールなど。

[0048] キレート剤：例えば、アスコルビン酸、エデト酸四ナトリウム、エデト酸ナトリウム、及びクエン酸など。

[0049] 緩衝剤：例えば、リン酸緩衝剤；クエン酸、クエン酸ナトリウムのようなクエン酸緩衝剤；酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムのような酢酸緩衝剤；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸緩衝剤；ホウ酸、ホウ砂のようなホウ酸緩衝剤；タウリン、アスパラギン酸及びその塩類（カリウム塩など）、イプシロン－アミノカプロン酸のようなアミノ酸緩衝剤など。

[0050] 中でも、リン酸緩衝剤を用いてｐＨを調整するのが好ましく、それにより、容器壁へのＧＧＡの吸着、ひいては組成物中のＧＧＡの含有率の低下が一層抑制される。また、低温保存時の白濁が抑制され、コンタクトレンズへのＧＧＡの吸着が一層抑制され、熱及び光に対する安定性が良好なものとなるという効果も得られる。

リン酸緩衝剤は１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

リン酸緩衝剤は、特に限定されないが、例えば、リン酸；リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カ

リウム、リン酸二水素カリウム、及びリン酸三カリウムのようなリン酸のアルカリ金属塩；リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸一マグネシウム、リン酸二マグネシウム（リン酸水素マグネシウム）、リン酸三マグネシウムのようなリン酸のアルカリ土類金属塩；リン酸水素二アンモニウム、リン酸二水素アンモニウムのようなリン酸のアンモニウム塩などが挙げられる。リン酸緩衝剤は、無水物又は水和物のいずれでもよい。

[0051] 中でも、リン酸、及びリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる少なくとも一種を使用するのが好ましく、リン酸、及びリン酸のナトリウム塩からなる群より選ばれる少なくとも一種を使用するのがより好ましい。

リン酸緩衝剤の好ましい組み合わせとして、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせが挙げられる。

中でも、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせが好ましく、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせがより好ましい。

[0052] リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、組成物の全量に対して、０．００１重量％以上が好ましく、０．００５重量％以上がより好ましく、０

．０１重量％以上がさらにより好ましく、０．０５重量％以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、リン酸緩衝剤添加による、ＧＧＡの安定化効果、低温白濁抑制効果、ＧＧＡの容器壁及びコンタクトレンズへの吸着抑制効果が十分に得られる。

また、眼科用組成物中のリン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、組成物の全量に対して、１０重量％以下が好ましく、７重量％以下がより好ましく、５重量％以下がさらにより好ましく、３重量％以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が少ない。

[0053] リン酸緩衝剤の含有量としては、無水物に換算して、眼科用剤の全量に対して、約０．００１～１０重量％、約０．００１～７重量％、約０．００１～５重量％、約０．００１～３重量％、約０．００５～１０重量％、約０．００５～７重量％、約０．００５～５重量％、約０．００５～３重量％、約０．０１～１０重量％、約０．０１～７重量％、約０．０１～５重量％、約０．０１～３重量％、約０．０５～１０重量％、約０．０５～７重量％、約０．０５～５重量％、約０．０５～３重量％が挙げられる。

[0054] また、リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、ＧＧＡの1重量部に対して、０．０００５重量部以上が好ましく、０．００１重量部以上がより好ましく、０．００５重量部以上がさらにより好ましく、０．０１重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、リン酸緩衝剤添加による、ＧＧＡの安定化効果、低温白濁抑制効果、ＧＧＡの容器壁及びコンタクトレンズへの吸着抑制効果が十分に得られる。

また、眼科用組成物中のリン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、ＧＧＡの1重量部に対して、５０００重量部以下が好ましく、１０００重量部以下がより好ましく、５００重量部以下がさらにより好ましく、２００重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が少ない。

[0055] リン酸緩衝剤の含有量としては、無水物に換算して、ＧＧＡの1重量部に対して、約０．０００５～５０００重量部、約０．０００５～１０００重量部、約０．０００５～５００重量部、約０．０００５～２００重量部、約０．

００１～５０００重量部、約０．００１～１０００重量部、約０．００１～５００重量部、約０．００１～２００重量部、約０．００５～５０００重量部、約０．００５～１０００重量部、約０．００５～５００重量部、約０．００５～２００重量部、約０．０１～５０００重量部、約０．０１～１０００重量部、約０．０１～５００重量部、約０．０１～２００重量部が挙げられる。

[0056] 安定化剤：トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロンガリット）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、及びモノステアリン酸グリセリンなど。

[0057] 抗酸化剤：アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体（アスコルビン酸-2-硫酸2ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム、アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムなど）、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤。

[0058] 眼科用組成物には、脂溶性抗酸化剤が含まれていてもよく、これにより、眼科用容器壁への眼科用組成物の吸着、ひいては組成物中のＧＧＡの含有率の低下が一層抑制される。また、コンタクトレンズへのＧＧＡの吸着が一層抑制され、ＧＧＡの熱及び光に対する安定性も向上する。

脂溶性抗酸化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）のようなブチル基含有フェノール；ノルジヒドログアヤレチック酸（ＮＤＧＡ）；アスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ステアレート、アスコルビン酸リン酸アミノプロピル、アスコルビン酸リン酸トコフェロール、アスコルビン酸トリリン酸、アスコルビン酸リン酸パルミテートのようなアスコルビン酸エステル；α－トコフェロール、β－トコフェロール、γ－トコフェロール、δ－トコフェロールのようなトコフェロール；酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールのようなトコフェロール誘導体；没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ドデシルのような没食子

酸エステル；プロピルガラート；3-ブチル-4-ヒドロキシキノリン-2オン；大豆油、菜種油、オリーブ油、ゴマ油のような植物油；ルテイン、アスタキサンチンのようなカロテノイド類；アントシアニン類、カテキン、タンニン、クルクミンなどのポリフェノール類；レチノール、レチノールエステル（酢酸レチノール、プロピオン酸レチノール、酪酸レチノール、オクチル酸レチノール、ラウリル酸レチノール、ステアリン酸レチノール、ミリスチン酸レチノール、オレイン酸レチノール、リノレン酸レチノール、リノール酸レチノール、パルミチン酸レチノールなど）、レチナール、レチナールエステル（酢酸レチナール、プロピオン酸レチナール、パルミチン酸レチナールなど）、レチノイン酸、レチノイン酸エステル（レチノイン酸メチル、レチノイン酸エチル、レチノイン酸レチノール、レチノイン酸トコフェロールなど）、レチノールデヒドロ体、レチナールデヒドロ体、レチノイン酸デヒドロ体、プロビタミンＡ（α-カロチン、β-カロチン、γ-カロチン、δ-カロチン、リコピン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、エキネノンなど）、ビタミンＡなどのビタミンＡ類；ＣｏＱ１０などが挙げられる。これらの化合物は市販されている。

中でも、ブチル基含有フェノール、ＮＤＧＡ、アスコルビン酸エステル、トコフェロール、トコフェロール誘導体、没食子酸エステル、プロピルガラート、及び3-ブチル-4-ヒドロキシキノリン-2オン、植物油、ビタミンＡ類が好ましい。中でも、ブチル基含有フェノール、トコフェロール、トコフェロール誘導体、植物油、ビタミンＡ類が好ましく、ブチル基含有フェノール、植物油、レチノール又はレチノールエステルがより好ましく、ＢＨＴ、ＢＨＡ、ゴマ油、パルミチン酸レチノールがさらにより好ましい。

脂溶性抗酸化剤は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

[0059] 眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、組成物の全量に対して、０．００００１重量％以上が好ましく、０．０００００５重量％以上がより好ましく、０．０００１重量％以上がさらにより好ましく、０．０００５重量％

以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、脂溶性抗酸化剤の添加による容器壁へのＧＧＡの吸着抑制効果（ＧＧＡの含有率低下の抑制効果）、コンタクトレンズへのＧＧＡの吸着抑制効果、並びにＧＧＡの熱及び光に対する安定性向上効果が十分に得られる。

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、組成物の全量に対して、１０重量％以下が好ましく、５重量％以下がより好ましく、２重量％以下がさらにより好ましく、１重量％以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼の刺激も少ない。

[0060] 眼科用剤中の脂溶性抗酸化剤の含有量としては、眼科用剤の全量に対して、約０．００００１～１０重量％、約０．００００１～５重量％、約０．００００１～２重量％、約０．００００１～１重量％、約０．００００５～１０重量％、約０．００００５～５重量％、約０．００００５～２重量％、約０．００００５～１重量％、約０．０００１～１０重量％、約０．０００１～５重量％、約０．０００１～２重量％、約０．０００１～１重量％、約０．０００５～１０重量％、約０．０００５～５重量％、約０．０００５～２重量％、約０．０００５～１重量％が挙げられる。

[0061] また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、０．０００１重量部以上が好ましく、０．００１重量部以上がより好ましく、０．００５重量部以上がさらにより好ましく、０．０１重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、脂溶性抗酸化剤の添加による容器壁へのＧＧＡの吸着抑制効果（ＧＧＡの含有率低下の抑制効果）、コンタクトレンズへのＧＧＡの吸着抑制効果、並びにＧＧＡの熱及び光に対する安定性向上効果が十分に得られる。

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、ＧＧＡの１重量部に対して、１００重量部以下が好ましく、５０重量部以下がより好ましく、１０重量部以下がさらにより好ましく、５重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激も少ない。

[0062] 眼科用剤中の脂溶性抗酸化剤の含有量としては、ＧＧＡの１重量部に対し

て、約０．０００１～１００重量部、約０．０００１～５０重量部、約０．０００１～１０重量部、約０．０００１～５重量部、約０．００１～１００重量部、約０．００１～５０重量部、約０．００１～１０重量部、約０．００１～５重量部、約０．００５～１００重量部、約０．００５～５０重量部、約０．００５～１０重量部、約０．００５～５重量部、約０．０１～１００重量部、約０．０１～５０重量部、約０．０１～１０重量部、約０．０１～５重量部が挙げられる。

[0063] ＜その他の網膜疾患の予防、改善、又は治療成分＞

本発明の眼科用組成物は、ＧＧＡに加えて、ＧＧＡとは異なる作用機序で網膜疾患を予防又は治療する成分を含むことができる。即ち、本発明の眼科用組成物は、網膜疾患の予防、改善、又は治療の有効成分として、ＧＧＡとその他の成分との組み合わせを含むことができる。

ＧＧＡ以外の網膜疾患の予防、改善、又は治療成分は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

このような組み合わせとして、それには限定されないが、例えば、ＧＧＡとプロスト系薬剤との組み合わせ（ＧＧＡとラタノプロスト、ＧＧＡとトラボプロスト、ＧＧＡとタフルプロスト、ＧＧＡとビマトプロストなど）、ＧＧＡとプロストン系薬剤との組み合わせ（ＧＧＡとイソプロピルウノプロストン）のようなＧＧＡとプロスタグランジンＦ２α誘導体との組み合わせ；ＧＧＡとβ遮断薬との組み合わせ（ＧＧＡとマレイン酸チモロール、ＧＧＡとゲル化チモロール、ＧＧＡと塩酸カルテオロール、ＧＧＡとゲル化カルテオロールなど）、ＧＧＡとβ１遮断薬との組み合わせ（ＧＧＡと塩酸ベタキソロールなど）、ＧＧＡとαβ遮断薬との組み合わせ（ＧＧＡと塩酸レボブノロール、ＧＧＡとニプラジロールなど）、ＧＧＡとα１遮断薬との組み合わせ（ＧＧＡと塩酸ブナゾシンなど）のようなＧＧＡと交感神経遮断薬との組み合わせ；ＧＧＡと塩酸ピロカルピン、ＧＧＡと臭化ジスチグミンのようなＧＧＡと副交感神経作動薬との組み合わせ；ＧＧＡとエピネフリン、ＧＧＡと酒石酸水素エピネフリン、ＧＧＡと塩酸ジピベフィリン、ＧＧＡとα２

作動薬との組み合わせ（ＧＧＡとブリモニジン酒石酸塩など）のようなＧＧＡと交感神経作動薬との組み合わせ；ＧＧＡとアセタゾラミド、ＧＧＡとドルゾラミド塩酸塩、ＧＧＡとブリンゾラミドのようなＧＧＡと炭酸脱水酵素阻害剤との組み合わせ；ＧＧＡと塩酸ファスジル、ＧＧＡとY-27632、ＧＧＡとAR-12286、ＧＧＡとINS-117548、ＧＧＡとSNJ-1656、ＧＧＡとK-115のようなＧＧＡとROCK(Rho-associated coiled coil forming protein kinase)の特異的阻害剤との組み合わせ；ＧＧＡとロメリジン塩酸塩のようなＧＧＡとカルシウム拮抗剤との組み合わせ；ＧＧＡとDE-117のようなＧＧＡとEP2アゴニストとの組み合わせ；ＧＧＡとOPA-6566のようなＧＧＡとアデノシンA2a受容体作動薬との組み合わせ；ＧＧＡとVEGFアプタマーとの組み合わせ（ＧＧＡとペガプタニブナトリウム）、ＧＧＡとVEGF阻害剤との組み合わせ（ＧＧＡとラニビズマブ、ＧＧＡとベバシズマブ）のようなＧＧＡと加齢黄斑変性症治療剤との組み合わせなどが挙げられる。

中でも、網膜疾患の予防、改善、治療効果が非常に高くなる点で、ＧＧＡとプロスタグランジンＦ２α誘導体との組み合わせ、ＧＧＡと交感神経遮断薬との組み合わせ（特に、ＧＧＡとβ遮断薬との組み合わせ）、ＧＧＡとＲＯＣＫ阻害剤との組み合わせ、及びＧＧＡと炭酸脱水酵素阻害剤との組み合わせが好ましい。

[0064] ＜その他の薬理活性成分又は生理活性成分＞

また、本発明の眼科用組成物には、網膜疾患の予防、改善、又は治療成分以外の薬理活性成分又は生理活性成分を配合することができる。このような薬理活性成分又は生理活性成分は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせて使用できる。

このような薬理活性成分や生理活性成分として、例えば、神経栄養因子、充血除去成分、眼筋調節薬成分、抗炎症薬成分又は収斂薬成分、抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分、ビタミン類、アミノ酸類、高分子化合物、セルロース又はその誘導体、及び局所麻酔薬成分などが挙げられる。これらの薬剤の具体例を以下に例示する。

[0065] 神経栄養因子：神経栄養因子（ＮＧＦ：Nerve growth factor）、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ：brain-derived neurotrophic factor）、及びグリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ：glial cell line-derived neurotrophic factor）など。

また、血清は神経栄養因子を始めとする栄養因子を含むため、患者から採取した血清を添加してその患者に用いる製剤にすることもできる。

[0066] 充血除去成分：例えば、α－アドレナリン作動薬、具体的にはエピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン、酒石酸水素エピネフリン、及び硝酸ナファゾリンなど。これらはｄ体、ｌ体又はｄｌ体のいずれでもよい。

[0067] 眼筋調節薬成分：例えば、アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、具体的にはメチル硫酸ネオスチグミン、トロピカミド、ヘレニエン、及び硫酸アトロピンなど。

[0068] 抗炎症薬成分又は収斂薬成分：例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、アラントイン、イプシロン－アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、硝酸銀、プラノプロフェン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム、塩化ベルベリン、及び硫酸ベルベリンなど。

[0069] 抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分：例えば、アシタザノラスト、ジフェンヒドラミン又はその塩酸塩などの塩、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、レボカバスチン又はその塩酸塩など、アンレキサノクス、イブジラスト、タザノラスト、トラニラスト、オキサトミド、スプラタスト又はそのトシル酸塩などの塩、クロモグリク酸ナトリウム、及びペミロラストカリウムなど。

[0070] ビタミン類：例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リン酸ピリドキ

サール、シアノコバラミン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウム、及びユビキノン誘導体など。

[0071] アミノ酸類：例えば、アミノエチルスルホン酸（タウリン）、グルタミン酸、クレアチニン、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム・カリウム混合物、グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸マグネシウム、イプシロン－アミノカプロン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、リジン、γ－アミノ酪酸、γ－アミノ吉草酸、及びコンドロイチン硫酸ナトリウムなど。これらはｄ体、ｌ体又はｄｌ体のいずれでもよい。

[0072] 糖類：例えば、単糖類、二糖類、具体的にはグルコース、マルトース、トレハロース、スクロース、シクロデキストリン、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。

[0073] 局所麻酔薬成分：例えば、クロロブタノール、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなど。

[0074] ｐＨ

本発明の眼科用組成物が水分を含む製剤である場合の組成物のｐＨは、４以上が好ましく、５．５以上がより好ましく、６以上がさらにより好ましく、６．５以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、ＧＧＡの熱及び光に対する安定性が良好な製剤になるほか、本願発明の効果がより顕著に発揮される。

また、９以下が好ましく、８．５以下がより好ましく、８以下がさらにより好ましく、７．５以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が抑えられる。

[0075] 本発明の眼科用組成物の粘度は、生理学的に又は薬学的に許容される範囲であれば、配合成分の種類及び含有量、眼科用組成物の用途、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定される。回転粘度計（ＲＥ５５０型粘度計、東機

産業社製、ロータ；1°３４‘×Ｒ２４）で測定した２０℃における粘度が０．０１～１００００ｍＰａ・ｓであることが好ましく、０．０５～８０００ｍＰａ・ｓであることがより好ましく、０．５～１０００ｍＰａ・ｓであることが更に好ましい。

[0076] キット

本発明の組成物は、全成分を含む１剤型の組成物からなるものであってもよく、２剤型、又は３剤型など任意のタイプのキットであってもよい。キットとしては、ＧＧＡ及び(b)成分を含む組成物と、ＧＧＡ及び(b)成分以外の薬理活性成分又は生理活性成分を含む組成物とを別々に備えるキット、特定の添加剤を含む組成物を、ＧＧＡ及び(b)成分を含む組成物とは別に備えるキットなどが挙げられる。キットである場合、各組成物は別容器に充填されていてもよく、又は用時混合できる容器に充填されている用時調製型組成物であってもよい。

[0077] 本発明の組成物がＧＧＡ及び(b)成分を含む組成物とその他の成分を含む組成物とのキットであるときは、各組成物が別容器に充填されたキットの場合も、用時調製型のキットの場合も、上記説明した各製剤のＧＧＡ含有量、及び(b)成分含有量は、各組成物を混合した後の全体量に対する比率である。

[0078] 容器

本発明の眼科用組成物は、通常、容器（特に、眼科用容器）に収容ないしは充填される。容器の種類は特に限定されないが、例えば、プラスチック製容器、金属製容器、ガラス製容器などが挙げられる。また、少なくとも製剤との接触面の一部又は全部が、プラスチック（例えば、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、２，６－ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ＡＢＳ樹脂、ＡＳ樹脂、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素など）、金属（アルミニウムなど）、及びガラスなどからなる群より選ばれる少なくとも１種の

材料で構成されている容器が挙げられる。なお、上記の材料で構成されている容器とは、上記材料を容器（本体）１個分の重量あたり、５０重量％以上、好ましくは６０重量％以上、さらに好ましくは７０重量％以上の割合で含む容器である。また、上記材料の混合物や、共重合体を用いても良い。

[0079] ポリオレフィンとしては、ポリエチレン（高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、超低密度ポリエチレン、直鎖状低密度ポリエチレン、超高分子量ポリエチレンなどを含む）、ポリプロピレン（アイソタクチックポリプロピレン、シンジオタクチックポリプロピレン、アタクチックポリプロピレンなどを含む）、及びエチレン・プロピレンコポリマーなどが挙げられる。

[0080] アクリル酸樹脂としては、アクリル酸メチルのようなアクリル酸エステル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸シクロヘキシル、メタクリル酸ｔ－ブチルシクロヘキシルのようなメタクリル酸エステルなどが挙げられる。

[0081] テレフタル酸エステルとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリトリメチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートなどが挙げられる。

[0082] ２，６－ナフタレンジカルボン酸エステルとしては、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレートなどが挙げられる。

[0083] フッ素樹脂としては、フッ素置換ポリエチレン（ポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレンなど）、ポリフッ化ビニリデン、ポリフッ化ビニル、パーフルオロアルコキシフッ素樹脂、四フッ化エチレン・六フッ化プロピレンコポリマー、エチレン・四フッ化エチレンコポリマー、エチレン・クロロトリフルオロエチレンコポリマーなどが挙げられる。

[0084] ポリアミドとしては、ナイロンなどが挙げられる。

[0085] ポリアセタールとしては、オキシメチレン単位のみからなるものの他、一部にオキシエチレン単位を含むものが挙げられる。

[0086] 変性ポリフェニレンエテルとしては、ポリスチレン変性ポリフェニレンエテルなどが挙げられる。

[0087] ポリアリレートとしては、非晶質ポリアリレートなどが挙げられる。

[0088] ポリイミドとしては、芳香族ポリイミド、例えばピロメリット酸二無水物

と４，４’－ジアミノジフェニルエーテルとを重合させたものが挙げられる。

[0089] セルロースアセテートとしては、セルロースジアセテート、セルローストリアセテートなどが挙げられる。

[0090] ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素としては、メタン、エタン、プロパン、ブタン、エチレン、プロピレン、１－ブテン、2－ブテン、1,3-ブタジエン等の炭化水素；フルオロメタン、ジフルオロメタン、フルオロホルム、テトラフルオロメタン、1,1－ジフルオロエタン、1,2－ジフルオロエタン、1－フルオロプロパン、2－フルオロプロパン、1,2－フルオロプロパン、1,3－フルオロプロパン、1－フルオロブタン、2－フルオロブタン、フッ化ビニル、1,1－ジフルオロエチレン、1,2－ジフルオロエチレン、トリフルオロエチレン、テトラフルオロエチレン、3－フルオロプロペン、1,3－フルオロプロペン、1,1,4,4－テトラフルオロブタジエン、ペルフルオロブタジエン等のフッ素原子で置換された炭化水素；クロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1,1－ジクロロエタン、1,2－ジクロロエタン、1－クロロプロパン、2－クロロプロパン、1,2－クロロプロパン、1,3－クロロプロパン、1－クロロブタン、2－クロロブタン、塩化ビニル、1,1－ジクロロエチレン、1,2－ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、3－クロロプロペン、1,3－クロロプロペン、1,1,4,4－テトラクロロブタジエン、ペルクロロブタジエン等の塩素原子で置換された炭化水素；ブロモメタン、ジブロモメタン、ブロモホルム、テトラブロモメタン、1,1－ジブロモエタン、1,2－ジブロモエタン、1－ブロモプロパン、2－ブロモプロパン、1,2－ブロモロプロパン、1,3－ブロモプロパン、1－ブロモブタン、2－ブロモブタン、臭化ビニル、1,1－ジブロモエチレン、1,2－ジブロモエチレン、トリブロモエチレン、テトラブロモエチレン、3－ブロモプロペン、1,3－ブロモプロペン、1,1,4,4－テトラブロモブタジエン、ペルブロモブタジエン等の臭素原子で置換された炭化水素；ヨードメタン、ジヨードメタン、ヨードホルム、テトラヨードメタン、1,1－ジヨードエタン、1,2－ジヨー

ドエタン、1－ヨードプロパン、2－ヨードプロパン、1,2－ヨードロプロパン、1,3－ヨードプロパン、1－ヨードブタン、2－ヨードブタン、ヨウ化ビニル、1,1－ジヨードエチレン、1,2－ジヨードエチレン、トリヨードエチレン、テトラヨードエチレン、3－ヨードプロペン、1,3－ヨードプロペン、1,1,4,4－テトラヨードブタジエン、ペルヨードブタジエン等のヨウ素原子で置換された炭化水素等が例示される。

[0091] 容器材料は、テレフタル酸エステル（特に、ポリエチレンテレフタレート）、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素置換ポリエチレン（特に、ポリテトラフルオロエチレン）、２，６－ナフタレンジカルボン酸エステル（特に、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレート）、ポリオレフィン（特に、ポリエチレン、ポリプロピレン）、メタクリル酸エステル（特に、メタクリル酸メチル）からなる群より選ばれる少なくとも１種であるのが好ましい。

[0092] 容器は、容器内面に上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよく、容器自体が上記材料で成型されていてもよい。また、眼科用組成物と接触する面の少なくとも一部が上記材料で構成されていればよいが、接触面の全部が上記材料で構成されているのが好ましい。

[0093] また、容器は、一体成型されていてもよく、または２種以上の部品から構成される容器であってもよい。２種以上の部品から構成される容器の場合には、部品のうち１種のみ又は２種以上が上記材料で構成されていてもよく、上記材料のうち部品ごとに異なる種類の材料が用いられてもよい。例えば点眼剤容器、洗眼剤容器、眼軟膏剤容器のように、注出口又はノズルを有する容器では、注出口又はノズルを含む全部分が上記材料で成型されていてもよく、注出口又はノズル以外の本体部分だけ上記材料で成型されていてもよい。また、全部分の内面に上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよく、本体部分の内面にだけ上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよい。

[0094] 容器の形状、容量、容器壁の厚みなどは特に限定されない。容器の種類に

応じて、通常使用されている形状、容量、容器壁の厚みを採用できる。

例えば、容器の容量としては、約0.01～1000ｍL、好ましくは約0.1～500ｍL、さらに好ましくは約1～100ｍL、さらに好ましくは約1～20ｍLが挙げられる。また、容器壁の厚みとしては、約0.01～10ｍｍ、好ましくは約0.05～5ｍｍ、さらに好ましくは約0.1～3ｍｍが挙げられる。

また、容器内壁に上記材料からなる層又はフィルムが形成されている場合、成型された層又はフィルムを本体に積層したものであってもよく、蒸着、プラズマＣＶＤ、プラズマ重合、スパッタリング等により層又はフィルムが形成されたものであってもよい。上記材料からなる層又はフィルムの厚みは、特に限定されず、例えば、約１０ｎｍ～５ｍｍとすることができる。

[0095] 対象疾患

本発明の眼科用組成物は、網膜疾患を対象とすることができ、網膜疾患としては、網膜を構成する細胞の変性、障害、若しくは細胞死が生じる疾患、又は網膜を構成する細胞の変性、障害、若しくは細胞死に起因する疾患であればよく、例えば、緑内障、網膜色素変性、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、網膜剥離、糖尿病性黄斑症、高血圧性網膜症、網膜血管閉塞（網膜動脈閉塞；網膜中心静脈閉塞、網膜中心静脈分枝閉塞のような網膜静脈閉塞等）、網膜動脈硬化症、網膜裂孔、網膜円孔、黄斑円孔、眼底出血、後部硝子体剥離、色素性傍静脈網脈絡膜萎縮、脳回状網脈絡膜萎縮、コロイデレミア、クリスタリン網膜症、白点状網膜症、錐体ジストロフィー、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー、ドインハチの巣状網膜ジストロフィー、卵黄状黄斑ジストロフィー、嚢腫状組織黄斑浮腫、オカルト黄斑ジストロフィー、スターガルト病、網膜分離症、中心性しょう液性網脈絡膜症（中心性網膜症）、脊髄小脳変性症７型、家族性滲出性硝子体網膜症、Ｓ錐体増強症候群、網膜色素線条、常染色体優性視神経萎縮、常染色体優性ドルーゼン、家族性ドルーゼン、急性帯状潜在性網膜外層症、癌関連網膜症、光損傷、及び虚血性網膜症などが挙げられる。

中でも、緑内障、網膜色素変性、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症が好適な

対象疾患であり、緑内障がより好適な対象疾患である。

[0096] また、本発明の眼科用組成物は、網膜を構成する何れの細胞が障害を受けている疾患、又は網膜を構成する何れの細胞の障害が原因となる疾患でも対象とできる。網膜構成細胞としては、網膜神経節細胞、アマクリン細胞、水平細胞、ミュラーグリア細胞、双極細胞、網膜視細胞（錐体、桿体）、及び網膜色素上皮細胞などが挙げられる。特に網膜神経節細胞、若しくは網膜色素上皮細胞の障害が認められる、又はこれらの細胞の障害に起因する疾患が好適である。

また、本発明の眼科用組成物は、網膜を構成する層、即ち、内境界膜、神経線維層、神経節細胞層、内網状膜、内顆粒層、外網状層、外顆粒層、外境界膜、視細胞層、及び網膜色素上皮層の何れが障害を受けている疾患、又はこれらの何れの層の障害が原因となる疾患でも対象となる。特に、神経節細胞層、内顆粒層、又は外顆粒層の障害疾患が好適な対象となる。

対象疾患は、１種、又は２種以上であり得る。

[0097] 本発明において、「予防」は、発症の回避、遅延、又は発症率の低下を包含し、「改善」及び「治療」は、症状の軽快、症状の進行抑制、及び治癒ないしは完快を包含する。

[0098] 使用方法

本発明の眼科用組成物は、例えば、網膜疾患患者に投与される。

本発明の組成物が点眼剤である場合、上記濃度でＧＧＡを含む点眼剤を、例えば、１回当たり、約１～５滴、好ましくは約１～３滴、さらに好ましくは約１～２滴、１日約1～７回、好ましくは約１～５回、さらに好ましくは約１～３回点眼すればよい。

また、本発明の組成物が洗眼剤である場合、上記濃度でＧＧＡを含む洗眼剤を、例えば、１回当たり、約１～２０ｍＬ用いて、１日約１～１０回、好ましくは約１～５回洗眼すればよい。

また、本発明の組成物が眼軟膏である場合、上記濃度でＧＧＡを含む眼軟膏を、例えば、１回当たり、約０．００１～５ｇ、１日約１～７回、好まし

くは、１～５回、さらに好ましくは約１～３回眼に塗布すればよい。

また、本発明の組成物が眼内注射剤である場合、上記濃度でＧＧＡを含む注射剤を、１回当たり、約０．００５～１ｍＬ、１～１４日に約１～３回、好ましくは１回注入すればよい。

また、本発明の組成物が、コンタクトレンズ用液（洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション、パッケージソリューション）、移植用の角膜等の摘出眼組織の保存剤、又は手術時潅流液である場合、上記濃度でＧＧＡを含む組成物を、これらの製剤の通常の用法用量で使用すればよい。

[0099] 何れの製剤の場合も、本発明の眼科用組成物を投与するに当たり、ＧＧＡの１日投与量は、５０ｎｇ以上が好ましく、５００ｎｇ以上がより好ましく、５μｇ以上がさらにより好ましい。また、ＧＧＡの１日投与量は、５０ｍｇ以下が好ましく、２０ｍｇ以下がより好ましく、１０ｍｇ以下がさらにより好ましい。

ＧＧＡの１日投与量としては、約５０ｎｇ～５０ｍｇ、約５０ｎｇ～２０ｍｇ、約５０ｎｇ～１０ｍｇ、約５００ｎｇ～５０ｍｇ、約５００ｎｇ～２０ｍｇ、約５００ｎｇ～１０ｍｇ、約５μｇ～５０ｍｇ、約５μｇ～２０ｍｇ、約５μｇ～１０ｍｇが挙げられる。

[0100] 投与期間は、疾患の種類やステージ、年齢、体重、性別、投与経路などによって異なるが、例えば、約１日～３０年の範囲で適宜選択できる。例えば、緑内障、網膜色素変性、加齢黄斑変性、及び糖尿病性網膜症などの網膜疾患であるとき、約１～２０年、特に約１～１０年という短い投与期間で、網膜疾患を予防、改善、又は治療できる場合がある。本発明の眼科用組成物が、網膜保護作用により網膜疾患の進行を抑制するときは、投与し続ける場合もある。

[0101] その他

本発明は、眼科用組成物中に、(a)ＧＧＡと、(b)(b1)防腐剤、及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種（(b)成分）とを共存させる、ＧＧＡのコンタクトレンズへの吸着抑制方法を包含する。この方法は、換言す

れば、眼科用組成物中に、(a)ＧＧＡと、(b)(b1)防腐剤、及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種（(b)成分）とを共存させることにより、ＧＧＡのコンタクトレンズに吸着する性質を抑制する方法である。

コンタクトレンズは、ソフトコンタクトレンズ、又はハードコンタクトレンズの何れであっても良い。ソフトコンタクトレンズの材質としては、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）、2,3-ジヒドロキシプロピルメタクリレート（GMA）、Ｎ-ビニルピロリドン（NVP）、メタクリル酸又はその塩（MA）、シリコーン系エラストマーポリジメチルシロキサン（PDMSi）、ｎ-ブチルメタクリレート（BMA）、ｎ-ブチルアクリレート（BA）、及びこれらの共系重合体等が挙げられる。ハードコンタクトレンズの材質としては、メチルメタクリレート（MMA）、セルロースアセテートブチレート（CAB）、シロキサニルスチレン、フルオロメタクリレート、シロキサニルメタクリレート、含フッ素メタクリレート（FMA）、含シリコーンメタクリレート（SiMA）、メタクリル酸、ジメタクリル酸エステル、デキストランエステル、フルオロシリコーン、及びこれらの共系重合体等が挙げられる。

(a)ＧＧＡと、(b)成分とを共存させたときから、ＧＧＡのコンタクトレンズへの吸着が抑制されるが、好ましくは、１日以上、３日以上、又は１週間以上共存させればよい。また、共存は、約１～８０℃、中でも、約１～７０℃、中でも約１～３０℃の温度下で行えばよい。また、共存は、遮光下で行ってもよく、非遮光下で行っても良いが、遮光下で行うのが好ましい。

[0102] 本発明は、眼科用組成物中に、(a)ＧＧＡと、(b)(b1)防腐剤、及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種（(b)成分）とを共存させる、ＧＧＡの容器（特に、眼科用容器）への吸着抑制方法を包含する。この方法は、換言すれば、眼科用組成物中に、(a)ＧＧＡと、(b)(b1)防腐剤、及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種（(b)成分）とを共存させることにより、ＧＧＡの眼科用容器に吸着する性質を抑制する方法である。

容器（特に、眼科用容器）の種類は、本発明の眼科用組成物について説明した通りである。

(a)ＧＧＡと、(b)成分とを共存させたときから、ＧＧＡの容器への吸着が抑制されるが、好ましくは、１日以上、３日以上、又は１週間以上共存させればよい。また、共存は、約１～８０℃、中でも、約１～７０℃、中でも約１～３０℃の温度下で行えばよい。また、共存は、遮光下で行ってもよく、非遮光下で行っても良いが、遮光下で行うのが好ましい。

[0103] また、本発明は、眼科用組成物中に、(a)ＧＧＡと、(b)(b1)防腐剤、及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種（(b)成分）とを共存させる、ＧＧＡの熱に対する安定性の向上方法を包含する。

(a)ＧＧＡと、(b)成分とを共存させたときから、ＧＧＡの熱に対する安定性が向上するが、好ましくは、１日以上、３日以上、又は１週間以上共存させればよい。本発明において、熱に対する安定性が向上することは、眼科用組成物を４０℃７日間静置した場合のＧＧＡの残存率が増加することにより確認し、具体的には実施例に記載の方法により確認する。

また、共存は、約１～８０℃、中でも、約１～７０℃、中でも、約１～３０℃の温度下で行えばよい。また、共存は、遮光下で行ってもよく、非遮光下で行っても良いが、遮光下で行うのが好ましい。

[0104] 調製された眼科用組成物は、通常、約１～３０℃の温度下で保存されるが、眼科用組成物の調製中に、約１℃以上で約７０℃以下又は約８０℃以下の温度下に置かれる場合もある。本発明の各方法では、調製中の眼科用組成物も眼科用組成物に該当する。即ち、本発明の各方法では、眼科用組成物になる組成物中で(a)ＧＧＡと(b)成分とが共に存在したときから「共存」に該当する。

本発明の各方法では、(a)ＧＧＡと(b)成分とを含む眼科用組成物又は調製中の眼科用組成物が、容器（特に、眼科用容器）に収容されているか否かに拘わらず、眼科用組成物又は調製中の眼科用組成物中に(a)ＧＧＡと(b)成分とが含まれていれば、「(a)ＧＧＡと(b)成分との共存」に該当する。

[0105] 上記の各方法において、眼科用組成物の各成分、それらの使用量、組成物の性状、剤型などは、本発明の眼科用組成物について説明した通りである。

実施例

[0106] 以下、本発明を実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例中で、成分の含有量をｗ／ｖ％で表示することがあるが、これらの各試料の組成を考慮すれば、ｗ／ｖ％で表した成分含有量は重量％で表示した成分含有量と実質的に同じ値になる。

なお、以下の試験で使用した容器は、厚さが約0.5～1.5ｍｍのものである。

[0107] ＧＧＡ濃度の測定方法

本明細書の各実施例において、ＧＧＡの濃度は以下の方法で測定した。

日本薬局方「テプレノン標準品（オールトランス体：5Zモノシス体＝重量比約６：４、一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団製）」、又はテプレノン（和光純薬社）を標準品として、薬食審査発第０４１２００７号「テプレノン１００ｍｇ／ｇ細粒」に記載された溶出試験の測定条件に準じて、以下のＨＰＬＣ測定条件にて、5Zモノシス体の面積値（Ａｃ）、及びオールトランス体の面積値（Ａｔ）から、各点眼剤に含まれるＧＧＡの濃度を測定した。テプレノン（オールトランス体：5Zモノシス体＝重量比３：２）は、オールトランス体及び5Zモノシス体の総量をＧＧＡ含量として計算した。

[0108] ＜ＧＧＡのＨＰＬＣ測定条件＞

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：２１０ｎｍ）

カラム：ＹＭＣ－Ｐａｃｋ　ＯＤＳ-Ａ（内径４．６ｍｍ、長さ１５ｃｍ、粒径３μｍ）

カラム温度：３０℃

移動相：９０％アセトニトリル溶液

流量：１．２～１．３ｍＬ／ｍｉｎ（5Zモノシス体、オールトランス体の順に溶出される）

注入量：０．０５ｇ／１００ｍＬの試料を５μＬ注入

[0109] （１）防腐剤によるＧＧＡのコンタクトレンズへの吸着の抑制の評価

表１に示す組成の点眼剤を調製した。具体的には、実施例製剤は、６５℃に加温した界面活性剤（ポリソルベート８０及びＰＯＥヒマシ油）に、テプレノン（和光純薬；オールトランス体：5Zモノシスの重量比が６：４の混合物）と、ベンザルコニウム塩化物、塩酸ポリヘキサニド、メチルパラベン、クロロブタノール、又はソルビン酸カリウムの防腐剤を投入して６５℃の湯浴中で２分間撹拌溶解させ、さらに６５℃の水を加えた後、各緩衝液を混和撹拌して均一溶液とし、塩酸又は水酸化ナトリウムによりｐＨ及び浸透圧を調整した。比較例製剤は、防腐剤を配合しない他は実施例製剤と同様にして調製した。これらの液を孔径０．２μｍのメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、澄明な無菌点眼剤とした。なお、各操作において、ＧＧＡが器具などに吸着して含量低下しないことを、ＨＰＬＣにより予め確認した後に無菌点眼剤を調製した。

[0110] これらの点眼剤を、10ｍＬ容量透明ガラス製容器（日電理化硝子製）に４ｍＬ充填した。各点眼剤に４ｍＬにつき１枚のソフトコンタクトレンズ（以下ＳＣＬ）であるアキュビュー オアシス（ジョンソン・エンド・ジョンソン製、承認番号２１８００ＢＺＹ１０２５２０００、ベースカーブ８．４ｍｍ、直径１４．０ｍｍ、パワー－３．００Ｄ）を浸漬し、２５℃６０％ＲＨで２４時間、正立静置保存した（浸漬液）。なお、ＳＣＬはパッケージ液から取り出した後、ＳＣＬ１枚あたり生理食塩液（大塚生食注）１０ｍＬに一晩浸漬して初期化したものを使用した。

また、ＳＣＬを浸漬していない点眼剤（ブランク液）４ｍＬを、ＳＣＬを浸漬した点眼剤（浸漬液）と同様に、２５℃６０％ＲＨで２４時間、正立静置保存した。

ブランク液と浸漬液中のＧＧＡ含量をＨＰＬＣにて定量し、吸着率を以下の式により算出した。結果を表１に示す。

吸着率（％）＝［（ブランク液中のＧＧＡ含量－浸漬液中のＧＧＡ含量）／

ブランク液中のＧＧＡ含量］×１００

[0111] [表1]

g/100ml	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ベンザルコニウム塩化物	—	0.0200	—	—	—	—	—	—
塩酸ポリヘキサニド20%液	—	—	0.0005	0.0050	—	—	—	—
メチルパラベン	—	—	—	—	0.0200	0.2000	—	—
クロロブタノール	—	—	—	—	—	—	0.0250	—
ソルビン酸カリウム	—	—	—	—	—	—	—	0.0100
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ2水和物	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
リン酸水素二ﾅﾄﾘｳﾑ12水和物	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
POEﾋﾏｼ油	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	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	適量	適量
浸透圧 mOsm	260	260	260	260	260	260	260	260
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
吸着率(%) 24時間浸漬	12.8	9.9	10.4	7.8	10.1	1.9	6.8	10.2

ＧＧＡ含有点眼剤に防腐剤を配合することにより、ＧＧＡのコンタクトレンズへの吸着量が明らかに少なくなった。

[0112] （２）防腐剤によるＧＧＡの容器への吸着の抑制の評価（評価１）

表２に示す組成の点眼剤を調製した。具体的には、実施例製剤は、６５℃に加温した界面活性剤（ポリソルベート８０及びＰＯＥヒマシ油）に、テプレノン（和光純薬）と、ベンザルコニウム塩化物、塩酸ポリヘキサニド、メチルパラベン、クロロブタノール、又はソルビン酸カリウムの防腐剤を投入して６５℃の湯浴中で２分間撹拌溶解させ、さらに６５℃の水を加えた後、各緩衝液を混和撹拌して均一溶液とし、塩酸又は水酸化ナトリウムによりｐＨ及び浸透圧を調整した。比較例製剤は、防腐剤を配合しない他は実施例製剤と同様にして調製した。これらの液を孔径０．２μｍのメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、澄明な無菌点眼剤とした。なお、各操作において、テプレノンに吸着して含量低下しないことを、ＨＰＬＣにより予め確認した後に無菌点眼剤を調製した。

[0113] 各点眼剤をポリプロピレン（ＰＰ）製容器に５ｍＬずつガラス製ホールピペットで分注し、密栓した。これらを試験管立てに正立させた状態で、４０℃７５％ＲＨで、８時間静置した。製造直後及び8時間静置後の各点眼剤中のＧＧＡ（ｇ／１００ｍＬ）を、ＨＰＬＣで定量して、各製剤中のＧＧＡ残存

率（％）を以下の式により算出した。結果を表２に示す。

残存率（％）＝〔所定時間静置後のＧＧＡ含量（ｇ／１００ｍＬ）／

調製直後のＧＧＡ含量（ｇ／１００ｍＬ）〕×１００

[0114] [表2]

g/100ml	比較例2	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
濃ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ塩化物	—	0.0200	0.2000	—	—	—	—	—	—	—
塩酸ﾎﾟﾘﾍｷｻﾆﾄﾞ20%液	—	—	—	0.0005	0.0050	—	—	—	—	—
ﾒﾁﾙﾊﾟﾗﾍﾞﾝ	—	—	—	—	—	0.2000	—	—	—	—
ｸﾛﾛﾌﾞﾀﾉｰﾙ	—	—	—	—	—	—	0.0250	0.2500	—	—
ｿﾙﾋﾞﾝ酸ｶﾘｳﾑ	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0010	0.0100
リン酸二水素ナトリウム2水和物	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
リン酸水素二ナトリウム12水和物	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
POEヒマシ油	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	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	適量	適量	適量	適量
浸透圧(mOsm)	260	260	260	260	260	260	260	260	260	260
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
残存率（%）(PP容器)	76.3	83.3	82.0	82.3	86.4	82.4	82.6	88.0	80.5	81.6

ＧＧＡ含有点眼剤に防腐剤を配合することにより、ＧＧＡの残存率が明らかに向上した。防腐剤の配合によりＧＧＡの容器への吸着が抑制されて、残存率が向上したと考えられる。

[0115] （３）防腐剤によるＧＧＡの熱安定性向上（熱安定化）の評価（評価２）

表３に示す組成の点眼剤を調製した。具体的には、実施例製剤は、６５℃に加温した界面活性剤（ポリソルベート８０及びＰＯＥヒマシ油）に、テプレノン（和光純薬）と、塩酸ポリヘキサニド、メチルパラベン、又はクロロブタノールの防腐剤を投入して６５℃の湯浴中で２分間撹拌溶解させ、さらに６５℃の水を加えた後、各緩衝液を混和撹拌して均一溶液とし、塩酸又は水酸化ナトリウムによりｐＨ及び浸透圧を調整した。比較例製剤は、防腐剤

を配合しない他は実施例製剤と同様にして調製した。これらの液を孔径０．２μｍのメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、澄明な無菌点眼剤とした。なお、各操作において、テプレノンが器具などに吸着して含量低下しないことを、後述するＨＰＬＣにより予め確認した後に無菌点眼剤を調製した。

[0116] １０ｍＬ容量の透明ガラス製容器（日電理化硝子製）に１０ｍＬずつガラス製ホールピペットで分注し、密栓した。これらの点眼剤を、４０℃７５％ＲＨで、７日間、容器を正立させた状態で静置した。製造直後及び７日間静置後、点眼剤中のＧＧＡ含量（ｇ／１００ｍＬ）をＨＰＬＣで定量して、各製剤中のＧＧＡの残存率（％）を算出した。結果を表３に示す。

[0117] [表3]

g/100ml		比較例 3	実施例 17	実施例 18	実施例 19
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ		0.05	0.05	0.05	0.05
塩酸ﾎﾟﾘﾍｷｻﾆﾄﾞ 20%液		---	0.0005	---	---
ﾒﾁﾙﾊﾟﾗﾍﾞﾝ		---	---	0.02	---
ｸﾛﾛﾌﾞﾀﾉｰﾙ		---	---	---	0.25
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ 2 水和物		0.30	0.30	0.30	0.30
リン酸水素二ﾅﾄﾘｳﾑ 12 水和物		3.20	3.20	3.20	3.20
POE ﾋﾏｼ油		0.02	0.02	0.02	0.02
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 80		0.50	0.50	0.50	0.50
塩酸		適量	適量	適量	適量
水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ		適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量
浸透圧 mOsm		260	260	260	260
pH		7.5	7.5	7.5	7.5
残存率(%)	40℃7 日	89.9	98.1	99.5	100.0

ＧＧＡ含有点眼剤に防腐剤を配合することにより、ＧＧＡの残存率が明らかに向上した。防腐剤の配合によりＧＧＡの熱に対する安定性が向上したことが分かる。

[0118] （４）増粘剤による容器へのＧＧＡの吸着の抑制の評価１

表４、表５、表６に示す組成の点眼剤を調製した。具体的には、実施例製剤は、６５℃に加温した界面活性剤（ポリソルベート８０及びＰＯＥヒマシ

油）に、テプレノン（和光純薬）、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ジェランガム、又はアルギン酸の増粘剤を投入して６５℃の湯浴中で２分間撹拌溶解させ、さらに６５℃の水を加えた後、各緩衝液を混和撹拌して均一溶液とし、塩酸又は水酸化ナトリウムによりｐＨ及び浸透圧を調整した。比較例製剤は、増粘剤を配合しない他は実施例製剤と同様にして調製した。これらの液を孔径０．２μｍのメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、澄明な無菌点眼剤とした。なお、各操作において、テプレノンが器具などに吸着して含量低下しないことを、後述するＨＰＬＣにより予め確認した後に無菌点眼剤を調製した。

[0119] 各点眼剤を各種容器に５ｍＬずつガラス製ホールピペットで分注し、密栓した。容器材質及び容量は、表９に説明する。これらを試験管立てに正立させた状態で、表４の点眼剤は、４０℃７５％ＲＨで、２４時間静置し、表５、表６の点眼剤は、４０℃７５％ＲＨで、１６時間静置した。製造直後及び２４時間又は１６時間静置後、各製剤中のＧＧＡ（ｇ／１００ｍＬ）を定量して、各製剤中のＧＧＡ残存率（％）を算出した。

[0120]

[表4]

g/100ml		比較例 4	実施例 20	実施例 21
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ		0.05	0.05	0.05
ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	1.20	—
ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	—	0.3000
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ 2 水和物		0.30	0.30	0.30
リン酸水素二ﾅﾄﾘｳﾑ 12 水和物		3.20	3.20	3.20
POE ﾋﾏｼ油		0.02	0.02	0.02
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 80		0.50	0.50	0.50
塩酸		適量	適量	適量
水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ		適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量
浸透圧 mOsm		260	260	260
pH		7.5	7.5	7.5
残存率(%)	容器:PP	69.2	89.8	73.2
	容器:LDPE	31.6	78.9	41.3
	容器:PS	5.8	49.9	10.5

[0121] [表5]

g/100ml		比較例 5	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25	実施例 26
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ		0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	0.5	—	—	—	—
ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	—	0.5	—	—	—
ﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	—	—	0.5	—	—
ｼﾞｪﾗﾝｶﾞﾑ		—	—	—	—	0.5	—
ｱﾙｷﾞﾝ酸		—	—	—	—	—	0.5
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ 2 水和物		0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
リン酸水素二ﾅﾄﾘｳﾑ 12 水和物		3.200	3.200	3.200	3.200	3.200	3.200
POE ﾋﾏｼ油		0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 80		0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
塩酸		適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ		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
pH		7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
残存率(%)	容器:PS	30.0	47.8	34.9	38.2	35.6	51.6
	容器:PBS	29.9	50.2	49.5	37.0	32.1	43.8
	容器:PP	61.5	74.6	82.5	67.8	67.3	69.8
	容器:PE	47.1	62.3	73.1	55.3	50.4	60.0

[0122] [表6]

g/100ml	比較例 6	実施例 27	実施例 28
ﾃﾌﾞﾚﾉﾝ	0.050	0.050	0.050
ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ	—	0.05	—
ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ	—	—	0.05
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ 2 水和物	0.300	0.300	0.300
リン酸水素二ﾅﾄﾘｳﾑ 12 水和物	3.200	3.200	3.200
POE ﾋﾏｼ油	0.020	0.020	0.020
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 80	0.500	0.500	0.500
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量
pH	7.5	7.5	7.5
残存率(%)　容器:PP	61.5	67.4	66.8

表４～６に示す通り、ＧＧＡ含有点眼剤に増粘剤を配合することにより、ＧＧＡの残存率が明らかに向上した。製剤中のＧＧＡ残存率が容器材質により異なることから、増粘剤の配合によりＧＧＡの容器への吸着が抑制されて、残存率が向上したと考えられる。

[0123] （５）増粘剤による容器へのＧＧＡの吸着の抑制の評価２

表７、表８に示す組成であること以外は、「（４）増粘剤による容器へのＧＧＡの吸着の抑制の評価１」と同様の手順で、無菌点眼剤を調製し、各種容器に５mLずつ分注し、密栓した。

これらを試験管立てに正立させた状態で、４０℃７５％ＲＨで、２６時間静置した。製造直後及び２６時間静置後、各製剤中のＧＧＡ（ｇ／１００ｍＬ）を定量して、各製剤中のＧＧＡ残存率（％）を算出した。このＧＧＡ残存率（％）の値を用いて、以下の式により吸着改善率（％）を算出した。

なお、式中の、「比較例」とは、表７については比較例７であり、表８については比較例８である。

吸着率（％）＝１００－ＧＧＡ残存率（％）

吸着改善率（％）

＝〔（比較例の吸着率－各実施例の吸着率／比較例の吸着率〕×１００

[0124]

[表7]

g/100ml		比較例 7	実施例 29	実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ		0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	0.01	—	—	—	—
ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	—	0.01	—	—	—
ﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		—	—	—	0.01	—	—
ｼﾞｪﾗﾝｶﾞﾑ		—	—	—	—	0.01	—
ｱﾙｷﾞﾝ酸		—	—	—	—	—	0.01
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ 2 水和物		0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
リン酸水素二ナトリウム 12 水和物		3.200	3.200	3.200	3.200	3.200	3.200
POE ﾋﾏｼ油		0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 80		0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
塩酸		適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ		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
pH		7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
吸着改善率(%)	容器:TPX	—	30.8	12.1	9.9	22.0	33.0

[0125] [表8]

g/100ml		比較例 8	実施例 34	実施例 35
ﾃﾌﾟﾚﾉﾝ		0.050	0.050	0.050
ｱﾙｷﾞﾝ酸		—	1	2
リン酸二水素ﾅﾄﾘｳﾑ 2 水和物		0.300	0.300	0.300
リン酸水素二ナトリウム 12 水和物		3.200	3.200	3.200
POE ﾋﾏｼ油		0.020	0.020	0.020
ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 80		0.500	0.500	0.500
塩酸		適量	適量	適量
水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ		適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量
pH		7.5	7.5	7.5
吸着改善率(%)	容器:PS	—	15.5	41.4
	容器:PBS	—	38.2	48.0
	容器:PP	—	63.3	57.8
	容器:PE	—	60.6	63.2

[0126] 本実施例で使用した容器を表９に説明する。

[表9]

材質	略称	容器及び名称	製造元	型番
ﾎﾟﾘﾌﾟﾛﾋﾟﾚﾝ	PP	15ml ｺﾆｶﾙﾁｭｰﾌﾞ	ﾍﾞｸﾄﾝ･ﾃｨｯｷﾝｿﾝ	352196
ﾎﾟﾘｽﾁﾚﾝ	PS	15ml 遠沈管	IWAKI	2324-015
低密度ﾎﾟﾘｴﾁﾚﾝ	LDPE	13ml 点眼容器		
ﾎﾟﾘｴﾁﾚﾝ	PE	10ml スピッチネジフタ式	アズワン	2-467-01
ﾎﾟﾘﾌﾞﾀｼﾞｴﾝｽﾁﾚﾝ	PBS	15ml 遠沈管	Thermo Scientific	366079

（LDPEの点眼容器は、本試験のために作製したものであり、容器形状はロート製薬株式会社　なみだロートドライアイ（商品名）（2012年4月時点で日本において販売中のもの）と同じである）

産業上の利用可能性

[0127] 本発明の眼科用組成物は、網膜疾患の予防、改善、又は治療効果に優れると共に、ＧＧＡの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑制されている等、製剤としても優れたものである。

請求の範囲

[請求項1] (a)ゲラニルゲラニルアセトン、並びに(b)(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分を含む眼科用組成物。

[請求項2] 防腐剤が、パラベン類、アルコール類、有機酸、フェノール誘導体、塩化ポリドロニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、硫酸オキシキノリン、塩化亜鉛、チメロサール、ビグアニド化合物、グローキル、及び殺菌剤又は抗菌剤からなる群より選ばれる１種以上である請求項１に記載の組成物。

[請求項3] 増粘剤が、セルロース系高分子化合物、ムコ多糖、多糖類、ポリビニル系高分子化合物、カルボキシビニルポリマー、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、エラスチン、セラミド、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ポリエチレンイミンアルギン酸塩、アルギン酸エステル、トラガント末、及びトリイソプロパノールアミンからなる群より選ばれる１種以上である請求項１に記載の組成物。

[請求項4] 点眼剤、眼内注射剤、眼軟膏、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用液、移植用の角膜の摘出眼組織の保存剤、又は手術時潅流液である請求項１に記載の組成物。

[請求項5] 水性組成物又は油性組成物である請求項１に記載の組成物。

[請求項6] 液体状、流動状、ゲル状、半固形状、又は固形状である請求項１に記載の組成物。

[請求項7] ゲラニルゲラニルアセトンを、組成物の全量に対して、０．００００１～１０重量％含む請求項１に記載の組成物。

[請求項8] 防腐剤を、組成物の全量に対して、０．０００００１～１０重量％含む請求項１に記載の組成物。

[請求項9] 増粘剤を、組成物の全量に対して、０．００００１～５０重量％含

む請求項１に記載の組成物。

[請求項10] ゲラニルゲラニルアセトンの容器及び／又はコンタクトレンズへの吸着が抑制されている請求項１に記載の組成物。

[請求項11] ゲラニルゲラニルアセトンの熱に対する安定性が向上している請求項１に記載の組成物。

[請求項12] 眼科用組成物中に、(a)ゲラニルゲラニルアセトンと、(b)(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分とを共存させることにより、ゲラニルゲラニルアセトンの容器への吸着を抑制する方法。

[請求項13] 眼科用組成物中に、(a)ゲラニルゲラニルアセトンと、(b)(b1)防腐剤及び(b2)増粘剤からなる群より選ばれる少なくとも１種の成分とを共存させることにより、ゲラニルゲラニルアセトンのコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法。

[請求項14] 眼科用組成物中に、(a)ゲラニルゲラニルアセトンと、(b1)防腐剤の少なくとも１種とを共存させることにより、ゲラニルゲラニルアセトンの熱に対する安定性を向上させる方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/072101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
A61K31/121, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/18, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61P27/02, A61P27/04

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 1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 8-133967 A (Eisai Co., Ltd.), 28 May 1996 (28.05.1996), claims 1 to 3; paragraphs [0002], [0015], [0016] (Family: none)	1-2,4-8, 10-14 1-13
X Y	JP 2000-319170 A (Eisai Co., Ltd.), 21 November 2000 (21.11.2000), claims 1 to 2; paragraphs [0002], [0007], [0010] (Family: none)	1-2,4-8, 10-14 1-13
Y	JP 2008-120764 A (Nihon Tenganyaku Co., Ltd.), 29 May 2008 (29.05.2008), claim 3; paragraphs [0017], [0040] (Family: none)	1-13

☒ 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
30 October, 2014 (30.10.14)	11 November, 2014 (11.11.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/072101

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/007894 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January 2007 (18.01.2007), claims 1 to 6; examples 1 to 7 & US 2009/0054531 A1 & EP 1911447 A1 & CN 101212960 A & KR 10-2008-0041621 A	1-13
Y	WO 2007/145344 A1 (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 December 2007 (21.12.2007), claims 1 to 4, 6 to 10; examples 1 to 11 & JP 2012-153702 A & US 2010/0011989 A1 & EP 2039370 A1	1-13
Y	JP 2012-198428 A (Menicon Co., Ltd.), 18 October 2012 (18.10.2012), claims 1, 4; paragraph [0028], test solutions 10 to 12 (Family: none)	1-13
Y	WO 2009/035033 A1 (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 March 2009 (19.03.2009), claims 1 to 6, 13; examples 1 to 10 & US 2010/0216741 A1	1-13
Y	JP 2006-241085 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 September 2006 (14.09.2006), claims 1 to 3, 7 to 11; examples 1 to 9 (Family: none)	1-13
P,X	WO 2013/129319 A1 (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September 2013 (06.09.2013), claims 1, 5; paragraphs [0030], [0042], [0054], [0055] & JP 2013-213051 A & US 2013/0303626 A1	1-14
P,X	WO 2013/129322 A1 (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September 2013 (06.09.2013), claims 1, 4; paragraphs [0028], [0041], [0053], [0054] (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/072101

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

A61K31/121(2006.01)i, *A61K9/06*(2006.01)i, *A61K9/08*(2006.01)i, *A61K9/20*(2006.01)i, *A61K47/02*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/12*(2006.01)i, *A61K47/14*(2006.01)i, *A61K47/18*(2006.01)i, *A61K47/32*(2006.01)i, *A61K47/34*(2006.01)i, *A61K47/36*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61K47/42*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P27/04*(2006.01)i

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

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2014／072101

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K31/121, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/18, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61P27/02, A61P27/04

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	1971－2014年
日本国実用新案登録公報	1996－2014年
日本国登録実用新案公報	1994－2014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）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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	JP 8-133967 A (エーザイ株式会社) 1996.05.28, 請求項1-3、段落[0002]、[0015]、[0016]	1-2、4-8、10-14
Y	(ファミリーなし)	1-13
X	JP 2000-319170 A (エーザイ株式会社) 2000.11.21, 請求項1-2、段落[0002]、[0007]、[0010]	1-2、4-8、10-14
Y	(ファミリーなし)	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	国際調査報告の発送日
30. 10. 2014	11. 11. 2014

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	4C	3779
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	伊藤 清子 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 2008-120764 A (株式会社日本点眼薬研究所) 2008.05.29, 請求項3、段落[0017]、[0040] (ファミリーなし)	1-13
Y	WO 2007/007894 A1 (千寿製薬株式会社) 2007.01.18, 請求項1-6、実施例1-7 & US 2009/0054531 A1 & EP 1911447 A1 & CN 101212960 A & KR 10-2008-0041621 A	1-13
Y	WO 2007/145344 A1 (ロート製薬株式会社) 2007.12.21, 請求項1-4、6-10、実施例1-11 & JP 2012-153702 A & US 2010/0011989 A1 & EP 2039370 A1	1-13
Y	JP 2012-198428 A (株式会社メニコン) 2012.10.18, 請求項1、4、段落[0028]、試験溶液10-12 (ファミリーなし)	1-13
Y	WO 2009/035033 A1 (ロート製薬株式会社) 2009.03.19, 請求項1-6、13、実施例1-10 & US 2010/0216741 A1	1-13
Y	JP 2006-241085 A (ロート製薬株式会社) 2006.09.14, 請求項1-3、7-11、実施例1-9 (ファミリーなし)	1-13
P,X	WO 2013/129319 A1 (ロート製薬株式会社) 2013.09.06, 請求項1、5、段落[0030]、[0042]、[0054]、[0055] & JP 2013-213051 A & US 2013/0303626 A1	1-14
P,X	WO 2013/129322 A1 (ロート製薬株式会社) 2013.09.06, 請求項1、4、段落[0028]、[0041]、[0053]、[0054] (ファミリーなし)	1-14

発明の属する分野の分類
A61K31/121(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/04(2006.01)i