

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 9 月 27 日 (27.09.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/108541 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/723 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/056072

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2007 年 3 月 23 日 (23.03.2007)

(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2006-081463 2006 年 3 月 23 日 (23.03.2006) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬
株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目
5 番 8 号 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土井 光司 (DOI,
Koji) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷 1 丁
目 5 番 4 号 千寿製薬株式会社 コーベクリエイティブ
センター内 Hyogo (JP). 安藝 博 (AKI, Hiroshi) [JP/JP];
〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷 1 丁目 5 番 4 号 千
寿製薬株式会社 コーベクリエイティブセンター内
Hyogo (JP).

(54) Title: OPTHALMIC COMPOSITION COMPRISING XANTHAN GUM AND GLUCOSE

(54) 発明の名称: キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物

(57) Abstract: Disclosed is an ophthalmic composition comprising xanthan gum and glucose. The composition has an excellent
therapeutic effect on corneal epithelial disorder.

(57) 要約: 優れた角膜上皮障害の治療効果を有する、キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物を
提供する。



WO 2007/108541 A1

明 細 書

キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、角膜上皮障害を治療するためのキサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物に関する。

背景技術

[0002] 涙液は、角膜や結膜からなる眼球表面を覆って角結膜の湿潤性を保持し、乾燥を防いでいる。しかしながら、近年、涙液減少症に伴う角結膜表面の乾燥、コンタクトレンズ装用時の眼の乾燥、あるいはOA機器の操作中に起きる眼の乾燥等により、疲労感、異物感を始めとした種々の症状、すなわち、ドライアイ症状を訴える人が増えている。ドライアイは、しばしば角膜上皮細胞の障害による角膜上皮障害や角膜上皮磨爛等を伴い、重篤な場合は角膜潰瘍や眼感染症を発症させることもある。これらの乾燥に伴うさまざまな症状を緩和するために、塩化ナトリウムなどの塩類を主剤とした人工涙液、ヒドロキシエチルセルロース、コンドロイチン硫酸またはヒアルロン酸を含む点眼剤等が使用されているが、未だ満足すべきものがないのが現状である。

[0003] 涙液は擬塑性を示すと言われている。すなわち、涙液は、瞬きによる力が加わった時は粘度低下、加わらない時は粘度上昇を示す。したがって、涙液は、瞬き時には粘度が低くさらさらして瞬きをし易い状態であるが、瞬きの前後には粘度が高く眼表面を覆って保護するという特有の性質を有している。このような擬塑性を示す高分子化合物としてキサンタンガムが知られている。

[0004] キサンタンガムを含有する眼科用組成物としては、次のような報告がある。例えば、特許文献1にはヨウ化エコチオパートとキサンタンガムとを含有する眼科用組成物が開示され、キサンタンガムがヨウ化エコチオパートの治療効果を高めることが報告されている。特許文献2、3および4には、キサンタンガムと炭酸脱水酵素阻害剤とを含有する眼科用組成物が開示され、キサンタンガムは炭酸脱水酵素阻害剤の眼バイオアベイラビリティを改善させる目的で使用されている。特許文献5、6および7も薬物の眼バイオアベイラビリティを改善させる目的でキサンタンガムが使用され、炭酸脱水

酵素阻害剤およびキサントガム、もしくはプロスタグランジン誘導体およびキサントガムを含有する眼科用組成物が開示されている。特許文献8には、ドライアイ処置のための第四級窒素含有エトキシ化グリコシドとキサントガムとを含有する眼科用組成物が開示されている。特許文献9には、キサントガムを含有する、眼に接触するとゲル化する眼科用組成物が開示されている。特許文献10には、再上皮化剤としてキサントガムを含有する医薬組成物が開示されている。

特許文献11には、ブドウ糖を有効成分として含有する角膜上皮損傷発生抑制剤が開示されている。

しかしながら、キサントガムとブドウ糖とを含有する眼科用組成物については報告されていない。また、キサントガムとブドウ糖とを組み合わせることにより角膜上皮細胞保護作用が改善されることは知られていない。

[0005] 特許文献1: 米国特許第4136177号明細書

特許文献2: 特表2001-508035号公報

特許文献3: 特表2002-501017号公報

特許文献4: 特表2002-506461号公報

特許文献5: 特表2002-501533号公報

特許文献6: 特表2002-521332号公報

特許文献7: 特表2002-521333号公報

特許文献8: 特表2001-516713号公報

特許文献9: 特表2002-510654号公報

特許文献10: 特表2005-529906号公報

特許文献11: 特開平7-048262号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、使用感の良い、優れた角膜上皮障害の治療効果を有する眼科用組成物を提供することである。具体的には優れた角膜上皮細胞保護効果を有する眼科用組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、前記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、角膜上皮細胞の培養試験系において、キサンタンガムとブドウ糖とを組み合わせることにより細胞保護作用が改善されることを見出し、この知見に基づいてさらに研究を進めて本発明を完成した。

[0008] すなわち本発明は、

- (1)キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物、
- (2)眼科用組成物中のキサンタンガムの濃度が0.05～0.5w/v%である上記(1)に記載の眼科用組成物、
- (3)眼科用組成物中のブドウ糖の濃度が0.001～0.1w/v%である上記(1)または(2)に記載の眼科用組成物、
- (4)角膜上皮障害を治療するための上記(1)～(3)のいずれかに記載の眼科用組成物、
- (5)角膜上皮障害が角膜上皮細胞の障害である上記(4)に記載の眼科用組成物、
- (6)角膜上皮細胞を保護するための上記(1)～(3)のいずれかに記載の眼科用組成物、
- (7)点眼剤である上記(1)～(6)のいずれかに記載の眼科用組成物、
- (8)上記(4)～(6)のいずれかに記載の組成物または(7)記載の点眼剤の製造のためのキサンタンガムおよびブドウ糖の使用、
- (9)キサンタンガムの濃度が0.05～0.5w/v%である上記(8)に記載の使用、
- (10)ブドウ糖の濃度が0.001～0.1w/v%である上記(8)または(9)に記載の使用、
- (11)角膜上皮障害を治療する方法であって、該治療を必要とする投与対象にキサンタンガムおよびブドウ糖の有効量を投与する工程を含む、方法、
- (12)角膜上皮細胞を保護する方法であって、該保護を必要とする投与対象にキサンタンガムおよびブドウ糖の有効量を投与する工程を含む、方法、
- (13)キサンタンガムの濃度が0.05～0.5w/v%である上記(11)または(12)に記載の方法、
- (14)ブドウ糖の濃度が0.001～0.1w/v%である上記(11)～(13)のいずれかに

記載の方法、
に関する。

発明の効果

- [0009] 本発明によれば、優れた角膜上皮障害の治療効果を有する、キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物を提供することができる。さらに、点眼剤の態様をとった本発明の眼科用組成物は、擬塑性を示すキサンタンガムを含有することから優れた使用感を有するものである。

発明を実施するための最良の形態

- [0010] 以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

本発明は、キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物を提供することができる。以下、これらの眼科用組成物をまとめて、本発明の眼科用組成物ともいう。

- [0011] 本発明の眼科用組成物は、眼の局所組織に投与することができる製剤であればよく、例えば、点眼剤、貼付剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤等が挙げられるが、好ましくは、点眼剤である。さらに、本発明の眼科用組成物は、コンタクトレンズ装着液、人工涙液、洗眼液等としても用いることができる。

- [0012] 本発明の眼科用組成物に用いられるキサンタンガムの平均分子量は、通常100000～50000000、好ましくは200000～20000000、特に好ましくは1000000～10000000である。該キサンタンガムとしては、大日本住友製薬株式会社より市販されているエコーガムT、エコーガムF等のエコーガムシリーズ、三栄源エフ・エフ・アイ株式会社より市販されているサンエースNXG-S等のサンエースシリーズ、三晶株式会社より市販されているケルトロールCG、ケルトロールCG-T等のケルトロールシリーズ等が用いられるが、好ましくは、エコーガムT、ケルトロールCG-Tである。

- [0013] 本発明の眼科用組成物におけるキサンタンガムの含有量は、通常0.005～1w/v%、好ましくは0.01～0.6w/v%、さらに好ましくは0.05～0.5w/v%、特に好ましくは0.05～0.2w/v%である。

- [0014] 本発明の眼科用組成物におけるブドウ糖の含有量は、通常0.0005～5w/v%、好ましくは0.001～2w/v%、さらに好ましくは0.001～0.1w/v%、特に好ましくは0.005～0.1w/v%である。

- [0015] キサンタンガムの投与量は、剤形、対象疾患、被検体の年齢、性別、体重、症状などに依存して変化し得るが、例えば、成人(例えば、体重60kg)の場合、1日あたり通常0.25mg～5mgの範囲であり、0.25mg～2mgの範囲が好ましい。
- [0016] また、ブドウ糖の投与量は、剤形、対象疾患、被検体の年齢、性別、体重、症状などに依存して変化し得るが、例えば、成人(例えば、体重60kg)の場合、1日あたり通常0.001mg～0.1mgの範囲であり、0.002mg～0.02mgの範囲が好ましい。
- [0017] キサンタンガムとブドウ糖とを投与する場合、投与時にキサンタンガムとブドウ糖とを組み合わせることができるものであれば、キサンタンガムとブドウ糖とを同時に製剤化して得られる単一の製剤として投与しても、キサンタンガムとブドウ糖とを別々に製剤化して得られる2種の製剤を組み合わせで同時に投与してもよい。
- [0018] キサンタンガムとブドウ糖との組合せの割合は、両者が単一製剤として投与される場合、別個の製剤として投与される場合のいずれにおいても、重量比率として、通常500:1～1:1の範囲であり、100:1～10:1の範囲が好ましい。
- [0019] 各成分の1日あたりの用量は、一度にもしくは数回に分けて投与することができる。例えば、点眼剤として使用する場合には、本発明の眼科用組成物を、1日あたり数回、好ましくは1～6回、1回数滴、好ましくは1～3滴投与することができる。また投与期間は特に限定されない。
- [0020] 本発明の眼科用組成物は、緩衝剤、等張化剤、保存剤、溶解補助剤、安定化剤、キレート剤、粘稠剤、pH調整剤、清涼化剤等の各種の添加剤を適宜配合することができる。
- [0021] 本発明の眼科用組成物は、本目的に反しない限り、抗炎症剤(アラントイン、プラノプロフェンなど)、充血除去剤(塩酸ナファゾリンなど)、眼筋調節剤(メチル硫酸ネオスチグミンなど)、収れん剤(硫酸亜鉛など)、抗ヒスタミン剤(マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミンなど)、抗アレルギー剤(クロモグリク酸ナトリウムなど)、ビタミン類(酢酸トコフェノール、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、塩酸ピリドキシン、シアノコバラミン、パンテノールなど)、サルファ剤(スルファメトキサゾールなど)、コンドロイチン硫酸ナトリウム、アミノ酸などから選ばれる1種以上の薬効を有する成分を配合してもよい。

- [0022] 緩衝剤としては、例えば、ホウ酸またはその塩（ホウ砂等）、クエン酸またはその塩（クエン酸ナトリウム等）、酒石酸またはその塩（酒石酸ナトリウム等）、グルコン酸またはその塩（グルコン酸ナトリウム等）、酢酸またはその塩（酢酸ナトリウム等）、リン酸またはその塩（リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等）、グルタミン酸やイプシロンアミノカプロン酸等の各種アミノ酸およびトリス緩衝剤等、またはそれらの組み合わせが挙げられる。
- [0023] 等張化剤としては、例えば、ソルビトール、マンニトール、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム等が挙げられる。
- [0024] 保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ソルビン酸またはその塩、グルコン酸クロルヘキシジン、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、クロロブタノール、塩酸ポリヘキサニド等が挙げられる。
- [0025] 溶解補助剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリソルベート80（商品名：Tween80）等が挙げられる。
- [0026] 安定化剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、シクロデキストリン、縮合リン酸またはその塩、亜硫酸塩、クエン酸またはその塩、ジブチルヒドロキシトルエン等が挙げられる。
- [0027] キレート剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸またはその塩（縮合リン酸ナトリウム等）等が挙げられる。
- [0028] 増粘剤としては、例えば、メチルセルロース、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ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸等が挙げられる。
- [0029] pH調整剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸またはその塩（ホウ砂）、塩酸、クエン酸またはその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム等）、リン酸またはその塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム等）、酢酸またはその塩（酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム

等)、酒石酸またはその塩(酒石酸ナトリウム等)等が挙げられる。

- [0030] 清涼化剤としては、例えば、l-メントール、dl-カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、ユーカリ油等が挙げられる。
- [0031] アミノ酸としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、リシン、アルギニン、トリプトファン、ヒスチジン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸、またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられる。
- [0032] 本発明の眼科用組成物のpHは、3～10、好ましくはpH5～9となるように調整される。
- [0033] 本発明の眼科用組成物は、角膜上皮細胞保護作用を有する。従って、本発明の眼科用組成物は、角膜上皮障害、特に角膜上皮障害に伴う角膜上皮細胞の障害の予防・治療剤として有用である。とりわけ、本発明の眼科用組成物は、乾燥によって引き起こされる角膜上皮障害(例えば、涙液減少症、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎、眼瞼炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、VDT(Visual Display Terminal)作業に関連したドライアイ等のドライアイ症候群、または、ドライアイに伴う角結膜上皮障害、角膜上皮磨爛、角膜潰瘍、眼瞼縁炎、眼類天疱瘡、春季カタル、アレルギー性結膜炎等)の予防・治療剤、特に、乾燥によって引き起こされる角膜上皮障害に伴う角膜上皮細胞の障害の予防・治療剤に有用である。
- [0034] 本発明の眼科用組成物はさらに、目の疲れ、目のかわき、目のかすみ、目のかゆみ、結膜充血、コンタクトレンズ着用時の不快感等の予防または改善するための点眼用組成物としても用いることができる。
- [0035] 本発明の眼科用組成物は、ヒト、ヒト以外の動物[例えば、ヒト以外の哺乳類(ブタ、ウシ、ウマ、イヌ等の家畜および愛玩動物)等]における上記疾患または状態を予防・治療するために用いることができる。
- [0036] 本発明は、上記疾患または状態を予防・治療する方法、特に角膜上皮障害を治療する方法および角膜上皮細胞を保護する方法を提供し、該方法は、該治療または該

保護を必要とする投与対象(例えば、ヒトまたはヒト以外の動物)に、キサンタンガムおよびブドウ糖の有効量を投与する工程を含む。

[0037] 本発明はさらに、上記方法を実施するためのキット(商業パッケージ)を提供する。該キットは、本発明の眼科用組成物を含み、さらに、当該組成物を上記疾患または状態の予防・治療に使用することができる(または使用すべきである)、または当該組成物を角膜上皮障害の治療に使用することができる(または使用すべきである)ことなどを記載した記載物(例えば、該キットを用いて上記方法を実施するための指示書)を含む。

[0038] 以下に、実施例および試験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実施例

[0039] [試験例1]キサンタンガムとブドウ糖との組み合わせの角膜上皮細胞保護作用

1. 試験方法

本試験は、文献(Br. J. Ophthalmol. 2001, 85, 6120)に準じて行った。凍結正常ウサギ角膜上皮細胞懸濁液(NRCE2、クラボウ社製)を培養液(RCGM2、クラボウ社製)に懸濁した。この懸濁液を遠心分離し(5分間、 $400 \times g$)、上清を除去した。この細胞に2mLの培養液を加えて懸濁し、その内 $20 \mu\text{L}$ をトリバンプルー $20 \mu\text{L}$ で希釈し、生細胞数を血球計算盤でカウントした。その後、96ウェルプレートの各ウェルに 4×10^3 個/ウェル/ μL になるように細胞を播種し、 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 、加湿下でコンフルエントまで培養を行った($n=5$)。96ウェルプレートの培養上清を除去した後、種々の濃度(w/v%)のブドウ糖および/またはキサンタンガム(エコーガムT:登録商標)を含むリン酸緩衝液(pH7、試験溶液)またはリン酸緩衝液(pH7、対照溶液)を $100 \mu\text{L}$ 添加し、 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 、加湿下で15分間培養した。培養後、添加した試験溶液または対照溶液を除去し、室温で30分間乾燥させた。各ウェルにCell Counting Kit-8溶液(同仁化学研究所製) $100 \mu\text{L}$ を添加し、2時間後に96ウェルマイクロプレートリーダー(Labsystems Multiskan, 登録商標)を用い、吸光度(波長450nm)を測定した。角膜上皮細胞の生存率(%)は下記式を用い、試験溶液または対照溶液の吸光度の平均値および無処置群の吸光度の平均値から求めた。

[0040] 生存率(%) =

$$\frac{\text{試験溶液または対照溶液添加群の吸光度の平均値}}{\text{無処置群の吸光度の平均値}} \times 100$$

[0041] なお、培養後の乾燥条件は、キサンタンガム及びブドウ糖の濃度に応じて、適切な温度及び時間を設定する必要がある。好ましい乾燥条件は、温度が15～50℃、時間が10～180分である。

[0042] 2. 試験結果

表1に示すように、0.1%キサンタンガムを添加した0.005%または0.1%ブドウ糖溶液で処置した時の角膜上皮細胞の生存率は、キサンタンガム未添加のブドウ糖溶液で処置した時の生存率と比較すると高い値を示した。また、0.1%キサンタンガムを添加したリン酸緩衝液(キサンタンガム単独溶液)で処置した時の生存率は、キサンタンガムを含まない単なるリン酸緩衝液で処置した時の生存率とほとんど変わらなかった。キサンタンガムを添加することによる生存率改善効果(キサンタンガムを添加した時と添加しない時との生存率の差)は、ブドウ糖溶液の方がリン酸緩衝液より高かった。

この結果は、キサンタンガムとブドウ糖とを組み合わせることにより、角膜上皮細胞保護作用が改善されることを示す。

[0043] [表1]

	生存率 (%)		生存率改善効果 (B - A, %)
	キサンタンガム 未添加 (A)	0.1% キサンタンガム 添加 (B)	
0.1% ブドウ糖	17.2	94.6	77.4
0.005% ブドウ糖	17.2	115.9	98.7
リン酸 緩衝液	32.1	32.6	0.5

[0044] 以下に、本発明によるキサンタンガムおよびブドウ糖を含有する点眼剤の製剤実施

例を示す。

[0045] [実施例1]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.5g
塩化ナトリウム	0.5g
ブドウ糖	0.005g
ホウ酸	0.3g
ホウ砂	適量
クエン酸ナトリウム	0.2g
キサントガム	0.5g
ソルビン酸	0.2g
精製水	適量
全量	100mL (pH7.0)

[0046] [実施例2]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

L-アスパラギン酸カリウム	1g
塩化ナトリウム	0.5g
ブドウ糖	0.001g
ホウ酸	0.2g
ホウ砂	適量
キサントガム	0.2g
塩化ベンザルコニウム液(10w/v%)	0.05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0.005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0047] [実施例3]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

塩化ナトリウム	0.5g
---------	------

ブドウ糖	0. 1g
ホウ酸	0. 4g
ホウ砂	適量
エデト酸ナトリウム	0. 01g
キサントガム	0. 1g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	0. 2g
塩化ベンザルコニウム液(10w／v%)	0. 05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0. 005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7. 2)

[0048] [実施例4]コンタクトレンズ用点眼剤

常法により、次の処方コンタクトレンズ用点眼剤を調製した。

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0. 5g
塩化ナトリウム	0. 55g
塩化カリウム	0. 15g
ブドウ糖	0. 005g
ホウ酸	0. 5g
ホウ砂	適量
エデト酸ナトリウム	0. 01g
キサントガム	0. 1g
ポリソルベート80	0. 15mL
ヒドロキシエチルセルロース	0. 5g
グルコン酸クロルヘキシジン液(20w／v%)	0. 025mL
(グルコン酸クロルヘキシジンとして0. 005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7. 2)

[0049] [実施例5]コンタクトレンズ装着液

常法により、次の処方コンタクトレンズ装着液を調製した。

アミノエチルスルホン酸	1g
ポリビニルアルコール(部分けん化物)	2g
塩化ナトリウム	0.6g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	0.5g
ブドウ糖	0.005g
エデト酸ナトリウム	0.02g
酢酸ナトリウム	0.1g
水酸化ナトリウム	適量
キサンタンガム	0.1g
塩化ベンザルコニウム液(10w/v%)	0.05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0.005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0050] [実施例6]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.5g
塩化ナトリウム	0.5g
ブドウ糖	0.05g
ホウ酸	0.3g
ホウ砂	適量
クエン酸ナトリウム	0.2g
キサンタンガム	0.3g
ソルビン酸	0.2g
精製水	適量
全量	100mL (pH7.0)

[0051] [実施例7]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

L-アスパラギン酸カリウム	1g
---------------	----

塩化ナトリウム	0.5g
ブドウ糖	0.005g
ホウ酸	0.2g
ホウ砂	適量
キサンタンガム	0.2g
塩化ベンザルコニウム液(10w/v%)	0.05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0.005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0052] [実施例8]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

アミノエチルスルホン酸	1g
塩化ナトリウム	0.5g
ブドウ糖	0.025g
ホウ酸	0.4g
ホウ砂	適量
キサンタンガム	0.5g
塩化ベンザルコニウム液(10w/v%)	0.05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0.005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0053] [実施例9]コンタクトレンズ用点眼液

常法により、次の処方のコンタクトレンズ用点眼剤を調製した。

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.5g
塩化ナトリウム	0.55g
塩化カリウム	0.15g
ブドウ糖	0.1g
ホウ酸	0.5g

ホウ砂	適量
エデト酸ナトリウム	0.01g
キサンタンガム	0.5g
ポリソルベート80	0.15mL
グルコン酸クロルヘキシジン液(20w/v%)	0.025mL
(グルコン酸クロルヘキシジンとして0.005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0054] [実施例10]コンタクトレンズ装着液

常法により、次の処方コンタクトレンズ装着液を調製した。

L-アスパラギン酸カリウム	1g
ポリビニルアルコール(部分けん化物)	2g
塩化ナトリウム	0.4g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	0.5g
ブドウ糖	0.01g
エデト酸ナトリウム	0.02g
酢酸ナトリウム	0.1g
水酸化ナトリウム	適量
キサンタンガム	0.4g
塩化ベンザルコニウム液(10w/v%)	0.05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0.005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0055] [実施例11]コンタクトレンズ装着液

常法により、次の処方コンタクトレンズ装着液を調製した。

アミノエチルスルホン酸	1g
ポリビニルアルコール(部分けん化物)	2g
ポビドン	2.5g

塩化ナトリウム	0. 6g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	0. 5g
ブドウ糖	0. 005g
エデト酸ナトリウム	0. 02g
酢酸ナトリウム	0. 1g
水酸化ナトリウム	適量
キサンタンガム	0. 5g
塩化ベンザルコニウム液(10w／v%)	0. 05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0. 005g)	
精製水	適量
全量	100mL (pH7. 2)

[0056] [実施例12]一般用点眼液

常法により、次の処方的一般点眼薬を調製した。

メチル硫酸ネオスチグミン	0. 005g
パンテノール	0. 1g
L-アスパラギン酸カリウム	1g
アラントイン	0. 1g
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 03g
塩化ナトリウム	0. 45g
L-グルタミン酸ナトリウム	0. 2g
ブドウ糖	0. 1g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0. 3g
l-メントール	0. 008g
ボルネオール	0. 002g
塩酸	適量
塩化ベンザルコニウム	0. 005g
クロロブタノール	0. 2g
キサンタンガム	0. 5g

精製水	適量
全量	100mL (pH5. 5)

[0057] [実施例13]一般用点眼液

常法により、次の処方的一般点眼薬を調製した。

塩酸ナファゾリン	0. 002g
アラントイン	0. 1g
硫酸亜鉛	0. 1g
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 03g
アミノエチルスルホン酸	0. 1g
ホウ酸	0. 7g
イプシロンアミノカプロン酸	0. 2g
塩化ナトリウム	0. 45g
クロロブタノール	0. 15g
パラオキシ安息香酸メチル	0. 02g
ブドウ糖	0. 1g
l-メントール	0. 03g
dl-カンフル	0. 003g
ユーカリ油	0. 0009g
ゲラニオール	0. 0009g
マクロゴール4000	0. 3g
キサントガム	0. 2g
精製水	適量

全量	100mL (pH5. 8)
----	----------------

[0058] [実施例14]一般用点眼液

常法により、次の処方的一般点眼薬を調製した。

クロモグリク酸ナトリウム	1g
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 015g
プラノプロフェン	0. 05g

ホウ酸	1.8g
ホウ砂	0.35g
ジブチルヒドロキシルエン	0.005g
エデト酸ナトリウム	0.01g
ブドウ糖	0.1g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
l-メントール	0.005g
ポリソルベート80	0.2g
キサンタンガム	0.3g
精製水	適量
全量	100mL (pH7.0)

[0059] [実施例15]コンタクトレンズ用点眼剤

常法により、次の処方コンタクトレンズ用点眼剤を調製した。

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.5g
塩化ナトリウム	0.55g
塩化カリウム	0.15g
ブドウ糖	0.01g
ホウ酸	0.5g
ホウ砂	適量
エデト酸ナトリウム	0.01g
キサンタンガム	0.3g
ヒアルロン酸ナトリウム	0.01g
ヒドロキシエチルセルロース	0.1g
塩酸ポリヘキサニド	0.1mg
精製水	適量
全量	100mL (pH7.2)

[0060] [実施例16]サルファ剤点眼液

常法により、次の処方サルファ剤点眼薬を調製した。

スルファメトキサゾール	4g
塩酸ジフェンヒドラミン	0.05g
エデト酸ナトリウム	0.01g
ブドウ糖	0.005g
キサンタンガム	0.2g
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
全量	100mL (pH8.5)

[0061] [実施例17]一般用点眼液

常法により、次の処方的一般点眼薬を調製した。

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05g
塩酸ピリドキシン	0.05g
酢酸トコフェロール	0.025g
ホウ酸	1.8g
ホウ砂	適量
ジブチルヒドロキシトルエン	0.005g
エデト酸ナトリウム	0.01g
ブドウ糖	0.1g
クロロブタノール	0.15g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
l-メントール	0.005g
ポリソルベート80	0.2g
マクロゴール4000	0.3g
キサンタンガム	0.3g
精製水	適量
全量	100mL (pH6.0)

[0062] [実施例18]一般用点眼液

常法により、次の処方的一般点眼薬を調製した。

イプシロンアミノカプロン酸	1g
シアノコバラミン	0.02g
パンテノール	0.1g
酢酸トコフェロール	0.025g
ホウ酸	1.5g
エデト酸ナトリウム	0.01g
ブドウ糖	0.01g
クロロブタノール	0.15g
塩化ベンゼトニウム	0.005g
l-メントール	0.005g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.2g
キサントガム	0.1g
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
全量	100mL (pH6.0)

[0063] [実施例19] 洗眼液

常法により、次の処方の洗眼液を調製した。

アラントイン	0.03g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.003g
塩酸ピリドキシン	0.01g
アミノエチルスルホン酸	0.1g
ホウ酸	1.8g
ホウ砂	適量
エデト酸ナトリウム	0.005g
ブドウ糖	0.005g
塩化ベンゼトニウム	0.0025g
l-メントール	0.005g
キサントガム	0.1g

精製水	適量
全量	100mL (pH6. 0)

[0064] [実施例20]人工涙液

常法により、次の処方的人工涙液を調製した。

L-アスパラギン酸カリウム	1g
塩化ナトリウム	0. 5g
ブドウ糖	0. 001g
ホウ酸	0. 2g
ホウ砂	適量
キサンタンガム	0. 05g
塩化ベンザルコニウム液 (10w/v%)	0. 05mL
(塩化ベンザルコニウムとして0. 005g)	

精製水	適量
全量	100mL (pH7. 0)

[0065] [実施例21]コンタクトレンズ用点眼剤

常法により、次の処方のコンタクトレンズ用点眼剤を調製した。

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0. 5g
塩化ナトリウム	0. 55g
塩化カリウム	0. 15g
ブドウ糖	0. 0025g
ホウ酸	0. 5g
ホウ砂	適量
エデト酸ナトリウム	0. 01g
キサンタンガム	0. 05g
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 01g
ヒドロキシエチルセルロース	0. 1g
塩酸ポリヘキサニド	0. 1mg

精製水	適量
-----	----

全量

100mL (pH7. 0)

産業上の利用可能性

- [0066] 本発明によれば、優れた角膜上皮障害の治療効果および角膜上皮細胞の保護効果を有するキサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物を提供することができる。本発明の眼科用組成物は、涙液減少症、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、シューグレン症候群、乾性角結膜炎、眼瞼炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、VDT作業に関連したドライアイ等のドライアイ症候群またはドライアイに伴う角結膜上皮障害等の予防・治療剤としても有用である。さらに、点眼剤の態様をとった本発明の眼科用組成物は、擬塑性を示すキサンタンガムを含有することから優れた使用感を有するものである。
- [0067] 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正及び変更も、すべて後記の請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。
- [0068] 本出願は日本で出願された特願2006-081463を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [1] キサンタンガムおよびブドウ糖を含有する眼科用組成物。
- [2] 眼科用組成物中のキサンタンガムの濃度が0.05～0.5w/v%である請求項1に記載の眼科用組成物。
- [3] 眼科用組成物中のブドウ糖の濃度が0.001～0.1w/v%である請求項1または2に記載の眼科用組成物。
- [4] 角膜上皮障害を治療するための請求項1～3のいずれか1項に記載の眼科用組成物。
- [5] 角膜上皮障害が角膜上皮細胞の障害である請求項4に記載の眼科用組成物。
- [6] 角膜上皮細胞を保護するための請求項1～3のいずれか1項に記載の眼科用組成物。
- [7] 点眼剤である請求項1～6のいずれか1項に記載の眼科用組成物。
- [8] 請求項4～6のいずれか1項に記載の組成物または請求項7記載の点眼剤の製造のためのキサンタンガムおよびブドウ糖の使用。
- [9] キサンタンガムの濃度が0.05～0.5w/v%である請求項8に記載の使用。
- [10] ブドウ糖の濃度が0.001～0.1w/v%である請求項8または9に記載の使用。
- [11] 角膜上皮障害を治療する方法であって、該治療を必要とする投与対象にキサンタンガムおよびブドウ糖の有効量を投与する工程を含む、方法。
- [12] 角膜上皮細胞を保護する方法であって、該保護を必要とする投与対象にキサンタンガムおよびブドウ糖の有効量を投与する工程を含む、方法。
- [13] キサンタンガムの濃度が0.05～0.5w/v%である請求項11または12に記載の方法。
- [14] ブドウ糖の濃度が0.001～0.1w/v%である請求項11～13のいずれか1項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/056072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/723(2006.01)i, A61K31/7004(2006.01)i, A61P27/02(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)

A61K31/7004, A61K31/723

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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-529906 A (Sifi S.p.A.), 06 October, 2005 (06.10.05), & WO 03/092584 A2 & US 2005/0234075 A1 & EP 1497420 A2 & EP 1616568 A2	1-10
Y	JP 7-48262 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 February, 1995 (21.02.95), & EP 628314 A1 & KR 143509 B	1-10

☐ 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
08 May, 2007 (08.05.07)

Date of mailing of the international search report
15 May, 2007 (15.05.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/056072

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.: 11-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11 to 14 are relevant to methods for treatment of the human body or animal body by therapy under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
 Int.Cl. A61K31/723(2006.01)i, A61K31/7004(2006.01)i, A61P27/02(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（I P C））

Int.Cl. A61K31/7004, A61K31/723

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	1 9 2 2－1 9 9 6年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1－2 0 0 7年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6－2 0 0 7年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4－2 0 0 7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）

REGISTRY/CaPlus/MEDLINE/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 請求の範囲の番号
Y	JP 2005-529906 A (シフィ・ソシエタ・ヘル・アチオ) 2005. 10. 06 & WO 03/092584 A2 & US 2005/0234075 A1 & EP 1497420 A2 & EP 1616568 A2	1～10
Y	JP 7-48262 A (千寿製薬株式会社) 1995. 02. 21 & EP 628314 A1 & KR 143509 B	1～10

☐ 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、一般的技术水準を示すもの 「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
 0 8 . 0 5 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日
 1 5 . 0 5 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁（I S A / J P）
 郵便番号 1 0 0－8 9 1 5
 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）	4 C	8 8 2 9
大宅 郁治		
電話番号 0 3－3 5 8 1－1 1 0 1 内線	3 4 5 2	

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11～14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 1 ～ 1 4 は、PCT規則39.1(iv)に規定の治療による人体又は動物の体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。