

(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
2013 年 10 月 17 日(17.10.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/154016 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/155 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 33/22 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01) A61P 33/04 (2006.01)
A61L 2/18 (2006.01) G02C 13/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/060288
- (22) 国際出願日: 2013 年 4 月 4 日(04.04.2013)
- (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 2012-089541 2012 年 4 月 10 日(10.04.2012) 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: 福嶋 一宏(FUKUSHIMA, Kazuhiro); 〒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). 加藤 万里代(KATO, Mariyo); 〒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). 高井 良宏(TAKAI, Yoshihiro); 〒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). 伊藤 昌志(ITO, Masashi); 〒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: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

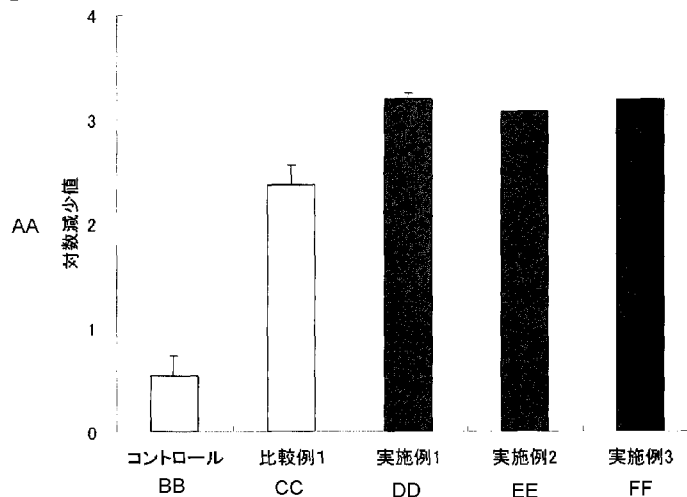
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

[続葉有]

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITION

(54) 発明の名称: 眼科組成物

[図1]



AA Logarithmic decrement value
BB Control
CC Comparative example 1
DD Example 1
EE Example 2
FF Example 3

(57) Abstract: The present invention provides an ophthalmic composition comprising (A) a biguanide-type bactericidal agent and (B) zinc chloride. The present invention can provide an ophthalmic composition having a significantly improved disinfecting effect against *Acanthamoeba* organisms.

(57) 要約: 本発明は、(A)ビグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛を含有する眼科組成物を提供するものである。本発明によれば、アカントアメーバ消毒効果が顕著に高まった眼科組成物が提供される。

WO 2013/154016 A1



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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロ
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, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：眼科組成物

技術分野

[0001] 本発明は、アカントアメーバ (Acanthamoeba) に対して高い消毒効果を発揮できる眼科組成物に関する。また本発明は、角膜バリア機能を改善させ、アカントアメーバ等病原体の侵入を防ぐ点で安全性の高い眼科組成物に関する。更に本発明は、コンタクトレンズを長時間浸漬してもレンズのサイズ変化を生じ難く、コンタクトレンズに対して安全に用いられ得る眼科組成物に関する。また、本発明は、抗アカントアメーバ剤、アカントアメーバの消毒方法、角膜バリア機能を改善する方法、ホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する方法等に関する。

背景技術

[0002] アカントアメーバ角膜感染症（アメーバ角膜炎）は、アカントアメーバ（例えばAcanthamoeba castellanii、Acanthamoeba polyphaga等）が角膜に感染して発症する角膜感染症であり、角膜に強い混濁を残す難治性の角膜疾患である。アカントアメーバは、土壌や淡水などにも広く存在する原生生物の一種であり、健常な角膜には容易に付着できないが、コンタクトレンズの使用等により角膜が欠損すると、そこに付着し感染すると考えられている。そして実際、アカントアメーバ角膜感染症の罹患者の多くは、コンタクトレンズ装用経験者であり、アカントアメーバが付着したコンタクトレンズの使用が主な感染原因と言われている。

[0003] 現在までに、アカントアメーバ角膜感染症に対する治療に特効薬は知られていない。そのため、アカントアメーバ角膜感染症の治療には現在のところ抗真菌薬が使用されているが、抗真菌薬を用いても十分な治療効果が得られず、感染した角膜表面を削り取る治療が更に必要とされる場合もある。また、アカントアメーバ角膜感染症の根治には、数ヶ月間という長期間を要することもあり、そして根治しない場合には角膜移植を余儀なくされる場合もある。

る。このようにアカントアメーバ角膜炎に一旦罹患すると、その根治が困難であることから、アカントアメーバ角膜炎の予防が重要であると考えられている。

[0004] これまでに、コンタクトレンズケア用液剤などの眼科組成物にアカントアメーバ消毒作用を付与する試みがなされている。例えば、特許文献1には、蛋白質分解酵素、陰イオン界面活性剤、非還元性多価アルコール、ホウ酸系緩衝剤、及び水溶性高分子化合物を各々所定量含むコンタクトレンズ用液剤組成物がアカントアメーバに対する消毒効果を奏することが報告されている。また特許文献2には、ポリリジンが、高含水・イオン性の含水性ソフトコンタクトレンズ（グループIVレンズ）以外のコンタクトレンズに対してアカントアメーバの消毒に有効であることも報告されている。

[0005] 更に特許文献3には、ポリヘキサメチレンビグアニド（「PHMB」とも呼ばれる）等のカチオン性防腐剤が、限られた効果ではあるものの、アカントアメーバ感染を抑制するために用いられていることが記載されている。PHMBは、アメリカにおいてプールの消毒剤などとして用いられていたりするなど、目に対する安全性は比較的高いとされているが、近年、ポリヘキサメチレンビグアニドは、特定のコンタクトレンズとの組み合わせで、角膜ステイニングと呼ばれる角膜上皮障害を引き起こす可能性があることも指摘されている。従って、高い抗アカントアメーバ作用を発揮させるために高濃度のPHMBを眼科組成物に配合することは、角膜上皮障害の発生リスクを高め、ひいては逆にアカントアメーバが感染し易い角膜状態にする恐れがあるというジレンマがある。

[0006] また一方で、原生動物において代謝に必要な酵素の補因子として機能する多価陽イオン（亜鉛等）をキレートする多価陽イオンキレート剤を用いて、アカントアメーバの増殖を抑制する方法も知られている（特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2003-57610号公報

特許文献2：特開2002-143277号公報

特許文献3：国際公開第02/49633号パンフレット

特許文献4：特表平9-506518号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 上述のようなアカントアメーバ角膜感染症予防の重要度に鑑み、高いアカントアメーバ消毒効果を有する更なる有用な眼科組成物の開発が望まれている。本発明はかかる従来の問題に鑑み、顕著なアカントアメーバ消毒効果を有する有用な眼科組成物を提供することを主な目的とする。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討した結果、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛とを組み合わせで配合した眼科組成物によれば、著しく高いアカントアメーバ消毒効果が得られることを見出した。また本発明者らは更に検討を重ねたところ、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛とを併用することにより、角膜バリア機能を効果的に改善でき、アカントアメーバの侵入を防ぐことができることから、眼にそのまま適用しても極めて安全な眼科組成物とすることができることを見出した。一方、コンタクトレンズをホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科組成物中で長時間浸漬処理した場合にレンズが膨張し易い傾向があるという問題がある。然るに、本発明によれば、所定の濃度のホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科組成物に、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛とを併用することで、コンタクトレンズを長時間にわたりホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科組成物中に浸漬することで生じるサイズ変化を抑制し、安全にコンタクトレンズが使用され得ることも見出した。本発明は、かかる知見に基づいて、更に改良を重ねることにより完成したものである。

- [0010] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の眼科組成物を提供する。

項1-1. (A)ビグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛とを含有することを特徴とする、眼科組成物。

項1-2. (A)ビグアニド系殺菌剤が、式： $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ で表されるビグアニド基を少なくとも一つ有する化合物である、項1-1に記載の眼科組成物。

項1-3. (A)ビグアニド系殺菌剤として、ヘキサメチレンビグアニド、そのポリマー、クロルヘキシジン、アレキシジン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含む、項1-1又は1-2に記載の眼科組成物。

項1-4. (A)成分を総含有量で0.000001～0.01w/v%含有する、請求項1-1～1-3のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-5. (B)成分を総含有量で0.0001～0.05w/v%含有する、請求項1-1～1-4のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-6. (A)成分の総含有量100重量部に対する(B)成分の総含有量が、10～50000重量部である、請求項1-1～1-5のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-7. 更に、(C)ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、項1-1～1-6のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-8. (C)成分を、ホウ素原子含量換算で0.0001～0.045mol/100mLの割合で含有する、項1-1～1-7のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-9. 更に、非イオン性界面活性剤を含有する、項1-1～1-8のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-10. 非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックコポリマー類である、項1-9に記載の眼科組成物。

項1-11. アカントアメーバを消毒するために用いられる、請求項1-1～1-10のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-12. 角膜表面にそのまま適用可能な製剤形態である、請求項1-1～1-11のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-13. コンタクトレンズ用眼科組成物である、請求項1-1～1-12のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-14. コンタクトレンズが、ソフトコンタクトレンズである、項1-13に記

載の眼科組成物。

項1-15. コンタクトレンズが、ソフトコンタクトレンズ分類がグループIVのソフトコンタクトレンズ、又はシリコンハイドロゲルコンタクトレンズである、項1-13又は1-14に記載の眼科組成物。

項1-16. コンタクトレンズ用眼科組成物が、コンタクトレンズケア用剤である、請求項1-13～1-15のいずれかに記載の眼科組成物。

項1-17. コンタクトレンズ用眼科組成物が、コンタクトレンズ消毒・洗浄・保存液である、請求項1-13～1-16のいずれかに記載の眼科組成物。

[0011] また、本発明は、下記に掲げる態様の抗アカントアメーバ剤を提供する。

項2. (A)ビグアニド系殺菌剤及び(B)塩化亜鉛を含有する、抗アカントアメーバ剤。

[0012] また、本発明は、下記に掲げる態様の、アカントアメーバの消毒方法、アカントアメーバの消毒作用の増強方法及びアカントアメーバの消毒作用を眼科組成物に付与する方法を提供する。

項3. (A)ビグアニド系殺菌剤と(B)塩化亜鉛を含む眼科組成物を用いてアカントアメーバの消毒を行うことを特徴とする、アカントアメーバの消毒方法。

項4. (A)ビグアニド系殺菌剤を含む眼科組成物中に、(B)塩化亜鉛を配合することを特徴とする、該眼科組成物のアカントアメーバの消毒作用を増強する方法。

項5. 眼科組成物に、(A)ビグアニド系殺菌剤と(B)塩化亜鉛とを配合することを特徴とする、アカントアメーバの消毒作用を該眼科組成物に付与する方法。

[0013] また、本発明は、下記に掲げる態様の角膜バリア機能が改善された眼科用組成物を調製する方法、及び角膜バリア機能を改善する作用を眼科組成物に付与する方法を提供する。

項6. 眼科組成物中に、(A)ビグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛とを配合することを特徴とする、角膜バリア機能が改善された眼科組成物を調製する

方法。

項 7. (A) ビグアニド系殺菌剤を含有する眼科組成物中に、(B) 塩化亜鉛を配合することを特徴とする、角膜バリア機能を改善する作用を該眼科組成物に付与する方法。

[0014] 更に、本発明は、下記に掲げる態様の、ホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する方法、並びにホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する作用を眼科組成物に付与する方法を提供する。

項 8. (C) ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含有する眼科組成物中に、(A) ビグアニド系殺菌剤及び(B) 塩化亜鉛 を配合することを特徴とする、ホウ酸及び／又はその塩により引き起こされるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する方法。

項 9. (C) ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含む眼科組成物中に、(A) ビグアニド系殺菌剤及び(B) 塩化亜鉛を配合することを特徴とする、ホウ酸及び／又はその塩により引き起こされるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する作用を該眼科組成物に付与する方法。

[0015] 更に、本発明は、下記に掲げる態様の使用も提供する。

項 10. 眼科組成物の製造のための (A) ビグアニド系殺菌剤と、(B) 塩化亜鉛の使用。

項 11. 眼科組成物が、上記項1-1乃至1-17のいずれかに記載の組成物である、項 10 に記載の使用。

[0016] 更に、本発明は、下記に掲げる態様の使用も提供する。

項 12. 眼科組成物としての、(A) ビグアニド系殺菌剤と、(B) 塩化亜鉛を含む組成物の使用。

項 13. 眼科組成物が、上記項1-1乃至1-17のいずれかに記載の組成物である、項 12 に記載の使用。

[0017] 更に、本発明は、下記に掲げる態様の組成物も提供する。

項 14. 眼科組成物としての使用のための、(A) ビグアニド系殺菌剤と、(B)

塩化亜鉛を含む組成物。

項 1 5. 上記項1-1乃至1-17のいずれかに記載されたものである、項 1 4 に記載の組成物。

[0018] 更に、本発明は、下記に掲げる態様の眼科組成物の製造方法も提供する。

項 1 6. 水を含む担体に、(A)ピグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛を添加することを含む、眼科組成物の製造方法。

項 1 7. 眼科組成物が、上記項1-1乃至1-17のいずれかに記載の組成物である、項 1 6 に記載の製造方法。

発明の効果

[0019] 本発明の眼科組成物は、アカントアメーバに対して著しく高い消毒効果を発揮することができる。従って、本発明の眼科組成物によれば、アカントアメーバ角膜感染症を高度に予防することができる。更に、本発明の眼科組成物は、角膜バリア機能を効果的に改善できる点からも、アカントアメーバ角膜感染症の予防に優れており、高い安全性をもって使用することができる。また、本発明の眼科組成物は、ホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科組成物中にコンタクトレンズを浸漬した場合に生じ易いコンタクトレンズのサイズ変化をも有効に抑制できるので、コンタクトレンズの使用に伴う角膜上皮障害のリスクを大きく低減できる。角膜バリア機能の低下や角膜上皮障害は、アカントアメーバの角膜への侵入を容易にし、感染症のリスクを高める要因でもあるので、角膜バリア機能の低下、及びコンタクトレンズのサイズ変化を効果的に抑制できるという観点からも、本発明の眼科組成物は、アカントアメーバ角膜感染症の高度な予防に有効である。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]試験例 1 において、試験液（実施例 1 ～ 3 及び比較例 1）のアカントアメーバに対する消毒効果を評価した結果を示す図である。

[図2]参考試験例 1 において、試験液（比較例 2 ～ 3）のアカントアメーバに対する消毒効果を評価した結果を示す図である。

[図3]試験例 2 において、試験液（実施例 4 及び比較例 4）について、角膜上

皮細胞のバリア機能に及ぼす影響を評価した結果を示す図である。

[図4]試験例3において、試験液（実施例5及び比較例5）について、角膜上皮細胞のバリア機能に及ぼす影響を評価した結果を示す図である。

[図5]試験例4において、試験液（実施例6～7及び比較例6～8）の、ソフトコンタクトレンズのサイズ変化に及ぼす影響を評価した結果を示す図である。

[図6]試験例5において、試験液（実施例8～9及び比較例9～11）について、ソフトコンタクトレンズのサイズ変化に及ぼす影響を評価した結果を示す図である。

[図7]試験例6において、試験液（実施例10～15）について、角膜上皮細胞のバリア機能に及ぼす影響を評価した結果を示す図である。

[図8]参考試験例2において、試験液（比較例16及び18）について、角膜上皮細胞のバリア機能に及ぼす影響を評価した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0021] 1. 眼科組成物

本発明の眼科組成物は、ビグアニド系殺菌剤（以下、(A)成分と表記することもある）を含有する。

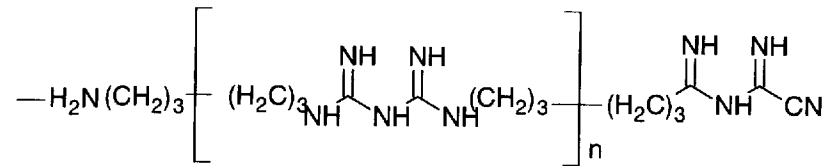
[0022] ビグアニド系殺菌剤とは、式： $-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH-$ で表されるビグアニド基を少なくとも1つ有する化合物であり、ビグアニド基を少なくとも1つ有するモノマー、該モノマーから構成されるポリマー、及びそれらの塩形態の化合物として公知の殺菌剤であり、公知の方法により製造してもよく市販品として入手することもできる。

[0023] 本発明で用いられるビグアニド系殺菌剤としては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば特に制限されないが、例えば、下記一般式(II)、(III)、(IV)及び(V)で示される化合物が例示される。これらの内で、一般式(II)及び(III)で示される化合物については、塩の形態であってもよい。

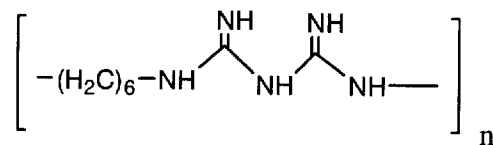
[0024]

[化1]

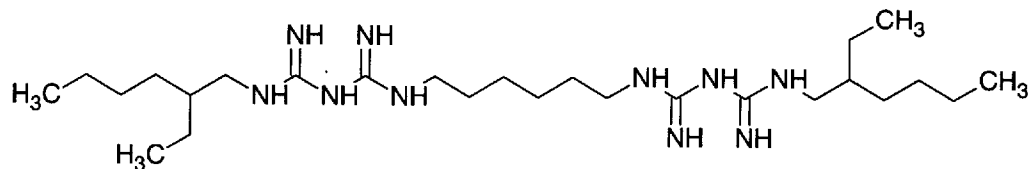
一般式(II)



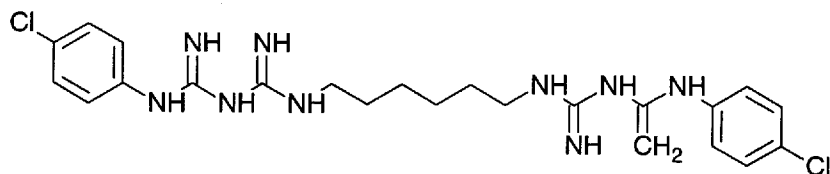
一般式(III)



一般式(IV)



一般式(V)



[0025] 一般式(II)及び(III)中、 n は、1以上の整数、好ましくは1～500の整数、更に好ましくは1～40の整数、特に好ましくは10～13の整数である。

[0026] 本発明に用いられるビグアニド系殺菌剤として、具体的には、ヘキサメチレンビグアニド及びそのポリマー（即ちポリヘキサメチレンビグアニド（略記：PHMB））、クロルヘキシジン、アレキシジン、ヘキセチジン等が挙げられ、アカントアメーバに対する消毒作用を一層高めるという観点から、好ましくはヘキサメチレンビグアニド及びそのポリマーが例示される。一般

式(II)で示されるヘキサメチレンビグアニド及びそのポリマーは、角膜バリア機能の低下抑制、及びホウ酸及び／又はその塩を使用する場合のコンタクトレンズのサイズ変化抑制の観点からも、好適である。

[0027] ビグアニド系殺菌剤は、少なくとも1つのビグアニド基を有するモノマーやそのポリマーの混合物であってもよく、このようなモノマーと種々の重合度のポリマーを含有する混合物、及び種々の重合度のポリマーを含有する混合物を纏めてポリビグアニドと呼ぶこともある。例えば、ヘキサメチレンビグアニドのモノマーやその種々の重合度のポリマーを含有する混合物を纏めてポリヘキサメチレンビグアニドと呼ぶこともある。このような混合物を用いる場合には、その平均重合度は、 n で定義される数値範囲内になるものを好適に用いることができる。

[0028] 本発明で用いられるビグアニド系殺菌剤の塩は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば特に制限されない。本発明で用いられるビグアニド系殺菌剤の塩として例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ホウ酸、リン酸、硝酸等の無機酸塩；酢酸、グルコン酸、マレイン酸、アスコルビン酸、ステアリン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられ、無機酸塩が好ましく、塩酸塩がより好ましい。これらの塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0029] 本発明において、ビグアニド系殺菌剤は、1種を単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0030] 本発明の眼科組成物において、(A)成分の含有量については、(A)成分の種類、該眼科組成物の製剤形態等に応じて適宜設定されるが、眼科組成物の総量に対して、(A)成分が総含有量で、例えば、0.000001～0.01w/v%、好ましくは0.00001～0.005w/v%、更に好ましくは0.0001～0.001w/v%である。

[0031] 上記(A)成分の含有量は、アカントアメーバの消毒作用を一層高めるという観点から好適であり、また角膜バリア機能の改善作用を一層高めるという観

点、並びにホウ酸及び／又はその塩によるソフトコンタクトレンズのサイズ変化の抑制作用を一層高めるという観点からも好適である。

[0032] 本発明の眼科組成物は、上記(A)成分に加えて、塩化亜鉛（以下、(B)成分と表記することもある）を含有する。このように(A)成分及び(B)成分を含有することによって、アカントアメーバの消毒作用を顕著に高めることが可能になる。また、(A)成分及び(B)成分を含有することによって、上記(A)成分によって誘発される角膜バリア機能の低下を抑制する。更に、ホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科用組成物中に、(A)成分及び(B)成分を含有させることにより、ホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化を有効に抑制させることが可能になる。

[0033] 本発明で用いられる塩化亜鉛は、眼科組成物に使用することが可能なものであれば特に制限はない。例えば、第十六改正日本薬局方に記載されている塩化亜鉛が挙げられる。

[0034] 本発明で用いられる塩化亜鉛は、水和物であってもよい。

[0035] 本発明の眼科組成物において、(B)成分の含有量については、該眼科組成物の製剤形態等に応じて適宜設定されるが、眼科組成物の総量に対して、(B)成分が総含有量で、例えば、0.00005～0.05w/v%、好ましくは0.0001～0.015w/v%、更に好ましくは0.0005～0.005w/v%である。

[0036] 上記(B)成分の含有量は、アカントアメーバの消毒作用を一層高めるという観点から好適であり、また角膜バリア機能の改善作用を一層高めるという観点、並びにホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化の抑制作用を一層高めるという観点からも好適である。

[0037] また、本発明の眼科組成物において、(A)成分に対する(B)成分の含有比率については、特に制限されるものではないが、アカントアメーバの消毒作用を一層高めるという観点から、(A)成分の総含有量100重量部に対する、上記(B)成分の総含有量は、例えば、10～50000重量部、好ましくは20～15000重量部、更に好ましくは100～5000重量部、特に好ましくは300～3000重量部である。上記含有比率は、角膜バリア機能の改善作用を一層高めるという観点

、並びにホウ酸及び／又はその塩によるソフトコンタクトレンズのサイズ変化の抑制作用を一層高めるという観点からも好適である。

[0038] 更に、本発明の眼科組成物は、上記(A)成分及び(B)成分に加えて、ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種（以下、単に(C)成分と表記することもある）を含有してもよい。

[0039] ホウ酸は、三酸化二ホウ素が水化して生ずる酸素酸の総称であり、オルトホウ酸、メタホウ酸、テトラホウ酸等が含まれる。ホウ酸は、公知の化合物であり、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。

[0040] 本発明で用いられるホウ酸の塩は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されることを限度として、特に制限されるものではない。本発明で用いられるホウ酸の塩として、例えば、有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アミノ酸、トリピリジン、ピコリン等の有機アミンとの塩等）；無機塩基との塩〔アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）；アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）；その他の金属塩（アルミニウム塩等）等〕等が挙げられ、無機塩基との塩が好ましく、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩及びアンモニウム塩がより好ましく、アルカリ金属塩が更に好ましく、ナトリウム塩が特に好ましい。本発明においてホウ酸の塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。また、本発明で用いられるホウ酸及び／又はその塩は、水和物であってもよい。

[0041] 本発明の眼科組成物において、(C)成分は1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。本発明に用いられる(C)成分として、例えば、オルトホウ酸、メタホウ酸、テトラホウ酸、オルトホウ酸ナトリウム、メタホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸ナトリウム、オルトホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム、テトラホウ酸カリウム、オルトホウ酸アンモニウム、メタホウ酸アンモニウム、テトラホウ酸アンモニウム、ホウ砂

等が挙げられ、オルトホウ酸とホウ砂を組合せて用いることが好ましい。尚、オルトホウ酸、ホウ砂は、第十六改正日本薬局方適合品が好適に用いられ、市販のものを用いることもできる。

[0042] 本発明の眼科組成物において、(C)成分としてオルトホウ酸とホウ砂を組み合わせ用いる場合、オルトホウ酸とホウ砂の含有比率については、特に制限されるものではないが、オルトホウ酸の総含有量100重量部に対する、ホウ砂の総含有量は、通常0.1～200重量部、好ましくは1～100重量部、更に好ましくは4～50重量部である。

[0043] 本発明の眼科組成物において、(C)成分の含有量については、該眼科組成物の製剤形態等に応じて適宜設定されるが、眼科組成物の総量に対して、(C)成分の総含有量がホウ素原子含量換算で、例えば、0.001～0.045mol/100mL、より好ましくは0.004～0.04mol/100mL、更に好ましくは0.005～0.038mol/100mLである。ここで、(C)成分のホウ素原子含量換算の含有量とは、眼科組成物中に含まれるホウ酸及び／又はその塩に含まれるホウ素原子の含量に換算した含有量であり、眼科組成物の(C)成分の含有量から容易に算出可能である。例えば、眼科組成物中に(C)成分として0.5w/v%のオルトホウ酸と0.02w/v%のホウ砂を含有する場合には、オルトホウ酸（分子量61.83）には1原子のホウ素が含まれ、ホウ砂（分子量381.37）には4原子のホウ素が含まれることから、オルトホウ酸に由来するホウ素原子の含有割合は0.00809mol/100mL、ホウ砂に由来するホウ素原子の含有量は0.00021mol/100mLとなり、(C)成分総量のホウ素原子含量換算での含有量は0.00830mol/100mLとなる。

[0044] また、(C)成分はコンタクトレンズのサイズ変化を引き起こす傾向があるが、本発明の眼科組成物によれば、(C)成分のホウ素原子含量換算で0.017mol/100mL以下の場合において、コンタクトレンズのサイズ変化をより一層有効に抑制することができる。従って、本発明の眼科組成物において、ホウ酸及び／又はその塩によって引き起こされるコンタクトレンズのサイズ変化の抑制作用をより一層有効に発揮させるという観点から、(C)成分の含有量として、眼科組成物の総量に対して、(C)成分の総含有量がホウ素原子含量換算で0.00

01~0.021mol/100mL、より好ましくは0.005~0.019mol/100mL、更に好ましくは0.008~0.017mol/100mLが例示される。

[0045] また、本発明の眼科組成物において、上記(A)成分に対する上記(C)成分の含有比率については、特に制限されるものではないが、ホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科組成物中でのコンタクトレンズのサイズ変化抑制作用を一層高めるという観点から、(A)成分の総含有量1gに対して、(C)成分の総含有量がホウ素原子含量換算で、例えば、1~150mol、好ましくは10~140mol、更に好ましくは20~130molである。

[0046] 本発明の眼科組成物は、ホウ酸及び／又はその塩以外の緩衝剤を更に含有してもよい。本発明の眼科組成物に配合できる緩衝剤としては、医薬上、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。本発明の眼科組成物に使用可能な他の緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、 ϵ -アミノカプロン酸、アスパラギン酸、アスパラギン酸塩等が挙げられ、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、又はクエン酸緩衝剤が好ましく、リン酸緩衝剤がより好ましい。リン酸緩衝剤としては、リン酸、又はリン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩等のリン酸塩が挙げられる。炭酸緩衝剤としては、炭酸、又は炭酸アルカリ金属塩、炭酸アルカリ土類金属塩等の炭酸塩が挙げられる。クエン酸緩衝剤としては、クエン酸、又はクエン酸アルカリ金属塩、クエン酸アルカリ土類金属塩等が挙げられる。より具体的な例として、リン酸緩衝剤として、リン酸又はその塩（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、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム等）；炭酸緩衝剤として、炭酸又はその塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム等）；クエン酸緩衝剤として、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等）；酢酸緩衝剤として、酢酸又はその塩（酢酸アンモニウム、酢

酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム等) ; アスパラギン酸又はその塩 (アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸カリウム等) 等が例示できる。これらの緩衝剤は1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0047] 本発明の眼科組成物にホウ酸及び／又はその塩以外の緩衝剤を配合する場合、該緩衝剤の含有量については、使用する緩衝剤の種類、他の配合成分の種類や配合量、該眼科組成物の製剤形態等に応じて異なり、一律に規定することはできないが、例えば、該眼科組成物の総量に対して、該緩衝剤が総含有量で、例えば、0.01～10w/v%、好ましくは0.1～5w/v%、更に好ましくは0.2～2w/v%、特に好ましくは0.2～1w/v%である。

[0048] 本発明の眼科組成物は、更に界面活性剤を含有していてもよい。本発明の眼科組成物が含有可能な界面活性剤としては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されることを限度として特に制限されず、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤のいずれであってもよい。

[0049] 本発明の眼科組成物が含有可能な非イオン性界面活性剤としては、具体的には、モノラウリン酸P0E(20)ソルビタン（ポリソルベート20）、モノパルミチン酸P0E(20)ソルビタン（ポリソルベート40）、モノステアリン酸P0E(20)ソルビタン（ポリソルベート60）、トリステアリン酸P0E(20)ソルビタン（ポリソルベート65）、モノオレイン酸P0E(20)ソルビタン（ポリソルベート80）等のP0Eソルビタン脂肪酸エステル類；ポロクサマー407、ポロクサマー235、ポロクサマー188、ポロクサマー403、ポロクサマー237、ポロクサマー124等のP0E・P0Pブロックコポリマー類；P0E(60)硬化ヒマシ油（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60）等のP0E硬化ヒマシ油類；ポリオキシエチレンヒマシ油（ポリオキシエチレンヒマシ油3、ポリオキシエチレンヒマシ油10、ポリオキシエチレンヒマシ油20、ポリオキシエチレンヒマシ油30、ポリオキシエチレンヒマシ油35、ポリオキシエチレンヒマシ油40、ポリオキシエチレンヒマシ油50、ポリオキシエチレンヒマシ油60）；P0E(9)ラウ

リルエーテル等のP0Eアルキルエーテル類；P0E(20)P0P(4)セチルエーテル等のP0E-P0Pアルキルエーテル類；P0E(10)ノニルフェニルエーテル等のP0Eアルキルフェニルエーテル類等が挙げられる。なお、上記において、P0Eはポリオキシエチレン、P0Pはポリオキシプロピレンであり、括弧内の数字は付加モル数を示す。また、本発明の眼科組成物が含有可能な両性界面活性剤としては、例えば、アルキルジアミノエチルグリシン又はその塩（例えば、塩酸塩等）等が挙げられる。また、本発明の眼科組成物が含有可能な陽イオン性界面活性剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等が挙げられる。更に、本発明の眼科組成物が含有可能な陰イオン性界面活性剤としては、例えば、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、脂肪族 α -スルホメチルエステル、 α -オレフィンスルホン酸等が挙げられる。

[0050] 本発明の眼科組成物に用いられる界面活性剤として、非イオン性界面活性剤が好ましく、P0Eソルビタン脂肪酸エステル類、P0E硬化ヒマシ油類、又はP0E・P0Pブロックコポリマー類がより好ましく、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60又はポロキサマー407が更に好ましい。角膜バリア機能の低下抑制作用を一層高めるという観点からは、P0Eソルビタン脂肪酸エステル類、P0E硬化ヒマシ油が好ましく、特にP0E硬化ヒマシ油が好ましい。

[0051] 本発明の眼科組成物において、上記界面活性剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0052] 本発明の眼科組成物が界面活性剤を含有する場合、該界面活性剤の含有量については、該界面活性剤の種類、他の配合成分の種類や配合量、該眼科組成物の製剤形態等に応じて適宜設定できる。界面活性剤の含有量として、眼科組成物の総量に対して、該界面活性剤が総含有量で、例えば、0.001～1.0w/v%、好ましくは0.005～0.7w/v%、更に好ましくは0.01～0.5w/v%である。

[0053] また、本発明の眼科組成物は、更に等張化剤を含有していてもよい。本発

明の眼科組成物が含有可能な等張化剤としては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。本発明の眼科組成物に用いられる等張化剤として、例えば、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、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、グリセリン、プロピレングリコール等が挙げられ、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、塩化カルシウム、又は塩化マグネシウムが好ましく、塩化ナトリウム又はグリセリンが更に好ましく、塩化ナトリウムが特に好ましい。本発明の眼科組成物において上記等張化剤は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0054] 本発明の眼科組成物が等張化剤を含有する場合、該等張化剤の含有量については、使用する等張化剤の種類等に応じて異なり、一律に規定することはできないが、眼科組成物の総量に対して、該等張化剤の総含有量で例えば、 $0.01 \sim 10 \text{ w/v\%}$ 、好ましくは $0.05 \sim 5 \text{ w/v\%}$ 、更に好ましくは $0.1 \sim 3 \text{ w/v\%}$ である。

[0055] 本発明の眼科組成物のpHについては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容される範囲内であれば特に限定されるものではない。本発明の眼科組成物のpHとして、例えば、 $4.0 \sim 9.5$ 、好ましくは $5.0 \sim 9.0$ 、更に好ましくは $6.2 \sim 8.5$ 、特に好ましくは $6.5 \sim 8$ である。

[0056] また、本発明の眼科組成物の浸透圧については、生体に許容される範囲内であれば、特に制限されない。本発明の眼科組成物の浸透圧比として、例えば、 $0.3 \sim 5.0$ 、好ましくは $0.4 \sim 3.0$ 、更に好ましくは $0.5 \sim 1.5$ である。浸透圧の調整は無機塩、多価アルコール、糖アルコール、糖類等を用いて、当該技術分野で既知の方法で行うことができる。浸透圧比は、第十六改正日本薬局方に基づき 286 mOsm ($0.9 \text{ w/v\%}$ 塩化ナトリウム水溶液の

浸透圧) に対する試料の浸透圧の比とし、浸透圧は日本薬局方記載の浸透圧測定法(氷点降下法)を参考にして測定する。なお、浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)は、塩化ナトリウム(日本薬局方標準試薬)を500~650℃で40~50分間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その0.900 gを正確に量り、精製水に溶かし正確に100 mLとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)を用いる。

[0057] 本発明の眼科組成物は、本発明の効果を妨げない限り、上記成分の他に、種々の薬理活性成分や生理活性成分を組み合わせで適量含有してもよい。かかる成分は特に制限されず、例えば、一般用医薬品製造(輸入)承認基準2000年版(薬事審査研究会監修)に記載された眼科用薬における有効成分が例示できる。具体的には、眼科用薬において用いられる成分としては、次のような成分が挙げられる。

抗ヒスタミン剤：例えば、イプロヘプチン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン等。

充血除去剤：例えば、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硫酸ナファゾリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン等。

殺菌剤：例えば、セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン等。

ビタミン類：例えば、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、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、パンテノール、パントテン酸カルシウム、酢酸トコフェロール等。

アミノ酸類：例えば、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、モノエタノールアミン、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール、グリシン等。

消炎剤：例えば、グリチルリチン酸二カリウム、プラノプロフェン、アラントイン、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グアイアズレン、ε-

アミノカプロン酸、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、塩化リゾチーム、甘草等。

その他：例えば、クロモグリク酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム等。

[0058] また、本発明の眼科組成物には、発明の効果を損なわない範囲であれば、その用途や製剤形態に応じて、常法に従い、様々な添加物を適宜選択し、1種又はそれ以上を併用して適当量含有させてもよい。それらの添加物として、例えば、医薬品添加物事典2007（日本医薬品添加剤協会編集）に記載された各種添加物が例示できる。代表的な成分として次の添加物が挙げられる。

担体：例えば、水、含水エタノール等の水性担体。

糖類：例えば、シクロデキストリン等。

糖アルコール類：例えば、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、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、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、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、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、グローキル（ローディア社製 商品名）等。

pH調節剤：例えば、塩酸、 ϵ -アミノカプロン酸、クエン酸、酢酸、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、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、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、リン酸、ポリリン酸、プロピオン酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム等。

安定化剤：例えば、ジブチルヒドロキシルエン、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、モノステアリン酸グリセリン等。

キレート剤：例えば、エチレンジアミン二酢酸（EDDA）、エチレンジアミン三酢酸、エチレンジアミン四酢酸（エドト酸、EDTA）、N-（2-ヒドロキシエチル）エチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）等。

[0059] 本発明の眼科組成物は、上記(A)成分及び(B)成分、及び必要に応じて他の配合成分を所望の配合割合となるように添加することにより調製される。

[0060] 本発明の眼科組成物は、その剤型については、眼科分野で使用可能である限り特に制限されないが、例えば、液状、軟膏状等が挙げられる。これらの中でも、液状が好ましい。また液状の中でも水性液状が好ましい。本発明の眼科組成物を水性液状にする場合、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容される水を水性担体として使用すればよく、このような水として、具体的には、蒸留水、常水、精製水、滅菌精製水、注射用水、注射用蒸留水等が例示される。これらの定義は第十六改正日本薬局方に基づく。ここで、水性液状とは、水を含有する液状の形態を意味し、通常は、眼科組成物中に水を1重量%以上、好ましくは5重量%以上、より好ましくは20重量%以上、更に好ましくは50重量%以上を含有するものを意味する。

[0061] また、水性組成物とは、通常は、組成物中に水を1重量%以上、好ましくは5重量%以上、より好ましくは20重量%以上、更に好ましくは50重量%以上を含有する組成物を意味する。水性組成物に使用する水は、上記と同様、具体的には、蒸留水、常水、精製水、滅菌精製水、注射用水、注射用蒸留水等が例示される。

[0062] 従って、本発明は、別の観点から、水を含む担体に、(A)ピグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛を添加することを含む、眼科組成物の製造方法を提供するものである。

[0063] 本発明の眼科組成物は、眼科分野で使用されるものであれば、その製剤形態については制限されない。例えば、点眼剤（コンタクトレンズ用点眼剤を含む）、洗眼剤（コンタクトレンズ用洗眼剤を含む）、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用剤（コンタクトレンズ消毒液、コンタクトレンズ保存液、コンタクトレンズ洗浄液、コンタクトレンズ洗浄・保存液、及びコンタクトレンズ消毒・洗浄・保存液（マルチパーパスソリューション）等）等を挙げることができる。本発明の眼科組成物は、ピグアニド系殺菌剤を使用する場合に誘発される角膜バリア機能の低下を抑制できるので、角膜表面に直接適用される製剤形態〔点眼剤（コンタクトレンズ用点眼剤を含む）、洗眼剤（コンタクトレンズ用洗眼剤を含む）、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ保存液、コンタクトレンズ洗浄・保存液、及びコンタクトレンズ消毒・洗浄・保存液等〕でも、高い安全性をもって使用することができる。

[0064] また、アカントアメーバ角膜感染症はコンタクトレンズ装用者において最も罹患者が多く、コンタクトレンズ用眼科組成物では、アカントアメーバの消毒作用が強く要求されている。そのため、本発明の眼科組成物の好適な製剤形態として、コンタクトレンズ用点眼剤（コンタクトレンズを装着したまま使用可能な点眼剤）、コンタクトレンズ用洗眼剤（コンタクトレンズを装着したまま使用可能な洗眼剤）、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用剤等のコンタクトレンズ用眼科組成物が挙げられる。中でも、コンタクトレンズケア用剤は、コンタクトレンズのアカントアメーバの消毒が非常に重要であり、本発明の眼科組成物において好適な製剤形態である。また、コンタクトレンズ消毒・洗浄・保存液（マルチパーパスソリューション）は、コンタクトレンズの消毒・洗浄・保存を一液で行うため、コンタクトレンズを介して角膜に直接接触する製剤である。従って、配合される殺菌剤の種類や濃度は安全性を損なわない範囲に限定せざるを得ず、十分な消毒力を得るには、消毒時間やこすり洗いなどの使用方法の順守が重要となっている。しかし、現実には使用方法が順守されない場合もあり、その結果、十分な

消毒力が得られないこともある。そのため、コンタクトレンズ消毒・洗浄・保存液は、コンタクトレンズに付着したアカントアメーバを十分に消毒してアカントアメーバ角膜炎を予防する事が非常に重要であり、本発明の眼科組成物の製剤形態として特に好適である。

[0065] 本発明の眼科組成物をコンタクトレンズ用眼科組成物として使用する場合、適用対象となるコンタクトレンズの種類については特に制限されず、現在市販されている、或いは将来市販される全てのコンタクトレンズ〔ソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズ、及び酸素透過性ハードコンタクトレンズのいずれをも包含する。また、ソフトコンタクトレンズは、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズと非シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ（即ち、シリコーンハイドロゲルレンズでは無いソフトコンタクトレンズ）の双方を包含する〕を適用対象にできる。アカントアメーバ角膜感染症は、コンタクトレンズ装用者の中でも、ソフトコンタクトレンズ装用者が罹患することが多く、ソフトコンタクトレンズに対して高いアカントアメーバ消毒効果を発揮できる眼科組成物が強く望まれている。また、ソフトコンタクトレンズの中でも、含水率が50%以上であり且つ原材料ポリマーの構成モノマーのうち陰イオンを有するモノマーが1mol%以上であるソフトコンタクトレンズ（即ち、ソフトコンタクトレンズ分類がグループIVであるソフトコンタクトレンズ）、及びハイドロゲルにシリコーンを配合したコンタクトレンズ（即ち、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ）において、アカントアメーバ汚染率が比較的高いとも言われている。かかる観点に鑑みれば、本発明の眼科組成物の好適な適用対象として、ソフトコンタクトレンズが挙げられ、更に好適な例として、含水率が50%以上であり且つ原材料ポリマーの構成モノマーのうち陰イオンを有するモノマーが1mol%以上であるソフトコンタクトレンズ、又はシリコーンハイドロゲルコンタクトレンズを挙げることができる。

[0066] なお本明細書において、ソフトコンタクトレンズ分類とは、平成11年3月31日付医薬審第645号厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知「ソフトコン

タクトレンズ及びソフトコンタクトレンズ用消毒剤の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について」において規定された「ソフトコンタクトレンズの分類方法について」において規定された分類であり、本分類はFDA（米国食品医薬品局）によるソフトコンタクトレンズ分類方法に従うものである。

[0067] ここで、コンタクトレンズの含水率とは、コンタクトレンズ中の水の割合を示し、具体的には以下の計算式により求められる。

[0068] 含水率（％）＝（含水した水の重量／含水状態のコンタクトレンズの重量）
×100

かかる含水率は、ISO18369-4:2006の記載に従って重量測定方法により測定され得る。

[0069] また、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズは、ビグアニド系殺菌剤を含有する眼科組成物で処理した場合に、角膜ステイニングと呼ばれる角膜上皮障害を引き起こし易いとも言われている。然るに、本発明によれば、ビグアニド系殺菌剤と共に塩化亜鉛を含有することで角膜バリア機能が改善され、角膜上皮障害を有効に抑制することができる。かかる本発明の効果に鑑みれば、本発明の眼科組成物の好適な適用対象の一態様として、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズを挙げることができる。

[0070] また一方で、ソフトコンタクトレンズ分類がグループIVであるソフトコンタクトレンズは、ホウ酸及び／又はその塩を含有する眼科組成物中において長時間処理した場合にレンズの膨張を比較的引き起こし易いとも言われており、中でもメタクリル酸モノマーを含有する素材により製造されたグループIVのソフトコンタクトレンズでこの傾向が強いことが確認されている。このようなメタクリル酸モノマーを含有する素材としては、USAN（United States Adopted Names）に基づく素材の名称として、例えば、Etafilcon A、Ocufilecon A、Ocufilecon B、Ocufilecon C、Ocufilecon D、Ocufilecon E、Methafilcon A、Methafilcon B、Focofilcon A、Perfilcon A、Vifilcon A、Vifilcon B等を挙げることができ、これらを素材とするソフトコンタクトレンズに対して

本発明の眼科組成物は好適に適用される。本発明の適用対象となるソフトコンタクトレンズとして、より好ましくは、Etafilcon A、Methafilcon A、及びMethafilcon Bを素材とするグループIVのソフトコンタクトレンズが挙げられ、特に好ましくは、Etafilcon Aを素材とするグループIVのソフトコンタクトレンズが挙げられる。また、本発明の適用対象となるソフトコンタクトレンズとして、表面がマイナスに荷電しているレンズが好ましい。

[0071] 本発明の眼科組成物は、その製剤形態に応じた使用方法に従って使用される。例えば、本発明の眼科用組成物をコンタクトレンズケア用剤の製剤形態にする場合には、アカントアメーバの消毒効果を十分に奏させるために、コンタクトレンズ用剤に、コンタクトレンズを1時間以上、好ましくは4時間以上浸漬させることが望ましい。また、本発明の眼科用組成物が、点眼剤（コンタクトレンズ用点眼剤を含む）又は洗眼剤（コンタクトレンズ用洗眼剤を含む）の製剤形態の場合であれば、裸眼又はコンタクトレンズを装着した眼に直接点眼又は洗眼することができ、またコンタクトレンズを装着する前に眼に点眼することもできる。

[0072] 本発明の眼科組成物は、優れたアカントアメーバの消毒作用を発揮できるので、アカントアメーバ角膜感染症の予防の用途に使用することができる。

[0073] また、本発明の眼科組成物は、ピグアニド系殺菌剤を使用する場合に誘発される角膜バリア機能の低下を抑制でき、角膜を健全な状態に保持できるので、角膜上皮障害の予防剤としても有用である。

[0074] 本発明のコンタクトレンズ用眼科組成物は、任意の容器に収容して提供することができる。本発明のコンタクトレンズ用眼科組成物を収容する容器については特に制限されず、当該分野で一般的な容器に使用することができる素材を用いたものであればよく、例えば、ガラス素材及びプラスチック素材（例えば、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリプロピレン樹脂、ポリエチレン樹脂、ポリエチレンナフタレート樹脂）など、目的、用途に応じて適宜選択して用いることができる。また、本発明のコンタクトレンズ用眼科組成物を収容する容器は、容器内部を視認できる透明容器であってもよく、容器内

部の視認が困難な不透明容器であってもよい。コンタクトレンズ用眼科組成物の溶液量の確認及び、製造工程での異物検査等が容易であることから、特に透明容器が好ましい。ここで、「透明容器」とは、無色透明容器及び有色透明容器の双方が含まれる。

[0075] また、本発明は、別の観点から、眼科組成物の製造のための (A) ビグアニド系殺菌剤と、(B) 塩化亜鉛の使用も提供する。

[0076] 更に、本発明は、別の観点から、眼科組成物としての、(A) ビグアニド系殺菌剤と、(B) 塩化亜鉛を含む組成物の使用も提供する。

[0077] 更に、別の観点から、眼科組成物としての使用のための、(A) ビグアニド系殺菌剤と、(B) 塩化亜鉛を含む組成物も提供する。

[0078] 2. 抗アカントアメーバ剤

前述したように、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛を含有することによって、アカントアメーバに対する消毒作用を増強して発揮することができる。

[0079] 従って、本発明は、更に別の観点から、(A) ビグアニド系殺菌剤及び(B) 塩化亜鉛を含有する、抗アカントアメーバ剤を提供する。

[0080] 本抗アカントアメーバ剤は、各種組成物に対して、アカントアメーバの消毒作用を付与するために添加して使用される。本抗アカントアメーバ剤において、(A) 成分及び(B) 成分の種類や含有量、含有比率については、前記「1. 眼科組成物」と同様である。

[0081] 本抗アカントアメーバ剤が添加される組成物については、特に制限されないが、好ましくは眼科組成物が例示される。本抗アカントアメーバ剤の各種組成物に対する添加の種類や含有量、含有比率、配合割合については、該組成物の種類に応じて適宜設定される。例えば、本抗アカントアメーバ剤を眼科組成物に添加して使用する場合、眼科組成物に対する添加の種類や含有量、含有比率、配合割合、添加対象となる眼科組成物の製剤形態等については、前記「1. 眼科組成物」と同様である。

[0082] これらの方法及び組成物において、コンタクトレンズ用眼科組成物に(A) 成分及び(B) 成分が共存すればよく、それらの添加順序は特に限定されない。

[0083] 3. アカントアメーバの消毒方法、アカントアメーバの消毒作用の増強方法及びアカントアメーバの消毒作用を眼科組成物に付与する方法

前述したように、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛を含有することによって、アカントアメーバに対する消毒作用を増強して発揮することができる。

[0084] 従って、本発明は、更に別の観点から、(A)ビグアニド系殺菌剤と(B)塩化亜鉛を含む眼科組成物を用いてアカントアメーバの消毒を行うことを特徴とする、アカントアメーバの消毒方法を提供する。また、本発明は、(A)ビグアニド系殺菌剤を含む眼科組成物中に、(B)塩化亜鉛を配合することを特徴とする、該眼科組成物のアカントアメーバの消毒作用を増強する方法を提供する。更に、本発明は、眼科組成物に、(A)ビグアニド系殺菌剤と(B)塩化亜鉛とを配合することを特徴とする、アカントアメーバの消毒作用を該眼科組成物に付与する方法をも提供する。

[0085] これらの方法において、使用する(A)成分及び(B)成分の種類や含有量、含有比率、配合割合、その他に配合される成分の種類や含有量、含有比率、配合割合、眼科組成物の製剤形態等については、前記「1. 眼科組成物」と同様である。

[0086] また、これらの方法において、コンタクトレンズ用眼科組成物に(A)成分及び(B)成分が共存すればよく、それらの添加順序は特に限定されない。

[0087] 4. 角膜バリア機能を改善する方法、及び角膜バリア機能を改善する作用を眼科組成物に付与する方法

前述したように、眼科組成物中に、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛とを含有させることによって、角膜バリア機能を改善することができる。

[0088] 従って、本発明は、更に別の観点から、眼科組成物中に、(A)ビグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛とを配合することを特徴とする、角膜バリア機能が改善された眼科組成物を調製する方法を提供する。

[0089] また、本発明は、(A)ビグアニド系殺菌剤を含有する眼科組成物中に、(B)塩化亜鉛を配合することを特徴とする、角膜バリア機能を改善する作用を該眼科組成物に付与する方法を提供する。

[0090] これらの方法において、使用する(A)成分及び(B)成分の種類や含有量、含有比率、配合割合、その他に配合される成分の種類や含有量、含有比率、配合割合、眼科組成物の製剤形態等については、前記「1. 眼科組成物」と同様である。

[0091] これらの方法において、コンタクトレンズ用眼科組成物に(A)成分及び(B)成分が共存すればよく、それらの添加順序は特に限定されない。

[0092] 5. ホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する方法、並びにホウ酸及び／又はその塩によるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する作用を眼科組成物に付与する方法

前述したように、眼科組成物中に、ビグアニド系殺菌剤と塩化亜鉛とを含有させることによって、ホウ酸及び／又はその塩との接触で引き起こされるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制することができる。

[0093] 従って、本発明は、更に別の観点から、(C)ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する眼科組成物中に、(A)ビグアニド系殺菌剤並びに(B)塩化亜鉛を配合することを特徴とする、ホウ酸及び／又はその塩により引き起こされるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する方法を提供する。

[0094] また、本発明は、(C)ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を含む眼科組成物に、(A)ビグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛とを配合することを特徴とする、ホウ酸及び／又はその塩により引き起こされるコンタクトレンズのサイズ変化を抑制する作用を該眼科組成物に付与する方法を提供する。

[0095] これらの方法において、(C)ホウ酸及び／又はその塩の含有量や含有比率、配合割合、(A)成分及び(B)成分の種類や含有量、含有比率、配合割合、その他に配合される成分の種類や含有量、含有比率、配合割合、眼科組成物の製剤形態等については、前記「1. 眼科組成物」と同様である。

[0096] これらの方法において、コンタクトレンズ用眼科組成物に(A)成分、(B)成分及び(C)成分が共存すればよく、それらの添加順序は特に限定されない。

実施例

[0097] 以下に、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0098] 試験例 1：アカントアメーバに対する消毒効果の評価（1）

以下の表 1 に従って各眼科組成物を調製し、各眼科組成物のアカントアメーバ (*Acanthamoeba castellanii*, ATCC 30868) に対する消毒効果の評価した。

[0099] 培養アカントアメーバを、等張化リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) [ダルベッコ PBS (ー) 粉末「ニッスイ」(日水製薬株式会社製) ; 0.8w/v%塩化ナトリウム、0.02w/v%塩化カリウム、0.115 w/v%リン酸一水素ナトリウム、0.02 w/v%リン酸二水素カリウムを含有] で 3 回洗浄し、その後、上記 PBS 溶液に 5.0×10^6 細胞/mL になるように懸濁して、アカントアメーバ懸濁液を調製した。次いで、上記アカントアメーバ懸濁液 100 μ L を、最終濃度が 5.0×10^4 細胞/mL となるように各眼科組成物 (実施例 1 ~ 3 及び比較例 1) に接種し試験液として、25℃で静置した。またコントロール溶液として、上記 PBS 溶液で最終濃度が 5.0×10^4 細胞/mL となるように調整したものを用意し、同様に 25℃で静置した。4 時間後に、各試験液及びコントロール溶液に中和液 (Dey-Engley Neutralizing Broth) を添加して中和処理を行った。その後、残存アカントアメーバ数を計数して、試験開始時のアカントアメーバ数と試験後の残存アカントアメーバ数の対数減少値 (Log reduction) を算出した。

[0100] [表1]

	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3
塩化亜鉛	—	0.00015	0.0015	0.015
PHMB ¹⁾	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)
精製水	残部	残部	残部	残部

単位：w/v %

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド (一般式 (II) で示される化合物であり、n の平均値が 12 である。) の塩酸塩を使用した。

[0101] 結果を図1に示す。図1より明らかなように、全く予想外なことに、PHMBを単独で含有する眼科組成物（比較例1）に比べ、PHMBと塩化亜鉛を含有する眼科組成物のアカントアメーバの減少が著しく、PHMBと塩化亜鉛を含有させることにより、アカントアメーバに対する消毒効果が顕著に高められることが明らかとなった（実施例1～3）。

[0102] 参考試験例1：アカントアメーバに対する消毒効果の評価（2）

塩化亜鉛が単独でもアカントアメーバに対して消毒効果を発揮するのかを確認するために、以下の実験を行った。

[0103] 具体的には、以下の表2に示す眼科組成物を用いた以外は、上記試験例1と同様にして試験を行い、アカントアメーバ消毒効果について評価を行った。

[0104] [表2]

	比較例 2	比較例 3
塩化亜鉛	0.0015	0.015
PHMB ¹⁾	—	—
精製水	残部	残部

単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式（II）で示される化合物であり、nの平均値が12である。）の塩酸塩を使用した。

[0105] 結果を図2に示す。図2に示されるように、塩化亜鉛を単独で含有する眼科組成物では（比較例2～3）、上記試験例1で認められたようなアカントアメーバの減少が見られず、アカントアメーバ消毒効果は殆ど認められなかった。このことから、塩化亜鉛はピグアニド系殺菌剤との相乗的作用によって、高いアカントアメーバ消毒効果を示すことが明らかとなった。

[0106] 試験例2：角膜バリア機能の評価（1）

以下の表3に従って各眼科組成物を調製し、角膜バリア機能に対する影響について評価を行った。

[0107] ヒト角膜上皮細胞株HCE-TをTranswell（24well, Corning）のインサート内に 1.0×10^5 細胞／ウェルの割合となるように播種を行った。ウェルには培養

培地600 μ Lを入れ、6日間37°C、5%CO₂条件下で培養した。培養後、インサート内の培養培地を吸引除去し、細胞を生理食塩水で1回洗浄後、インサート内に各眼科組成物200 μ Lを添加した。600 μ Lの各眼科組成物を入れたウェルにインサートを移し、室温下で10分間静置した。処理後、インサート内の各眼科組成物を吸引除去し、生理食塩水で1回洗浄後、インサート内に200 μ Lの生理食塩水を入れた。1mLの生理食塩水を入れたウェルにインサートを移し、10分間室温に静置した。MILLICELL（登録商標）-ERS（MILLIPORE社製）を用いて、経上皮電気抵抗値（以下、TER値とも表示する）を測定した。得られたTER値を用いて、下記式（1）により、TER値上昇率を算出した。尚、試験例2では、式中の対応する比較例は、比較例4である。

$$[0108] \quad \text{TER値上昇率 (\%)} = \text{各比較例、実施例のTER値} / \text{対応する比較例のTER値} \times 100$$

……式（1）

次いで、インサート内の生理食塩水を吸引除去し、インサート内に生理食塩水で調製した0.01重量%フルオレセインナトリウム溶液100 μ Lを入れた。生理食塩水600 μ Lを入れたウェルにインサートを移し、20分間室温で静置した。ウェル中の生理食塩水100 μ Lを96wellマイクロプレートに移し、蛍光プレートリーダー（Fluoroskan Ascent CF、Labsystems社製）を用いて励起波長485 nm／発光波長527 nmにおける蛍光値を測定した。

[0109]

[表3]

	比較例 4	実施例 4
塩化亜鉛	—	0.0025
オルトホウ酸 ²⁾	1.0	1.0
ホウ砂	0.25	0.25
塩化ナトリウム	0.7	0.7
PHMB ¹⁾	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)
塩酸	適量	適量
精製水	残部	残部
pH	7.0	7.0

配合割合の単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式 (II) で示される化合物であり、n の平均値が 12 である。）の塩酸塩を使用した。

2) 「オルトホウ酸」は、第 16 改正日本薬局方の「ホウ酸」の規格に適合するものである。

[0110] 得られた結果を図 3 に示す。蛍光値は角膜上皮細胞層を透過したフルオレセイン量を反映し、蛍光値が高いほど角膜上皮細胞のバリア機能が低下していることを示す。また、経上皮電気抵抗値（TER）は、高い値ほどバリア機能が強固であることを示す。図 3 より明らかなように、PHMB を単独で含む眼科組成物（比較例 4）では、高い蛍光値を示した上に、TER 値が低かった。一方、PHMB と共に塩化亜鉛を含む眼科組成物（実施例 4）では、蛍光値が比較例 4 より大きく低下しており、同時に TER 値も顕著に上昇しており、角膜バリア機能が顕著に改善されていることが明らかとなった。この角膜バリア機能の改善傾向は、緩衝剤としてホウ酸緩衝剤（オルトホウ酸及びホウ砂の組合せ）を使用した場合に特に顕著であった。

[0111] 従って、PHMB と共に塩化亜鉛を含む眼科組成物には高いアカントアメーバ消毒効果のみならず、高い角膜バリア機能改善効果があることが明らかとなり、アカントアメーバ角膜感染症に対する予防効果が極めて高い有用な眼科組成物が得られる可能性が高いことが明らかとなった。

[0112] 試験例 3：角膜バリア機能の評価（2）

以下の表 4 に従って各眼科組成物を調製し、角膜バリア機能に対する影響について評価を行った。

[0113] ヒト角膜上皮細胞株 HCE-T を Transwell（24well, Corning）のインサート

内に 1.0×10^5 細胞／ウェルの割合となるように播種を行った。ウェルには培養培地 $600 \mu\text{L}$ を入れ、5日間 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 条件下で培養した。培養後、インサート内の培養培地を吸引除去し、細胞を $200 \mu\text{L}$ の 0.2M リン酸緩衝液（リン酸二水素一ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムで調製）で1回洗浄後、インサート内に各試験液 $200 \mu\text{L}$ を入れた。 $600 \mu\text{L}$ の各眼科組成物を入れたウェルにインサートを移し、10分間室温で静置した。次いで、インサート内の各眼科組成物を吸引除去し、 $200 \mu\text{L}$ の 0.2M リン酸緩衝液で1回洗浄後、インサート内に 0.2M リン酸緩衝液で調製した 0.01 重量%フルオレセインナトリウム溶液 $100 \mu\text{L}$ を入れた。 0.2M リン酸緩衝液 $600 \mu\text{L}$ を入れたウェルにインサートを移し、20分間室温で静置した。ウェル中のリン酸緩衝液 $100 \mu\text{L}$ を96wellマイクロプレートに移し、蛍光プレートリーダー（Fluoroskan Ascent CF、Labsystems社製）を用いて励起波長 485 nm ／発光波長 527 nm における蛍光値を測定した。次いで、コントロールの蛍光値を 100% とした場合の実施例5及び比較例5の蛍光値を算出した。

[0114] [表4]

	コントロール	実施例 5	比較例 5
塩化亜鉛	—	0.002	—
硫酸亜鉛	—	—	0.002
オルトホウ酸 ²⁾	1.0	1.0	1.0
ホウ砂	0.08	0.08	0.08
PHMB ¹⁾	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)
精製水	残部	残部	残部

配合割合の単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式 (II) で示される化合物であり、nの平均値が12である。）の塩酸塩を使用した。

2) 「オルトホウ酸」は、第16改正日本薬局方の「ホウ酸」の規格に適合するものである。

[0115] 結果を図4に示す。図4より明らかなように、PHMBを単独で含む眼科組成物（コントロール）に比べ、PHMBとともに、塩化亜鉛を含む眼科組成物では蛍光値が低く、角膜バリア機能を顕著に改善することが明らかとなった。しかしながら、硫酸亜鉛を用いた場合に、特に顕著な角膜バリア機能

の改善効果は得られないことが明らかとなった。

[0116] 試験例 4 : レンズサイズ評価 (1)

以下の表 5 に従って各眼科組成物を調製し、ソフトコンタクトレンズのサイズ変化について評価を行った。

[0117] ソフトコンタクトレンズの試験前処理として、新品のソフトコンタクトレンズ(商品名: 2 ウィークアキュビュー (グループ IV、USAN: EtafilconA、主要構成モノマー: 2-HEMA [ヒドロキシエチルメタクリレート] および MAA [メタクリル酸]、ジョンソン・エンド・ジョンソン社製)) を 12 ウェルマイクロプレート中で 3 mL の生理食塩水に 1 枚ずつ浸漬させて 18 時間静置した。18 時間後、生理食塩水を満たしたセルに各レンズを移し、該セルを万能投影機(製品名: PROFILE PROJECTOR V-12B、Nikon 製)にセットして、各レンズの直径(スタート値)を測定した。次いで、ソフトコンタクトレンズを表 5 に記載の各眼科組成物に浸漬し、18 時間静置した。18 時間後、セルを各試験液で共洗いし、それらのセルに各眼科組成物を満たして各レンズを浸漬した。次いで、セルを万能投影機にセットして、レンズの直径(保存後値)を測定した。測定されたレンズの直径の保存後値から、下記式(2)を用いて、各レンズのサイズ変化率を算出した。なお、試験は全て室温が 28℃に設定された室内で行った。 レンズサイズ変化率 (%) = (保存後値 - スタート値) / スタート値 × 100

……式 (2)

[0118]

[表5]

	比較例 6	比較例 7	比較例 8	実施例 6	実施例 7
塩化亜鉛	—	—	—	0.005	0.005
PHMB ¹⁾	—	0.0001 (1ppm)	0.0003 (3ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0003 (3ppm)
塩化ナトリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
オルトホウ酸 ²⁾	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	0.022	0.022	0.022	0.024	0.024
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
浸透圧比	1.0~1.1	1.0~1.1	1.0~1.1	1.0~1.1	1.0~1.1

配合割合の単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式 (II) で示される化合物であり、n の平均値が 12 である。）の塩酸塩を使用した。

2) 「オルトホウ酸」は、第 16 改正日本薬局方の「ホウ酸」の規格に適合するものである。

[0119] 結果を図 5 に示す。比較例 6 の結果から明らかなように、ホウ酸緩衝剤のみを含有する眼科組成物に浸漬したソフトコンタクトレンズは顕著な膨張がみられた（比較例 6）。また、ホウ酸緩衝剤と PHMB を含有する眼科組成物（比較例 7 又は 8）に浸漬したソフトコンタクトレンズでは、比較例 6 に比べ、レンズのサイズ変化は小さく、わずかながらレンズの膨張を抑制する傾向が見られるものの、その効果は小さかった。一方、PHMB と共に塩化亜鉛を含有する眼科組成物（実施例 6 及び 7）に浸漬したソフトコンタクトレンズのサイズ変化は比較例 6~8 と比べて大きく低下し、ホウ酸緩衝剤によるソフトコンタクトレンズの膨張を顕著に抑制することができた。

[0120] 試験例 5：レンズサイズ評価（2）

以下表 6 に従って高濃度のホウ酸緩衝剤を含む各試験液を調製した。用いた試験液を変更した以外は、上記試験例 4 と同様にして試験を行い、ソフトコンタクトレンズのサイズ変化について評価を行った。

[0121]

[表6]

	比較例 9	比較例 10	比較例 11	実施例 8	実施例 9
塩化亜鉛	—	—	—	0.005	0.005
PHMB ¹⁾	—	0.0001 (1ppm)	0.0003 (3ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0003 (3ppm)
塩化ナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
オルトホウ酸 ²⁾	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ砂	0.072	0.072	0.072	0.080	0.080
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
浸透圧比	1.0~1.1	1.0~1.1	1.0~1.1	1.0~1.1	1.0~1.1

配合割合の単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式 (II) で示される化合物であり、nの平均値が12ある。）の塩酸塩を使用した。

2) 「オルトホウ酸」は、第16改正日本薬局方の「ホウ酸」の規格に適合するものである。

[0122] 結果を図6に示す。図6より明らかなように、ホウ酸緩衝剤の濃度を1.072w/v%（ホウ酸原子換算で0.017mol/100mL）に設定した場合にも、ホウ酸緩衝剤のみを含有する眼科組成物、及びホウ酸緩衝剤とPHMBを含有する眼科組成物（比較例9～11）と比較して、PHMBと塩化亜鉛の共存により顕著なレンズサイズ変化抑制効果が発揮された（実施例8～9）。

[0123] 試験例6：角膜バリア機能の評価（3）

以下の表7に従って眼科組成物を調製し、角膜バリア機能に対する影響について評価を行った。

[0124] ヒト角膜上皮細胞株HCE-TをTranswell（24well, Corning）のインサート内に 1.0×10^5 細胞／ウェルの割合となるように播種を行った。ウェルには培養培地600μLを入れ、37℃、5%CO₂の条件下で24時間培養した。培養後、600μLの各眼科組成物を入れたウェルにインサートを移し、室温下で10分間静置した。処理後、600μLのリン酸緩衝液を入れたウェルにインサートを移し、1回洗浄後、MILLICELL（登録商標）-ERS（MILLIPORE社製）を用いて、経上皮電気抵抗値（TER値）を測定し、式（1）に基づいて、上昇率を算出した。なお、具体的には、実施例10～12に対応する比較例とは比較例12、実施例13～14に対応する比較例とは比較例13、実施例15に対応する比較例とは比較例14であ

る。

[0125] [表7]

	比較例 12	実施例 10	実施例 11	実施例 12	比較例 13	実施例 13	実施例 14	比較例 14、	実施例 15
塩化亜鉛	—	0.0025	0.0005	0.0001	—	0.0025	0.0005	—	0.0025
オルトホウ酸 ²⁾	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
塩化ナトリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
PHMB ¹⁾	0.0001 (1pp m)	0.0001 (1pp m)	0.0001 (1pp m)	0.0001 (1pp m)	0.0001 (1pp m)	0.0001 (1pp m)	0.0001 (1pp m)	0.00002 (0.2pp m)	0.00002 (0.2pp m)
HCO60	0.05	0.05	0.05	0.05	—	—	—	—	—
ポリリルヘ-ト80	—	—	—	—	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
塩酸	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
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

配合割合の単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式（II）で示される化合物であり、nの平均値が12である。）の塩酸塩を使用した。

2) 「オルトホウ酸」は、第16改正日本薬局方の「ホウ酸」の規格に適合するものである。

[0126] 結果を図7に示す。図7より明らかなように、PHMBを単独で含む眼科組成物（比較例12～14）に比べ、PHMBと共に塩化亜鉛を各濃度で含む眼科組成物（実施例10～15）ではTER値が顕著に上昇しており、角膜バリア機能を改善することが明らかとなった。

[0127] 参考試験例2：角膜バリア機能の評価（4）

以下の表8に従って眼科組成物を調製し、角膜バリア機能に対する影響について評価を行った。

[0128] 試験例8と同様の方法で、経上皮電気抵抗値（TER値）を測定し、式（1）に基づいて、上昇率を算出した。なお、具体的には、比較例16に対応する比較例とは比較例15、比較例18に対応する比較例とは比較例17である。

[0129]

[表8]

	比較例 15	比較例 16	比較例 17	比較例 18
硫酸亜鉛	—	0.0025	—	0.0025
オルトホウ酸 ²⁾	0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	0.02	0.02	0.02	0.02
塩化ナトリウム	0.7	0.7	0.7	0.7
PHMB ¹⁾	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)	0.0001 (1ppm)
HCO60	0.05	0.05	—	—
ポリリパー-ト80	—	—	0.05	0.05
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	残部	残部	残部	残部
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

配合割合の単位：w/v%

1) 「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニド（一般式（II）で示される化合物であり、nの平均値が12である。）の塩酸塩を使用した。

2) 「オルトホウ酸」は、第16改正日本薬局方の「ホウ酸」の規格に適合するものである。

[0130] 結果を図8に示す。図8より明らかなように、PHMBと共に硫酸亜鉛を含む眼科組成物（比較例16、18）のTER値は、PHMBを単独で含む眼科組成物（比較例15、17）に比べむしろ低下し、角膜バリア機能を改善しないことが明らかとなった。

[0131] 製剤例

表9に記載の処方で、常法によりコンタクトレンズ用眼科組成物を調製する。

[0132]

[表9]

	製剤例 1	製剤例 2	製剤例 3	製剤例 4	製剤例 5	製剤例 6	製剤例 7	製剤例 8	製剤例 9	製剤例 10
塩化亜鉛	0.0025	0.0025	0.005	0.015	0.0025	0.001	0.001	0.005	0.005	0.01
ポリヘキサメチレンピクアミド	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.001	0.001	0.001
EDTA ¹⁾	—	—	—	—	—	0.05	—	—	—	—
塩酸ポリヘキサニド	0.0001	0.0001	—	0.0001	0.0001	—	0.0001	0.0001	—	0.0001
HCO60 ²⁾	0.2	0.2	0.05	—	—	0.2	0.05	—	—	0.1
ポリソルベート80	—	—	—	0.1	0.05	—	—	0.1	0.05	—
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール	0.05	—	—	0.05	0.05	—	0.05	0.05	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.2	0.2	0.05	0.2	0.2	—	—	0.1	0.2	0.2
オルトホスホン酸	0.5	0.5	0.5	1.0	1.5	0.5	0.5	1.0	1.8	0.5
ホウ砂	0.02	0.02	0.02	0.1	0.2	0.02	0.02	0.2	0.4	0.02
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	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
pH	7.0	7.0	7.0	7.5	7.0	7.0	7.0	6.5	6.0	7.0

含有量の単位：w/v%

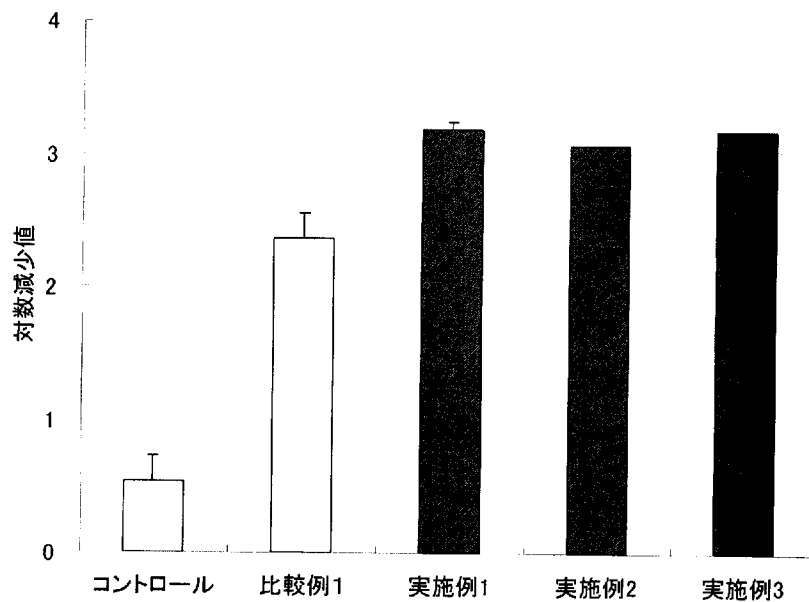
1) EDTA：エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物

2) HCO60：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60

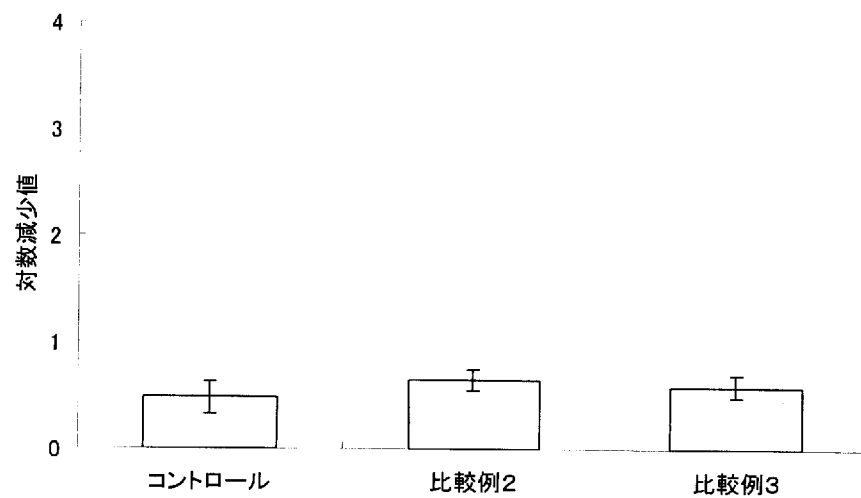
請求の範囲

- [請求項1] (A)ビグアニド系殺菌剤と、(B)塩化亜鉛とを含有することを特徴とする、眼科組成物。
- [請求項2] (A)ビグアニド系殺菌剤が、式： $-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH-$ で表されるビグアニド基を少なくとも一つ有する化合物である、請求項1に記載の眼科組成物。
- [請求項3] 更に、(C)ホウ酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、請求項1又は2のいずれかに記載の眼科組成物。
- [請求項4] (C)成分を、ホウ素原子含量換算で $0.0001\sim 0.045\text{mol}/100\text{mL}$ の割合で含有する、請求項3に記載の眼科組成物。
- [請求項5] 更に、非イオン性界面活性剤を含有する、請求項1～4のいずれかに記載の眼科組成物。
- [請求項6] (A)成分の総含有量100重量部に対する(B)成分の総含有量が、 $10\sim 500$ 重量部である、請求項1～5のいずれかに記載の眼科組成物。
- [請求項7] コンタクトレンズ用眼科組成物である、請求項1～6のいずれかに記載の眼科組成物。
- [請求項8] コンタクトレンズが、ソフトコンタクトレンズである、請求項5に記載の眼科組成物。
- [請求項9] アカントアメーバを消毒するために用いられる、請求項1又は2に記載の眼科組成物。
- [請求項10] 角膜表面にそのまま適用可能な製剤形態である、請求項1～3のいずれかに記載の眼科組成物。

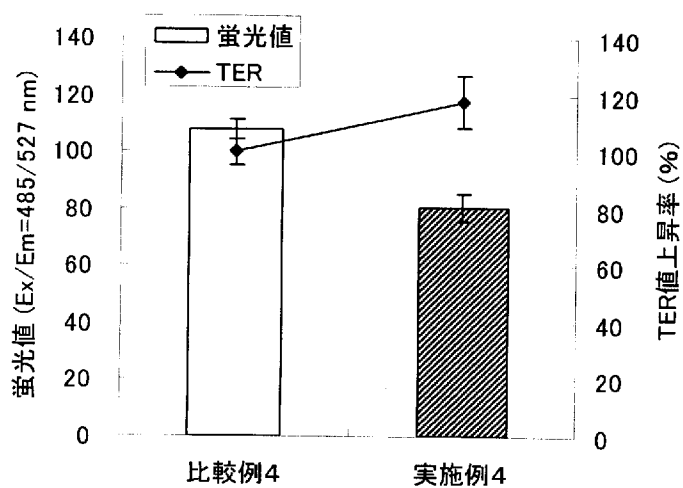
[図1]



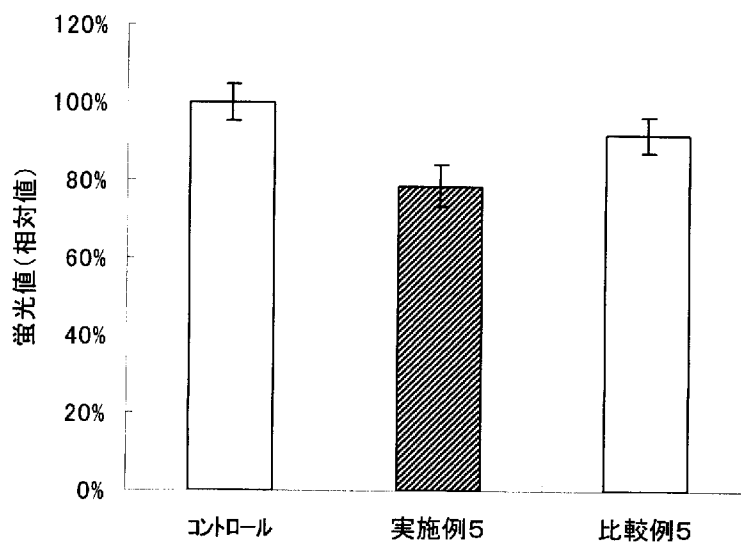
[図2]



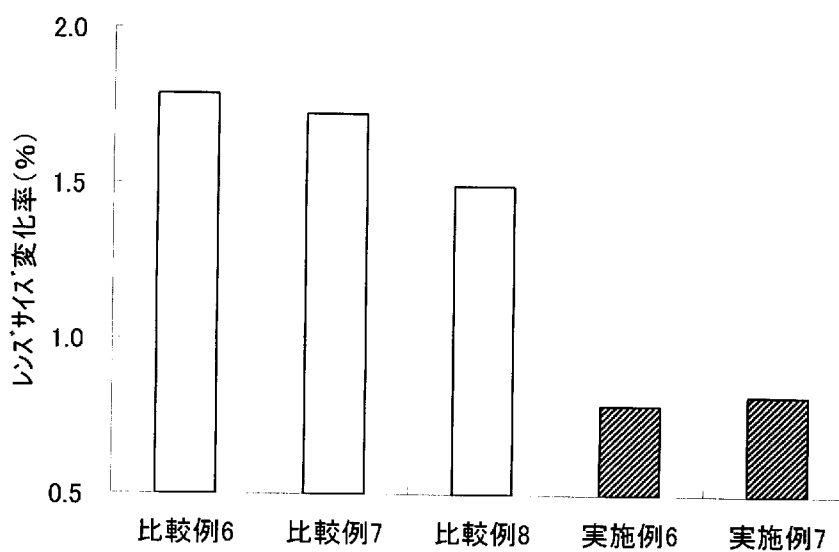
[図3]



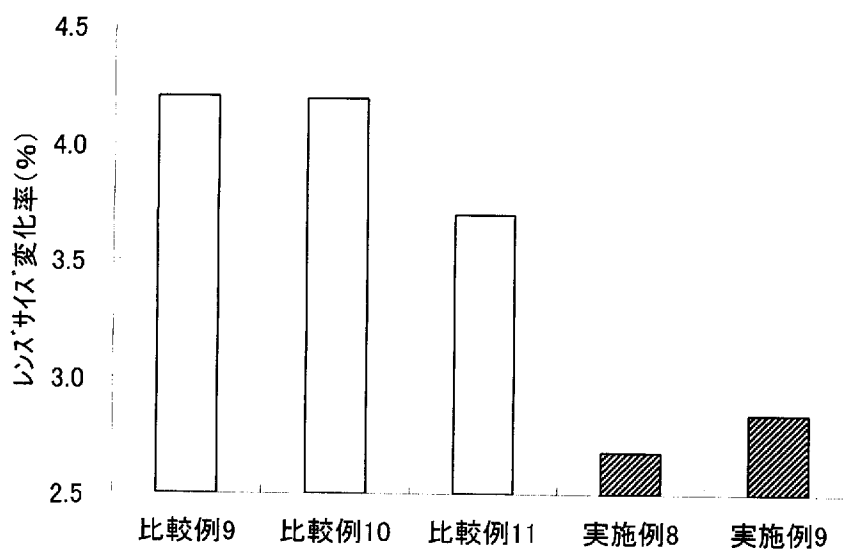
[図4]



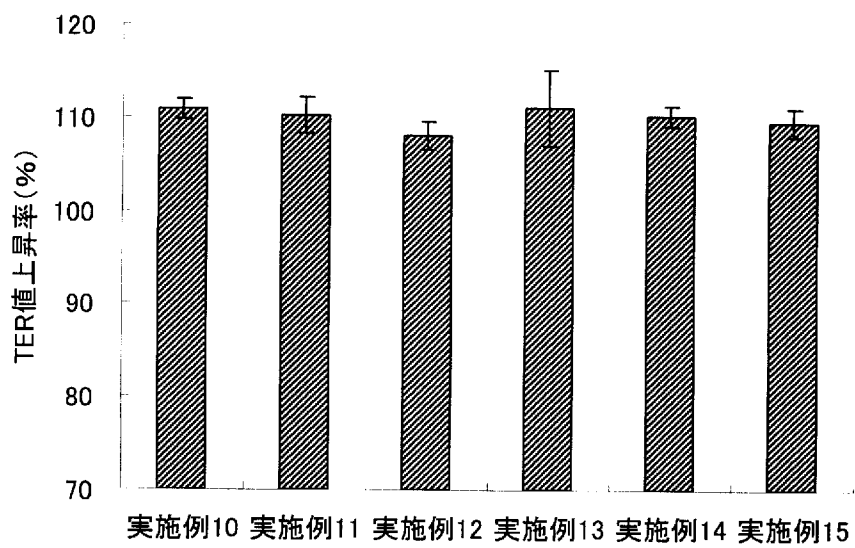
[図5]



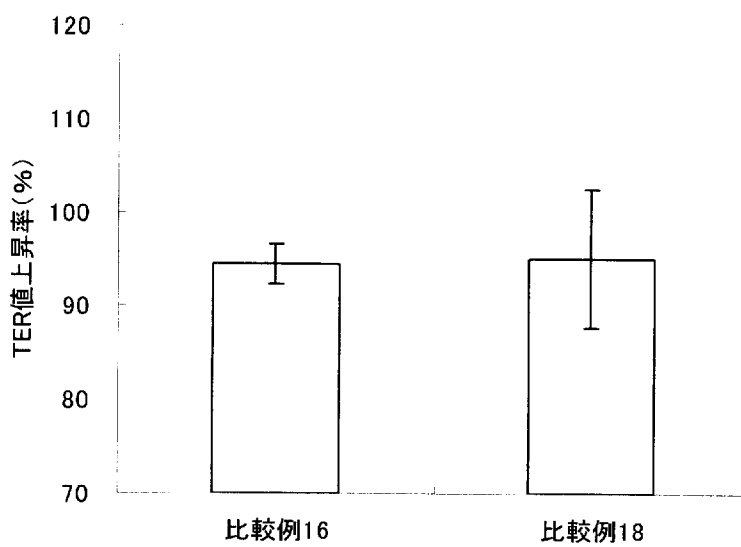
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/060288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/155(2006.01)i, A61K33/22(2006.01)i, A61K33/30(2006.01)i, A61L2/18(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P33/04(2006.01)i, G02C13/00(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)

A61K31/155, A61K33/22, A61K33/30, A61L2/18, A61P27/02, A61P31/04, A61P33/04, G02C13/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAPLUS/REGISTRY/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 2007-530685 A (Bausch & Lomb Inc.), 01 November 2007 (01.11.2007), claims; paragraphs [0039], [0046], [0050] & US 2005/0214382 A1 & EP 1734923 A & WO 2005/097067 A1 & KR 10-2006-0135006 A & CN 1938003 A	1-5, 7, 10 6, 8, 9
Y	Aust. N. Z. J. Ophthalmol., 1998, Vol.26, p.99, Title, entire text	6, 8, 9
Y	J. Appl. Bacteriol., 1996, Vol.81, pp.73-77, abstract, each figure, each table	6, 8, 9
Y	J. Sust. Sci. Manag., 2009, Vol.4, pp.72-77, Title, abstract, fig. 1, 3	6, 8, 9



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
20 June, 2013 (20.06.13)

Date of mailing of the international search report
02 July, 2013 (02.07.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/060288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-219445 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 November 2011 (04.11.2011), claims (Family: none)	6, 8, 9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/155(2006.01)i, A61K33/22(2006.01)i, A61K33/30(2006.01)i, A61L2/18(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P33/04(2006.01)i, G02C13/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/155, A61K33/22, A61K33/30, A61L2/18, A61P27/02, A61P31/04, A61P33/04, G02C13/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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/REGISTRY/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 Y	JP 2007-530685 A (ボーシュ アンド ローム インコーポレイティド) 2007. 11. 01, 特許請求の範囲、【0039】、【0046】、【0050】 & US 2005/0214382 A1 & EP 1734923 A & WO 2005/097067 A1 & KR 10-2006-0135006 A & CN 1938003 A	1-5, 7, 10 6, 8, 9
Y	Aust. N. Z. J. Ophthalmol., 1998, Vol.26, p.99, 標題、全文	6, 8, 9
Y	J. Appl. Bacteriol., 1996, Vol.81, pp.73-77, 要約、各 Fig、各 Table	6, 8, 9
Y	J. Sust. Sci. Manag., 2009, Vol.4, pp.72-77, 標題、要約、Fig.1,3	6, 8, 9

☒ 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

2 0 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 2 . 0 7 . 2 0 1 3

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)

鈴木 理文

4 U

4 4 3 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

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 2011-219445 A (ロート製薬株式会社) 2011. 11. 04, 特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	6, 8, 9