(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-507193
(P2019-507193A)
(43)公表日　平成31年3月14日(2019.3.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4C084
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	D	4C085
A61P 27/02	***(2006.01)***	A61K	39/395	R	4C086
A61P 27/04	***(2006.01)***	A61K	39/395	N	
A61P 29/00	***(2006.01)***	A61P	27/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 17 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-566188 (P2018-566188)
(86)(22)出願日　平成29年3月3日 (2017.3.3)
(85)翻訳文提出日　平成30年9月19日 (2018.9.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/020618
(87)国際公開番号　WO2017/152027
(87)国際公開日　平成29年9月8日 (2017.9.8)
(31)優先権主張番号　62/304,033
(32)優先日　平成28年3月4日 (2016.3.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/304,024
(32)優先日　平成28年3月4日 (2016.3.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　518313917
ジェームズ・エム・ライナーソン
アメリカ合衆国・テネシー・３７０６９・フランクリン・タロン・ウェイ・１２００
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部　達彦
(72)発明者　ジェームズ・エム・ライナーソン
アメリカ合衆国・テネシー・３７０６９・フランクリン・タロン・ウェイ・１２００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】細菌のバイオフィルム形成を阻止又は妨害することによって眼障害を治療する方法

(57)【要約】
本発明は、スタフィロコッカス・アウレウス及びスタフィロコッカス・エピデルミディス等の眼瞼菌叢細菌の結合能力を阻止し、ひいては、バイオフィルム形成、並びにクオラムセンシングの遺伝子活性化、及びしたがって炎症性病原因子の産生を導く細菌の集団及び密度の増大を阻止することによって、眼瞼炎及びドライアイを治療する方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象におけるドライアイ眼瞼炎症候群（ＤＥＢＳ）を治療する方法であって、或る用量の少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物を、眼瞼縁上のバイオフィルムを破壊するのに又は眼瞼縁上に既に形成されたバイオフィルムを分散させるのに十分な用量で、前記対象の眼瞼縁に投与することを含む、方法。
【請求項２】
対象の眼瞼縁上のバイオフィルムを破壊する方法であって、或る用量の少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物を、眼瞼縁上のバイオフィルムを破壊するのに十分な用量で、前記対象の眼瞼縁に投与することを含む、方法。
【請求項３】
前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、タンパク質、タンパク質断片、抗体及び小分子から選択される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、アドヘシンタンパク質に結合する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、アドヘシンタンパク質に対する受容体に結合する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、ブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）、クランピング因子Ａ、クランピング因子Ｂ、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＧ、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＦ、スタフィロコッカス・エピデルミディス細胞外モチーフ結合性タンパク質（Ｅｍｂｐ）、ＬＰＸＴＧモチーフ含有スタフィロコッカス・エピデルミディス表面タンパク質ＳｅｓＣ、スタフィロコッカス・アウレウスコラーゲン結合性タンパク質、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質Ａ、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質Ｂ、ヒートショックタンパク質６０、ブドウ球菌１４５ｋＤａ細胞壁アドヘシン、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡｔｌＥ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡａｅ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡｔｌＥ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡａｅ、スタフィロコッカス・エピデルミディス多糖細胞間アドヘシン、スタフィロコッカス・アウレウス多糖細胞間アドヘシン、β１インテグリン、及びそれらの組合せからなる群から選択されるタンパク質に対する抗体又は抗体断片であり、さらに、前記抗体が、バイオフィルム形成におけるアドヘシンタンパク質の活性を遮断することができる、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、サイトカラシンＤ、ゲニステイン、ＳＡＲ１１１８、フィブロネクチン、デルモピノール、スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４０（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４１（Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（ＡＡ５０～５９７）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ２Ｎ３）、チモシンβ４、ラクトフェリン、キシリトール、１：３の比率のＩＩ－メルカプトウンデカン酸及び６－メルカプトヘキサノールと共有結合的に連結されたマンガイニンＩ、ターミナリア・ケブラ由来のフラクション７、ＦｎＢＰ由来ペプチド、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
眼瞼縁上のバイオフィルムの形成を阻止するのに、眼瞼縁上のバイオフィルムを破壊するのに、又は眼瞼縁上に既に形成されたバイオフィルムを分散させるのに十分な用量で提

供される、少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物を含む医薬組成物。

【請求項９】

前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、タンパク質、タンパク質断片、抗体及び小分子から選択される、請求項７に記載の組成物。

【請求項１０】

前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、ブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）、クランピング因子Ａ、クランピング因子Ｂ、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＧ、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＦ、スタフィロコッカス・エピデルミディス細胞外モチーフ結合性タンパク質（Ｅｍｂｐ）、ＬＰＸＴＧモチーフ含有スタフィロコッカス・エピデルミディス表面タンパク質ＳｅｓＣ、スタフィロコッカス・アウレウスコラーゲン結合性タンパク質、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質Ａ、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質Ｂ、ヒートショックタンパク質６０、ブドウ球菌１４５ｋＤａ細胞壁アドヘシン、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡｔｌＥ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡａｅ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡｔｌＥ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡａｅ、スタフィロコッカス・エピデルミディス多糖細胞間アドヘシン、スタフィロコッカス・アウレウス多糖細胞間アドヘシン、β１インテグリン、及びそれらの組合せからなる群から選択されるタンパク質に対する抗体又は抗体断片であり、さらに、前記抗体が、バイオフィルム形成におけるアドヘシンタンパク質の活性を遮断することができる、請求項８に記載の組成物。

【請求項１１】

前記少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物が、サイトカラシンＤ、ゲニステイン、ＳＡＲ１１１８、フィブロネクチン、デルモピノール、スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４０（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４１（Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（ＡＡ５０～５９７）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ２Ｎ３）、チモシンβ４、ラクトフェリン、キシリトール、１：３の比率のＩＩ－メルカプトウンデカン酸及び６－メルカプトヘキサノールと共有結合的に連結されたマンガイニンＩ、ターミナリア・ケブラ由来のフラクション７、ＦｎＢＰ由来ペプチド、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項８に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、眼障害を治療するための方法及び組成物に、並びにより具体的には、眼の面（aspect）上におけるバイオフィルム形成を阻止又は妨害することによって眼障害を治療する方法及び組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ドライアイ眼瞼炎症候群（Dry Eye and Blepharitis Syndrome）（ＤＥＢＳ）は、歴史的に、眼及び結膜の表面の破壊を引き起こし、その結果、刺激及び乾燥の症状並びに視覚障害及び視覚のゆらぎを引き起こす、涙の量及び質の多因子疾患と考えられてきた。眼、眼瞼縁及び結膜の表面に対する損傷は、ＤＥＢＳの長期の結果であり得る。

【０００３】

ＤＥＢＳは、おそらく、世界で最も一般的な眼疾患であり、残念ながら、理解が最も乏しく、十分な治療がなされていない現代の眼疾患の１つである。ＤＥＢＳのための単一の診断試験が存在せず、したがって、この疾患の正確な有病率を決定することが困難である。ほとんどの有病率研究は、同じ疾患プロセスの異なる段階としての眼瞼炎及びドライア

イ疾患を認識することができておらず、したがって、この疾患の有病率を評価する際には相当量の重複が存在する。ビーバーダム子孫コホートにおけるドライアイの自己報告に基づくと、ドライアイの有病率は、１４．５パーセント（女性においては１７．９パーセント、男性においては１０．５パーセント）であった。他の研究は、年齢５０歳以上の集団の５～３０パーセントのドライアイ有病率を評価した。自己報告は、ドライアイ疾患を評価するための不十分なプロトコルであり、これはなぜなら、初期のマイボーム腺疾患は無症候性であることが多いからである。眼瞼炎有病率に係る研究は、医師の報告を重視しており、それによって、それらの現存の患者集団を評価して、有病率を決定する。この方法は、眼医師のケアを既に受けている患者の方向に明らかに片寄っており、したがって、現存の症状を有する患者に片寄って予め選択するだろう。これらの数は、４０％～６５％の範囲である。重複する症状の複雑性が、決定を同様に困難にする。ＵＳにおけるコンタクトレンズ装用者の数、現在のところ約４０００万、をファクタリングすると、ＤＥＢＳが世界的に重大な眼の問題であり、この慢性疾患のより良好な理解及び治療の必要性が存在することを理解することが容易である。

【０００４】

この疾患の発現の複雑性を理解するために、多くの者が、前部眼瞼炎（anterior blepharitis）、後部眼瞼炎（posterior blepharitis）、ブドウ球菌眼瞼炎（staphylococcal blepharitis）、脂漏性眼瞼炎（seborrheic blepharitis）、蒸発亢進型ドライアイ（evaporative dry eye）疾患、水分欠乏性ドライアイ（aqueous insufficiency dry eye）、及び自己免疫性ドライアイ（autoimmune dry eye）疾患、例えばとりわけシェーグレン疾患等の下位分類へとドライアイ及び眼瞼炎を分類することを試みてきた。自己免疫疾患は確実に、身体内から生じる炎症として現れる、それ自体疾患の一分類であるが、ドライアイ疾患の大部分が、年齢又はコンタクトレンズ装用に関連しており、全身性自己免疫プロセスと関連しない。したがって、それは、そうでなければ健康な個体における、眼瞼縁から外因性の原因由来の炎症であると考えなければならない。別個の疾患の実体としての、前部眼瞼炎、後部眼瞼炎、ブドウ球菌眼瞼炎、脂漏性眼瞼炎、蒸発亢進型ドライアイ疾患、水分欠乏性ドライアイとしてドライアイ及び眼瞼炎を分類する試みは、これらの疾患の理解及び治療を妨げてきた主たる理由の１つである。患者における多数の症状が、多数の疾患によってではなく、多数の症状及び発現を説明することができ、主要因たることができる１つの疾患プロセスによって、より良好に説明されることは、医学において自明である。

【０００５】

ドライアイ及び眼瞼炎が、炎症に基づく疾患であることが、十分に受け入れられている。実際に、著名な点眼薬用薬物であるＲｅｓｔａｓｉｓ（登録商標）は、現存の炎症の抑制に基づく。より良好なアプローチは、ＤＥＢＳの多くの発現の主要因となり得る炎症の原因を特定することであろう。そうする際に、この疾患の性質がより良好に理解される可能性があり、より良好な治療の選択肢が、炎症の原因に対処するために構築され得る。炎症の原因に対処し、それによって炎症が起こることを先ず第一に防ぐ薬物に対する必要性が存在する。

【０００６】

歴史的に、眼瞼炎は、大抵の患者にとって実施することが非効果的且つ困難である、家庭内眼瞼衛生計画を患者に実施するよう勧めることによって、治療されてきた。界面活性剤ベースの眼瞼ワイプ、次亜塩素酸及び温湿布等の、多数の家庭内眼瞼衛生製品が存在する。ドライアイ疾患の治療は、大抵が寛解性であり、市場には多数の様々な人工涙液、並びに、より最近では、オフィス内治療、例えばＬｉｐｉｆｌｏｗ（登録商標）、Ｍｅｉｂｏｆｌｏｗ（登録商標）、手動のマイボーム腺圧搾（expression）、及び、医師が眼瞼縁バイオフィルムを完全に除去するオフィス内治療であるＢｌｅｐｈＥｘ（登録商標）が存在する。これらの治療の中には、炎症の原因の再発に対処するものはなく、一定間隔で繰り返さなければならないものはない。

【発明の概要】

【０００７】
詳細な説明
本発明の態様は、通常の眼瞼菌叢細菌、主にスタフィロコッカス・アウレウス（Staphylococcus aureus）及びスタフィロコッカス・エピデルミディス（Staphylococcus epidermidis）の性質を理解することに由来するこの複合症候群のより良好な理解に基づく、ドライアイ眼瞼炎症候群（ＤＥＢＳ）を治療するための方法及び組成物に関する。自然界において細菌は、典型的には、プランクトン状態、すなわち浮遊状態で生存せず、むしろ、タンパク質及び多糖のバイオフィルムマトリクスを形成し、それらは、眼の内部及び周囲の構造上で形成されると、無差別的な外因性炎症性眼瞼疾患をもたらし得る。例えば点眼薬用薬物を投与することが容易な、眼構造上のバイオフィルムの集積を防ぎ、それによって炎症の原因を排除又は低減する治療は、人工涙液を用いて炎症性ドライアイ疾患の後期後遺症を寛解させることを試みるのに、又はインテグリンアンタゴニストを用いてリンパ球の活性化を防ぐのに、又はさらにはＢｌｅｐｈＥｘ（登録商標）装置を用いて機械的にバイオフィルムを除去するのに、好ましいであろう。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
バイオフィルムは、ほとんど全ての細菌によって生成される複雑な構造であり、自然界で見られる一般的な微生物の生活様式である。バイオフィルムは、水分、栄養素及び表面の組合せが存在すれば、自然界において、どこにでも発生し得る。眼瞼縁は、この種の環境の完全な例である。バイオフィルムは、上皮細胞又はヒト涙液に固有のフィブロネクチン等の表面への細菌の結合によって開始され、アドヘシンと称されるタンパク質分子によって促進される。一旦接着すると、細菌は、本質的に粘着性でありまた表面に強く結合するバイオフィルムのタンパク質及び多糖成分を生産する。このバイオフィルムは、個体の人生を通じて眼瞼の縁部上に蓄積し続け、最終的には、細菌の密度及び集団を、劇的に増大させる。バイオフィルムは、細菌を抗生物質に抵抗させ、宿主の防御メカニズムを回避させ、適切な位置に効果的に避難させる。一旦集団が臨界点に到達すると、クオラムセンシング遺伝子活性化が起こり、休眠中の細菌遺伝子を活性化し、高度に炎症性の病原因子、例えば細胞溶解性毒素、酵素、より多くのアドヘシン、及び外毒素の産生を開始させる。いずれかの特定の理論に拘束されるものではないが、これらの病原因子は、眼瞼縁疾患の様々な炎症性の症候に主に関与する。
【０００９】
この疾患のさらなる混同は、臨床的に見られる眼瞼縁疾患の複数の症候が単に同じ炎症プロセスの異なる段階であることを認識することができないことに起因する。大抵の疾患は、同時に又は比較的短い時間枠内にその症候及び症状を提示し、調査者に１つの疾患を探査させるが、ＤＥＢＳの症状及び症候は、数十年の過程にわたり複数の段階を通じて発生及び進行し、その後期段階は典型的には、早期段階の症候が典型的には依然として存在するにも関わらず、早期段階の症候を覆い隠す。この即時の同時発生の欠如は、実務家を、異なる疾患プロセスを見ていると考えるように導く。細菌／バイオフィルム媒介性炎症眼瞼縁疾患の概念とともに開始すれば、疾患の異なる段階を、単に関連組織の解剖学的変化及び位置を介して、説明することができる。
【００１０】
段階１のＤＥＢＳは、表面バイオフィルム病原因子への非常に密な近接性、及び眼睫毛それ自体の軸の下への比較的容易な移動に起因して、睫毛の小胞（follicles）に関与する。バイオフィルム、病原因子、又はバイオフィルム及び病原因子の両方が睫毛小胞内に存在すると、毛包炎（folliculitis）が、眼睫毛を取り囲む小胞及び組織の僅かな膨潤を伴って生じる。このＤＥＢＳ発症の初期段階は、典型的には無症候性であり、気づかれないまま進行することが多い。バイオフィルムの材料が睫毛小胞内に蓄積するため、この段階のＤＥＢＳは通常、眼睫毛上の「垢（scurf）／デブリス（debris）／ふけ（dandruff）」の可視化に基づき「前部眼瞼炎」と診断される。「デブリス」は実際には、依然として健康な且つ成長中の眼睫毛によって眼瞼縁から脱落したバイオフィルムの小さな塊（ch

unks）又はコラレット（collarettes）から構成され、典型的には、調査者によって認識される最初の外向けの外観である。しかしながら、「眼瞼炎」という単語の文字通りの意味は、「眼瞼の炎症」を示唆する。したがって、不活性な非炎症性の眼睫毛上の「デブリス」は、現存のバイオフィルムの証拠及び潜在的な炎症プロセスを表すけれども、それ自体、「眼瞼炎」と称される疾患プロセス全体を包含するのに十分な臨床的徴候であるべきではない。 したがって、この段階で眼瞼障害を診断するために「眼瞼炎」という用語を使用することは、睫毛のデブリスを含む場合又は含まない場合がある実際の眼瞼の炎症の他の症候を包含するように、この用語の使用を拡張することを必要とするであろう。これは、「後部眼瞼炎」という用語が対処することを意図するものである。しかしながら、この用語は、マイボーム腺性の炎症が別個の疾患であり、炎症プロセスにおける後期に他の構造を伴う段階化された疾患プロセスを認識することができないことを示唆する。炎症の後期段階内に、小胞は、睫毛の方向の誤り、乏しい成長又は実際の睫毛の喪失の点まで何度も依然として炎症性であるが、睫毛の乏しい成長に起因して睫毛線にデブリスは存在しない。

【００１１】

段階２のＤＥＢＳは、マイボーム腺の炎症及び分解を伴い、涙膜の脂質層の喪失をもたらし、したがって、蒸発亢進型ドライアイ疾患をもたらす。これは通常、後部眼瞼炎と称され、小胞又は前部の合併症（involvement）との区別を形成し、別個の疾患を示唆する。また、炎症性のマイボーム腺の印象的な臨床画像、並びに刺激、乏しい視覚及び蒸発亢進型ドライアイの主要な症状が、小胞の浮腫の現在の軽微な知見を覆い隠し、そのため、前部の合併症が見過ごされることが多い。接近して調査したならば、マイボーム腺性の炎症のほとんど全ての症例において小胞の浮腫を見出すであろうし、したがって、この疾患の段階化された性質を例証するであろう。マイボーム腺性の疾患は、マイボーム腺の解剖学的形態及び位置のために、小胞の疾患の後に生じる。腺それ自体は、睫毛小胞よりも１，０００倍大きいため、炎症は、その機能に影響を及ぼすのに、より長い時間を要し、眼瞼組織内においてより深く、したがって、炎症性病原因子からはより離れる。それは、睫毛小胞と比較して狭い管（ductule）も有し、当該管を通じてマイバムを絶えず分泌しており、それによって、バイオフィルム又は病原因子への容易な接近を防ぐ。しかしながら、何年もの慢性及び定常性の表面炎症の後、腺は最終的に、浸透され、分解が起こる点まで炎症性となる。

【００１２】

段階３のＤＥＢＳは、涙膜のベースライン水性成分が影響を受けたときに生じる。涙の水性成分は、Ｋｒａｕｓｓ及びＷｏｌｆｒｉｎｇの腺並びに涙腺の付随成分によって生成される。これらの腺は、炎症性のバイオフィルム及び病原因子からずっと離れた、内部の眼瞼のより深い脳弓にその開口部を有し、マイボーム腺よりも１，０００倍以上大きい。したがって、さらに何年もの慢性及び定常性の眼瞼炎の炎症性成分への曝露が、水性の涙の生成を最終的に低下させるのに必要である。臨床実務においては、臨床医は、視覚の変動、刺激、赤み及び水様の涙眼を訴える段階２のマイボーム腺性の疾患を有する患者を見ることが多い。臨床医は、蒸発亢進型ドライアイを引き起こす欠乏性脂質層を伴うドライアイ疾患の形成をこれらの患者が有することをこれらの患者に説明することを試みる。患者が水様の涙眼を有するときには、これは、患者が理解することが何倍も困難な説明である。興味深く且つ有益なことは、シェーグレン疾患等の自己免疫性プロセスを除き、臨床医は、反対のシナリオ、すなわち、健康なマイボーム腺からの脂質が多いが水性の涙が非常に僅かであるというシナリオを、仮にあるとしてもほとんど見ることはないことである。臨床医は、なぜ頬をつたって流れる油を有するのに水様の涙を有しないかを、患者に説明しなければならないことは、仮にあるとしてもほとんどない。これは、マイボーム腺がずっと以前に慢性炎症に対する戦いに敗れ、効果的に停止してしまうまで、水性の生成は、影響され得ないからである。水分欠乏性が単独では決して生じず、代わりにほとんど常にマイボーム腺性の疾患の後に生じるならば、これは、それが、異なる疾患ではなく、同じ疾患プロセスの後期の症候又は段階であることを明確にする。

【００１３】
段階４のＤＥＢＳは、眼瞼組織全体に関与し、眼瞼外反、眼瞼内反、フロッピー眼瞼症候群、及びさらには、進行型眼瞼疾患を前にして多くの患者を無症候性とさせる感覚神経破壊を引き起こす、眼瞼の構造的完全性の実際の破壊を含み得る。
【００１４】
本書で記載されるＤＥＢＳに係る段階化された疾患の説明の新規な概念は、臨床的に見られる炎症性眼瞼疾患のほとんど全ての症候を説明し、眼瞼疾患を理解することを容易な概念とする。それは、ＤＥＢＳの根本の原因、すなわちバイオフィルムの蓄積に対処する、本発明の態様に係るフレームワークも提供する。本発明の実施形態は、眼瞼縁に沿ったバイオフィルムの接着及び蓄積を阻止する手軽な薬理学的な解決方法を提供することによって、現在利用可能な多数の眼瞼炎及びドライアイの治療における欠点に対処する。特に、以下で非常に詳細に議論されるように、或る実施形態において、方法は、効果的な用量の、眼瞼の縁部に沿ったバイオフィルムを阻止又は破壊する又は分散させる、眼又は眼瞼縁に対するバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物を対象に投与することを含む。眼瞼縁は、眼睫毛及び睫毛のいずれかの側上の約２ｍｍ又は３　ｍｍ内の組織を含む眼瞼の縁部を含むと理解される。
【００１５】
細菌は、２つの状態、すなわちプランクトン状態対バイオフィルム内の状態のいずれか一方で、生存する。プランクトン状態の細菌、すなわち、個々の浮遊状態の細菌は、バイオフィルム内で生存する細菌よりも、宿主の防御、抗生物質からの攻撃をより受けやすく、又は、より容易に洗い流され得る。いずれかの特定の理論に拘束されるものではないが、バイオフィルムを阻止する又は分散させることは、以下の１つ又は複数をもたらす：バイオフィルム蓄積を除去すること、細菌密度を減少させること、クオラムセンシングを低減すること、並びに、病原因子の産生が低減又は停止されるため、ドライアイ及び眼瞼炎の発病を回避又は停止すること。
【００１６】
細菌は、バイオフィルムのタンパク質／多糖成分を合成する。細菌は、「アドヘシン」と総称されるタンパク質のクラスも産生する。これらのアドヘシンは、細菌細胞の表面成分を、宿主細胞の表面成分、又は宿主細胞の表面にその後結合する中間基質、又は細胞外バイオフィルムマトリクスの成分のいずれかに結合させる。アドヘシンは、宿主表面へのバイオフィルムの結合も促進する。研究者は、複数の接着タンパク質を同定している。特定の理論に拘束されるものではないが、ＤＥＢＳを治療又は予防するための１つの選択肢は、それらのそれぞれの受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を阻止又は妨害することである。したがって、本発明の一態様は、接着タンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を阻止することによって眼瞼縁上のバイオフィルムを阻止することによってＤＥＢＳを治療することを対象とする。本発明の別の態様は、接着タンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を妨害することによって眼瞼縁上のバイオフィルムを破壊することによってＤＥＢＳを治療することを対象とする。アドヘシンタンパク質受容体は、アドヘシンタンパク質のための結合部位を含むタンパク質及び他の生物学的分子である。例えば、アドヘシンタンパク質は、アドヘシンタンパク質若しくはそれらの結合部位に指向性を有するモノクローナル抗体（Ｍａｂ）を用いて、又は相互作用を妨害する小分子等の化合物を介して、アドヘシンタンパク質受容体と相互作用する。一実施形態において、バイオフィルムを阻止又は破壊する特性を有する１つ又は複数の化合物は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンの相互作用を遮断又は妨害するのに効果的な量で、眼瞼の表面に適用される。
【００１７】
本発明の実施形態によって標的とされ得る例示的なアドヘシンタンパク質が、以下で特定される。本発明の実施形態は、１つ又は複数のアドヘシンタンパク質受容体との１つ又は複数のアドヘシンタンパク質の相互作用を遮断し得る。一実施形態において、単一種類のアドヘシンタンパク質の相互作用が、遮断される。別の実施形態においては、複数種類

のアドヘシンタンパク質の相互作用が、遮断される。

【００１８】

本発明の実施形態において遮断又は妨害され得る例示的なアドヘシンタンパク質の相互作用は、多糖細胞間アドヘシンとの相互作用である。多糖細胞間アドヘシン（ＰＩＡ）は、バイオフィルム蓄積に大いに関与し、スタフィロコッカス・アウレウス（S. aureus）及びスタフィロコッカス・エピデルミディス（S. epidermidis）の両方によって産生される。

【００１９】

細菌アドヘシンタンパク質の別の例示的なクラスは、治療を必要とする対象のプラズマ又は細胞外マトリクス（ＥＣＭ）に特定的に結合する細菌細胞ペプチドグリカンに共有結合的に固定されるタンパク質から構成される。これらのタンパク質は、微生物表面成分認識接着性マトリクス分子（microbial-surface-component-recognizing-adhesive-matrix-molecules）（ＭＳＣＲＡＭＭ）と総称される。ＭＳＣＲＡＭＭは、コラーゲン、フィブリノーゲン（フィブリノーゲン結合性タンパク質、クランピング因子Ａ及びＢ）、フィブロネクチン、エラスチン、ラミニン、骨シアロタンパク質、及び対ビトロネクチンを含む、ＥＣＭ、プラズマの１つ又は複数の成分を認識し、これらに結合する。

【００２０】

スタフィロコッカス・アウレウス（Staph aureus）表面タンパク質Ｇ（ＳａｓＧ）は、前部鼻孔の粘膜に結合するとして知られる例示的なアドヘシンタンパク質であり、眼瞼縁及び結膜を含む、眼の付属器（adenexa）の粘膜組織への結合にも関与する可能性が高い。特に、８、６及び５のリピートを有するＳａｓＧ変異体が、バイオフィルムを形成した。複数の他の変異体は、形成しない。

【００２１】

ブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）は、別の例示的なアドヘシンタンパク質である。本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質の活性を防ぐ上で有益であろう、抗ＳｐＡモノクローナル抗体（Ｍａｂ）等の抗ＳｐＡ抗体を含む。この抗体は、単独で、又は、クランピング因子（Ｃｌｆ）Ａ及びＢタンパク質に対するＭａｂ等のＳｐＡに係る結合標的に指向性を有する抗体等の他の抗体と組み合わせて使用され得る。

【００２２】

スタフィロコッカス・エピデルミディスにおけるさらなる例示的なＭＳＣＲＡＭＭアドヘシンタンパク質は、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＧである。したがって、本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を防ぐ上で有益であろう、モノクローナル抗体等の、ＳｄｒＧに指向性を有する抗体を含む。

【００２３】

さらなる例示的なＭＳＣＲＡＭＭアドヘシンタンパク質であるＳｄｒＦは、コラーゲンに結合する。したがって、本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を防ぐ上で有益であろう、モノクローナル抗体等の、ＳｄｒＦに指向性を有する抗体を含む。

【００２４】

さらなる例示的なアドヘシンタンパク質は、Ｅｍｂｐである。Ｅｍｂｐは、フィブロネクチンに結合することができる１．１ＭＤａのタンパク質である。Christner及びその同僚による研究は、Ｅｍｂｐの４６０ｋＤａのアイソフォームが、バイオフィルム蓄積を阻止することができるフィブロネクチンに結合することができることを見出した。したがって、本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を防ぐ上で有益であろう、モノクローナル抗体等の、Ｅｍｂｐに指向性を有する抗体を含む。

【００２５】

別の例示的なアドヘシンタンパク質は、バイオフィルム生成に関与している、スタフィロコッカス・エピデルミディス表面タンパク質と称されるＬＰＸＴＧモチーフ含有細胞壁

固定タンパク質、具体的にはＳｅｓＣである。ポリクローナル抗ＳｅｓＣは、インビトロでのバイオフィルム形成及びフィブリノーゲン結合を低減したため、添加すると、有益な局所投与薬物であり得る。したがって、本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を防ぐ上で有益であろう、モノクローナル抗体等の、ＳｅｓＣ等のＬＰＸＴＧモチーフ含有細胞壁固定タンパク質に指向性を有する抗体を含む。

【００２６】

スタフィロコッカス・アウレウスコラーゲン結合性タンパク質は、別の例示的な細胞表面アドヘシンである。細菌の負荷の前のコラーゲン結合性ペプチドの局所投与が、上皮除去角膜へのスタフィロコッカス・アウレウスの接着性を減少させたことが示されている。したがって、コラーゲン結合性アドヘシンは、角膜上皮のスタフィロコッカス・アウレウス感染症の発病に関与し、眼瞼縁の結膜上皮への結合、ひいてはバイオフィルム形成の促進にも十分に関与し得る。ヒト角膜上皮細胞（ＨＣＥＣ）の接着及び浸潤は、２つの有望なアドヘシン遮断分子であるサイトカラシンＤ及びゲニステインによって遮断され得る。したがって、本発明の実施形態は、サイトカラシンＤ及びゲニステインの少なくとも１つを含む。さらに、本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を防ぐ上で有益であろう、モノクローナル抗体等の、スタフィロコッカス・アウレウスコラーゲン結合性タンパク質に指向性を有する抗体を含む。

【００２７】

スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質（ＦｎＢＰ）は、眼瞼縁及び結膜に沿った細菌の接着において主要な役割を果たし得る。フィブロネクチンは、ＥＣＭ及び体液に見出される糖タンパク質である。それは、お互いとの、適当なインテグリンを発現する通常の宿主細胞の接着に係る基質としての役割を果たす。細菌は、細胞外マトリクス（ＥＣＭ）との細菌のタイトな結合をもたらすフィブロネクチン結合性タンパク質Ａ及びＢ（ＦｎＢＰＡ及びＦｎＢＰＢ）を生成することによって、フィブロネクチンの存在を利用するように進化した。ＦｎＢＰに媒介される接着に係る現在のモデルは、スタフィロコッカス・アウレウスＦｎＢＰと、宿主細胞α５β１インテグリンとの間におけるフィブロネクチン依存性架橋形成を示唆する。ヒトの涙に見出されるフィブロネクチンは、炎症に起因して、毛細血管拡張によって、その量が増大する。一旦現存のフィブロネクチンを架橋として使用して結合すると、その後の細菌病原因子に誘導される炎症は、涙の中への拡張した毛細血管の血清からのフィブロネクチンのさらなる浸出を加速させ、さらなる結合ためのより多くの基質を提供し、ひいてはバイオフィルム蓄積をもたらし、悪循環を引き起こす可能性が高い。抗ＦｎＢＰ抗体又はＦｎＢＰ由来ペプチドを使用する競合阻害は、結膜又は眼瞼縁細胞の表面における受容体－リガンド相互作用を遮断する上で、効果的であるはずである。或る研究では、スタフィロコッカス・アウレウスの浸潤が、ＦｎＢＰが存在しないことによって、完全にではないが、実質的に排除された。したがって、ドライアイ疾患は、また、細菌のＦｎＢＰの競合的結合によって、実質的に減少するはずである。ＦｎＢＰも、宿主細胞の表面タンパク質、ヒートショックタンパク質６０に直接結合し、したがって、Ｍａｂ又は作用が類似する化合物を提供してＦｎＢＰに競合的に結合させることは、２つの細菌の別個の結合メカニズムを効果的に遮断し得る。ＨＳＰ６０は、ミトコンドリアマトリクスに関連すると元々考えられていた５７ｋＤａのタンパク質であるが、現在は、概して真核細胞及び形質膜に特有のものであることが知られているため、ＨＳＰ６０　Ｍａｂは、眼瞼縁及び結膜（conjunctive）又は角膜の表面に沿って、非常に効果的であり得る。

【００２８】

インテグリンタンパク質も、宿主応答炎症に関与するとき、同様にヒトリンパ球浸潤に係る結合部位であることが見出されており、インテグリンタンパク質に競合的に結合し、ひいてはリンパ球の結合及び活性化を防ぐ、特許の新規なドライアイ製品、強力なＬＦＡ－１／ＩＣＡＭ－１アンタゴニストＳＡＲ１１１８（Shire、Lifitegrast）ＵＳ８５９２４５０及びＵＳ８７４８３９１Ｂ２に係る作用メカニズムに係る基礎である。ＵＳ８７４

８３９１、特許＃ＵＳ８５９２４５０、ＵＳ９０８５５５３、ＵＳ９０５１２９７等は、炎症因子（病原因子）に対する白血球応答を停止させることによって炎症を低減するための努力の一環としての、リンパ球機能関連抗原－１を阻止するためのものである。本発明は、インテグリンを遮断することによって白血球を停止させず、むしろ、本発明の実施形態は、アドヘシンを遮断することによってバイオフィルムの形成を停止させ、ひいては細菌の集積を阻止し、ひいては病原因子のクオラムセンシング遺伝子活性化を阻止する。

【００２９】

別の例示的なアドヘシンは、元々はウシ乳房炎において見出された、ブドウ球菌の１４５ｋＤａ細胞壁アドヘシンであり、これは、ブドウ球菌を、上皮細胞に結合させる。１４５ｋＤａアドヘシンタンパク質に対する抗体は、ウシの上皮細胞及びラットの腸上皮細胞との細菌の接着を遮断することが見出された。このアドヘシンも、眼瞼縁等の湿潤環境においてブドウ球菌をヒト上皮細胞に結合させる上で、役割を果たし得る。

【００３０】

スタフィロコッカス・エピデルミディス（S. epidemidis）が、コンタクトレンズに容易に接着することが周知である。エキソ多糖（exopolysaccharide）発現、接着発現に関する菌株の変動性、及びレンズ浸漬のために使用される溶液は、レンズそれ自体の特性よりももっと、コンタクトレンズの接着及びコロニー形成の主要な決定要因であった。アドヘシン分子を遮断又は低減することは、これらの患者におけるコンタクトレンズ不耐容及びドライアイを予防する上でも大きな役割を果たし得るものであり、アドヘシンタンパク質の相互作用を阻止又は妨害する化合物のこの適用は、本発明の実施形態においても有用であり得る。スタフィロコッカス・エピデルミディスにおいては、細菌タンパク質は、二機能性アドヘシン／オートリシンＡｔｌＥ及びＡａｅであり得る。これらのタンパク質は、（ビトロネクチンと非共有結合的に結合することによる）特異的な接着機能を有し、スタフィロコッカス・アウレウス及びスタフィロコッカス・エピデルミディスのバイオフィルム形成の両方における重要な接着／凝集因子である、ｅＤＮＡを放出する機能も有し得る。モノクローナル抗体等の、ＡｔｌＥ及びＡａｅに対するＭａｂは、バイオフィルムの接着及び形成を低減する本発明の実施形態に含まれ得る。

【００３１】

病態及び病原性が生じるために、細菌をＥＣＭ又は宿主細胞の表面に接着させるだけでなく、その中で細菌がその密度をクオラムセンシングレベルまで増大させることができる、バイオフィルムの塊を蓄積させる因子が存在するはずである。バイオフィルムを蓄積させる（バイオフィルムをバイオフィルムに対して粘着性とする）既知のアドヘシンが、スタフィロコッカス・エピデルミディス（及び、或る程度はスタフィロコッカス・アウレウス）によって産生され、多糖細胞間アドヘシン（ＰＩＡ）及び蓄積関連タンパク質（Ａａｐ）である。モノクローナル抗体等の抗体、又はこれらのアドヘシンを遮断する化合物は、バイオフィルムの塊の蓄積を防ぎ、それによってドライアイ疾患の発生率を顕著に減少させるはずである。

【００３２】

アドヘシンを遮断する別の効果的なメカニズムは、スタフィロコッカス・アウレウスの結合及びその後の内部移行を９９．９％超低減することが示されている、アクチンマイクロフィラメント阻害剤サイトカラシンＤ（０．５μｇ／ｍｌ；Sigma）又はチロシンキナーゼ阻害剤ゲニステイン（２５０μｇ／ｍｌ；Calbiochem）の添加であり得る。したがって、本発明の実施形態は、これらの化合物の１つ又は両方を含む。

【００３３】

本発明の別の態様においては、β１インテグリンに特異的なモノクローナル抗体（ＭＡｂ）がスタフィロコッカス・アウレウスの接着及び浸潤を劇的に低減したため、β１　Ｍａｂの添加が、宿主細胞β１インテグリンとＦｎＢＰアドヘシンとを連結するＦｎ架橋の形成を防ぐはずである。

【００３４】

別の本発明の実施形態では、真核Ｈｓｐ６０に特異的なＭＡｂ、Ｈｓｐ６０　ＭＡｂの

添加も、スタフィロコッカス・アウレウスの結合を顕著に低減するはずである。組み合わせると、これらの２つのＭａｂは、両方の宿主細胞リガンド、Ｈｓｐ６０及びβ１インテグリンとの直接結合から、多機能性アドヘシンＦｎＢＰを遮断し得る。Ｄｕ－Ｄ４は、ＦｎＢＰの機能性断片であるため、Ｄｕ－Ｄ４抗血清も、細菌細胞の表面とのＨｓｐ６０の会合を遮断し、したがって、効果的なアドヘシン阻害剤であり得る。

【００３５】

フィブロネクチンそれ自体は、高濃度でアドヘシン遮断剤としての役割を果たすことができるであろう。この効果は、高濃度での遮断効果がインテグリン－ＦｎＢＰ系の飽和に起因するものであろう、二機能性分子としてのＦｎの機能と一致するであろう。

【００３６】

デルモプリノールは、口腔、特には歯の表面の治療における、及びバイオフィルムである歯垢の除去又は阻止のための有用性を有することが実証されている、モルホリノ化合物である。化合物及びその製造は、その内容の全体が参照によって本書に組み込まれる、ＵＳ４８９４２２１に開示される。デルモピノール及びその誘導体は、眼瞼縁に沿ったバイオフィルム形成を防ぐために使用され得る。一実施形態において、デルモピノールは、細菌アドヘシンペプチド、例えばｐ１０２５、又は細菌アドヘシンペプチドに結合する抗体とともに処方されると、より効果的に働き得る。したがって、デルモピノールは、本書で記載される提案される接着阻害剤のいずれかにおける増強剤として作用し得る。

【００３７】

細胞外多糖も、アドヘシンとして作用し得る。例示的な細胞外多糖は、ＰＳ／Ａ、ＰＮＳＧ及びＰＮＡＧ並びに上述のＰＩＡを含む。本発明の実施形態は、特定されるアドヘシンタンパク質の１つ又は複数の活性を遮断し、それによってバイオフィルム蓄積を低減することを含む。

【００３８】

個別に又は組み合わせて使用され得る、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を遮断又は妨害する以下のバイオフィルムを阻止又は破壊する遮断化合物は、Inhibitex, Inc., Alpharetta, GA., USAから取得され得る：スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４０（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）－　クランピング因子Ａの全長Ａドメイン（アミノ酸（ＡＡ）４０～５５９）；スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４１（Ｎ２Ｎ３）－　Ｃｌｆ４０のポストプロテアーゼ部位断片（ＡＡ２２３～５５９）；スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）－　ＳｄｒＧの全長Ａドメイン（ＡＡ５０～５９７）；スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ２Ｎ３）－　ＳｄｒＧのポストプロテアーゼ部位断片（ＡＡ２７３～５９７）。

【００３９】

本発明の実施形態において個別に又はお互いに若しくは他のバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物と組み合わせて含まれ得るさらなるバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、G-TreeBNTから入手可能なチモシンβ４（又はＴβ４）、ラクトフェリン、キシリトール、１：３の比率のＩＩ－メルカプトウンデカン酸及び６－メルカプトヘキサノールと共有結合的に連結されたマンガイニンＩ、ターミナリア・ケブラ（Terminalia chebula）由来のフラクション７又はその没食子酸、シス－２－デセン酸、サイトカラシンＤ、ゲニステイン（チロシンキナーゼ阻害剤）、ノルスペルミジン、ポリアミン（単独で、又はＤ－アミノ酸と相乗的に組み合わせて）、アルギン酸リアーゼ、Ｎ－アセチル－ヒアロサン（hearosan）リアーゼ、ヒアルロニダーゼ酵素、スルファチアゾール（スフォナミド）、鉄キレート剤（単独で、又はアミノグリコシドと組み合わせて）、Ｎ－アセチルシステイン、Ｄ－アミノ酸、ジスペリンＢ、ＤＮａｓｅ　Ｉ、フラノン、Ｓ－フェニル－ｌ－システインスルホキシド、及び誘導体化合物ジフェニルジスルフィドである。

【００４０】

本発明の実施形態において、バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、バイオフィルム形成を妨害するのに効果的な量で、眼瞼縁に投与される。バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、局所的に投与され得る。一実施形態において、バイオフィルムを阻止

又は破壊する化合物は、点眼薬として、投与される。別の実施形態において、バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、例えば指先又はスワブを用いて、眼瞼縁に直接的に、ゲル又はクリームとして投与される。

【００４１】

バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、アドヘシンタンパク質受容体とのアドヘシンタンパク質の相互作用を阻止するのに、及び対象の眼瞼縁上のバイオフィルムを破壊するのに効果的な用量で投与される。効果的な用量は、バイオフィルム形成が妨害される用量である。

【００４２】

バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、治療される対象にとってＤＥＢＳの症状を軽減するのに十分な持続期間、投与される。一実施形態において、持続期間は、１日～１月の持続期間における、少なくとも１日１回の、効果的な用量の治療である。別の実施形態において、持続期間は、対象の眼瞼縁上における新たなバイオフィルムの形成を防ぐために、より長い期間にわたって、施される。実施形態において、用量は、１日又は１週間に複数回等の、異なるスケジュールで、投与される。

【００４３】

本発明の実施形態において、少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、ブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）、クランピング因子Ａ、クランピング因子Ｂ、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＧ、フィブリノーゲン結合性タンパク質ＳｄｒＦ、スタフィロコッカス・エピデルミディス細胞外モチーフ結合性タンパク質（Ｅｍｂｐ）、ＬＰＸＴＧモチーフ含有スタフィロコッカス・エピデルミディス表面タンパク質ＳｅｓＣ、スタフィロコッカス・アウレウスコラーゲン結合性タンパク質、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質Ａ、スタフィロコッカス・アウレウスフィブロネクチン結合性タンパク質Ｂ、ヒートショックタンパク質６０、ブドウ球菌１４５ｋＤａ細胞壁アドヘシン、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡｔｌＥ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡａｅ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡｔｌＥ、スタフィロコッカス・エピデルミディスＡａｅ、スタフィロコッカス・エピデルミディス多糖細胞間アドヘシン、スタフィロコッカス・アウレウス多糖細胞間アドヘシン、β１インテグリン、及びそれらの組合せからなる群から選択されるタンパク質に対する抗体又は抗体断片であり、さらに、当該抗体は、バイオフィルム形成におけるアドヘシンタンパク質の活性を遮断することができる。

【００４４】

本発明の実施形態において、少なくとも１つのバイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、サイトカラシンＤ、ゲニステイン、ＳＡＲ１１１８、フィブロネクチン、デルモピノール、スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４０（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・アウレウスＣｌｆ４１（Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ１　Ｎ２Ｎ３）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（ＡＡ５０～５９７）、スタフィロコッカス・エピデルミディスＳｄｒＧ（Ｎ２Ｎ３）、チモシンβ４、ラクトフェリン、キシリトール、１：３の比率のＩＩ－メルカプトウンデカン酸及び６－メルカプトヘキサノールと共有結合的に連結されたマンガイニンＩ、ターミナリア・ケブラ由来のフラクション７又はその没食子酸、シス－２－デセン酸、ノルスペルミジン、ポリアミン、アルギン酸リアーゼ、Ｎ－アセチル－ヒアロサンリアーゼ、ヒアルロニダーゼ酵素、スルファチアゾール、鉄キレート剤、Ｎ－アセチルシステイン、Ｄ－アミノ酸、ジスペリンＢ、ＤＮａｓｅ　Ｉ、フラノン、Ｓ－フェニル－ｌ－システイン、スルホキシド、ジフェニルジスルフィド、ＦｎＢＰ由来ペプチド、及びそれらの組合せからなる群から選択される。

【００４５】

バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、眼又は眼瞼縁に適用される化合物における使用のための当該技術分野において知られるようなさらなる添加物及び溶媒を含む製剤

において、投与され得る。例えば、製剤は、以下のの１つ又は複数を含み得る：平衡塩溶液、水、ゲル化溶液、及び安定化剤。

【００４６】

本発明の実施形態において、バイオフィルムを阻止又は破壊する化合物は、抗細菌剤及び抗炎症剤等の他の治療剤と組み合わせられ得る。

【００４７】

本発明の実施形態は、アドヘシンタンパク質の活性を遮断する化合物の投与の前にバイオフィルムが眼瞼縁から除去される前治療を含み得る。前治療の一例は、その開示の全体が本書に組み込まれる、米国特許第９，０３９，７２９号に記載される。

【００４８】

その実施形態の説明によって本発明が例示され、また、当該実施形態は相当程度詳細に説明されたが、添付の特許請求の範囲の範囲をかかる詳細まで制限又は限定することはいかなる場合においても意図されない。さらなる利点及び修正は、当業者には容易に見出されるであろう。したがって、そのより広い態様における本発明は、示され説明される具体的な詳細、代表的な装置及び方法、並びに例証のための実施例へと限定されない。したがって、包括的な発明概念の精神又は範囲から逸脱することなく、かかる詳細からの逸脱がなされる場合がある。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/020618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K33/00 A61K35/66 A61K36/00 C07K16/12
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/118535 A1 (QUORUM INNOVATIONS LLC [US]; BERKES EVA A [US]; MONSUL NICHOLAS T [US]) 7 September 2012 (2012-09-07)	1-3
Y	The whole document, in particular, the examples -----	3-11
Y	H. LAM ET AL: "Antibodies to PhnD Inhibit Staphylococcal Biofilms", INFECTION AND IMMUNITY, vol. 82, no. 9, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 3764-3774, XP055369181, ISSN: 0019-9567, DOI: 10.1128/IAI.02168-14 the whole document ----- -/--	3-11

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 May 2017	23/05/2017

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

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/020618

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NIRA RABIN ET AL: "Agents that inhibit bacterial biofilm formation", FUTURE MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 7, no. 5, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 647-671, XP055373019, GB ISSN: 1756-8919, DOI: 10.4155/fmc.15.7 the whole document	3-11
Y	BLAISE R BOLES ET AL: "Staphylococcal biofilm disassembly", TRENDS IN MICROBIOLOGY, vol. 19, no. 9, September 2011 (2011-09), pages 449-455, XP028277086, ISSN: 0966-842X, DOI: 10.1016/J.TIM.2011.06.004 [retrieved on 2011-06-22] the whole document	3-11

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/020618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012118535 A1	07-09-2012	CN 103687604 A	26-03-2014
		EP 2680866 A1	08-01-2014
		JP 2014506923 A	20-03-2014
		JP 2016222703 A	28-12-2016
		US 2014037688 A1	06-02-2014
		US 2017056454 A1	02-03-2017
		US 2017056455 A1	02-03-2017
		US 2017128502 A1	11-05-2017
		WO 2012118535 A1	07-09-2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/04	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ	*31/4035*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｋ	*31/352*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｋ	*31/4725*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4035	
			Ａ６１Ｋ	31/352	
			Ａ６１Ｋ	31/4725	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

Ｆターム(参考) 4C084 AA17 MA17 MA28 MA58 MA63 NA14 ZA331 ZA332 ZA891 ZA892
ZB111 ZB112 ZB351 ZB352 ZC411 ZC412
4C085 AA13 AA14 BA13 BB11 EE01 GG10
4C086 AA01 AA02 BA08 BC10 BC30 GA02 GA07 MA01 MA04 MA17
MA28 MA58 MA63 NA14 ZA33 ZA89 ZB11 ZB35 ZC21