

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7670945号

(P7670945)

(45)発行日 令和7年5月1日(2025.5.1)

(24)登録日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/417(2006.01)

A 6 1 K 31/417

A 6 1 K 31/4178(2006.01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 27/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/10

請求項の数 45 (全98頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-523041(P2021-523041)

(86)(22)出願日 令和1年10月25日(2019.10.25)

(65)公表番号 特表2022-505950(P2022-505950
A)

(43)公表日 令和4年1月14日(2022.1.14)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/058182

(87)国際公開番号 WO2020/087021

(87)国際公開日 令和2年4月30日(2020.4.30)

審査請求日 令和4年10月21日(2022.10.21)

(31)優先権主張番号 62/751,391

(32)優先日 平成30年10月26日(2018.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 518363679

オーパス・ジェネティクス・インコーポ
レイテッド

Opus Genetics, Inc.

アメリカ合衆国48335ミシガン州フ

ァーミントン・ヒルズ, グランド・リバ

ー・アベニュー37000, スウィート

120

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100221523

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 老眼、散瞳、および他の眼障害の治療のための方法および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

フェントラミンメシル酸塩を含む、老眼を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、それを必要とする患者の眼に、0.2～0.7mgの量のフェントラミンメシル酸塩の投与量を投与するためのものであり、前記投与量が、点眼薬の形態であり、前記投与量が、前記眼に1日1回以下投与され、ならびに前記医薬組成物が、ピロカルピンおよびその薬学的に許容される塩から選択される追加の薬剤と組み合わせて用いられ、前記追加の薬剤が、0.1mg～1.0mgの量で前記患者の眼に投与される、医薬組成物。

【請求項2】

前記フェントラミンメシル酸塩の投与量が、前記患者の就寝時間またはその近くに投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

フェントラミンメシル酸塩を含む、患者の起きている時間の眼の赤みを最小限に抑えながら、老眼を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、それを必要とする患者の眼に、0.2～0.7mgの量のフェントラミンメシル酸塩の投与量を投与するためのものであり、前記投与量が、前記患者の就寝時間またはその近くにのみ、前記患者の眼に投与され、前記投与量が、点眼薬の形態であり、ならびに前記医薬組成物が、ピロカルピンおよびその薬学的に許容される塩から選択される追加の薬剤と組み合わせて用いられ、前記追加の薬剤が、0.1mg～1.0mgの量で前記患者の眼に投与される、医薬組成物。

10

20

【請求項 4】

前記追加の薬剤が、ピロカルピン塩酸塩である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記追加の薬剤が、0.1 mg～0.5 mg の範囲の量で前記患者の眼に投与される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記追加の薬剤が、0.125 mg～0.25 mg の範囲の量で前記患者の眼に投与される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記追加の薬剤が、0.25 mg～0.50 mg の範囲の量で前記患者の眼に投与される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記投与量が、0.25 mg のフェントラミンメシル酸塩を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記投与量が、0.4 mg～0.6 mg のフェントラミンメシル酸塩を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が、1%（重量／重量）のフェントラミンメシル酸塩溶液であり、前記投与量が、0.03 mL～0.05 mL の前記医薬組成物を含む 1 点眼滴である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

フェントラミンメシル酸塩を含む、単剤療法治療レジメンに従って老眼を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、それを必要とする患者の眼に、フェントラミンメシル酸塩の0.2～0.7 mg または 0.8～1.2 mg の量の単一の治療剤の投与量を投与するためのものであり、ならびに前記投与量が、点眼薬の形態である、医薬組成物。

【請求項 12】

前記投与量が、前記患者の就寝時間またはその近くに投与される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記投与量が、0.25 mg のフェントラミンメシル酸塩を含む、請求項 11 または 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記投与量が、0.4 mg～0.6 mg のフェントラミンメシル酸塩を含む、請求項 11 または 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記医薬組成物が、1%（重量／重量）のフェントラミンメシル酸塩溶液であり、前記投与量が、0.03 mL～0.05 mL の前記医薬組成物を含む 1 点眼滴である、請求項 11 または 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記医薬組成物が、1%（重量／重量）のフェントラミンメシル酸塩溶液であり、前記投与量が、0.03 mL～0.05 mL の前記医薬組成物を含む 2 点眼滴である、請求項 11 または 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記患者が、フェントラミンメシル酸塩の前記投与量を受けていない前記患者の眼の赤みのレベルと比較して、前記患者の起きている時間中に C C L R U 赤み評価尺度を使用して測定される 2 グレード以下の眼の赤みの増加を経験する、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記患者が、フェントラミンメシル酸塩の前記投与量を受けていない前記患者の眼の赤みのレベルと比較して、前記患者の起きている時間中に C C L R U 赤み評価尺度を使用して測定される 1 グレード以下の眼の赤みの増加を経験する、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記医薬組成物が、少なくとも 6 時間の持続期間にわたって老眼に対する治療効果を提供する、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記医薬組成物が、少なくとも 12 時間の持続期間にわたって老眼に対する治療効果を提供する、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 21】

前記医薬組成物が、視力検査表を使用して測定される前記患者の視力における少なくとも 1 行の改善によって特徴付けられる視力の改善を提供する、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記医薬組成物が、視力検査表を使用して測定される前記患者の視力における少なくとも 2 行の改善によって特徴付けられる視力の改善をもたらす、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 23】

前記医薬組成物が、視力検査表を使用して測定される前記患者の視力における少なくとも 3 行の改善によって特徴付けられる視力の改善をもたらす、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記医薬組成物が、近見視力の改善をもたらす、請求項 21 ～ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記投与の結果として、前記患者が、明所視条件下で測定される場合、前記投与量を受けた眼において 3.0 mm 未満の瞳孔径を有する効果を経験する、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 26】

前記投与の結果として、前記患者が、明所視条件下で測定される場合、前記投与量を受けた眼において 2.4 mm 未満の瞳孔径を有する効果を経験する、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記投与の結果として、前記患者が、明所視条件下で測定される場合、前記投与量を受けた眼において 2 mm 未満の瞳孔径を有する効果を経験する、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記患者が、少なくとも 6 時間の持続時間にわたって前記効果を経験する、請求項 25 ～ 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 29】

前記患者が、少なくとも 12 時間の持続時間にわたって前記効果を経験する、請求項 25 ～ 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

フェントラミンメシル酸塩を含む、散瞳を治療するための医薬組成物であって、前記散瞳が、前記患者が、トロピカミド、フェニレフリン、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの 1 つまたはそれ以上を受けたことによるものであり、前記医薬組成物が、それを必要とする患者の眼に、0.2 ～ 0.7 mg の量のフェントラミンメシル酸塩の投与量を投与するためのものであり、ならびに前記投与量が、点眼薬の形態である、医薬組成物。

50

【請求項 3 1】

前記散瞳が、前記患者が、トロピカミドまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記散瞳が、前記患者が、フェニレフリンまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記投与量が、0. 2 5 m g のフェントラミンメシル酸塩を含む、請求項 3 0 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記投与量が、0. 4 m g ～ 0. 6 m g のフェントラミンメシル酸塩を含む、請求項 3 0 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記医薬組成物が、1 %（重量／重量）のフェントラミンメシル酸塩溶液であり、前記投与量が、0. 0 3 m L ～ 0. 0 5 m L の前記医薬組成物を含む 1 点眼滴である、請求項 3 0 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記投与量が、前記眼に 1 日 1 回以下投与される、請求項 3 0 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記患者が、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、前記投与量を受けていない前記患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも 2 mm の低減を経験する、請求項 3 0 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記患者が、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、前記投与量を受けていない前記患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも 3 mm の低減を経験する、請求項 3 0 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記患者が、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、前記投与量を受けていない前記患者の瞳孔の直径に対して、0. 5 m m ～ 5 m m の範囲の瞳孔径の低減を経験する、請求項 3 0 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

治療効果が、フェントラミンメシル酸塩の前記投与量を前記患者の眼に投与した後 3 0 分以内に観察することができる、請求項 3 0 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

治療効果が、フェントラミンメシル酸塩の前記投与量を前記患者の眼に投与した後 1 時間以内に観察することができる、請求項 3 0 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記投与量が、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンメシル酸塩を含む眼科溶液である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記投与量が、水、マンニトール、およびフェントラミンメシル酸塩を含む眼科溶液である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記患者が、成人ヒトである、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記患者の遠見視力が、低減しない、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年10月26日に出願された米国仮特許出願第62／751,391号の利益および優先権を主張し、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、老眼、散瞳、および／または他の眼障害に罹患している患者を治療するための、単剤療法における、または併用療法の一部としての使用のための、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを含有する方法、組成物、およびキットを提供する。

【背景技術】

【0003】

老眼は、加齢に伴う眼の障害であり、近くの物体に焦点を合わせることができなくなる。老眼は、一般的に眼のレンズの硬化によって引き起こされ、これはその屈曲する能力を低減する。人々はしばしば、約40歳で老眼の影響に最初に気づき、影響はその後の20年にわたってますます顕著になる。老眼の影響は、生活の質に重大な悪影響を与える可能性があり、例えば、読むことを伴う活動を妨げる。

【0004】

老眼の既存の治療は、すべての患者に効果的であるとは限らず、かつ／または望ましくない特性を有する。老眼の一般的な治療は、矯正レンズ（例えば、老眼鏡または遠近両用眼鏡）の使用であり、これは患者によって携帯されなければならない。加えて、コンタクトレンズを含む、遠近両用または多焦点レンズは、特に近くの物体と遠くの物体とを見る間に頻繁な変更を必要とする作業を行う場合、使用が難しい場合がある。一方の眼が遠見視力に最適化され、レンズまたは外科的方法が他方の眼における老眼を補う、モノビジョン治療アプローチは、奥行き知覚障害をもたらし、方向感覚を失う可能性がある。LASIKおよび角膜インレーなどの外科的アプローチも、外科的手順に固有のすべてのリスクを提示する。進行中の研究にもかかわらず、現在、米国食品医薬品局によって安全で有効であると承認されている老眼の非侵襲的、薬理学的治療はない。

【0005】

散瞳は、異常に拡張した瞳孔を特徴とする眼の障害であり、多くの場合、疾患、外傷、または薬理学的薬剤のうちの1つ以上によって引き起こされる。薬理学的薬剤は、例えば、眼の検査の一部として瞳孔拡張を引き起こすために眼に投与される薬剤であり得る。あるいは、薬理学的薬剤は、他の理由で患者に投与される薬剤であり得、患者への薬剤の単回投与または複数回投与される薬剤であり得る。散瞳の悪影響には、特に明るい環境における、光に対する過敏症または焦点を合わせることができないことが含まれ得る。散瞳の既存の治療は、散瞳の原因に基づき、様々であるが、すべての患者に効果的であるとは限らず、かつ／または望ましくない特性を有する。文献に記載される散瞳のための1つの治療は、REV-EYES（商標）（ダピプラゾール塩酸塩眼科溶液）である。REV-EYES（商標）の典型的な投与プロトコルは、2滴の眼科溶液を患者の眼に投与し、次いで5分後にさらに2滴の眼科溶液を患者の眼に投与することである。REV-EYES（商標）のいくつかの欠点は、患者にとって不快である、投与時の顕著な灼熱感、および顕著な眼の赤みを引き起こすことが報告されていることである。散瞳のためのより良好な治療の必要性が存在する。

【0006】

本発明は、望ましくない副作用を最小限に抑えながら、老眼、散瞳、および他の眼障害に罹患している患者を治療するための方法および組成物の前述の必要性に対処し、本発明は、他の関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、老眼、散瞳、および／または他の眼障害に罹患している患者を治療するための、単剤療法における、または併用療法の一部としての使用のための、フェントラミンな

10

20

30

40

50

どの α -アドレナリンアンタゴニストを含有する方法、組成物、およびキットを提供する。フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストは、好ましくは、液体水性眼科製剤の形態で、患者の眼に局所投与される。望ましくは、 α -アドレナリンアンタゴニストは、患者の瞳孔径を低減する、例えば、2 mm、1.8 mm、もしくは1.6 mm未満の瞳孔径を有するか、または少なくとも1 mm、2 mm、3 mm、もしくはそれ以上の瞳孔径低減を有するために、単独でまたは追加の薬剤と組み合わせて、1日1回患者に投与される。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、患者の瞳孔径を低減する、例えば、3.0、2.8、2.6、2.4、または2.2 mm未満の瞳孔径を有するために、単独でまたは追加の薬剤と組み合わせて、1日1回患者に投与される。 α -アドレナリンアンタゴニストによる瞳孔径のそのような低減は、老眼または散瞳に罹患している患者に治療上の利益を提供する。瞳孔径の低減は、瞳孔径の低減が少なくとも5%、10%、15%、20%、30%、または40%である場合など、 α -アドレナリンアンタゴニストを投与することによる瞳孔径の低減パーセントに従って特徴付けられ得る。本明細書に記載される治療方法の1つの利益は、患者が視覚的性能の改善、例えば、患者のはっきりと見る能力および／または物体とその背景とを区別する能力の改善を経験し得ることである。視覚的性能の改善には、近距離および遠距離での視覚的性能の改善が含まれ得る。本明細書に記載される治療方法の別の利益は、1日1回の投与プロトコルを提供する方法があることであり、これは、1日に複数回の治療剤（複数可）の投与を必要とする投与プロトコルよりも患者にとって容易である。本明細書に記載される治療方法のさらに別の利益は、治療の迅速な開始を提供する方法があることであり、例えば、治療上の利益は、例えば、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを患者の眼に投与した後、早くも約30分以内に観察することができる。特定の実施形態では、治療上の利益は、例えば、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを患者の眼に投与した後、30～60分以内に観察することができる。特定の実施形態では、治療上の利益は、例えば、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを患者の眼に投与した後、早くも1時間以内に観察することができる。本発明の例示的な態様および実施形態を以下に説明する。

【0008】

本発明の一態様は、患者における老眼を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者の眼に、それによって老眼を治療するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含み、投与量は、眼に1日1回以下投与される。投与量は、患者の就寝時間またはその近くに投与され得る。そのような投与プロトコルの1つの利益は、老眼の治療に望ましい瞳孔径の低減を達成しながら、患者の起きている時間中に患者によって経験される眼の赤みを最小限に抑えることである。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンメシル酸塩を含有する。

【0009】

本発明の別の態様は、患者の起きている時間中の眼の赤みを最小限に抑えながら、患者における老眼を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者の眼に、患者の就寝時間またはその近くにのみ、それによって老眼を治療するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含む。投与プロトコルの1つの利益は、老眼の治療に望ましい瞳孔径の低減を達成しながら、患者の起きている時間中に患者によって経験される眼の赤みを最小限に抑えることである。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の実施形態では、方法は、患者の瞳孔の縮小を促進するか、または視覚的性能を改善する追加の薬剤を患者の当該眼に投与することをさらに含む。特定の実施形態では、方法は、患者の瞳孔の縮小を促進する追加の薬剤を患者の当該眼に投与することをさらに含む。特定の実施形態では、方法は、視覚的性能を改善する追加の薬剤を患者の当該眼に投与することをさらに含む。他の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、老眼を治療するために投与される唯一の薬剤である。

【0010】

本発明の別の態様は、単剤療法治療レジメンに従って患者における老眼を治療する方法

を提供する。方法は、それを必要とする患者の眼に、老眼の治療に有効な量で単一の治療剤の投与量を投与することを含み、単一の治療剤は、 α -アドレナリンアンタゴニストである。投与量は、例えば、患者の就寝時間またはその近くであり得る、1日1回の患者の眼への投与などの特定の投与プロトコルに従って、患者の眼に投与され得る。そのような投与プロトコルは、例えば、投与量を患者の眼に少なくとも3日または7日連続して投与することを必要とし得る。特定の実施形態では、単一の治療剤は、フェントラミンメシル酸塩である。

【0011】

本発明の別の態様は、患者における散瞳を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者の眼に、それによって散瞳を治療するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含む。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアドレナリンまたは副交感神経遮断剤の1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が α アゴニスト、TAAAR1アゴニスト、またはNSAIDのうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、フェニレフリン、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が、アトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、フルビプロフェン、スプロフェン、ヒドロキシアニフェタミン、フェニレフリン、シクロペントラート、ケトロラク、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、単一の治療剤は、フェントラミンメシル酸塩である。

【0012】

本発明はまた、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与による眼の赤みを低減することを提供する。特定の実施形態では、方法は、眼の赤みを低減する薬剤を投与することをさらに含む。眼の赤みを低減する例示的な薬剤には、ブリモニジン、テトラヒドロゾリン、オキシメタゾリン、ナフタゾリン、またはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、LUMIFY（登録商標）（ブリモニジン酒石酸塩（0.025%重量/重量）を含有する市販の眼科溶液である）が含まれる。

【0013】

本発明の別の態様は、 α -アドレナリンアンタゴニストと、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニスト、 α -2アドレナリンアゴニスト、プロスタグランジン、およびリポ酸コリンエステルからなる群から選択される第2の治療剤と、を含む、薬学的組成物を提供する。好ましくは、薬学的組成物は、眼科投与のために製剤化される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】（1）CCLRU赤み評価尺度、および（2）NYX-001赤み評価尺度に従って測定される例示的な眼の赤みを示す。

【図2】実施例5に記載される臨床試験において観察された瞳孔径の観察された変化を示すグラフである。

【図3】実施例5に記載される臨床試験において観察された、観察された眼の赤みを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、老眼、散瞳、および／または他の眼障害に罹患している患者を治療するための、単剤療法における、または併用療法の一部としての使用のための、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを含有する方法、組成物、およびキットを提供する。フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストは、好ましくは、液体水性眼科製剤の形態で、患者の眼に局所投与される。望ましくは、 α -アドレナリンアンタゴニス

トは、患者の瞳孔径を低減する、例えば、2 mm、1.8 mm、もしくは1.6 mm未満の瞳孔径を有するか、または少なくとも1 mm、2 mm、3 mm、もしくはそれ以上の瞳孔径低減を有するために、単独でまたは追加の薬剤と組み合わせて、1日1回患者に投与される。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、患者の瞳孔径を低減する、例えば、3.0、2.8、2.6、2.4、または2.2 mm未満の瞳孔径を有するために、単独でまたは追加の薬剤と組み合わせて、1日1回患者に投与される。瞳孔径の低減は、瞳孔径の低減が少なくとも5%、10%、15%、20%、30%、または40%である場合など、 α -アドレナリンアンタゴニストを投与することによる瞳孔径の低減パーセントに従って特徴付けられ得る。 α -アドレナリンアンタゴニストによる瞳孔径のそのような低減は、老眼または散瞳に罹患している患者に治療上の利益を提供する。本明細書に記載される治療方法の1つの利益は、患者が視覚的性能の改善、例えば、患者のはっきりと見る能力および／または物体とその背景とを区別する能力の改善を経験し得ることである。視覚的性能の改善には、近距離および遠距離での視覚的性能の改善が含まれ得る。本明細書に記載される治療方法の別の利益は、1日1回の投与プロトコルを提供する方法があることであり、これは、1日に複数回の治療剤（複数可）の投与を必要とする投与プロトコルよりも患者にとって容易である。本明細書に記載される治療方法のさらに別の利益は、治療の迅速な開始を提供する方法があることであり、例えば、治療上の利益は、例えば、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを患者の眼に投与した後、早くも約30分以内に観察することができる。特定の実施形態では、治療上の利益は、例えば、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを患者の眼に投与した後、30～60分以内に観察することができる。特定の実施形態では、治療上の利益は、例えば、フェントラミンなどの α -アドレナリンアンタゴニストを患者の眼に投与した後、早くも1時間以内に観察することができる。本発明の例示的な態様および実施形態を以下に説明する。本発明の様々な態様が以下のセクションで示されるが、しかし1つの特定のセクションで説明される本発明の態様は、いずれの特定のセクションにも限定されるものではない。

【0016】

定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および語句を以下に定義する。

【0017】

本明細書で使用される「a」、「an」、および「the」という用語は、「1つ以上」を意味し、文脈が不適切でない限り、複数を含む。

【0018】

本明細書で使用されるとき、「患者」という用語は、本発明の方法によって治療される生物を指す。そのような生物には、好ましくは、限定されないが、哺乳動物（例えば、ネズミ、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）が含まれ、最も好ましくは、ヒトが含まれる。

【0019】

本明細書で使用されるとき、「有効量」という用語は、有益なまたは所望の結果をもたらすために十分な化合物の量を指す。特に明記されない限り、有効量は、1つ以上の投与、適用、または投与量で投与することができ、特定の製剤または投与経路に限定されることは意図されない。本明細書で使用されるとき、「治療すること」という用語は、状態、疾患、障害などの改善（improvement）をもたらす、例えば低下、低減、調節、改善（ameliorating）、または消失する、あるいはその症状を改善する任意の効果を含む。

【0020】

本明細書で使用されるとき、「薬学的組成物」という用語は、組成物をインビボまたはエクスピボでの治療的使用に特に適したものにする、不活性または活性の、担体との活性剤の組み合わせを指す。

【0021】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝食塩溶液、水、エマルジョン（例えば、油／水または水／油エマルジョンなど）、および様々なタイプの湿潤剤などの標準的な薬学的担体のいずれかを指す。組成物はまた、安定剤および保存剤を含むことができる。担体、安定剤、および補助剤の例については、Martin in Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975] を参照されたい。

【0022】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩」という用語は、対象への投与で本発明の化合物を与えることができる本発明の化合物の任意の薬学的に許容される塩（例えば、酸または塩基）を指す。従来技術に習熟した当業者に知られているように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基から派生され得る。酸の例には、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-*p*-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが含まれる。シュウ酸などの他の酸は、それら自体は薬学的に許容されないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際に中間体として有用である塩の調製に使用され得る。

【0023】

塩基の例には、限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、および式 NW_3 （式中、*W* は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである）の化合物などが含まれる。

【0024】

塩の例には、限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファ-酸塩、カンファ-スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などが含まれる。塩の他の例には、 Na^+ 、 NH_4^+ 、および NW_4^+ （式中、*W* は、 $C_1 \sim 4$ アルキル基である）などの好適なカチオンと複合された本発明の化合物のアニオンなどが含まれる。

【0025】

治療上の使用のため、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容されることが企図される。しかしながら、薬学的に許容されない酸および塩基の塩もまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製における使用が認められ得る。

【0026】

「アルカノエート」という用語は、当該技術分野で認識され、アルキル- $C(O)O^-$ を指す。

【0027】

「アルキル」という用語は、当該技術分野で認識されており、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖に約30個以下（例えば、直鎖では $C_1 - C_{30}$ 、分岐鎖では $C_3 - C_{30}$ ）、あるいは約20個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルは、それらの環構造に約3～約10個の炭素原子、あるいは環構造に約5、6、または7個の炭素を有する。

10

20

30

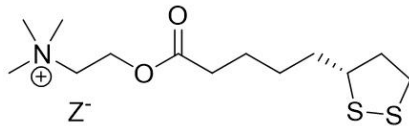
40

50

【0028】

本明細書で使用されるとき、「EVO6」という用語は、以下の化学構造を有する化合物、

【化1】



、光学異性体、またはそれらの混合物を指し、Zは、アニオンである。アニオンZ⁻は、任意の薬学的に許容されるアニオンであり得る。アニオンの非限定的な例には、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、フマル酸水素、酒石酸塩（例えば、(+) -酒石酸塩、(-) -酒石酸塩、またはそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸のアニオンが含まれる。いくつかの実施形態では、アニオンは、塩化物である。いくつかの実施形態では、アニオンは、酒石酸塩である。

【0029】

説明全体を通して、組成物およびキットが特定の構成要素を有する、含む (including)、または含む (comprising) と記載されている場合、あるいはプロセスおよび方法が特定のステップを有する、含む (including)、または含む (comprising) と記載されている場合、さらに、列挙された構成要素から本質的になる、またはそれからなる本発明の組成物およびキットがあり、列挙された処理ステップから本質的になる、またはそれからなる本発明によるプロセスおよび方法があることが企図される。

【0030】

一般的事柄として、パーセンテージを特定する組成物は特に指定されない限り重量によるものである。さらに、変数が定義を伴わない場合、変数の先の定義によって管理される。

【0031】

I. 治療方法

本発明は、患者の眼にフェントラミンなどのα-アドレナリンアンタゴニストを投与することによって、老眼、散瞳、および／または他の眼障害に罹患している患者を治療するための方法を提供する。α-アドレナリンアンタゴニストは、好ましくは、液体水性眼科製剤の形態で、患者の眼に局所投与される。治療方法の様々な態様および実施形態は、以下のセクションに記載されている。セクションは便宜上配置されており、1つのセクションにおける情報は、そのセクションに限定されるものではなく、他のセクションにおける方法に適用され得る。

【0032】

A. 第1の方法

本発明の一態様は、患者における老眼を治療する方法であって、それを必要とする患者の眼に、それによって老眼を治療するために有効な量でα-アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含み、投与量が、眼に1日1回以下投与される、方法を提供する。

【0033】

方法は、以下でより詳細に説明されるように、投与レジメンおよび投与量の同一性などの追加の特徴によってさらに特徴付けられ得る。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。例えば、特定の実施形態では、投与量は、患者の就寝時間またはその近くに投与される。特定の実施形態では、投与量は、患者の就寝時間の1時間以内に投与される。

【0034】

特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンの薬学的に許容される塩を含む。特定

の実施形態では、投与量は、フェントラミンメシル酸塩を含む。

【0035】

B．第2の方法

本発明の別の態様は、患者の起きている時間中の眼の赤みを最小限に抑えながら、患者の老眼を治療する方法であって、それを必要とする患者の眼に、患者の就寝時間またはその近くにのみ、それによって老眼を治療するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含む、方法を提供する。

【0036】

方法は、以下でより詳細に説明されるように、投与レジメンならびに追加の薬剤の投与、同一性、および量などの追加の特徴によってさらに特徴付けられ得る。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。例えば、特定の実施形態では、投与量は、眼に1日1回以下投与される。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンの薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンメシル酸塩を含む。

【0037】

C．第3の方法

本発明の別の態様は、患者における老眼を治療する方法であって、それを必要とする患者の眼に、それによって老眼を治療するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含む、方法を提供する。

【0038】

方法は、以下でより詳細に説明されるように、投与レジメンならびに追加の薬剤の投与、同一性、および量などの追加の特徴によってさらに特徴付けられ得る。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。

【0039】

特定の実施形態では、投与量は、患者に毎日投与される。特定の実施形態では、投与量は、患者に1日2回投与される。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンの薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンメシル酸塩を含む。

【0040】

特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、1%重量/重量のフェントラミンメシル酸塩溶液である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、1.5%重量/重量のフェントラミンメシル酸塩溶液である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、2%重量/重量のフェントラミンメシル酸塩溶液である。

【0041】

特定の実施形態では、投与量は、単一点眼滴として投与される。特定の実施形態では、投与量は、2点眼滴として投与される。

【0042】

特定の実施形態では、投与量は、追加の治療剤との固定用量の組み合わせとして患者に投与される。特定の実施形態では、追加の治療剤は、ピロカルピンである。

【0043】

D．第1、第2、および第3の治療方法の追加の特徴

第1、第2、および第3の治療方法は、追加の特徴に従ってさらに特徴付けられ得る。1つの特徴は、追加の薬剤が投与されるかである（例えば、患者の瞳孔の縮小を促進するか、または視覚的性能を改善する薬剤）。別の特徴は、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量が、追加の薬剤と連続して、または同時に投与されるかである。

【0044】

特定の実施形態では、方法は、患者の瞳孔の縮小または視覚的性能の改善を促進する追加の薬剤を患者の当該眼に投与することをさらに含む。特定の実施形態では、方法は、患者の瞳孔の縮小を促進する追加の薬剤を患者の当該眼に投与することをさらに含む。これ

10

20

30

40

50

は、望ましくは、 α -アドレナリンアンタゴニストのみを投与する場合に達成されるものを超えて、患者の瞳孔径のさらなる低減をもたらす。特定の実施形態では、方法は、視覚的性能の改善を促進する追加の薬剤を患者の当該眼に投与することをさらに含む。

【0045】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量と同時に患者の当該眼に投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の当該眼に α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与する前または後に、連続して患者の当該眼に投与される。

【0046】

方法は、患者の眼に投与される追加の薬剤の量に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.0001mg～約0.001mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.01mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約0.5mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.5mg～約1.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.0mg～約1.5mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.5mg～約2.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約2.0mg～約2.5mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約2.5mg～約3.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.0mg～約2.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約0.125mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.125mg～約0.25mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.25mg～約0.50mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.50mg～約0.75mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.75mg～約1.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.25mg～約1.5mgの範囲の量で投与される。

【0047】

方法は、追加の薬剤の同一性に従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、追加の薬剤は、視覚的性能を改善する。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の瞳孔の縮小を促進する。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニスト、 α -2アドレナリンアゴニスト、プロスタグランジン、およびリポ酸コリンエステルからなる群から選択される。

【0048】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストである。

【0049】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ピロカルピン塩酸塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1.0mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約0.3mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.2mgの量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.3mg～約0.6mgの範囲の量で投与される。

【0050】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩であり、これは眼科溶液の形態で患者に投与される。特定の実施形態では、眼科溶液は、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を、約0.1%重量/重量～約3%重量/重量の量で含有する。特定の実施形態では、眼科溶液は、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を、約0.2%重量/重量～約0.4%重量/重量の量で含有する。特定の実施形態では、眼科溶液は、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を、約1%重量/重量～約2%重量/重量の量で含有する。特定の実施形態では、ピロカルピンまたは薬学的に許容される塩を含有する眼科溶液の1滴が患者の眼に投与される。

【0051】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ピロカルピンを約0.001%～約0.1%重量/重量、約0.001%～約2%重量/重量、約0.01%～約2%重量/重量、または約0.01%～約4%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ピロカルピンを約0.01%、0.25%、0.5%、1%、2%、または4%重量/重量の量で含む。

【0052】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、カルバコールまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、カルバコールである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.5mg～約2.5mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.5mg～約1.0mgの範囲の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.0mg～約1.5mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.2mgの量で投与される。

【0053】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、カルボコールを約0.001%～約0.1%重量/重量、約0.001%～約3%重量/重量、約0.1%～約1.5%重量/重量、または約0.1%～約2%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、カルボコールを約0.1%、0.25%、0.5%、0.75%、1.5%、2%、2.25%、または3%重量/重量の量で含む。

【0054】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ベタネコールまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ベタネコール塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ベタネコール塩化物である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約3mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1mg～約2mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1.2mgの量で投与される。

【0055】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ベタネコール塩化物を約0.001%～約0.1%重量/重量、約0.001%～約0.01%重量/重量、または約0.01%～約0.1%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ベタネコール塩化物を約0.001%、0.01%、または0.1%重量/重量の量で含む。

【0056】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、アセクリジンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、アセクリジン塩酸塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量

10

20

30

40

50

で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.01 mg の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 1.5 mg の範囲の量で投与される。

【0057】

特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、アセクリジン塩酸塩を約 0.001 % ～約 0.1 % 重量／重量、約 0.001 % ～約 1.5 % 重量／重量、約 0.001 % ～約 3 % 重量／重量、約 1.35 % ～約 1.65 % 重量／重量、または約 0.01 % ～約 2 % 重量／重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、アセクリジン塩酸塩を約 0.01 %、0.1 %、0.25 %、0.5 %、1 %、1.5 %、2 %、3 %、または 4 % 重量／重量の量で含む。

10

【0058】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、オキソトレモリンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、オキソトレモリンである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 1.0 mg の範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 0.3 mg の範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.2 mg の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.3 mg ～約 0.6 mg の範囲の量で投与される。

【0059】

特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、オキソトレモリンを約 0.001 % ～約 0.1 % 重量／重量、約 0.001 % ～約 2 % 重量／重量、約 0.01 % ～約 2 % 重量／重量、または約 0.01 % ～約 4 % 重量／重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、オキソトレモリンを約 0.01 %、0.25 %、0.5 %、1 %、2 %、または 4 % 重量／重量の量で含む。

20

【0060】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、メタコリンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、メタコリンである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 1.0 mg の範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 0.3 mg の範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.2 mg の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.3 mg ～約 0.6 mg の範囲の量で投与される。

30

【0061】

特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、メタコリンを約 0.001 % ～約 0.1 % 重量／重量、約 0.001 % ～約 2 % 重量／重量、約 0.01 % ～約 2 % 重量／重量、または約 0.01 % ～約 4 % 重量／重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、メタコリンを約 0.01 %、0.25 %、0.5 %、1 %、2 %、または 4 % 重量／重量の量で含む。

40

【0062】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ムスカリンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ムスカリンである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 1.0 mg の範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.1 mg ～約 0.3 mg の範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.2 mg の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約 0.3 mg ～約 0.6 mg の範囲の量で投与される。

【0063】

特定の実施形態では、眼用製剤の 1 滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ムスカリン

50

を約0.001%～約0.1%重量/重量、約0.001%～約2%重量/重量、約0.01%～約2%重量/重量、または約0.01%～約4%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ムスカリンを約0.01%、0.25%、0.5%、1%、2%、または4%重量/重量の量で含む。

【0064】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、 α -2アドレナリンアゴニストである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、プリモニジンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、プリモニジン酒石酸塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mgの量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。

【0065】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、プリモニジン酒石酸塩を約0.01%～約4%重量/重量、約0.02%～約4%重量/重量、約0.02%～約0.2%重量/重量、約0.2%～約3%重量/重量、または約0.01%～約2%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、プリモニジン酒石酸塩を約0.01%、0.02%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、1.5%、2%、3%、または4%重量/重量の量で含む。

【0066】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、カルバモイルコリンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mgの量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。

【0067】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、カルバモイルコリンまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%～約4%重量/重量、約0.02%～約4%重量/重量、約0.02%～約0.2%重量/重量、約0.2%～約3%重量/重量、または約0.01%～約2%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、カルバモイルコリンまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%、0.02%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、1.5%、2%、3%、または4%重量/重量の量で含む。

【0068】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、フィゾスチグミンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mgの量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。

【0069】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、フィゾスチグミンまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%～約4%重量/重量、約0.02%～約4%重量/重量、約0.02%～約0.2%重量/重量、約0.2%～約3%重量/重量、または約0.01%～約2%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、フィゾスチグミンまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%、0.02%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、1.5%、2%、3%、または4%重量/重量の量で含む。

【0070】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、エコチオフエートまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mgの量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。

【0071】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、エコチオフエートまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%～約4%重量/重量、約0.02%～約4%重量/重量、約0.02%～約0.2%重量/重量、約0.2%～約3%重量/重量、または約0.01%～約2%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、エコチオフエートまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%、0.02%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、1.5%、2%、3%、または4%重量/重量の量で含む。

10

【0072】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、アセチルコリンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.01mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mgの量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。

20

【0073】

特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、アセチルコリンまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%～約4%重量/重量、約0.02%～約4%重量/重量、約0.02%～約0.2%重量/重量、約0.2%～約3%重量/重量、または約0.01%～約2%重量/重量の範囲の量で含む。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、アセチルコリンまたはその薬学的に許容される塩を約0.01%、0.02%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、1.5%、2%、3%、または4%重量/重量の量で含む。

30

【0074】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、プロスタグランジンである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ジノプロストンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ジノプロストンである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約4mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.1mg～約1mgの範囲の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約1mg～約3mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.0025mg～約0.01mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.0025mgの量で投与される。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ジノプロストンを約0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、または0.01%重量/重量の量で含む。

40

【0075】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ラタナプロストまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ラタナプロストである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.0025mg～約0.01mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.0025mgの量で投与される。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、

50

眼用製剤は、ラタナプロストを約0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、または0.01%重量／重量の量で含む。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ラタナプロストであり、これは患者の眼に約0.5～約1.0マイクログラム、約1.0～約1.5マイクログラム、約1.5～約2.0マイクログラムのラタナプロスト、または約2.0～約5.0マイクログラムのラタナプロストの範囲の量で投与される。

【0076】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、ビマトプロストまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、ビマトプロストである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.003mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.002mgの量で投与される。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、ビマトプロストを約0.001%、0.005%、0.008%、0.009%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、または0.05%重量／重量の量で含む。

【0077】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、トラボプロストまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、トラボプロストである。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.1mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.001mg～約0.01mgの範囲の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.005mgの量で投与される。特定の実施形態では、眼用製剤の1滴が患者の眼に投与され、眼用製剤は、トラボプロストを約0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、または0.01%重量／重量の量で含む。

【0078】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、EVO6またはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、EVO6塩化物である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、EVO6酒石酸塩である。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.25mg～約1.2mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.25mg～約0.5mgの範囲の量で投与される。特定の他の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.5mg～約0.75mgの範囲の量で投与される。特定の実施形態では、追加の薬剤は、患者の眼に約0.6mgの量で投与される。

【0079】

特定の実施形態では、追加の薬剤は、コリンエステラーゼ阻害剤である。

【0080】

特定の実施形態では、さらに別の治療剤が患者の眼に投与される。そのような実施形態では、方法は、ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩などの α アドレナリンアゴニストを患者の眼に投与することをさらに含む。

【0081】

E. 第4の方法

本発明の別の態様は、単剤療法治療レジメンに従って患者における老眼を治療する方法であって、それを必要とする患者の眼に、老眼の治療に有効な量で単一の治療剤の投与量を投与することを含み、単一の治療剤が、 α -アドレナリンアンタゴニストである、方法を提供する。

【0082】

方法は、以下でより詳細に説明されるように、投与レジメンおよび投与量の同一性などの追加の特徴によってさらに特徴付けられ得る。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。

【0083】

したがって、特定の実施形態では、投与量は、患者の就寝時間またはその近くに投与される。特定の実施形態では、投与量は、患者の就寝時間の1時間以内に投与される。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンの薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、投与量は、フェントラミンメシル酸塩を含む。

【0084】

特定の実施形態では、単一の治療剤の投与量は、1%重量/重量のフェントラミンメシル酸塩溶液である。特定の実施形態では、単一の治療剤の投与量は、1.5%重量/重量のフェントラミンメシル酸塩溶液である。特定の実施形態では、単一の治療剤の投与量は、2%重量/重量のフェントラミンメシル酸塩溶液である。

【0085】

特定の実施形態では、投与量は、単一点眼滴として投与される。特定の実施形態では、投与量は、2点眼滴として投与される。

【0086】

F. 第5の方法

本発明の別の態様は、患者における散瞳を治療する方法であって、それを必要とする患者の眼に、それによって散瞳を治療するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含む、方法を提供する。

【0087】

方法は、散瞳の原因および患者が経験する瞳孔径の低減量などの追加の特徴によってさらに特徴付けられ得る。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。

【0088】

したがって、特定の実施形態では、散瞳は、患者が瞳孔拡張を引き起こす薬剤を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアドレナリンまたは副交感神経遮断剤の1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が α アゴニスト、TAAAR1アゴニスト、またはNSAIDのうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が、アトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、フルビプロフェン、スプロフェン、ヒドロキシアンフェタミン、フェニレフリン、シクロペントラート、ケトロラク、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、フェニレフリン、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がアトロピン、ホマトロピン、スコポラミン、またはそれらの薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がシクロペントラートまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がトロピカミドまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がフェニレフリンまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。

【0089】

特定の実施形態では、散瞳は、患者がフルビプロフェンまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がフルビプロフェンナトリウムを受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がスプロフェンまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がヒドロキシアンフェタミンまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がトロピカミドまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がシクロペントラートまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。

10

20

30

40

50

る。特定の実施形態では、散瞳は、患者がケトロラクまたはその薬学的に許容される塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が、PAREMYD（登録商標）として販売される、ヒドロキシアンフェタミン臭化水素酸塩およびトロピカミドを受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が、CYCLOMYDRIL（登録商標）として販売される、シクロペントラート塩酸塩およびフェニレフリン塩酸塩を受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者がスコポラミンおよびフェニレフリンを受けたことによるものである。特定の実施形態では、散瞳は、患者が、OMIDRIA（登録商標）として販売される、ケトロラクおよびフェニレフリンを受けたことによるものである。

【0090】

方法は、投与レジメンに従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、投与量は、眼に1日1回以下投与される。特定の実施形態では、投与量は、眼に2日に1回以下投与される。特定の実施形態では、投与量は、患者が、瞳孔拡張剤が患者の眼に投与された眼の検査を完了した後に、患者の眼に投与される。

【0091】

方法は、瞳孔径の低減量に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも1mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも2mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも3mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも4mm、5mm、またはそれ以上の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.5mm～約5mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。

【0092】

特定の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも1mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも2mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも3mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも4mm、5mm、またはそれ以上の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.5mm～約5mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。

【0093】

特定の実施形態では、患者は、同じ条件（例えば、薄明視または明所視）下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも1mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、同じ条件（例えば、薄明視または明所視）下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも2mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、同じ条件（例えば、薄明視または明所視）下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも3mmの低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、同じ条件（例えば、薄明視または明所視）下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、

瞳孔径の少なくとも4 mm、5 mm、またはそれ以上の低減を経験する。特定の実施形態では、患者は、同じ条件（例えば、薄明視または明所視）下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、瞳孔径の少なくとも4 mm、5 mm、またはそれ以上の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、同じ条件（例えば、薄明視または明所視）下であるが、当該投与量を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.5 mm～約5 mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。

【0094】

G. 第6の方法

本発明の別の態様は、患者における進行性近視を予防する方法であって、それを必要とする患者の眼に、それによって進行性近視を予防するために有効な量で α -アドレナリンアンタゴニストの投与量を投与することを含む、方法を提供する。

【0095】

方法は、追加の特徴によってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、患者は、成人ヒトである。特定の他の実施形態では、患者は、小児ヒトである。特定の実施形態では、方法は、患者の眼に本明細書に記載される1つ以上の追加の薬剤を投与することをさらに含む。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。

【0096】

H. 第1、第2、第3、および第4の治療方法の追加の特徴

本明細書に記載される第1、第2、第3、および第4の治療方法（例えば、上記のパートA～Dに記載される方法）を特徴付け得る追加の特徴は、以下に提供され、例えば、眼の赤みの程度、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与レジメン、老眼に対する治療効果の持続時間、および投与量を受けた眼における瞳孔径を含む。そのような特徴のより詳細な説明を以下に提供する。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。

【0097】

眼の赤みの程度

方法は、患者が経験する眼の赤みの程度に従ってさらに特徴付けられ得る。眼の赤みの程度は、School of Optometry, University of New South Walesによって開発された角膜およびコンタクトレンズ研究ユニット（CCLRU）赤み評価尺度などの文献に記載される手順を使用して評価し、特徴付けることができる。例えば、Terry et al. in Optom. Vis. Sci. (1993) vol. 70, pages 234-243、およびPult et al. in Ophthalm. Physiol. Opt. (2008) vol. 28, pages 13-20を参照されたい。CCLRU赤み評価尺度は、眼の赤みを4点尺度：（0）眼の赤みなし、（1）非常にわずかな眼の赤み、（2）わずかな眼の赤み、（3）中等度の眼の赤み、および（4）重度の眼の赤みで評価する。眼の赤み尺度の図については、図1を参照されたい。

【0098】

特定の実施形態では、患者は、当該投与量の α -アドレナリンアンタゴニストを受けていない患者の眼の赤みのレベルと比較して、患者の起きている時間中にCCLRU赤み評価尺度を使用して測定される2グレード以下の眼の赤みの増加を経験する。特定の実施形態では、患者は、当該投与量の α -アドレナリンアンタゴニストを受けていない患者の眼の赤みのレベルと比較して、患者の起きている時間中にCCLRU赤み評価尺度を使用して測定される1グレード以下の眼の赤みの増加を経験する。特定の実施形態では、患者によって経験される眼の赤みの任意の増加は、当該投与量の α -アドレナリンアンタゴニストを受けていない患者の眼の赤みのレベルと比較して、患者の起きている時間中にCCLRU赤み評価尺度を使用して測定される1グレード未満である。

【0099】

α -アドレナリンアンタゴニストの投与レジメン

方法は、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与レジメンに従ってさらに特徴付けられ

得る。例えば、特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、毎日投与される。

【0100】

特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、少なくとも3日間連続して投与される。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、少なくとも7日間連続して投与される。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、少なくとも14日間連続して投与される。

【0101】

特定の実施形態では、投与量は、1日1回投与される。特定の実施形態では、投与量は、1日2回または3回など、1日に複数回投与される。

【0102】

特定の実施形態では、投与量は、単一点眼滴として投与される。特定の実施形態では、投与量は、2点眼滴として投与される。

【0103】

老眼に対する治療効果の持続時間

方法は、老眼に対する治療効果の持続時間に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、方法は、少なくとも6時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも12時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも16時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも18時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも20時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも24時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも36時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。特定の実施形態では、方法は、少なくとも48時間の持続時間にわたって老眼に対する治療効果を提供する。

【0104】

患者の視力の改善

方法は、患者の視力の改善に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、方法は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における少なくとも1行の改善によって特徴付けられる視力の改善を提供する。特定の実施形態では、方法は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における少なくとも2行の改善によって特徴付けられる視力の改善をもたらす。特定の実施形態では、方法は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における少なくとも3行の改善によって特徴付けられる視力の改善をもたらす。特定の実施形態では、方法は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における4行以上の改善によって特徴付けられる視力の改善をもたらす。特定の実施形態では、視力検査表は、スネレンチャートである。特定の他の実施形態では、視力検査表は、イエガーチャートである。特定の他の実施形態では、視力検査表は、ローゼンバウムチャートまたはETDRSチャートである。特定の実施形態では、視力の改善は、近距離（例えば、約1、2、または3フィート）で測定される。特定の実施形態では、視力の改善は、遠距離（例えば、約20、25、または30フィート）で測定される。特定の実施形態では、視力の改善は、近見視力の改善である。特定の実施形態では、視力の改善は、遠見視力の改善である。特定の実施形態では、視力の改善は、(i) 近見視力の改善、および(ii) 遠見視力の改善である。

【0105】

方法は、患者の視力の改善の持続時間に従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、患者は、少なくとも6時間の持続時間にわたって当該改善を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも12時間の持続時間にわたって当該改善を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも18時間の持続時間にわたって当該改善を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも20時間の持続時間にわたって当該改善を

10

20

30

40

50

経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも24時間の持続時間にわたって当該改善を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも30時間の持続時間にわたって当該改善を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも48時間の持続時間にわたって当該改善を経験する。

【0106】

投与量を受けた眼における瞳孔径

方法は、投与量を受けた眼における瞳孔径および当該瞳孔径が維持される持続時間に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において3.0未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において2.8未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において2.6mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において2.4mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において2.2mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において2mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において1.9mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において1.8mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において1.7mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。特定の実施形態では、投与の結果として、患者は、明所視条件下で測定される場合、当該投与量を受けた眼において1.6mm未満の瞳孔径を有する効果を経験する。

【0107】

特定の実施形態では、患者は、少なくとも6時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも12時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも18時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも20時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも24時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも30時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。特定の実施形態では、患者は、少なくとも48時間の持続時間にわたって当該効果を経験する。

【0108】

眼内圧の低減

患者によって経験され得る別の利益は、 α -アドレナリンアンタゴニストを受ける眼における眼内圧の低減である。

【0109】

I. 治療方法に関する一般的な考慮事項

本明細書に記載される治療方法（例えば、上記パートA～Hに記載される方法）に適用され得る一般的な考慮事項は、以下に提供され、例えば、 α -アドレナリンアンタゴニストの同一性、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量、投与量の製剤、および治療方法から特定の利益を引き出し得る患者集団を含む。そのような特徴のより詳細な説明を以下に提供する。本発明は、これらの特徴のすべての順列および組み合わせを包含する。

【0110】

α -アドレナリンアンタゴニストの同一性

方法は、 α -アドレナリンアンタゴニストの同一性に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、フェントラミン、フ

エノキシベンザミン、トラゾリン、トラゾドン、アルフゾシン、ドキサゾシン、ブラゾシン、タムスロシン、テラゾシン、シロドシン、アチパメゾール、イダゾキサン、ミルタザピン、ヨヒンビン、フェノルドパム、チモキサミン、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、フェントラミンの薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、フェントラミンメシル酸塩である。特定の他の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、フェノルドパムまたはその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、フェノルドパムメシル酸塩である。

10

【0111】

特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、非選択的 α -アドレナリンアンタゴニストである。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、可逆的、非選択的 α -アドレナリンアンタゴニストである。

【0112】

特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、特定の α -アドレナリン受容体に対するその活性に従って特徴付けられる。したがって、特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-1$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。 $\alpha-1$ アドレナリン受容体に対する活性は、 $\alpha-1$ アドレナリン受容体サブタイプ（例えば、 $\alpha-1A$ 、 $\alpha-1B$ 、および $\alpha-1D$ ）のうちの1つ以上に対する活性があるかに従ってさらに特徴付けられ得る。したがって、特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-1A$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-1B$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-1D$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-1$ アドレナリン受容体サブタイプの各々に対するアンタゴニスト活性を有する。

20

【0113】

特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-2$ アドレナリン受容体に対してアンタゴニスト活性を有する。 $\alpha-2$ アドレナリン受容体に対する活性は、 $\alpha-2$ アドレナリン受容体サブタイプ（例えば、 $\alpha-2A$ 、 $\alpha-2B$ 、および $\alpha-2C$ ）のうちの1つ以上に対する活性があるかに従ってさらに特徴付けられ得る。したがって、特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-2A$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-2B$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-2C$ アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、 $\alpha-2$ アドレナリン受容体サブタイプの各々に対するアンタゴニスト活性を有する。

30

【0114】

α -アドレナリンアンタゴニストは、(i) $\alpha-1$ アドレナリン受容体対(ii) $\alpha-2$ アドレナリン受容体に対するその活性に従って特徴付けられ得る。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、(i) $\alpha-1$ アドレナリン受容体および(ii) $\alpha-2$ アドレナリン受容体の両方でアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、(ii) $\alpha-2$ アドレナリン受容体ではなく、(i) $\alpha-1$ アドレナリン受容体でアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストは、(ii) $\alpha-1$ アドレナリン受容体ではなく、(i) $\alpha-2$ アドレナリン受容体でアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの阻害活性（例えば、 IC_{50} 値によって測定される）は、(ii) $\alpha-2$ アドレナリン受容体と比較して、(i) $\alpha-1$ アドレナリン受容体に対して少なくとも10倍大きい。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの阻害活

40

50

性（例えば、 IC_{50} 値によって測定される）は、（i i） $\alpha-1$ アドレナリン受容体と比較して、（i） $\alpha-2$ アドレナリン受容体に対して少なくとも10倍大きい。

【0115】

α -アドレナリンアンタゴニストの投与量

方法は、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、約2mg未満である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、約1.5mg未満である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、約1mg未満である。特定の実施形態では、 α -アドレナリンアンタゴニストの投与量は、約0.5mg未満である。

10

【0116】

フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩の投与量

α -アドレナリンアンタゴニストがフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩である場合、方法は、投与量中のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩の量に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、投与量は、約0.1mg～約2.0mgのフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含有する。特定の実施形態では、投与量は、約0.5mg～約1.0mgのフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含有する。

【0117】

特定の他の実施形態では、投与量は、約0.1mg～約2.0mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の実施形態では、投与量は、約0.2mg～約0.7mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の実施形態では、投与量は、約0.25mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の他の実施形態では、投与量は、約0.4mg～約0.6mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の実施形態では、投与量は、約0.5mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の他の実施形態では、投与量は、約0.8mg～約1.2mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。特定の実施形態では、投与量は、約1mgのフェントラミンメシル酸塩を含有する。

20

【0118】

フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩の投与量は、望ましくは、眼科溶液の形態で患者の眼に投与され、これは点眼滴の形態で眼に送達される。特定の実施形態では、投与量は、1点眼滴として投与される。標準的な点眼滴は、典型的には、約0.03mL～約0.05mLの溶液を含有する。好ましくは、点眼滴は、約0.05mLの溶液を含有する。

30

【0119】

特定の実施形態では、投与量は、眼科溶液の形態であり得る。例えば、特定の実施形態では、投与量は、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含有する眼科溶液である。特定の実施形態では、投与量は、水、ポリオール、およびフェントラミン、またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する眼科溶液である。特定の実施形態では、投与量は、水、ポリオール、アルカリ金属カルボン酸塩、およびフェントラミン、またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する眼科溶液である。

40

【0120】

特定の他の実施形態では、投与量は、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンメシル酸塩を含有する眼科溶液である。特定の実施形態では、投与量は、水、マンニトール、およびフェントラミンメシル酸塩を含有する眼科溶液である。特定の実施形態では、投与量は、水、マンニトール、酢酸ナトリウム、およびフェントラミンメシル酸塩を含有する眼科溶液である。

【0121】

特定の他の実施形態では、投与量は、

（a）約0.1%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、

（b）約1%（重量／体積）～約6%（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、お

50

よびプロピレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つのポリオール化合物と、

- (c) 約1 mM～約6 mMのアルカリ金属酢酸塩と、
- (d) 水と、を含有するキレート剤を含まない水性眼科溶液であり、
溶液は、4～6の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0122】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.5% (重量/体積)～約2% (重量/体積)のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約1% (重量/体積)～約6% (重量/体積)のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つのポリオール化合物と、

10

- (c) 約1 mM～約6 mMのアルカリ金属酢酸塩と、
- (d) 水と、を含有するキレート剤を含まない水性眼科溶液であり、
溶液は、4.5～5.5の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0123】

特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオールは、マンニトールである。特定の実施形態では、溶液は、4% (重量/体積)のマンニトールを含有する。特定の実施形態では、アルカリ金属酢酸塩は、酢酸ナトリウムである。特定の実施形態では、溶液は、3 mMの酢酸ナトリウムを含む。

【0124】

20

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.25% (重量/体積)～約2% (重量/体積)のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約3% (重量/体積)～約5% (重量/体積)のマンニトールと、
- (c) 約2 mM～約4 mMの酢酸ナトリウムと、
- (d) 水と、を含有するキレート剤を含まない水性眼科溶液であり、
溶液は、4.5～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0125】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.5% (重量/体積)～約2% (重量/体積)のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約3% (重量/体積)～約5% (重量/体積)のマンニトールと、
- (c) 約2 mM～約4 mMの酢酸ナトリウムと、
- (d) 水と、を含有するキレート剤を含まない水性眼科溶液であり、
溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

30

【0126】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.5% (重量/体積)～約1% (重量/体積)のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約4%のマンニトールと、
- (c) 約3 mMの酢酸ナトリウムと、
- (d) 水と、を含有するキレート剤を含まない水性眼科溶液であり、
溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

40

【0127】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.25% (重量/体積)～約2% (重量/体積)のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約3% (重量/体積)～約5% (重量/体積)のマンニトールと、
- (c) 約1 mM～約6 mMの酢酸ナトリウムと、
- (d) 水と、を含有する水性眼科溶液であり、
溶液は、4.5～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤である任意の追加の成分を含有しない。

50

【0128】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約1% (重量/体積) のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約3% (重量/体積) ～約5% (重量/体積) のマンニトールと、
- (c) 約2 mM～約4 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、
- (d) 水と、を含有する水性眼科溶液であり、

溶液は、4.5～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤である任意の追加の成分を含有しない。

【0129】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.25% (重量/体積) ～約2% (重量/体積) のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約3% (重量/体積) ～約5% (重量/体積) のマンニトールと、
- (c) 約2 mM～約4 mMの酢酸ナトリウムと、
- (d) 水と、を含有する水性眼科溶液であり、

溶液は、4.5～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤である任意の追加の成分を含有しない。

【0130】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.5% (重量/体積) ～約2% (重量/体積) のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約3% (重量/体積) ～約5% (重量/体積) のマンニトールと、
- (c) 約2 mM～約4 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、
- (d) 水と、を含有する水性眼科溶液であり、

溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤である任意の追加の成分を含有しない。

【0131】

特定の実施形態では、投与量は、

- (a) 約0.5% (重量/体積) ～約1% (重量/体積) のフェントラミンメシル酸塩と、
- (b) 約4%のマンニトールと、
- (c) 約3 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、
- (d) 水と、を含有する水性眼科溶液であり、

溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤である任意の追加の成分を含有しない。

【0132】

特定の実施形態では、投与量は、(a) 約1% (重量/体積) のフェントラミンメシル酸塩と、(b) 約4% (重量/体積) のマンニトールと、(c) 約3 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d) 水と、を含む、水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～5.5の範囲のpHを有し、キレート剤である任意の追加の成分を含有しない。

【0133】

特定の実施形態では、投与量は、(a) 約1% (重量/体積) のフェントラミンメシル酸塩と、(b) 約4% (重量/体積) のマンニトールと、(c) 約3 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d) 水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.0～7.5の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0134】

併用療法投与に関する考慮事項

2つ以上の治療剤が投与される実施形態では、各治療剤の量および各治療剤の投与の相対的なタイミングは、所望の組み合わせられた治療効果を達成するために選択され得る。例えば、そのような投与を必要とする患者に併用療法を投与する場合、組み合わせの治療剤、または治療剤を含む薬学的組成物(複数可)は、任意の順序で、例えば、連続して、同時に(*concurrently*)、一緒に、同時に(*simultaneously*)

10

20

30

40

50

などのように投与され得る。

【0135】

特定の実施形態では、治療剤は、相加的または相乗的に作用し得る。相乗的な組み合わせは、併用療法の1つ以上の薬剤のより低い投与量の使用および／または1つ以上の薬剤のより少ない頻度の投与を可能にし得る。1つ以上の薬剤のより低い投与量またはより少ない頻度の投与は、療法の有効性を低減することなく、療法の毒性を低下させ得る。

【0136】

治療方法から特定の利益を引き出し得る患者集団

方法は、治療方法から特定の利益を引き出し得る患者集団に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、患者は、ヒトである。特定の実施形態では、患者は、成人ヒトである。特定の実施形態では、患者は、老年ヒトである。特定の実施形態では、患者は、小児ヒトである。

【0137】

投与の時間

上記の様々な方法は、患者の就寝時間またはその近くでの投与量の投与を必要とする。したがって、特定の実施形態では、投与量は、患者の就寝時間の2時間、1.5時間、1時間、45分、30分、または15分以内に投与される。特定の実施形態では、投与量は、患者の就寝時間の1時間以内に投与される。

【0138】

眼の赤みを低減する薬剤の投与

方法は、眼の赤みを低減する薬剤が患者の眼に投与されるかどうかに従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、方法は、有効量の眼の赤みを低減する薬剤を患者の眼に投与することをさらに含む。眼の赤みを低減する例示的な薬剤は、ブリモニジン、テトラヒドロゾリン、オキシメタゾリン、ナフタゾリン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。これらの薬剤は、瞳孔径を変えることは期待されていない。特定の実施形態では、眼の赤みを低減する薬剤は、ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ブリモニジン酒石酸塩）である。ブリモニジン酒石酸塩は、LUMIFY（登録商標）（ブリモニジン酒石酸塩（0.025%重量／重量）を含有する眼科溶液である）として販売される。特定の実施形態では、眼の赤みを低減する薬剤は、オキシメタゾリンまたはその薬学的に許容される塩である。オキシメタゾリンを含有する眼科溶液は、VISEINE L. R.（登録商標）として市販される。特定の実施形態では、眼の赤みを低減する薬剤は、ナフタゾリンまたはその薬学的に許容される塩、例えば、CLEAR EYES（登録商標）として市販される、ナフタゾリン塩酸塩である。

【0139】

視覚的性能の改善

治療方法の1つの利益は、患者が視覚的性能の改善を経験し得ることである。視覚的性能は、患者の全体的な視覚品質に関し、患者のはっきりと見る能力、および物体とその背景とを区別する能力を含む。

【0140】

視覚的性能の一態様は、視力である。視力は、患者のはっきりと見る能力の尺度である。視力は、例えば、スネレンチャートを使用して測定することができる。さらに、視力測定は、暗所視条件、薄明視条件、および／または明所視条件下で行うことができる。

【0141】

視覚的性能の別の態様は、コントラスト感度である。コントラスト感度は、物体とその背景とを区別する患者の能力の尺度である。コントラスト感度は、例えば、ホラデイ自動コントラスト感度システムを使用して測定することができる。コントラスト感度は、例えば、明所視条件、薄明視条件、および暗所視条件を含む、様々な光条件下、各々グレアありまたはなしのいずれかで測定することができる。特定の実施形態では、コントラスト感度は、薄明視条件下、グレアありまたはなしのいずれかで測定される。

【0142】

特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、改善された視力である。特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、暗所視条件下の改善された視力である。特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、薄明視条件下の改善された視力である。特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、明所視条件下の改善された視力である。特定の実施形態では、視力の改善は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における3行の改善である。特定の実施形態では、視力の改善は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における2行の改善である。特定の他の実施形態では、視力の改善は、視力検査表を使用して測定される患者の視力における1行の改善である。特定の実施形態では、視力検査表は、スネレン視標である。特定の他の実施形態では、視力検査表は、イエガーチャートである。特定の他の実施形態では、視力検査表は、ローゼンバウムチャートまたはETDRSチャートである。特定の実施形態では、視力の改善は、近距離（例えば、約1、2、または3フィート）で測定される。特定の実施形態では、視力の改善は、遠距離（例えば、約20、25、または30フィート）で測定される。特定の実施形態では、視力の改善は、近見視力の改善である。特定の実施形態では、視力の改善は、遠見視力の改善である。特定の実施形態では、視力の改善は、(i) 近見視力の改善、および(ii) 遠見視力の改善である。

【0143】

特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、改善されたコントラスト感度である。コントラスト感度の改善は、明所視条件、薄明視条件、および暗所視条件などの様々な光条件下で測定することができる。特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、明所視条件下の改善されたコントラスト感度である。特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、薄明視条件下の改善されたコントラスト感度である。特定の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、暗所視条件下の改善されたコントラスト感度である。さらに、コントラスト感度は、グレアの存在下またはグレアの不在下で測定することができる。光条件およびグレアのすべての組み合わせが企図される。

【0144】

治療方法によって提供される利益は、コントラスト感度における患者の改善に従って特徴付けることができる。例えば、特定の実施形態では、コントラスト感度の改善は、ホラデイ自動コントラスト感度システムを使用して薄明視条件下で測定される少なくとも10%（または20%、30%、50%、60%、もしくは70%）の改善である。特定の実施形態では、コントラスト感度の改善は、ホラデイ自動コントラスト感度システムを使用して明所視条件下で測定される少なくとも10%（または20%、30%、50%、60%、もしくは70%）の改善である。特定の他の実施形態では、コントラスト感度の改善は、ホラデイ自動コントラスト感度システムを使用して薄明視条件または暗所視条件下で測定される少なくとも10%（または20%、30%、50%、60%、もしくは70%）の改善である。特定の他の実施形態では、コントラスト感度の改善は、ペリーロブソンコントラスト感度チャートを使用して測定される。

【0145】

特定の他の実施形態では、方法によって提供される視覚的性能の改善は、(i) 改善された視力（暗所視条件、薄明視条件、および／または明所視条件下など）および(ii) 改善されたコントラスト感度（暗所視条件、薄明視条件、および／または明所視条件下など）の両方である。

【0146】

特定の他の実施形態では、視覚的性能の改善は、以下のうちの1つ以上に従って特徴付けられる：

- ・未矯正近見視力の評価（例えば、未矯正近見視力の両眼評価）、
- ・未矯正近見視力（UNVA）におけるベースラインからの平均変化、または
- ・治療後45 cmでのベースライン単眼最高矯正遠見視力と比較して、45 cmでの治療

後単眼最高矯正遠見視力の測定において、試験眼における少なくとも3行（例えば、15文字）の改善を有する対象の割合。

【0147】

特定の他の実施形態では、視覚的性能の改善は、以下のうちの1つ以上に従って特徴付けられる：

- ・未矯正近見視力の評価（例えば、未矯正近見視力の両眼評価）、
- ・未矯正近見視力（UNVA、両眼）におけるベースラインからの平均変化、または
- ・治療後35cmでのベースライン単眼最高矯正遠見視力と比較して、35cmでの治療後単眼最高矯正遠見視力の測定において、試験眼における少なくとも3行（例えば、15文字）の改善を有する対象の割合。

【0148】

瞳孔径の低減

治療方法の1つの利益は、患者が瞳孔径の低減を経験し得ることである。瞳孔径の低減は、視覚的性能の改善をもたらすことができる。

【0149】

瞳孔径の低減は、瞳孔径の低減が少なくとも5%、10%、15%、20%、30%、または40%である場合など、 α -アドレナリンアンタゴニストを投与することによる瞳孔径の低減パーセントに従って特徴付けられ得る。特定の実施形態では、瞳孔径の低減は、同じ条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、約10%～約40%の範囲である。特定の実施形態では、瞳孔径の低減は、同じ条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、約20%～約30%の範囲である。特定の実施形態では、瞳孔径の低減は、同じ条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、約20%～約40%の範囲である。特定の実施形態では、瞳孔径の低減は、明所視条件下で測定される。

【0150】

より具体的な実施形態では、瞳孔径の低減は、例えば、特定の光条件下で測定される瞳孔径および瞳孔のサイズの低減パーセントに従って特徴付けることができる。したがって、特定の実施形態では、薄明視条件下の瞳孔径の低減は、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも5%である。特定の他の実施形態では、薄明視条件下の瞳孔径の低減は、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも10%である。特定の他の実施形態では、薄明視条件下の瞳孔径の低減は、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも20%である。特定の他の実施形態では、薄明視条件下の瞳孔径の低減は、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも30%である。特定の他の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、少なくとも0.5mmの瞳孔径の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.6mm～約3mm、約0.6mm～約2.5mm、または約0.6mm～約2mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、薄明視条件下で測定される場合、同じ薄明視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.6mm～約1.2mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。さらに他の実施形態では、患者の瞳孔は、方法によって定義される療法のために、薄明視条件下で約3mm～約5mm、約3mm～約6mm、約4mm～約5mm、約4mm～約6mm、または約4mm～約7mmの直径に縮小される。特定の実施形態では、患者の瞳孔は、方法によって定義される療法のために、薄明視条件下で約4mm～約6mmの直径に縮小される。

【0151】

特定の実施形態では、明所視条件下の瞳孔径の低減は、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも5%である。特定の他の実施形態では、明所視条件下の瞳孔径の低減は、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも10%である。特定の他の実施形態では、明所視条件下の瞳孔径の低減は、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも20%である。特定の他の実施形態では、明所視条件下の瞳孔径の低減は、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔径と比較して、少なくとも30%である。特定の他の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、少なくとも0.5mmの瞳孔径の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.6mm～約3mm、約0.6mm～約2.5mm、または約0.6mm～約2mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。特定の他の実施形態では、患者は、明所視条件下で測定される場合、同じ明所視条件下であるが、方法によって定義される療法を受けていない患者の瞳孔の直径に対して、約0.6mm～約1.2mmの範囲の瞳孔径の低減を経験する。さらに他の実施形態では、患者の瞳孔は、方法によって定義される療法のために、明所視条件下で約3mm～約5mm、約3mm～約6mm、約4mm～約5mm、約4mm～約6mm、または約4mm～約7mmの直径に縮小される。特定の実施形態では、患者の瞳孔は、方法によって定義される療法のために、明所視条件下で約4mm～約6mmの直径に縮小される。

10

20

【0152】

瞳孔径の低減は、フェントラミンメシル酸塩溶液が患者の眼に投与され、瞳孔径の変化が測定および特徴付けられた以下に記載されるものなどの手順を使用して分析および特徴付けることができる。これは、少なくとも18歳であり、薄明光条件下で直径少なくとも7mmの瞳孔サイズの臨床記録を有した患者を使用する臨床試験の文脈で実施された。フェントラミンメシル酸塩溶液は、0.2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩、0.4%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩、または0.8%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩のいずれかを含有した。

【0153】

30

パートI－実験手順

16人の患者が4つの群（各々4人の対象）にランダム化された。各群は、少なくとも4日間隔のあいた3回の連続する試験訪問（study visits）で、各眼における1滴の眼科オキシメタゾリン溶液（Visine LR（登録商標））で、続いて各眼における1滴の試験（test）物品で治療された。試験物品は、0.2%（重量／体積）フェントラミンメシル酸塩溶液、0.4%（重量／体積）フェントラミンメシル酸塩溶液、0.8%（重量／体積）フェントラミンメシル酸塩溶液、またはプラセボであった。試験物品は、Tears Naturelle II（登録商標）（Alcon Labs製）の溶液中の設計量のフェントラミンメシル酸塩を含有した。プラセボは、Tears Naturelle II（登録商標）（Alcon Labs製）であった。Tears Naturelle II（登録商標）（Alcon Labs製）は、デキストラン70（0.1重量%）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（0.3重量%）、ポリクアテルニウム－1（0.001重量%）、塩化カリウム、水（精製）、ホウ酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ならびに必要に応じてpHを調節するための塩酸および／または水酸化ナトリウムを含有する。患者の瞳孔径は、ベースライン（すなわち、治療投与前）、ならびに試験物品の投与後30分、1時間、2時間、4時間、および8時間で記録された。合計試験期間は、約9時間であった。治療群ランダム化スケジュールを以下の表1に提供する。

40

50

【表 1】

表 1. 治療群ランダム化スケジュール

	訪問 1 治療	訪問 2 治療	訪問 3 治療
群 1(N=4)	0.2%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液	0.4%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液	0.8%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液
群 2(N=4)	0.2%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液	0.4%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液	プラセボ
群 3(N=4)	0.2%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液	プラセボ	0.8%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液
群 4(N=4)	プラセボ	0.4%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液	0.8%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩溶液

10

【0154】

患者は、(a) 少なくとも 18 歳であり、(b) 7 mm 超の薄明光中で記録された瞳孔サイズを有した場合、登録に適格であった。患者は、以下の基準のいずれかを満たした場合、試験への登録に不適格であった：(a) 中等度～重度の高血圧症を有した、(b) 心拍数異常の既往歴を有した、(c) スクリーニングの 14 日以内に任意の調査薬物を投与された、(d) アドレナリンアンタゴニストに対する既知の局所または全身性過敏症を有した、または (e) 中心角膜病理を有した。

20

【0155】

瞳孔径は、Neuroptics™ 瞳孔計を使用して、ベースライン時およびその後の各時点で、各眼について 0.1 mm 以内まで測定された。治療群内の平均値における変化の比較は、 $p < 0.01$ に設定された有意性の閾値で対応のある 2 つの試料の両側 t 検定を使用して有意性について試験された（複数の対応のある t 検定のボンフェローニ補正）。試験の経過にわたって瞳孔サイズの平均値に関する治療群間の差は、反復測定分散分析（任意のデータ点がない対象からのデータを破棄する）を使用して有意性について試験された。個々の時点での治療群間の平均における差は、一元配置分散分析を使用して有意性について試験された。一元配置分散分析が所与の時点で有意性を示した場合、個々の群平均間の有意差を特定するために、アドホックフィッシャー検定が実施された。

30

【0156】

パート I II – 結果

16 人の患者のうちの 15 人が試験を完了した。群 3 にランダム化された 1 人の患者は、3 回のクリニック訪問のうちの 2 回のみを完了し、0.8%（重量／体積）フェントラミンメシル酸塩用量を受けなかった。瞳孔測定の結果を以下に説明する。

【0157】

試験への参加のための 1 つの基準は、薄明光条件下で測定される場合の瞳孔サイズ > 7 mm の記録書類であった。表 2 は、各治療の投与の直前に記録される平均瞳孔径、瞳孔径の標準偏差、および観察された直径の範囲を提供する。

40

【表 2】

表 2. ベースライン瞳孔測定

瞳孔変数	プラセボ	0.2%(重量/体積) フェントラミン メシル酸塩	0.4%(重量/体積) フェントラミン メシル酸塩	0.8%(重量/体積) フェントラミン メシル酸塩
試料サイズ ^a	24	24	24	22 ^b
平均直径(mm)	7.8	7.8	7.7	8.0
標準偏差(mm)	0.6	0.9	0.7	1.1
範囲(mm)	6.5 - 8.7	5.2 - 8.8	5.8 - 8.6	4.6 - 9.3

a-別々に治療された各瞳孔からの測定値

b-1 人の対象が 0.8%フェントラミン投与訪問を欠席した

10

【0158】

平均ベースライン瞳孔径は、すべての4つの治療群にかけて同等であり、観察された平均の差（表2）は統計的に有意ではなかった（ $P = 0.766$ ）。試験中に収集された94のベースライン瞳孔径のうち、ベースライン瞳孔径が7mmの包含基準未満であった12の事例（3人の対象を表す、表3）があった。7mm未満のベースライン瞳孔径は、治療群間で均等に分布した（それぞれ、プラセボ、0.2%、0.4%、および0.8%（重量／体積）フェントラミンメシル酸塩治療群において2、3、4、および3個の瞳孔）。

【表 3】

表 3. 7mm未満のベースライン瞳孔径を有する対象

試験訪問	対象 2		対象 6		対象 16	
	右瞳孔(mm)	左瞳孔(mm)	右瞳孔(mm)	左瞳孔(mm)	右瞳孔(mm)	左瞳孔(mm)
1	6.7	7.1	7	7	5.8	5.7
2	6.7	6.5	6.8	6.3	6.3	5.8
3	7.9	8.2	7.4	6.7	5.5	4.6

20

【0159】

すべての試験群について、平均瞳孔径は、治療後30分で比較的不変であった。治療後1時間までに、平均瞳孔径は、フェントラミン治療を受けた対象についてより低かった（ $P = 0.47$ ）。プラセボを受ける対象の平均瞳孔径は、8時間の治療後の観察について比較的一定であった。

30

40

50

【表 4】

表 4. 試験中の平均瞳孔径

治療群 ^a	ベースライン	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間
<u>プラセボ</u>						
平均直径(mm)	7.83	7.87	7.80	7.93	7.87	8.08 ^b
標準偏差	0.61	0.81	0.79	0.60	0.58	0.75
最小(mm)	6.5	5.5	5.9	6.5	6.8	6.5
最大(mm)	8.7	9.0	9.2	9.0	9.0	9.3
<u>0.2%(重量/体積)フェントラミン</u>						
<u>メシル酸塩</u>						
平均直径(mm)	7.78	7.74	7.54	7.01 ^e	7.30 ^d	7.18
標準偏差	0.88	1.02	1.02	0.82	0.51	0.90
最小(mm)	5.2	5.1	4.9	4.7	6.3	4.7
最大(mm)	8.8	9.2	8.9	8.4	8.0	8.5
<u>0.4%(重量/体積)フェントラミン</u>						
<u>メシル酸塩</u>						
平均直径(mm)	7.71	7.72	7.41	7.05	7.01	7.01
標準偏差	0.71	0.81	0.77	0.84	0.92	0.97
最小(mm)	5.8	5.6	5.5	5.0	5.0	4.8
最大(mm)	8.6	8.8	8.3	8.4	8.1	8.6
<u>0.8%(重量/体積)フェントラミン</u>						
<u>メシル酸塩^e</u>						
平均直径(mm)	7.96	7.87	7.69	7.30	7.32	7.40
標準偏差	1.10	0.97	0.97	0.99	0.99	0.99
最小(mm)	4.6	5.2	5.1	4.7	5.5	4.7
最大(mm)	9.3	9.2	9.1	8.7	8.6	8.7

a-明記される場合を除き、試料あたり 24 個の瞳孔

b-20 個の瞳孔、対象 2 および 11、訪問 2 についての 8 時間のデータは記録されなかった

c-22 個の瞳孔、対象 7、訪問 1 からの 2 時間のデータは記録されなかった

d-22 個の瞳孔、対象 16、訪問 1 からの 4 時間のデータは記録されなかった

e-各時点で 22 個の瞳孔、対象 16 は訪問 3 を欠席した

【0160】

反復測定分散分析は、試験の経過にわたって瞳孔径に関して治療群間の有意な ($p < 0.001$) 差を示した。治療間の平均瞳孔径の有意差は、治療後 2 時間 ($p = 0.0006$)、4 時間 ($p = 0.0027$)、および 8 時間 ($p = 0.0016$) で一元配置分散分析によって特定された。個々の群平均間の有意性のアドホックフィッシャー検定は、2、4、および 8 時間でプラセボと比較される場合、任意の濃度のフェントラミンメシル酸塩で治療される対象の平均瞳孔径において有意差を示した (表 5)。対照的に、任意の時点でフェントラミンの異なる用量間で観察される平均瞳孔径には統計的に有意な差はなかった。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. 平均瞳孔径間の差の有意性

治療比較	2 時間	4 時間	8 時間
プラセボ対 0.2%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩	P=0.0003	P=0.0147	P=0.0018
プラセボ対 0.4%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩	P=0.0003	P=0.0002	P=0.0002
プラセボ対 0.8%(重量/体積)フェントラミンメシル酸塩	P=0.0110	P=0.0200	P=0.0199

*-一元配置分散分析によって有意であることが以前に示される時点についての平均のフィッシャーのアドホック検定

【0161】

すべての治療群について、平均瞳孔径は、治療後30分でベースラインから比較的不変であった（表6）。治療後1時間までに、平均瞳孔径におけるベースラインからの変化は、0.2%（重量／体積）、0.4%（重量／体積）、および0.8%（重量／体積）フェントラミンメシル酸塩で治療された対象について有意（ $p < 0.01$ ）であった。平均瞳孔径は、8時間の治療後観察にかけてプラセボを受ける対象についてベースラインから有意に変化しなかった。

【0162】

治療群の平均瞳孔径における差は、表6にベースラインからの直径の平均変化として表される。ベースラインからの瞳孔径の平均変化が時間の関数として評価される場合、フェントラミンメシル酸塩を受ける対象は、試験の経過にわたって瞳孔サイズの有意な低減を経験したことが明らかである。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6. 時間の経過に伴うベースラインからの平均瞳孔径変化

治療群	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間
<u>プラセボ</u>					
平均変化(mm)	0.04	-0.03	0.10	0.04	0.12
標準偏差	0.32	0.36	0.34	0.51	0.35
試料サイズ(瞳孔)	24	24	24	24	20
P 値 ^a	0.57	0.66	0.15	0.72	0.15
<u>0.2%(重量/体積)フェントラミンメシル 酸塩</u>					
平均変化(mm)	-0.04	-0.24	-0.75	-0.69	-0.59
標準偏差	0.33	0.37	0.51	0.49	0.62
試料サイズ(瞳孔)	24	24	22	22	24
P 値 ^a	0.58	<0.005	<0.001	<0.001	<0.001
<u>0.4%(重量/体積)フェントラミンメシル 酸塩</u>					
平均変化(mm)	0.00	-0.29	-0.64	-0.74	-0.74
標準偏差	0.40	0.33	0.46	0.45	0.47
試料サイズ(瞳孔)	22	22	22	22	22
P 値 ^a	0.86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<u>0.8%(重量/体積)フェントラミンメシル 酸塩</u>					
平均変化(mm)	-0.10	-0.27	-0.66	-0.64	-0.56
標準偏差	0.31	0.43	0.44	0.61	0.43
試料サイズ(瞳孔)	22	22	22	22	22
P 値 ^a	0.16	<0.007	<0.001	<0.001	<0.001

a-対応のある 2 つの試料の両側 t 検定。P<0.01 はボンフェローニ補正によって有意である

【0163】

患者の眼における遠見視力に対する影響

方法は、方法による患者の眼における遠見視力に悪影響があるかに従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、患者の遠見視力は、低減しない。

【0164】

患者の眼の一方または両方に投与量を投与する

方法は、 α -アドレナリンアンタゴニストが患者の眼の一方または両方に投与されるかに従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、投与量は、患者において片眼にのみ投与される。特定の実施形態では、投与量は、患者において両眼に投与される。

【0165】

患者の眼における散乱光線の異常な集束の低減

治療方法の 1 つの利益は、患者が、患者の眼における散乱光線の異常な集束の低減を経験し得ることである。これは、患者の視覚的性能において改善を提供することができる。特定の実施形態では、治療方法は、少なくとも 20 時間にわたって患者の眼における散乱光線の異常な集束の低減を提供する。特定の実施形態では、治療方法は、少なくとも 24 時間にわたって患者の眼における散乱光線の異常な集束の低減を提供する。さらに他の実施形態では、治療方法は、少なくとも 36 時間、48 時間、60 時間、または 72 時間にわたって患者の眼における散乱光線の異常な集束の低減を提供する。

【0166】

埋め込み型眼デバイス

本明細書に記載される組成物は、組成物を分配する埋め込み型眼デバイスを介して患者の眼に投与され得る。埋め込み型眼デバイスは、所望の割合および／または頻度で組成物を分配するように構成され得る。特定の実施形態では、埋め込み型眼デバイスは、徐放性挿入物である。

【0167】

III. 眼科溶液

治療的に活性な薬剤は、望ましくは、眼科溶液の形態で患者の眼に投与される。そのような眼科溶液は、1つ以上の治療的に活性な薬剤および薬学的に許容される担体を含む。望ましくは、眼科溶液は、医薬品の通常の分布チャネルを通じた眼科溶液の分布を可能にするために、良好な貯蔵安定性を示す。特定の実施形態では、薬学的に許容される担体は、水である。眼科溶液の性能特性を最適化するために、追加の成分が眼科溶液に添加され得る。例示的な追加の成分には、例えば、キレート剤（例えば、EDTA）、ポリオール化合物、ポリ（C₂–₄アルキレン）グリコールポリマー、デキストラン、セルロース剤、緩衝液、張性調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘度調節剤、角膜透過促進剤、可溶化剤、安定剤、界面活性剤、粘滑剤ポリマー、湿潤剤、および他の材料が含まれる。

【0168】

眼科溶液は、キレート剤（例えば、EDTA）、ポリオール化合物、ポリ（C₂–₄アルキレン）グリコールポリマー、デキストラン、セルロース剤、緩衝液、張性調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘度調節剤、角膜透過促進剤、可溶化剤、安定剤、界面活性剤、粘滑剤ポリマー、湿潤剤、および他の材料のうちの1つ以上の存在または不在に従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、眼科溶液は、キレート剤（例えば、EDTA）を含有しない。特定の実施形態では、眼科溶液は、防腐剤を含有しない。特定の実施形態では、眼科溶液は、防腐剤を含有する。

【0169】

上記の様々な治療方法は、フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩の投与量を患者に投与することを含む。フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩の投与量は、望ましくは、眼科溶液の形態である。眼科溶液は、患者の眼への投与に適するように製剤化され、望ましくはフェントラミンの即時放出を提供し、すなわち、眼科溶液は、フェントラミンを数時間、数日、または数週間などの長期間にわたって送達する持続放出製剤ではない。

【0170】

眼科溶液は、望ましくは、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。眼科溶液は、眼への投与に適した賦形剤（複数可）を含有し得る。様々な薬学的に許容される塩は、文献に記載されている。フェントラミンの好ましい塩形態は、フェントラミンメシル酸塩である。したがって、方法は、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンメシル酸塩を含む眼科溶液を使用し得る。

【0171】

したがって、特定の実施形態では、方法に利用される投与量は、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む眼科溶液である。特定の他の実施形態では、投与量は、薬学的に許容される水性担体およびフェントラミンメシル酸塩を含む眼科溶液である。特定の他の実施形態では、投与量は、水、ポリオール、およびフェントラミン、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む眼科溶液である。特定の他の実施形態では、投与量は、水、マンニトール、およびフェントラミンメシル酸塩を含む眼科溶液である。特定の他の実施形態では、投与量は、水、ポリオール、アルカリ金属カルボン酸塩、およびフェントラミン、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む眼科溶液である。特定の他の実施形態では、投与量は、水、マンニトール、酢酸ナトリウム、およびフェントラミンメシル酸塩を含む眼科溶液である。

【0172】

本発明における使用に企図される他の眼科溶液は、例えば、(i) キレート剤を含まな

10

20

30

40

50

い水性眼科溶液、および (i i) ポリビニルピロリドン人工涙液製剤を含み、これらの各々は、以下でより詳細に記載される。

【 0 1 7 3 】

眼科溶液は、溶液の粘度に従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、約 25℃の温度の眼科溶液は、0.9 cP～約 1.1 cP の範囲の粘度を有する。特定の実施形態では、約 25℃の温度の眼科溶液は、約 1 cP の粘度を有する。

【 0 1 7 4 】

特定の実施形態では、眼科溶液は、 α -アドレナリンアンタゴニスト（例えば、フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩）および本明細書に記載される 1 つ以上の追加の薬剤（例えば、ピロカルピン）を含む。

【 0 1 7 5 】

キレート剤を含まない水性眼科溶液

特定の実施形態では、方法で利用される投与量は、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、当該溶液は、(a) フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩と、(b) 250 g/mol 未満の分子量を有するポリオール化合物などの少なくとも 1 つのポリオール化合物と、(c) 少なくとも 1 つの緩衝液と、(d) 水と、を含み、溶液は、キレート剤を含有しない。水性眼科溶液中の成分の量は、貯蔵に対する安定性などの特定の性能特性を達成し、患者の眼への刺激を最小限に抑え、患者の眼へのフェントラミンの透過を促進するために選択され得る。

【 0 1 7 6 】

1 つの例示的な好ましい溶液は、(a) 約 0.1 % (重量/体積) ～約 4 % (重量/体積) のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩と、(b) 約 1 % (重量/体積) ～約 6 % (重量/体積) の 250 g/mol 未満の分子量を有する少なくとも 1 つのポリオール化合物と、(c) 約 0.1 mM ～約 10 mM の少なくとも 1 つの緩衝液と、(d) 水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.0 ～7.5 の範囲の pH を有し、キレート剤を含有しない。

【 0 1 7 7 】

水性眼科溶液の例示的な成分および特徴は、以下により詳細に記載される。

【 0 1 7 8 】

フェントラミンおよび薬学的に許容される塩

水性眼科溶液は、フェントラミンまたはフェントラミンの薬学的に許容される塩を含む。例示的な薬学的に許容される塩には、例えば、塩酸塩およびメシル酸塩が含まれる。したがって、特定の実施形態では、溶液は、フェントラミンを（すなわち、遊離塩基として）含む。特定の他の実施形態では、溶液は、フェントラミン塩酸塩を含む。特定のさらに他の実施形態では、溶液は、フェントラミンメシル酸塩を含む。

【 0 1 7 9 】

水性眼科溶液中のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩の量は、望ましい性能特性を達成するために調節され得る。例えば、水性眼科溶液の単一投与で患者により多量のフェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）を提供することが望ましい場合、フェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）の濃度は、水性眼科溶液中で増加される。より高濃度のフェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）を有する水性眼科溶液の単一投与は、より多くのフェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）が患者に投与されるので、患者により長期間にわたって低減した眼内圧を提供し得る。

【 0 1 8 0 】

したがって、特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 0.1 % (重量/体積) ～約 5 % (重量/体積) のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 0.1 % (重量/体積) ～約 1 % (重量/体積) のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩、約 1 % (重量/体積) ～約 2 % (重量/体積) のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩、約 2 % (重量/体積) ～約 3 % (重量/体積) のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩、約 3 % (重量/体積)

10

20

30

40

50

～約4%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩、約4%（重量／体積）～約5%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.1%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.5%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約1%（重量／体積）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.1%（重量／体積）～約4%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.1%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.5%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）または約0.5%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。

10

20

【0181】

ポリオール化合物

水性眼科溶液は、1つ以上のポリオール化合物を含む。ポリオール化合物は、少なくとも2つのヒドロキシル基（例えば、2～約6つのヒドロキシル基）を有する有機化合物である。ポリオール化合物は、例えば、貯蔵に対する水性眼科溶液の安定性を増加させ、かつ／または水性眼科溶液の張性を調節することができるので、水性眼科溶液に有益である。例示的なポリオール化合物には、例えば、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、エチレングリコール、ソルビトール、およびキシリトールが含まれる。

【0182】

水性眼科溶液は、単一のポリオール化合物または1つ以上のポリオール化合物の混合物を含有し得る。言い換えれば、水性眼科溶液は、少なくとも1つのポリオール化合物を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、エチレングリコール、ソルビトール、またはキシリトールである少なくとも1つのポリオール化合物を含む。特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオール化合物は、マンニトールである。特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオール化合物は、グリセロールである。特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオール化合物は、プロピレングリコールである。特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオール化合物は、マンニトールであり、溶液は、グリセロールをさらに含む。特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオール化合物は、マンニトールであり、溶液は、プロピレングリコールをさらに含む。特定の実施形態では、少なくとも1つのポリオール化合物は、グリセロールであり、溶液は、プロピレングリコールをさらに含む。特定の実施形態では、上記の実施形態に記載されるマンニトールは、D-マンニトールである。

30

40

【0183】

水性眼科溶液中の少なくとも1つのポリオール化合物の量は、溶液について望ましい性能特性を達成するために選択され得る。ポリオール化合物は、例えば、貯蔵に対する溶液の安定性を増加させ、かつ／または溶液の張性を調節して、患者の眼への投与により適したものにし得る。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約2%（重量／体積）～約5%（重量／体積）の少なくとも1つのポリオール化合物を含む。特定の実施形態では、

50

水性眼科溶液は、約 3.5 % (重量/体積) ~ 約 4.5 % (重量/体積) の少なくとも 1 つのポリオール化合物を含む。特定の他の実施形態では、水性眼科溶液は、約 4 % (重量/体積) の少なくとも 1 つのポリオール化合物を含む。特定の他の実施形態では、水性眼科溶液は、約 2 % (重量/体積) ~ 約 3 % (重量/体積) のマンニトール、および約 0.5 % (重量/体積) ~ 約 1.5 % (重量/体積) のグリセリンを含む。特定の他の実施形態では、上記の実施形態に記載されるマンニトールは、D-マンニトールである。

【0184】

特定の実施形態では、ポリオールの量は、フェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）の量に基づいて選択され得、眼との等張性を達成するためにフェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）とポリオールの量の間には反比例関係がある。例えば、水性眼科溶液が約 2 % (重量/体積) のフェントラミンを含有する実施形態では、マンニトールは、約 3 % (重量/体積) の濃度で溶液中に存在する。水性眼科溶液が約 1 % (重量/体積) のフェントラミンを含有する実施形態では、マンニトールは、約 4 % (重量/体積) の濃度で溶液中に存在する。この原理をさらに例示するために、水性眼科溶液が約 0.5 % (重量/体積) のフェントラミンを含有する実施形態では、マンニトールは、約 4.5 % (重量/体積) の濃度で溶液中に存在し得る。特定の実施形態では、上記の実施形態に記載されるマンニトールは、D-マンニトールである。

【0185】

水性眼科溶液は、様々なポリマー材料など、本明細書に記載される追加の成分を含有することができる。1つのそのような実施形態は、例えば、プロピレングリコールである少なくとも 1 つのポリオール化合物を含み、ポリプロピレングリコール、例えば、約 5,000 g/mol ~ 約 100,000 g/mol の範囲の重量平均分子量を有するポリプロピレングリコールをさらに含む、水性眼科溶液である。

【0186】

ポリ(C₂-4アルキレン)グリコールポリマー

水性眼科溶液は、任意にポリ(C₂-4アルキレン)グリコールポリマーを含み得る。例示的なポリ(C₂-4アルキレン)グリコールポリマーは、ポリプロピレングリコール、例えば、約 5,000 g/mol ~ 約 100,000 g/mol、約 10,000 g/mol ~ 約 50,000 g/mol、または約 50,000 g/mol ~ 約 100,000 g/mol の範囲の重量平均分子量を有するポリプロピレングリコールである。

【0187】

デキストラン

水性眼科溶液は、任意にデキストランを含み得る。デキストランは、グルコース分子を含む市販の分岐多糖類である。水性眼科溶液中のデキストランの量は、特定の性能特性を達成するために選択され得る。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 2 % (重量/体積) のデキストランを含む。特定の他の実施形態では、水性眼科溶液は、約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 1 % (重量/体積) のデキストランを含む。

【0188】

デキストランは、その重量平均分子量に従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、デキストランは、約 65,000 g/mol ~ 約 75,000 g/mol の範囲の重量平均分子量を有する。特定の他の実施形態では、デキストランは、約 70,000 g/mol の重量平均分子量を有する。さらに他の実施形態では、デキストランは、約 5,000 g/mol ~ 約 100,000 g/mol、約 10,000 g/mol ~ 約 50,000 g/mol、または約 50,000 g/mol ~ 約 100,000 g/mol の範囲の重量平均分子量を有する。

【0189】

セルロース剤

水性眼科溶液は、任意にセルロース剤を含み得る。例示的なセルロース剤には、例えば、セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。特定の実施形態では、セルロース剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。特定の他の実施形態では、セルロース剤は、セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、またはヒドロキシプロピルセルロースである。水性眼科溶液中のセルロース剤の量は、望ましい性能特性を達成するために選択され得る。例えば、特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約0.01%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のセルロース剤を含む。

【0190】

セルロース剤は、その重量平均分子量に従ってさらに特徴付けられ得る。特定の実施形態では、セルロース剤は、約5,000g/mol～約100,000g/mol、約10,000g/mol～約50,000g/mol、または約50,000g/mol～約100,000g/molの範囲の重量平均分子量を有する。

【0191】

緩衝液

水性眼科溶液は、少なくとも1つの緩衝液を含む。緩衝液は、緩衝能力、すなわち、元のpHを比較的または全く変化させずに、制限内で、酸または塩基（アルカリ）のいずれかを中和する能力を溶液に与える。緩衝液は、酸、塩基、または酸および塩基の組み合わせであり得る。緩衝液は、有機、無機、または有機および無機成分の組み合わせであり得る。緩衝液は、水性溶液中で少なくとも部分的に解離して、例えば、酸および共役塩基または塩基および共役酸の混合物を形成することが理解されるべきである。例えば、緩衝液は、カルボン酸およびそのカルボン酸塩の組み合わせ（例えば、酢酸および酢酸ナトリウムの組み合わせ）であり得る。別の実施形態では、緩衝液は、酸および塩基の組み合わせであり得るが、酸および塩基は、コンジュゲートではない。例えば、酸は、ホウ酸であり得、塩基は、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）であり得る。

【0192】

例示的な緩衝液には、有機酸（例えば、酢酸、ソルビン酸、およびシュウ酸）、ホウ酸塩、炭酸水素塩、炭酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、過ホウ酸塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）、ビス（2-ヒドロキシエチル）-イミノ-トリス（ヒドロキシメチル）アミノアルコール（ビス-トリス）、N-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス（ヒドロキシメチル）エチル]グリシン（トリセン）、N-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス（ヒドロキシメチル）エチル]グリシン、3-（N-モルホリノ）プロパンスルホン酸、N-（カルバモイルメチル）タウリン（ACES）、アミノ酸、それらの塩、およびそれらの組み合わせが含まれる。緩衝液の塩形態は、任意の好適な対イオンを含み得ることを理解されたい。例えば、酸の塩形態は、アルカリまたはアルカリ土類金属対イオンを含み得る。

【0193】

緩衝液は、その強度、すなわち、緩衝能力に従って特徴付けることができる。緩衝能力は、例えば、1リットル（標準単位）の緩衝溶液に添加される場合、1単位によって緩衝溶液のpHを変化させるために必要な強酸または塩基（またはそれぞれ、水素もしくは水酸化物イオン）のミリモル（mM）を決定することによって、試験することができる。緩衝能力は、一般に、緩衝液成分のタイプおよび濃度に依存し、特定のpH範囲でより大きくなり得る。例えば、緩衝液は、緩衝液の pK_a 付近のpH範囲、例えば、緩衝液の pK_a の約1pH単位以内または約2pH単位以内の最適緩衝能力を有し得る。特定の実施形態では、緩衝液は、アルカリ金属カルボン酸塩（例えば、酢酸ナトリウム）などの弱緩衝液である。

【0194】

特定の実施形態では、緩衝液は、以下の特徴：（a）約4.0～約6.0、より好ましくは、約4.5～約5.5の pK_a 、および（b）約-0.50～約1.5、より好ましくは、約-0.25～約1.35の親油性値 $\log P$ のうちの1つ以上を有する弱酸緩衝液である。

【0195】

緩衝液の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。例えば、特定の実施形態では、緩衝液は、約10mM未満、約7mM未満、約5mM未満、約3mM未満、または約2mM未満の濃度で存在し得る。いくつかの実施形態では、緩衝液は、約1mM～約10mM、約1mM～約7mM、約1mM～約5mM、約1mM～約3mM、約1mM～約2mM、約2mM～約5mM、または約2mM～約3mMの濃度で存在し得る。さらに他の実施形態では、緩衝液は、約3mMの濃度で存在する。

【0196】

緩衝液の量および同一性は、水性眼科溶液の特定の性能特性を達成するために選択され得る。例えば、緩衝液の量は、水性眼科溶液のpHにおいて実質的な変化がある前に中和され得る酸の量に影響を及ぼし得る。また、緩衝液の量は、水性眼科溶液の張性に影響を及ぼし得る。望ましくは、緩衝液の量および同一性は、患者の眼への水性眼科溶液の投与によって引き起こされ得る任意の刺激を最小限に抑えるために選択されるべきである。したがって、特定の実施形態では、緩衝液は、約2mM～約4mMの範囲の濃度で存在する。さらに他の実施形態では、緩衝液は、約3mMの濃度で存在する。特定の実施形態では、緩衝液は、アルカリ金属アルキルカルボン酸塩を含む。特定の他の実施形態では、緩衝液は、アルカリ金属酢酸塩を含む。さらに他の実施形態では、緩衝液は、酢酸ナトリウムを含む。

【0197】

溶液pH

水性眼科溶液は、溶液のpHに従って特徴付けられ得る。望ましくは、水性眼科溶液は、4.0～7.5の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、4.5～7.5の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、溶液は、4.5～6.0の範囲のpHを有する。特定の他の実施形態では、溶液は、4.5～5.5の範囲のpHを有する。さらに他の実施形態では、溶液は、4.7～5.1の範囲のpHを有する。

【0198】

水性眼科溶液の追加の材料

水性眼科溶液は、組成物を患者の眼への投与により適したものにするために、追加の材料を含有し得る。例示的な追加の材料は、以下に記載され、例えば、張性調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘度調節剤、安定剤、角膜透過促進剤、および界面活性剤を含む。

【0199】

A. 張性調節剤

水性眼科溶液は、任意に1つ以上の張性調節剤を含み得る。張性調節剤は、イオン性または非イオン性であり得る。特定の実施形態では、張性調節剤は、塩、炭水化物、またはポリオールであり得る。例示的な張性調節剤には、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属ハロゲン化物(LiBr、LiCl、LiI、KBr、KCl、KI、NaBr、NaCl、NaI、CaCl₂、およびMgCl₂など)、ホウ酸、デキストラン(例えば、デキストラン70)、シクロデキストリン、デキストロース、マンニトール、グリセリン、尿素、ソルビトール、プロピレングリコール、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0200】

張性調節剤は、所望の浸透圧を提供するために十分な量で水性眼科溶液に添加され得ることが理解される。特定の実施形態では、張性調節剤は、水性眼科溶液が約50～約1000mOsm/kg、約100～約400mOsm/kg、約200～約400mOsm/kg、または約280～約380mOsm/kgの範囲の浸透圧を有するように、十分な量で水性眼科溶液中に存在する。特定の実施形態では、張性調節剤は、水性眼科溶液の約0.01% (重量/体積)～約7% (重量/体積)、約0.01% (重量/体積)～約5% (重量/体積)、約0.01% (重量/体積)～約1% (重量/体積)、約0.1% (重量/体積)～約1% (重量/体積)、約0.05% (重量/体積)～約5% (重量/体積)、約0.05% (重量/体積)～約0.5% (重量/体積)、約1% (重量/体積)

）～約３％（重量／体積）、または約２％（重量／体積）～約４％（重量／体積）の範囲の量で存在し得る。

【０２０１】

B．防腐剤

水性眼科溶液は、例えば、微生物汚染を低減または防止するために、任意に１つ以上の防腐剤を含み得る。例示的な防腐剤には、ポリクアテルニウム－１、セトリミド、塩化ベンザルコニウム、または塩化ベンゾキソニウムなどの第四級アンモニウム塩；チオメルサル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、またはホウ酸フェニル水銀などのチオサリチル酸のアルキル水銀塩；メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのパラベン；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、またはレゾルシノールなどのアルコール；過酸化物；二酸化塩素またはP U R I T E；グルコン酸クロロヘキシジンまたはポリアミノプロピルピグアニドなどのグアニジン誘導体；およびそれらの組み合わせが含まれる。

【０２０２】

防腐剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、防腐剤は、水性眼科溶液の約５％（重量／体積）、３％（重量／体積）、１％（重量／体積）、または０．１％（重量／体積）未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、防腐剤は、水性眼科溶液の約０．０１％（重量／体積）～約５％（重量／体積）、約０．０１％（重量／体積）～約１％（重量／体積）、約０．１％（重量／体積）～約１％（重量／体積）、約０．０５％（重量／体積）～約５％（重量／体積）、または約０．０５％（重量／体積）～約０．５％（重量／体積）の範囲の量で存在する。

【０２０３】

C．抗酸化剤

水性眼科溶液は、任意に１つ以上の抗酸化剤を含み得る。本明細書に記載される水性眼科溶液における使用のための例示的な抗酸化剤には、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどのような水溶性抗酸化剤；およびパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）、ブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）、レシチン、没食子酸プロピル、αートコフェロールなどのような油溶性抗酸化剤が含まれる。

【０２０４】

抗酸化剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、抗酸化剤は、水性眼科溶液の約５％（重量／体積）、３％（重量／体積）、１％（重量／体積）、または０．１％（重量／体積）未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、抗酸化剤は、水性眼科溶液の約０．０１％（重量／体積）～約５％（重量／体積）、約０．０１％（重量／体積）～約１％（重量／体積）、約０．１％（重量／体積）～約１％（重量／体積）、約０．０５％（重量／体積）～約５％（重量／体積）、または約０．０５％（重量／体積）～約０．５％（重量／体積）の範囲の量で存在する。

【０２０５】

D．粘度調節剤

水性眼科溶液は、任意に１つ以上の粘度調節剤を含み得る。粘度調節剤は、例えば、活性剤の吸収を増加させるか、または眼における水性眼科溶液の保持時間を増加させるために、使用され得る。例示的な粘度調節剤には、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース（C M C）およびその塩（例えば、C M C ナトリウム塩）、ゼラチン、グリコール酸セルロース、ソルビトール、ナイアシンアミド、α－シクロデキストラン、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、多糖、単糖、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【０２０６】

粘度調節剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、粘度調節剤は、水性眼科溶液の約 10 %（重量／体積）、5 %（重量／体積）、3 %（重量／体積）、1 %（重量／体積）、または 0.1 %（重量／体積）未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、粘度調節剤は、水性眼科溶液の約 0.01 %（重量／体積）～約 5 %（重量／体積）、約 0.01 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）、約 0.1 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）、約 0.05 %（重量／体積）～約 5 %（重量／体積）、または約 0.05 %（重量／体積）～約 0.5 %（重量／体積）の範囲の量で存在する。特定の他の実施形態では、粘度調節剤は、約 30 センチポアズ～約 100 センチポアズの範囲の粘度を有する水性眼科溶液を提供するために十分な量で存在する。

10

【0207】

粘度調節剤は、溶液中の 1 つ以上の治療剤の遅延放出をもたらすポリマーであり得る。ポリマーの同一性は、1 つ以上の治療剤の所望の徐放プロファイルを達成するように選択され得る。

【0208】

E. 角膜透過促進剤

水性眼科溶液は、フェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）の角膜透過を促進するために 1 つ以上の薬剤を任意に含み得る。角膜透過を促進するための例示的な薬剤には、ポリマー、有機酸、有機酸のエステル（例えば、8～12 個の炭素原子を有する脂肪酸のモノグリセリド）、シクロデキストリン、塩化ベンザルコニウム（BAK）、EDTA、カプリル酸、クエン酸、ホウ酸、ソルビン酸、ポリオキシエチレン-20-ステアリルエーテル（PSE）、ポリエトキシシラヒマシ油（PCO）、デオキシコール酸ナトリウム塩（DC）、セチルピリジニウムクロリド（CPC）、ラウロカプラム、ヘキサメチレンラウラミド、ヘキサメチレンオクタンアミド、デシルメチルスルホキシド、メチルスルホン、ジメチルスルホキシド、およびそれらの組み合わせが含まれる。

20

【0209】

角膜透過促進剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、角膜透過促進剤は、水性眼科溶液の約 10 %（重量／体積）、5 %（重量／体積）、1 %（重量／体積）、または 0.1 %（重量／体積）未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、角膜透過促進剤は、水性眼科溶液の約 0.01 %（重量／体積）～約 5 %（重量／体積）、約 0.01 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）、約 0.1 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）、約 0.05 %（重量／体積）～約 5 %（重量／体積）、約 0.05 %（重量／体積）～約 0.5 %（重量／体積）、約 1 %（重量／体積）～約 3 %（重量／体積）、または約 2 %（重量／体積）～約 4 %（重量／体積）の範囲の量で存在する。

30

【0210】

F. 可溶化剤

水性眼科溶液は、水性眼科溶液中のフェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）の溶解度を改善するために 1 つ以上の可溶化剤を任意に含み得る。例示的な可溶化剤には、例えば、脂肪酸グリセロールポリ低級アルキレン（すなわち、C₁～C₇、直鎖または分岐）グリコールエステル、脂肪酸ポリ低級アルキレングリコールエステル、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール）、ビタミン E のグリセロールエーテル、トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸塩（TPGS）、チロキサポール、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレン界面活性剤（例えば、ブルニック F-68、F-84、および P-103）、シクロデキストリン、修飾シクロデキストリン、およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、可溶化剤は、CAPTISOL（登録商標）のブランド名の下で販売されるものなどの修飾シクロデキストリンである。

40

【0211】

50

可溶化剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、可溶化剤は、水性眼科溶液の約 10 % (重量/体積)、5 % (重量/体積)、3 % (重量/体積)、1 % (重量/体積)、または 0.1 % (重量/体積) 未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、可溶化剤は、水性眼科溶液の約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 5 % (重量/体積)、約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 1 % (重量/体積)、約 0.1 % (重量/体積) ~ 約 1 % (重量/体積)、約 0.05 % (重量/体積) ~ 約 5 % (重量/体積)、または約 0.05 % (重量/体積) ~ 約 0.5 % (重量/体積) の範囲の量で存在する。

【0212】

G. 安定剤

水性眼科溶液は、貯蔵などに対する水性眼科溶液の安定性を改善するために、任意に 1 つ以上の安定剤を含み得る。薬学的文献に記載される安定剤は、本明細書に記載される水性眼科溶液における使用に適していると企図される。例示的な安定剤には、アルコール（例えば、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、およびキシリトールなどのポリオール）、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール-ノンフェノールエーテル、モノラウリン酸ポリエチレングリコールソルビタン、モノオレイン酸ポリエチレングリコールソルビタン、モノオレイン酸ポリエチレングリコールソルビタン、ステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールエーテル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリジン、アスコルビン酸、ビタミン E、N-アセチルカルノシン (NAC)、ソルビン酸、およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、安定剤は、上記のポリマーのうちの 1 つなどのポリマーである。

【0213】

安定剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、安定剤は、水性眼科溶液の約 10 % (重量/体積)、5 % (重量/体積)、または 1 % (重量/体積) 未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、安定剤は、水性眼科溶液の約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 5 % (重量/体積)、約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 1 % (重量/体積)、または約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 0.1 % (重量/体積) の範囲の量で存在する。

【0214】

H. 界面活性剤

水性眼科溶液は、任意に 1 つ以上の界面活性剤を含み得る。例示的な界面活性剤には、ポリソルベート 20（すなわち、モノラウリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン）、ポリソルベート 40（すなわち、モノパルミチン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン）、ポリソルベート 60（すなわち、モノステアリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン）、ポリソルベート 80（すなわち、モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン）、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ポリオキシル、ステアリン酸プロピレングリコール、ステアリン酸スクロース、ポリエチレングリコール、酸化ポリプロピレン、酸化ポリプロピレンコポリマー、プルロニック F68、プルロニック F-84、プルロニック P-103、アルコールエトキシレート、アルキルフェノールエトキシレート、アルキルグリコシド、アルキルポリグリコシド、脂肪アルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、シクロデキストリン、ポリアクリル酸、ホスファチジルクロリン、ホスファチジルセリン、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【0215】

界面活性剤の量は、水性眼科溶液について望ましい性能特性を達成するために調節することができる。特定の実施形態では、界面活性剤は、水性眼科溶液の約 10 % (重量/体積)、5 % (重量/体積)、3 % (重量/体積)、1 % (重量/体積)、または 0.1 % (重量/体積) 未満の量で存在する。特定の他の実施形態では、界面活性剤は、水性眼科溶液の約 0.01 % (重量/体積) ~ 約 5 % (重量/体積)、約 0.01 % (重量/体積)

）～約 1 %（重量／体積）、約 0.1 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）、約 0.05 %（重量／体積）～約 5 %（重量／体積）、または約 0.05 %（重量／体積）～約 0.5 %（重量／体積）の範囲の量で存在する。

【0216】

I. 粘滑剤ポリマー

水性眼科溶液は、任意に 1 つ以上の粘滑剤ポリマーを含み得る。多量の水を保持するその能力のため、粘滑剤ポリマーは、眼の角膜をコーティングして保湿するために有用である。例示的な粘滑剤ポリマーには、セルロース誘導体、デキストラン 40、デキストラン 70、ゼラチン、および液体ポリオールが含まれる。

【0217】

J. 湿潤剤

水性眼科溶液は、任意に 1 つ以上の湿潤剤を含み得る。湿潤剤は、眼の表面を濡らすために使用することができる。例示的な湿潤剤には、ポリソルベート、ポロキサマー、チロキサポール、およびレシチンが含まれる。

【0218】

K. 追加の材料

水性眼科溶液は、アセチルシステイン、システイン、亜硫酸水素ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、 α -トコフェロール酢酸塩、チオ尿素、チオソルビトール、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、モノチオグリセロール、ラウリン酸ソルビトールエステル、トリエタノールアミンオレイン酸塩、またはパルミチン酸エステルなどの 1 つ以上の追加の材料を任意に含み得る。

【0219】

さらに、水性眼科溶液は、担体を含み得、例えば、例示的な担体のうちの 1 つ以上は、例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975] に記載される。担体は、例えば、水および水混和性溶媒（例えば、グリセリンなどのアルコール、植物油、または鉱物油）の混合物であり得る。他の例示的な担体には、水および以下の材料のうちの 1 つ以上の混合物が含まれる：ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、オレイン酸エチル、ポリビニルピロリドン、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、ポリアクリルアミド、ゼラチン、アルギン酸塩、ペクチン、トラガカンズ、カラヤガム、キサンタンガム、カラギーナン、寒天、アカシア、デンプン（酢酸デンプンまたはヒドロキシプロピルデンプンなど）、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、または架橋ポリアクリル酸。

【0220】

例示的な水性眼科溶液

ここで上記に一般的に記載されている水性眼科溶液を、以下のより具体的な例への参照によってより具体的に説明する。以下のより具体的な例は単なる例示であり、任意の方法で本発明の範囲を限定することは意図されない。

【0221】

1 つのそのような例示的な溶液は、（a）約 0.1 %（重量／体積）～約 2 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約 1 %（重量／体積）～約 6 %（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される少なくとも 1 つのポリオール化合物と、（c）約 1 mM～約 6 mM のアルカリ金属酢酸塩と、（d）水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4～6 の範囲の pH を有し、キレート剤を含有しない。

【0222】

水性眼科溶液は、以下の実施形態に従ってより具体的に定義され得る。例えば、特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 0.25 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）の

10

20

30

40

50

フェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 1 %（重量／体積）～約 4 %（重量／体積）のマンニトールを含む。特定の他の実施形態では、水性眼科溶液は、4 %（重量／体積）のマンニトールを含む。特定の実施形態では、アルカリ金属酢酸塩は、酢酸ナトリウムである。特定の他の実施形態では、水性眼科溶液は、3 mM の酢酸ナトリウムを含む。さらに他の実施形態では、水性眼科溶液は、（i）約 0.25 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（ii）約 1 %（重量／体積）～約 6 %（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される 1 つ以上のポリオール化合物と、（iii）約 1 mM～約 6 mM のアルカリ金属酢酸塩と、（iv）酢酸と、（v）水と、からなり、溶液は、4～6 の範囲の pH を有する。

10

【0223】

別のそのような例示的な溶液は、（a）約 0.5 %（重量／体積）～約 2 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約 1 %（重量／体積）～約 6 %（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される少なくとも 1 つのポリオール化合物と、（c）約 1 mM～約 6 mM のアルカリ金属酢酸塩と、（d）水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～5.5 の範囲の pH を有し、キレート剤を含有しない。

【0224】

水性眼科溶液は、以下の実施形態に従ってより具体的に定義され得る。例えば、特定の実施形態では、少なくとも 1 つのポリオールは、マンニトールである。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 1 %（重量／体積）～約 4 %（重量／体積）のマンニトールを含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、4 %（重量／体積）のマンニトールを含む。特定の実施形態では、アルカリ金属酢酸塩は、酢酸ナトリウムである。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、3 mM の酢酸ナトリウムを含む。さらに他の実施形態では、水性眼科溶液は、（i）約 0.5 %（重量／体積）～約 2 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（ii）約 1 %（重量／体積）～約 6 %（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される 1 つ以上のポリオール化合物と、（iii）約 1 mM～約 6 mM のアルカリ金属酢酸塩と、（iv）酢酸と、（v）水と、からなり、溶液は、4.5～5.5 の範囲の pH を有する。

20

【0225】

別のそのような例示的な溶液は、（a）約 0.25 %（重量／体積）～約 2 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約 1 %（重量／体積）～約 6 %（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される少なくとも 1 つのポリオール化合物と、（c）約 1 mM～約 6 mM のアルカリ金属酢酸塩と、（d）水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～5.5 の範囲の pH を有し、キレート剤を含有しない。

30

【0226】

水性眼科溶液は、以下の実施形態に従ってより具体的に定義され得る。例えば、特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 0.25 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、約 1 %（重量／体積）～約 4 %（重量／体積）のマンニトールを含む。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、4 %（重量／体積）のマンニトールを含む。特定の実施形態では、アルカリ金属酢酸塩は、酢酸ナトリウムである。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、3 mM の酢酸ナトリウムを含む。さらに他の実施形態では、水性眼科溶液は、（i）約 0.5 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（ii）約 1 %（重量／体積）～約 6 %（重量／体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される 1 つ以上のポリオール化合物と、（iii）約 1 mM～約 6 mM のアルカリ金属酢酸塩と、（iv）酢酸と、（v）水と、からなり、溶液は、4.5～5.5 の範囲の pH を有する。

40

【0227】

50

さらなる例示的な水性眼科溶液を以下の表 1 ～ 3 に提供し、各々の場合において、溶液は、4.7 ～ 5.1 の範囲の pH を有する。

【表 7】

表 1 — 例示的な水性眼科溶液。

成分	製剤番号							
	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
フェントラミンメシル酸塩 (%重量/体積)	1.5	1	0.5	1	1	1	1	1
マンニトール(%重量/体積)	4	4	4	3	3	2	2	4
酢酸ナトリウム(mM)	3	3	3	3	3	3	3	3
グリセロール(%重量/体積)	0	0	0	0.5	0	1	0	0
プロピレングリコール (%重量/体積)	0	0	0	0	0.5	0	1	0
デキストラン 70(%重量/体積)	0	0	0	0	0	0	0	0.1
水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

10

【表 8】

表 2 — 例示的な水性眼科溶液。

成分	製剤番号					
	A2	B2	C2	D2	E2	F2
フェントラミンメシル酸塩 (%重量/体積)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
マンニトール(%重量/体積)	4	3	3	2	2	4
酢酸ナトリウム(mM)	3	3	3	3	3	3
グリセロール(%重量/体積)	0	0.5	0	1	0	0
プロピレングリコール (%重量/体積)	0	0	0.5	0	1	0
デキストラン 70(%重量/体積)	0	0	0	0	0	0.1
水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

20

30

【表 9】

表 3 — 例示的な水性眼科溶液。

成分	製剤番号							
	A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
フェントラミンメシル酸塩 (%重量/体積)	1.5	1	0.5	0.25	1	1	1	1
マンニトール(%重量/体積)	4	4	4	4	3	2	2	4
酢酸ナトリウム(mM)	3	3	3	3	3	3	2	3
水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

40

【0228】

別の例示的な水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩（例えば、1%重量／体積）、マンニトール（例えば、4%重量／体積）、約70,000g/molの重量平均分子量を有するデキストラン（例えば、0.1%重量／体積）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、0.3%重量／体積）、塩化カリウム、精製水、ホウ酸ナトリウム、および塩化ナトリウムを含み、溶液は、約4～約6の範囲のpHを有する。特定の実施形

50

態では、溶液は、4.5～5.1の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩（例えば、1%重量/体積）、マンニトール（例えば、4%重量/体積）、約70,000g/molの重量平均分子量（例えば、0.1%重量/体積）を有するデキストラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、0.3%重量/体積）、塩化カリウム、精製水、ホウ酸ナトリウム、および塩化ナトリウムから本質的になり、溶液は、4～6の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩（例えば、1%重量/体積）、マンニトール（例えば、4%重量/体積）、約70,000g/molの重量平均分子量（例えば、0.1%重量/体積）を有するデキストラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、0.3%重量/体積）、塩化カリウム、精製水、ホウ酸ナトリウム、および塩化ナトリウムからなり、溶液は、4.5～5.1の範囲のpHを有する。

10

【0229】

別の例示的な水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩（例えば、1%重量/体積）、マンニトール（例えば、4%重量/体積）、酢酸ナトリウム（例えば、3mM）、および水を含み、溶液は、約4～約6の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、溶液は、4.5～5.1の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩（例えば、1%重量/体積）、マンニトール（例えば、4%重量/体積）、酢酸ナトリウム（例えば、3mM）、および水から本質的になり、溶液は、4～6の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩1%重量/体積、マンニトール4%重量/体積、酢酸ナトリウム3mM、および水を含み、溶液は、4.5～5.1の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩（例えば、1%重量/体積）、マンニトール（例えば、4%重量/体積）、酢酸ナトリウム（例えば、3mM）、および水からなり、溶液は、4.5～5.1の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、水性眼科溶液は、フェントラミンメシル酸塩1%重量/体積、マンニトール4%重量/体積、酢酸ナトリウム3mM、および水から本質的になり、溶液は、4.5～5.1の範囲のpHを有する。

20

【0230】

また別の例示的な溶液は、（a）約0.1%（重量/体積）～約2%（重量/体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約1%（重量/体積）～約6%（重量/体積）のマンニトール、グリセロール、およびプロピレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つのポリオール化合物と、（c）約1mM～約6mMのアルカリ金属酢酸塩と、（d）水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4～6の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

30

【0231】

また別の例示的な溶液は、（a）約0.25%（重量/体積）～約2%（重量/体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約3%（重量/体積）～約5%（重量/体積）のマンニトールと、（c）約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムと、（d）水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0232】

また別の例示的な溶液は、（a）約0.1%（重量/体積）～約2%（重量/体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約3%（重量/体積）～約5%（重量/体積）のマンニトールと、（c）約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムと、（d）水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。特定の実施形態では、キレート剤を含まない水性眼科溶液は、約0.25%（重量/体積）～約1%（重量/体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。

40

【0233】

また別の例示的な溶液は、（a）約0.25%（重量/体積）～約2%（重量/体積）のフェントラミンメシル酸塩と、（b）約3%（重量/体積）～約5%（重量/体積）のマンニトールと、（c）約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムと、（d）水と、を含む、

50

キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0234】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%（重量／体積）～約5%（重量／体積）のマニトールと、(c)約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムと、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0235】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%（重量／体積）～約5%（重量／体積）のマニトールと、(c)約1mM～約4mMの酢酸ナトリウムと、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

10

【0236】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.1%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約4%のマニトールと、(c)約3mMの酢酸ナトリウムと、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。特定の実施形態では、キレート剤を含まない水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。

20

【0237】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約4%のマニトールと、(c)約3mMの酢酸ナトリウムと、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0238】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.25%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%（重量／体積）～約5%（重量／体積）のマニトールと、(c)約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

30

【0239】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%（重量／体積）～約2%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%（重量／体積）～約5%（重量／体積）のマニトールと、(c)約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0240】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%（重量／体積）～約5%（重量／体積）のマニトールと、(c)約1mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

40

【0241】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.1%（重量／体積）～約1%（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約4%のマニトールと、(c)約3mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。特定の実施形態では、キレート剤を含まない水性眼科溶液は、約0.25%（重量／体積）～約1%

50

(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩を含む。

【0242】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%(重量／体積)～約1%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約4%のマンニトールと、(c)約3mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～5.2の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0243】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.25%(重量／体積)～約2%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%(重量／体積)～約5%(重量／体積)のマンニトールと、(c)約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、(e)ピロカルピン(例えば、約0.1%重量／重量～約1%重量／重量のピロカルピン)と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～6.0の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

10

【0244】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%(重量／体積)～約2%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%(重量／体積)～約5%(重量／体積)のマンニトールと、(c)約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、(e)ピロカルピン(例えば、約0.1%重量／重量～約1%重量／重量のピロカルピン)と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

20

【0245】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%(重量／体積)～約1%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%(重量／体積)～約5%(重量／体積)のマンニトールと、(c)約1mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、(e)ピロカルピン(例えば、約0.1%重量／重量～約1%重量／重量のピロカルピン)と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

【0246】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.1%(重量／体積)～約1%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約4%のマンニトールと、(c)約3mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、(e)ピロカルピン(例えば、約0.1%重量／重量～約1%重量／重量のピロカルピン)と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。特定の実施形態では、キレート剤を含まない水性眼科溶液は、約0.25%(重量／体積)～約1%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩を含む。

30

【0247】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%(重量／体積)～約1%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約4%のマンニトールと、(c)約3mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、(e)ピロカルピン(例えば、約0.1%重量／重量～約1%重量／重量のピロカルピン)と、を含む、キレート剤を含まない水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有し、キレート剤を含有しない。

40

【0248】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.25%(重量／体積)～約2%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%(重量／体積)～約5%(重量／体積)のマンニトールと、(c)約2mM～約4mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d)水と、(e)ピロカルピン(例えば、約0.1%重量／重量～約1%重量／重量のピロカルピン)と、を含む、水性眼科溶液であり、溶液は、4.5～6.0の範囲のpHを有する。

【0249】

また別の例示的な溶液は、(a)約0.5%(重量／体積)～約2%(重量／体積)のフェントラミンメシル酸塩と、(b)約3%(重量／体積)～約5%(重量／体積)のマ

50

ンニトールと、(c) 約 2 mM～約 4 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d) 水と、(e) ピロカルピン（例えば、約 0.1 %重量／重量～約 1 %重量／重量のピロカルピン）と、を含む、水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有する。

【0250】

また別の例示的な溶液は、(a) 約 0.5 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b) 約 3 %（重量／体積）～約 5 %（重量／体積）のマニトールと、(c) 約 1 mM～約 4 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d) 水と、(e) ピロカルピン（例えば、約 0.1 %重量／重量～約 1 %重量／重量のピロカルピン）と、(f) グリセロールと、を含む、水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有する。

【0251】

また別の例示的な溶液は、(a) 約 0.1 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b) 約 4 %のマニトールと、(c) 約 3 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d) 水と、(e) ピロカルピン（例えば、約 0.1 %重量／重量～約 1 %重量／重量のピロカルピン）と、(f) グリセロールと、を含む、水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有する。特定の実施形態では、キレート剤を含まない水性眼科溶液は、約 0.25 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩を含む。

【0252】

また別の例示的な溶液は、(a) 約 0.5 %（重量／体積）～約 1 %（重量／体積）のフェントラミンメシル酸塩と、(b) 約 4 %のマニトールと、(c) 約 3 mMの酢酸ナトリウムを含む緩衝液と、(d) 水と、(e) ピロカルピン（例えば、約 0.1 %重量／重量～約 1 %重量／重量のピロカルピン）と、(f) グリセロールと、を含む、水性眼科溶液であり、溶液は、4.6～6.0の範囲のpHを有する。

【0253】

水性眼科溶液の安定性の特徴

本明細書に記載される水性眼科溶液は、特定の長さの時間にわたる貯蔵後に水性眼科溶液中に存在するフェントラミン（またはその薬学的に許容される塩）のパーセンテージなどのそれらの安定性の特徴に従ってさらに特徴付けられ得る。上記で説明されるように、本水性眼科溶液の利益のうちの1つは、それらがキレート剤を有さなくても、それらが長期間にわたって良好な安定性を有することである。

【0254】

したがって、特定の実施形態では、水性眼科溶液は、2重量%未満のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩が、25℃で12週間の溶液の貯蔵後に分解することを特徴とする。特定の他の実施形態では、水性眼科溶液は、2重量%未満のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩が、25℃で24週間（または36週間もしくは48週間）の貯蔵後に分解することを特徴とする。さらに他の実施形態では、7重量%未満のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩は、40℃で12週間（または24、36、もしくは48週間）の貯蔵後に分解する。さらに他の実施形態では、水性眼科溶液は、10重量%未満のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩が、25℃で18ヶ月、24ヶ月、または36ヶ月間の貯蔵後に分解することを特徴とする。さらに他の実施形態では、水性眼科溶液は、10重量%未満のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩が、2～8℃の範囲の温度で18ヶ月、24ヶ月、または36ヶ月間の貯蔵後に分解することを特徴とする。さらに他の実施形態では、水性眼科溶液は、4重量%未満（または好ましくは3重量%未満）のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩が、25℃で18ヶ月、24ヶ月、または36ヶ月間の貯蔵後に分解することを特徴とする。さらに他の実施形態では、10重量%未満のフェントラミンまたはその薬学的に許容される塩は、40℃で4、5、または6ヶ月間の貯蔵後に分解する。

【0255】

ポリビニルピロリドン人工涙液製剤

10

20

30

40

50

本発明での使用が企図される別の眼科溶液は、治療剤（例えば、フェントラミンまたはその薬学的に許容される塩などの α -アドレナリンアンタゴニスト）およびポリビニルピロリドン人工涙液組成物を含む眼科溶液である。例示的なポリビニルピロリドン人工涙液組成物は、例えば、米国特許第5,895,654号、同第5,627,611号、および同第5,591,426号、ならびに米国特許出願公開第2002/0082288号に記載され、これらはすべて参照により本明細書に組み込まれる。人工涙液組成物は、湿润性および拡散を促進し、眼での良好な保持および安定性を有し、望ましくは使用者に任意の顕著な不快感を引き起こさないと理解されている。したがって、例示的なポリビニルピロリドン人工涙液組成物は、（１）好ましくは溶液の約0.1～5重量%の量の、ポリビニルピロリドンと、（２）好ましくは溶液の約0.01～0.10重量%の量の、塩化ベンザルコニウムと、（３）好ましくは溶液の約0.2～1.5重量%の量の、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、（４）好ましくは溶液の約0.2～1.0重量%の量の、グリセリンと、（５）水と、を含み、組成物は、等張性を有する水性溶液である。

【0256】

持続放出送達システム

患者への1つ以上の治療剤の持続放出を有することが望ましい場合、治療剤（複数可）は、持続放出送達システムの形態で患者に投与され得る。持続放出送達システムは、既刊文献に記載される。例示的な持続放出送達システムには、小管内挿入物、徐放性コンタクトレンズ、生体侵食性IVT挿入物、および前房内挿入物が含まれる。挿入物は、生分解性または非生分解性であり得る。持続放出送達システムでの使用のための文献に記載される例示的な材料には、EVAおよびPVAポリマーの混合物、シリコンおよびPVAポリマーの混合物、ポリイミドおよびPVAポリマーの混合物、PMMAおよびEVAポリマーの混合物、PLGAポリマー、ならびにリポソームが含まれる。特定の実施形態では、眼科溶液は、眼科溶液のアリコートが眼の表面に適用される場合、眼の表面からの活性成分の除去を妨げるために十分高い粘度を有する油などの油を含有し得る。

【0257】

IV. 医療キット

本発明の別の態様は、例えば、（i）本明細書に記載される治療剤と、（ii）本明細書に記載される方法に従って老眼、散瞳、および／または他の眼障害を治療するための説明書と、を含む、医療キットを提供する。

【実施例】

【0258】

ここで一般的に説明されている本発明は、以下の例を参照することによってより容易に理解されるが、これは本発明の特定の態様および実施形態を例示する目的でのみ含まれ、本発明を限定することは意図されない。

【0259】

実施例1－ヒト対象におけるフェントラミンメシル酸塩による老眼の治療

老眼に罹患しているヒト対象を治療するフェントラミンメシル酸塩の能力は、フェントラミンメシル酸塩を含有する水性眼科溶液が患者の眼に投与され、次いで患者が近見視覚的性能を含む、視覚的性能の改善について評価される、臨床試験に従って評価され得る。実験手順および結果を以下に説明する。

【0260】

パートI－実験手順

ヒト対象は、潜在的な登録についてスクリーニングされ、適格である場合、試験に登録される。試験の例示的な包含基準および除外基準を以下に示す。対象が包含／除外基準を満たさないが、試験実施者が対象は試験に参加すべきであると考え、試験責任者と試験依頼者との間の話し合い後に逸脱が許容される場合がある。

包含基準

- ・ 45～55歳。
- ・ 20/40より悪い遠見矯正近見視力。

10

20

30

40

50

- ・各眼における 20 / 20 以上の最高矯正遠見視力。
- ・インフォームドコンセントを与え、すべてのプロトコルで義務付けられた手順を順守することが可能であり、その意思がある。

除外基準

- ・特定の瞳孔状態。
- ・重大な乱視、緑内障、糖尿病、白内障、眼科手術、眼外傷、または調節の問題。
- ・試験前およびその持続時間中の 3 日以内のコンタクトレンズ装用。
- ・禁止医薬品の使用。
- ・過去 30 日以内の任意の調査試験への参加。

【0261】

試験に登録されたヒト対象は、1：1 ランダム化で 2 つ（またはそれ以上）の治療群にランダム化されるものとする。治療群は、以下のいずれかの単一用量を受ける：

- ・プラセボ眼科溶液、
- ・1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液、または
- ・2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液。

試験医薬品の説明を表 1 に提供する。

【表 10】

表 1. 試験医薬品

試験医薬品	試験医薬品の組成
プラセボ眼科溶液	4%重量/重量マンニトール 3mM 酢酸ナトリウム 水 4.8~5.0 の範囲の pH
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 3mM 酢酸ナトリウム 水 4.8~5.0 の範囲の pH
2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 3mM 酢酸ナトリウム 水 4.8~5.0 の範囲の pH

【0262】

試験医薬品の用量は、1 週間以上にわたって 1 日 1 回与えられる。視覚的性能が評価され、これには近見視力、最高矯正遠見視力（BCDVA）、遠見矯正近見視力（DCNVA）、および／または視力質問票の分析が含まれ得る。

【0263】

実施例 2－ヒト対象におけるフェントラミンメシル酸塩による老眼の治療

老眼に罹患しているヒト対象を治療するフェントラミンメシル酸塩の能力は、フェントラミンメシル酸塩を含有する水性眼科溶液が患者の眼に投与され、次いで患者が近見視覚的性能を含む、視覚的性能の改善について評価される、臨床試験に従って評価され得る。実験手順および結果を以下に説明する。

【0264】

パート I－実験手順

ヒト対象は、潜在的な登録についてスクリーニングされ、適格である場合、試験に登録される。試験の例示的な包含基準および除外基準を以下に示す。対象が包含／除外基準を満たさないが、試験実施者が対象は試験に参加すべきであると考える場合、試験責任者と

試験依頼者との間の話し合い後に逸脱が許容される場合がある。

包含基準

- ・任意の試験手順が実施される前に、書面によるインフォームドコンセントを提供し、健康情報の携行性と責任に関する法律（H I P A A）フォームに署名することが可能であり、その意思がある。
- ・すべての指示に従い、試験訪問に出席することが可能であり、その意思がある。
- ・訪問1でいずれかの性別および任意の人種または民族の48～64歳である。
- ・45cmで単眼最高矯正遠見視力（V A）をスクリーニングすることによって決定される早期～中等度老眼である。
- ・対象への重大なリスクなしに、適切なウォッシュアウト期間にわたっておよび試験中にすべての許可されていない医薬品を回避することが可能であり、その意思がある。

10

除外基準

- ・現在妊娠中、授乳中、または妊娠予定である出産の可能性のある女性である。
- ・試験医薬品（複数可）またはその成分のいずれかの使用に対する既知の禁忌または感受性を有する。
- ・いずれかの眼において訪問1で活動性眼感染症（細菌性、ウイルス性、または真菌性）、眼ヘルペス感染症の陽性歴、耳介前リンパ節腫脹、または進行中、活動性眼炎症（例えば、中等度～重度眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、末梢性潰瘍性角膜炎、強膜炎、ブドウ膜炎）を有する。
- ・中等度または重度のドライアイを有する。
- ・いずれかの眼において早期レンズ交換および／または透光体混濁の任意の証拠を含む臨床的に重大な異常レンズ所見（例えば、白内障）を有する。
- ・いずれかの眼において＜4.0mmの暗順応瞳孔測定値を有する。
- ・訪問1で記録されたいずれかの眼において水銀の5ミリメートル（mmHg）未満もしくは22mmHg超である眼内圧（I O P）を有するか、または高眼圧症もしくは緑内障の事前診断を有するか、または訪問1で局所I O P低下（緑内障）医薬品の任意のタイプで現在治療されている。
- ・訪問1の3ヶ月以内に記録されたいずれかの眼において散大眼底検査で異常所見、またはいずれかの眼において網膜剥離もしくは臨床的に重大な網膜疾患の既知の既往歴を有する。
- ・活動性または非活動性にかかわらず、虹彩炎、強膜炎、またはブドウ膜炎の過去の既知の既往歴または診断を有する。
- ・訪問1前の6ヶ月以内に外科的介入（眼または全身）を受けたか、または訪問4後の30日以内に外科的介入を計画している。
- ・屈折眼科手術（切開角膜形成術、光屈折角膜切除術〔P R K〕、レーザーインサイチュ角膜曲率形成術〔L A S I K〕、レーザー支援上皮下角膜切除術〔L A S E K〕）、角膜インレー手順、白内障摘出、または眼内レンズ配置を受けている。
- ・日常的に人工涙液または潤滑眼軟膏を使用する。
- ・試験訪問1の7日前にソフトコンタクトレンズ装用ならびに訪問1の14日前および試験中にリジッドガス透過性（R G P）コンタクトレンズ装用を中止することができないか、または中止することを拒否する。
- ・訪問1前の2週間（14日）中および試験中に、以下の許可されていない医薬品：（1）麻酔性（オピエートクラス）疼痛医薬品（例えば、コデイン、O x y C o n t i n（登録商標）、V i c o d i n（登録商標）、T r a m a d o l（登録商標））、（2）膀胱医薬品（例えば、U r e c h o l i n e（登録商標）、ベタネコール）、（3）抗精神病剤、（4）抗うつ剤、（5）注意欠陥／多動性障害（A D H D）医薬品、（6）α-遮断剤（例えば、タムスロシン、F l o m a x（登録商標）、J a y l n（登録商標）、U r o x a t r a l（登録商標）、R a p a f l o（登録商標））、（7）抗コリン剤（例えば、アトロピン、ベラドンナ、ベンズトロピン、ジシクロミン、ドネペジル、ヒヨスチアミン、プロパンテリン、スコポラミン、トリヘキシフェニジル）、（8）ムスカリン受容

20

30

40

50

体アゴニストまたはコリン作動性アゴニスト（例えば、S a l a g e n（登録商標）、E v o x a c（登録商標））、（９）店頭（ＯＴＣ）もしくは処方抗ヒスタミンもしくは充血除去剤、（１０）処方された局所眼科医薬品、または（１１）レクリエーションドラッグ使用（例えば、マリファナ、メタドン、ヘロイン、コカイン）のうちのいずれかを使用する。

・糖尿病の診断または高血糖の既往歴を有する。

・試験実施者の意見において、対象を増加した危険にさらすか、試験データを混乱させるか、またはこれらに限定されないが、不安定な：心血管、肝臓、腎臓、呼吸器、胃腸、内分泌、免疫、皮膚、血液、神経、もしくは精神疾患を含む、対象の試験参加に有意に干渉し得る、状態または状況を有する。

【０２６５】

試験に登録されたヒト対象は、１：１ランダム化で２つ（またはそれ以上）の治療群にランダム化されるものとする。治療群は、以下のいずれかの単一用量を受ける：

- ・プラセボ眼科溶液、
- ・１％重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液、または
- ・２％重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液。

試験医薬品の説明を表１に提供する。

【表１１】

表１．試験医薬品

試験医薬品	試験医薬品の組成
プラセボ眼科溶液	4%重量/重量マンニトール 3mM 酢酸ナトリウム 水 4.8~5.0 の範囲の pH
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 3mM 酢酸ナトリウム 水 4.8~5.0 の範囲の pH
2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 3mM 酢酸ナトリウム 水 4.8~5.0 の範囲の pH

【０２６６】

試験医薬品の用量は、１週間以上にわたって１日１回与えられる。視覚的性能が評価され、これには近見視力、最高矯正遠見視力（ＢＣＤＶＡ）、遠見矯正近見視力（ＤＣＮＶＡ）、および／または視力質問票の分析が含まれ得る。

【０２６７】

性能の１つの尺度は、治療後７時間までの４５ｃｍでのベースライン単眼最高矯正遠見視力と比較して、４５ｃｍでの治療後単眼最高矯正遠見視力の測定において、試験眼における少なくとも３行（１５文字）の改善を有する対象の割合である。

【０２６８】

性能の別の尺度は、治療後７時間までなどの、ベースラインと比較して、治療後近見視力の測定において、試験眼における少なくとも３行（１５文字）の改善を有する対象の割合である。

【０２６９】

実施例３－フェントラミンメシル酸塩を使用するヒト対象における散瞳の好転

正常で健康なヒト対象の眼における薬理学的に誘発された散瞳を好転させるフェントラミンメシル酸塩の能力を、ランダム化、クロスオーバー、二重盲検、プラセボ対照臨床試験に従って評価した。約32人の対象が登録され、2つの治療シーケンスのうちの1つに1:1でランダム化された。すべての対象に、散瞳剤を含有する点眼滴の対象の眼への送達によって散瞳剤（フェニレフリン（2.5%重量/重量）またはトロピカミド（1%重量/重量））をまず投与した。次いで、散瞳剤を受けた約1時間後、対象に、治療プロトコル1または治療プロトコル2に従って試験医薬品を投与した。

【0270】

治療プロトコル1では、対象は、第1の治療日（訪問1/1日目）にプラセボを受け、第2の治療日（訪問2/8日目+2日）に1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を受けた。治療プロトコル2では、対象は、第1の治療日（訪問1/1日目）に1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を受け、第2の治療日（訪問2/8日目+2日）にプラセボを受けた。試験眼は、訪問1で最大（散瞳剤の点眼後1時間）でより大きな瞳孔径を有する眼として定義された。両眼が最大で同じ瞳孔径を有した場合、試験眼は、右眼であった。これは、訪問1および訪問2評価の両方について試験眼であった。

【0271】

すべての治療は、対象の両眼に投与された。各訪問で、各眼における瞳孔径、調節、近見および遠見視力（VA）、ならびに赤みを、各眼における散瞳剤点眼の前（-1時間/ベースライン）および1時間後（0分/最大）（すなわち、試験治療が投与された直前）、ならびに治療投与の30分、1時間、2時間、4時間、および6時間後に測定した。瞳孔径の低減の分析を含む、有効性および安全性が評価された。実験手順および結果のさらなる態様を以下に説明する。

【0272】

パートI - 実験手順

ヒト対象は、潜在的な登録についてスクリーニングされ、適格である場合、試験に登録された。試験の包含基準および除外基準を以下に示す。試験に登録された対象は、1:1比で2つの治療シーケンス（第1の治療シーケンスは、対象が第1の治療日にプラセボを受け、第2の治療日に1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を受けることを伴い、第2の治療シーケンスは、対象が第1の治療日に1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を受け、第2の治療日にプラセボを受けることを伴った）のうちの1つにランダム化した。ランダム化は、散瞳剤（フェニレフリンまたはトロピカミド）によって層別化し、各層へのランダム化は、約16人の対象を上限とした（ランダム化された対象の約半分はフェニレフリンを受け、半分はトロピカミドを受けた）。対象は、治療の1時間前にそれらの散瞳剤を受けた。治療訪問1は、対象がその治療シーケンスにおいて第1の治療を受けた1日目であった。治療訪問2は、対象がその治療シーケンスにおいて第2の治療を受けた8日目+2日であった。各対象は、試験を通して同じ散瞳剤を受けた。有効性および安全性を以下に記載されるように評価した。試験医薬品を表1に列挙する。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1. 試験医薬品

試験医薬品	試験医薬品の組成
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH
プラセボ	4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH

10

包含基準

1. 褐色の虹彩を有する $\geq 18 \sim \leq 45$ 歳の男性または女性のみ。
2. それ以外の点では健康で管理良好な対象。
3. すべてのプロトコルで義務付けられた手順を遵守し、すべての予定されたオフィス訪問に出席することができること。
4. この試験に参加するための書面によるインフォームドコンセントを与える意思があること。

20

除外基準

1. 試験に干渉し得ると試験実施者によって判断される臨床的に重大な眼疾患（例えば、白内障、緑内障、角膜浮腫、ブドウ膜炎、重度の乾性角結膜炎）。
2. 治療訪問中にコンタクトレンズの使用を中止する意思がないか、またはそうすることができない。
3. スクリーニング前の 6 ヶ月以内の眼外傷、眼科手術、または非屈折性レーザー治療。
4. a) リッドスクラブ（スクリーニング前に使用されたかもしれないが、スクリーニング後ではない）、または b) 試験治療日間に使用することが許容された、ドライアイのための潤滑滴（防腐剤を含まない人工涙液）を除く、スクリーニングの 30 日以内の任意の種類の眼の医薬品。
5. 眼感染または炎症のスクリーニングでの最近または現在の証拠。スクリーニングでの臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎、または単純ヘルペスもしくは帯状ヘルペス角膜炎の既往歴の現在の証拠。
6. 糖尿病性網膜症の既往歴。
7. 対象の瞳孔が拡張された場合、試験実施者の意見では潜在的に閉塞性であった、閉塞隅角または非常に狭隅角。
8. 瞳孔または虹彩に影響を与える任意の外傷性（外科的もしくは非外科的）または非外傷性の状態（例えば、不整形瞳孔、神経原性瞳孔障害、虹彩萎縮、虹彩切開術）の既往歴。
9. 散瞳剤またはビヒクル製剤の任意の成分に対する既知のアレルギーまたは禁忌。
10. α -および/または β -アドレナリン受容体アンタゴニストに対する既知の過敏症または禁忌（例えば、慢性閉塞性肺疾患または気管支喘息、異常な低血圧（BP）または心拍数（HR）、第 2 度または 3 度心ブロックまたはうっ血性心不全（CHF）、重度の糖尿病）。
11. 試験に干渉したかもしれない臨床的に重大な全身性疾患（例えば、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、癌、肝臓、腎臓、内分泌、または心血管障害）。
12. スクリーニング前の 7 日まで、または試験中の、任意の局所もしくは全身性アドレナリンもしくはコリン作動性薬物での治療の開始、またはその現在投与量、薬物、もしくはレジメンへの任意の変更。
13. スクリーニング前 30 日以内の任意の調査試験への参加。

30

40

50

14. 妊娠中、授乳中、妊娠予定であるか、または医学的に許容される形態の避妊を使用していない、出産の可能性のある女性。許容される方法には、以下：子宮内避妊器具（IUD）、ホルモン（経口、注射、パッチ、インプラント、リング）、殺精子剤を伴うバリア（コンドーム、ダイアフラム）、または禁欲のうちの少なくとも1つの使用が含まれる。成人女性は、閉経後1年または不妊手術後3ヶ月でない限り、出産の可能性があるとみなされた。出産の可能性のあるすべての女性は、訪問1スクリーニングおよび訪問2検査で尿妊娠検査結果が陰性であり、試験中に妊娠しないことを意図していたに違いない。

15. スクリーニング訪問で正常範囲（毎分50～110拍）外の安静時HR。HRは、座位で少なくとも5分の安静期間後、正常範囲外の場合に1回だけ繰り返すことが許容された。

16. スクリーニング訪問で安静時拡張期BP>105mmHgまたは収縮期BP>160mmHgを有する高血圧症。BPは、座位で少なくとも5分の安静期間後、指定範囲外の場合に1回だけ繰り返すことが許容された。

【0273】

除外基準に記載されるように、試験中は以下が禁止された：

- ・試験を通して使用することが許容された、ドライアイのための潤滑滴（防腐剤を含まない人工涙液）を除く、スクリーニング訪問の30日以内の眼の医薬品の使用、または試験中の予想される使用。

- ・スクリーニング前の7日まで、または試験中の、任意の局所もしくは全身性アドレナリンもしくはコリン作動性薬物での治療の開始、またはその投与量、薬物、もしくはレジメンへの任意の変更。処方および店頭（OTC）の両方の、多数の薬物は、瞳孔径に影響を与え得る活性成分を含有する。これには、赤みを低減するために使用される、バイシンなどの多くの点眼薬、ほとんどの感冒薬、抗ヒスタミン薬および気管支拡張薬、ほとんどの点鼻薬、ほとんどの血圧医薬品、片頭痛に使用される多くの薬物、ならびに多くの他の製品が含まれる。

【0274】

ドライアイのためのOTC潤滑滴（防腐剤を含まない人工涙液）の断続的使用は、治療訪問間で許容された。しかしながら、スクリーニング訪問の30日以内、または試験中、他の眼科医薬品（OTCまたは処方）は、許容されなかった。

【0275】

有効性の分析

主要有効性エンドポイントは、試験眼における治療後2時間での薬理的に誘発された散瞳性（最大）瞳孔径（0分）の変化であった。試験眼は、訪問1で最大（散瞳剤の点眼後1時間）でより大きな瞳孔径を有する眼として定義された。両眼が最大で同じ瞳孔径を有した場合、試験眼は、右眼であった。これは、訪問1および訪問2評価の両方について試験眼であった。

【0276】

副次的有効性エンドポイント（試験眼、非試験眼、および両眼）には以下が含まれる：

- ・残りの各時点（30分、1時間、4時間、6時間）での最大瞳孔径（0分）からの変化（mm）。

- ・各時点（30分、1時間、2時間、4時間、6時間）で最大瞳孔径からの ≥ 2 mm、 ≥ 3 mm、および ≥ 4 mmの予め指定された低減を達成した対象のパーセンテージ。

- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）でベースライン（-1時間）を0.5 mm以下超える瞳孔径に達した対象のパーセンテージ。

- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）での調節のベースライン（-1時間）からの変化。

- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）でベースライン（-1時間）から不変の調節を有する対象のパーセント。

- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）でのBCDVAにおけるベースライン（-1時間）からの変化。

10

20

30

40

50

- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）でベースライン（-1時間）BCDVAに戻った対象のパーセント。
- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）でのDCNVAにおけるベースライン（-1時間）からの変化。
- ・各時点（0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）でベースライン（-1時間）DCNVAに戻った対象のパーセント。
- ・すべての対象、LUMIFY（登録商標）（Bausch & Lomb, Inc. によって販売されるブリモニジン酒石酸塩（0.025%重量/重量）を含有する眼科溶液である）を使用する対象において、およびLUMIFY（登録商標）を使用していない対象において、試験眼および非試験眼について、各時点（30分、1時間、2時間、4時間、6時間）での結膜充血におけるベースライン（-1時間）からの変化。

10

【0277】

各有効性エンドポイントを、全体的におよび散瞳剤によって分析した。

【0278】

有効性パラメータの評価、記録、および分析

瞳孔径、調節、近見および遠見視力は、スクリーニング訪問（治療訪問1と同じ日でもあった）および治療訪問2で測定した。

- ・瞳孔径は、Neuroptics瞳孔計（mm）で測定した。
- ・調節は、Near Point Rule（ジオプター）によって測定した。調節の悪化は、ベースラインと比較して1ジオプター超の振幅減少として定義された。不変には調節の改善も含まれた。
- ・DCNVAリーディング／ニアは、標準リーディングカード（Original Series Sloan Letter Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）カード、LogMARユニット）によって測定した。
- ・BCDVA距離は、標準ETDRSチャート（文字）によって測定した。
- ・赤みは、CCLRU眼球赤み尺度（0～3）で目視評価した。

20

【0279】

すべての評価は、明所視条件下で行った。明所視照明条件は、2回の治療訪問中に同じに保たれるものとした。すべての時点およびすべての訪問で同じ人が測定を実施するためにあらゆる努力がなされた。

30

【0280】

スクリーニング／1日目

潜在的な対象である個人は、スクリーニング訪問を予定するために試験センターより連絡を受けた。この訪問は、試験治療の第1の用量が与えられる治療訪問1と同じ日に行われた。

【0281】

対象が試験センターに到着すると、試験センタースタッフのメンバーが試験への参加のための適格性について個人に質問し、対象が継続を希望する場合、インフォームドコンセントフォームに署名し、スクリーニング番号が割り当てられた。スクリーニングには、試験の説明、既往歴および眼科受療歴、HRおよびBP、ならびに以前の／併用する医薬品の再調査が含まれた。スクリーニングにおける第2のステップには、尿妊娠検査（出産の可能性のある女性向け）、IOP評価、および生体顕微鏡検査および拡張なしの直接または間接検眼鏡検査を含む眼科検査などの手順が含まれた。

40

【0282】

治療訪問1／1日目

治療訪問1は、スクリーニングと同じ日であった。対象が訪問のスクリーニング評価部分を完了し、彼／彼女がすべての包含基準を満たすが、除外基準のいずれも満たさないことが確認されると、訪問は次いで治療訪問1評価に移行した。治療訪問1の一環として、対象は：

50

・ 2つの治療シーケンスのうちの1つにランダム化され、ランダム化は散瞳剤によって層別化された。

・ 2つの承認された散瞳剤（1%重量/重量トロピカミドまたは2.5%重量/重量フェニレフリン）のうちの1つを-1時間/ベースラインで受けた。散瞳剤は、各眼に単一滴として投与した。点眼に失敗した場合、試験実施者は、再び点眼するものとした。

・ 0±5分/最大での彼/彼女のランダム化された治療シーケンスに基づいて、2つの試験治療のうちの第1のものを受けた。

・ 試験医薬品の点眼後0±5分/最大で眼の忍容性について評価された。

・ 以下：瞳孔径、BCDVA、DCNVA、調節、および結膜の赤み、ならびに任意の有害事象（AE）について、試験治療と比較して、-1時間/ベースライン、0±5分/最大、30±5分、1時間±5分、2時間±10分、4時間±15分、および6時間±15分で評価された。

・ 6時間±15分でIOP評価を受けた。

・ HRおよびBPについて、試験治療と比較して、スクリーニング、-1時間/ベースライン、2時間±10分、および6時間±15分で評価された。

【0283】

試験眼は、訪問1で最大（散瞳剤の点眼後1時間）でより大きな瞳孔径を有する眼として定義された。両眼が最大で同じ瞳孔径を有した場合、試験眼は、右眼であった。これは、訪問1および訪問2評価の両方について試験眼であった。

【0284】

必要に応じて、治療の2時間後、対象は、非試験眼におけるLUMIFY（登録商標）（Bausch & Lomb, Inc. より販売されるブリモニジン酒石酸塩（0.025%重量/重量）を含有する眼科溶液である）の投与を要求することが許容された（施設はそのような使用を記録するものとした）。

【0285】

治療訪問2/8日目+2日

試験8日目+2日に、対象は、治療訪問2のためにクリニックに戻った。治療訪問2の一環として、対象は：

・ 併用医薬品の再調査を受け、出産の可能性のある女性は、尿妊娠検査を受けた。

・ 治療訪問1で受けたものと同じ承認された散瞳剤（1%トロピカミドまたは2.5%フェニレフリン）を-1時間/ベースラインで受けた。散瞳剤は、各眼に単一滴として投与した。点眼に失敗した場合、試験実施者は、再び点眼するものとした。

・ 0±5分/最大での彼/彼女のランダム化された治療シーケンスに基づいて、2つの試験治療のうちの第2のものを受けた。

・ 試験医薬品の点眼後0±5分/最大で眼の忍容性について評価された。

・ 以下：瞳孔径、BCDVA、DCNVA、調節、および結膜の赤み、ならびに任意のAEについて、試験治療と比較して、-1時間/ベースライン、0±5分/最大、30分±5分、1時間±5分、2時間±10分、4時間±15分、および6時間±15分で評価された。

・ 6時間±15分でIOP評価を受けた。

・ HRおよびBPについて、試験治療と比較して、-1時間/ベースライン、2時間±10分、および6時間±15分で評価された。

【0286】

必要に応じて、治療の2時間後、対象は、非試験眼におけるLUMIFY（登録商標）（Bausch & Lomb, Inc. より販売されるブリモニジン酒石酸塩（0.025%重量/重量）を含有する眼科溶液である）の投与を要求することが許容され、そのような使用は記録される。

【0287】

予定外の訪問

予定外の訪問とは、対象の眼科状態に必要とされる可能性がある、プロトコルにおいて

10

20

30

40

50

要求される特定の訪問以外の試験実施者への任意の訪問であった。試験実施者は、これらの訪問で試験参加者を評価し、症例報告書（C R F）に任意のA Eを記録するために必要なすべての手順を実施するものとした。

【0288】

訪問バリエーション

8日目の訪問は、最大2日遅れる場合がある。

【0289】

有効性決定

有効性は、実際に受けた治療シーケンスに関係なく、ランダム化された治療シーケンスに含まれる対象での完全分析セット（F A S）を使用して評価した。主要有効性エンドポイントの分析について、観察された症例データを主要分析に使用した（欠損データについて代入法は実施されなかった）。確認分析は、欠損データについて代入法を実施して、すべてのランダム化された母集団（A R P）を使用して実施した可能性がある。副次的有効性エンドポイントの分析について、観察された症例データのみを使用した。正当な場合、欠損データの代入を有するA R Pを使用する確認分析も、副次的有効性エンドポイントについて実施した。

【0290】

すべての有効性エンドポイントについて、特定の日（訪問1、訪問2）のベースラインは、治療前の-1時間として定義された。最大時点は、最大瞳孔径が予想される、時間0分として定義された。

【0291】

すべての有効性データは、必要に応じて、治療群、試験日、および時点（訪問1および訪問2での、-1時間、0分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間）によって要約した。

【0292】

主要有効性エンドポイントは、試験眼における治療後2時間での薬理的に誘発された散瞳性（最大）瞳孔径（0分）の変化であった。従属変数としての平均瞳孔径（mm）、因子としての治療シーケンス、治療シーケンス内の対象、期間、治療、および散瞳剤、ならびに共変数としての最大瞳孔径（0分）における2時間への最大瞳孔径（0分）からの変化を有する共分散分析（A N C O V A）を使用して主要有効性エンドポイントを分析した。実際に受けた治療にかかわらず、ランダム化された治療シーケンスに含まれる対象で、F A Sを使用して、A N C O V Aを実施した。観察された症例データのみが使用され、すなわち、欠損値は入力されなかった。最小二乗平均（L S M）および標準誤差（S E）は、プラセボ補正L S M、その95%信頼区間（C I）、および関連p値とともに、両方の治療群について提供された。欠損値が代入されたA R Pを使用して、主要有効性エンドポイントの確認分析が実施されたかもしれない。加えて、主要有効性エンドポイントは、上記と同じモデルを使用するが、因子としての散瞳剤なしで、散瞳剤によって分析した。

【0293】

継続的な副次的有効性エンドポイントの各々について、主要有効性エンドポイントに同じA N C O V Aを使用し、それぞれのベースライン（-1時間）値を共変数として含めた〔副次的有効性エンドポイントのすべてはベースライン（-1時間）に関連し、一方で主要有効性エンドポイントは最大（0分）に関連したことに留意されたい〕。実際に受けた治療シーケンスにかかわらず、ランダム化された治療シーケンスに含まれる対象でF A Sを使用して、各A N C O V Aを実施した。観察された症例データのみが使用され、すなわち、ランダム化後評価の欠損値は入力されなかった。各A N C O V Aからの出力には、両方の治療群のL S MおよびS Eが、プラセボ補正L S M、その95% C I、および関連p値とともに含まれた。

【0294】

特定の基準を達成する対象のパーセントに関連する副次的エンドポイントの各々につい

て、クロスオーバー設計を説明するために、ロジットリンク（一般化線形モデル）で P R O C G E N M O D を使用して分析を実施した。分析には、継続的エンドポイントの A N C O V A と同様に、治療シーケンス、治療シーケンス内の対象、期間、治療、散瞳剤、およびそれぞれのベースラインが含まれた。各分析について、基準を満たす各治療群中の対象のパーセンテージ、95% C I でのオッズ比（O R）、および p 値が提供された。これらのエンドポイントについて、F A S は、実際に受けた治療シーケンスにかかわらず、ランダム化された治療シーケンスに含まれる対象で使用了。

【0295】

加えて、各副次的有効性エンドポイントは、上で示される同じモデルを使用するが、因子としての散瞳剤なしで、散瞳剤によって分析した。

【0296】

安全性の分析

安全性の評価は、以下によって評価された：

- ・ C C L R U カード 4 点尺度で測定された結膜充血。

○なし（0）＝少数の容易に観察された結膜血管で正常に白く見えた。

○軽度（+1）＝眼球および眼瞼結膜の両方の目立つピンクがかった赤色。

○中等度（+2）＝眼球および眼瞼結膜の明るい、鮮やかなオレンジに近い赤色。

○重度（+3）＝結膜下出血の証拠を伴う点状出血、暗赤色の眼球および眼瞼結膜での牛肉のような赤色。

- ・ 4 点尺度で測定された主観的な眼の忍容性。

○0－不快感なし

○1－軽度の不快感

○2－中等度の不快感

○3－重度の不快感

- ・ 眼内圧（I O P）。

- ・ 心拍数（H R）および血圧（B P）。

- ・ 有害事象。

【0297】

有害事象（A E）は、試験医薬品（薬理学的／生物学的製品）を投与された患者または臨床試験対象における、必ずしもこの医薬品と因果関係を有しない任意の不都合な医学的発生であった。したがって、A E は、試験医薬品に関連するかどうかにかかわらず、試験医薬品の使用に一時的に関連する任意の好ましくない意図しない兆候（異常検査所見を含む）、症状、または疾患であり得る。試験医薬品には、評価中の調査薬物、および試験の任意の段階中に与えられたか、または投与されたコンパレータ製品またはビヒクルプラセボが含まれた。

【0298】

調査治療を開始する前に存在した病状／疾患は、調査治療を開始した後に悪化した場合にのみ A E とみなされた。異常検査結果は、それらが臨床的兆候もしくは症状を誘発した場合、臨床的に重大であるとみなされた場合、または療法を必要とした場合にのみ A E を構成した。

【0299】

A E の重症度は、試験実施者によって決定されるか、または対象によって報告される A E の不快感のレベルの定性的評価として定義された。重症度の評価は、試験医薬品関係または事象の重篤性にかかわらず行われ、以下の尺度に従って評価されるものとした：

- ・ 1＝軽度：存在するが、苦痛を与えるものではなく、通常の日常活動に支障はない。

・ 2＝中等度：通常の日常活動を低減するか、またはこれに影響を及ぼすのに十分な不快感。

- ・ 3＝重度：不自由で、働くことまたは通常の日常活動を行うことができない。

【0300】

報告された A E についての重症度の変化は、以前の重症度の終了日ならびに新しい重症

10

20

30

40

50

度の新しい開始日および終了日を必要とした。例えば、重症度の変化は、軽度から重度、または重度から中等度になり得る。いずれかの場合において、開始日または終了日を記録するものとした。

【0301】

パートII—結果

観察された瞳孔径の低減に関するデータを、以下の表1A～1F、2A～2L、および3A～3Cに提供する。調節の変化に従って対象を特徴付けるデータを表4Aおよび4Bに提供する。分析は、すべての対象およびトロピカミドを受ける対象（調節の低下の可能性が高いとみなされた場合）について実施したが、フェニレフリン（調節の低下の可能性が低いとみなされた場合）については実施しなかった。観察された眼の赤み（結膜充血）を特徴付けるデータを表5A～5Eに提供する。この試験における対象は、LUMIFY（登録商標）（Bausch & Lomb, Inc. より販売されるブリモニジン酒石酸塩（0.025%重量/重量）を含有する眼科溶液）の投与を要さなかった。

【表13】

表1A. 時点による瞳孔径（完全分析セット）

眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液対プラ セボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
試験眼				
ベースライン(-1 時間)				
n	31	31		
平均(SD)	4.54 (0.785)	4.45 (0.722)		
中央値	4.48	4.33		
Min, Max	2.8, 6.5	2.9, 6.4		
最大時点(0 分)				
n	31	31		
平均(SD)	7.20 (1.128)	6.97 (1.304)		
中央値	7.41	7.42		
Min, Max	4.3, 8.8	4.5, 8.7		
30 分				
n	31	31		
平均(SD)	7.13 (1.075)	6.85 (1.265)		
中央値	7.26	7.25		
Min, Max	4.3, 8.9	4.4, 8.7		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差、LOCF = 繰り越される最小観測値。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径（0 分）、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径（0 分）からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースラインLS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 1 4】

表 1 B. 時点による瞳孔径 (完全分析セット)

眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラミン シル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラミン メシル酸塩眼科溶液対プラ セボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
試験眼				
最大(0分)から 30 分変化				
n	31	31		
平均(SD)	-0.07 (0.236)	-0.12 (0.221)		
中央値	-0.11	-0.11		
Min, Max	-0.5, 0.6	-0.5, 0.5		
最大(0分)から 30 分変化混合モデル[1]			0.06 (-0.05, 0.18)	0.2705
最小二乗平均(SE)	-0.06 (0.039)	-0.13 (0.039)		
p 値[2]	0.1169	0.0034		
1 時間				
n	31	31		
平均(SD)	6.43 (1.413)	6.69 (1.358)		
中央値	6.95	7.23		
Min, Max	3.4, 8.5	4.1, 8.5		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差、LOCF = 繰り越される最小観測値。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 1 5】

表 1 C. 時点による瞳孔径 (完全分析セット)

眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
試験眼				
最大(0分)から 1 時間変化				
n	31	31		
平均(SD)	-0.77 (0.530)	-0.28 (0.261)		
中央値	-0.65	-0.24		
Min, Max	-2.1, -0.1	-1.0, 0.2		
最大(0分)から 1 時間変化混合モデル[1]			-0.49 (-0.70, -0.28)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-0.77 (0.072)	-0.29 (0.072)		
p 値[2]	<0.0001	0.0005		
2 時間				
n	31	31		
平均(SD)	5.50 (1.497)	6.31 (1.274)		
中央値	6.03	6.84		
Min, Max	2.6, 7.6	3.6, 8.3		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差、LOCF = 繰り越される最小観測値。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 D. 時点による瞳孔径 (完全分析セット)

眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
試験眼				
最大(0 分)から 2 時間変化				
n	31	31		
平均(SD)	-1.70 (0.867)	-0.66 (0.418)		
中央値	-1.62	-0.59		
Min, Max	-4.0, -0.6	-1.6, 0.2		
最大(0 分)から 2 時間変化混合モデル[1]			-1.00 (-1.31, -0.68)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-1.69 (0.117)	-0.69 (0.117)		
p 値[2]	<0.0001	<0.0001		
4 時間				
n	31	31		
平均(SD)	4.32 (0.994)	5.34 (1.069)		
中央値	4.27	5.25		
Min, Max	2.2, 6.0	3.1, 7.6		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差、LOCF = 繰り越される最小観測値。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

【表 1 7】

表 1 E. 時点による瞳孔径 (完全分析セット)

眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
試験眼				
最大(0 分)から 4 時間変化				
n	31	31		
平均(SD)	-2.88 (0.999)	-1.63 (0.924)		
中央値	-2.87	-1.65		
Min, Max	-4.9, -0.9	-3.4, 0.6		
最大(0 分)から 4 時間変化混合モデル[1]			-1.13 (-1.40, -0.87)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-2.83 (0.145)	-1.69 (0.146)		
p 値[2]	<0.0001	<0.0001		
6 時間				
n	31	31		
平均(SD)	3.86 (0.748)	4.52 (0.761)		
中央値	4.01	4.36		
Min, Max	2.3, 5.6	2.9, 6.4		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差、LOCF = 繰り越される最小観測値。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

20

30

40

50

【表 18】

表 1 F. 時点による瞳孔径 (完全分析セット)

眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
試験眼				
最大(0 分)から 6 時間変化				
n	31	31		
平均(SD)	-3.34 (1.155)	-2.45 (1.216)		
中央値	-3.55	-2.67		
Min, Max	-5.4, -1.1	-4.5, 0.2		
最大(0 分)から 6 時間変化混合モデル[1]			-0.70 (-0.95, -0.45)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-3.24 (0.132)	-2.54 (0.133)		
p 値[2]	<0.0001	<0.0001		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差、LOCF = 繰り越される最小観測値。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 19】

表 2 A. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
フェニレフリン				
試験眼				
ベースライン(-1 時間)				
n	15	15		
平均(SD)	4.56 (0.847)	4.32 (0.642)		
中央値	4.50	4.32		
Min, Max	3.3, 6.5	3.3, 5.4		
最大時点(0 分)				
n	15	15		
平均(SD)	6.44 (1.097)	6.06 (1.288)		
中央値	6.21	5.56		
Min, Max	4.3, 8.8	4.5, 8.7		
30 分				
n	15	15		
平均(SD)	6.46 (1.029)	6.00 (1.288)		
中央値	6.40	5.53		
Min, Max	4.3, 8.6	4.4, 8.7		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 2 0】

表 2 B. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
フェニレフリン 試験眼 最大(0 分)から 30 分変化				
n	15	15		
平均(SD)	0.01 (0.278)	-0.06 (0.261)		
中央値	-0.09	-0.08		
Min, Max	-0.4, 0.6	-0.5, 0.5		
最大(0 分)から 30 分変化混合モデル[1] 最小二乗平均(SE) p 値[2]	0.02 (0.069) 0.8028	-0.07 (0.069) 0.3228	0.09 (-0.13, 0.30)	0.3837
1 時間				
n	15	15		
平均(SD)	5.40 (1.257)	5.74 (1.339)		
中央値	5.49	5.56		
Min, Max	3.4, 7.7	4.1, 8.5		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 2 1】

表 2 C. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
フェニレフリン 試験眼 最大(0 分)から 1 時間変化				
n	15	15		
平均(SD)	-1.04 (0.602)	-0.32 (0.326)		
中央値	-1.00	-0.24		
Min, Max	-2.1, -0.2	-1.0, 0.2		
最大(0 分)から 1 時間変化混合モデル[1] 最小二乗平均(SE) p 値[2]	-1.04 (0.130) <0.0001	-0.32 (0.130) 0.0278	-0.72 (-1.12, -0.32)	0.0021
2 時間				
n	15	15		
平均(SD)	4.35 (1.296)	5.40 (1.264)		
中央値	3.85	5.21		
Min, Max	2.6, 6.8	3.6, 8.3		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 D. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
フェニレフリン				
試験眼				
最大(0 分)から 2 時間変化				
n	15	15		
平均(SD)	-2.09 (0.972)	-0.65 (0.502)		
中央値	-1.86	-0.49		
Min, Max	-4.0, -0.7	-1.6, 0.2		
最大(0 分)から 2 時間変化混合モデル[1]			-1.38 (-1.96, -0.81)	0.0002
最小二乗平均(SE)	-2.07 (0.202)	-0.69 (0.202)		
p 値[2]	<0.0001	0.0053		
4 時間				
n	15	15		
平均(SD)	3.84 (1.004)	4.85 (1.154)		
中央値	3.54	4.93		
Min, Max	2.2, 5.8	3.1, 7.6		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 2 3】

表 2 E. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
フェニレフリン				
試験眼				
最大(0 分)から 4 時間変化				
n	15	15		
平均(SD)	-2.61 (1.138)	-1.20 (0.961)		
中央値	-2.31	-1.07		
Min, Max	-4.9, -0.9	-3.4, 0.6		
最大(0 分)から 4 時間変化混合モデル[1]			-1.18 (-1.57, -0.80)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-2.50 (0.238)	-1.32 (0.237)		
p 値[2]	<0.0001	0.0001		
6 時間				
n	15	15		
平均(SD)	3.78 (0.868)	4.34 (0.687)		
中央値	3.31	4.29		
Min, Max	2.3, 5.6	3.3, 5.8		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 F. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
フェニレフリン 試験眼				
最大(0 分)から 6 時間変化				
n	15	15		
平均(SD)	-2.66 (1.168)	-1.71 (1.229)		
中央値	-2.46	-1.45		
Min, Max	-4.9, -1.1	-4.3, 0.2		
最大(0 分)から 6 時間変化混合モデル[1]			-0.62 (-1.02, -0.21)	0.0059
最小二乗平均(SE)	-2.50 (0.206)	-1.88 (0.206)		
p 値[2]	<0.0001	<0.0001		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 2 5】

表 2 G. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液対プ ラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
トロピカミド 試験眼				
ベースライン (-1 時間)				
n	16	16		
平均(SD)	4.51 (0.750)	4.57 (0.790)		
中央値	4.44	4.49		
Min, Max	2.8, 6.0	2.9, 6.4		
最大時点(0 分)				
n	16	16		
平均(SD)	7.91 (0.563)	7.83 (0.486)		
中央値	7.82	7.80		
Min, Max	6.8, 8.8	7.2, 8.7		
30 分				
n	16	16		
平均(SD)	7.76 (0.664)	7.64 (0.504)		
中央値	7.71	7.46		
Min, Max	6.3, 8.9	7.0, 8.5		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 2 6】

表 2 H. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
トロピカミド				
試験眼				
最大(0 分)から 30 分変化				
n	16	16		
平均(SD)	-0.14 (0.163)	-0.18 (0.160)		
中央値	-0.14	-0.11		
Min, Max	-0.5, 0.2	-0.5, 0.0		
最大(0 分)から 30 分変化混合モデル[1]			0.03 (-0.06, 0.13)	0.4461
最小二乗平均(SE)	-0.14 (0.041)	-0.18 (0.041)		
p 値[2]	0.0037	0.0007		
1 時間				
n	16	16		
平均(SD)	7.39 (0.690)	7.58 (0.505)		
中央値	7.32	7.39		
Min, Max	5.6, 8.5	7.0, 8.4		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

【表 2 7】

表 2 I. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
トロピカミド				
試験眼				
最大(0 分)から 1 時間変化				
n	16	16		
平均(SD)	-0.51 (0.284)	-0.24 (0.185)		
中央値	-0.53	-0.23		
Min, Max	-1.2, -0.1	-0.7, 0.0		
最大(0 分)から 1 時間変化混合モデル[1]			-0.27 (-0.46, -0.08)	0.0080
最小二乗平均(SE)	-0.52 (0.062)	-0.24 (0.062)		
p 値[2]	<0.0001	0.0018		
2 時間				
n	16	16		
平均(SD)	6.57 (0.601)	7.17 (0.392)		
中央値	6.62	7.10		
Min, Max	5.4, 7.6	6.6, 8.1		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

30

40

50

【表 2 8】

表 2 J. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
トロピカミド				
試験眼				
最大(0 分)から 2 時間変化				
n	16	16		
平均(SD)	-1.33 (0.569)	-0.66 (0.338)		
中央値	-1.01	-0.66		
Min, Max	-2.3, -0.6	-1.3, -0.2		
最大(0 分)から 2 時間変化混合モデル[1]			-0.64 (-0.91, -0.37)	0.0002
最小二乗平均(SE)	-1.32 (0.107)	-0.68 (0.107)		
p 値[2]	<0.0001	<0.0001		
4 時間				
n	16	16		
平均(SD)	4.77 (0.763)	5.81 (0.756)		
中央値	4.74	5.73		
Min, Max	3.8, 6.0	4.2, 6.8		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

【表 2 9】

表 2 K. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
トロピカミド				
試験眼				
最大(0 分)から 4 時間変化				
n	16	16		
平均(SD)	-3.14 (0.801)	-2.02 (0.710)		
中央値	-3.01	-2.12		
Min, Max	-4.7, -1.8	-3.2, -0.6		
最大(0 分)から 4 時間変化混合モデル[1]			-1.08 (-1.48, -0.69)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-3.12 (0.183)	-2.03 (0.183)		
p 値[2]	<0.0001	<0.0001		
6 時間				
n	16	16		
平均(SD)	3.94 (0.635)	4.68 (0.812)		
中央値	4.04	4.45		
Min, Max	2.9, 5.3	2.9, 6.4		

Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、LS = 最小二乗、CI = 信頼区間、SE = 標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースライン LS 平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

20

30

40

50

【表 3 0】

表 2 L. 時点および散瞳剤による瞳孔径 (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 統計	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31)	プラセボ (N=31)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
トロピカミド 試験眼 最大(0 分)から 6 時間変化				
n	16	16		
平均(SD)	-3.97 (0.714)	-3.15 (0.699)		
中央値	-3.78	-3.14		
Min、Max	-5.4、-2.8	-4.5、-1.9		
最大(0 分)から 6 時間変化混合モデル[1] 最小二乗平均(SE) p 値[2]	-3.95 (0.175) <0.0001	-3.16 (0.175) <0.0001	-0.79 (-1.14、-0.43)	0.0004

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差。

[1] 従属変数としての最大瞳孔径 (0 分)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としての最大瞳孔径 (0 分) からの変化を有する混合モデルから。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 3 1】

表 3 A. 時点によるベースラインから 0.5 mm 以下超える瞳孔径を達成する対象のパーセント (完全分析セット)

眼 訪問 カテゴリ	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=31) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシル酸 塩眼科溶液対プラセボ[1] オッズ比(95% CI)	p 値
両眼[2] 4 時間				
n	31	31		
ベースライン(-1 時間)の $\leq 0.5\text{mm}$ 上	28 (90.3)	14 (45.2)	18.28 (6.92、48.26)	<0.0001

CI=信頼区間。瞳孔径におけるベースライン (-1 時間) からの変化を使用して低減を決定した。パーセンテージは、ベースライン (-1 時間) から 0.5 mm 以下超える対象の数を、時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 従属変数としての低減達成 (あり/なし)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としてのベースライン瞳孔径 (-1 時間) を有する、ロジットリンクでの一般化推定方程式モデルから。

[2] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 3 2】

表 3 B. 時点および散瞳剤によるベースラインから 0.5 mm 以下超える瞳孔径を達成する対象のパーセント (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 カテゴリ	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=31) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 眼科溶液対プラセボ[1] オッズ比(95% CI)	p 値
フェニレフリン 両眼[2] 2 時間				
n	15	15		
ベースライン(-1 時間)の $\leq 0.5\text{mm}$ 上	12 (80.0)	7 (46.7)	5.32 (1.26、22.52)	0.0231

CI=信頼区間。瞳孔径におけるベースライン (-1 時間) からの変化を使用して低減を決定した。パーセンテージは、ベースライン (-1 時間) から 0.5 mm 以下超える対象の数を、時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 従属変数としての低減達成 (あり/なし)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としてのベースライン瞳孔径 (-1 時間) を有する、ロジットリンクでの一般化推定方程式モデルから。

[2] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 3 C. 時点および散瞳剤によるベースラインから 0.5 mm 以下超える瞳孔径を達成する対象のパーセント (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 カテゴリー	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=31) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 眼科溶液対プラセボ[1] オッズ比(95% CI)	p 値
トロピカミド 両眼[2]				
4 時間 n	16	16		
ベースライン(-1 時間)の $\leq 0.5\text{mm}$ 上	13 (81.3)	3 (18.8)	40.33 (9.23, 176.16)	<0.0001

C I = 信頼区間。瞳孔径におけるベースライン (−1 時間) からの変化を使用して低減を決定した。パーセンテージは、ベースライン (−1 時間) から 0.5 mm 以下超える対象の数を、時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 従属変数としての低減達成 (あり/なし)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としてのベースライン瞳孔径 (−1 時間) を有する、ロジットリンクでの一般化推定方程式モデルから。

[2] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 3 4】

表 4 A. 時点によるベースラインからの不変の調節を有する対象のパーセント (完全分析セット)

眼 訪問 カテゴリー	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=31) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 眼科溶液対プラセボ[1] オッズ比(95% CI)	p 値
両眼[2]				
2 時間 n	31	31		
ベースライン(-1 時間)から不変	22 (71.0)	21 (67.7)	2.31 (1.13, 4.73)	0.0223

ベースライン (−1 時間) からの不変の調節は、ジオプターで測定される、ベースライン値 ≥ -1 からの変化として定義される。

C I = 信頼区間。パーセンテージは、不変の調節を有する対象の数を時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 従属変数としての不変の調節 (あり/なし)、固定効果としての治療シーケンス、期間、治療、および散瞳剤、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としてのベースライン調節 (−1 時間) を有する、ロジットリンクでの一般化推定方程式モデルから。

[2] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

【表 3 5】

表 4 B. 時点および散瞳剤によるベースラインからの不変の調節を有する対象のパーセント (完全分析セット)

散瞳剤 眼 訪問 カテゴリー	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=31) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 眼科溶液対プラセボ[1] オッズ比(95% CI)	p 値
トロピカミド 両眼[2]				
2 時間 n	16	16		
ベースライン(-1 時間)から不変	10 (62.5)	6 (37.5)	3.63 (1.39, 9.47)	0.0084

ベースライン (−1 時間) からの不変の調節は、ジオプターで測定される、ベースライン値 ≥ -1 からの変化として定義される。

C I = 信頼区間。パーセンテージは、不変の調節を有する対象の数を時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 従属変数としての不変の調節 (あり/なし)、固定効果としての治療シーケンス、期間、および治療、変量効果としての治療シーケンス内の対象、ならびに共変数としてのベースライン調節 (−1 時間) を有する、ロジットリンクでの一般化推定方程式モデルから。

[2] 試験眼および非試験眼からのプールされたデータ。

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 5 A. 結膜充血 (安全性)

眼 時点 カテゴリー	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=32) n (%)	合計 (N=32) n (%)
試験眼			
ベースライン(-1 時 間)			
n	31	32	64
なし	18 (58.1)	21 (65.6)	40 (62.5)
軽度	12 (38.7)	11 (34.4)	23 (35.9)
中等度	1 (3.2)	0	1 (1.6)
重度	0	0	0
数値尺度[1]			
n	31	32	64
平均(SD)	0.5 (0.57)	0.3 (0.48)	0.4 (0.52)
中央値	0.0	0.0	0.0
Min、Max	0、2	0、1	0、2
0 分			
n	31	32	63
なし	25 (80.6)	23 (71.9)	48 (76.2)
軽度	5 (16.1)	9 (28.1)	14 (22.2)
中等度	1 (3.2)	0	1 (1.6)
重度	0	0	0

パーセンテージは、各カテゴリー中の対象の数を時点での検査を有する対象の数で割ったものである。

[1] 結膜の赤みは、4点尺度：0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度で評価される

【表 3 7】

表 5 B. 結膜充血 (安全性)

眼 時点 カテゴリー	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=31) n (%)	プラセボ (N=32) n (%)	合計 (N=32) n (%)
試験眼			
数値尺度[1]			
n	31	32	63
平均(SD)	0.2 (0.50)	0.3 (0.46)	0.3 (0.47)
中央値	0.0	0.0	0.0
Min、Max	0、2	0、1	0、2
30 分			
n	31	32	63
なし	3 (9.7)	19 (59.4)	22 (34.9)
軽度	9 (29.0)	13 (40.6)	22 (34.9)
中等度	19 (61.3)	0	19 (30.2)
重度	0	0	0
数値尺度[1]			
n	31	32	63
平均(SD)	1.5 (0.68)	0.4 (0.50)	1.0 (0.81)
中央値	2.0	0.0	1.0
Min、Max	0、2	0、1	0、2

パーセンテージは、各カテゴリー中の対象の数を時点での検査を有する対象の数で割ったものである。

[1] 結膜の赤みは、4点尺度：0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度で評価される

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 5 C. 結膜充血 (安全性)

	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液	プラセボ	合計
眼 時点	(N=31)	(N=32)	(N=32)
カテゴリー	n (%)	n (%)	n (%)
試験眼			
1 時間			
n	31	32	63
なし	2 (6.5)	19 (59.4)	21 (33.3)
軽度	11 (35.5)	12 (37.5)	23 (36.5)
中等度	17 (54.8)	1 (3.1)	18 (28.6)
重度	1 (3.2)	0	1 (1.6)
数値尺度[1]			
n	31	32	63
平均(SD)	1.5 (0.68)	0.4 (0.56)	1.0 (0.83)
中央値	2.0	0.0	1.0
Min、Max	0、3	0、2	0、3
2 時間			
n	31	32	63
なし	2 (6.5)	19 (59.4)	21 (33.3)
軽度	14 (45.2)	12 (37.5)	26 (41.3)
中等度	15 (48.4)	1 (3.1)	16 (25.4)
重度	0	0	0

パーセンテージは、各カテゴリー中の対象の数を時点での検査を有する対象の数で割ったものである。

[1] 結膜の赤みは、4 点尺度：0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度で評価される

【表 3 9】

表 5 D. 結膜充血 (安全性)

眼 時点 カテゴリー	1%重量/重量フェントラミ ンメシル酸塩眼科溶液		プラセボ	合計
	(N=31)		(N=32)	(N=32)
	n (%)		n (%)	n (%)
試験眼				
数値尺度[1]				
n	31		32	63
平均(SD)	1.4 (0.62)		0.4 (0.56)	0.9 (0.77)
中央値	1.0		0.0	1.0
Min、Max	0、2		0、2	0、2
4 時間				
n	31		32	63
なし	3 (9.7)		20 (62.5)	23 (36.5)
軽度	22 (71.0)		11 (34.4)	33 (52.4)
中等度	6 (19.4)		1 (3.1)	7 (11.1)
重度	0		0	0
数値尺度[1]				
n	31		32	63
平均(SD)	1.1 (0.54)		0.4 (0.56)	0.7 (0.65)
中央値	1.0		0.0	1.0
Min、Max	0、2		0、2	0、2

パーセンテージは、各カテゴリー中の対象の数を時点での検査を有する対象の数で割ったものである。

[1] 結膜の赤みは、4 点尺度：0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度で評価される

10

20

30

40

50

【表 4 0】

表 5 E. 結膜充血 (安全性)

眼 時点 カテゴリー	1%重量/重量フェントラミン メシル酸塩眼科溶液(N=31) n (%)	プラセボ (N=32) n (%)	合計 (N=32) n (%)
試験眼			
6 時間			
n	31	32	63
なし	10 (32.3)	21 (65.6)	31 (49.2)
軽度	17 (54.8)	11 (34.4)	28 (44.4)
中等度	4 (12.9)	0	4 (6.3)
重度	0	0	0
数値尺度[1]			
n	31	32	63
平均(SD)	0.8 (0.65)	0.3 (0.48)	0.6 (0.61)
中央値	1.0	0.0	1.0
Min, Max	0, 2	0, 1	0, 2

パーセンテージは、各カテゴリー中の対象の数を時点での検査を有する対象の数で割ったものである。

[1] 結膜の赤みは、4 点尺度：0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 重度で評価される

【0 3 0 2】

I O P 測定からの観察された実験結果を以下の表 6 および 7 に提供する。

【表 4 1】

表 6.

患者特性*		1%重量/重量フェントラミンメシル 酸塩眼科溶液			
IOP ベー スライン (mmHg)**	平均ベースライ ン日内 IOP(mmHg)	n(眼の 数)	ベース ライン からの IOP の平 均変化 (mmHg)	Min	Max
<22	15.2	62	-1.35	-10	3
<20	15.1	60	-1.28	-10	3
<19	14.8	55	-1.09	-7	3
<18	14.2	48	-1.06	-7	3
<17	13.5	38	-1.00	-6	2
<16	13	32	-0.75	-4	2
<15	12.3	24	-1.13	-4	2
<14	11.5	16	-1.44	-4	2
<13	11.2	13	-1.54	-4	2
<12	10.8	9	-1.67	-4	2

* プロトコルあたり。

** 1 週間目ベースラインで測定され、用量後 6 ～ 8 時間で測定される変化。

10

20

30

40

50

【表 4 2】

表 7.

患者特性*		プラセボ				p 値
IOP ベース ライン (mmHg)**	平均ベースラ イン日内 IOP(mmHg)	n(眼の 数)	IOP ベー スライン の平均変 化 (mmHg)	Min	Max	
<22	15.2	62	-0.65	-6	3	0.0803
<20	15.1	60	-0.50	-5	3	0.047
<19	14.8	55	-0.40	-5	3	0.0767
<18	14.2	48	-0.25	-5	3	0.0471
<17	13.5	38	-0.18	-5	3	0.0734
<16	13	32	0.00	-5	3	0.1276
<15	12.3	24	-0.13	-5	3	0.1078
<14	11.5	16	0.06	-4	3	0.0446
<13	11.2	13	0.38	-4	3	0.0094
<12	10.8	9	0.56	-1	3	0.0119

*プロトコルあたり。

** 1 週間目ベースラインで測定され、用量後 6 ～ 8 時間で測定される変化。

【 0 3 0 3 】

実施例 4－開放隅角緑内障または高眼圧症を有するヒト対象におけるフェントラミンメシル酸塩を使用する近見視力の改善

両側性開放隅角緑内障（OAG）または高眼圧症（OHT）を有するヒト対象における近見視力を改善するフェントラミンメシル酸塩の能力は、フェントラミンメシル酸塩を含有する水性眼科溶液が患者の眼に投与され、次いで患者がフェントラミンメシル酸塩を含有する水性眼科溶液を受けた眼における近見視力の改善について評価される、臨床試験に従って評価された。OAGまたはOHTのいずれかを有する約 40 人の対象を、36 人の完了した対象の標的についてランダム化した。対象は、1：1 比でランダム化して、1 日目から継続して 14 日目まで、午後 8 時で開始して午後 10 時まで、14 日間 1 日 1 回 1 % 重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液またはプラセボを受けた。近見視力の評価は、ベースラインおよび治療－試験訪問日（8 日目 ± 1 日および 15 日目 ± 1 日）午前 8 時、午前 10 時、および午後 4 時に行われた。16 日目午前 8 時 ± 15 分にフォローアップ訪問があり、22 日目（最後の治療－試験訪問から 7 日後）に電話があった。さらなる実験手順および結果を以下に説明する。

【 0 3 0 4 】

パート I－実験手順

以下に要約されるように、対象参加の合計期間は、6 回のクリニック訪問および 1 回の電話フォローアップを伴う約 7 ～ 8 週間であった。

- ・スクリーニング訪問（1 日）。
- ・ウォッシュアウト訪問／期間（必要に応じて）（2 週間での安全性確認訪問を伴う 4 ～ 5 週間）。
- ・適格性確認／ベースライン訪問（1 日）。
- ・治療－試験訪問 8 日目（1 週間）。
- ・治療－試験訪問 15 日目（1 週間）。
- ・16 日目（1 日）のフォローアップクリニック訪問。
- ・22 日目（1 週間）のフォローアップ電話。

【 0 3 0 5 】

ヒト対象は、潜在的な登録についてスクリーニングされ、適格である場合、試験に登録された。試験の包含基準および除外基準を以下に示す。ヒト対象は、いずれかの眼において適格であり得る。

包含基準

- ・ 18 歳以上。
- ・ OAG または OHT の診断。OHT の診断は、両眼であったはずである。OAG について、診断はいずれかの眼であり、僚眼において OHT を有し得る。IOP ≥ 22 mmHg および ≤ 30 mmHg を有する未治療 OHT の報告された既往歴が好ましかった。
- ・ 未治療または 2 つ以下の低眼圧医薬品で治療された OAG / OHT。
- ・ 適格性確認訪問（午前 8 時）での試験眼における未治療（ウォッシュアウト後）平均 IOP ≥ 22 mmHg および ≤ 30 mmHg。
- ・ スクリーニング訪問および適格性確認訪問での各眼（20 / 200 以上に相当）における早期治療糖尿病性網膜症試験（ETDRS）による各眼における矯正視力 + 1.0 log MAR 以上。
- ・ それ以外の点では健康で管理良好な対象。
- ・ インフォームドコンセントに署名し、試験の指示に従うことが可能であり、その意思がある。
- ・ 試験期間を通して試験医薬品を自己投与するか、または介護者によって試験医薬品を投与されることが可能である。

除外基準

- ・ 閉塞隅角もしくは非常に狭隅角（グレード 0 - 1、Shaffer）、または試験実施者が閉塞性と判断する、および／もしくはいずれかの眼におけるスクリーニング訪問前の 6 ヶ月以内の隅角鏡検査法による末梢虹彩前癒着（PAS） ≥ 180 度の証拠を有する角度。
- ・ 緑内障：偽落屑または顔料分散成分、閉塞隅角または狭隅角の既往歴。注：以前のレーザー末梢虹彩切開術は許可されなかった。
- ・ 任意の α -アドレナリン受容体アンタゴニストに対する既知の過敏症。
- ・ いずれかの眼における以前のレーザーおよび／または非レーザー緑内障手術または手順。
- ・ いずれかの眼における屈折手術（例えば、放射状角膜切開術、光屈折角膜切開術（PRK）、レーザー支援インサイチュ角膜切開術（LASIK）、または角膜クロスリンキング）。
- ・ スクリーニング前の 6 ヶ月以内のいずれかの眼における眼外傷、またはスクリーニング前の 3 ヶ月以内の眼科手術もしくは非屈折性レーザー治療。
- ・ いずれかの眼における眼感染または炎症の最近または現在の証拠。いずれかの眼におけるスクリーニングでの臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎、または単純ヘルペスもしくは帯状ヘルペス角膜炎の既往歴の現在の証拠。
- ・ a) 低眼圧医薬品（ウォッシュアウトしなかった）、b) リッドスクラブ（スクリーニング前に使用することができたが、スクリーニング後に使用することができなかった）、または c) 試験を通して使用することができた、ドライアイのための潤滑滴（防腐剤を含まない人工涙液）を除く、スクリーニングの 30 日以内の任意の種類のいずれかの眼における眼の医薬品。
- ・ 低眼圧医薬品の 1 ヶ月間のウォッシュアウトが安全と判断されなかったほど重度の緑内障性損傷（すなわち、cup 対 disc 比 > 0.8 、重度の視野欠損）を含む、試験に干渉し得ると試験実施者によって判断されるいずれかの眼における臨床的に重大な眼疾患（例えば、角膜浮腫、ブドウ膜炎、または重度の乾性角結膜炎）。
- ・ 糖尿病性網膜症の既往歴。
- ・ 試験前およびその持続時間中の 3 日以内のコンタクトレンズ装用。
- ・ スクリーニングでのいずれかの眼における中心角膜厚 $> 600 \mu\text{m}$ 。
- ・ 信頼できる圧平眼圧測定を妨げるいずれかの眼における任意の異常（例えば、中心角膜癒着）。

10

20

30

40

50

・ α -および／または β -アドレナリン受容体アンタゴニストに対する既知の過敏症または禁忌（例えば、慢性閉塞性肺疾患もしくは気管支喘息、異常な低血圧もしくは心拍数、第2度もしくは3度心ブロックもしくはうっ血性心不全、または重度の糖尿病）。

・試験に干渉し得る臨床的に重大な全身性疾患（例えば、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、癌、肝臓、腎臓、内分泌、または心血管障害）。

・スクリーニング前30日以内の任意の調査試験への参加。

・薬物、用量、およびレジメンがスクリーニング前の30日間にわたって一貫していない限り、スクリーニング前の30日まで、または試験中の、任意の局所もしくは全身性アドレナリンもしくはコリン作動性薬物の使用。

・スクリーニング前の30日以内にIOPに影響を与える可能性があったか、または試験中に予想される全身医薬品の変更。

・妊娠中、授乳中、妊娠予定であるか、または医学的に許容される形態の避妊を使用していない、出産の可能性のある女性。成人女性は、閉経後1年または不妊手術後3ヶ月でない限り、出産の可能性があるとみなされた。出産の可能性のあるすべての女性は、スクリーニングおよび適格性確認検査で尿妊娠検査結果が陰性であり、試験中に妊娠しないことを意図していたに違いない。

・スクリーニングまたは適格性確認訪問で正常範囲（毎分50～110拍）外の安静時心拍数（HR）。HRは、座位で少なくとも5分の安静期間後、正常範囲外の場合に1回だけ繰り返すことができた。

・スクリーニングまたは適格性確認訪問で安静時拡張期（BP）>105 mmHgまたは収縮期BP>160 mmHgを有する高血圧症。BPは、座位で少なくとも5分の安静期間後、指定範囲外の場合に1回だけ繰り返すことができた。

【0306】

増加したIOP（ ≥ 22 mmHgおよび ≤ 30 mmHg）の眼科受療歴を有する対象は、試験参加のために選択され、試験適格性についてスクリーニングされた。

【0307】

スクリーニング後、適格性の対象は、その時点で緑内障医薬品で治療されている場合、ウォッシュアウトし、適格性確認訪問の前に少なくとも28日間、35日間以下で任意の緑内障薬物の投与を控える必要があった。ウォッシュアウト対象は、IOP安全性チェックのためにウォッシュアウト期間を開始後に約2週間で戻された。試験実施者の判断において、対象の眼（複数可）に任意のリスクがあった場合、またはウォッシュアウト中のいずれかの眼における平均IOPが>30 mmHgであった場合、適切なレスキューまたは事前の医薬品が投与され、対象はスクリーニング失敗とみなされた。ウォッシュアウト期間中に発生する有害事象も、この訪問で評価された。ウォッシュアウト後、該当する場合、1日目の投与前に適格性確認訪問が行われた。

【0308】

任意の緑内障薬物で以前に治療されていない対象は、ウォッシュアウト期間を必要とせず、その適格性確認／ベースライン訪問のために、翌日、または最大35日後に返ることができた。

【0309】

適格性確認／ベースライン訪問時：

- ・出産の可能性のある女性は、午前8時に尿妊娠検査を受けた。
- ・併用医薬品の再調査を午前8時に行った。
- ・Neuroptics瞳孔計を使用する瞳孔径、14インチで保持される標準チャートを使用する近見視力、ETDRSでの遠見視力を午前8時に測定した。
- ・CCLRU眼球赤み尺度を使用して、眼の赤み（結膜充血）を午前8時、午前10時、および午後4時で目視で確認した。
- ・有害事象を各時点で再調査した。

【0310】

試験医薬品の第1の用量をベースライン訪問（1日目）の午後8時～午後10時に使用

10

20

30

40

50

した。施設担当者は、適格性確認／ベースライン訪問（1日目）で対象に適切な点眼技法を示し、対象は、試験施設で人工涙液の用量を自己投与し、単位用量ボトルから各眼に1滴を注入した（注：1滴が眼に注入されない場合、対象は、約10～15秒待ち、第2滴を投与するように指示された）。対象は、適切な注入技法に関して以下の指示を受けた。

対象は、座位にあるべきであり、試験医薬品の投与のためにその頭を後ろに傾けるべきである。下まぶたをそっと引き下げながら、試験医薬品のボトルは、眼の上のほぼ垂直な位置に保持されるべきであり、1滴を結膜の袋小路に入れる。ボトルの先端は、眼に触れるべきではない。1滴が各眼に注入された後、対象は、眼を約30秒間そっと閉じたままにするべきである。各眼における点眼滴の注入に成功後、対象は、指示される任意の残った内容物を注意深く空にするべきである。

【0311】

対象は、その試験医薬品ドロPPERボトル、いつ点眼滴を投与するか（午後8時～午後10時）、およびいつクリニックに戻るかの指示が与えられた。

【0312】

対象は、投与の夜毎に、新しい単一単位用量ボトルから各眼に1滴を投与し、30秒間穏やかに眼を閉じ、次いで残ったボトル内容物を空にする（開封済みボトルを提供されたバギーに保管し、それを医薬品ボックスに入れて、8日目の訪問で試験施設に戻す）ように指示された。対象は、その後の投与の夜（用量間の約24時間）毎に同じ手順に従うように指示された。8日目の訪問で、開封済みのボトルおよび任意の未開封の試験医薬品が入った医薬品ボックスは、試験施設に戻されるものとし、開封済みの医薬品のバギーが取り出され、試験医薬品ボックスが未開封の医薬品で再分配された。治療の第2週中、対象は、各用量について新しいボトルを使用し、次いでそのボトルの残った内容物を空にして（開封済みボトルをバギーに保管し、それらをボックスに戻し入れて、15日目の訪問で試験施設に戻して）毎晩各眼に1滴の試験医薬品を投与し続けるように指示された。15日目の訪問は、試験治療の最終日であり、その訪問でさらなる試験医薬品は調剤されなかった。

【0313】

対象は、懸念される有害事象（例えば、息切れ、失神など）が発生する場合、試験実施者に連絡するように、または事象が生命を脅かす場合、緊急治療室に行くように指示された。

【0314】

治療－試験訪問は、2回、8日目±1日および15日目±1日に行われた。試験8日目に、以下を実施した：

- ・併用医薬品の再調査を午前8時に行った。
- ・近見および遠見視力を測定した。
- ・CCLRU眼球赤み尺度を使用して、眼の赤み（結膜充血）を目視で確認した。

【0315】

試験15日目に、以下を実施した：

- ・対象は、薬物管理の目的で、その使用済みドロPPERボトルおよび任意の未使用の医薬品を持参するものとした。
- ・対象は、最後の訪問から彼らの眼に任意の問題を有したか、その最後の訪問から、彼らの病状、または併用医薬品に任意の変化があったかが尋ねられた。対象の状態における任意の変化を有害事象として記録した。
- ・近見および遠見視力、遠見視力を測定した。
- ・CCLRU眼球赤み尺度を使用して、眼の赤み（結膜充血）を各時点で目視で確認した。
- ・有害事象を各時点で再調査した。
- ・生体顕微鏡検査を含む、遠見および近見視力、瞳孔径、ならびに完全眼科検査も午後4時に実施した。
- ・その15日目の訪問を完了する対象は、22日目のフォローアップ電話の完了まで、その元の緑内障医薬品（複数可）を再開しないように指示された。

10

20

30

40

50

【0316】

フォローアップ訪問は、16日目の午前8時±15分に行われた。この訪問で実施された評価には、午前8時±15分でのIOP測定、視力、瞳孔径、および安全性尺度が含まれた。より具体的には、以下を実施した：

- ・対象は、最後の訪問から彼らの眼に任意の問題を有したか、その最後の訪問から、彼らの病状、または併用医薬品に任意の変化があったかが尋ねられた。対象の状態における任意の変化を有害事象として記録した。
- ・併用医薬品の再調査を午前8時に行った。
- ・IOPを午前8時±15分に試験眼において2回測定し、2つの値を平均した。2つのIOP測定値の差が $>5\text{ mmHg}$ であった場合、第3の測定値を得て、3つの値を平均した。
- ・瞳孔径、近見および遠見視力、遠見視力、安静時HRおよびBPを午前8時に測定した。試験全体を通して同じ腕、腕囲に適した同じカフサイズを使用して、血圧、および心拍数を、座位で少なくとも3分安静後に測定した。HRまたはBPが正常範囲（ $\text{HR} < 50$ または > 110 拍毎分、安静時拡張期血圧（BP） $> 105\text{ mmHg}$ または収縮期BP $> 160\text{ mmHg}$ ）外であった場合、座位で少なくとも5分の安静期間後に1回だけ繰り返すことができた。
- ・CCLRU眼球赤み尺度を使用して、眼の赤み（結膜充血）を各時点で目視で確認した。
- ・有害事象を午前8時に再調査した。
- ・その16日目の訪問を完了する対象は、22日目のフォローアップ電話の完了まで、その元の緑内障医薬品（複数可）を再開しないように注意された。

10

20

【0317】

フォローアップ訪問の電話は、最終用量の7日後の22日目に行われた。任意の併用医薬品、対象が報告した結膜の赤み、および有害事象（AE）が収集された。

【0318】

8日目および15日目の訪問は、1日早くまたは遅くすることが許可された。訪問が遅れた場合、対象は、訪問の前夜に試験医薬品ボックスに提供された2つの予備ドロPPERボトルのうちの1つから追加の用量を使用するように助言された。対象は、次いで残った内容物を空にし、開封済みボトルを提供されたバギーに保管し、その次の訪問時に試験施設に戻すために医薬品ボックスに入れるように指示された。15日目の訪問が1日早くまたは遅く行われた場合、16日目の訪問および22日目の電話は、それに応じて調節された。

30

【0319】

すべての対象は、権利を侵害することなく、いつでも自発的に試験から離脱することが許可された。未完了の対象は、プロトコルにおいて必要とされる試験手順のすべてを完了する前に、自らの意思で、または試験実施者および／もしくはメディカルモニターの裁量で試験を終了した対象として定義された。

【0320】

試験対象は、対象が割り当てられた治療群に従って、表1に記載されるように試験医薬品を受けた。試験医薬品を表2に列挙する。

40

【表 4 3】

表 1. 治療群

治療群	試験医薬品および投与プロトコル
1	積極的治療にランダム化された対象には、1 日目から 14 日目まで、14 日間午後 8 時～午後 10 時に毎日各眼に 1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液の 1 滴。
2	プラセボにランダム化された対象には、1 日目から 14 日目まで、14 日間午後 8 時～午後 10 時に毎日各眼にプラセボ眼科溶液の 1 滴。

10

【表 4 4】

表 2. 試験医薬品

試験医薬品	試験医薬品の組成
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH
プラセボ眼科溶液	4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH

20

【0 3 2 1】

パート I E – 結果

試験の開始時のフェントラミンメシル酸塩の投与前に対象について収集されたベースライン視力データを表 1～4 に提供する。近見視力データにおいて観察された改善を表 5 および 6 に提供する。結膜充血の観察の結果を表 7 および 8 に報告する。表 7 および 8 におけるデータは、プラセボを受けた患者と 1 % 重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を受けた患者との間で観察された結膜充血において統計的に有意な差がなかったことを示す。瞳孔径の観察された変化を表 9 A、9 B、1 0 A、1 0 B、1 1 A、および 1 1 B に提供する。

30

【表 4 5】

表 1. ベースライン特性（遠見矯正近見視力）

人口統計 およびベースライン特性	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	合計 (N=39)
ベースライン DCNVA、明所視(OD)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.29 (0.253)	0.25 (0.196)	0.27 (0.224)
中央値	0.20	0.25	0.20
Min、Max	-0.1、0.8	0、0.6	-0.1、0.8

40

注：Min = 最小、Max = 最大、SD = 標準偏差、OD = 右眼、OS = 左眼、BCDVA = 最高矯正遠見視力、DCNVA = 遠見矯正近見視力。パーセンテージは、カテゴリー中の対象の数を群においてランダム化された対象の数で割ったものである。

〔1〕すべての時点（午前 8 時、午前 1 0 時、および午後 4 時）での試験眼ベースライン IOP 測定値が < 2 5 mmHg である場合、対象は、< 2 5 mmHg として分類される。

〔2〕試験眼および僚眼からのプールのデータ。

【表 4 6】

表 2.

人口統計 およびベースライン特性	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	合計 (N=39)
ベースライン DCNVA、明所視(OS)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.29 (0.271)	0.21 (0.168)	0.25 (0.225)
中央値	0.20	0.20	0.20
Min,Max	-0.2, 0.8	0, 0.6	-0.2, 0.8
ベースライン DCNVA、明所視(試験眼)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.28 (0.257)	0.22 (0.179)	0.25 (0.220)
中央値	0.20	0.20	0.20
Min,Max	-0.1, 0.7	0, 0.6	-0.1, 0.7
ベースライン DCNVA、明所視(僚眼)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.30 (0.267)	0.24 (0.187)	0.27 (0.229)
中央値	0.30	0.20	0.20
Min,Max	-0.2, 0.8	0, 0.6	-0.2, 0.8

注：Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、OD=右眼、OS=左眼、BCDVA=最高矯正遠見視力、DCNVA=遠見矯正近見視力。パーセンテージは、カテゴリ中の対象の数を群においてランダム化された対象の数で割ったものである。

〔1〕すべての時点（午前8時、午前10時、および午後4時）での試験眼ベースラインIOP測定値が<25mmHgである場合、対象は、<25mmHgとして分類される。

〔2〕試験眼および僚眼からのプールのデータ。

【表 4 7】

表 3.

人口統計 およびベースライン特性	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	合計 (N=39)
ベースライン DCNVA、明所視(全眼[2])			
n	38	40	78
平均(SD)	0.29 (0.258)	0.23 (0.181)	0.26 (0.223)
中央値	0.20	0.20	0.20
Min,Max	-0.2, 0.8	0, 0.6	-0.2, 0.8
ベースライン DCNVA、薄明視(OD)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.37 (0.279)	0.39 (0.211)	0.38 (0.243)
中央値	0.40	0.40	0.40
Min,Max	-0.1, 0.9	0, 0.8	-0.1, 0.9
ベースライン DCNVA、薄明視(OS)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.38 (0.289)	0.34 (0.211)	0.36 (0.250)
中央値	0.30	0.35	0.30
Min,Max	0, 0.9	0, 0.8	0, 0.9

注：Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、OD=右眼、OS=左眼、BCDVA=最高矯正遠見視力、DCNVA=遠見矯正近見視力。パーセンテージは、カテゴリ中の対象の数を群においてランダム化された対象の数で割ったものである。

〔1〕すべての時点（午前8時、午前10時、および午後4時）での試験眼ベースラインIOP測定値が<25mmHgである場合、対象は、<25mmHgとして分類される。

〔2〕試験眼および僚眼からのプールのデータ。

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 4.

人口統計 およびベースライン特性	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	合計 (N=39)
ベースライン DCNVA、薄明視(試験眼)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.38 (0.286)	0.36 (0.211)	0.37 (0.247)
中央値	0.30	0.40	0.40
Min, Max	0, 0.9	0, 0.8	0, 0.9
ベースライン DCNVA、薄明視(僚眼)			
n	19	20	39
平均(SD)	0.38 (0.282)	0.37 (0.213)	0.37 (0.246)
中央値	0.40	0.40	0.40
Min, Max	-0.1, 0.9	0, 0.8	-0.1, 0.9
ベースライン DCNVA、薄明視(全眼[2])			
n	38	40	78
平均(SD)	0.38 (0.280)	0.36 (0.210)	0.37 (0.245)
中央値	0.35	0.40	0.40
Min, Max	-0.1, 0.9	0, 0.8	-0.1, 0.9

注: Min = 最小, Max = 最大, SD = 標準偏差, OD = 右眼, OS = 左眼, BCDVA = 最高矯正遠見視力, DCNVA = 遠見矯正近見視力。パーセンテージは、カテゴリー中の対象の数を群においてランダム化された対象の数で割ったものである。

[1] すべての時点(午前8時、午前10時、および午後4時)での試験眼ベースラインIOP測定値が<25mmHgである場合、対象は、<25mmHgとして分類される。

[2] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。

【表 4 9】

表 5. 観察された近見視力の変化

眼 光条件 訪問 カテゴリー[1]	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19) n (%)	プラセボ (N=20) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシル 酸塩眼科溶液対プラセボ[2] オッズ比(95% CI)	p 値
全眼[3]				
明所視				
8日目、午前8時				
n	19	20		
≥1行	12 (63.2)	5 (25.0)	6.17 (1.81, 24.91)	0.0018
≥2行	4 (21.1)	3 (15.0)	2.03 (0.37, 14.10)	0.5678
≥3行	2 (10.5)	1 (5.0)	1.44 (0.05, 112.24)	1.0000
15日目、午前8時				
n	19	20		
≥1行	13 (68.4)	8 (40.0)	4.13 (1.41, 12.88)	0.0072
≥2行	4 (21.1)	1 (5.0)	4.73 (0.44, 245.09)	0.3054
≥3行	2 (10.5)	0	0.76 (0.04, >999.99)	1.0000
16日目、午前8時				
n	19	20		
≥1行	14 (73.7)	9 (45.0)	3.72 (1.24, 11.91)	0.0163
≥2行	8 (42.1)	2 (10.0)	6.92 (1.23, 73.03)	0.0232
≥3行	4 (21.1)	1 (5.0)	2.51 (0.15, 150.96)	0.8354

CI = 信頼区間。パーセンテージは、改善を達成する対象の数を時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 1行=1, 3 LogMAR, 2行=1, 2 LogMAR, 3行=1, 1 LogMARなど。

[2] 因子としての治療、および共変数としてのベースラインDCNVAを有するロジスティック回帰から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。対象は、少なくとも一方の眼の低減基準を満たす場合、カテゴリーにカウントされる。

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 6. 観察された近視視力の変化

眼 光条件 訪問 カテゴリー[1]	1%重量/重量フェントラミンメシ ル酸塩眼科溶液 (N=19) n (%)	プラセボ (N=20) n (%)	1%重量/重量フェントラミンメシ ル酸塩眼科溶液対プラセボ[2] オッズ比(95% CI)	p 値
全眼[3] 薄明視 8 日目、午前 8 時	19	20		
>=1 行	9 (47.4)	7 (35.0)	1.71 (0.58, 5.14)	0.3967
>=2 行	3 (15.8)	1 (5.0)	2.92 (0.20, 165.98)	0.6911
>=3 行	0	0		
15 日目、午前 8 時	19	20		
>=1 行	13 (68.4)	7 (35.0)	4.21 (1.43, 13.34)	0.0064
>=2 行	5 (26.3)	4 (20.0)	1.57 (0.38, 6.92)	0.6820
>=3 行	0	0		
16 日目、午前 8 時	19	20		
>=1 行	12 (63.2)	9 (45.0)	2.60 (0.92, 7.73)	0.0752
>=2 行	8 (42.1)	2 (10.0)	4.11 (0.89, 26.28)	0.0750
>=3 行	3 (15.8)	0	4.92 (0.77, >999.99)	0.1627

C 1 = 信頼区間。パーセンテージは、改善を達成する対象の数を時点での評価を有する対象の数で割ったものである。

[1] 1 行 = 1. 3 L o g M A R、2 行 = 1. 2 L o g M A R、3 行 = 1. 1 L o g M A R など。

[2] 因子としての治療、および共変数としてのベースライン DCNV A を有するロジスティック回帰から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。対象は、少なくとも一方の眼の低減基準を満たす場合、カテゴリーにカウントされる。

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 7. 試験眼の結膜充血データ

	1%重量/重量フェントラミン メシル酸塩眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	フィッシャーの正確 検定からの p 値
8 日目、午前 8 時 n(%)			0.3899
なし	4 (21.1)	7 (35.0)	
軽度	11 (57.9)	9 (45.0)	
中等度	2 (10.5)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
8 日目、午前 10 時 n(%)			0.2651
なし	4 (21.1)	6 (30.0)	
軽度	12 (63.2)	10 (50.0)	
中等度	1 (5.3)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
8 日目、午後 4 時 n(%)			0.2651
なし	4 (21.1)	6 (30.0)	
軽度	12 (63.2)	10 (50.0)	
中等度	1 (5.3)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
15 日目、午前 8 時 n(%)			0.3476
なし	4 (21.1)	8 (40.0)	
軽度	10 (52.6)	8 (40.0)	
中等度	3 (15.8)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
15 日目、午前 10 時 n(%)			0.3995
なし	5 (26.3)	8 (40.0)	
軽度	10 (52.6)	8 (40.0)	
中等度	2 (10.5)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
15 日目、午後 4 時 n(%)			1.0000
なし	7 (36.8)	8 (40.0)	
軽度	9 (47.4)	9 (45.0)	
中等度	3 (15.8)	3 (15.0)	
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	
16 日目、午前 8 時 n(%)			1.0000
なし	9 (47.4)	8 (40.0)	
軽度	8 (42.1)	9 (45.0)	
中等度	1 (5.3)	2 (10.0)	
重度	1 (5.3)	1 (5.0)	

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 8. 傍眼の結膜充血データ

	1%重量/重量フェントラミンメ シル酸塩眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	フィッシャーの正確 検定からの p 値
8 日目、午前 8 時 n(%)			0.2401
なし	4 (21.1)	7 (35.0)	
軽度	11 (57.9)	8 (40.0)	
中等度	2 (10.5)	5 (25.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
8 日目、午前 10 時 n(%)			0.1552
なし	4 (21.1)	6 (30.0)	
軽度	12 (63.2)	9 (45.0)	
中等度	1 (5.3)	5 (25.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
8 日目、午後 4 時 n(%)			0.1552
なし	4 (21.1)	6 (30.0)	
軽度	12 (63.2)	9 (45.0)	
中等度	1 (5.3)	5 (25.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
15 日目、午前 8 時 n(%)			0.4029
なし	6 (31.6)	9 (45.0)	
軽度	9 (47.4)	7 (35.0)	
中等度	2 (10.5)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
15 日目、午前 10 時 n(%)			0.5049
なし	6 (31.6)	8 (40.0)	
軽度	9 (47.4)	8 (40.0)	
中等度	2 (10.5)	4 (20.0)	
重度	2 (10.5)	0 (0.0)	
15 日目、午後 4 時 n(%)			1.0000
なし	7 (36.8)	8 (40.0)	
軽度	9 (47.4)	9 (45.0)	
中等度	3 (15.8)	3 (15.0)	
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	
16 日目、午前 8 時 n(%)			0.7468
なし	10 (52.6)	8 (40.0)	
軽度	7 (36.8)	9 (45.0)	
中等度	2 (10.5)	3 (15.0)	
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表 9 A. 明所視条件下で観察された瞳孔径の変化

眼 光条件 訪問 統計	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶 液対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
全眼[3] 明所視				
15 日目、午前 8 時				
n	38	40		
平均(SD)	2.84 (0.485)	3.54 (0.809)		
中央値	2.77	3.45		
Min, Max	2.2, 4.4	2.5, 6.0		
15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化				
n	38	40		
平均(SD)	-0.72 (0.578)	-0.08 (0.544)		
中央値	-0.64	-0.12		
Min, Max	-2.0, 0.5	-1.2, 1.4		
15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化 ANCOVA[1]			-0.66 (-0.87, -0.45)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-0.73 (0.076)	-0.07 (0.074)		
p 値[2]	<0.0001	0.3515		

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差

[1] 従属変数としての瞳孔径のベースライン、因子としての治療、および共変数としてのベースライン瞳孔径からの変化（パーセント）を有する共分散分析（ANCOVA）から。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。

【表 5 4】

表 9 B. 明所視条件下で観察された瞳孔径の変化

眼 光条件 訪問 統計	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶 液対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
全眼[3] 明所視				
15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセ ント				
n	38	40		
平均(SD)	-18.79 (13.168)	-0.56 (17.645)		
中央値	-19.55	-3.93		
Min, Max	-40.4, 17.9	-25.9, 70.1		
15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセ ント ANCOVA[1]			-18.90 (-25.20, -12.60)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-19.13 (2.262)	-0.23 (2.205)		
p 値[2]	<0.0001	0.9157		
16 日目、午前 8 時				
n	38	40		
平均(SD)	2.85 (0.497)	3.70 (0.865)		
中央値	2.84	3.49		
Min, Max	2.0, 4.3	2.4, 6.5		

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差

[1] 従属変数としての瞳孔径のベースライン、因子としての治療、および共変数としてのベースライン瞳孔径からの変化（パーセント）を有する共分散分析（ANCOVA）から。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 1 O A. 明所視条件下で観察された瞳孔径の変化

眼 光条件 訪問 統計	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶 液対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
全眼[3] 明所視 16 日目、午前 8 時ベースラインからの変化				
n	38	40		
平均(SD)	-0.70 (0.532)	0.08 (0.537)		
中央値	-0.55	0.01		
Min, Max	-1.9, 0.3	-1.2, 1.4		
16 日目、午前 8 時ベースラインからの変化 ANCOVA[1]			-0.80 (-1.01, -0.58)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-0.71 (0.076)	0.09 (0.074)		
p 値[2]	<0.0001	0.2421		
16 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセ ント				
n	38	40		
平均(SD)	-18.47 (12.457)	3.71 (18.135)		
中央値	-17.13	0.12		
Min, Max	-38.8, 12.1	-26.1, 66.7		

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差

[1] 従属変数としての瞳孔径のベースライン、因子としての治療、および共変数としてのベースライン瞳孔径からの変化（パーセント）を有する共分散分析（ANCOVA）から。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。

【表 5 6】

表 1 O B. 明所視条件下で観察された瞳孔径の変化

眼 光条件 訪問 統計	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶 液対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
全眼[3] 明所視 16 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パー セント ANCOVA[1]			-22.79 (-29.25, -16.32)	<0.0001
最小二乗平均(SE)	-18.78 (2.323)	4.01 (2.264)		
p 値[2]	<0.0001	0.0807		

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差

[1] 従属変数としての瞳孔径のベースライン、因子としての治療、および共変数としてのベースライン瞳孔径からの変化（パーセント）を有する共分散分析（ANCOVA）から。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 1 1 A. 薄明視条件下で観察された瞳孔径の変化

眼 光条件 訪問 統計	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶 液対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
全眼[3] 薄明視 15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化 ANCOVA[1] 最小二乗平均(SE) p 値[2]	-1.02 (0.094) <0.0001	-0.14 (0.092) 0.1424	-0.89 (-1.15, -0.63)	<0.0001
15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセン ト n 平均(SD) 中央値 Min, Max	38 -21.65 (11.281) -20.22 -38.6, 1.8	40 -2.03 (14.024) -2.93 -22.5, 48.8		
15 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセン ト ANCOVA[1] 最小二乗平均(SE) p 値[2]	-21.46 (2.039) <0.0001	-2.21 (1.988) 0.2707	-19.25 (-24.93, -13.57)	<0.0001

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差

[1] 従属変数としての瞳孔径のベースライン、因子としての治療、および共変数としてのベースライン瞳孔径からの変化（パーセント）を有する共分散分析（ANCOVA）から。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。

【表 5 8】

表 1 1 B. 薄明視条件下で観察された瞳孔径の変化

眼 光条件 訪問 統計	1%重量/重量フェン トラミンメシル酸塩 眼科溶液 (N=19)	プラセボ (N=20)	1%重量/重量フェントラ ミンメシル酸塩眼科溶 液対プラセボ[1] LS 平均差 (95% CI)	p 値
全眼[3] 薄明視 16 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセン ト n 平均(SD) 中央値 Min, Max	38 -19.09 (11.478) -19.10 -39.0, 1.0	40 -1.59 (13.521) -2.14 -24.9, 46.8		
16 日目、午前 8 時ベースラインからの変化パーセン ト ANCOVA[1] 最小二乗平均(SE) p 値[2]	-18.87 (1.991) <0.0001	-1.79 (1.941) 0.3581	-17.07 (-22.62, -11.53)	<0.0001

Min=最小、Max=最大、SD=標準偏差、LS=最小二乗、CI=信頼区間、SE=標準誤差

[1] 従属変数としての瞳孔径のベースライン、因子としての治療、および共変数としてのベースライン瞳孔径からの変化（パーセント）を有する共分散分析（ANCOVA）から。

[2] ベースラインLS平均からゼロまでの個々の治療の変化を比較する検定から。

[3] 試験眼および僚眼からのプールされたデータ。

【0 3 2 2】

実施例 5－ヒト対象におけるフェントラミンメシル酸塩による瞳孔縮小に対するテトラヒドロゾリンの影響の評価

眼への薬剤（複数可）の局所投与後の瞳孔サイズに対するテトラヒドロゾリン、フェントラミンメシル酸塩、またはテトラヒドロゾリンおよびフェントラミンメシル酸塩の忍容性および効果を比較する、二重盲検、ランダム化、3 アーム、並行設計、単一用量試験を行った。合計 45 人のヒト対象を 3 つの（各々 15 人の対象の）群にランダム化し、すべての対象を眼あたり 1 滴の 2 つの別々の溶液で連続して治療した。

【0 3 2 3】

群 1 は、各眼に 1 滴の眼科テトラヒドロゾリン（VISINE（登録商標））、続いて 1 滴の GENTEAL（商標）点眼溶液中の 0.2%（重量／体積）眼科フェントラミンメシル酸塩を受けた（すなわち、テトラヒドロゾリン＋フェントラミンメシル酸塩群）。

GENTEAL（商標）点眼溶液は、Alconによって市販される滅菌水性眼科溶液である。

【0324】

群2は、各眼に1滴のプラセボ（GENTEAL（登録商標）点眼溶液）、続いて1滴のGENTEAL（登録商標）点眼溶液中の0.2%（重量／体積）眼科フェントラミンメシル酸塩を受けた（すなわち、フェントラミンメシル酸塩群）。群3は、各眼に1滴の眼科テトラヒドロゾリン（VISINE（登録商標））、続いて1滴のプラセボ（GENTEAL（登録商標）点眼溶液）を受けた（すなわち、テトラヒドロゾリン群）。瞳孔サイズを測定した。加えて、眼の赤みを測定した。

【0325】

試験から観察された結果は、VISINE（登録商標）（テトラヒドロゾリン眼科溶液）の投与が、瞳孔径を低減する0.2%（重量／体積）眼科フェントラミンメシル酸塩の能力を低減しなかったことを示した。瞳孔径の実験結果を図2に示す。試験から観察された結果は、（テトラヒドロゾリン眼科溶液）がフェントラミンメシル酸塩によって引き起こされる眼の赤みを低減することも示した。眼の赤みについての実験結果を図3に示す。

【0326】

実施例6－ヒト対象の眼への投与後に灼熱感または充血を引き起こすためのフェントラミンメシル酸塩の評価

1滴の1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液をヒト対象の眼に投与した。対象は、任意の灼熱感または充血を報告するように求められた。観察された結果は、1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を受けた32人の患者を含む試験について以下の表1に提示される。1滴の1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液は、REV-EYES（登録商標）（約6.6のpHおよび約415mOsmの浸透圧を有するマンニトール（2%重量／重量）、塩化ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（0.4%重量／重量）、エデト酸ナトリウム（0.01%重量／重量）、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、注射用水、および塩化ベンザルコニウム（0.01%重量／重量）を含有する0.5%重量／重量ダビプラゾール塩酸塩眼科溶液）について報告されたものよりも少ない灼熱感および充血をもたらし、2滴のREV-EYES（登録商標）溶液を患者の眼に投与し、次いで5分後にさらに2滴のREV-EYES（登録商標）溶液を患者の眼に投与した。

【表59】

表1.

試験溶液	試験番号	対象数	灼熱感を報告する対象のパーセンテージ	充血を報告する対象のパーセンテージ
REV-EYES(登録商標)	A	40	40%	100%
	B	40	58%	100%
	C	38	82%	62%
	D	31	100%	87%
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1	32	0%	34%

【0327】

1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液の組成を以下の表に提供する。

10

20

30

40

50

【表 6 0】

試験医薬品	試験医薬品の組成
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH

【 0 3 2 8 】

10

実施例 7－ヒト対象におけるフェントラミンメシル酸塩による老眼の治療

老眼に罹患しているヒト対象を治療するフェントラミンメシル酸塩の能力を、以下に記載される実験手順に従って評価した。観察された結果を以下に記載する。

【 0 3 2 9 】

パート I－実験手順

対象の瞳孔径および視力をベースライン（時間＝－5 分）で決定し、次いで 1 % 重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を対象に投与した（各眼に 1 滴、時間＝0 分）。時間＝4 0 分で、1 % ピロカルピン HCl 眼科溶液の 1 滴を対象の左眼にのみ投与した。

【 0 3 3 0 】

20

瞳孔径および視力を、明所視および薄明視条件下、時間＝－5 分、1 5 分、3 0 分、4 5 分、6 0 分、7 5 分、および 9 0 分で測定した。瞳孔径を、時間＝1 4 時間でさらに測定した。瞳孔径は、暗所視条件（「薄明視瞳孔径」）および明所視条件（「明所視瞳孔径」）下で赤外線瞳孔計を用いて測定した。視力は、薄明視フィルターでの薄明視条件下（「薄明視力」）および薄明視フィルターでの明所視条件下（「明所視力」）で 1 4 インチの距離に保持された E T D R S チャートで測定した。参考のため、E T D R S チャートの行は、2 0 / 1 2 5、2 0 / 1 0 0、2 0 / 8 0、2 0 / 6 3、2 0 / 5 0、2 0 / 4 0、2 0 / 3 2、2 0 / 2 5、および 2 0 / 2 0 である。

【 0 3 3 1 】

1 % 重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液の組成を以下の表に提供する。

30

【表 6 1】

試験医薬品	試験医薬品の組成
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH
1%重量/重量ピロカルピン塩酸塩眼科溶液	1%重量/重量ピロカルピン塩酸塩 0.01%塩化ベンザルコニウム 0.5%ヒプロメロース 2910 ホウ酸 塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム 水 3.5~5.5 の範囲の pH

40

【 0 3 3 2 】

パート II－結果

試験から得られた瞳孔径および近見視力データを以下の表 1 に示す。各眼では、ベース

50

ラインに対して、瞳孔径が低減し、近見視力が 1、2、3、または 4 行低減した。

【表 6 2】

表 1. 時点および照明条件による瞳孔径および視力

時間	条件	右眼		左眼		両眼
		瞳孔径	視力	瞳孔径	視力	視力
-5 分	明所視	4.73	20/63	3.87	20/100	20/50
	薄明視	6.31	20/80	6.26	20/125	20/63
0 分	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液を投与する					
15 分	明所視	3.99	20/80	4.26	20/100	20/40
	薄明視	6.1	20/80	6.41	20/125	20/63
30 分	明所視	4.07	20/80	4.6	20/100	20/40
	薄明視	6.46	20/80	6.21	20/100	20/63
40 分	1%ピロカルピン HCl 眼科溶液を投与する					
45 分	明所視	4.57	20/63	4.17	20/63	
	薄明視	6.36		5.47		
60 分	明所視	3.81	20/63	3.6	20/63	20/32
	薄明視	6.13	20/80	5.72	20/80	20/63
75 分	明所視	3.45	20/50	3.05	20/50	20/32
	薄明視	5.79	20/50	5.22	20/80	20/50
90 分	明所視	3.31	20/40	2.73	20/40	20/32
	薄明視	4.82		6.35		
14 時間	明所視	3.16		2.84		
	薄明視	5.78		5.58		

【0 3 3 3】

実施例 8－ヒト対象におけるフェントラミンメシル酸塩による老眼の治療

老眼に罹患しているヒト対象を治療するフェントラミンメシル酸塩の能力は、フェントラミンメシル酸塩を含有する水性眼科溶液が患者の眼に投与され、次いで患者が近見視覚的性能を含む、視覚的性能の改善について評価される、臨床試験に従って評価され得る。実験手順および結果を以下に説明する。

【0 3 3 4】

パート I－実験手順

ヒト対象は、潜在的な登録についてスクリーニングされ、適格である場合、試験に登録される。試験の例示的な包含基準および除外基準を以下に示す。対象が包含／除外基準を満たさないが、試験実施者が対象は試験に参加すべきであると考える場合、試験責任者と試験依頼者との間の話し合い後に逸脱が許容される場合がある。

包含基準

- ・ $\geq 40 \sim \leq 65$ 歳である。
- ・両眼において 20 / 50 以下の遠見矯正近見視力 (DCNVA) を有する。
- ・両眼において 20 / 20 以上の最高矯正遠見視力 (BCDVA) を有し、現在は近見加入度が $> +1.00$ ジオプターである老眼鏡または遠近両用眼鏡に依存している。
- ・それ以外の点では健康で管理良好な対象である。
- ・インフォームドコンセントに署名し、試験の指示に従うことが可能であり、その意思がある。
- ・試験期間を通して試験医薬品を自己投与するか、または介護者によって試験医薬品を投与されることが可能である。

除外基準

眼科：

- ・試験に干渉し得ると試験実施者によって判断される臨床的に重大な眼疾患（例えば、未治療の白内障、治療済みの緑内障、角膜浮腫、ブドウ膜炎、重度の乾性角結膜炎）。
- ・任意の α -アドレナリン受容体アンタゴニストまたはコリン作動性副交感神経興奮剤に対する既知の過敏症。
- ・治療期間中にコンタクトレンズの使用を中止する意思がないか、またはそうすることが可能ではない。
- ・スクリーニング前5週間以内の眼外傷、眼科手術（例えば、IOL）、またはレーザー手順（例えば、LASIK、PRK）。
- ・いずれかの眼における眼感染または炎症の最近または現在の証拠。いずれかの眼におけるスクリーニングでの臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎、または単純ヘルペスもしくは帯状ヘルペス角膜炎の既往歴の現在の証拠。
- ・a) 低眼圧医薬品（提供されたスケジュールに従ってウォッシュアウトしなければならない）、b) リッドスクラブ（スクリーニング前に使用することができるが、スクリーニング後に使用することができない）、またはc) 試験を通して使用することができる、ドライアイのための潤滑滴（人工涙液）を除く、スクリーニングの30日以内の任意の種類のいずれかの眼における眼の医薬品。

全身：

- ・ α -および／または β -アドレナリン受容体アンタゴニストに対する既知の過敏症または禁忌（例えば、慢性閉塞性肺疾患または気管支喘息、異常な低血圧（BP）または心拍数（HR）、第2度または3度心ブロックまたはうっ血性心不全（CHF）、重度の糖尿病）。
- ・コリン作動性副交感神経興奮剤に対する既知の過敏症または禁忌。
- ・試験に干渉し得る臨床的に重大な全身性疾患（例えば、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、癌、肝臓、腎臓、内分泌、または心血管障害）。
- ・スクリーニング前の7日まで、または試験中の、任意の局所もしくは全身性アドレナリンもしくはコリン作動性薬物での治療の開始、またはその現在投与量、薬物、もしくはレジメンへの任意の変更。
- ・スクリーニング前30日以内の任意の調査試験への参加。
- ・妊娠中、授乳中、妊娠予定であるか、または医学的に許容される形態の避妊を使用していない、出産の可能性のある女性。許容される方法には、以下：子宮内避妊器具（IUD）、ホルモン（経口、注射、パッチ、インプラント、リング）、殺精子剤を伴うバリア（コンドーム、ダイアフラム）、または禁欲のうちの少なくとも1つの使用が含まれる。成人女性は、閉経後1年または不妊手術後3ヶ月でない限り、出産の可能性があるとみなされる。出産の可能性のあるすべての女性は、訪問1／スクリーニングおよび訪問2検査で尿妊娠検査結果が陰性でなければならず、試験中に妊娠しないことを意図しなければならない。
- ・スクリーニング訪問で正常範囲（毎分50～110拍）外の安静時HR。HRは、座位で少なくとも5分の安静期間後、正常範囲外の場合に1回だけ繰り返してもよい。
- ・スクリーニング訪問で安静時拡張期BP>105mmHgまたは収縮期BP>160mmHgを有する高血圧症。BPは、座位で少なくとも5分の安静期間後、指定範囲外の場合に1回だけ繰り返してもよい。

【0335】

試験に登録されたヒト対象は、1：1ランダム化で2つ（またはそれ以上）の治療群にランダム化されるものとする。治療群は、以下のいずれかの用量を受ける：

- ・プラセボ眼科溶液、
- ・1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液、
- ・1.5%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液、
- ・2%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液、
- ・1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液および1%ピロカルピンHCl眼科溶液、

10

20

30

40

50

- ・ 1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液および 0.2%～0.25%ピロカルピンHCl眼科溶液、または
- ・ 1%重量／重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液および 0.4%～0.5%ピロカルピンHCl眼科溶液。

【0336】

好ましくは、用量は、対象の眼に投与される眼科溶液の単一滴である。ピロカルピン含有治療を受けている治療群は、植物油または鉱物油（例えば、ヒマシ油）の添加ありまたはなしで、水性溶液としてそれらを受け得る。特定の試験医薬品の説明を以下の表に提供する。

【表63】

試験医薬品	試験医薬品の組成
プラセボ眼科溶液	4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH
1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH
1.5%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	1.5%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH
2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩眼科溶液	2%重量/重量フェントラミンメシル酸塩 4%重量/重量マンニトール 酢酸ナトリウムおよび酢酸を含む 3mM 緩衝液 水 4.8~5.0 の範囲の pH

【0337】

試験医薬品の用量は、第1の週は1日1回、第2の週は1日2回与えられる。視覚的性能が評価され、これには近見視力、遠見矯正近見視力（DCNVA）、未矯正近見視力（UNVA）、未矯正中距離視力（UIDVA）、最高矯正遠見視力（BCDVA）、他のタイプの視力測定、および／または視力質問票の分析が含まれ得る。

【0338】

性能の尺度には、試験眼、非試験眼、両眼、および／または双眼のベースライン視力の変化が含まれる。有効性エンドポイントの例には、薄明視、高コントラスト、双眼DCNVAにおいて3行以上を獲得する対象の割合、UNVAにおいてベースラインから2行以上の改善を有する対象の割合、ベースラインの治療前時点および様々な試験日で治療群間の視覚機能質問票の回答、ならびに他の視覚的性能および安全性評価基準が含まれる。

【0339】

参照による組み込み

本明細書において参照される特許文書および科学論文の各々の全体の開示は、すべての目的のために参照により組み込まれる。

【0340】

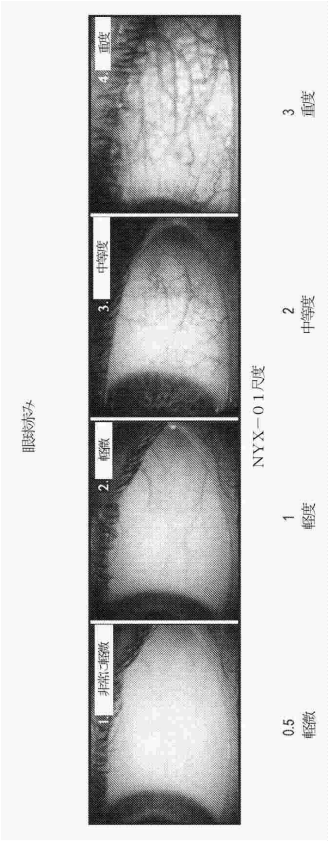
均等物

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体

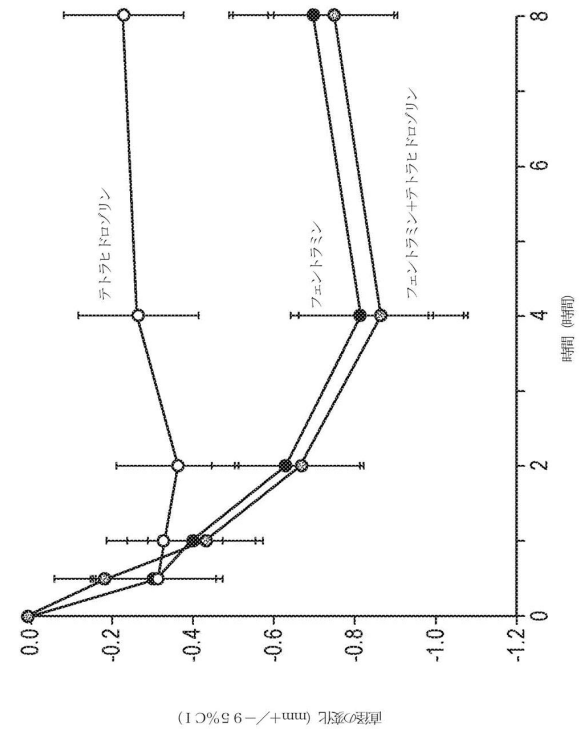
化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書で説明される本発明を限定するよりもむしろすべての点で例示的であると考えられるべきである。そのため本発明の範囲は、前述の説明によるよりもむしろ添付の請求項の範囲によって示され、請求項の意味および同等性範囲の内にあるすべての変更は、そこに包含されることが意図される。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

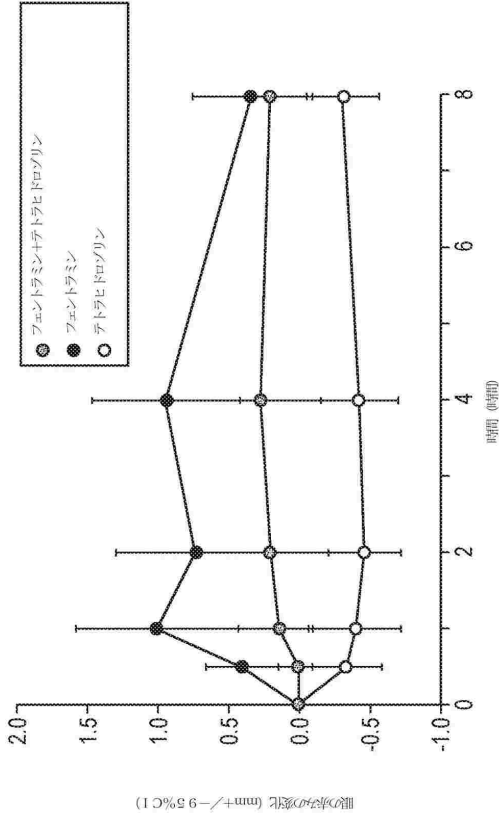
20

30

40

50

【図 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 2 1

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P

27/06

弁理士 佐藤 渉

(72)発明者 ビトリック, ウィリアム エイチ

アメリカ合衆国 9 8 1 0 1 ワシントン州シアトル、バージニア・ストリート 8 8、ナンバー 7 1

(72)発明者 マイヤー, アラン アール

アメリカ合衆国 6 0 5 4 6 イリノイ州ノース・リバーサイド、サウス・シックス・アベニュー 2 4 3 6

(72)発明者 スーチ, ミナ

アメリカ合衆国 4 8 3 2 3 ミシガン州ウエスト・ブルームフィールド、レイクモント・サークル 6 8 9 4

(72)発明者 チャリザニス, コンスタンティノス

アメリカ合衆国 4 8 1 9 7 ミシガン州イプシランティ、メイプルデイル・ドライブ 8 0 1 7

(72)発明者 ホフマン, バーンハート

アメリカ合衆国 6 0 0 4 5 イリノイ州レイク・フォレスト、ノース・シェリダン・ロード 4 2 5

審査官 春田 由香

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 0 6 9 6 7 (J P , A)

Karanfil, F. C., & Turgut, B., Update on Presbyopia-correcting Drops, European Ophthalmic Review, 2017年, Vol.11, No.2, p.99-102, DOI:10.17925/EOR.2017.11.02.99

鈴木 浩太郎, どんなとき,散瞳するの? 散瞳薬の種類と散瞳の必要な検査, 眼科ケア, 2006年, 第8巻, 第7号, p.586-589

「世界のウェブアーカイブ | 国立国会図書館インターネット資料収集保存事業」, [online], 2016年09月15日, [2023年8月30日検索], インターネット<URL: <https://web.archive.org/web/20160915211443/https://www.jacd.info/method/ganteikensa.htm>>

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

P u b M e d

医中誌WEB

C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)