

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-534217
(P2021-534217A)

(43) 公表日 令和3年12月9日(2021.12.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁)

(21) 出願番号 特願2021-510070 (P2021-510070)
 (86) (22) 出願日 令和1年8月20日 (2019.8.20)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年4月19日 (2021.4.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/047305
 (87) 国際公開番号 WO2020/041340
 (87) 国際公開日 令和2年2月27日 (2020.2.27)
 (31) 優先権主張番号 62/720,671
 (32) 優先日 平成30年8月21日 (2018.8.21)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア州アーヴィン、デュボン・ドライブ2525番
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100109070
 弁理士 須田 洋之
 (74) 代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 視力を改善するためのA-2-アドレナリン受容体アゴニストの使用

(57) 【要約】

式Iの - 2 - アドレナリン受容体アゴニストの、

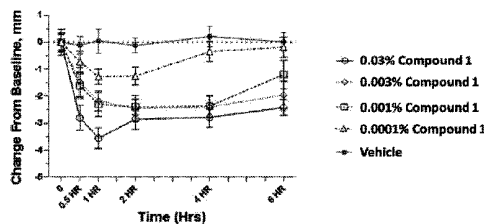
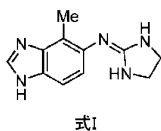


FIG. 3



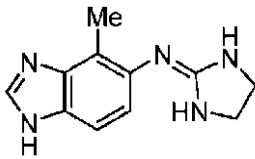
老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視）などの眼の病態の治療などの視力を改善するために使用する方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼の病態の治療を、このような治療を必要とする個体において行う方法であって、前記方法が、治療的に有効な量の式 I の化合物：

【化 1】



式I

10

又はその薬学的に許容される塩を、個体に投与することを含み、眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、方法。

【請求項 2】

前記眼の病態が、老眼である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記眼の病態が、夜間視力の不良である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記眼の病態が、視覚的グレアである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記眼の病態が、視覚的スターバーストである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記眼の病態が、視覚的ハローである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記眼の病態が、夜間近視である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体の片眼又は両眼に投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記眼への投与が、局所投与である、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として前記個体に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.01% (w/v) の量で含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.03% (w/v) の量で含む、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.1% (w/v) の量で含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.3% (w/v) の量で含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内

50

インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

前記薬学的に許容される組成物が、マイクロスフェアである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい前記虹彩色素への結合を有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない前記量である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 ~ 3 mm の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 3 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 . 5 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記視力の改善が、少なくとも 2 文字行の改善である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記視力の改善が、少なくとも 3 文字行の改善である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 時間維持される、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 2 時間維持される、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 4 時間維持される、請求項 19 ~ 26

50

のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも6時間維持される、請求項19～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも9時間維持される、請求項19～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも10時間維持される、請求項19～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも12時間維持される、請求項19～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が200 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が150 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が100 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が50 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が10 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が5 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

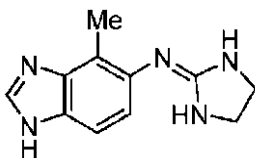
【請求項 40】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が2 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項19～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行う方法で使用するための式Iの化合物：

【化 2】



式I

又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、治療的に有効な量の前記式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を前記個体に投与することを含み、前記眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、使用するための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

10

20

30

40

50

前記眼の病態が、老眼である、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

前記眼の病態が、夜間視力の不良である、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

前記眼の病態が、視覚的グレアである、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

前記眼の病態が、視覚的スターバーストである、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 6】

前記眼の病態が、視覚的ハローである、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

前記眼の病態が、夜間近視である、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体の片眼又は両眼に投与される、請求項 4 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4 9】

前記眼への投与が、局所投与である、請求項 4 8 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として前記個体に投与される、請求項 4 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

30

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.01% (w/v) の量で含む、請求項 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.03% (w/v) の量で含む、請求項 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.1% (w/v) の量で含む、請求項 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.3% (w/v) の量で含む、請求項 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5 5】

前記薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、請求項 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

前記薬学的に許容される組成物が、マイクロスフェアである、請求項 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

50

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい前記虹彩色素への結合を有する、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない前記量である、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 ~ 3 mm の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 6 0】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 3 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 . 5 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6 2】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6 4】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、請求項 4 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 5】

前記視力の改善が、少なくとも 2 文字行の改善である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

前記視力の改善が、少なくとも 3 文字行の改善である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6 7】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 時間維持される、請求項 5 9 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 2 時間維持される、請求項 5 9 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 9】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 4 時間維持される、請求項 5 9 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 70】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも6時間維持される、請求項59～66のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 71】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも9時間維持される、請求項59～66のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 72】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも10時間維持される、請求項59～66のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 73】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも12時間維持される、請求項59～66のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 74】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が200 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 75】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が150 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 76】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が100 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 77】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が50 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 78】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が10 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 79】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が5 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

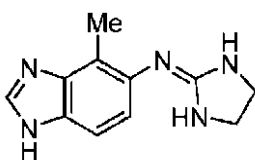
【請求項 80】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が2 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項59～73のいずれか一項に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 81】

式Iの化合物：

【化3】



式I

又はその薬学的に許容される塩の、眼の病態の治療を、それを必要とする個体において

10

20

30

40

50

行う方法における使用であって、前記方法が、治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記個体に投与することを含み、前記眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、使用。

【請求項 8 2】

前記眼の病態が、老眼である、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 3】

前記眼の病態が、夜間視力の不良である、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 4】

前記眼の病態が、視覚的グレアである、請求項 8 1 に記載の使用。

10

【請求項 8 5】

前記眼の病態が、視覚的スターバーストである、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 6】

前記眼の病態が、視覚的ハローである、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 7】

前記眼の病態が、夜間近視である、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 8】

前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体の片眼又は両眼に投与される、請求項 8 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 9】

20

前記眼への投与が、局所投与である、請求項 8 8 に記載の使用。

【請求項 9 0】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として前記個体に投与される、請求項 8 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 1】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.01% (w/v) の量で含む、請求項 9 0 に記載の使用。

【請求項 9 2】

30

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.03% (w/v) の量で含む、請求項 9 0 に記載の使用。

【請求項 9 3】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.1% (w/v) の量で含む、請求項 9 0 に記載の使用。

【請求項 9 4】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0.3% (w/v) の量で含む、請求項 9 0 に記載の使用。

【請求項 9 5】

前記薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、請求項 9 0 に記載の使用。

40

【請求項 9 6】

前記薬学的に許容される組成物が、マイクロスフェアである、請求項 9 0 に記載の使用。

【請求項 9 7】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい前記虹彩色素への結合を有する、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 8】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療

50

効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない前記量である、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 9】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 ~ 3 mm の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 0】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 3 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 1 0 1】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 . 5 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 2】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 3】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 1 0 4】

前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、請求項 8 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 5】

前記視力の改善が、少なくとも 2 文字行の改善である、請求項 1 0 2 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 6】

前記視力の改善が、少なくとも 3 文字行の改善である、請求項 1 0 2 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 1 0 7】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 8】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 2 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 0 9】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 4 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 1 1 0】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 6 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 1】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 9 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 2】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 0 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 1 1 3】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 2 時間維持される、請求項 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 4】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 200 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 5】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 150 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 6】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 100 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 7】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 50 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 8】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 10 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 1 9】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 5 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

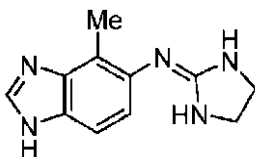
【請求項 1 2 0】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 2 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 2 1】

式 I の化合物：

【化 4】



式I

又はその薬学的に許容される塩の、眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行うための薬剤の製造における使用であって、前記薬剤が、治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、前記眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、使用。

【請求項 1 2 2】

前記眼の病態が、老眼である、請求項 1 2 1 に記載の使用。

【請求項 1 2 3】

前記眼の病態が、夜間視力の不良である、請求項 1 2 1 に記載の使用。

【請求項 1 2 4】

前記眼の病態が、視覚的グレアである、請求項 1 2 1 に記載の使用。

【請求項 1 2 5】

前記眼の病態が、視覚的スターバーストである、請求項 1 2 1 に記載の使用。

【請求項 1 2 6】

前記眼の病態が、視覚的ハローである、請求項 1 2 1 に記載の使用。

【請求項 1 2 7】

前記眼の病態が、夜間近視である、請求項 1 2 1 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2 8】

前記薬剤が、前記個体に投与されるとき、前記個体の片眼又は両眼に投与される、請求項 1 2 1 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 2 9】

前記眼への投与が、局所投与である、請求項 1 2 8 に記載の使用。

【請求項 1 3 0】

前記薬剤が、前記個体に投与されるとき、前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として前記個体に投与される、請求項 1 2 1 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 1 3 1】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0 . 0 1 % (w / v) の量で含む、請求項 1 3 0 に記載の使用。

【請求項 1 3 2】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0 . 0 3 % (w / v) の量で含む、請求項 1 3 0 に記載の使用。

【請求項 1 3 3】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0 . 1 % (w / v) の量で含む、請求項 1 3 0 に記載の使用。

【請求項 1 3 4】

前記薬学的に許容される組成物が、前記式 I の化合物を 0 . 3 % (w / v) の量で含む、請求項 1 3 0 に記載の使用。

20

【請求項 1 3 5】

前記薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、請求項 1 3 0 に記載の使用。

【請求項 1 3 6】

前記薬学的に許容される組成物が、マイクロスフェアである、請求項 1 3 0 に記載の使用。

【請求項 1 3 7】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい前記虹彩色素への結合を有する、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 1 3 8】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない前記量である、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 3 9】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 ~ 3 mm の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 1 4 0】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 3 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4 1】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、瞳孔が 2 . 5 mm 以下の径まで収縮されるように前記瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 1 4 2】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4 3】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4 4】

前記薬剤中の前記治療的に有効な量の前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、前記個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、請求項 1 2 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 1 4 5】

前記視力の改善が、少なくとも 2 文字行の改善である、請求項 1 4 2 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4 6】

前記視力の改善が、少なくとも 3 文字行の改善である、請求項 1 4 2 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4 7】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 1 4 8】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 2 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4 9】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 4 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5 0】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 6 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 1 5 1】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 9 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5 2】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 10 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5 3】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 12 時間維持される、請求項 1 3 9 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5 4】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が $200 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 1 3 9 ~ 1 5 3 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 1 5 5】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が $150 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 1 3 9 ~ 1 5 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5 6】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が $100 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 1 3 9 ~ 1 5 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5 7】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が $50 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度レベルに曝

50

露されると達成される、請求項 139 ~ 153 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 158】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 10 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 139 ~ 153 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 159】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 5 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 139 ~ 153 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 160】

前記瞳孔径の縮小又は視力の改善が、前記個体が 2 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、請求項 139 ~ 153 のいずれか一項に記載の使用。

10

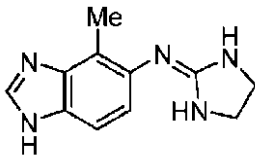
【請求項 161】

実質的に本明細書に記載されるような老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される眼の病態を治療する方法。

【請求項 162】

老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される眼の病態を、式 I の化合物：

【化 5】



20

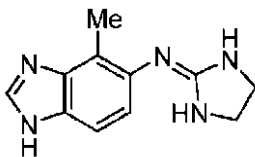
式I

又は、実質的に本明細書に記載されるようなその塩で治療する方法。

【請求項 163】

式 I の化合物：

【化 6】



30

式I

又は、実質的に本明細書に記載されるようなその塩を使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2018年8月21日に出願された、米国仮特許出願第62/720,671号の利益及び/又はそれに対する優先権を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、個体の視力を改善するための化合物の使用に関する。本発明は、特に、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態(例えば、夜間近視)などの眼の病態の治療などの視力を改善するための - 2 - アドレナリン受容体アゴニストの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

50

老眼は、近くにある物体に焦点を合わせるための眼の能力の漸進的な損失であり、これは、読み取り、スマートフォン若しくはタブレットの操作、又はコンピュータ上での作業などの日常的なタスクに支障をきたす可能性がある。加齢に伴って、水晶体はその柔軟性を失い、これが、調節の漸進的な損失をもたらし、したがって、近くにある物体に焦点を合わせる能力を失う。この低減された水晶体の柔軟性は、像ぼけ及び視力喪失をもたらし、これは瞳孔拡張によって悪化する（低光条件で生じるなど）。老眼は、人の40代前半から半ばで現れ始め、最高約65歳まで悪化する。読み取り視力を矯正するために、老眼に罹患している患者は、多くの場合、老眼鏡（reading glasses）、コンタクトレンズ、及び眼内レンズ、並びに屈折レンズ交換などの外科的代替物などのいくつかの治療選択肢を求める。老眼鏡は簡単で安価であり得るが、関連する不便さ及び美的懸念があり得、遠近両用眼鏡を着用することは、高齢者の転倒リスクの増加に関連している。眼鏡に関連する不便さ及び問題に対する、並びに老眼の治療のための侵襲的な外科的選択肢に対する1つの代替案は、瞳孔径を縮瞳剤で収縮させることである。

10

20

30

40

50

【0004】

加えて、レーシック（LASIK）手術の1つの副作用は、周辺角膜曲率の収差であり、これは追加の光が眼に入ることを可能にし、その結果、瞳孔が拡張するとき、特に低光条件における視覚的なグレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローなどの視覚障害をもたらし得る。瞳孔を収縮させることによって、この逸脱した周辺光を遮断し、視覚障害を低減させることができる。実際、患者の瞳孔径を減少させる、プリモニジン（ALPHAGAN（登録商標）P）、眼用 - 2 - アドレナリン受容体アゴニストを使用して、レーシック手術後の患者におけるグレア及びスターバーストを低減させる。同様の方法で、一部の人々は、追加の周辺の焦点が合わされていない光線が眼に入ることを可能にし、ぼやけた遠見視力をもたらし得る、瞳孔拡張に起因する夜間だけの近視を経験する。このような個体はまた、瞳孔径の減少から利益を得ることができる。

【0005】

しかしながら、プリモニジンが瞳孔径を低減するために時折使用されるという事実にもかかわらず、慢性的な使用後にその有効性が失われることが多く、暗色虹彩を有する個体では効果が低く、それは短時間作用型である。したがって、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローなどの眼の病態、並びに近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視）などの眼の病態を治療するために、本明細書に記載されるもののような、瞳孔径を低減させる改善された、かつより長く作用する方法が必要とされている。

【発明の概要】

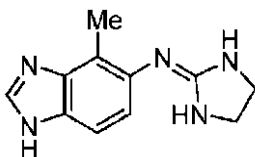
【0006】

本明細書において、視力の改善をそれを必要とする対象において行う方法、並びに眼の病態の治療を、それを必要とする対象において行う方法が開示される。

【0007】

第1の態様では、治療的に有効な量の式Iの化合物：

【化1】



式I

又はその薬学的に許容される塩を個体に投与することによる、1つ以上の眼の病態（例えば、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視））の治療方法が、本明細書に記載される。

【0008】

別の態様では、治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を個体

に投与することによって、それを必要とする眼の病態及びそれを必要とする個体において治療する方法が、本明細書に記載される。

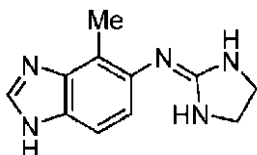
【0009】

いくつかの非限定的な例示的实施形態を以下に示す。

【0010】

例示的实施形態1：眼の病態の治療を、このような治療を必要とする個体において行う方法であって、治療的に有効な量の式Iの化合物：

【化2】



式I

又はその薬学的に許容される塩を、個体に投与することを含み、眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、方法。

【0011】

例示的实施形態2：眼の病態が、老眼である、例示的实施形態1に記載の方法。

【0012】

例示的实施形態3：眼の病態が、夜間視力の不良である、例示的实施形態1に記載の方法。

【0013】

例示的实施形態4：眼の病態が、視覚的グレアである、例示的实施形態1に記載の方法。

【0014】

例示的实施形態5：眼の病態が、視覚的スターバーストである、例示的实施形態1に記載の方法。

【0015】

例示的实施形態6：眼の病態が、視覚的ハローである、例示的实施形態1に記載の方法。

【0016】

例示的实施形態7：眼の病態が、夜間近視である、例示的实施形態1に記載の方法。

【0017】

例示的实施形態8：式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体の片眼又は両眼に投与される、例示的实施形態1～7のいずれか1つに記載の方法。

【0018】

例示的实施形態9：眼への投与が、局所投与である、例示的实施形態8に記載の方法。

【0019】

例示的实施形態10：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として個体に投与される、例示的实施形態1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0020】

例示的实施形態11：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.01% (w/v)の量で含む、例示的实施形態10に記載の方法。

【0021】

例示的实施形態12：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.03% (w/v)の量で含む、例示的实施形態10に記載の方法。

【0022】

10

20

30

40

50

例示的实施形態 13：薬学的に許容される組成物が、式 I の化合物を 0.1% (w/v) の量で含む、例示的实施形態 10 に記載の方法。

【0023】

例示的实施形態 14：薬学的に許容される組成物が、式 I の化合物を 0.3% (w/v) の量で含む、例示的实施形態 10 に記載の方法。

【0024】

例示的实施形態 15：薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下 (sub-Tenon's) インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、例示的实施形態 10 に記載の方法。

【0025】

例示的实施形態 16：薬学的に許容される組成物が、マイクロフェアである、例示的实施形態 10 に記載の方法。

【0026】

例示的实施形態 17：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい虹彩色素への結合を有する、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0027】

例示的实施形態 18：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない量である、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0028】

例示的实施形態 19：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が 2 ~ 3 mm の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0029】

例示的实施形態 20：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が 3 mm 以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0030】

例示的实施形態 21：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が 2.5 mm 以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0031】

例示的实施形態 22：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0032】

例示的实施形態 23：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0033】

例示的实施形態 24：治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0034】

例示的实施形態 25：視力の改善が、少なくとも 2 文字行の改善である、例示的实施形態 22 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0035】

例示的实施形態 26：視力の改善が、少なくとも 3 文字行の改善である、例示的实施形

10

20

30

40

50

態 2 2 ~ 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 6 】

例示的实施形態 2 7 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 7 】

例示的实施形態 2 8 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 2 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 8 】

例示的实施形態 2 9 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 4 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【 0 0 3 9 】

例示的实施形態 3 0 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 6 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 4 0 】

例示的实施形態 3 1 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 9 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 4 1 】

例示的实施形態 3 2 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 0 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 4 2 】

例示的实施形態 3 3 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 2 時間維持される、
例示的实施形態 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【 0 0 4 3 】

例示的实施形態 3 4 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $200 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の
輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載
の方法。

【 0 0 4 4 】

例示的实施形態 3 5 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $150 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の
輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載
の方法。

30

【 0 0 4 5 】

例示的实施形態 3 6 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $100 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の
輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載
の方法。

【 0 0 4 6 】

例示的实施形態 3 7 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $50 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝
度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の
方法。

【 0 0 4 7 】

例示的实施形態 3 8 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $10 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝
度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の
方法。

40

【 0 0 4 8 】

例示的实施形態 3 9 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $5 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度
レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の方
法。

【 0 0 4 9 】

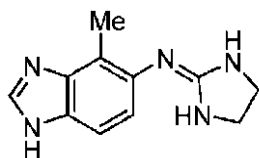
例示的实施形態 4 0 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $2 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度
レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の方
法。

50

【 0 0 5 0 】

例示的实施形態 4 1 : 眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行う方法で使用するための、式 I の化合物 :

【 化 3 】



式I

又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含み、眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、使用するための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【 0 0 5 1 】

例示的实施形態 4 2 : 眼の病態が、老眼である、例示的实施形態 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 2 】

例示的实施形態 4 3 : 眼の病態が、夜間視力の不良である、例示的实施形態 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【 0 0 5 3 】

例示的实施形態 4 4 : 眼の病態が、視覚的グレアである、例示的实施形態 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 4 】

例示的实施形態 4 5 : 眼の病態が、視覚的スターバーストである、例示的实施形態 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 5 】

例示的实施形態 4 6 : 眼の病態が、視覚的ハローである、例示的实施形態 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 6 】

例示的实施形態 4 7 : 眼の病態が、夜間近視である、例示的实施形態 4 1 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【 0 0 5 7 】

例示的实施形態 4 8 : 式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体の片眼又は両眼に投与される、例示的实施形態 4 1 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 8 】

例示的实施形態 4 9 : 眼への投与が、局所投与である、例示的实施形態 4 8 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 9 】

例示的实施形態 5 0 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として個体に投与される、例示的实施形態 4 1 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【 0 0 6 0 】

例示的实施形態 5 1 : 薬学的に許容される組成物が、式 I の化合物を 0 . 0 1 % (w / v) の量で含む、例示的实施形態 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 1 】

50

例示的实施形態 5 2 : 薬学的に許容される組成物が、式 I の化合物を 0 . 0 3 % (w / v) の量で含む、例示的实施形態 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 2 】

例示的实施形態 5 3 : 薬学的に許容される組成物が、式 I の化合物を 0 . 1 % (w / v) の量で含む、例示的实施形態 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 3 】

例示的实施形態 5 4 : 薬学的に許容される組成物が、式 I の化合物を 0 . 3 % (w / v) の量で含む、例示的实施形態 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【 0 0 6 4 】

例示的实施形態 5 5 : 薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、例示的实施形態 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 5 】

例示的实施形態 5 6 : 薬学的に許容される組成物が、マイクロフェアである、例示的实施形態 5 0 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 6 】

20

例示的实施形態 5 7 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい虹彩色素への結合を有する、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 7 】

例示的实施形態 5 8 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない量である、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 8 】

30

例示的实施形態 5 9 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が 2 ~ 3 mm の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 9 】

例示的实施形態 6 0 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が 3 mm 以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 0 】

40

例示的实施形態 6 1 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が 2 . 5 mm 以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 1 】

例示的实施形態 6 2 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 2 】

例示的实施形態 6 3 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩

50

が、個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 3 】

例示的实施形態 6 4 : 治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 4 】

例示的实施形態 6 5 : 視力の改善が、少なくとも 2 文字行の改善である、例示的实施形態 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【 0 0 7 5 】

例示的实施形態 6 6 : 視力の改善が、少なくとも 3 文字行の改善である、例示的实施形態 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 6 】

例示的实施形態 6 7 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 7 】

例示的实施形態 6 8 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 2 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【 0 0 7 8 】

例示的实施形態 6 9 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 4 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 9 】

例示的实施形態 7 0 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 6 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【 0 0 8 0 】

例示的实施形態 7 1 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 9 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 1 】

例示的实施形態 7 2 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 0 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 2 】

例示的实施形態 7 3 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも 1 2 時間維持される、例示的实施形態 5 9 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【 0 0 8 3 】

例示的实施形態 7 4 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $200 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 5 9 ~ 7 3 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 4 】

例示的实施形態 7 5 : 瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が $150 \text{ cd} / \text{m}^2$ 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 5 9 ~ 7 3 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【 0 0 8 5 】

例示的实施形態 76：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 100 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 59～73 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 6 】

例示的实施形態 77：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 50 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 59～73 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 7 】

例示的实施形態 78：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 10 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 59～73 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【 0 0 8 8 】

例示的实施形態 79：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 5 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 59～73 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 9 】

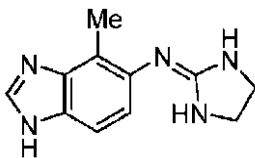
例示的实施形態 80：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 2 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 59～73 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【 0 0 9 0 】

例示的实施形態 81：式 I の化合物：

【 化 4 】



式I

又はその薬学的に許容される塩の、眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行う方法における使用であって、方法が、治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含み、眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、使用。

30

【 0 0 9 1 】

例示的实施形態 82：眼の病態が、老眼である、例示的实施形態 81 に記載の使用。

【 0 0 9 2 】

例示的实施形態 83：眼の病態が、夜間視力の不良である、例示的实施形態 81 に記載の使用。

【 0 0 9 3 】

例示的实施形態 84：眼の病態が、視覚的グレアである、例示的实施形態 81 に記載の使用。

40

【 0 0 9 4 】

例示的实施形態 85：眼の病態が、視覚的スターバーストである、例示的实施形態 81 に記載の使用。

【 0 0 9 5 】

例示的实施形態 86：眼の病態が、視覚的ハローである、例示的实施形態 81 に記載の使用。

【 0 0 9 6 】

例示的实施形態 87：眼の病態が、夜間近視である、例示的实施形態 81 に記載の使用

50

。

【0097】

例示的实施形態88：式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体の片眼又は両眼に投与される、例示的实施形態81～87のいずれか1つに記載の使用。

【0098】

例示的实施形態89：眼への投与が、局所投与である、例示的实施形態88に記載の使用。

【0099】

例示的实施形態90：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として個体に投与される、例示的实施形態81～89のいずれか1つに記載の使用。

10

【0100】

例示的实施形態91：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.01% (w/v)の量で含む、例示的实施形態90に記載の使用。

【0101】

例示的实施形態92：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.03% (w/v)の量で含む、例示的实施形態90に記載の使用。

【0102】

例示的实施形態93：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.1% (w/v)の量で含む、例示的实施形態90に記載の使用。

20

【0103】

例示的实施形態94：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.3% (w/v)の量で含む、例示的实施形態90に記載の使用。

【0104】

例示的实施形態95：薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、例示的实施形態90に記載の使用。

【0105】

例示的实施形態96：薬学的に許容される組成物が、マイクロフェアである、例示的实施形態90に記載の使用。

30

【0106】

例示的实施形態97：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい虹彩色素への結合を有する、例示的实施形態81～96のいずれか1つに記載の使用。

【0107】

例示的实施形態98：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない量である、例示的实施形態81～96のいずれか1つに記載の使用。

40

【0108】

例示的实施形態99：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が2～3mmの径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態81～96のいずれか1つに記載の使用。

【0109】

例示的实施形態100：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が3mm以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態81～96のいずれか1つに記載の使用。

【0110】

例示的实施形態101：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される

50

塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が2.5 mm以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態81~96のいずれか1つに記載の使用。

【0111】

例示的实施形態102：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態81~96のいずれか1つに記載の使用。

【0112】

例示的实施形態103：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、例示的实施形態81~96のいずれか1つに記載の使用。

10

【0113】

例示的实施形態104：治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態81~96のいずれか1つに記載の使用。

【0114】

例示的实施形態105：視力の改善が、少なくとも2文字行の改善である、例示的实施形態102~104のいずれか1つに記載の使用。

【0115】

例示的实施形態106：視力の改善が、少なくとも3文字行の改善である、例示的实施形態102~104のいずれか1つに記載の使用。

20

【0116】

例示的实施形態107：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも1時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

【0117】

例示的实施形態108：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも2時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

【0118】

例示的实施形態109：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも4時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

【0119】

例示的实施形態110：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも6時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

30

【0120】

例示的实施形態111：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも9時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

【0121】

例示的实施形態112：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも10時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

【0122】

例示的实施形態113：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも12時間維持される、例示的实施形態99~106のいずれか1つに記載の使用。

40

【0123】

例示的实施形態114：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が200 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態99~113のいずれか1つに記載の使用。

【0124】

例示的实施形態115：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が150 cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態99~113のいずれか1つに記載の使用。

【0125】

50

例示的实施形態 116：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 100 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 99～113 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0126】

例示的实施形態 117：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 50 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 99～113 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0127】

例示的实施形態 118：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 10 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 99～113 のいずれか 1 つに記載の使用。

10

【0128】

例示的实施形態 119：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 5 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 99～113 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0129】

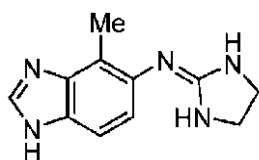
例示的实施形態 120：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 2 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 99～113 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0130】

20

例示的实施形態 121：式 I の化合物：

【化 5】



式I

又はその薬学的に許容される塩の、眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行うための薬剤の製造における使用であって、薬剤が、治療的に有効な量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、眼の病態が、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される、使用。

30

【0131】

例示的实施形態 122：眼の病態が、老眼である、例示的实施形態 121 に記載の使用。

【0132】

例示的实施形態 123：眼の病態が、夜間視力の不良である、例示的实施形態 121 に記載の使用。

【0133】

40

例示的实施形態 124：眼の病態が、視覚的グレアである、例示的实施形態 121 に記載の使用。

【0134】

例示的实施形態 125：眼の病態が、視覚的スターバーストである、例示的实施形態 121 に記載の使用。

【0135】

例示的实施形態 126：眼の病態が、視覚的ハローである、例示的实施形態 121 に記載の使用。

【0136】

例示的实施形態 127：眼の病態が、夜間近視である、例示的实施形態 121 に記載の

50

使用。

【0137】

例示的实施形態128：薬剤が、個体に投与されるとき、個体の片眼又は両眼に投与される、例示的实施形態121～127のいずれか1つに記載の使用。

【0138】

例示的实施形態129：眼への投与が、局所投与である、例示的实施形態128に記載の使用。

【0139】

例示的实施形態130：薬剤が、個体に投与されるとき、治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的に許容される組成物として個体に投与される、例示的实施形態121～129のいずれか1つに記載の使用。

10

【0140】

例示的实施形態131：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.01% (w/v)の量で含む、例示的实施形態130に記載の使用。

【0141】

例示的实施形態132：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.03% (w/v)の量で含む、例示的实施形態130に記載の使用。

【0142】

例示的实施形態133：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.1% (w/v)の量で含む、例示的实施形態130に記載の使用。

20

【0143】

例示的实施形態134：薬学的に許容される組成物が、式Iの化合物を0.3% (w/v)の量で含む、例示的实施形態130に記載の使用。

【0144】

例示的实施形態135：薬学的に許容される組成物が、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、又は眼球リングである、例示的实施形態130に記載の使用。

【0145】

例示的实施形態136：薬学的に許容される組成物が、マイクロフェアである、例示的实施形態130に記載の使用。

30

【0146】

例示的实施形態137：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、プリモニジンによって示される虹彩色素への結合よりも小さい虹彩色素への結合を有する、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

【0147】

例示的实施形態138：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、同じ治療効果を達成するのに必要なプリモニジンの量よりも少ない量である、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

40

【0148】

例示的实施形態139：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が2～3mmの径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

【0149】

例示的实施形態140：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が3mm以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の

50

使用。

【0150】

例示的实施形態141：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、瞳孔が2.5mm以下の径まで収縮されるように瞳孔径のある量の縮小を引き起こす、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

【0151】

例示的实施形態142：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、近見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

10

【0152】

例示的实施形態143：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、中間視力の改善を引き起こす、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

【0153】

例示的实施形態144：薬剤中の治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩が、個体に投与されるとき、遠見視力の改善を引き起こす、例示的实施形態121～136のいずれか1つに記載の使用。

【0154】

例示的实施形態145：視力の改善が、少なくとも2文字行の改善である、例示的实施形態142～144のいずれか1つに記載の使用。

20

【0155】

例示的实施形態146：視力の改善が、少なくとも3文字行の改善である、例示的实施形態142～144のいずれか1つに記載の使用。

【0156】

例示的实施形態147：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも1時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

【0157】

例示的实施形態148：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも2時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

30

【0158】

例示的实施形態149：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも4時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

【0159】

例示的实施形態150：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも6時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

【0160】

例示的实施形態151：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも9時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

【0161】

例示的实施形態152：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも10時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

40

【0162】

例示的实施形態153：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、少なくとも12時間維持される、例示的实施形態139～146のいずれか1つに記載の使用。

【0163】

例示的实施形態154：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が200cd/m²未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態139～153のいずれか1つに記載の使用。

【0164】

50

例示的实施形態 155：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 150 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 139 ~ 153 のいずれか一つに記載の使用。

【0165】

例示的实施形態 156：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 100 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 139 ~ 153 のいずれか一つに記載の使用。

【0166】

例示的实施形態 157：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 50 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 139 ~ 153 のいずれか一つに記載の使用。

10

【0167】

例示的实施形態 158：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 10 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 139 ~ 153 のいずれか一つに記載の使用。

【0168】

例示的实施形態 159：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 5 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 139 ~ 153 のいずれか一つに記載の使用。

【0169】

20

例示的实施形態 160：瞳孔径の縮小又は視力の改善が、個体が 2 cd/m^2 未満の輝度レベルに曝露されると達成される、例示的实施形態 139 ~ 153 のいずれか一つに記載の使用。

【0170】

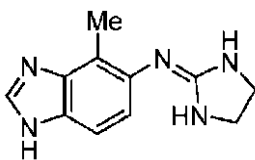
例示的实施形態 161：実質的に本明細書に記載されるような老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される眼の病態を治療する方法。

【0171】

例示的实施形態 162：老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び夜間近視からなる群から選択される眼の病態を、式 I の化合物：

30

【化 6】



式I

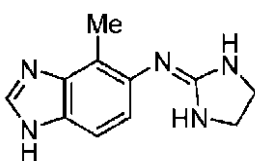
又は、実質的に本明細書に記載されるようなその塩で治療する方法。

【0172】

例示的实施形態 163：式 I の化合物：

40

【化 7】



式I

又は、実質的に本明細書に記載されるようなその塩を使用する方法。

【図面の簡単な説明】

【0173】

50

【図 1】化合物 2（実施例 1 を参照）を局所投与したときの、ダッチベルテッド種（Dutch belted）ウサギにおける用量縮瞳反応曲線のプロットを示す。百分率の量は、% w : v である。

【図 2】プリモニジン（化合物 4 ; 実施例 1 を参照）を局所投与したときの、ダッチベルテッド種ウサギにおける用量縮瞳反応曲線のプロットを示す。百分率の量は、% w : v である。

【図 3】式 I の化合物（化合物 1 ; 実施例 1 を参照）を局所投与したときの、ダッチベルテッド種ウサギにおける用量縮瞳反応曲線のプロットを示す。百分率の量は、% w : v である。

【図 4】式 I の化合物（化合物 1）又はプリモニジン（化合物 4）を、両方とも 0 . 1 % w : v で投与したときの > 2 . 5 mm の瞳孔変化を有する対象（ウサギ）の応答者分析を示す。

【図 5】プリモニジン（化合物 4）と式 I の化合物（化合物 1 ; 実施例 1 を参照）との、室内光条件下での DB ウサギにおける局所投与後の縮瞳作用の持続時間の比較を示す。百分率の量は、% w : v である。

【図 6】式 I の化合物（化合物 1 ; 実施例 1 を参照）を局所投与したときの、ダッチベルテッド種ウサギにおける用量縮瞳反応曲線のプロット（9 時間にわたる）を示す。百分率の量は、% w : v である。

【図 7】式 I の化合物（化合物 1 ; 実施例 1）又は化合物 3（実施例 1 を参照）を局所投与したときの、ダッチベルテッド種ウサギにおける用量縮瞳反応曲線の比較のプロットを示す。百分率の量は、% w : v である。

【発明を実施するための形態】

【0174】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明の両方が、例示的かつ説明的なものに過ぎないこと、及び特許請求されている本発明を限定するものではないことを理解されたい。本明細書で用いる場合、単数の使用は、特に具体的に明記しない限り、複数を含む。本明細書で用いる場合、「又は」は、別途記載のない限り、「及び/又は」を意味する。更に、用語「含んでいる（including）」、並びに「含む（includes）」及び「含まれる（included）」などの他の形態の使用は、限定されない。本明細書において使用される項目の見出しは、体系化目的に過ぎず、説明されている主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0175】

特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載の分析化学の実験手順及び技術に関連して利用される命名法、合成有機及び無機化学物質は、当該技術分野において既知のものである。標準的な化学記号は、そのような記号によって表される完全な名前と互換的に使用される。したがって、例えば、用語「水素」及び「H」は、「メチル」、「Me」、及び「CH₃」のような同一の意味を有すると理解される。標準的な技術は、化学合成、化学分析、及び製剤に使用することができる。

【0176】

いくつかの実施形態では、記載される化合物（式 I の化合物など）は、その薬学的に許容される塩を含み得る。このような塩としては、例えば、酸添加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩など）、及び塩基添加塩（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、アルミニウム、亜鉛、アンモニウム、エチレンジアミン、アルギニン、ピペラジンなど）、並びに本開示の読了時に当業者に特定可能な他の塩を挙げることができる（例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag; Helv

10

20

30

40

50

etica Chimica Acta - Zurich, 2002, 329 - 345、及び Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1 - 19を参照)。

【0177】

本明細書に記載される特定の化合物は、互変異性体として存在することができ、それ自体の間で相互変換することができる。特定の互変異性体の本明細書における構造的描写は、別途記載のない限り、記載される特定の互変異性体に化合物を限定するものとして解釈されるべきではない(特定の設定条件下で、主要な互変異性体ではない可能性があっても)。

【0178】

本明細書で別段の指示がない限り、用語「約」は、値(例えば、重量百分率)に関連して使用されるとき、個々の成分(例えば、活性成分又は賦形剤)、組成物、又は実施形態の機能性に関して、同等(例えば、生物学的同等)である、列挙された値(及び/又は値の範囲)に近接する値を含むことが意図される。更に、当業者には理解されるように、成分の量、分子量、反応条件などの特性を表すものを含む全ての数は近似値であり、全ての例において用語「約」によって任意に修飾されるものとして理解される。これらの値は、本明細書の説明の教示を利用して当業者が得ようとする所望の特性に応じて変化し得る。また、このような値は、それぞれの試験測定値に見出される標準偏差から必然的に生じる変動性を本質的に含有し、いくつかの値及び量は、それらが別の値又は量と「ほぼ同じ」であろうように、切り上げ又は切り捨てることができることも理解される。

10

20

【0179】

用語「治療的に有効な量」は、ヒト又は非ヒト患者などの眼の病態の治療を必要とする個体に投与される場合に、眼の病態を治療するのに有効な量を指す。治療的に有効な量の化合物及び/又は組成物が個体に投与されるとき眼の病態の治療の程度及び/又は成功は、本明細書に記載されるように、当業者に容易に特定可能であろう。

【0180】

本明細書において、視力の改善をそれを必要とする個体において行う方法、並びに眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行う方法が記載される。近見視力、中間視力、及び/又は遠見視力が含まれるが、これらに限定されない視力又は視覚的改善は、例えば、異なる輝度レベル(例えば、 200 cd/m^2 未満、 150 cd/m^2 未満、 100 cd/m^2 未満、 50 cd/m^2 未満、 10 cd/m^2 未満、 5 cd/m^2 未満、 2 cd/m^2 未満、及びこれらの輝度レベルの間の範囲)での、全てベースラインからの(すなわち、治療前からの)、投与後の任意の時点で正しく読み取られた文字の数の増加、平均文字変化の増加、又は(少なくとも)2文字行又は3文字行の改善に反映され得る。夜間視力の改善は、薄暗い照明又は暗い照明での(例えば、薄明視又は暗所視条件下の)患者の視覚的改善に反映され得る。日中の視力の改善は、昼光時間中又は日光下(例えば、明所視条件下)で見られるように、明るい照明における患者の視覚的改善に反映され得る。本明細書に記載される実施形態を使用する視力改善はまた、老眼鏡、水晶体修正薬、及び眼内レンズ(IOL)を含む老眼の外科的選択肢が挙げられるが、これらに限定されない、他の視覚補助具及び装置(特に老眼を治療するために使用されるもの)を使用して、又は使用する場合にも達成することができる。

30

40

【0181】

いくつかの実施形態では、眼の病態は、瞳孔の径を収縮させることによって治療することができる病態である。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、瞳孔を収縮させることによって、「ピンホール効果」が達成され、これは、焦点深度、視力、及び本明細書に記載されるものなどの眼の病態の治療に使用する他の効果などの治療効果を有することができると思う。ピンホール効果では、瞳孔直径を減少させることにより、焦点深度が増大し、いくつかの周辺光線が眼に入ることを遮断することによって光散乱を減少させ、それによって、周辺部の焦点が合わされていない光線が網膜に到達することを防止する。これらの作用は、例えば、老眼での読み取り視力の質及び通勤者の夜間運転の視力の

50

改善を助けることができる。したがって、本明細書に記載される方法によって治療可能な病態としては、例えば、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視）を挙げることができる。

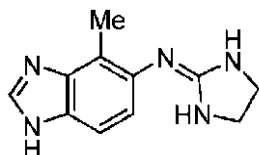
【0182】

したがって、眼の病態の治療をこのような治療を必要とする個体において行うための瞳孔径を縮小させるための方法が本明細書に記載される。

【0183】

一実施形態では、方法は、治療的に有効な量の式Iの化合物：

【化8】



式I

又はその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む。式Iの化合物は、当業者に既知の方法によって合成することができる（例えば、米国特許第6,495,583号及び同第5,478,858号を参照）。

【0184】

別の実施形態では、治療される眼の病態は、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視）からなる群から選択される。したがって、眼の病態の治療を、このような治療を必要とする個体において行うための瞳孔径を縮小させる方法が、本明細書に記載され、方法は、治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含み、眼の病態は、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視）からなる群のうちの一つ以上から選択される。

【0185】

いくつかの実施形態では、眼の病態は、老眼である。他の実施形態では、眼の病態は、夜間視力の不良である。他の実施形態では、眼の病態は、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハローである。他の実施形態では、眼の病態は、近視の形態（例えば、夜間近視）である。

【0186】

加えて、本明細書に記載される化合物は、瞳孔を収縮させるのに有用であるため、これらは、例えば、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視）などの眼の病態を治療する方法において役立つ。

【0187】

したがって、治療的に有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、眼の病態の治療を、それを必要とする個体において行う方法が、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、眼の病態は、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及びいくつかの形態の近視（例えば、夜間近視）からなる群のうちの一つ以上から選択される。

【0188】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩は、個体の片眼又は両眼に直接投与することができる。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、両眼に投与することができる。他の実施形態では、式Iの化合物は、片眼のみに投与することができる。

【0189】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、式Iの化合物が個体の片眼又は両眼

10

20

30

40

50

に直接投与される場合、投与は眼に局所的に行うことができる。

【0190】

更に、本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的に許容される組成物として投与することができる。このような組成物は、様々な投与経路（例えば、局所的）によって個体の片眼又は両眼に投与することができる。

【0191】

本発明者らは、驚くべきことに、式Iの化合物が、類似の - 2 - アドレナリン受容体アゴニストと比較したときに、式Iの化合物のインビトロ活性に基づいて予測されたものよりも大きなインビボ活性を有することを見出し、これは、他の - 2 - アドレナリン受容体アゴニストと比較したときに、式Iの化合物の治療活性のより長い持続時間をもたらし得る。したがって、いくつかの実施形態では、式Iの化合物の治療的に有効な量は、個体に投与されたときに、他の - 2 - アドレナリン受容体アゴニスト（例えば、プリモニジン）と比較すると、有効性及び/又は効果の持続時間を増加させる量である。

【0192】

特に、興味の対象となる1つの効果は、式Iの化合物が個体に投与されるときに瞳孔径の縮小（瞳孔収縮）であり得る。したがって、いくつかの実施形態では、特定の治療的に有効な量の式Iの化合物は、個体に投与されるとき、瞳孔が、3 mmより大きい自然のベースラインの径から、3 mm以下の径に、特に2 ~ 3 mmの径に収縮するように、瞳孔径のある縮小量を引き起こすことができる。当業者には明らかであろうように、瞳孔の自然なベースライン径は、特定の照明条件/輝度レベル（例えば、200 cd/m²未満、150 cd/m²未満、100 cd/m²未満、50 cd/m²未満、10 cd/m²未満、5 cd/m²未満、2 cd/m²未満、及びこれらの輝度レベルの間の範囲）並びに患者の年齢に依存し得る。したがって、ベースライン瞳孔径は、低光における約6 ~ 約7 mmから明るい光における約3 ~ 約4 mmの範囲であることができ、いくつかの実施形態では、式Iの化合物の治療的に有効な量は、瞳孔径をこれらのベースライン径から3 mm以下の径に、特に2 ~ 3 mmの径に縮小させる量であり得る。いくつかの実施形態では、ベースライン径からの瞳孔径のこれらの縮小は、個体が、例えば、200 cd/m²未満、150 cd/m²未満、100 cd/m²未満、50 cd/m²未満、10 cd/m²未満、5 cd/m²未満、2 cd/m²未満、及びこれらの輝度レベルの間の範囲の輝度レベルに曝露されるときに達成され得る。

【0193】

瞳孔径を3 mm以下の径に、特に2 ~ 3 mmの径に縮小させることは、例えば、特に低光条件での老眼の近方読み取り能力を改善することができる（例えば、Xu et al. 「The effect of light level and small pupils on presbyopic reading performance.」 *Investigative ophthalmology & visual science* 57, no. 13 (2016) : 5656 - 5664を参照）。しかしながら、プリモニジンは、異なる照明条件において老眼患者の瞳孔径を平均3.4 mmまで減少させ（例えば、McDonald II et al. 「Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions.」 *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 27, no. 4 (2001) : 560 - 564を参照）、したがって、焦点深度を改善し、読み取り視力を改善するのに理想的ではない。式Iの化合物は、より大きなピーク低下及び2 mm ~ 3 mmである瞳孔径の少なくとも約1時間 ~ 少なくとも約9時間のより長い持続時間の両方を有するが、プリモニジンなどの別のアルファ - 2 - アドレナリン受容体アゴニストを投与したときに、2 ~ 3 mmの範囲までの瞳孔収縮のこのような持続時間は見られない。

【0194】

10

20

30

40

50

したがって、いくつかの実施形態では、特定の治療的に有効な量の式 I の化合物は、個体に投与されると、瞳孔径の縮小を持続させることができ、瞳孔は 3 mm 以下の径に、特に 2 ~ 3 mm の径に、少なくとも 1 時間、少なくとも 2 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 6 時間、又は少なくとも 9 時間、少なくとも 10 時間、少なくとも 12 時間、及びこれらの時間の間の範囲の間収縮される。いくつかの実施形態では、これらの瞳孔径の縮小は、例えば、200 cd/m²未満、150 cd/m²未満、100 cd/m²未満、50 cd/m²未満、10 cd/m²未満、5 cd/m²未満、2 cd/m²未満、及びこれらの輝度レベルの間の範囲の輝度レベルに曝露されるときに達成され得る。

【0195】

他の実施形態では、特定の治療的に有効な量の式 I の化合物は、個体に投与されると、瞳孔径の縮小を持続させることができ、瞳孔は約 2 . 0 mm の径に、少なくとも 1 時間、少なくとも 2 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 6 時間、少なくとも 9 時間、少なくとも 10 時間、又は少なくとも 12 時間、及びこれらの時間の間の範囲の間収縮される。他の実施形態では、特定の治療的に有効な量の式 I の化合物は、個体に投与されると、瞳孔径の縮小を持続させることができ、瞳孔は約 2 . 5 mm の径に、少なくとも 1 時間、少なくとも 2 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 6 時間、少なくとも 9 時間、少なくとも 10 時間、又は少なくとも 12 時間、及びこれらの時間の間の範囲の間収縮される。

10

【0196】

本発明者らはまた、驚くべきことに、市販の - 2 - アドレナリン受容体アゴニストのプリモニジン（虹彩メラニン色素への高い結合を有する）とは異なり、式 I の化合物が、虹彩メラニン色素への結合をほとんど示さないことも見出した。したがって、式 I の化合物は、異なる眼の色 / 虹彩色素沈着を有する個体間でより一貫した投与量で投与することができる。

20

【0197】

したがって、いくつかの実施形態では、式 I の化合物の治療的に有効な量は、個体に投与されるとき、ほぼ同じ量の別の - 2 - アドレナリン受容体アゴニスト（例えば、プリモニジン）の投与と比較すると、個体の虹彩色素への結合量の低減をもたらす量である。例えば、いくつかの実施形態では、特定の治療的に有効な量の式 I の化合物は、個体に投与されると、特に、個体が暗色の虹彩と見なされる虹彩を有する場合、ほぼ同じ量のプリモニジンが個体に投与されるとき虹彩色素への結合より約 8 ~ 約 10 倍少ない虹彩色素への結合をもたらすことができる（例えば、Franssen, L.; Coppens, J. E.; van den Berg, T. J., Grading of iris color with an extended photographic reference set. Journal of optometry 2008, 1(1), 36 - 40 を参照）。

30

【0198】

更に、この低減された虹彩色素への結合量は、特に個体が暗色の虹彩と見なされる虹彩を有する場合に、特に、プリモニジンを使用した場合に必要とされるよりも、特定の治療効果を達成するために必要とされる式 I の化合物の低減した量をもたらすことができる。したがって、いくつかの実施形態では、必要とされる式 I の化合物の量は、プリモニジンと同様の治療効果（例えば、瞳孔収縮）を達成するために必要とされるプリモニジンの量よりも約 30 ~ 約 100 倍少ない。いくつかの実施形態では、必要とされる式 I の化合物の量は、プリモニジンと同様の治療効果（例えば、瞳孔収縮）を達成するために必要とされるプリモニジンの量よりも、約 30 倍、約 40 倍、約 50 倍、約 60 倍、約 70 倍、約 80 倍、約 90 倍、又は約 100 倍少ない。

40

【0199】

加えて、必要とされる式 I の化合物の量が減少することにより、必要とされる式 I の化合物が潜在的により少なくなり、- 2 - アドレナリン受容体アゴニストに通常関連する副作用（例えば、鎮静作用）の発生率を低下させることになることと予想される。加えて、理論に束縛されるものではないが、式 I の化合物の虹彩色素への結合の低減は、特に、個体

50

が暗色の虹彩と見なされる虹彩を有する場合、同等量の、プロモニジンなどの アドレナリン受容体アゴニストと比較したときに、治療利益の持続時間が増大した式 I の化合物の量をもたらすことができる。

【0200】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、治療される眼の病態は老眼である。老眼は、ほぼ 1.7 億人に影響を及ぼす加齢に関連する病態である。老眼では、眼が近くの物体に焦点を合わせる（適応）能力は年齢と共に減少し、加齢に伴って眼の水晶体を硬化させることによって引き起こされると考えられる。

【0201】

老眼の治療の程度及び／又は成功は、当業者（例えば、医師及び他の医療従事者）に既知の方法によって決定することができる。例えば、式 I の化合物が投与されるとき、裸眼の近見視力、中間視力、及び／又は遠見視力が、化合物が投与されない場合の視力に対して改善される。この改善は、当業者に特定可能な視力検査表で患者によって正しく読み取られた文字行の数の改善を測定することによって、定量的に測定することができる。例えば、式 I の化合物が個体に投与されると、個体は、式 I の化合物の投与前に正確に読み取ることができる文字行の数よりも、1 行以上（例えば、2 行、3 行、又は 4 行）の文字行を正確に読み取ることができる。この改善は、片眼又は両眼において、並びに通常又は低光条件下（例えば、 200 cd/m^2 未満、 150 cd/m^2 未満、 100 cd/m^2 未満、 50 cd/m^2 未満、 10 cd/m^2 未満、 5 cd/m^2 未満、 2 cd/m^2 未満、及びこれらの輝度レベル間の範囲）で測定することができる。加えて、治療の程度及び／又は成功の非定量的（すなわち、定性的）測定は、式 I の化合物の投与後の個体の視力の改善の個々の自己報告などで測定することができる。例えば、個体は、式 I の化合物の投与後に、改善された読み取り能力、及び／又は老眼鏡が不要であることを報告してもよい。更に、個体はまた、式 I の化合物を投与されるとき、頭痛及び眼精疲労（これらは、老眼が老眼鏡などの他の手段によって処置されていない場合に個体に通常存在する）の軽減も報告してもよい。

【0202】

老眼の治療の程度及び／又は成功の別の測定は、式 I の化合物が個体に投与されるとき、焦点深度（ジオプター（diopter）又は当業者に特定可能な他の単位で測定することができ、観察される物体が、個体において焦点が失われる前に個体から離れて、個体に向かって移動することができる距離である）の式 I の化合物の投与前の個体の焦点深度に対する改善の測定であり得る。焦点深度は、例えば、波面収差測定、及び当業者に特定可能な他の方法など、当業者に特定可能な方法によって測定及び決定することができる。

【0203】

老眼の治療の程度及び／又は成功の別の測定は、式 I の化合物が、式 I の化合物の投与前に個体の瞳孔径及び外観に対して個体に投与されるときに個体における瞳孔径及び外観の測定であり得る。瞳孔径及び外観の測定は、夜間の屋外及び交通照明シナリオを反映するように、当業者に特定可能な様々な照明条件下（例えば、波面収差計を使用して）当業者に識別可能な方法によって測定することができる。

【0204】

老眼の治療の程度及び／又は成功の別の測定は、式 I の化合物が投与されるときに個体の視野の、式 I の化合物の投与前の個体の視野に対する変化の測定であり得る。個体の視野の判定は、当業者に特定可能な方法によって行うことができる。例えば、個体は、片方の眼を覆うと同時に、覆われていない眼で試験官の眼を凝視することができる。次いで、個体は、4 つの四分円（左、右、上、及び下）のそれぞれにおいて、試験官が少しの間点滅させた指示物の数を示すように求められ得る。

【0205】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、治療される眼の病態は、夜間視力の不良である。多くの個体は、夜間に発症するものなどの、個体が低光条件下で視力障害を有する病態である、夜間視力の不良に悩まされている。夜間視力の不良の原因として

10

20

30

40

50

は、角膜又は水晶体の収差を挙げることができ、これらは、自然に生じ得るが、レーザー手術（例えば、レーシック）などの眼球の介入処置から生じ得る。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、夜間視力の不良が、例えば、角膜又は水晶体の収差が存在する場合、低光条件下で瞳孔が拡張すると、瞳孔に焦点を合わせていないいくつかの光線を導き得る結果をもたらす可能性があり、したがって、瞳孔が収縮している場合（例えば、式Iの化合物を夜間視力が不良の個体に投与することによって）、夜間視力の改善を達成することができると思う。

【0206】

夜間視力の不良の治療の程度及び/又は成功は、当業者（例えば、医師及び他の医療従事者）に既知の方法によって決定することができる。例えば、個体における夜間視力の不良の治療の程度及び/又は成功の1つの測定は、式Iの化合物が投与されるとき、当業者に特定可能なシステム（例えば、Holladay Automated Contrast Sensitivity System、又はHACSS（商標））によって測定されるような薄明視コントラスト感度（グレアの有無で）の、化合物が投与されていないときの薄明視コントラスト感度に対する改善であり得る。

10

【0207】

治療の程度及び/又は成功の別の測定は、例えば、式Iの化合物が投与されるとき、低光条件下における、裸眼の近距離視力、中距離視力、及び/又は遠距離視力（これらの全ては、低コントラスト視力又は高コントラスト視力であり得、例えば、Edwards, J. D.; Burka, J. M.; Bower, K. S.; Stutzman, R. D.; Sediq, D. A.; Rabin, J. C., Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2008, 34 (9), 1538 - 1541を参照されたい）が、化合物が投与されないときの視力に対する改善であり得る。この改善は、当業者に特定可能な視力検査表で低光条件下において患者によって正しく読み取られた文字行の数の改善を測定することによって、定量的に測定することができる。例えば、個体は、式Iの化合物が個体に投与されるとき、低光条件下で、式Iの化合物の投与前に個体が正確に読み取ることができる文字行の数よりも、1行以上（例えば、2行、3行、又は4行）多くの文字行を正しく読み取ることができる。改善は、片眼又は両眼で測定することができる。

20

30

【0208】

加えて、治療の程度及び/又は成功の定量的（すなわち、定性的）測定は、式Iの化合物の投与後の低光条件下での個体の視力の改善の個々の自己報告などを測定することができる。例えば、個体は、式Iの化合物の投与後、改善された夜間視力（例えば、運転中の）及び/又は低光条件下（例えば、低照明条件を有するレストラン）での老眼鏡の不要を報告してもよい。

【0209】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、治療される眼の病態は、視覚的グレアである。視覚的グレアは、光が眼に入ると視力を低下させる、夜間に概ね見られる視覚収差によって特徴付けられる、レーザー手術（例えば、レーシック）などのいくつかの眼科手術の副作用である。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、低光条件下で視覚的なグレアで見られる視覚収差が、瞳孔が拡張するときに眼に入る追加の光によって引き起こされ、及び/又は悪化し、したがって、式Iの化合物を視覚的グレアを経験している人に投与することにより瞳孔を収縮させることによって、治療され得ると考える。

40

【0210】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、治療される眼の病態は、視覚的スターバーストである。視覚的スターバーストは、光源（街灯及び自動車のヘッドライト

50

など)が光源から発するスターバーストパターンで光を放出するように見える視覚障害(レーシックなどの一部の眼科手術の副作用であり得る)であり、一部の例では、光源に近接した物体、例えば、歩行者又自転車に乗る人を不明瞭にする場合もある(例えば、ウェブページ lasikcomplications.com/starbursting.htmを参照)。本明細書に記載される方法の他の実施形態では、治療される眼の病態は、視覚的ハローである。視覚的ハローは、光源、例えば、街灯、ヘッドライト、及び照明された反射道路標識の周囲で見られ得る拡散リングの形態をとる別の視覚障害(レーシックなどの一部の眼科手術の副作用であり得る)である(例えば、ウェブページ lasikcomplications.com/halos.htm及び londonvisionclinic.com/post-lasik-patients-risk-of-halos-and-starbursts-around-bright-lights-at-nightを参照)。

10

【0211】

視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び/又は視覚的ハローの治療の程度及び/又は成功は、当業者(例えば、医師及び他の医療従事者)に既知の方法によって決定することができる。例えば、治療の程度は、それらに投与される式Iの化合物を有する前後の視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び/又は視覚的ハローの程度を評価するために当業者に既知の試験を使用することによって、決定することができる。例えば、個体によって見られる視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び/又はハローの重篤度は、式Iの化合物の投与前に測定し、式Iの化合物の投与後の個体によって見られる視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び/又はハローの重篤度と比較することができる。測定は、当業者に特定可能である、使用される特定の試験に応じて、定性的(例えば、アンケートに基づいて)であるか、又は定量的(例えば、個体に、ハロー及びスターバーストを生成することができるコンピュータ化された光学系上でスターバースト及び/又はハローのサイズを測定することによって)であり得る(例えば、Lee, J. H.; You, Y. S.; Choe, C. M.; Lee, E. S., Efficacy of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution in reducing halos after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008, 34(6), 963-967 and Xu, R.; Kollbaum, P.; Thibos, L.; Lopez-Gil, N.; Bradley, A., Reducing starbursts in highly aberrated eyes with pupil miosis. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2018, 38(1), 26-36; and Hunckeler, J. D.; Coffman, T. M.; Paugh, J.; Lang, A.; Smith, P.; Tarantino, N., Characterization of visual phenomena with the Array multifocal intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2002, 28(7), 1195-1204を参照)。加えて、治療の程度はまた、患者が式Iの化合物を投与し、その治療効果下にある間に夜間に運転することができた後に、患者によって自己報告され得る。

20

30

40

【0212】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、治療される眼の病態は、ある形態の近視(例えば、夜間近視)である。例えば、夜間近視は、夜間及び/又は低光条件下で現れる傾向がある、ある種の近視(すなわち、「近眼(nearsightedness)」)である。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、夜間近視は、瞳孔がより低い光条件下で拡張されたときに眼に入る追加の焦点が合わされていない光線によって引き起こされる可能性があり、したがって、式Iの化合物を夜間近視に罹患している人に投与することにより、瞳孔のサイズを縮小させることによって、治療することができると思う。

50

【0213】

夜間近視の治療を必要とする個体の夜間近視の治療程度及び／又は成功は、当業者（例えば、医師及び他の医療従事者）に既知の方法によって決定することができる。例えば、治療の程度及び／又は成功の1つの測定は、例えば、式Iの化合物が投与されるときに低光条件下での中距離視力及び／又は遠距離視力の、化合物が投与されないときの視力に対する改善であり得る。この改善は、当業者に特定可能な視力検査表で低光条件下において患者によって正しく読み取られた文字行の数の改善を測定することによって、定量的に測定することができる。例えば、個体は、式Iの化合物が個体に投与されるときに低光条件下で、式Iの化合物の投与前に個体が正確に読み取ることができる文字行の数よりも、1行以上（例えば、2行、3行、又は4行）多くの文字行を正しく読み取ることができる。改善は、片眼又は両眼で測定することができる。

10

【0214】

加えて、治療の程度及び／又は成功の定量的（すなわち、定性的）測定は、式Iの化合物の投与後の低光条件下での個体の視力の改善の個々の自己報告などを測定することができる。例えば、個体は、式Iの化合物の投与後の改善された夜間遠見視力（例えば、運転中の）を報告してもよい。

【0215】

眼の病態の治療の持続時間（例えば、時間視力が改善される）は恒久的でなくてもよく、個体によって様々であってもよいが、式Iの化合物は、老眼の治療を延長するような方法で投与することができる。例えば、式Iの化合物の特定の用量（医師などの当業者によって決定され得る）の視力改善効果の持続時間に応じて、化合物は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、又は医師などの当業者によって決定され得る任意の他の頻度で投与することができる。

20

【0216】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される組成物は、眼科用途に好適な溶液の形態である。一実施形態では、溶液は、主要なビヒクルとして生理食塩水溶液を使用して調製される。このような眼科用液剤のpHは、例えば、適切な緩衝液系によって4.5～8.0に維持する必要があり、中性pHが好ましいが、必須ではない。得られる調製物（preparation）が眼科的に許容される限り、pH調整のための種々の緩衝剤及び手段を使用することができる。したがって、緩衝剤としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液及びホウ酸塩緩衝液が挙げられるが、これらに限定されない。酸又は塩基を、必要に応じてこれらの製剤のpHの調整に使用することができる。

30

【0217】

処方物（formulations）はまた、従来薬学的に許容される防腐剤、安定剤及び界面活性剤を含有することができる。医薬組成物に使用することができる例示的な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エドト酸二ナトリウム、アスコルビン酸、塩化ポリドロニウム（例えば、ONAMER（登録商標）M）、安定化オキシクロロ錯体／安定化二酸化塩素（例えば、PURITE（登録商標））、及び当業者に既知の他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。眼科用製品では、典型的には、このような防腐剤は、0.004%～0.02%のレベルで使用される。安定剤としては、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシエチルセルロースシクロデキストリンが挙げられるが、これらに限定されない。加えて、処方物はまた、防腐剤を含まなくてもよい。防腐剤を含まないこのような処方物は、「防腐剤無添加」と言われる。

40

【0218】

眼科用液剤調製物はまた、界面活性剤を含むことができる。界面活性剤は、賦形剤又は活性薬剤を溶解するのを補助し、組成物中に固体又は液体を分散させ、湿潤を強化し、液滴サイズを変更するなど有用である。有用な界面活性剤としては、以下の部類の界面活

50

性剤が挙げられるが、これらに限定されない：アルコール；アミノオキシド；ブロックポリマー；カルボキシル化アルコール又はアルキルフェノールエトキシレート；カルボン酸／脂肪酸；エトキシ化アルコール；エトキシ化アルキルフェノール；エトキシ化アリールフェノール；エトキシ化脂肪酸；エトキシ化；脂肪酸エステル又は油（動物及び／又は植物）；脂肪族エステル；脂肪酸メチルエステルエトキシレート；グリセロールエステル；グリコールエステル；ラノリン系誘導体；レシチン及びレシチン誘導体；リグニン及びリグニン誘導体；メチルエステル；モノグリセリド及び誘導体；ポリエチレングリコール；ポリマー界面活性剤；プロポキシ化及びエトキシ化脂肪酸、アルコール、又はアルキルフェノール；タンパク質系界面活性剤；サルコシン誘導体；ソルビタン誘導体；スクロース及びグルコースエステル並びに誘導体。

10

【0219】

等張化剤（Tonicity adjustor）を必要に応じて、又は、都合よく添加することができる。等張化剤としては、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、エリスリトール、カルニチン、及びグリセリン、又は任意の他の好適な眼科的に許容される等張化剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0220】

眼科的に許容される酸化防止剤としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、及びブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

【0221】

眼科用処方物に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート化剤である。例示的なキレート剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート剤は、単独で、又はエデト酸二ナトリウムと組み合わせて既知であり、かつ好適である。

【0222】

薬学的に許容される組成物（本明細書では、調製物とも称される）は、式Iの化合物を、約0.01%～約1%（w/v）、又は約0.01%～約0.2%（w/v）、約0.01%～約0.3%（w/v）、約0.01%～約0.4%（w/v）、約0.01%～約0.5%（w/v）、約0.01%～約0.5%（w/v）、約0.01%～約0.6%（w/v）、約0.01%～約0.7%（w/v）、約0.01%～約0.8%（w/v）、又は約0.01%～約0.9%（w/v）の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間の範囲で含むことができる。

30

【0223】

薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.01%～約0.02%（w/v）、約0.02%～約0.03%（w/v）、約0.03%～約0.04%（w/v）、約0.04%～約0.05%（w/v）、約0.05%～約0.06%（w/v）、約0.06%～約0.06%（w/v）、約0.06%～約0.07%（w/v）、約0.07%～約0.08%（w/v）、約0.08%～約0.09%（w/v）、約0.09%～約0.10%（w/v）の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間の範囲で含むことができる。

40

【0224】

薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.01%～約0.06%（w/v）、約0.06%～約0.11%（w/v）、約0.11%～約0.16%（w/v）、約0.16%～約0.21%（w/v）、約0.21%～約0.26%（w/v）、約0.26%～約0.31%（w/v）、約0.31%～約0.36%（w/v）、約0.36%～約0.41%（w/v）、約0.41%～約0.46%（w/v）、約0.46%～約0.51%（w/v）、約0.51%～約0.55%（w/v）、約0.55%～約0.60%（w/v）、約0.60%～約0.65%（w/v）、約0.65%～約0.70%（w/v）、約0.70%～約0.75%（w/v）、約0.75%～約0.80%（w/v）、約0.80%～約0.85%（w/v）、約0.85%～約0.90%（w/v）、約0.90%～約0.95%（w/v）、又は約0.95%～約1.00%

50

(w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。

【0225】

加えて、薬学的に許容される組成物は、式Iの化合物を、約0.001%～約1%(w/v)、又は約0.001%～約0.2%(w/v)、約0.001%～約0.3%(w/v)、約0.001%～約0.4%(w/v)、約0.001%～約0.5%(w/v)、約0.001%～約0.6%(w/v)、約0.001%～約0.7%(w/v)、約0.001%～約0.8%(w/v)、又は約0.001%～約0.9%(w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。

10

【0226】

薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.001%～約0.01%(w/v)、約0.001%～約0.02%(w/v)、約0.001%～約0.03%(w/v)、約0.001%～約0.04%(w/v)、約0.001%～約0.05%(w/v)、約0.001%～約0.06%(w/v)、約0.001%～約0.07%(w/v)、約0.001%～約0.08%(w/v)、又は約0.001%～約0.09%(w/v)、約0.001%～約0.01%の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。

【0227】

薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.001%～約0.002%(w/v)、約0.002%～約0.003%(w/v)、約0.003%～約0.004%(w/v)、約0.004%～約0.005%(w/v)、約0.005%～約0.006%(w/v)、約0.006%～約0.006%(w/v)、約0.006%～約0.007%(w/v)、約0.007%～約0.008%(w/v)、約0.008%～約0.009%(w/v)、約0.009%～約0.010%(w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。

20

【0228】

加えて、薬学的に許容される組成物は、式Iの化合物を、約0.003%～約1%(w/v)、又は約0.003%～約0.2%(w/v)、約0.003%～約0.3%(w/v)、約0.003%～約0.4%(w/v)、約0.003%～約0.5%(w/v)、約0.003%～約0.6%(w/v)、約0.003%～約0.7%(w/v)、約0.003%～約0.8%(w/v)、又は約0.003%～約0.9%(w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。

30

【0229】

薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.003%～約0.01%(w/v)、約0.003%～約0.02%(w/v)、約0.003%～約0.03%(w/v)、約0.003%～約0.04%(w/v)、約0.003%～約0.05%(w/v)、約0.003%～約0.06%(w/v)、約0.003%～約0.07%(w/v)、約0.003%～約0.08%(w/v)、約0.003%～約0.09%(w/v)、又は約0.003%～約0.01%(w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。

40

【0230】

加えて、薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.1%～約0.2%(w/v)、約0.2%～約0.3%(w/v)、約0.3%～約0.4%(w/v)、約0.4%～約0.5%(w/v)、約0.5%～約0.6%(w/v)、約0.6%～約0.7%(w/v)、約0.7%～約0.8%(w/v)、約0.8%～約0.9%(w/v)、又は約0.9%～約1%(w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間で含むことができる。本明細書に記載の組成物用の式Iの化合物の追加の量は、本開示を読み取れば、当業者に特定可能であろう。

50

【0231】

加えて、薬学的に許容される組成物はまた、式Iの化合物を、約0.01%～約0.02% (w/v)、約0.02%～約0.03% (w/v)、約0.03%～約0.04% (w/v)、約0.04%～約0.05% (w/v)、約0.05%～約0.06% (w/v)、約0.06%～約0.07% (w/v)、約0.07%～約0.08% (w/v)、約0.08%～約0.09% (w/v)、約0.09%～約0.1% (w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量のいずれかの間の範囲で含むことができる。本明細書に記載の組成物用の式Iの化合物の追加の量は、本開示を読み取れば、当業者に特定可能であろう。

【0232】

加えて、薬学的に許容される組成物は、式Iの化合物を、約0.01% (w/v)、約0.03% (w/v)、約0.1% (w/v)、又は約0.3% (w/v)の量で、及び式Iの化合物のこれらの選択された量以外の他の量で含むことができる。本明細書に記載の組成物用の式Iの化合物の追加の量は、本開示を読み取れば、当業者に特定可能であろう。

【0233】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物が薬学的に許容される組成物の一部である場合、この化合物は、眼の病態（例えば、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視））の治療又は制御に使用されるように治療活性を有する唯一の活性成分である。本明細書で使用する
とき、用語「活性成分」は、組成物の治療効果に關与する薬学的に許容される組成物の成分を指し、一方、組成物の他の成分（例えば、賦形剤、担体、及び希釈剤）は、処方物の一部として必要であるか又は所望される、組成物中に他の機能（潤滑、風味、pH制御、乳化、安定化、保存、及び本明細書に記載される組成物の治療効果以外の他の機能）を有する場合であっても、組成物の治療効果に關与しない。特に、いくつかの実施形態では、式Iの化合物が治療活性を有する唯一の活性成分である本明細書に記載の薬学的に許容される組成物は、眼の病態（例えば、老眼、夜間視力の不良、視覚的グレア、視覚的スターバースト、視覚的ハロー、及び近視のいくつかの形態（例えば、夜間近視））の治療又は制御のための治療活性を有すると考えられる他の成分が存在しない組成物である。

【0234】

本発明の眼科用処方物は、点滴器を備えた容器など、眼への投与を容易にするために計量投与に適した形態でパッケージ化され得る。点滴投与に適した容器は通常、好適な不活性の非毒性塑性材料で製造され、一般に約0.5～約15mLの溶液を収容する。1つのパッケージに1以上の単位用量を含むことができる。防腐剤無添加溶液は、最大約10単位用量、最大約5単位用量を含有する再封不可能な容器で製剤化される場合が多く、典型的な単位用量は1～約8液滴、例えば、1～約3液滴である。1滴の量は、通常約20～35µLである。いくつかの実施形態では、容器は、多回投与防腐剤無添加 (multidose preservative-free、MDPF) 容器であり得る（例えば、Chapter 20 of Ong, S. et al. Drug Development - A Case Study Based Insight into Modern Strategies
2011を参照）。

【0235】

加えて、いくつかの実施形態では、眼への投与のための様々な眼送達方法も、本明細書に記載の組成物及び/又は化合物（例えば、式Iの化合物）も企図される。例えば、眼の投与方法としては、例えば、硝子体内投与、前房内投与、及び結膜下投与、及び当業者に特定可能な他の眼投与方法を挙げることができる。加えて、眼の薬物送達システム（例えば、眼用インプラント、前房内インプラント、硝子体内インプラント、結膜下インプラント、テノン嚢下インプラント、涙点プラグ、毛細管溶出インプラント、及び眼球リング）を使用するなどの追加の投与方法もまた、本明細書に記載の化合物及び/又は組成物を送達するために（例えば、数日間、数週間、又は医師によって推奨される他の期間にわたる

10

20

30

40

50

持続放出のための) 想定され、これらはPLGA系マイクロスフェア中の式Iの化合物などのデポーをもたらず注射可能な持続性放出製剤であり、これはまた、結膜下、テノン嚢下、前房内、及び硝子体内膜空間などの眼内コンパートメントのいずれかで使用することができる(例えば、Kuno Polymers 2011, 3, 193-221; 米国特許第9, 289, 413号及び同第9, 504, 653号; 米国特許出願公開第2011/0182966号、同第2016/0022695号、及び同第2016/0296532号; 並びにChee, S.-P., Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2012, 28(4), 340-349 and Tejpal, Y., et al., J Drug Deliv Therap. 2013, 3, 114-123を参照)。

10

【0236】

また、式Iの化合物と、眼に調製物を投与するための取扱説明書とを含む、眼用調製物からなるキットも企図される。眼用調製物は、一実施形態では、多回投与形態で提供又はパッケージ化される。この実施形態では、調製物は、好ましくは、式Iの化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む。本明細書に記載の賦形剤のいずれも、眼用調製物に好適である。一実施形態では、調製物は、使用中の微生物汚染を防止する防腐剤を含む(すなわち、繰り返し使用)。

【0237】

投与のための取扱説明書は、典型的には、服用指示を提供する。様々な実施形態では、指示は、調製物を1日1回、1日に2回、又は1日3回投与するためのものであり得る。調製物が液体調製物である実施形態では、投与は、1液滴、2液滴、3液滴、又はそれ以上を片眼又は両眼に、1日1回、1日2回、1日3回、又はそれ以上、点眼することができる(例えば、片眼が眼病態に罹患している場合、又は両眼が病態に罹患している場合、両眼を治療することができる)。

20

【実施例】

【0238】

以下の実施例は、本開示の方法を例示することのみを目的とするものであり、決して本開示の方法を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0239】

実施例1

30

アドレナリン受容体アゴニストのインビトロ活性

インビトロFLIPR(蛍光画像プレートリーダー)アッセイを、式Iの化合物(表1の項目1)を含むいくつかの化合物で実施した。

【0240】

具体的には、4つのHEK293安定細胞株をFLIPRアッセイで使用した。ウシアドレナリン1A受容体を安定的に発現させるHEK293細胞株を使用して、1薬学を特性評価した。2アドレナリン受容体ファミリーは、Gタンパク質共役受容体である。したがって、カルシウムベースのFLIPRアッセイでこれらの細胞株を使用するために、キメラGタンパク質Gq15を使用して、ヒト-2A、-2B、及び-2C受容体をカルシウム経路へ強いて結合させた。細胞を、1ウェル当たり25,000個の細胞でポリ-D-リジンでコーティングされた384ウェルプレートに3通りで播種し、10%ウシ胎児血清を補充したDMEM中で一晚増殖させた。FLIPR評価のために、細胞を、HBSS/HEPES緩衝液(1xハンス緩衝塩液、20mMのHEPES、pH7.4)で2回洗浄後、Fluo-4-AM(4uMのFluo-4-AM、HBSS/HEPES緩衝液中の0.04%のブルロニック酸)、カルシウム感受性染料を添加した。細胞に染料を37で40分間充填した後、HBSS/HEPES緩衝液で4回洗浄して過剰な染料を除去した。4倍希釈係数を用いて、0.64nM~10,000nMの濃度で試験化合物をプロファイリングした。ノルエピネフリンを、-1受容体の相対的有効性を評価するための標準的完全アゴニストとして使用し、及びプリモニジン(化合物4)を、-2受容体の相対的有効性を評価するための標準的完全アゴニストとして

40

50

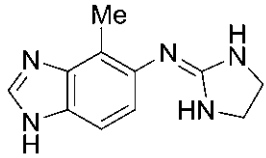
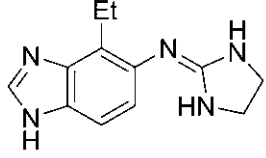
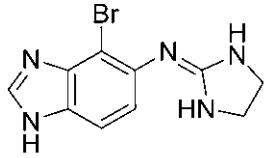
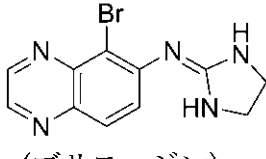
使用した。4倍希釈係数を用いて、ノルエピネフリン又はプリモニジンのいずれかを、0.064 nM ~ 1000 nMの濃度で試験した。

【0241】

化合物の適切な希釈の添加によって受容体活性化を開始させ、一過性カルシウムシグナルを捕らえた。カルシウム曲線のピーク高さを決定し、Activity Baseソフトウェアを使用するEC₅₀及び相対有効性値の計算に利用した。EC₅₀は、4パラメータロジスティック方程式： $y = A + (B - A) / (1 + (C / x)^D)$ を使用して計算し、式中、A及びBは、曲線の底部及び上部平坦域(plateau)を表し、Cは、EC₅₀値を表し、Dは勾配係数を表し、x及びyは、元のx(薬物濃度)及びy(蛍光シグナル、RFU)値を表す。

【表1】

表1

化合物	構造	ウシ α 1A EC ₅₀ (nm)	ヒト α 2A EC ₅₀ (nm)
1	 (式I)	286	0.7
2		1651	11
3		1000	1.0
4	 (プリモニジン)	1205	0.8

【0242】

インビトロ薬物学に基づいて、化合物2及び3などの-2-アドレナリン受容体パンアゴニスト並びに式Iの化合物(化合物1)は、プリモニジン(化合物4)のようにウサギにおいて類似の縮腫有効性(ピーク及び持続時間)を有することが予想されている。しかしながら、式Iの化合物は、次の実施例に示されるように、インビボで予想外の優れた特性を有することが見出された。

【0243】

実施例2

インビボウサギ縮腫モデル

2~4kgの重さの雌のダッチベルテッド種ウサギ(Covance, Princeton, New Jersey)を、これらの研究に使用した。全ての実験動物は、右眼における単一の片側局所投与において、式Iの化合物(化合物1)、化合物2、プリモニジ

10

20

30

40

50

ン（化合物 4）、又はピヒクルの選択された形態を受容した。局所投与については、点眼液（容量 = 35 μ l）を、試験する眼の下部結膜嚢に注入した。

【0244】

瞳孔径を、処置された眼及び見処置の眼の両方で、オプティスティック（Optistick）を用いて、0.5 mm 単位で測定した。全ての研究では、ベースライン瞳孔径測定値を薬物投与前に採取し、次いで投与後 0.5、1、2、3 及び 4 時間に採取した。全ての研究は、赤色の写真撮影光が使用されて 2 ~ 10 ルクスの光を提供する低光条件下で行った。結果を、図 1 ~ 図 4 に示す。

【0245】

実施例 1 で述べたように、化合物 2 及び 3 などの - 2 - アドレナリン受容体パンアゴニスト並びに式 I の化合物（化合物 1）は、ウサギにおいてプリモニジン（化合物 4）のものに類似する縮瞳有効性（ピーク及び持続時間）を有することが予想されている。しかしながら、項目 2 及び 3 の両方の化合物は、図 1 ~ 図 4 から分かるように、プリモニジンよりもはるかに少ない縮瞳有効性を有する。 - 2 A - アドレナリン受容体でプリモニジンと同様の効力を有するにもかかわらず、式 I の化合物は、意外にも、ウサギモデルにおけるプリモニジンよりも約 30 ~ 約 100 倍強力である（例えば、図 3 の式 I 中の化合物の 0.001 % 溶液は、ピーク瞳孔の減少及び減少持続時間に関して図 2 のプリモニジンの 0.1 % 溶液で見られるのと同様の用量縮瞳反応曲線を有し、したがって、式 I の化合物の 0.001 % 組成物は、プリモニジンについて試験された 0.1 % 用量よりも、より大きな縮瞳有効性を有する）。式 I の化合物は、プリモニジンを含む他の アドレナリン受容体アゴニストと比較したとき、最良の縮瞳効果を有した。例えば、図 3 に示すように、式 I の化合物（化合物 1）は、DB ウサギ - 暗所視条件（< 10 ルクス）における非常に強力な用量縮瞳応答を示した。更に、図 4 に示されるように、> 2.5 mm の瞳孔変化を有する被験体（ウサギ）の応答者分析は、式 I の化合物が、暗所視条件（< 10 ルクス）下で、ダッチベルテッド種ウサギ（n = 6）において、プリモニジン（化合物 4）よりも有効であることが示された。特に、図 4 はまた、式 I の化合物について、プリモニジンと比べて、より多量の瞳孔径縮小が、より長時間にわたって達成され得ることも示し、これは、式 I の化合物を投与したほぼ全ての動物が、投与後 2 時間でベースラインから 2.5 mm の瞳孔径縮小を有し、また半分を超える動物が 6 時間後に同じ瞳孔径縮小を有し、一方プリモニジンを投与した動物のうちの半分よりはるかに少ないものが、投与後 30 分でも同じ瞳孔径縮小を呈し、実際には、いかなる動物も 6 時間後に同じ瞳孔径縮小を呈さなかったためである。

【0246】

更に、図 4 に見られるように、並びに図 2 及び図 3 の比較に見られるように、式 I の化合物は、プリモニジンと比較したときに、桁外れに大きい瞳孔径縮小及び治療活性を示す。

【0247】

加えて、部屋の照明条件下で実施される同様の実験では、式 I の化合物（化合物 1）を投与したウサギは、図 5 から分かるように、ピーク瞳孔収縮及び作用持続時間の両方において、プリモニジン（化合物 4）よりも大きな縮瞳作用を有した。

【0248】

更に、図 6 から分かるように、式 I の化合物（化合物 1）は、投与後 9 時間であっても有意な瞳孔収縮を示し続ける。加えて、図 7 に示すように、式 I の化合物はまた、化合物 3 と比較したときに瞳孔収縮に対する大きな影響を示した。

【0249】

このような結果は、実施例 1 のインビトロデータに基づくと、全ての化合物が非常に類似した縮瞳活性を有することが予想されているために、予想もしなかったであろう。

【0250】

実施例 3

メラニン結合

10

20

30

40

50

式 I の化合物のメラニン結合を測定し、プリモニジンを含む追加化合物のメラニン結合（この化合物の結合は、本発明者らにより以前に決定された）と比較するアッセイを実施した。

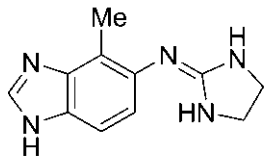
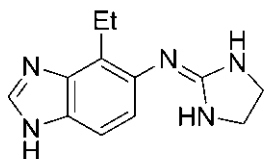
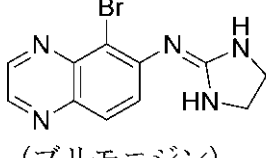
【0251】

特に、式 I（化合物 1）、化合物 2、及び陽性対照（クロロキン；化合物 5）を、合成メラニンへの結合について試験した。試験濃度は、式 I（化合物 1）及び化合物 2 に関しては、1.29 ng/mL ~ 12,500 ng/mL の範囲であって、クロロキンに関しては 19.8 ~ 8000 ng/mL であった。化合物保存溶液を、0.5% 又は 0.6%（v/v）のギ酸（それぞれ化合物 1 及び化合物 2）を有するジメチルスルホキシド中で、又は水中（クロロキン）で調製した後、更に PBS 中で指定の曲線範囲に希釈し、メラニンと共に、及びメラニンを伴わずに 37 °C で 1 時間インキュベートした。PBS のみの曲線の吸光度を時間ゼロでクエンチし、安定性対照及び校正標準として使用した。遠心分離後、サンプルを LC-MS/MS バイオアナリシスにより分析した。アッセイ PBS 曲線を使用した逆算濃度を、結合及び安定性の計算に使用した。メラニン結合アッセイの結果及び以前に決定されたプリモニジンのメラニン結合に対する比較を、表 2 に見ることができる。

10

【表 2】

表 2

化合物	構造	全ての濃度にあたる 平均結合率
1	 (式 I)	8.6
2		9.1
4	 (プリモニジン)	80
5	クロロキン (陽性対照)	94.9

20

30

40

【0252】

表 2 から分かるように、式 I の化合物は、プリモニジンを含む他の α -2-アドレナリン受容体アゴニストと有意かつ予想外に低い結合を呈する。特に、約 10% 以下の平均結合率で、式 I の化合物は、プリモニジンで見られるより有意な結合とは対照的に、有意なメラニン結合を有しないと考えることができる。

【0253】

実施例 4

老眼の治療

56 歳の女性は、近くのものを読む際に文字に焦点を合わせることができず、このこと

50

が、仕事で文書を読む能力、並びに書籍及びニュース記事の読み取りに支障を来すと訴えていた。この問題は、レストランにおける暗い照明などの、より低い照明条件下で悪化すると思われる。視力低下は経時的に発生していたが、ここ数ヶ月に、女性が近くのものを読む際に文字に焦点を合わせることができない問題は、生活の質の妨げになるほど顕著であった。女性は、眼科医に診てもらい、眼科医は、眼鏡又はコンタクトレンズ（このどちらでも彼女は装着していない）の助けなしで視力検査表の文字行を彼女に読み取るように求めた。彼女は、通常の視力を有する人が6行を読み取ることができるべきであるときに、検査表上の最初の4行を読み取ることができるだけであることが分かった。女性の年齢及び試験の結果に基づいて、彼女は老眼と診断された。女性は、老眼鏡を取得するか、又はコンタクトレンズを装着せねばならないのは気が進まず、任意の他の医療処置があるかを尋ねた。彼女は、式Iの化合物を含む組成物を、1日1回又は2回、眼に投与するように指示された。最初の数回の投与を開始したところ、この患者は、文書を近くで読むときの改善された視力を報告した。眼科医への経過観察の来院において、再度、視力検査表上で文字の行を読み取るように求められ（彼女は、式Iの化合物を含む組成物を眼に依然として投与している）、この時点で、最初の6行を読み取ることができ、これは、式Iの化合物を眼に投与する前の以前の結果を2行を上回る改善であった。

10

20

30

40

50

【0254】

48歳の男性は、特に周囲光が暗いときに、活字を読み取ることができるよう、しばしば読み物をほぼ腕の長さまで離して保持する必要があるという、彼の近見視力がここ数年にわたって悪化していることに気づいた。この男性は、眼科医を訪問し、眼科医は、基本的な眼の検査及び屈折評価を行った。検査に基づいて、眼科医は、男性の瞳孔を収縮させて老眼を治療するためにプリモニジンを含む組成物を処方し、必要に応じて、組成物を眼に毎日投与するように指示した。1週間後、男性は眼科医を再び訪ねて、プリモニジン組成物が、老眼を治療するために効果的に作用している（彼は、もはやほぼ腕の長さまで離して文書を保持する必要がなくなった）一方で、組成物を1日3回以上投与しなければならないことに気づいたことを示した。眼科医は、男性の処方を式Iの化合物を含む組成物に切り替えて、プリモニジン組成物で行ったものと同程度に、必要に応じて、新しい組成物を眼に投与するように男性に指示した。眼科医は、約1週間後に男性を経過観察し、男性は、式Iの化合物を含む組成物が、プリモニジン組成物と同様に機能するが、プリモニジン組成物とは異なり、1日3回以上とは対照的に、1日1回（又は、時には2回）眼に組成物を投与する必要があるだけであることを報告した。

【0255】

66歳の男性は、レンズの構成部品の2つの異なる屈折率のために、階段を降りるときに数回落ちそうになり、遠近両用メガネの不満を報告した。彼を以前に老眼と診断した眼科医は、式Iの化合物を含む組成物を眼に1日1回投与するように指示する。投与後、患者は、その近見視力及び遠見視力が改善されていること、及び眼鏡による近見視力並びに遠見視力の矯正を必要としないことを見出した。

【0256】

老眼と以前に診断された59歳の女性は、老眼の診断のために装着している眼鏡及びコンタクトレンズに代わるものを検討していた。眼科医は、プリモニジンを含む組成物として処方し、必要に応じて組成物を眼に投与するように指示した。眼に組成物を投与した数日後、眼科医に電話をかけ、プリモニジン組成物が作用して、近くにある文字を読むために眼鏡又はコンタクトレンズが不要であるほど視力を改善しているが、一般に、満足のいく結果を達成するために処方情報が通常必要であると示しているものよりも多量の組成物を使用する必要があることが分かり、鎮静作用などのプリモニジンに関連する一部の副作用を経験していることを告げた。眼科医は、女性が非常に暗い黒色の虹彩を有し、若干のプリモニジン（かなり高いメラニン結合を有する）が、女性の虹彩においてメラニンに結合する可能性があり、したがって、十分な遊離する（メラニンに結合していない）プリモニジンを提供し、満足のいく結果を達成するために、より多くのプリモニジン組成物を投与する必要があることに気づいた。眼科医は、女性の処方を、式Iの化合物を含む組成物

に変更し、彼女に、プリモニジン組成物で行ったように、この組成物を眼に投与するように指示した。約1週間後に、眼科医は女性を経過観察し、女性は、この時点で、プリモニジン組成物で行ったよりも少ない式Iの化合物を含む組成物の液滴で、近くのものを読み取る視力の満足のいく改善を得ることができ、鎮静作用などの - 2 - アドレナリン受容体アゴニストに関連する副作用を経験していないことを示した。

【0257】

実施例5

視覚的グレア、スターバースト、及びハローの治療

45歳の男性は、レーシック手術を受けることを決意していた。手術を実施する外科医は、患者を評価し、彼を手術に好適な候補であると判定するが、手術の副作用として、特に夜間における、視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローが挙げられることを告げる。外科医は、いかなる顕著な問題も伴わずに手術を行い、患者は退院する。1日後に、患者が手術以来初めて夕方に自宅まで運転した際に、自動車のヘッドライト及び後部ライトから発せられる、並びに街灯から発せられる光がスターバースト状に見えること、及び視力を妨げるそれらの光源から来るグレアに気づく。患者はまた、街灯及び照明された道路標識の一部の周囲で拡散リングを観察する。相談の際に、外科医は、このような視覚障害が実際に、レーシック手術後にしばしば見られる視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローの副作用であることを確認し、患者は、式Iの化合物を含む組成物を処方され、これをパッケージの取扱説明書に従って眼に投与する。次に患者が夕方に自宅まで運転するときには、グレア、スターバースト、及びハローは大幅に低減し、これにより、それらに悩まされることはない。

10

20

【0258】

61歳の女性は、眼鏡を装着する必要がなくなるように、レーシック手術を受けようとして決心している。外科医によって評価された後、彼女は処置に実行可能な候補であると判断する。女性は処置を受け、プリモニジンを含む組成物を処方され、レーシックの一般的な副作用である視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローを彼女が発症するならば、必要に応じて、この組成物を眼に投与するように指示される。処置以来、初めて彼女が夜間運転するときには、視覚的グレア、並びに光源及び一部の照明された標識の周囲のスターバースト及びハローに実際に気づく。外科医によって推奨されるように、プリモニジン組成物を、早期及び夜間通勤前の投与を開始する。しかしながら、一般に、視覚障害の軽減に満足のいく効果を有するために標準投与量よりも多く投与する必要がある、プリモニジンの量の増加は、鎮静作用などの一部の副作用を有することになると見出した。女性は外科医を訪問し、その状況を告げた。外科医は、プリモニジンなどの - 2 - アドレナリン受容体アゴニストが、時には鎮静作用などの副作用と関連し得ることを示した。外科医は、問題がプリモニジンがメラニンに結合することが知られているため、女性の暗色の虹彩がプリモニジンに結合し得ることであり得ること、及びこの結合効果に起因して、女性は、プリモニジンの用量の増加を必要とし得ることであると考えた。次いで、外科医は、式Iの化合物を含む組成物を女性に処方し、プリモニジン組成物で行ったものと同程度に、必要に応じて、新しい組成物を眼に投与するように彼女に指示した。次いで、女性は、次の夜間の運転後に、外科医に経過観察されるように指示された。女性は、指示されたとおりに実行し、再来院時に外科医に、視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローの副作用を作り出すようなプリモニジン組成物で行ったものよりもはるかに少ない液滴の式Iの化合物を有する組成物を必要としたことを示す報告をした。

30

40

【0259】

59歳の男性は、レーシック手術の実行可能な候補として見出されて、眼鏡又はコンタクトレンズを装着し続ける必要なく、処置を受けることを選択した。この男性は、長距離トラック運転手であり、彼は、夜間及び早朝に9~13時間(時には、それ以上)運転する長時間のスケジュールで働き、昼間に睡眠を取る。男性の運転経路は米国の北部領域に位置しているため、夜間運転の9~13時間(又はそれ以上)のほぼ全てが、特に冬季において暗所にある。男性は手術を受けるが、一部のレーシック患者が、視覚的グレア、視

50

覚的スターバースト、及び視覚的ハローなどの視覚障害を有することがあると告げられた。男性の仕事スケジュールを考慮して、プリモニジンを含む組成物の処方を与えられ、夜間視覚障害を経験するならば、必要に応じて組成物を眼に投与するよう告げられた。手術の直後に、男性は彼の夜間運転業務に戻り、ヘッドライト及びテールライト並びに照明されたハイウェイ標識などの光源から来る視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローに気づいた。男性は、外科医指示したとおりに実行し、プリモニジン組成物を眼に投与し始めた。プリモニジン組成物が視覚的グレア、視覚的スターバースト、及び視覚的ハローを低減しているが、組成物を、長距離運転中に3回又は4回投与しなければならないことを見出した。彼は眼科医に連絡し、より長時間作用する可能性がある視覚障害に対処するために使用することができる任意の他の薬剤があるかを尋ねた。眼科医は、式Iの化合物を含む組成物を処方し、その組成物を代わりに使用することを告げた。男性は、式Iの化合物を含む組成物を、その長距離運転中に1回だけ（又は時には2回）投与することが必要なだけであることが分かり喜んでいた。

10

20

30

40

50

【0260】

実施例6

夜間視力改善

62歳の女性は、夜間に運転しているときに良好なコントラストを有する道路標識上の道路名を見る場合の問題を抱えていることに気づいていた。女性は、眼科医に相談し、眼科医は、患者の説明を聞いた際に、低光条件下で視力検査を実施し、式Iの化合物を含む組成物を処方し、患者は、パッケージの取扱説明書に従って、それを眼に投与した。次の患者が夜間に運転していると、患者は、はるかに良好なコントラストを見ることができ、したがって、より良好に道路標識を読み取ることができることを見出した。

【0261】

45歳の男性は夜間の警備員として働いており、夜間に良好なコントラストを有する物体を見ることの問題を抱えていた。このことが自分の仕事の妨げとなるため、彼は眼科医と面会し、眼科医はプリモニジンを含む組成物を処方し、組成物を眼に投与するように指示した。しかしながら、彼は、満足いく効果を得るために、多くの場合、かなり多量の組成物を眼に投与する必要があり、これら多量投与が、時にはプリモニジンで見られる副作用（特に、鎮静作用）を引き起こし始めていることを見出した。彼は、眼科医に相談し、眼科医は、問題がプリモニジンが男性の虹彩におけるメラニンによって結合されていることであり得ると考えた。眼科医は、男性の処方を式Iの化合物を含む組成物に切り替え、プリモニジン組成物の代わりにその組成物を投与するように指示し、結果を眼科医に報告するように指示した。男性はそのように行い、数日後に眼科医に報告したとき、彼は、はるかに少ない量の式Iの化合物を含む組成物で満足いく夜間視力改善を得ることができ、その結果、以前に経験していた副作用に悩まされないことを示した。

【0262】

実施例7

夜間近視の治療

56歳の女性は、日中の遠見視力で重要な問題はないが、夜間には、遠くの物体（例えば、道路標識）に焦点を合わせるのが難しいと思われた。彼女は眼科医に診せに行き、眼科医は、通常の照明条件下及び低光条件下の両方で、いくつかの視力検査を実施した。眼科医は、女性が、通常の照明条件下での遠見視力に関するいかなる重大な問題も有していないが、低光条件下では近視に悩まされていることを確認した。彼女は、式Iの化合物を含む組成物を処方され、これをパッケージの取扱説明書に従って眼に投与した。患者は、夜間に遠くの物体に焦点を合わせる能力が、いまでは日中にその能力と同様に良好であることを見出した。

【0263】

夜間ではほぼ例外なく、完全な9～10時間の作業スケジュールで勤務している61歳の男性は、夜間に遠くの物体に焦点を合わせることの問題を抱えており、同様の年齢の同僚はその問題を有していないことに気づいた。彼はまた、日中に遠くの物体に焦点を合わ

せることでは同じ問題を有しないことも気づいた。彼は、眼科医を訪問し、眼科医は、男性を夜間近視と診断し、プリモニジンを含む組成物を処方し、それを必要に応じて、眼に投与するように指示した。この男性は、プリモニジン組成物を眼に投与することにより、夜間に遠くの物体に焦点を合わせる能力である注目すべき改善を彼にもたらしたが、満足すべき効果を維持するために、しばしば彼が起きている間に組成物を3回又は4回投与する必要があるほど、かなり短い持続時間を有することを見出した。彼は、眼科医に電話し、次いで眼科医は式Iの化合物を含む組成物を処方し、その組成物を代わりに使用するように指示した。男性は、そのように行い、今では組成物を起きている時間中に1回又は2回だけ投与する必要があるだけであると見出した。

【0264】

10

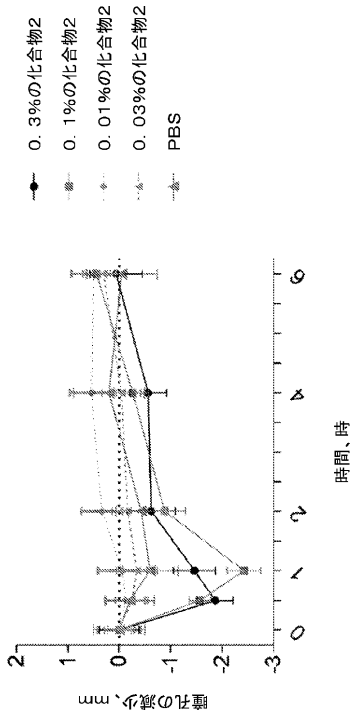
本明細書全体を通して、米国特許出願及び外国特許出願、雑誌論文、書籍などの刊行物を参照する。全てのこのような刊行物は、別段の支持がない限り、全ての目的のために、対応する参考文献で公開された補足/支援情報セクションを含む、その全体が参照により明示的に組み込まれる。組み込まれた参考文献における任意の記載が本明細書の任意の記載と矛盾する限り、本明細書の記載が優先する。

【0265】

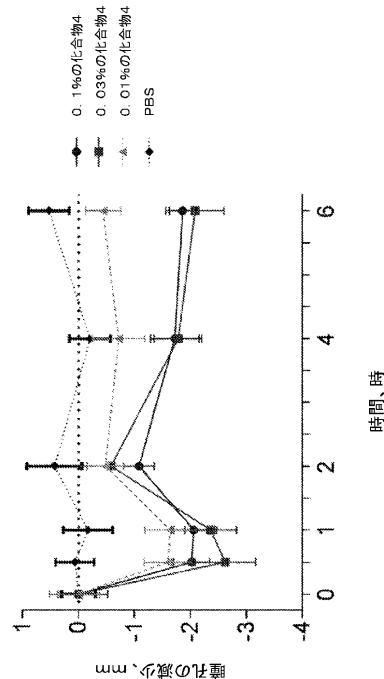
前述の説明は、様々な眼の病態を治療するために使用することができる方法を詳細に詳述しており、企図される最良の様式を表す。これは、本明細書の全体的な範囲を限定するものとして解釈されるべきではなく、むしろ、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲の合法的な解釈によってのみ規定されるべきである。

20

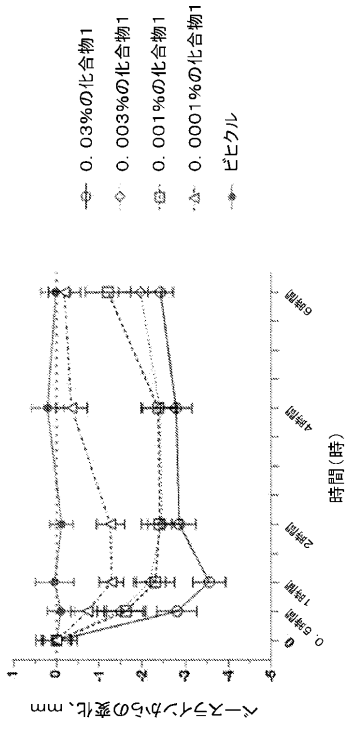
【図1】



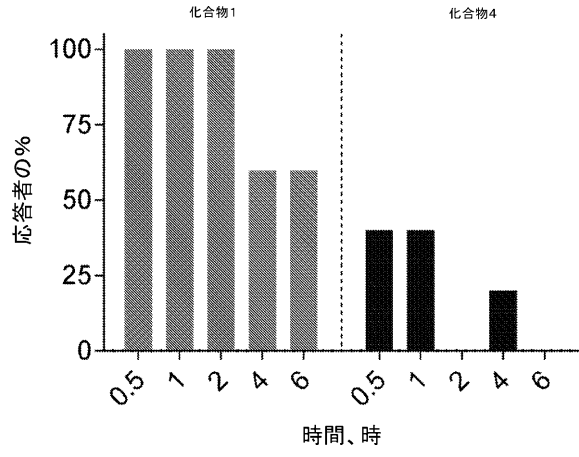
【図2】



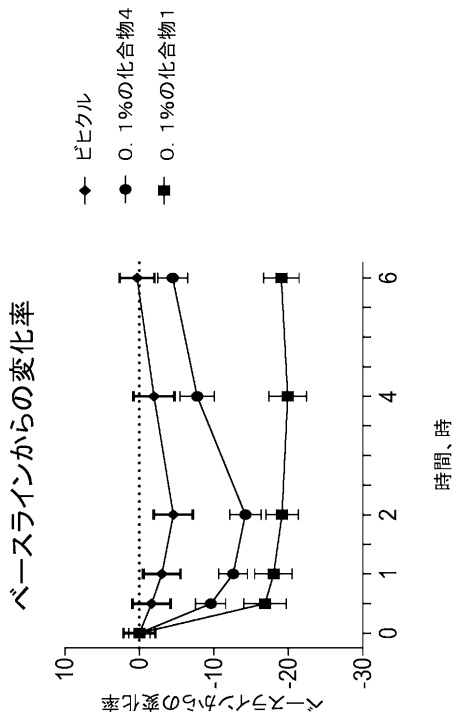
【 図 3 】



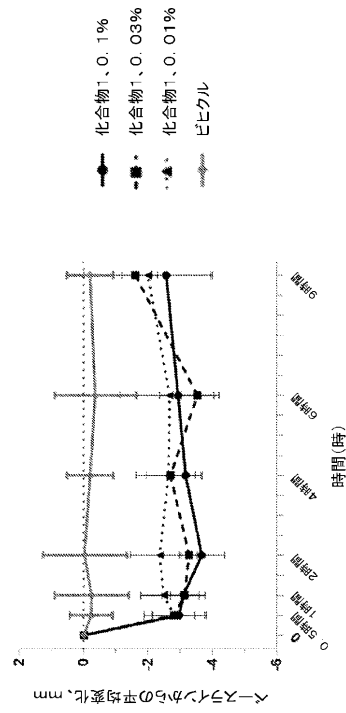
【 図 4 】



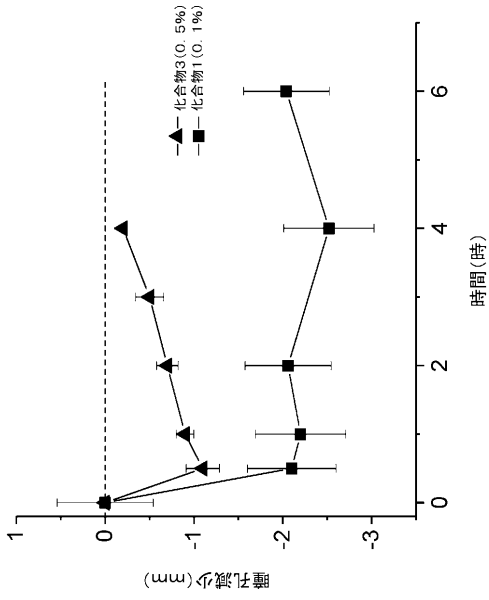
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/047305

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4184 A61P27/02 A61P27/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 478 858 A (CUPPS THOMAS L [US] ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) cited in the application	1,3, 8-41,43, 48-81, 83, 88-121, 123, 128-163
A	column 2, line 14 - line 15 column 2, line 24 - line 49 column 3, line 29 - line 50; compound 1 column 4, line 1 - line 6 example 1 column 19, line 20 - line 25 -----	2,4-7, 42, 44-47, 82, 84-87, 122, 124-127
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 October 2019		19/11/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Terenzi, Carla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/047305

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5478858	A	26-12-1995	AT 250598 T 15-10-2003
			AU 699631 B2 10-12-1998
			BR 9408343 A 19-08-1997
			CA 2179008 A1 22-06-1995
			CN 1137794 A 11-12-1996
			CZ 286816 B6 12-07-2000
			DE 69433181 D1 30-10-2003
			DE 69433181 T2 01-07-2004
			EP 0736022 A1 09-10-1996
			ES 2202352 T3 01-04-2004
			FI 962494 A 14-06-1996
			HU 224016 B1 28-04-2005
			JP H09507216 A 22-07-1997
			KR 100385195 B1 21-08-2003
			MY 131696 A 30-08-2007
			NO 309325 B1 15-01-2001
			NZ 333371 A 21-12-2001
			PL 315059 A1 30-09-1996
			RU 2143430 C1 27-12-1999
			SG 49049 A1 18-05-1998
			SK 77196 A3 05-03-1997
			TW 393469 B 11-06-2000
			US 5478858 A 26-12-1995
			US 5541210 A 30-07-1996
			US 5691370 A 25-11-1997
			WO 9516685 A1 22-06-1995

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. ブルロニック

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ディバス モハメド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 8 8 3 コロナ ホーナーズ サークル 1 6 5 8

(72)発明者 ギル ダニエル ダブリュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 5 コロナ デル マー ポイント デル マー
2 5 4 1

(72)発明者 チェン ウェイン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 2 アーヴァイン デュボン ドライウ 2 5 2 5
アラガン、インコーポレイテッド内

(72)発明者 アルカンタラ ミゲル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 5 6 アリソ ヴィエホ バルバドス ドライヴ 1
F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 MA58 NA12 ZA33 ZC41 ZC52