(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年11 月25 日 (25.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/100993 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 47/38, 9/08, A61P 27/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005837

(22) 国際出願日: 2004 年4 月30 日 (30.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-137828 2003 年5 月15 日 (15.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社メニコン (MENICON CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4600006 愛知県名古屋市中区葵三丁目２１番１９号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 都築 章 (TSUZUKI, Akira) [JP/JP]; 〒4870032 愛知県春日井市高森台五丁目１番地１０ 株式会社メニコン総合研究所内 Aichi (JP). 福地 小百合 (FUKUCHI, Sayuri) [JP/JP]; 〒4870032 愛知県春日井市高森台五丁目１番地１０ 株式会社メニコン 総合研究所内 Aichi (JP). 谷川 定康 (TANIKAWA, Sadayasu) [JP/JP]; 〒4870032 愛知県春日井市高森台五丁目１番地１０ 株式会社メニコン 総合研究所内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 中島 三千雄, 外 (NAKASHIMA, Michio et al.); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅三丁目１６番２２号 名古屋ダイヤビルディング１号館 中島国際特許事務所 Aichi (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

WO 2004/100993 A1

(54) **Title:** COMPOSITION FOR OPHTHALMIC USE

(54) 発明の名称: 眼科用組成物

(57) **Abstract:** It is intended to provide a composition for ophthalmic use which exerts a favorable moistening effect on the eye and advantageously relieving unpleasantness such as fear of unstabilization of eyesight, thereby achieving improved feelings in using. A composition for ophthalmic use prepared by dissolving hydroxypropylmethylcellulose, which has a molecular weight lower than the cobwebbing critical molecular weight at a hydroxypropylmethylcellulose concentration of 3 w/w%, in an aqueous medium to give a dynamic viscosity at 20°C of 2 mm^2/s or lower.

(57) 要約: 本発明は、眼に対する潤い効果を良好に発揮しつつ、視力不安定等の不快感の発生も有利に防止して、より一層優れた使用感を実現する眼科用組成物を提供することを解決課題とし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が３ｗ／ｗ％であるときの絡み合い臨界分子量未満の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを、水系媒体に溶解して、２０℃における動粘度が２mm^2／ｓ以下の眼科用組成物を調製した。

明 細 書

眼科用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、眼科用組成物に係り、特に、コンタクトレンズ用点眼剤や、コンタクトレンズ用液剤等として有利に用いられる、使用感に優れた眼科用組成物に関するものである。

背景技術

[0002] 昨今、コンタクトレンズ装用者が増加し、それに伴って、乾燥感(目の乾き)、目の疲れ、目のカスミ、異物感等の不快感の症状を訴えるコンタクトレンズ装用者が多く見られるようになってきている。また、涙液は絶えず分泌並びに排出されているものの、現代生活においては、埃や汗、化粧品成分、花粉、目ヤニ、涙液中のタンパク質、脂質、カルシウム、古い角質等が、角膜上や結膜嚢内に残留し易い環境となっており、これらによって、視力不安定を招くのみでなく、眼病が引き起こされる恐れもある。

[0003] そして、そのような乾燥感等の症状を緩和するために、通常、人工涙液型の点眼液が広く使用されているのであるが、そのような従来より一般的に用いられている人工涙液型の点眼液は、点眼直後においては、補涙による潤い効果が発現されたり、異物が洗い流されたりして、乾燥感や不快感の低減等が得られるものの、補われた水分は、瞬きにより、比較的短時間で涙道を通り、洗い流されてしまうことが知られており、効果の持続性に乏しいといった問題があった。

[0004] このため、乾燥感の低減効果等を持続せしめるべく、かかる人工涙液型点眼液に対して、粘稠化剤等を配合して、湿潤性を向上させたり、角膜上における点眼液の滞留時間を長くする等の工夫が為されてきているものの、充分な効果を得ることが出来ないものであった。また、点眼液に対して、粘稠化剤を配合することによって、液の粘度が高くなり過ぎ、この粘度上昇によって、却って、像がゆがんだり、ぼやけたりして、視力が不安定になる、換言すれば、ブラー(blur)が発生する等の不快感が惹起せしめられることもあったのである。

[0005] 例えば、特開2002−322048号公報(特許文献1)においては、従来より粘稠化剤

乃至は増粘剤として用いられている、重量平均分子量:5万ー40万のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有するソフトコンタクトレンズ用組成物が提案され、これにて、ソフトコンタクトレンズへのタンパク質等の汚れの付着や、薬物の吸着が抑制されることが明らかにされているが、重量平均分子量が比較的に高いヒドロキシプロピルメチルセルロースが使用されているところから、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子同士が絡み合い、レンズに付着した眼脂等の汚れに侵入し難く、洗浄効果が乏しく、例え、その濃度を低くして、粘度の上昇を抑えたとしても、点眼後に視力不安定等の不快感が惹起せしめられるといった問題があったのである。

[0006] 従って、より良い使用感やさし心地を実現するコンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用装着液等のコンタクトレンズ用組成物が、強く望まれている。

[0007] 特許文献1:特開2002−322048号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] ここにおいて、本発明は、かかる事情を背景にして為されたものであって、その解決課題とするところは、眼に対する潤い効果を良好に発揮しつつ、視力不安定等の不快感の発生も有利に防止して、より一層優れた使用感を実現する眼科用組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] そして、本発明者らは、そのような課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、視力不安定等の不快感の発生は、眼科用組成物中に含まれるヒドロキシプロピルメチルセルロース分子同士の絡み合いに起因するものと推察した。そして、更なる検討を重ねた結果、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの中でも、特に、分子量(重量平均分子量)が、その3w/w%濃度における絡み合い臨界分子量よりも小さなものを採用すると共に、そのような特定の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する眼科用組成物の動粘度を、20℃において、$2mm^2/s$以下と為すことによって、従来のものに比して、より一層優れた使用感が得られることを、見出したのである。

[0010] 従って、本発明は、かくの如き知見に基づいて完成されたものであって、その要旨

とするところは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が3w／w%であるときの絡み合い臨界分子量未満の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを用い、それを水系媒体に溶解すると共に、20℃における動粘度が2mm^2／s以下とされていることを特徴とする眼科用組成物にある。

[0011] また、かかる本発明における好ましい態様の一つによれば、上記した眼科用組成物は、眼に対する安全性が充分に備えられていると共に、レンズ適合性に優れているところから、点眼剤、特に、コンタクトレンズ用点眼剤として、好適に使用され得る。

[0012] さらに、本発明における好ましい態様の別の一つによれば、上記した眼科用組成物は、コンタクトレンズ用洗浄液、コンタクトレンズ用保存液、コンタクトレンズ用殺菌液、コンタクトレンズ用すすぎ液、及びマルチパーパスソリューション等のコンタクトレンズ用液剤としても、有利に使用され得る。

[0013] また、本発明に従う眼科用組成物の他の好ましい態様によれば、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースのメトキシル基置換度は、28ー30重量%であることが望ましく、また、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースのヒドロキシプロポキシル基置換度は、7ー12重量%であることが望ましい。

[0014] さらに、本発明に従う眼科用組成物の別の好ましい態様によれば、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、0．05w／w%以上の割合において含有されることが望ましく、また、0．8w／w%以下の割合において含有されることが望ましい。

[0015] 加えて、本発明に従う眼科用組成物の別の好ましい態様の一つによれば、等張化剤、キレート化剤、緩衝剤、清涼化剤、防腐剤、殺菌剤及び界面活性剤のうちの少なくとも1種が、更に、含有せしめられる。

[0016] また、本発明に従う眼科用組成物の他の望ましい態様によれば、pHが、5．3ー8．5とされる一方、浸透圧が、200ー400mOsm／kgとされる。

発明の効果

[0017] そして、このような本発明に従う眼科用組成物にあっては、絡み合い臨界分子量未満の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースが、眼科用組成物を構成する成分の一つとして溶解，含有せしめられていると共に、その動粘度が、所定の値以下とされているところから、眼科用組成物中において、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースの分子同士が絡み合うようなことが極めて有利に防止されているのである。これにより、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子による界面活性効果が、阻害されることなく有利に発現されて、角膜上やコンタクトレンズに付着する眼脂やムコイド等の汚れを効果的に除去することが可能となり、以て、汚れの付着に起因して惹起される、目のカスミや、像のゆがみ、乾燥感、異物感等の種々の症状の発生が、従来に比してより一層有利に防止され得ると共に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースによる親水化乃至は湿潤化も高度に発現されて、眼の潤い効果が長時間に亘って持続することとなり、より一層優れた使用感が実現され得るようになっているのである。

[0018] また、そのような本発明に従って含有せしめられるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、従来から使用されている比較的に高分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースと同様に、眼やコンタクトレンズに対して、悪影響を及ぼすようなものではなく、安全性やレンズ適合性にも優れている。

[0019] なお、上記した眼科用組成物を、点眼剤として用い、この所定量を点眼すれば、眼の不快感や乾燥感等の症状が改善され得るのであり、また、コンタクトレンズ用点眼剤として、コンタクトレンズを装用したまま点眼することにより、コンタクトレンズ表面に付着する汚れが除去されると共に、レンズ表面が有利に親水化されて、水濡れ性が向上し、レンズの曇り等の発生も効果的に防止され、より一層優れた使用感及びレンズ装用感が実現され得るのである。

[0020] また、本発明に従う眼科用組成物を、コンタクトレンズ用液剤として用いれば、コンタクトレンズ表面に付着した汚れが極めて効果的に除去されると共に、コンタクトレンズ表面の水濡れ性がヒドロキシプロピルメチルセルロースによって向上せしめられ、レンズの曇り等の発生が効果的に抑制され得るのである。そして、そのような液剤にて処理されたコンタクトレンズを装用すれば、装用時に、異物感や眼刺激を感じたり、見辛くなる等の不快感や、乾燥感等といった、各種症状が、有利に抑制されることとなる。

[0021] 加えて、等張化剤、キレート化剤、緩衝剤、清涼化剤、防腐剤、殺菌剤及び界面活性剤のうちの少なくとも1種が、含有せしめられると、それらの成分に応じた更なる機能が眼科用組成物に付加されることとなる。

発明を実施するための最良の形態

[0022] ところで、かかる本発明に従う眼科用組成物は、水系媒体を主体とし、その中に、必須の成分として、特定の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有せしめ、且つ、20℃における動粘度を、$2mm^2$／s以下とすることにより、所望とする効果を実現し得るようにしたものであり、そこに、大きな特徴を有している。

[0023] 具体的には、本発明で必須成分として用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、セルロースの水酸基の水素の一部がメチル基(−CH_3)やヒドロキシプロピル基(−$CH_2CHOHCH_3$)で置換された構造を有する、セルロース系化合物の一つであり、生体への安全性が高く、眼科的に充分に許容され得ると共に、コンタクトレンズの形状又は物性に対する影響の無いものであり、しかも、従来より粘稠化剤や増粘剤等として一般的に用いられてきているヒドロキシプロピルメチルセルロースに比して小さな分子量を有するもの、より詳細には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が3w／w%であるときの「絡み合い臨界分子量」未満の分子量(重量平均分子量)を有するものである。

[0024] なお、上記した「絡み合い臨界分子量」は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの分子同士が絡み合いを起こして、その動粘度が急激に変化するようになる臨界点における分子量であり、重合度(分子量)の異なるヒドロキシプロピルメチルセルロースを準備し、それらの動粘度を、所定の濃度と温度の条件下で測定することによって求められるものであり、本発明においては、3w／w%(重量%)水溶液の動粘度を、20℃の温度条件下で、測定することにより求めている。より具体的に、図1には、後述する実施例で得られた、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量平均分子量とその3w／w%水溶液における動粘度との関係を示す対数グラフが、示されているのであるが、かかる図1からも明らかなように、或る分子量を境に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子同士が絡み合いを生じて、動粘度が急激に上昇している。この臨界点の分子量が、絡み合い臨界分子量であり、図1においては、50，000程度となる。なお、かかる絡み合い臨界分子量は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのメトキシル基(−OCH_3)やヒドロキシプロポキシル基(−$OCH_2CHOHCH_3$)の置換度等によっても異なる。

[0025] そして、このような絡み合い臨界分子量よりも小さな分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであれば、本発明において、有利に用いられるのであるが、メトキシル基やヒドロキシプロポキシル基の置換度が低過ぎる場合には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子中の疎水基の割合が低下し、これによって、界面活性能が極端に下がって、洗浄効力を充分に発揮することが出来なくなる恐れがある一方、メトキシル置換度やヒドロキシプロポキシル基置換度が高過ぎる場合には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子中の疎水基の割合が大きくなって、疎水性が高くなり過ぎ、コンタクトレンズ表面に曇りが惹起されたり、使用感が悪くなるといった傾向があるところから、所定の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースの中でも、特に、メトキシル基置換度が28ー30重量%のもの、又は、ヒドロキシプロポキシル基置換度が7ー12重量%のものが、より一層好適に採用される。

[0026] ここにおいて、上記した「メトキシル基置換度」(又は、「ヒドロキシプロポキシル基置換度」)は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子中におけるメトキシル基(又は、ヒドロキシプロポキシル基)の割合を重量百分率(重量%)で示したものであり、かかる置換度から、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのグルコース環単位当たりの置換された水酸基の平均個数を算出することが出来る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのグルコース環単位当たりには、3つの水酸基が存在しているのであるが、上記メトキシル基置換度が30重量%の場合では、3つの水酸基のうちの平均2．03個がメトキシル基にて置換されており、また、ヒドロキシプロポキシル基置換度が12重量%の場合には、平均0．34個の水酸基がヒドロキシプロポキシル基にて置換されている。

[0027] なお、そのようなヒドロキシプロピルメチルセルロースは、商業的に入手することが可能であって、例えば、信越化学工業株式会社製のメトローズTC−5E(重量平均分子量:20，000、メトキシル基置換度:28ー30重量%、ヒドロキシプロポキシル基置換度:7ー12重量%)、メトローズTC−5R(重量平均分子量:30，000、メトキシル基置換度:28ー30重量%、ヒドロキシプロポキシル基置換度:7ー12重量%)等を挙げることが出来、そのような市販品が、適宜に選択されて用いられ得るのである。

[0028] そして、本発明に従う眼科用組成物にあっては、上述せる如き所定の分子量を有

するヒドロキシプロピルメチルセルロースを、水系媒体中に溶解せしめていると共に、その動粘度を、20℃において、2mm^2／s以下としているところから、眼科用組成物中におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース分子同士の絡み合いが、極めて効果的に防止され得ているのである。このため、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子が眼科用組成物中を自由に移動することが可能となって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子による界面活性効果が、何等阻害されることなく有利に発現され得て、角膜やコンタクトレンズに付着する眼脂やムコイド等の汚れを効果的に除去することが可能となり、以て、汚れの付着に起因して惹起される、目のカスミや、像のゆがみ、乾燥感、異物感等の種々の症状の発生が、従来に比してより一層有利に防止され得ると共に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースによる親水化乃至は湿潤化も高度に発現されて、眼の潤い効果が長時間に亘って持続することとなり、より一層優れた使用感が実現され得るようになっているのである。

[0029] なお、かかるヒドロキシプロピルメチルセルロースの分子量が、上述する如き「絡み合い臨界分子量」と同じか、それより大きい場合には、例え、眼科用組成物の20℃における動粘度を、2mm^2／s以下に設定しても、使用感の向上が得られず、不快な粘つき感や、像のゆがみ等の視力不安定（所謂、ブラー）を招来することとなる。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの分子量の下限としては、特に制限されるものではないものの、経済性を勘案して、ヒドロキシプロピルメチルセルロースによる粘稠化作用が有利に実現され得るような分子量が望ましい。

[0030] また、上述せる如きヒドロキシプロピルメチルセルロースの分子量が、絡み合い臨界分子量未満であっても、眼科用組成物の20℃における動粘度が、2mm^2／sを超えるような場合には、上述せる如き絡み合い臨界分子量以上の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた場合と同様に、使用感の向上が得られず、不快な粘つき感や、像のゆがみ等の視力不安定（所謂、ブラー）が惹起されることとなる。なお、かかる動粘度の下限にあっても、特に制限されるものではないものの、一般に、1．0mm^2／s以上とされることが、望ましい。

[0031] かくして、3w／w%濃度における絡み合い臨界分子量未満の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースは、上述せるように、眼科用組成物の20℃における

動粘度が2mm^2／s以下となる範囲において、その含有量が適宜に設定されることとなるのであるが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース特有の界面活性作用を効果的に発現させるためには、眼科用組成物中において、0．05w／w%以上、好ましくは0．1w／w%以上の割合となるように、含有せしめられることが望ましい。また、本発明において用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、3w／w%濃度での絡み合い臨界分子量未満の分子量を有しているところから、通常の添加量では分子間の絡み合いが起こり難く、大きな粘度上昇を起こさないものの、その上限として、好ましくは、0．8w／w%以下が望ましい。

[0032] 而して、本発明に従う眼科用組成物は、このような特定のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、従来と同様に、適当な水系媒体中に適量において添加、溶解せしめることにより、調製されるものであるが、本発明では、そのような特定のヒドロキシプロピルメチルセルロース以外にも、更に必要に応じて、一般的な点眼剤やコンタクトレンズ用途の液剤において用いられている、等張化剤や、キレート化剤、緩衝剤、清涼化剤、防腐剤、殺菌剤、界面活性剤等、後述する添加成分のうちの1種乃至は2種以上が、適宜に選択されて、通常の添加割合において添加せしめられていても、何等差し支えないのである。なお、そのような添加成分は、生体への安全性が高く、なお且つ眼科的に充分に許容され、しかもコンタクトレンズの形状又は物性に対する影響のないものであることが好ましく、また、そういった要件を満たす量的範囲内で用いられることが望ましいのであり、これによって、本発明の効果を何等阻害することなく、その添加成分に応じた各種の機能を眼科用組成物に対して有利に付与することが出来るのである。

[0033] そして、例えば、本発明の眼科用組成物において、眼やコンタクトレンズの消毒効果乃至は殺菌効果、更には、眼科用組成物の防腐・保存効果を有利に発現させるためには、防腐効力乃至は殺菌効力を有する防腐剤や殺菌剤が添加せしめられる。なお、そのような防腐剤や殺菌剤としては、一般に、防腐乃至は殺菌効力と共に、眼やコンタクトレンズへの適合性に優れたもの、更には、アレルギー等の障害の要因となり難いものが望ましく、公知の各種のものの中から、適宜なものが選定されて、単独で或いは複数を組み合わせて用いられることとなる。

[0034] 因みに、防腐剤としては、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸或いはその塩、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、クロロブタノール等が挙げられる。これらの防腐剤の中でも、ソルビン酸やソルビン酸カリウムにあっては、ソフトコンタクトレンズに対する影響が極めて小さいところから、特に、好適に採用され得る。より具体的には、ソルビン酸やソルビン酸カリウムは、アニオン性であり、ソフトコンタクトレンズの材質中に吸着や取り込まれ難いものであるところから、防腐剤の吸着や取り込みによって惹起される、アレルギーの発現を有利に回避し得るのである。一方、殺菌剤としては、例えば、ポリヘキサメチレンビグアニド(PHMB)等のビグアニド系殺菌剤やポリクオタニウム等の4級アンモニウム塩系殺菌剤等を挙げることが出来る。

[0035] なお、このような防腐剤や殺菌剤は適宜に用いられるものであって、それらを添加しない場合には、1回で使い切るシングルドーズタイプとしたり、特開2002−80055号公報に開示されている如き、点眼容器のノズル部分にメンブランフィルターを装着させた、フィルター付き吐出容器を使用するマルチドーズタイプとすることも可能である。

[0036] また、本発明に従う眼科用組成物にあっては、そのpH値や浸透圧が大きくなり過ぎても、逆に小さくなり過ぎても、眼に対して刺激を与えたり、眼障害を招来する恐れがあるところから、通常、そのような眼科用組成物のpH値は、適当なpH調整剤や緩衝剤等の添加によって、5．3ー8．5程度、中でも7．0付近に調整されることが望ましく、また、浸透圧は、等張化剤等を添加せしめることによって、200ー400mOsm／kg程度に調整されていることが、好ましいのである。

[0037] なお、そのようなpHの調整のために用いられるpH調整剤としては、水酸化ナトリウムや塩酸等が利用される一方、眼科用組成物のpHを前記した範囲に有効に且つ眼に対して安全な範囲に保つための緩衝剤としては、従来から公知の各種のものの中から、適宜に選択されて、用いられることとなる。具体的には、例えば、リン酸、ホウ酸、カルボン酸、オキシカルボン酸等の酸や、その塩(例えば、ナトリウム塩等)、更にはGood−Bufferやトリス(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)メタン(Bis−Tris)、炭酸水素ナトリウム等を、眼に対

して安全であり、しかもコンタクトレンズに対する影響を少なくすることが出来るという理由から、挙げることが出来る。

[0038] また、浸透圧の調整に用いられる等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、糖類、糖アルコール、及び多価アルコール若しくはそのエーテル又はそのエステルからなる群より選ばれた少なくとも1種以上の化合物が、一般に、用いられることとなる。

[0039] さらに、コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズには、一般に、涙液からの汚れとして、カルシウム等が沈着乃至は吸着する可能性があることから、そのようなカルシウム等の沈着乃至は吸着を防止するべく、眼科用組成物には、キレート化剤も、また、有利に添加せしめられることとなる。そのようなキレート化剤としては、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)及びその塩、例えばエチレンジアミン四酢酸・2ナトリウム(EDTA・2Na)、エチレンジアミン四酢酸・3ナトリウム(EDTA・3Na)等が挙げられる。

[0040] 加えて、点眼時に爽快感を与えたり、コンタクトレンズ装用時の異物感や痒みを解消すること等を目的として、メントール、ボルネオール、カンフル、ゲラニオール、ユーカリ油、ベルガモット油、ウィキョウ油、ハッカ油、ローズ油、クールミント等の清涼化剤を添加せしめることも、可能である。

[0041] 更にまた、本発明に従う眼科用組成物には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースによる眼脂やムコイド等の汚れの除去効果(洗浄効果)をより一層有利に発揮せしめたり、また、水系媒体中に非水溶性成分を安定に溶解(可溶化)させるために、公知の各種の界面活性剤が添加、含有せしめられていても良い。なお、界面活性剤としては、生体への安全性が高く、またコンタクトレンズへの影響がないものであれば、従来から公知のアニオン系界面活性剤、ノニオン系界面活性剤、両性界面活性剤及びカチオン系界面活性剤の何れもが、採用され得るのであり、本発明の作用・効果を損なわない濃度において、有利に添加、含有せしめられる。

[0042] そして、そのような界面活性剤の具体例としては、例えば、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー及びその誘導体や、チロキサポールの如きポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルホルムアルデヒド縮合物等のポリエチレング

リコール誘導体、セスキオレイン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（例えば、ポリソルベート80）等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリル等のグリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテルカルボン酸及びその塩、ショ糖脂肪酸エステル等が、有利に用いられることとなる。また、それらの中でも、特に、非イオン性界面活性剤として市販されている、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマーたるプルロニック、プルロニックR、テトロニック、テトロニックR（以上、独国：BASF社製）、具体的には、ポロクサマー124、ポロクサマー188、ポロクサマー237、ポロクサマー338、ポロクサマー407、テトロニック904、テトロニック908、テトロニック1304、テトロニック1107や、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートたるポリソルベート80等を用いることが、望ましいのである。

[0043] さらに、本発明に従う眼科用組成物にあっては、特定の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースによって、粘度が調整され得ると共に、各種有効成分が角膜上や結膜嚢内に長時間滞留せしめられ得るようになっているものの、ヒドロキシプロピルメチルセルロースによる効果を阻害しない量的範囲において、ヒドロキシプロピルメチルセルロース以外の粘稠化剤乃至は増粘剤を添加せしめることも可能である。なお、そのような増粘剤としては、例えば、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、グルコン酸及びそれらの塩等の多糖類、ムコ多糖類、ヘテロ多糖類等の種々のガム類；ポリビニルアルコール、ポリ－N－ビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリアクリルアミド等の合成有機高分子化合物；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、メチルセルロース等のセルロース誘導体；スターチ誘導体等を挙げることが出来る。

[0044] この他にも、本発明に従う眼科用組成物には、ストレスやコンタクトレンズの装用等に起因する眼内の炎症を抑えるために、グリチルリチン酸及びその塩、ε－アミノカプロン酸、アラントイン、アズレンスルホン酸ナトリウム等の消炎剤を添加せしめたり、ビ

タミンA類（パルミチン酸レチノール、β－カロチン等を含む）、ビタミンB_2、B_6、B_{12}、酢酸d－α－トコフェロール等のビタミンE類、パンテノール等のビタミン類や、アスパラギン酸及びその塩、アミノエチルスルホン酸、アルギニン、アラニン、リジン、グルタミン酸等のアミノ酸類の各種添加成分を、目的とする眼科用組成物の用途に応じて、適宜、添加することが可能である。

[0045] ところで、かかる本発明に従う眼科用組成物は、上述の如き成分を、従来と同様に、適当な水系媒体中にそれぞれ適量において添加、含有せしめることにより、調製されることとなるのであるが、それに際して用いられる水系媒体としては、水道水や精製水、蒸留水等の水そのものの他にも、水を主体とする溶液であれば、生理食塩水乃至は塩化ナトリウム含有水溶液や、公知の点眼剤、コンタクトレンズ用液剤等を利用することも可能であることは、言うまでもないところである。

[0046] また、上述の如き特定のヒドロキシプロピルメチルセルロース等を含有せしめてなる、本発明に従う眼科用組成物を調製するにあたっては、何等特殊な方法を必要とせず、通常の水溶液を調製する場合と同様に、水系媒体中に各成分を溶解させることにより、容易に得ることが出来る。

[0047] そして、以上のようにして得られる本発明に従う眼科用組成物は、眼に対する安全性が充分に確保されたものであるところから、例えば、点眼剤や、コンタクトレンズ用液剤として、有利に用いられることとなる。なお、かかるコンタクトレンズ用液剤としては、例えば、コンタクトレンズ用殺菌液や、コンタクトレンズ用洗浄液、コンタクトレンズ用保存液、コンタクトレンズ用すすぎ液等の他、複数の手入れを1種類の液剤で行なうことの出来る、洗浄・保存液、洗浄・保存・すすぎ液、殺菌・洗浄液等の多目的な液剤（マルチパーパスソリューション：MPS）等が挙げられる。

[0048] 具体的に、本発明に従う眼科用組成物を、点眼剤として用いて、ドライアイ等の症状の眼に対して処方するに際しては、従来から公知の点眼剤乃至は点眼薬と同様に、適量を点眼せしめれば良く、これによって、眼の不快感や乾燥感、目のカスミ等の症状が改善され、優れた使用感が実現され得るのである。なお、本発明に従って含有される特定のヒドロキシプロピルメチルセルロースは、コンタクトレンズに対して、何等悪影響を及ぼすものではないところから、点眼に際しては、コンタクトレンズの装用

の有無が何等問われることはないのである。尤も、コンタクトレンズ装用時に、点眼すれば、コンタクトレンズに接触せしめられた点眼剤によって、コンタクトレンズ表面に付着する眼脂やムコイド等の汚れが効果的に除去されると共に、コンタクトレンズ表面の親水性が有利に向上せしめられて、レンズの曇り等の発生が顕著に抑制され得るようになり、以て、コンタクトレンズの装用に起因する乾燥感やカスミ、視力不安定、異物感等の症状も効果的に解消され、コンタクトレンズの装用感が飛躍的に高められ得るのである。

[0049] また、本発明に従う眼科用組成物を、コンタクトレンズ用液剤として用い、コンタクトレンズの手入れを行なうに際しては、先ず、眼から外したコンタクトレンズを、本発明に従う眼科用組成物で満たした適当な容器中に、所定時間の間、浸漬せしめることにより、洗浄等の手入れを行なうのである。そして、コンタクトレンズを再び装用する際には、該コンタクトレンズを液中より取り出し、装用することとなるのである。このようにして、本発明に従う眼科用組成物をコンタクトレンズに接触せしめれば、前記した特定のヒドロキシプロピルメチルセルロースによって、コンタクトレンズ表面に付着する眼脂やムコイド等の汚れが有利に取り除かれると共に、コンタクトレンズに対して優れた水濡れ性が付与されて、レンズの曇り等の発生も効果的に防止され得るようになるのである。その結果、コンタクトレンズの装用に起因する乾燥感やカスミ、視力不安定、異物感等の症状も有利に低減されて、コンタクトレンズの装用感も向上せしめられるのである。

[0050] なお、かかる眼科用組成物を、コンタクトレンズ用点眼剤やコンタクトレンズ用液剤として用いた際に、その対象とするコンタクトレンズとしては、その種類が何等限定されるものではなく、例えば、非含水、低含水、高含水等の全てに分類されるソフトコンタクトレンズ、及びハードコンタクトレンズがその対象となり得るのであって、コンタクトレンズの材質等が、本発明の適用に際して何等問われることはない。

実施例

[0051] 以下に、本発明の実施例を示し、本発明を更に具体的に明らかにすることとするが、本発明が、そのような実施例の記載によって、何等の制約をも受けるものでないことは、言うまでもないところである。また、本発明には、以下の実施例の他にも、更には

上記の具体的記述以外にも、本発明の趣旨を逸脱しない限りにおいて、当業者の知識に基づいて種々なる変更、修正、改良等を加え得るものであることが、理解されるべきである。

[0052] 先ず、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして、下記表1に示される6種のメトローズ(信越化学工業株式会社製)を準備し、それらの3w／w%水溶液の動粘度を、20℃において、それぞれ測定し、得られた各種メトローズの動粘度を重量平均分子量に対してプロットすることにより、動粘度と重量平均分子量の関係を図1に示した。かかる図1より、メトキシル基置換度:28ー30重量%、ヒドロキシプロポキシル基置換度:7ー12重量%である、ヒドロキシプロピルメチルセルロースにあっては、その絡み合い臨界分子量が50，000程度であることが、分かった。

[0053] [表1]

商品名	重量平均分子量	ﾒﾄｷｼﾙ基置換度(重量%)	ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾎﾟｷｼﾙ基置換度(重量%)
ﾒﾄﾛｰｽﾞ TC-5E	20,000	28～30	7～12
ﾒﾄﾛｰｽﾞ TC-5R	30,000	28～30	7～12
ﾒﾄﾛｰｽﾞ 60SH-15	50,000	28～30	7～12
ﾒﾄﾛｰｽﾞ 60SH-50	75,000	28～30	7～12
ﾒﾄﾛｰｽﾞ 60SH-4000	300,000	28～30	7～12
ﾒﾄﾛｰｽﾞ 60SH-10000	500,000	28～30	7～12

[0054] ー眼科用組成物の調製ー

滅菌精製水に対して、所定の添加成分を、下記表2に示される各種割合においてそれぞれ添加せしめることにより、pHが7．3とされた各種眼科用組成物(比較例1ー3、実施例1)を、それぞれ調製した。なお、かかる眼科用組成物の調製に際しては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして、上記表1に示されるメトローズTC−5E、又はメトローズ60SH−50を用いた。また、防腐剤としては、ソルビン酸カリウムを用い、緩衝剤としては、ホウ酸及びホウ砂を用いた。更に、等張化剤としては、塩化ナトリウムを用い、キレート化剤としては、EDTA・2Naを用いた。

[0055] そして、得られた各種眼科用組成物(比較例1ー3、実施例1)を用いて、後述する使用感調査試験1及び2を実施した。

[0056] [表2]

		比較例			実施例
		1	2	3	1
含有割合（重量%）	メトローズ TC-5E	—	—	—	0.651
	メトローズ 60SH-50	0.161	0.421	0.956	—
	ソルビン酸カリウム	0.15	0.15	0.15	0.15
	ホウ酸	0.50	0.50	0.50	0.50
	ホウ砂	適量*1	適量*1	適量*1	適量*1
	塩化ナトリウム	0.532	0.532	0.532	0.532
	EDTA・2Na	0.01	0.01	0.01	0.01
	精製水	q.s. 100*2	q.s. 100*2	q.s. 100*2	q.s. 100*2
動粘度 (mm²/s)		1.6	3.0	9.0	1.5

*1 : pH が 7.3 となる量
*2 : quantum sufficit 100 （全体量を 100wt%にするのに充分な量）

[0057] －使用感調査試験1－

コンタクトレンズ（CL）装用者14名、CL非装用者10名よりなる、合計24名のボランティアに対して、以下の如き官能試験を行なった。具体的には、各ボランティアに、表2に示される比較例1－3に係る眼科用組成物の15mlがそれぞれ収容された点眼瓶を渡し、その眼科用組成物を、点眼剤として、1週間使用させた。かかる使用の後、ボランティア自らが試験期間中の各眼科用組成物による使用感の違いを評価し、それぞれの眼科用組成物に対する評価を集計した。なお、使用感の違いの評価は、目の乾き、目の疲れ、目のカスミ、CL装用時の異物感、CL表面に付着した汚れ、さし心地（すっきり感）等の項目について、アンケートを取ることにより、実施した。

[0058] かかる「使用感調査試験1」の結果、比較例1－3の3種類の眼科用組成物に差が無いと答えた人は、全体の25%、つまり、6人であった。これらの人を除外して、集計を行ない、使用感が良かったと回答した人の割合を、下記表3に示す一方、使用感が悪かったと回答した人の割合を、下記表4に示した。（但し、複数回答を含む）。

[0059] [表3]

	使用感が良かったとの回答		
	比較例 1	比較例 2	比較例 3
CL 装用者	60	50	0
CL 非装用者	88	37	0
全体	72	45	0

単位：%

[0060] [表4]

	使用感が悪かったとの回答		
	比較例 1	比較例 2	比較例 3
CL 装用者	10	10	100
CL 非装用者	0	12	88
全体	6	12	95

単位：%

[0061] かかる表3及び表4の結果より明らかなように、動粘度が9．0mm^2／sである比較例3の使用感が良かったという回答は全く得られず、CL装用者、CL非装用者共に、使用感が悪かったものとして、比較例3に係る眼科用組成物を挙げた。その理由としては、残留感や視力不安定等、高粘度が要因とされる意見が殆んどであった。これにより、9．0mm^2／s程度の動粘度のものは、好まれないことが判明した。

[0062] 使用感の良かった比較例1と比較例2を比較すると、CL装用者については、比較例1の方が10%程度優れる程度であったが、CL非装用者については、動粘度が低い比較例1の方が、50%程度も優れていることが判明した。

[0063] －使用感調査試験2－

CL装用者19名、CL非装用者19名よりなる、合計38名のボランティアに対して、以下の如き官能試験を行なった。具体的には、各ボランティアに、表2に示される比較例1及び実施例1に係る眼科用組成物の7mlがそれぞれ収容された点眼瓶を渡し、その眼科用組成物を、点眼剤として、1週間使用させた。かかる使用の後、ボランティア自らが試験期間中の各眼科用組成物による使用感の違いを評価した。なお、使用感の違いの評価は、目の乾き、目の疲れ、目のカスミ、CL装用時の異物感、CL表面に付着した汚れ、さし心地（すっきり感）等の項目について、アンケートを取ることによ

り、実施した。

[0064] かかる「使用感調査試験2」の結果、比較例1及び実施例1の2種類の眼科用組成物に差が無いと答えた人を除外して、集計を行ない、使用感が良かったと回答した人の割合を、下記表5に示す一方、使用感が悪かったと回答した人の割合を、下記表6に示した。(但し、複数回答を含む)。

[0065] [表5]

	使用感が良かったとの回答	
	比較例 1	実施例 1
CL 装用者	20	80
CL 非装用者	20	40
全体	20	53

単位：%

[0066] [表6]

	使用感が悪かったとの回答	
	比較例 1	実施例 1
CL 装用者	80	20
CL 非装用者	60	30
全体	67	27

単位：%

[0067] かかる表5の結果より明らかなように、CL装用者においては、80%が、実施例1の眼科用組成物の使用感が良かったと回答しており、絡み合い臨界分子量未満の重量平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースが好まれる傾向が見られた。また、表6の結果より明らかなように、CL装用者においては、80%が、比較例1の眼科用組成物の使用感が悪かったと回答しており、絡み合い臨界分子量を超える分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースが含有せしめられた眼科用組成物は好まれない傾向が見られた。すなわち、動粘度が1．5mm^2／s程度の眼科用組成物に関しては、上記「使用感調査試験1」で最も良いとされた比較例1よりも、絡み合い臨界分子量未満の重量平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた実施例1の方が、より一層優れた使用感が実現されているのである。

[0068] 従って、動粘度が同程度であっても、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの分子量により、使用感に大きな差が生ずることが認められる。即ち、絡み合い臨界分子量未満の比較的に低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた場合、絡み合い臨界分子量以上の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースと比べ、使用者が、点眼後において粘性をあまり感じなかったり、視力不安定等の不快感を感じ難く、官能的な評価において、大きく差が出ることが明らかとなった。特に、CL装用者において、乾燥感や異物感等の症状は、一般に、CL表面に付着した汚れに起因するものと言われており、絡み合い臨界分子量未満の比較的に低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた眼科用組成物は、そのような汚れの除去効果が、絡み合い臨界分子量以上の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いたものに比して、有利に向上せしめられると、推測され得る。これは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子が、分子間で絡み合いを生じず、単独分子として、角膜乃至は前眼部、及びコンタクトレンズに付着する汚れに対して侵入し、有効に作用するためであると考えられる。

[0069] 以上の説明から明らかなように、本発明に従う眼科用組成物にあっては、絡み合い臨界分子量未満の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースが、含有せしめられていると共に、20℃における動粘度が$2mm^2$／s以下とされているところから、眼科用組成物中におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース分子同士の絡み合いが、極めて効果的に防止され、これにて、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子が眼科用組成物中を自由に移動することが可能となって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子による界面活性効果が、何等阻害されることなく有利に発現され得て、角膜やコンタクトレンズに付着する眼脂やムコイド等の汚れを効果的に除去することが可能となっているのである。このため、汚れの付着に起因して惹起される、目のカスミや、像のゆがみ、乾燥感、異物感等の種々の症状の発生が、従来に比してより一層有利に防止され得ているのである。

[0070] また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースによる親水化乃至は湿潤化も高度に発現されて、眼の潤い効果が長時間に亘って持続し、乾燥感の低減も有利に実現され得るのである。

[0071] 従って、本発明に従う眼科用組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース分子の絡み合いが考慮されていない従来の眼科用組成物(例えば、人工涙液)や、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤が配合されていない人工涙液等に比して、使用感、さし心地、コンタクトレンズ装用感の向上等、非常に優れた効果を発揮するものである。

図面の簡単な説明

[0072] [図1]20℃における3w／w%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液の動粘度と重量平均分子量の関係を示した対数グラフである。

請求の範囲

[1] ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が3w／w%であるときの絡み合い臨界分子量未満の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを用い、それを水系媒体に溶解すると共に、20℃における動粘度が2mm^2／s以下とされていることを特徴とする眼科用組成物。

[2] コンタクトレンズ用点眼液として使用される請求項1に記載の眼科用組成物。

[3] コンタクトレンズ用液剤として使用される請求項1に記載の眼科用組成物。

[4] 前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースのメトキシル基置換度が、28ー30重量%である請求項1乃至請求項3の何れかに記載の眼科用組成物。

[5] 前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースのヒドロキシプロポキシル基置換度が、7ー12重量%である請求項1乃至請求項4の何れかに記載の眼科用組成物。

[6] 前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、0．05w／w%以上の割合において含有されている請求項1乃至請求項5の何れかに記載の眼科用組成物。

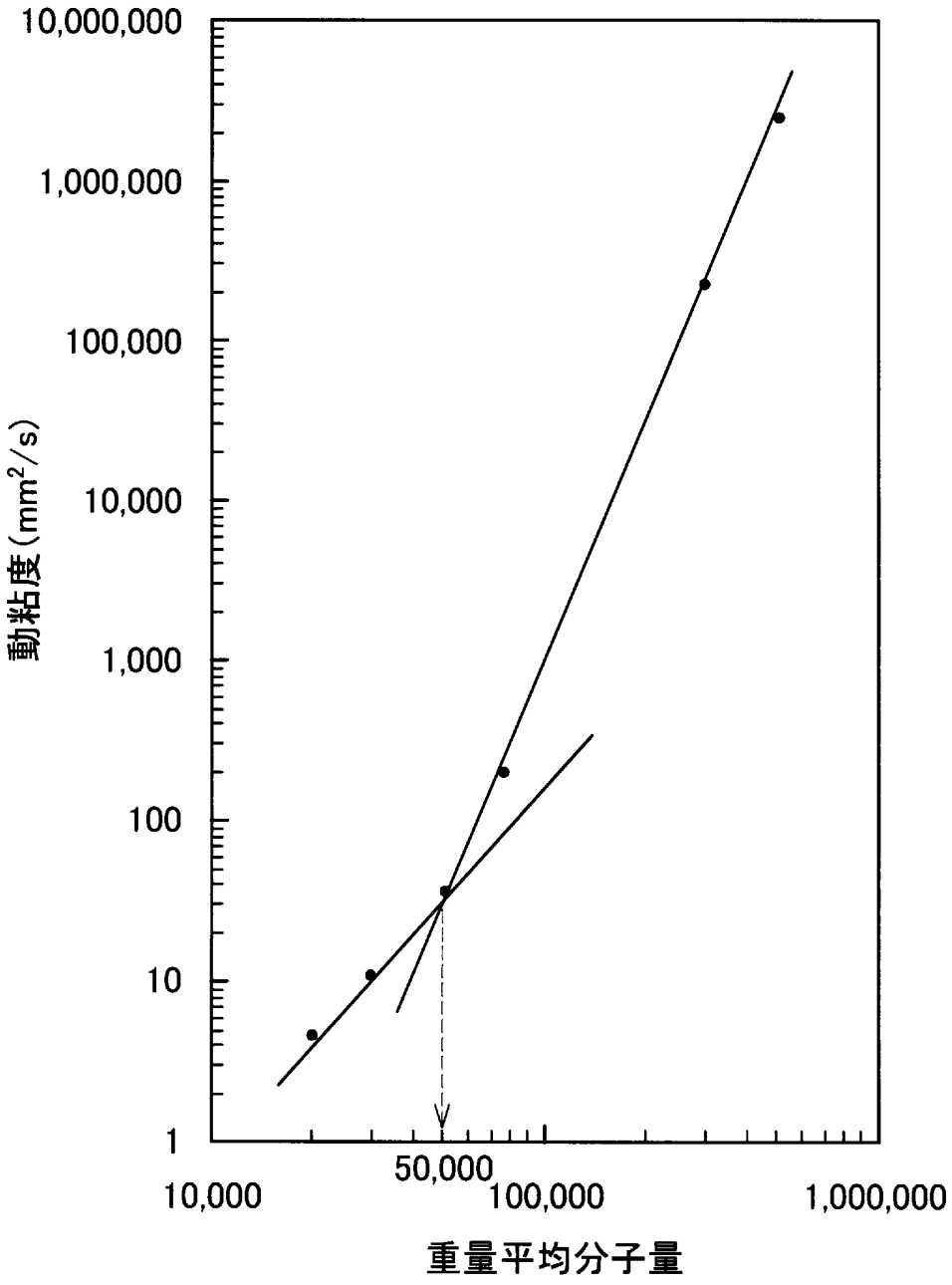
[7] 前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、0．8w／w%以下の割合において含有されている請求項1乃至請求項6の何れかに記載の眼科用組成物。

[8] 等張化剤、キレート化剤、緩衝剤、清涼化剤、防腐剤、殺菌剤及び界面活性剤のうちの少なくとも1種が、更に、含有せしめられている請求項1乃至請求項7の何れかに記載の眼科用組成物。

[9] pHが5．3ー8．5である請求項1乃至請求項8の何れかに記載の眼科用組成物。

[10] 浸透圧が200ー400mOsm／kgである請求項1乃至請求項9の何れかに記載の眼科用組成物。

[図1]


10,000,000
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
動粘度(mm²/s)
10,000
50,000
100,000
1,000,000
重量平均分子量

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K47/38, 9/08, A61P27/04

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)
Int.Cl[7] A61K47/38, 9/08, A61P27/04

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-55262 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 February, 2003 (26.02.03), Claims 1 to 9; Par. Nos. [0014], [0015], [0018] & WO 98/51281 A1 & EP 995435 A1	1-10
X	WO 99/16447 A1 (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 April, 1999 (08.04.99), Claims 1 to 8; page 7, line 16 to page 9, line 14 & EP 1023899 A1 & AU 9186398 A	1-10
A	JP 2002-322048 A (Lion Corp.), 08 November, 2002 (08.11.02), Full text (Family: none)	1-10

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 June, 2004 (02.06.04)	22 June, 2004 (22.06.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005837

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-183157 A (Lion Corp.), 03 July, 2003 (03.07.03), Full text (Family: none)	1-10
A	JP 2001-318348 A (Lion Corp.), 16 November, 2001 (16.11.01), Full text (Family: none)	1-10

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP2004／005837

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl7　A61K47／38, 9／08, A61P27／04

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. Cl7　A61K47／38, 9／08, A61P27／04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP　2003－55262　A（千寿製薬株式会社）2003. 02. 26, 請求項1－9, 【0014】, 【0015】, 【0018】 & WO　98／51281　A1　& EP　995435　A1	1-10
X	WO　99／16447　A1（わかもと製薬株式会社）1999. 04. 08, 請求項1－8, 第7頁第16行～第9頁第14行 & EP　1023899　A1　& AU　9186398　A	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
02. 06. 2004	22. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	渡辺　仁	4C	3229
	電話番号　03－3581－1101　内線　3452		

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP2004／005837

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP　2002－322048　A（ライオン株式会社） 2002．11．08，全文（ファミリーなし）	1-10
A	JP　2003－183157　A（ライオン株式会社） 2003．07．03，全文（ファミリーなし）	1-10
A	JP　2001－318348　A（ライオン株式会社） 2001．11．16，全文（ファミリーなし）	1-10