

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6876079号  
(P6876079)

(45) 発行日 令和3年5月26日(2021.5.26)

(24) 登録日 令和3年4月27日(2021.4.27)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/728 (2006.01)	A 6 1 K 31/728
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 3 外国語出願 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-22506 (P2019-22506)	(73) 特許権者	591018268
(22) 出願日	平成31年2月12日 (2019. 2. 12)		アラージェン、インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2015-556212 (P2015-556212) の分割		ALLERGAN, INCORPORATED
原出願日	平成26年2月3日 (2014. 2. 3)		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(65) 公開番号	特開2019-112411 (P2019-112411A)		州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
(43) 公開日	令和1年7月11日 (2019. 7. 11)		5番
審査請求日	平成31年3月14日 (2019. 3. 14)	(74) 代理人	100094569
(31) 優先権主張番号	61/759, 710		弁理士 田中 伸一郎
(32) 優先日	平成25年2月1日 (2013. 2. 1)	(74) 代理人	100109070
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 須田 洋之
(31) 優先権主張番号	61/785, 857	(74) 代理人	100119013
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013. 3. 14)		弁理士 山崎 一夫
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100123777
			弁理士 市川 さつき

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースを含む人工涙液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 0.5% (w/v) のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約 0.1 (w/v) のヒアルロン酸ナトリウム、約 0.5% ~ 約 1.0% (w/v) のグリセリン、少なくとも 1 つの緩衝化剤、少なくとも 1 つの賦形剤、少なくとも 1 つの pH 調整剤および量調整のための水を含む、まばたき中の角膜への分布を改良するための人工涙液として有用な点眼製剤であって、

少なくとも 1 つの緩衝化剤が、約 0.7% (w/v) のホウ酸、約 0.2% (w/v) のホウ酸ナトリウム十水和物ならびに約 0.1% (w/v) のクエン酸ナトリウム二水和物であり、

少なくとも 1 つの賦形剤が約 0.14% (w/v) の塩化カリウム、約 0.006% (w/v) の塩化カルシウム二水和物、約 0.006% (w/v) の塩化マグネシウム六水和物ならびに約 0.5% のエリトリールであり、

少なくとも 1 つの pH 調整剤が製剤の pH を 7.2 に調節するのに十分な量の水酸化ナトリウムおよび塩酸である、前記点眼製剤。

【請求項 2】

さらに、レボカルニチンを含む、請求項 1 に記載の点眼製剤。

【請求項 3】

約 0.5% (w/v) のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約 0.9% (w/v) のグリセリン、約 0.10% (w/v) のヒアルロン酸ナトリウム、約 0.01% (w

/v)のPurite(登録商標)、約0.7%(w/v)のホウ酸、約0.2%(w/v)のホウ酸ナトリウム十水和物、約0.1%(w/v)のクエン酸ナトリウム二水和物、約0.14%(w/v)の塩化カリウム、約0.006%(w/v)の塩化カルシウム二水和物、約0.006%(w/v)の塩化マグネシウム六水和物、約0.5%のエリトリトール、約0.25%のレボカルニチン、製剤のpHを7.2に調節するのに十分な量の水酸化ナトリウムおよび塩酸、および量調整のための水を含む、請求項1に記載の点眼製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

発明者

Bereth J. Beard、Wendy Blanda、David Marsh、Peter Simmons、Joseph G. Vehige、Haixia LiuおよびSteven Matsumoto。

【0002】

関連する特許文書

本出願は、2013年3月14日に出願された米国仮特許出願第61/785,857号および2013年2月1日に出願された米国仮特許出願第61/759,710号の利益を請求し、これらすべては、その全体が参考として本明細書に組み込まれる。

【0003】

20

本明細書に記載の実施形態は、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース(CMC)とヒアルロン酸(HA)を含む点眼製剤のための製剤および使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

カルボキシメチルセルロース(CMC)およびヒアルロン酸(HA)は、両方とも、市販の眼用製剤に使用可能な化合物である。

【0005】

米国特許第5017229号の「Water Insoluble Derivatives of Hyaluronic Acid」は、ヒアルロン酸、ポリアニオン性多糖および活性化剤の反応生成物を含む水不溶性の生体適合性ゲルを記載する。CMCは、請求されるポリアニオン性多糖の1つである。請求される生成物は、点眼薬ではなく、膜またはゲルである。

30

【0006】

米国特許出願第2010/0086512号の「Mucomimetic compositions and uses thereof」は、アニオン性ポリマー(例えば、HAおよび/またはCMC)のマグネシウムカルシウムまたはマグネシウム/カルシウム錯体を含むカチオン性抗菌剤を含む点眼薬を開示する。この特許出願は、粘膜癒着および維持された抗菌剤の効力を請求する。

【0007】

40

米国特許第6472379号の「Angiogenesis inhibition」は、血管形成を阻害し、HA、CMCおよびカルボジイミドを含有する膜またはゲルとしての製剤を開示する。

【0008】

Asian Journal of Surgery、Volume 33、Issue 1、January 2010、25-30ページにおいて、Yoo Seung Chungらは、「Anti-adhesive effect and safety of sodium hyaluronate and sodium carboxymethyl cellulose solution in thyroid surgery」を記載する。甲状腺切除術後の癒着は、HA-CMC組み合わせ溶液を用い

50

ることによって減少しなかった。

【0009】

Journal of Cornea and External Diseaseにおいて、Ji Hwan Leeらは、「Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease」を記載する。臨床研究は、患者が0.1%のヒアルロン酸ナトリウム溶液または0.5%のCMC溶液のいずれかを与えられた場合について記載する。しかし、この研究は、HAとCMCを合わせた組み合わせを記載していない。

【0010】

Genzyme, Inc. は、Seprafilinと呼ばれる癒着防止膜を製造する。この膜は、HAおよびCMCから作られる。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース(CMC)とヒアルロン酸(HA)を含む点眼製剤に関する。

【0012】

別の態様において、本発明は、ドライアイ症候群を患うヒトに対する、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース(CMC)とヒアルロン酸(HA)を含む有効な量の組成物の投与方法に関する。

【0013】

別の態様において、本発明は、ドライアイ症候群を患うヒトに対する、カルボキシメチルセルロース(CMC)およびヒアルロン酸(HA)、グリセリン、Purite(登録商標)、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム十水和物、塩化カリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウム六水和物、エリトリール、水酸化ナトリウム、塩酸を含む、まばたき中の角膜への分布が改良された有効な量の組成物の投与方法に関する。

【0014】

別の態様において、本発明は、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース(CMC)とヒアルロン酸(HA)の混合物を含む、ヒトまたは他の哺乳動物においてドライアイ症候群を治療するのに適した人工涙液に関する。

【0015】

一実施形態において、人工涙液として有用な組成物は、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース(CMC)とヒアルロン酸(HA)の混合物を含む。ある実施形態において、この組成物は、さらに、 $\alpha$ -ヒドロキシル酸(AHA)を含んでいてもよい。ある実施形態において、AHAは、乳酸または乳酸塩であってもよい。

【0016】

ある実施形態において、前記混合物は、約0.1%~約1.0%のカルボキシメチルセルロース(CMC)を含む。ある実施形態において、この混合物は、約0.05%~約0.15%のヒアルロン酸(HA)を含む。ある実施形態において、この混合物は、0.5%のカルボキシメチルセルロース(CMC)と、0.1%のヒアルロン酸を含む。この組成物は、さらに、グリセリンを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、ホウ酸を含んでいてもよい。この組成物は、さらに、ホウ酸ナトリウム十水和物を含んでいてもよい。この組成物は、さらに、クエン酸ナトリウム二水和物を含んでいてもよい。この組成物は、さらに、乳酸ナトリウムを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、塩化カリウムを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、塩化カルシウム二水和物を含んでいてもよい。この組成物は、さらに、塩化マグネシウム六水和物を含んでいてもよい。この組成物は、さらに、エリトリールを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、レボカルニチンを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、水酸化ナトリウムを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、塩酸を含んでいてもよい。好ましくは、この組成物は、さらに、精製水を含んでいてもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 7 】

別の実施形態において、これを必要とするヒトの視力を高める方法は、前記ヒトに、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース（CMC）とヒアルロン酸（HA）の混合物を含む眼用組成物を有用な量で局所的に投与することを含む。好ましくは、前記ヒトは、ドライアイ症候群を患う。ある実施形態において、この組成物は、さらに、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸（AHA）を含んでいてもよい。ある実施形態において、AHAは、乳酸または乳酸塩であってもよい。

## 【 0 0 1 8 】

さらに別の実施形態において、人工涙液として有用な組成物は、約0.5～約1%（w/v）のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約0.1～約0.15%（w/v）のヒアルロン酸ナトリウム、少なくとも1つの緩衝化剤、少なくとも1つの賦形剤、少なくとも1つのpH調整剤、および量調整のための水を含む。

10

## 【 0 0 1 9 】

一実施形態において、少なくとも1つの緩衝化剤は、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム十水和物、クエン酸ナトリウム二水和物および乳酸ナトリウムからなる群から選択される。一実施形態において、少なくとも1つの賦形剤は、塩化カリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウム六水和物およびエリトリトールからなる群から選択される。一実施形態において、少なくとも1つのpH調整剤は、水酸化ナトリウムおよび塩酸からなる群から選択される。この組成物は、さらに、約0.5～1.0%（w/v）のグリセリンを含んでいてもよい。この組成物は、さらに、レボカルニチンを含んでいてもよい。

20

## 【 0 0 2 0 】

ある実施形態において、組成物は、約0.5%（w/v）のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約0.9%（w/v）のグリセリン、約0.1%（w/v）のヒアルロン酸ナトリウム、約0.01%（w/v）のPurite（登録商標）、約0.7%（w/v）のホウ酸、約0.2%（w/v）のホウ酸ナトリウム十水和物、約0.1%（w/v）のクエン酸ナトリウム二水和物、約0.14%（w/v）の塩化カリウム、約0.006%（w/v）の塩化カルシウム二水和物、約0.006%（w/v）の塩化マグネシウム六水和物、約0.5%のエリトリトール、組成物のpHを7.2に調節するのに十分な水酸化ナトリウムおよび塩酸、および量調整のための水を含んでいてもよい。この組成物は、さらに、約0.5%（w/v）のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約0.9%（w/v）のグリセリン、約0.15%（w/v）のヒアルロン酸ナトリウム、約0.01%（w/v）のPurite（登録商標）、約0.7%（w/v）のホウ酸、約0.2%（w/v）のホウ酸ナトリウム十水和物、約0.1%（w/v）のクエン酸ナトリウム二水和物、約0.14%（w/v）の塩化カリウム、約0.006%（w/v）の塩化カルシウム二水和物、約0.006%（w/v）の塩化マグネシウム六水和物、約0.5%のエリトリトール、組成物のpHを7.2に調節するのに十分な水酸化ナトリウムおよび塩酸、および量調整のための水を含んでいてもよい。さらに別の実施形態において、この組成物は、約0.5%（w/v）のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約0.9%（w/v）のグリセリン、約0.10%（w/v）のヒアルロン酸ナトリウム、約0.01%（w/v）のPurite（登録商標）、約0.7%（w/v）のホウ酸、約0.2%（w/v）のホウ酸ナトリウム十水和物、約0.1%（w/v）のクエン酸ナトリウム二水和物、約0.14%（w/v）の塩化カリウム、約0.006%（w/v）の塩化カルシウム二水和物、約0.006%（w/v）の塩化マグネシウム六水和物、約0.5%のエリトリトール、約0.25%のレボカルニチン、組成物のpHを7.2に調節するのに十分な水酸化ナトリウムおよび塩酸、および量調整のための水を含んでいてもよい。この組成物は、約0.5%（w/v）のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約1.0%（w/v）のグリセリン、約0.10%（w/v）のヒアルロン酸ナトリウム、約0.3%（w/v）の乳酸ナトリウム、約0.14%（w/v）の塩化カリウム、約0.006%（w/v）の塩化カルシウム二水和物、約0.006%（w/v）の塩化マグネシウム六水和物、約0.5%のエリトリトール、約0.25%のレボカルニチン、組成物の

30

40

50

pHを7.2に調節するのに十分な水酸化ナトリウムおよび塩酸、および量調整のための水を含んでいてもよい。

【0021】

もちろん、上述の範囲および明細書全体の範囲は、これらの範囲に含まれる1つの値を包含することも意図していると理解すべきであろう。例えば、1~50%の範囲の特定の成分を含む製剤について、例えば、5%または49%の割合も開示されていることが意図される。

【0022】

CMCの利点の1つは、全身に対する眼の比率が、粘性CMC製剤を用いて向上することである。HAの利点の1つは、HAの剪断に依存する粘度によって、まばたき中の角膜への改良された分布を与えることである。本願発明者らは、点眼薬にCMCとHAの組み合わせを用いた予想できない結果を主張する。

10

【0023】

0.5%のカルボキシメチルセルロース(CMC)を0.1%のヒアルロン酸(HA)と混合するとき、粘度の上昇が観察される。粘度の上昇は、相加効果よりも高く、予想されない。従って、本願発明者らは、単一成分を用いた製剤と比較して、特性が高められた新しい点眼製薬の発見を請求する。これらの高められた特性は、理論的に予想されるよりも大きい。

【図面の簡単な説明】

【0024】

20

【図1】図1は、PBS中CMC、PBS中HA、CMCとHAの測定値、CMCとHAの予想値について決定された粘度曲線を記載する。

【図2】図2は、PBS中CMC、PBS中HA、CMCとHAの測定値、CMCとHAの予想値について決定された60RPMでのブルックフィールド粘度を記載する。

【図3A】図3Aは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図3B】図3Bは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図3C】図3Cは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

30

【図3D】図3Dは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図3E】図3Eは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図3F】図3Fは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図3G】図3Gは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図3H】図3Hは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

40

【図3I】図3Iは、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って種々のカテゴリーにおいて試験された製剤について、臨床研究の結果およびスコアを記載する。

【図4】図4は、研究期間中、以下にもっと詳細に記載する研究に従って試験された製剤について、涙液層破壊時間のベースラインからの変化を記載する。

【図5】図5は、研究期間中、試験した製剤において、角膜および結膜を合わせた染色について以下にもっと詳細に記載した研究に従って、ベースラインの変化を示す。

【図6】図6は、臨床的に重要な染色を示すサブグループについて、研究期間中、試験した製剤において、角膜および結膜を合わせた染色について以下にもっと詳細に記載した研究に従って、ベースラインの変化を示す。

【図7】図7は、臨床的に重要な染色を示すサブグループについて、研究期間中、試験し

50

た製剤における角膜の染色について以下にもっと詳細に記載した研究に従って、ベースラインの変化を示す。

【図 8】図 8 は、研究期間中、試験した製剤における角膜の染色について以下にもっと詳細に記載した研究に従って、ベースラインの変化を示す。

【図 9】図 9 は、以下にもっと詳細に記載する試験期間中、眼の灼熱感および刺すような痛みの変化を示す。

【図 10】図 10 は、以下にもっと詳細に記載する試験期間中、眼の乾燥の変化を示す。

【図 11】図 11 は、以下にもっと詳細に記載する試験期間中、上眼瞼結膜縁の帯状の上皮障害の変化を示す。

【発明を実施するための形態】

10

【0025】

本発明の一態様において、まばたき中の角膜への分布が改良された、カルボキシメチルセルロース (CMC) とヒアルロン酸 (HA) を含む点眼製剤が提供される。

【0026】

CMC の利点の 1 つは、全身に対する眼の比率が、粘性 CMC 製剤を用いて向上することである。HA の利点の 1 つは、HA の剪断に依存する粘度によって、まばたき中の角膜への改良された分布を与えることである。本願発明者らは、点眼薬に CMC と HA の組み合わせを用いた予想できない結果を主張する。

【0027】

約 0.1% ~ 約 1.0% のカルボキシメチルセルロース (CMC) を約 0.05% ~ 約 0.15% のヒアルロン酸 (HA) と混合するとき、粘度の上昇が観察される。約 0.5% のカルボキシメチルセルロース (CMC) を約 0.1% のヒアルロン酸 (HA) と混合するとき、粘度の上昇が観察される。0.5% のカルボキシメチルセルロース (CMC) を 0.1% のヒアルロン酸 (HA) と混合するとき、粘度の上昇が観察される。粘度の上昇は、相加効果よりも高く、予想されない。従って、本願発明者らは、単一成分を用いた製剤と比較して、特性が高められた新しい点眼製薬の発見を請求する。これらの高められた特性は、理論的に予想されるよりも大きい。

20

【0028】

以下の表は、好ましい製剤のいくつかの例を列挙する。

表 1 : 製剤

30

成分	製剤1:濃度、 %(w/v)	製剤2:濃度、 %(w/v)	製剤3:濃度、 %(w/v)	役割
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.5%(w/v)	0.5%(w/v)	0.5%(w/v)	活性物質
グリセリン	0.9%(w/v)	0.9%(w/v)	0.9%(w/v)	活性物質
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1%(w/v)	0.15%(w/v)	0.10%(w/v)	粘度の調整
Purite(登録商標)	0.01%(w/v)	0.01%(w/v)	0.01%(w/v)	防腐剤
ホウ酸	0.7%(w/v)	0.7%(w/v)	0.7%(w/v)	緩衝化剤
ホウ酸ナトリウム十水和物	0.2%(w/v)	0.2%(w/v)	0.2%(w/v)	緩衝化剤
クエン酸ナトリウム二水和物	0.1%(w/v)	0.1%(w/v)	0.1%(w/v)	緩衝化剤
塩化カリウム	0.14%(w/v)	0.14%(w/v)	0.14%(w/v)	賦形剤
塩化カルシウム二水和物	0.006%(w/v)	0.006%(w/v)	0.006%(w/v)	賦形剤
塩化マグネシウム六水和物	0.006%(w/v)	0.006%(w/v)	0.006%(w/v)	賦形剤
エリトリール	0.5%(w/v)	0.5%(w/v)	0.25%(w/v)	賦形剤
レボカルニチン	—	—	0.25%(w/v)	賦形剤
水酸化ナトリウム	7.2 pH	7.2 pH	7.2 pH	pH調整
塩酸	7.2 pH	7.2 pH	7.2 pH	pH調整
注射のための水/精製水	100%(w/v)	100%(w/v)	100%(w/v)	QS調整

## 【0029】

これを考慮に入れて、本明細書に記載の実施形態は、上に列挙した割合に限定されない。CMCの量は、0.01%(w/v)~10%(w/v)、好ましくは、0.3%(w/v)~5%(w/v)、さらに好ましくは、0.5%(w/v)~1%(w/v)の範囲であってもよく、最も好ましくは、0.5%(w/v)であってもよい。他の好ましい割合は、0.1%(w/v)、0.15%(w/v)、0.2%(w/v)、0.3%(w/v)、0.4%(w/v)、0.5%(w/v)、0.6%(w/v)、0.7%(w/v)、0.8%(w/v)、0.9%(w/v)、1.0%(w/v)、1.5%(w/v)、2%(w/v)、3%(w/v)、3.5%(w/v)、4%(w/v)および5%(w/v)を含む。HAの量は、0.01%(w/v)~10%(w/v)、好ましくは、0.05%(w/v)~4%(w/v)、さらに好ましくは、0.1%(w/v)~1%(w/v)の範囲であってもよく、最も好ましくは、0.1%(w/v)~0.15%(w/v)の範囲であってもよい。他の好ましい割合は、0.01%(w/v)、0.02%(w/v)、0.03%(w/v)、0.04%(w/v)、0.05%(w/v)、0.06%(w/v)、0.07%(w/v)、0.08%(w/v)、0.09%(w/v)、0.1%(w/v)、0.125%(w/v)、0.15%(w/v)、0.2%(w/v)、0.3%(w/v)、0.4%(w/v)、0.5%(w/v)、0.6%(w/v)、0.7%(w/v)、0.8%(w/v)、0.9%(w/v)、1.0%(w/v)、1.5%(w/v)、2%(w/v)、3%(w/v)、3.5%(w/v)、4%(w/v)および5%(w/v)を含む。

## 【0030】

本明細書に記載する実施形態で用いられるカルボキシメチルセルロースは、好ましくは、局所に使用するために配合し得る任意のグレードを有する。好ましくは、カルボキシメ

10

20

30

40

50

チルセルロースは、ナトリウムカルボキシメチルセルロースである。さらに好ましくは、カルボキシメチルセルロースは、低粘度のナトリウムカルボキシメチルセルロースである。

【0031】

本明細書に記載する実施形態で用いられるHAは、好ましくは、局所に使用するために配合し得る任意のグレードを有する。好ましくは、ヒアルロン酸は、ヒアルロン酸ナトリウムの形態である。ある実施形態において、ヒアルロン酸は、固有粘度が、約 $0.5 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $4.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ 、さらに好ましくは、約 $1.1 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $2.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ 、または、さらに好ましくは、約 $2.5 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $4.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ である。いくつかの実施形態は、固有粘度が、約 $2.2 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $2.6 \text{ m}^3 / \text{kg}$ であってもよく、いくつかの実施形態は、固有粘度が、約 $1.1 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $3.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ であってもよい。

10

【0032】

上の製剤は、特に、賦形剤および他の成分の観点で、可能な製剤および異なる製剤の例であることを意図しており、これらももちろん可能である。例えば、いくつかの製剤が、Puriteを省いていてもよく、本明細書で開示する実施形態の範囲内である。ある実施形態において、Puriteは、別の防腐剤と置き換わっていてもよく、または別の防腐剤と組み合わせさせていてもよい。ある実施形態において、製剤は、防腐剤を含んでいなくてもよい。製剤3に示されるように、特定の実施形態にさらなる賦形剤を添加することができ、製剤は、カルニチンおよびその異性体（例えば、L-カルニチンまたはレボカルニチン）を含有していてもよい。ある実施形態において、カルニチンは、約 $0.01\%$  (w/v) ~ 約 $1\%$  (w/v)、好ましくは、約 $0.1\%$  (w/v) ~ 約 $0.5\%$  (w/v)、最も好ましくは、 $0.25\%$  (w/v) 存在していてもよい。

20

【0033】

この製剤は、剪断力を適用すると粘度の顕著な低下を示し、高剪断で粘度が低下する含水点眼薬の使用は、この製剤を点眼すると、まぶたが十分な剪断力を引き起こし、低粘度の快適な点眼薬を作り出すことを示唆する。

【0034】

しかし、剪断のない行き止まり（すなわち、眼尻）に到達すると、製剤は、すぐにもっと粘性になる。粘性ポリマーのこの「貯蔵部」を有することで、涙液中のポリマーの保持量を維持する。涙液中のポリマーは、涙の蒸発を制限し、この様式で、ドライアイに対抗する。これに付随して、まぶたの剪断力は、ポリマーが粘性になりすぎ、視界がかすむのを防ぐべきである。

30

【0035】

それに加え、行き止まり（例えば、涙点および細管）の中の粘性材料は、眼からの涙の排出が遅くなり、従って、眼の前側に涙液を積み重ねることによってドライアイを治療する第2の作用を有する。

【0036】

ある実施形態において、点眼組成物に向けた組成物および方法は、-ヒドロキシル酸（「AHA」）を含んでいてもよい。好ましくは、AHAは、乳酸または乳酸塩である。他のAHAとしては、グリコール酸が挙げられる。

40

【0037】

AHA含有組成物および製剤は、細胞（例えば、ドライアイおよび他の眼の状態によってすでに損傷した細胞）を、AHAによって穏やかに、選択的に剥離することができるため、AHAを含むことからの利点を有し得ることがわかった。従って、いくつかの実施形態は、相溶性溶質も含むAHA含有製剤の投与を含んでいてもよい。理論によって束縛されることを望まないが、このような製剤が、細胞（例えば、目および結膜の細胞）をストレスから保護し、細胞の再生を促進し得ると考えられる。これにより、製剤が適用される眼の全体的な健康を高めるだろう。

【0038】

50

正常な眼の表面は、ケラチン化していない角膜および結膜の上皮細胞で覆われている。ケラチン化されていない表面の上皮細胞が、結合したムチン（グリコカリックス）を生成し、眼の表面を覆い、涙の膜を安定化させる親水性表面を作り出す。杯細胞は、結膜の上皮細胞の間に点在し、表面張力を下げることによって涙の膜を安定化し、眼の表面を潤滑化し、保護する可溶性の結合していないムチンを分泌する。眼の表面の特殊な構造および機能のために、ケラチン化されていない上皮細胞がその健康および一体性を維持することが最も好ましい。

#### 【 0 0 3 9 】

しかし、ドライアイのような悪い状態において、眼の表面の一体性は、高浸透圧および/または乾燥のストレスに起因して破壊されるだろう。再び、理論によって束縛されることを望まないが、ある研究は、高浸透圧ストレスが、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼのシグナル伝達経路を活性化させる場合があり、さらに、扁平上皮化生、または「角化」を引き起こすことを示している。角化は、角膜の上皮性関門機能を破壊する。次いで、角化した上皮細胞は、そのグリコカリックス被覆を失い、水和が悪くなり、それによって、涙の膜を不安定化させ、目の乾燥を悪化させる。いくつかの研究は、角化した結膜の上皮細胞が、結膜の杯細胞を包み込み、その粘膜分泌を遮断し、さらに、涙の質および安定性を悪化させる場合があることを示している。

#### 【 0 0 4 0 】

従って、目の上皮細胞をストレスおよび/または角化から保護する A H A 含有製剤を与えることが有利であろう。さらに、角化した細胞の脱落を促進し、それによって、目の表面の再生を改善する A H A 含有製剤を与えることが有利であろう。

#### 【 0 0 4 1 】

好ましくは、A H A 含有製剤は、1つ以上の溶質成分、例えば、カルニチン（レボカルニチンを含む）、ベタイン、グリセリンおよびエリトリールからなる群から選択される1つ以上の溶質成分を含む。いくつかの研究は、これらの小さな分子が、細胞を高浸透圧ストレスから保護し得ることを示している。さらに、理論によって束縛されることを望まないが、これらの溶質成分が細胞内に入り、蓄積することによって、細胞外液との浸透圧の差を調整すると考えられる。培養した角膜上皮細胞に関するいくつかの研究は、これらの溶質および同様の溶質が、高浸透圧ストレスに応答する M A P K 活性化のレベルを顕著に下げることが発見された。角化は、M A P K 経路によって媒介され得ると考えられるため、これに匹敵する溶質は、細胞の角化、炎症および他の損傷を防ぐだろう。

#### 【 0 0 4 2 】

乳酸およびグリコール酸を含む A H A は、低濃度で穏やかな剥離剤としてスキンケアに広く使用されてきた。A H A は、上皮のケラチン化に選択的に影響を与えられ、それによって、角質層の最下層で角質細胞間の細胞凝集が減る。この作用は、皮膚の最外層の剥離を促進する。特に、高濃度および低 p H で使用するとき、A H A は、「ケミカルピール」からわかるように、皮膚細胞の迅速な消失を引き起こすことができる。しかし、多くの A H A を含むスキンケア製品は、中性に近い p H を有しているため、A H A の剥離効果は、単にその低い p H に起因するものではなく、穏やかではあるが効果的な剥離効果を有する。

#### 【 0 0 4 3 】

従って、一実施形態において、好ましい組成物は、乳酸塩バッファーを含む。好ましくは、この乳酸塩バッファー組成物は、中性またはほぼ中性の p H に維持される。この組成物は、目の表面の一体性を維持するように角化した上皮細胞の脱落を促進するという点で有益であろう。角化した細胞の除去は、目の表面の乾燥点の生成もなくし、目の表面への涙膜の分布を促進するだろう。それに加え、角化した上皮の除去は、包み込まれた杯細胞を解放し、杯細胞の機能の回復によって目の表面にムチンをよりよく運ぶのに役立つだろう。この2つの効果の組み合わせは、さらに、涙の膜を安定化し、目の表面を保護するという点で有益であろう。乳酸は、涙中に天然で存在するグルコース代謝物の副生成物であるため、乳酸塩バッファーは、他の一般的に用いられるバッファーよりもっと生体適合性

10

20

30

40

50

でもあるだろう。研究は、乳酸塩が傷の治癒に関与し、コラーゲンおよびヒアルロنانの合成を刺激し得ることを示している。それに加え、小さな溶質として、乳酸塩は、浸透圧保護剤に適合性の溶質と同様の機構または相乗的な機構によって、目の表面を高浸透圧ストレスから保護する細胞内浸透圧調整物質としても役立つだろう。乳酸塩の有望な浸透圧保護は、角化をさらに減らすのに役立つだろう。

【 0 0 4 4 】

A H A、好ましくは、乳酸または乳酸塩を含有する組成物は、他の本明細書に記載の実施形態に従って配合されてもよい。例えば、好ましい製剤は、表 1 に記載される実施例の製剤から修正されてもよい。さらに、好ましい製剤は、以下の表から修正されてもよい。

表 2 : 製剤

成分	製剤4: 濃度、%(w/v)	役割
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0. 5%(w/v)	活性物質
グリセリン	1. 0%(w/v)	活性物質
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 1%(w/v)	粘度調整
乳酸ナトリウム	0. 3%(w/v)	緩衝化剤
塩化カリウム	0. 14%(w/v)	賦形剤
塩化カルシウム二水和物	0. 006%(w/v)	賦形剤
塩化マグネシウム六水和物	0. 006%(w/v)	賦形剤
エリトリール	0. 5%(w/v)	賦形剤
レボカルニチン	0. 25%(w/v)	賦形剤
水酸化ナトリウム	6. 2-7. 0 pH	pH調整
塩酸	6. 2-7. 0 pH	pH調整
注射のための水/精製水	100%(w/v)	QS調整

【 0 0 4 5 】

これを考慮に入れて、本明細書に記載の実施形態は、上に列挙した割合に限定されない。CMCの量は、0. 01%(w/v)~10%(w/v)、好ましくは、0. 3%(w/v)~5%(w/v)、さらに好ましくは、0. 5%(w/v)~1%(w/v)の範囲であってもよく、最も好ましくは、0. 5%(w/v)であってもよい。他の好ましい割合は、0. 1%(w/v)、0. 15%(w/v)、0. 2%(w/v)、0. 3%(w/v)、0. 4%(w/v)、0. 5%(w/v)、0. 6%(w/v)、0. 7%(w/v)、0. 8%(w/v)、0. 9%(w/v)、1. 0%(w/v)、1. 5%(w/v)、2%(w/v)、3%(w/v)、3. 5%(w/v)、4%(w/v)および5%(w/v)を含む。HAの量は、0. 01%(w/v)~10%(w/v)、好ましくは、0. 05%(w/v)~4%(w/v)、さらに好ましくは、0. 1%(w/v)~1%(w/v)の範囲であってもよく、最も好ましくは、0. 1%(w/v)~0. 15%(w/v)の範囲であってもよい。他の好ましい割合は、0. 01%(w/v)、0. 02%(w/v)、0. 03%(w/v)、0. 04%(w/v)、0. 05%(w/v)、0. 06%(w/v)、0. 07%(w/v)、0. 08%(w/v)、0. 09%(w/v)、0. 1%(w/v)、0. 125%(w/v)、0. 15%(w/v)、0. 2%(w/v)、0. 3%(w/v)、0. 4%(w/v)、0. 5%(w/v)、0. 6%(w/v)、0. 7%(w/v)、0. 8%(w/v)、0. 9%(w/v)、1. 0%(w/v)、1. 5%(w/v)、2%(w/v)、3%(w/v)、3. 5%(w/v)、4%(w/v)および5%(w/v)を含む。

【 0 0 4 6 】

本明細書に記載する実施形態で用いられるカルボキシメチルセルロースは、好ましくは

、局所に使用するために配合し得る任意のグレードを有する。好ましくは、カルボキシメチルセルロースは、ナトリウムカルボキシメチルセルロースである。さらに好ましくは、カルボキシメチルセルロースは、低粘度のナトリウムカルボキシメチルセルロースである。

#### 【0047】

本明細書に記載する実施形態で用いられるHAは、好ましくは、局所に使用するために配合し得る任意のグレードを有する。好ましくは、ヒアルロン酸は、ヒアルロン酸ナトリウムの形態である。いくつかの実施形態において、ヒアルロン酸は、固有粘度が、約 $0.5 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $4.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ 、さらに好ましくは、約 $0.9 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $3.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ である。いくつかの好ましい実施形態において、ヒアルロン酸は、平均分子量が約2.0 ~ 約2.6百万ダルトンである。いくつかの他の好ましい実施形態において、ヒアルロン酸は、固有粘度が約 $1.1 \text{ m}^3 / \text{kg}$  ~ 約 $2.0 \text{ m}^3 / \text{kg}$ である。いくつかの他の好ましい実施形態において、ヒアルロン酸は、平均分子量が約0.5 ~ 約1.2百万ダルトンである。

10

#### 【0048】

本明細書に記載する実施形態で用いられるグリセリンの量は、約0.5% (w/v) ~ 約2% (w/v)の範囲であってもよく、好ましくは、0.9% (w/v) ~ 約1.5% (w/v)、最も好ましくは、0.9% (w/v) または1.0% (w/v)である。乳酸塩/乳酸緩衝化剤は、任意の適切な乳酸塩を使用してもよく、最も好ましくは、乳酸ナトリウムである。0.1% (w/v) ~ 約1.0% (w/v)、最も好ましくは、0.3% (w/v)の濃度で使用してもよい。ある実施形態において、乳酸塩バッファーを他の緩衝化剤と合わせてもよい。いくつかの実施形態は、さらに、1つ以上の防腐剤、例えば、塩化ベンザルコニウムまたはPurite (登録商標)を含んでいてもよい。

20

#### 【0049】

本明細書の表1および2に記載する製剤は、限定することを意図しておらず、これらの製剤の組み合わせおよび改変がなされてもよい。例えば、いくつかの実施形態は、1つ以上の緩衝化剤、例えば、ホウ酸および乳酸ナトリウムを合わせてもよい。

#### 【実施例】

#### 【0050】

##### (実施例1)

以下に示すある試験において、0.5%のCMC溶液および0.1%のHA溶液について、0.5%のCMCおよび0.1%のHAを両方とも含有する溶液(上の表の製剤1)と比較して、粘度を試験した。7種類の異なる試験周波数で、組み合わせた製剤の粘度は、予想された値(個々の製剤の値の和によって計算)よりも大きかった。このことは、単一のポリマーの代わりに組み合わせを利用すると、予想される量よりも少ないCMCおよび/またはHAを用いることによって、望ましい粘度を得ることができることを示す。

30

#### 【0051】

上述のように、ずり薄化の特徴は、HA製剤に望ましい特徴である。しかし、HAは、CMCと比較して非常に高価である。0.5%のCMC溶液および0.1%のHA溶液を、0.5%のCMCおよび0.1%のHAを両方とも含有する溶液と比較して粘度を試験する実施例において、センチポイズ(cp)における10/sでの粘度に対する1/sでの粘度の比率を得ることによって、ずり薄化を定量することができる。これらの結果を以下の表3および図1にまとめている。図2は、60rpmで、cp単位での粘度を示す。

40

表3：ずり薄化

製剤	周波数(1/s)						
	1	10	100	1000	10000	30 rpm	60 rpm
PBS中 0.5%CMC	6.4	3.6	3.2	3.2	3.2	2.5	2.5
PBS中 0.1%HA	9.5	7.7	6.7	4.8	3.2	5.7	5.7
予想値 0.5%CMC +0.1%HA	15.9	11.3	9.9	8	6.2	8.2	8.2
実際値 0.5%CMC +0.1%HA	25	16.5	14.2	10.2	6.2	13.5	13.1

10

## 【0052】

この製剤中、HAより多くのCMCが存在するが、この組み合わせのずり薄化の比率は、高く、HA単独の比率に近い。このことは、CMC製剤が、HAを添加するとずり薄化し得ることを示す。

## 【0053】

この時点で、0.1%のHAに対する0.5%のCMCが、これらのポリマーの最適な比率であるかどうかは知られていない。粘度のもっと大きな上昇およびずり薄化の向上でさえ、CMCとHAのわずかに異なる組み合わせによって実現するだろう。

20

## 【0054】

理論によって束縛することを望まないが、予想されない粘度の上昇によって、ポリマーが予想されない正の相互作用を有することが可能である。この相互作用は、ヒアルロン酸ナトリウムおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースが両方とも溶液ではわずかに負に帯電しているため、電荷-電荷相互作用ではなさそうである。この相互作用は、鎖の絡まり合いであると思われる、臨床的に正の利益を有するだろう。臨床的に、CMCは、角膜細胞に対する結合力が大きく、一方、HAは、よりよい潤滑剤であるが、目の表面保持力は小さいと理論付けられる。組み合わせにおいて、CMCは、細胞膜に対するHAの保持を絡まり合いによって助ける。

30

## 【0055】

HA-CMC-角膜の引力は、もっと耐久性のある潤滑剤系を与える。それに加え、両方のポリマーが、*in vitro*での細胞移動に関与することが示されているため、*in vivo*で組み合わせにより高められた利益を与えることができた。

## 【0056】

(実施例2)

2種類のCMC-HA製剤を用い、ヒトボランティアに対して試験を行った。第1の製剤は、表1の製剤1として上に設定したような0.5%のCMC/0.1%のHAの製剤(「EDNP-1」)を使用した。第2の製剤は、表1の製剤2として設定したような0.5%のCMC/0.15%のHAの製剤(「EDNP-2」)を使用した。この2種類の製剤を、ドライアイの治療に有効であることが知られている既存の生成物(0.5%のCMC、塩およびPurite(登録商標)を含むRefresh(登録商標)Tears(「Refresh」))と比較した。この試験で使用するRefresh製品は、厳密に言えば、治療活性がほとんどないコントロール(例えば、純粋な生理食塩水)を表さないことを示すことが重要である。むしろ、Refresh生成物は、ドライアイの治療に効果的であることが知られている確立された成功した製品を表す。

40

## 【0057】

約100人の個体が各治療群に存在し、必要な場合、少なくとも1日に2回、90日間投薬した。プライマリーエンドポイントは、試験90日目の眼表面疾患指数(OSDI)

50

の変化であった。OSDIは、光過敏、眼がゴロゴロする感覚、視界のかすみ、種々の時点での眼の快適さ、種々の活動を行う時間を含め、種々のドライアイに関連する属性の存在および重篤度に対する患者を観察する12種類の質問で標準化された試験である。

【0058】

この試験の集合は、この2種類の試験した製剤の効力を良好に示す一般的に不均一な集合を得るように、ドライアイの軽度から重度の症状および徴候を有する現在点眼薬を使用している者からなっていた。従って、この集合は、18～65のOSDI、10秒未満の涙液層破壊時間(TBUT)を示し、いくつかの角膜および/結膜表面の染色を示す。特に重篤なドライアイを示す患者は除外した。

【0059】

図3A～Fは、試験した製剤の特定のOSDIサブカテゴリーにおける平均スコアを示す。図3Aにおいて、EDNP-1のOSDIの眼症状は、製剤2およびRefresh製品よりも改善しているようである。このことは、90日間終了時に平均OSDIスコアが小さいこと(またはベースラインからの改善すること)によって実証される。図3Bは、OSDI眼症状スコアの中央値を示し、これもEDNP-1が、他の製剤と比較して中央値が大きく改善していることを示す。

【0060】

図3Cは、EDNP-1のOSDI視機能スコアの平均も、90日間終了時までEDNP-2およびRefreshと比較して最も大きな改善度を示すことを示す。図3Dにおいて、OSDI視機能スコアの中央値は、EDNP-1がRefreshよりもわずかに良いことを示す。

【0061】

図3Eは、環境刺激の平均OSDIスコアも、90日間終了時までEDNP-2およびRefreshと比較してEDNP-1が最も大きな改善度を示すことを示す。図3Fに示す中央値のスコアは、EDNP-1および-2が両方ともRefreshより優れていることを示す。

【0062】

図3Gは、試験期間中の眼の乾燥の感覚について平均乾燥症状スコアを具体的に見ている。ここで、すべての組成物は、ベースラインよりもいくらか向上が登録されており、EDNP-1は、試験期間中、最も大きな向上を示した。

【0063】

図3Hは、角膜および結膜を合わせた染色スコアが15以上であることから実証されるように、重篤なドライアイを患う試験サブグループにおいて、Refreshと比較してEDNP-1を投与した結果を示す(ドライアイの重篤度に対する染色の関連性は、以下にもっと詳細に記載する)。ここで、EDNP-1は、ベースラインからのOSDIスコアの減少によって示されるように、7日目から90日目までのすべてのフォローアップ通院で、Refreshより良好に機能した。

【0064】

図3Iは、VASの眼の乾燥症状スケールが66以上に基づく重篤なドライアイを患う試験サブグループについての染色スコアの変化を示す(これも以下にもっと詳細に記載する)。VASの眼の乾燥症状スケールは、一週間にわたる被検体の眼の乾燥の全体的な重篤度を分類し、ここで、スコア0は、眼の乾燥がないことを示し、最大の乾燥を示す、可能な最大スコア100までである。VASの眼の乾燥スケールは、眼の乾燥という単一の症状を測定し、これに対し、OSDIスコアは、眼の不快感、環境的な刺激および視界に関連する症状を含むドライアイ症状の包括的な評価である。ここで、EDNP-1製剤は、角膜および結膜の染色の減少について、試験期間中、Refreshより良好な機能を発揮した。

【0065】

図4は、試験開始から90日目までの秒単位での涙液層破壊時間の変化の平均を示すグラフである。ここで、EDNP-2は、涙液層破壊時間の変化の平均がEDNP-1およ

10

20

30

40

50

びRefreshと比較して大きかった。

【0066】

図5は、全体の処理群において角膜および結膜を合わせた染色のベースラインからの試験中の変化の平均を示す。一般的に、角膜および結膜の染色は、露出した眼の表面を染色することができる染料（例えば、フルオレセイン、ローズベンガルおよびリサミングリーン）を眼に投与することによって決定される。染色は、ドライアイの結果として損傷した眼の領域を示すと考えられ、この染料が、保存性のムチンタンパク質コーティングを失っているか、または、他の方法で露出し、保護されていない上皮細胞表面が存在する眼の上皮表面を染色することを前提としている。眼の染色は、眼の異なる区画および領域での染色の位置および量に基づいてスコアを付けることができる。例えば、角膜は、7つの区画に分けられ、染色の量を定量し、スコアに割り当ててもよい。同様のスコア付けを結膜に適用してもよい。このような方法論の例は、例えば、Foulks、「ChallengesおよびPitfalls in Clinical Trials of Treatments for Dry Eye」、Ocular Surface、V.1、N.1、pp.20-30(2003)；およびBaudouinら、「Randomized、phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease」、Eur J Ophthalmol、2012；22(5)：751-761中に見出されるだろう。

10

【0067】

この試験において、眼全体に分布した合計11領域を用い、改変されたNEI Gridを使用した。上に引用したBaudouin試験と同様の解釈を用い、スコアを割り当て、異なる眼の領域を、染色の程度に関連してスコア付けし、その後、ドライアイの重篤度を示した。ここで、特に、試験終了時に、眼の染色の減少について、EDNP-1および-2は、Refreshより良かった。

20

【0068】

ここで図6に移ると、角膜および結膜の染色スコアの平均を、臨床的に重要な染色サブグループについて、試験開始時の染色スコアと比較して、試験期間中に追跡した。臨床的に重要な染色スコアは、15以上に設定され、臨床的に重要な染色サブグループをそのように定義した。このスコアを、さらに重篤なドライアイを患う患者の指標として使用し、このスコアは、11箇所の眼の領域の少なくとも3分の1が1より大きな染色スコアを有することを示す。ここで、染色スコアの改善（減少）によって示されるように、EDNP-1および-2は、両方とも、重篤なドライアイを有する試験集合において、角膜および結膜の染色でRefreshよりも有意に良好であった。

30

【0069】

臨床的に重要なサブグループにおける角膜の染色の程度に注目すると、図7は、試験期間中のこのグループにおけるベースラインからの平均の向上を示す。具体的には、試験のエンドポイントまでに、EDNP-1は、臨床的に重要な眼の染色を示すグループにおいて、ドライアイのように、角膜の染色の程度を下げるという点で他の2つの製剤よりかなり優れていることがわかった。EDNP-2もRefreshよりわずかに良好であった。

40

【0070】

図8は、試験期間中に追跡された全被検体における角膜染色スコアの変化の平均のグラフを示す。ここで、EDNP-1および-2は、両方ともRefresh製剤より良く、EDNP-1は、他の試験した被検体と比較して、ベースラインからの角膜染色の最も大きな減少を示す。このように、試験した製剤は、臨床的に重要な眼の染色を示すグループだけではなく、試験参加の大多数に治療効果を与える。

【0071】

(実施例3)

別の臨床試験をヒトボランティアに対して実施した。ここで、365人のコンタクトレ

50

ンズユーザーをランダムに、6種類のヒドロゲル、ケイ素ヒドロゲルおよび硬いガス透過性コンタクトレンズによって階層化し2：1治療アロケーションに分けた。これらのボランティアに、1日に最低で4回、90日間にわたって、それぞれの眼に試験点眼薬1～2滴を点眼するように指示した。これらの使用の1つに、挿入前にコンタクトレンズ内側表面に1～2滴置くことによって、コンタクトレンズを装着準備してもよい。この試験において、製剤1を、すでに記載したRefresh Tears（登録商標）（「Refresh」）点眼薬と比較した。

【0072】

コンタクトレンズユーザーを米国の15箇所の異なる場所での試験にランダムに分け、350人の被検体（95.9%）がこの試験を終了した。年齢、性別または人種に関し、または治療に関連する中止の数に関し、治療群間に有意な差はなかった。

10

【0073】

図9に示すように、1日全体の灼熱感および刺すような痛みといった眼の症状を、90日の全試験期間に、VASの灼熱感/刺すような痛みのスケールについて評価した。灼熱感および刺すような痛みといった症状の減少において、7日目、30日目および90日目に、製剤1のユーザーでベースラインからの統計学的に有意な改善が示された。さらに、90日の期間終了時に、Refreshと比較して、製剤1による灼熱感および刺すような痛みの症状の減少において統計的に有意な差および改善があった。

【0074】

ここで図10を参照すると、製剤1を使用した後の眼の乾燥という症状の治療をRefreshと比較した。ここで、製剤1は、投与から7日目、30日目、60日目および90日目に、乾燥がベースラインから有意な改善を示した。さらに、製剤1は、少なくとも60日目および90日目までに、Refreshと比較して、目の乾燥の減少において統計学的に有意な改善を示した。このことは、製剤1が、目の乾燥の優れた減少を長期間にわたって与えることを示す。

20

【0075】

図11は、製剤1とRefreshの上眼瞼結膜縁の帯状の上皮障害（LWE）の進行を比較する。LWEは、ドライアイ症状を有する上側まぶたの結膜周縁部の障害である。LWEは、まばたき中の機械的な力に関連し、目の表面の炎症を生じ得る。LWEは、Korb's Grading（Korbら、2010）を用い、リサミングリーンを用いて試験中に評価した。上側のまぶたは、上眼瞼結膜縁の領域との接触を避けるために、十分に注意して外にめくり上げた。ディフューザーを用い、強度が小さいものから中程度までの白色光をLWE観察に用い、LWEを、関与する水平方向の長さの平均に基づき0（2mm未満）～3（10mm超）に分け、関与する矢状方向の高さの平均に基づき、0（25%未満）～3（75%超）に分けた。これら2つの知見の個々のグレードを、それぞれの目の上眼瞼結膜縁の最終的なリサミングリーン染色について平均化した。ここで、製剤1は、ベースラインからのLWEの減少の改善を示し、90日間終了時に、Refreshよりも有意に良好であった。

30

【0076】

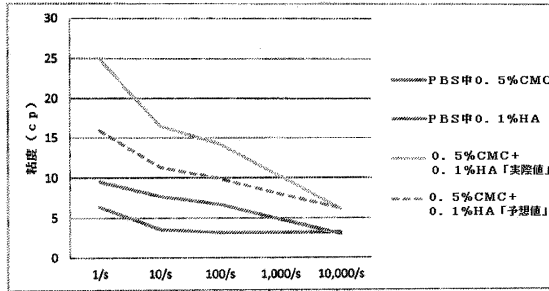
従って、この試験は、製剤1が、ドライアイの症状を軽減および治療するとき、Refreshよりも優れていることを示す。

40

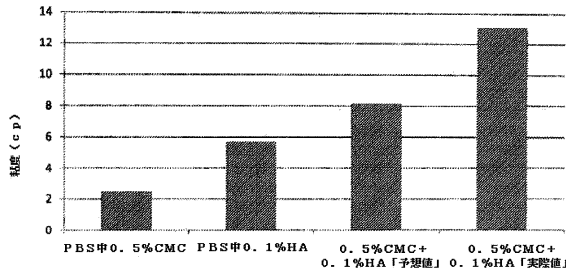
【0077】

本発明は、例示した実施形態によって範囲を限定されず、本発明の具体的な態様の説明のみを意図している。本発明の種々の変更は、本明細書に開示したものに加え、出願当初の特許請求の範囲を含め、本明細書を注意深く読めば当業者には明らかであろう。すべてのこのような変更が、添付の特許請求の範囲に入ることを意図している。

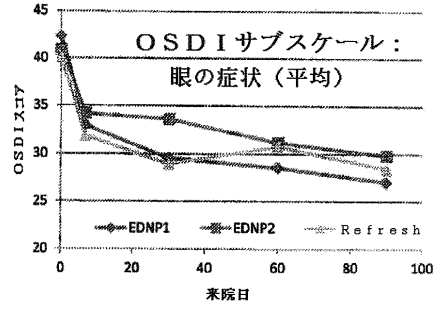
【図 1】



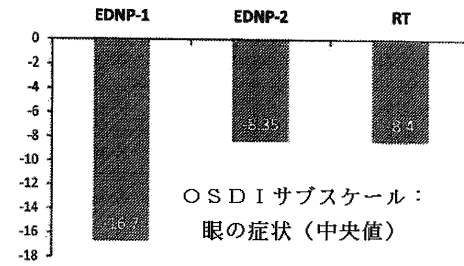
【図 2】



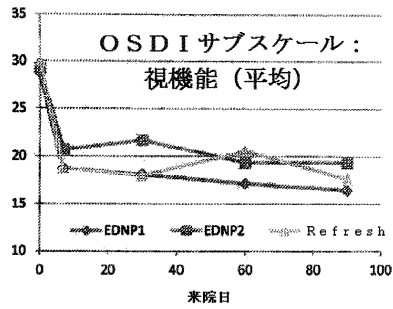
【図 3 A】



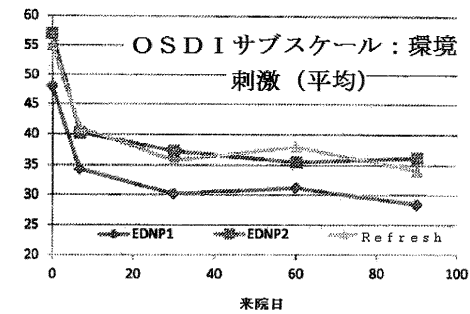
【図 3 B】



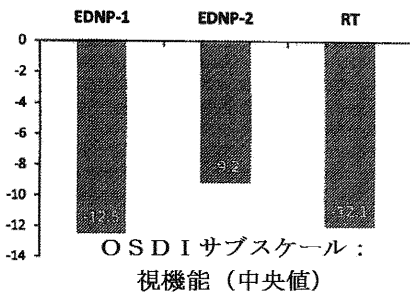
【図 3 C】



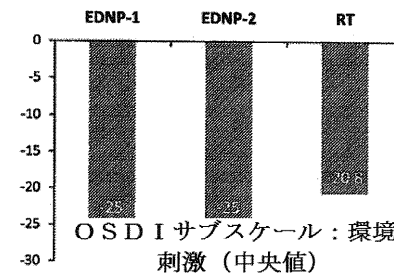
【図 3 E】



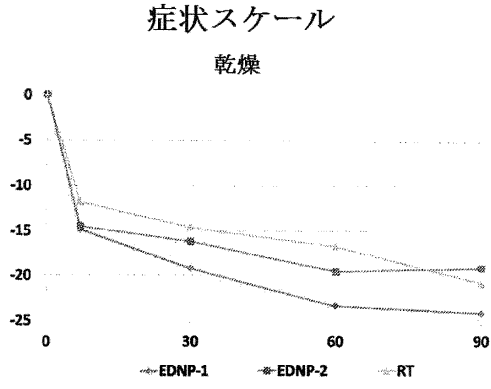
【図 3 D】



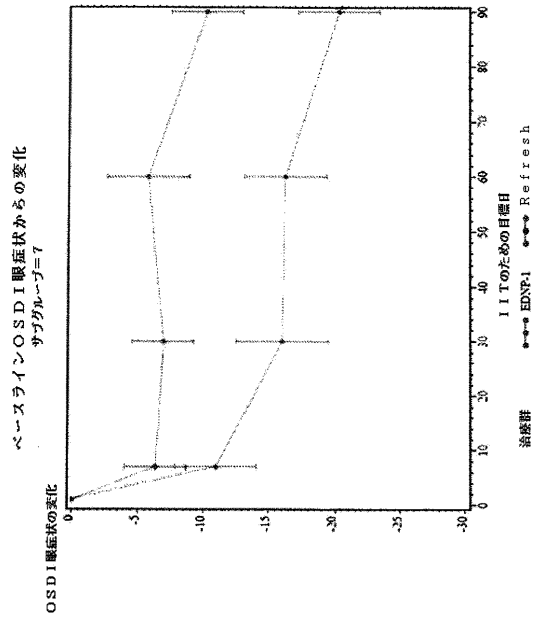
【図 3 F】



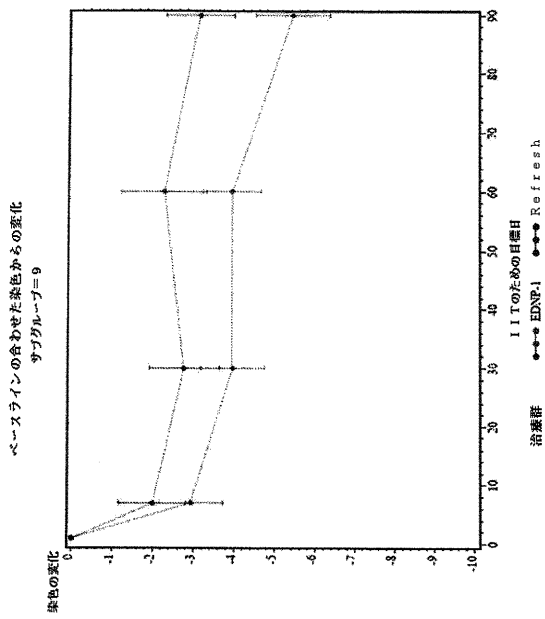
【 図 3 G 】



【 図 3 H 】

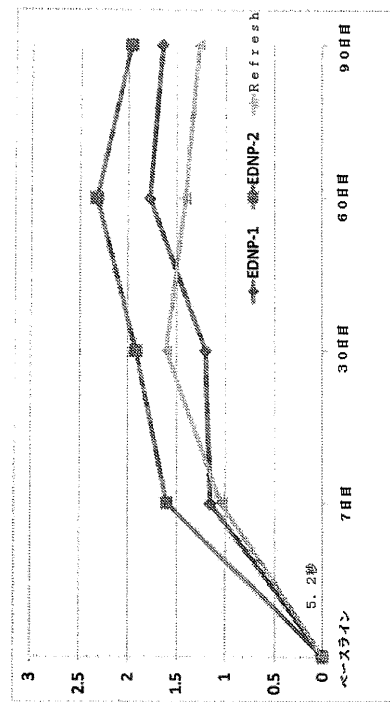


【 図 3 I 】



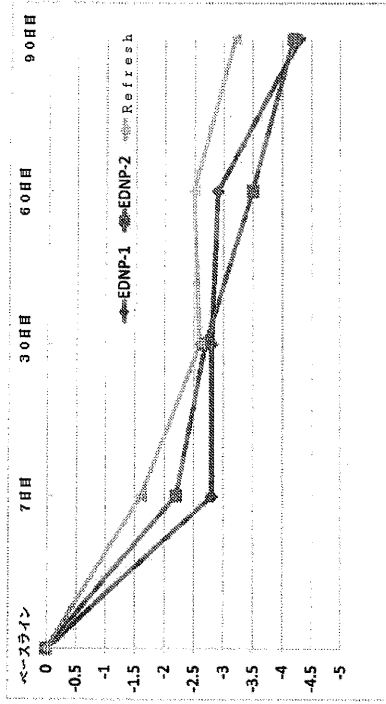
【 図 4 】

治療による涙液層破壊時間(秒)  
のベースラインからの変化



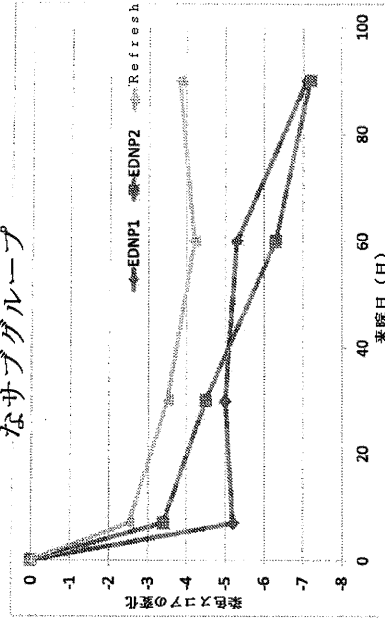
【 図 5 】

治療による角膜および結膜を合わせた染色におけるベースラインからの変化



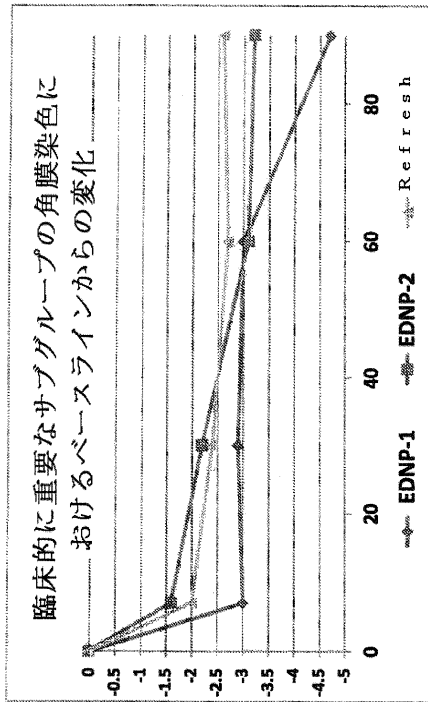
【 図 6 】

角膜および結膜を合わせた染色におけるベースラインからの変化—臨床的に重要なサブグループ



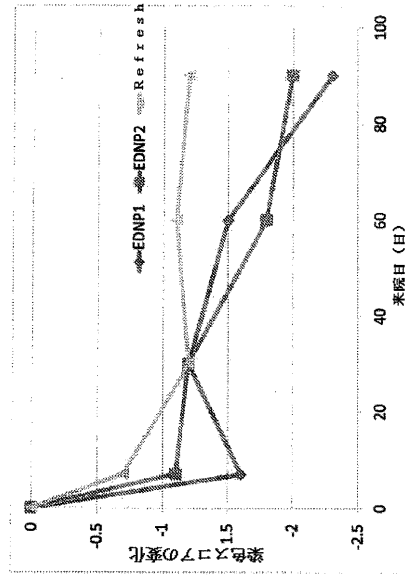
【 図 7 】

臨床的に重要なサブグループの角膜染色におけるベースラインからの変化



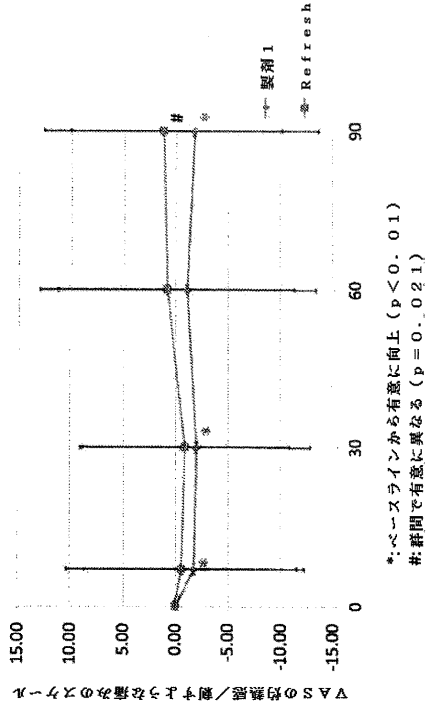
【 図 8 】

角膜染色におけるベースラインからの変化



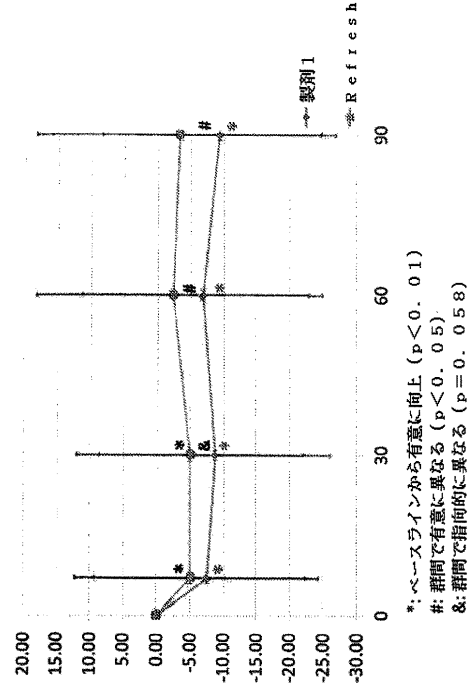
【 図 9 】

日中の眼の症状—灼熱感/刺すような痛み



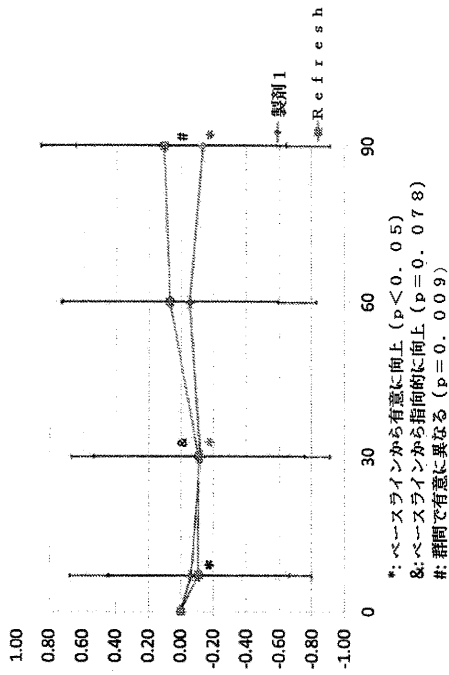
【 図 10 】

日中の眼の症状—乾燥



【 図 11 】

上眼瞼結膜縁の帯状の上皮障害



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/04
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08

## 前置審査

- (74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信
- (74)代理人 100156982  
弁理士 秋澤 慈
- (72)発明者 ベアード ベレス ジェイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 6 0 ニューポート ビーチ アズール アベニュー  
2 3 4 1
- (72)発明者 ブランダ ウェンディ エム  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 7 8 0 タスティン ノース ビー ストリート 1 5  
8
- (72)発明者 マーシュ デイヴィッド エイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 8 アーヴィン スペクトラム 1 1 9 0
- (72)発明者 シモンズ ピーター エイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 8 8 6 ヨーバ リンダ カミラ プレイス 1 6 6 1  
1
- (72)発明者 ビージ ジョセフ ジー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 7 7 ラグナ ニゲル ラ プラデラ 2 8 3 8 6
- (72)発明者 ハイシア リュー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 2 アーヴィン パラタイン 2 5 # 3 2 0
- (72)発明者 マツモト スティーヴン エス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 7 2 サン クレメンテ ウェスト アヴェニダ コ  
ロドバ 2 0 1

審査官 飯濱 翔太郎

- (56)参考文献 特開2006-143590(JP,A)  
国際公開第2010/047927(WO,A1)  
国際公開第2011/084473(WO,A1)  
特表2003-513949(JP,A)  
特表2010-508902(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
W P I

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