

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5933033号
(P5933033)

(45) 発行日 平成28年6月8日(2016.6.8)

(24) 登録日 平成28年5月13日(2016.5.13)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/522	(2006.01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/40
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22

請求項の数 19 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-552528 (P2014-552528)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月20日 (2012.1.20)
 (65) 公表番号 特表2015-505531 (P2015-505531A)
 (43) 公表日 平成27年2月23日 (2015.2.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/050843
 (87) 国際公開番号 W02013/107515
 (87) 国際公開日 平成25年7月25日 (2013.7.25)
 審査請求日 平成27年1月13日 (2015.1.13)

(73) 特許権者 514181945
 アラタナ セラビューティクス エン ヴ
 ェー
 ベルギー国 ベー-3001 ヘフェルレ
 - アンバフテンラーン 1
 (74) 代理人 110000280
 特許業務法人サンクレスト国際特許事務所
 (72) 発明者 ゴリス ネシャ
 ベルギー国 ベー-3010 ケッセルロ
 - ザーフエルストラート 132
 (72) 発明者 ネイツ ジョアン
 ベルギー国 ベー-3010 ケッセルロ
 - ハイデベルクストラート 278

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 点眼剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも0.1w/v%の2-アミノ-9-[[(1S, 2R) - 1, 2-ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン; および

少なくとも2.0w/v%のシクロデキストリンを含む組成物。

【請求項2】

少なくとも3.0w/v%のシクロデキストリンを含む請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

少なくとも5.0w/v%のシクロデキストリンを含む請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

水性溶液である、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

眼科用液である、請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンである、請求項1~5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

少なくとも0.008w/v%のチオメルサルをさらに含む、請求項1~6のいずれ

か 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

診断用または治療用組成物として使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

眼性ヘルペス性感染症の治療方法において使用するための、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記眼性感染症は、コンパニオン動物の眼性感染症である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記コンパニオン動物は、ネコ科動物である、請求項 10 に記載の組成物。

10

【請求項 12】

前記方法は、前記組成物を少なくとも 7 日間、1 日あたり 2 回または 3 回、眼に適用することを含む、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

眼性ヘルペス性感染症の診断方法において使用するための、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記眼性感染症は、コンパニオン動物の眼性感染症である、請求項 12 または 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記コンパニオン動物は、ネコ科動物である、請求項 14 に記載の組成物。

20

【請求項 16】

眼科用液の調製方法であって、下記の工程：

a) 少なくとも 20 w / v % のシクロデキストリンを含む溶液を提供する工程；

b) 前記溶液に 2 - アミノ - 9 - [[(1 S , 2 R) - 1 , 2 - ビス (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オンを添加する工程；

c) 工程 b) で添加した 2 - アミノ - 9 - [[(1 S , 2 R) - 1 , 2 - ビス (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オンを可溶化する工程；

d) 前記溶液中の 2 - アミノ - 9 - [[(1 S , 2 R) - 1 , 2 - ビス (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オンの濃度が少なくとも 1 mg / mL になるまで、工程 b) および c) を繰り返す工程；

e) 必要に応じて、少なくとも 0.08 mg / mL のチオメルサルを添加する工程を含む、方法。

30

【請求項 17】

前記工程 a) は、少なくとも 30 w / v % のシクロデキストリンを含む溶液を提供する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記工程 a) は、少なくとも 50 w / v % のシクロデキストリンを含む溶液を提供する、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピルベータ - シクロデキストリンである、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、点眼剤組成物に関し、また動物における眼感染症の診断および治療のための該組成物の使用に関する。

【背景技術】

50

【0002】

動物における眼性感染症の診断は問題がありうる。例えば、ネコヘルペスウイルス1 (FHV-1) の診断は、通常は臨床徴候とPCRによるウイルスDNAの存在確認とに基づいている。しかし、PCRでは偽陰性の結果が出ることや、またPCRの陽性の結果は低レベルのウイルス排出や潜伏感染まで反映し得るという事実があることから、診断は困難である。従って、観察された臨床徴候が実際にFHV-1のDNAの存在と関連するものであるとは証明できない場合が多い。効率的な治療を確保し、過剰投薬を避けるためには、正確かつ迅速な診断が重要となる。

【0003】

ヘルペスウイルス感染症の治療用として、種々の抗ウイルス化合物が知られている。化合物2-アミノ-9-[[(1S, 2R) - 1, 2-ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(「A-5021」としても知られる)は、ヘルペスウイルス複製の強力な阻害剤である(ネイツ(Neyts)ら、アンチヴァイラル リサーチ(Antiviral Research) 2001, 49, 115-120; イワヤマ(Iwayama)ら、アンチマイクロバイアル エイジェンツ アンド ケモセラピー(Antimicrob. Agents Chemother.) 1998, 42, 1666-1670)。例えば、A-5021は、インビボ(in vivo)において、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、および水痘帯状疱疹(VZV)に対する強力かつ選択的な抗ウイルス剤であると報告されている。しかし、A-5021の医学上および獣医学上の使用は、その難溶性のために阻まれている。A-5021の薬理活性濃度への可溶化はpHに大きく依存しており、1mg/mLを超えるA-5021を含む安定な溶液(あるいは0.1w/v% A-5021溶液)を得るには、通常、4未満または10を超えるのいずれかのpH値が要求される。pH値が約7で、1mg/mLを超えるA-5021を含む点眼剤組成物は、板橋ら(コルネア(Cornea) 2008, 27, 334-338)によって報告されているが、このような組成物は不安定であるため、実際には用いることができない。従って、A-5021が可溶化された安定な医薬製剤の調製は容易ではない。

【0004】

効果的に(眼性)ヘルペス性感染症を治療し、上述した課題のうち少なくとも1つを軽減するような、改良型のウイルス感染症の診断方法および組成物が求められている。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、安定な液体製剤、例えば、点眼剤などでA-5021を使用できるように、等張かつpH中性の条件下でA-5021を1~10mg/mL(0.1~1w/v%)の濃度において可溶化するための方法を記述する。このような点眼剤は、特に動物における眼性感染症の治療および診断に有用である。

【0006】

第一の態様において、本発明は、A-5021を少なくとも0.1w/v%の濃度で含み、安定な組成物を提供する。より具体的には、該組成物は、A-5021が沈殿しないという点において安定であり、さらに具体的には該組成物の作製後1~48時間の間、好ましくは1週間の間、より好ましくは1か月の間、最も好ましくは3か月またはそれ以上の間、沈殿が観察されないという点において安定である。より具体的には、本発明の組成物は、

少なくとも0.1w/v%のA-5021、および
少なくとも10w/v%のシクロデキストリン
を含む。

【0007】

特定の実施形態では、上記組成物は水性溶液である。ある実施形態では、上記組成物は眼科用液である。特定の実施形態では、本発明の組成物に用いられるシクロデキストリン

10

20

30

40

50

はヒドロキシプロピルベータ - シクロデキストリンである。ある実施形態では、上記組成物は、少なくとも 0.008 w/v % のチオメルサルをさらに含む。

【0008】

さらなる態様において、本発明は、診断用および/または治療用組成物として使用するための、上記のような組成物を提供する。

【0009】

ある実施形態では、上記組成物は眼性ヘルペス性感染症の治療方法において使用するための組成物である。特定の実施形態では、治療対象となる上記眼性感染症はコンパニオン動物の眼性感染症である。ある実施形態では、上記コンパニオン動物はネコ科動物である。特定の実施形態では、本発明の組成物を用いた治療の対象となる眼性感染症は、ネコ科動物の眼性感染症である。特定の実施形態では、想定される治療方法は、本発明の組成物を少なくとも7日間、1日あたり2回または3回、眼に適用することを含む方法である。

10

【0010】

ある実施形態では、本発明の組成物は、眼性ヘルペス性感染症の診断方法における使用が想定されている。特定の実施形態では、上記眼性感染症はコンパニオン動物における眼性感染症である。特定の実施形態では、上記コンパニオン動物はネコ科動物である。特定の実施形態では、想定される上記診断方法は、本発明の組成物を1~7日間、1日あたり2回または3回眼に適用すること、および眼感染症の臨床症状が緩和したか否かを判定することを含む方法であって、これにより、臨床症状の緩和が、眼性感染症が眼性ヘルペス性感染症であるという事実の指標となる、方法である。

20

【0011】

さらなる態様において、本発明は、A-5021を含む安定な眼科用液の調製方法を提供する。より具体的には、該方法は下記の工程：

- a) 少なくとも10 w/v % のシクロデキストリンを含む溶液を提供する工程；
- b) 上記溶液にA-5021を添加する工程；
- c) 工程b)で添加したA-5021を可溶化する工程；
- d) 上記溶液中のA-5021の濃度が少なくとも1 mg/mLになるまで、工程b)およびc)を繰り返す工程；
- e) 必要に応じて、少なくとも0.08 mg/mLのチオメルサルを添加する工程を含む。

30

【0012】

特定の実施形態において、上記工程a)のシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピルベータ - シクロデキストリンである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明を特定の実施形態に関して説明するが、本発明はこれに限定されることはなく、特許請求の範囲によってのみ限定される。特許請求の範囲におけるいかなる引用符号も、その請求の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【0014】

本明細書で使用する場合、単数形「a」「an」および「the」は、文脈上明白に異なる旨が示されない限り、単数と複数両方の指示対象を含む。

40

【0015】

用語「含む (comprising)」、「含む (comprises)」、および「含んでなる (comprised of)」は、本明細書で使用する場合、「含む (including)」、「含む (includes)」または「含有する (containing)」、「含有する (contains)」と同義であり、包括的あるいは非制限的 (open-ended) であり、他の記載のない事項、要素、方法の工程を排除しない。用語「含む (comprising)」、「含む (comprises)」、および「含んでなる (comprised of)」は、記載された構成成分、要素、または方法の工程について言及する場合、該記載された構成成分、要素、または方法の工程からなる

50

(c o n s i s t o f) 実施形態も含む。

【 0 0 1 6 】

さらに、明細書および特許請求の範囲における用語、第一の (f i r s t)、第二の (s e c o n d)、第三の (t h i r d) などは、類似の要素を区別するために用いるものであって、明記しない限り、必ずしも時系列あるいは経時の順序を説明するためのものではない。そのように用いる用語は適切な状況下で相互に互換可能であり、また本明細書に記載の本発明の実施形態は、本明細書に記載または例示する以外の順序で実施可能であることが理解される。

【 0 0 1 7 】

本明細書で用いられる値は、パラメータ、量、時間幅などの測定可能な値を指す場合、開示された発明において適切に機能する限り、特定の値の + / - 1 0 % 以下、好ましくは + / - 5 % 以下、より好ましくは + / - 1 % 以下、さらにより好ましくは + / - 0 . 1 % 以下の変動を包含することを意味する。本明細書で用いられる各値はそれ自体もまた、明確に、好ましくは、開示されることが理解される。

【 0 0 1 8 】

端点による数値範囲の記載には、記載された端点はもちろん、それぞれの範囲内に包含される全ての数および分数が含まれる。

【 0 0 1 9 】

本明細書中で引用する全ての文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 2 0 】

別途定義しない限り、技術用語および科学用語を含め、本発明の開示にあたって用いる全ての用語は、本発明が属する分野の当業者が通常理解する意味を有する。さらなる指針によって、本発明の教示についての理解が向上するように、本明細書で用いる用語のための定義を含める。本明細書で用いる用語または定義は、専ら本発明の理解を助けるために提供されるものである。

【 0 0 2 1 】

用語「 w / v 」は、本明細書で用いる場合、重量 / 容量を指す。仮に「溶液がある化合物を 1 w / v % の濃度で含む」と述べた場合、それは「その溶液 1 L につきその化合物を 1 0 g 含む」という意味である。

【 0 0 2 2 】

用語「スルホ」はそれ自体、または別の置換基の一部として、 - S O ₃ H 基またはその塩を指す。

【 0 0 2 3 】

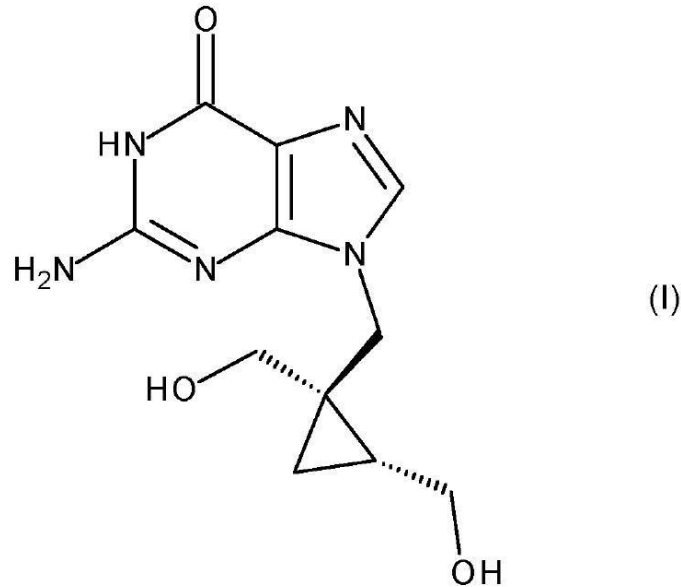
この明細書全体を通して、「一つの実施形態 (o n e e m b o d i m e n t) 」または「一実施形態 (a n e m b o d i m e n t) 」という場合、その実施形態に関連して記載される特定の特徵、構造、または特性が、本発明の少なくとも一つの実施形態に含まれることを意味する。従って、この明細書全体を通して様々な箇所で「一つの実施形態では」、あるいは「一実施形態では」という表現が出てきた場合、必ずしもそれら全てが同じ実施形態を指すわけではないが、同じものを指す場合もある。さらに、本開示から当業者には明らかであろうが、一つ以上の実施形態における、特定の特徵、構造、または特性を任意の適切な方法で組み合わせてもよい。さらに、当業者なら分かるであろうが、本明細書に記載のいくつかの実施形態は、他の各実施形態に含まれる特徴のうちいくつかを含むが含まないものもあり、一方、異なる実施形態の特徴の組み合わせは本発明の範囲内であって、異なる実施形態を形成することを意味する。例えば、添付の特許請求の範囲において、請求項に係る各実施形態の特徴はいずれも任意の組み合わせで用いることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明は、式 (I) :

【 0 0 2 5 】

【化 1】



10

で表される化合物 A - 5021 (即ち、2 - アミノ - 9 - [[(1 S , 2 R) - 1 , 2 -
 ビス (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン
 - 6 - オン) を含む液体組成物を提供する。

20

【 0026】

他のヌクレオシドアナログとは異なり、化合物 A - 5021 は難水溶性である。A - 5
 021 と、既知の抗ヘルペス薬ペンシクロビル (即ち、2 - アミノ - 9 - [4 - ヒドロキ
 シ - 3 - (ヒドロキシメチル) プチル] - 3 H - プリン - 6 - オン) との構造上の類似性
 を考えると、ナトリウム塩水和物製剤として処方することができるように見えるが、この
 ような製剤は高アルカリ性であるため、生理的組成物が必要とされる用途では不適切である。

【 0027】

30

このように、A - 5021 の特定の用途は、生理的適合性のある液体組成物において活
 性成分の濃度を十分に高めることができないために、阻まれていた。

【 0028】

例えば、好適な点眼製剤は pH 中性 (即ち pH 7) か、あるいは中性に近い pH である
 べきである。本発明者らは、今回、ヒドロキシプロピルベータ - シクロデキストリン (K
 l e p t o s e (登録商標) H P B) などのシクロデキストリンのみが、A - 5021
 の生理的液体製剤に適していることを見出したが、これは、かかる作用物資の使用によっ
 てのみ、健全な眼にもヘルペスウイルスに感染した眼にも良好な耐容性を示すような 0 .
 1 ~ 1 w / v % 溶液が得られるからである (実施例 a 1 を参照)。さらに、製剤は好まし
 くは数日間または数週間の間、組成物中に沈殿を形成することなく、数時間間隔で繰り返
 し使用できるように、安定であるべきである。

40

【 0029】

従って、第一の態様において、本発明は
 少なくとも 0 . 1 w / v % の A - 5021、および
 シクロデキストリン
 を含む組成物を提供する。

【 0030】

上記活性成分を、生理的耐容性のある溶液中 0 . 1 w / v % 以上の濃度で提供すること
 により、それを種々の形態、例えば水性溶液 (スプレーや液滴で適用できるもの)、水性
 ゲルなどのような形態で製剤化することが可能となる。

50

【0031】

特定の実施形態において、上記組成物は眼科用液である。

【0032】

特定の実施形態において、上記組成物はさらに、一種以上の溶媒、例えば水を含む。ある実施形態において、上記組成物は水性溶液である。用語「水性」は、本明細書で用いる場合、50容量パーセント超の溶媒が水であることを意味する。

【0033】

特定の実施形態において、本発明による組成物は、溶媒と、少なくとも0.1w/v%のA-5021と、シクロデキストリンとからなる。ある実施形態において、本発明による組成物は、少なくとも0.1w/v%のA-5021と、シクロデキストリンとからなる。

10

【0034】

A-5021の濃度が0.1w/v%であると、コンパニオン動物や、その他齧歯類よりも大きい動物種におけるヘルペスウイルス感染症の治療のための組成物の最小十分な治療効果が保証される。しかし、特定の実施形態においては、A-5021の濃度をより高くすることで該組成物の治療効果を高めることもできる。従って、ある実施形態では、該組成物は少なくとも0.10%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%、0.55%、0.6%、0.65%、0.7%、0.75%、0.8%、0.85%、0.9%、0.95%、または1%のA-5021を含む(パーセントはw/v%)。

20

【0035】

シクロデキストリンを用いることで、A-5021を少なくとも0.1w/v%、例えば0.2w/v%または0.5w/v%の濃度で含む安定な製剤であって、例えば、眼および/または傷への用途など、生理的耐容性のある溶液が要求される用途で用いる場合に、良好な耐容性を示す製剤を得ることができる。通常、シクロデキストリンの濃度をより高くすることで、A-5021の濃度を高めることができる。特定の実施形態において、上記組成物は、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%のシクロデキストリンを含む(パーセントはw/v%)。

【0036】

シクロデキストリンには、ベータ-シクロデキストリン、ガンマ-シクロデキストリン、アルファ-シクロデキストリンの1つ以上が含まれる。ある実施形態では、シクロデキストリンにはベータ-シクロデキストリンが含まれる。さらなる実施形態では、シクロデキストリンには、修飾または置換されたシクロデキストリンが含まれる。例えば、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル(例えば、2-ヒドロキシプロピル)、スルホブチルおよびメチルから選択される1つ以上の置換基を含んでもよい。ある実施形態では、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル(ベータ-)シクロデキストリン(例えば、Kleptosol(登録商標)HPB)であり、より具体的には、2-ヒドロキシプロピル(ベータ-)シクロデキストリンである。ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンは、A-5021の溶解度を著しく高め、かつ眼に適用した場合に良好な耐容性を示す。特定の実施形態では、シクロデキストリンには、メチルシクロデキストリン、例えば、ランダムにメチル化されたベータ-シクロデキストリンが含まれる。ある実施形態では、シクロデキストリンはスルホブチルエーテルシクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリン(例えば、aptisol(登録商標))である。

30

40

【0037】

特定の実施形態では、本発明の組成物はさらに1種以上の保存剤を含む。実際、マルチドーズ型の医薬製剤は、通常、複数回にわたる毎日の投薬、および/または包装開封後数日間の間使用できるように保存剤を含んでいる。しかし、このような保存剤は、上記組成物の生理的耐容性を損なうことなく、組成物の安定性を長期間にわたって確保するもので

50

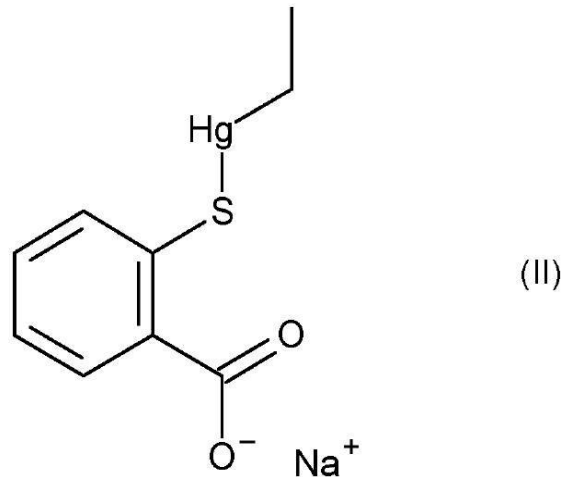
なければならない。

【0038】

本発明者らは、保存剤の効力試験において、チオメルサルが最も効果的かつ副作用を引き起こさないことを見出した。従って、特定の実施形態では、本発明の組成物はさらに、式(II)：

【0039】

【化2】



10

20

の化合物として表されるチオメルサル(即ち、(2-カルボキシラトフェニル)スルファニル-エチル水銀ナトリウム;チメロサルとしても知られる)を含む。

【0040】

本発明者らは、0.005w/v%以上(例えば、0.008w/v%、0.01w/v%または0.02w/v%)のチオメルサル濃度が、抗菌性の維持に特に効果的であることを見出した(実施例a1を参照)。従って、特定の実施形態では、本発明の組成物は少なくとも0.005、0.008、0.01、0.015または0.02w/v%のチオメルサルを含む。特定の実施形態では、該組成物は少なくとも0.01w/v%のチオメルサルと、少なくとも0.2w/v%のA-5021とを含む。チオメルサルの最大認可濃度は様々な国で規制されている。それゆえに、チオメルサルの濃度は好ましくは0.02w/v%以下、例えば、.01、0.015、0.018または0.02w/v%である。

30

【0041】

厳密な生理的耐容性が要求される用途、例えば、眼科用途などで本発明の組成物を使用できるようにするために、該組成物のpHは眼に快適な範囲内であるべきである。従って、本発明の組成物のpHは、好ましくは5~8.5、具体的には6~8、より具体的には6.4~7.8、最も具体的には6.6~7.4の範囲である。特定の実施形態では、本発明の組成物はさらに1種以上の緩衝剤、例えばリン酸ナトリウムのようなリン酸緩衝液などを含んでもよい。ある実施形態では、本発明の組成物はさらに1種以上のpH調整剤、例えば、水酸化ナトリウム、塩酸、または、それらの組み合わせを含んでもよい。

40

【0042】

本発明者らは、シクロデキストリンの使用は、高いpHを有する可溶化剤の使用を必要としないことを見出した。

【0043】

さらに、本発明の組成物の生理的耐用性とは、局所的浸透圧との差異が最小限であるとの意味を含む。特定の実施形態では、該組成物が眼科用である場合、該組成物は好ましくは(ほぼ)涙液と等張な浸透圧またはモル浸透圧濃度(即ち、約300mOsm/L)を有し、好ましくは200~400mOsm/Lの範囲である。ある実施形態では、本発明

50

の組成物はさらに、例えば、デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝液からなる群より選択される等張化剤を1種以上含んでもよい。等張化剤を用いることで、組成物の浸透圧またはモル浸透圧濃度を修正することができる。

【0044】

当業者であればさらに、本発明の組成物は、好ましくは無菌状態であり、外来の粒子を含まないということを理解するであろう。

【0045】

よって、上に示すように、本発明の組成物は、活性成分A-5021とシクロデキストリンとに加えて、1種以上の保存剤および/または緩衝剤を含んでもよい。特定の実施形態では、本発明の組成物は、本質的に上記活性成分とシクロデキストリンと緩衝液などの水性溶液とからなる。特定の実施形態では、該組成物は高いpHを有する可溶化剤を含まない。

10

【0046】

本発明者らは、本発明の組成物がヘルペス性感染症の治療および診断に特に有用であることを見出した。従って、さらなる態様において、本発明は、上記したような組成物であって、医学分野において使用するための、より具体的には治療用および/または診断用組成物として使用するための組成物を提供する。

【0047】

特定の実施形態では、本発明は、上記したような組成物であって、ヘルペス性感染症の治療方法で使用するための組成物を提供する。ある実施形態では、該ヘルペス性感染症は眼性ヘルペス性感染症である。眼性ヘルペスウイルス感染症は、ネコ(例えば、下記実施例b1、b2、b3)、イヌ(例えば、レッドベター(Ledbetter)ら、ベテリナリ マイクロバイオロジー(Veterinary Microbiology) 2009, 138, 98-105)、およびウマ(例えば、カーショウ(Kershaw)ら、ウイルスリサーチ(Virus Research) 2001, 80, 93-99)を含む様々な動物で観察されてきた。従って、特定の実施形態では、該感染症は、例えばネコ科、イヌ科およびウマ科から選択される動物における感染症である。

20

【0048】

特定の実施形態では、上記組成物は、コンパニオン動物、より具体的にはネコ科動物、さらにより具体的にはネコにおける感染症の治療用として想定される。よって、特定の実施形態では、該感染症は、ネコヘルペスウイルス感染症である。本発明者らは、本発明の組成物が、例えばネコ等のネコ科動物などのコンパニオン動物における眼性ヘルペス性感染症の治療に非常に有効であることを見出した。

30

【0049】

さらに、本発明者らは、本発明の組成物を用いたヘルペス性眼感染症の治療は、該組成物を(罹患した)眼に、1日あたり2回または3回適用した場合に特に成果をあげることを見出した。最適な適用頻度は、感染症の重症度や組成物中のA-5021の濃度などの要因に依存し得る。特定の実施形態では、約0.5w/v%のA-5021を含む組成物を1日あたり2回適用する。ある実施形態では、例えば、約0.2w/v%のようなより低い濃度の組成物を1日あたり3回適用する。特定の実施形態では、少なくとも1週間、2週間、3週間または4週間の間、1日あたり2回または3回、組成物を(罹患した)眼に適用する。ある実施形態では、臨床症状が消えた後、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、または、それ以上の日数、治療を継続する。

40

【0050】

眼性感染症の治療に使用するための本発明の組成物は、通常、眼に直接適用され、より具体的には角膜に適用される。しかし、他の適用手段、例えば眼内注射などもまた想定される。

【0051】

ネコヘルペスウイルスは、ネコでは最も一般的な感染性疾患の一つである。従って、本

50

発明は、ネコの眼感染症の治療に使用するための治療用製剤を提供する。特定の実施形態では、投与レジメンは上記のとおりである。よって、特定の実施形態では、0.1~1w/v%のA-5021を含む組成物の投与レジメンは、1日あたり2回または3回の適用である。典型的には、眼性感染症は1種以上の症状、例えば、眼漏、結膜炎、角膜炎、樹枝状潰瘍、地図状潰瘍、角膜腐骨、角膜浮腫、血管新生、失明、好酸球性結膜炎、好酸球性角膜炎、実質性角膜炎、ブドウ膜炎、およびドライアイなどの症状によって特徴付けられる。通常、このような眼の症状に先行して、呼吸徴候歴がある。

【0052】

さらに、本発明者らは、眼漏、結膜炎、角膜炎、樹枝状潰瘍、地図状潰瘍、角膜腐骨、角膜浮腫、血管新生、失明、好酸球性結膜炎、好酸球性角膜炎、実質性角膜炎、ブドウ膜炎、ドライアイ、その他の臨床症状がある場合などのような、眼の感度が強まる眼性感染症の臨床症状を患う動物に対して、本発明の組成物は耐容性が抜群に良好であることを見出した。よって、特定の実施形態では、本発明の組成物は、上述したような症状の1種以上に特徴付けられる眼性感染症の治療において使用するためのものである。

10

【0053】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、ヘルペスウイルス感染症と診断された眼性感染症の治療において使用される。例えば、樹枝状潰瘍および地図状潰瘍（ネコ科の潰瘍性角膜炎）は、FHV-1の特徴的な臨床兆候であると考えられる。よって、特定の実施形態では、該組成物は樹枝状潰瘍または地図状潰瘍を患うネコ科動物における眼性感染症の治療のために使用される。

20

【0054】

加えて、上に記載したとおり、ヘルペス感染の存在についてウイルス学的に判定することが可能である。よって、特定の実施形態では、該組成物はネコヘルペスウイルス1（FHV-1）に感染していると診断されたネコ科動物における眼性感染症の治療のために使用される。

【0055】

上記の通り、本発明は、本明細書に記載したような眼性感染症、より具体的には眼性ヘルペス性感染症の治療用薬剤の製造のための上述した組成物の使用を提供する。同様に、本発明は、眼性感染症の治療方法であって、上述した組成物を（感染した）眼に適用すること、より具体的には上述した通り1日あたり2回または3回適用することを含む方法を提供する。

30

【0056】

本発明の組成物を用いた眼性ヘルペスウイルス感染症の治療によって、1週間以内に、さらには1日か2日後には臨床症状が大幅に改善することが観察された。この驚くべき効力の観点から、本発明の組成物はさらに、眼性感染症、より具体的にはネコ科動物の眼性感染症の診断方法においても好適である。より具体的には、本発明者らは、ネコ科動物における眼性感染症の原因としてネコヘルペスウイルス1（FHV-1）を確認または排除するための診断ツールとして本発明の組成物を使用できることを見出した。

【0057】

実際、眼性ヘルペスウイルス感染症は通常、多種多様な、多くの場合非特異的な臨床兆候、例えば、眼漏、結膜炎、角膜炎、角膜腐骨、好酸球性結膜炎、好酸球性角膜炎、実質性角膜炎、ブドウ膜炎、およびドライアイなどの臨床兆候をもたらす。ネコ科動物の眼性疾患の場合、他のウイルス病原体、細菌病原体、および真菌病原体も類似の臨床疾患を引き起こすことがある。より詳細には、ネコカリシウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコクラミドフィルラ（*Chlamydia felis*）、マイコプラズマ菌種（*M. felis*および*M. gatiae*）、さらには免疫介在性疾患が、これらの眼の臨床兆候のうちの1種以上の兆候の由来であると説明されてきた。

40

【0058】

そのため、FHV-1の臨床診断は困難であり、多くの場合検査確認が必要となる。しかし、FHV-1検出のためのウイルス学的技術のほとんどは比較的感度が悪く、多くの

50

場合偽陰性および偽陽性の結果を生じる。現状、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）が、眼組織においてFHV-1のDNAを検出する最も感度の良い方法だと考えられている。しかし、PCRによる検査結果は一貫性がないらしく、多くの獣眼科医は、診断手段としてPCRによる検査を行うのを断念し、代わりに臨床歴や病状のみに頼っている。

【0059】

A-5021は、類似の症状を引き起こし得る、細菌および真菌感染、ヘルペスウイルス（FHV-1等）以外のウイルス（ネコカリシウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス等）に対しては効果がない高度に特異的な抗ヘルペス薬であるため、本発明の組成物を用いて治療した際には迅速な応答があるので、該組成物は診断用剤として、より具体的には診断薬効剤（diagnostic therapeuticum）として用いることができる。そのため、ネコ科動物における眼感染症で病因が不明な場合、本発明の組成物を用いた治療に対する応答によって、該眼性感染症の一次診断を行うことが可能であり、より具体的にはその感染症についてヘルペス性が非ヘルペス性が診断することができる。

10

【0060】

従って、本発明はさらに、眼性感染症、より具体的にはコンパニオン動物における眼性感染症の診断方法において使用するための、上述した組成物を提供する。より具体的には、ここで想定される診断方法は、a)本発明の組成物を上記の製剤および用量にて投与する工程、および、b)特定の期間内に臨床症状が改善したか否かを判定する工程を含み、これにより臨床症状の改善がヘルペスウイルス感染の存在の指標とする。さらなる特定の実施形態では、本発明の方法は、本発明の組成物を毎日投与すること、および、1~7日以内に、例えば1~2日以内、2~4日以内、または5~7日以内に、感染症の臨床症状の改善がみられるかどうかを判定することを含む。特定の実施形態では、治療の効力の観点から、該方法は、1~4日以内に、さらには1~2日以内に改善がみられるかどうかを判定することを含む。

20

【0061】

さらなる態様において、本発明は、少なくとも1mg/mLのA-5021を含む、可溶性かつ安定な製剤の調製方法を提供する。実際に、上に詳述した通り本発明者らは、この活性成分の濃度が高い安定な溶液であって、眼および/または創傷組織への直接投与に適合する溶液を得る手法をつきとめた。より具体的には、本発明の組成物は、沈殿せず、数日間~数週間の期間にわたって同一バッチを繰り返し使用できるという点において、安定である。

30

【0062】

より具体的には、本発明の方法は、下記の工程：

- a)少なくとも10w/v%のシクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンを含む溶液を得る工程；
- b)上記溶液にA-5021を添加する工程；
- c)工程b)で添加したA-5021を可溶化する工程；
- d)上記溶液中のA-5021の濃度が少なくとも1mg/mLになるまで、工程b)およびc)を繰り返す工程；
- e)必要に応じて、少なくとも0.08mg/mLのチオメルサールを添加する工程を含む。

40

【0063】

特定の実施形態では、工程a)にて得られた溶液は水性溶液である。工程(b)および(c)を繰り返す工程は、最初に工程(b)および(c)を実施した後、1mg/mLの濃度が得られなかった場合にのみ必要となることが理解される。特定の実施形態では、A-5021は複数の工程、例えば、2~5工程で添加される。

【0064】

A-5021を可溶化する工程は、通常、ボルテックスを使用することなどによって混合することで確実なものとなる。特定の実施形態では、工程c)は、工程b)で得た混合

50

物を加熱すること、好ましくは45～60の温度に加熱することを含む。しかし当業者であれば分かるように、特に活性成分の特定の量を添加する場合には、何ら特定の行為を要求せずにこの工程を行い得る。

【0065】

上で述べた通り、本発明者らは、シクロデキストリンの使用は高いpHを有する可溶化剤の使用を必要としないことを見出した。よって特定の実施形態では、本発明の方法には、7.9を超えるpHを有する溶媒を添加することを含まない。

【0066】

以下の非限定的な実施例によって、本発明を説明する。

【実施例】

【0067】

以下の実施例は本発明の説明を目的として提供するものであり、断じて本発明の範囲の限定を意図するものではなく、決してそのように解釈してはならない。

【0068】

a) A-5021の薬理活性濃度への可溶化

実施例 a1 - 可溶化試験

A-5021(即ち、2-アミノ-9-[[(1S,2R)-1,2-ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン)の溶解度を求めるために、まず、一連の33のスラリー実験を行った。これらの実験では、一連の33の異なる系(即ち、緩衝液、共溶媒、可溶化剤を変えたもの)を検討した。以下の6種の緩衝液: HCl緩衝液(pH2)、リン酸緩衝液(pH6.8および7.4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノエタン緩衝液(pH9)、炭酸ナトリウム/重炭酸ナトリウム(pH10.8)、およびリン酸二水素カリウム(pH12)を用いた。共溶媒としては、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、エタノール(EtOH)およびプロピレングリコールを、濃度を変えて用いた。使用される可溶化剤としては、プロピレングリコール、グリセリン、solutoHS15、ポリソルベート80、ベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン(Kleptosol(登録商標)HPB)、cremophorEL、cremophorRH60、ポリエチレングリコール(PEG)300、PEG400、および、スルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリン(例えば、Captisol(登録商標))を用いた。溶解度を求めるために、24時間かけて平衡化した後スラリーを濾過した。濾液中のA-5021の濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析し、これにより対応する溶解度を算出した。

【0069】

pH12の緩衝溶液に有機共溶媒を添加しても、溶解度は改善しないことが分かった。しかし、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン、Captisol(登録商標)、プロピレングリコール(80v/v%までの濃度で使用)などの可溶化剤を、pH11超の緩衝液系に添加すると、溶解度は改善した。20%(v/v)緩衝液(pH11.3)中80%(v/v)プロピレングリコールにて、A-5021の最高溶解度(8.64mg/mL)が得られた。

【0070】

これらの結果に基づき、A-5021の溶解度プロフィールに対するpHの影響を追跡するために様々なpH値を検討しつつ、さらに合計で10の溶解度測定を実施した。上記で述べた最良の結果を与える系に重点を置いて、2種の異なる緩衝液系と、共溶媒と、可溶化剤とを検討した。再度溶解度を求めるため、24時間かけて平衡化した後スラリーを濾過した。濾液中のA-5021の濃度をHPLCで分析し、これにより対応する溶解度を算出した。全体として、既に述べた値を超える溶解度の値は見られなかった。先に適用したpH11.3に対し、酸性pH(即ちpH2.8)を用いることで、A-5021の室温での溶解度は8.64mg/mLから8.5mg/mLへとわずかに低下する。眼科用液(ヘルペスウイルスに感染した眼へのA-5021の局所適用を可能にするもの)の

10

20

30

40

50

開発において対象となる、中性に近いpHの緩衝系（80 v / v %のプロピレングリコールと20 v / v %のリン酸緩衝液（pH 7.4））では、A - 5021を8.18 mg / mLに可溶化することができる。プロピレングリコールの代わりに2 - ヒドロキシプロピルベータ - シクロデキストリン（HPBC）を可溶化剤として用いると、A - 5021の溶解度はプロピレングリコールの緩衝系に比べて低下する。60 v / v %のHCl緩衝液と40 w / v %のHPBCとを用いると、pH 2.2とpH 7でのA - 5021の溶解度はそれぞれ6.76 mg / mLと4.91 mg / mLである。captisol（登録商標）を可溶化剤として用いると（30 w / v %のcaptisol（登録商標）および70 w / v %の緩衝液）、A - 5021の溶解度は更に低下する事が分かる。33.33 ~ 40 w / v %のHPBCと33.34 ~ 54.3 v / v %の緩衝液を既に含有する系において、さらにプロピレングリコールの量を5.7 ~ 33.34 v / v %に増やすと、A - 5021の溶解度の低下が観察された（pH 7.0 ~ 7.4にて、A - 5021の溶解度は3.28 ~ 4.05 mg / mLであった）。

10

【0071】

上記に示した結果に基づいて、A - 5021を薬理活性濃度（好ましくは約0.5 mg / mL）で処方できるようにするため、さらに別の可溶化剤について、および/または、中性pHにてプロピレングリコールの量を高く維持することについて調べた。合計28種のビヒクル候補で、中性pHにてA - 5021を5 mg / mLにて可溶化する試験を行った：濃度範囲20 ~ 80 w / v %のプロピレングリコール、濃度範囲5 ~ 50 w / v %のグリコフロール、濃度範囲15 ~ 50 w / v %のグリセロール、15 w / v %のグリセロール + 15 w / v %のグリコフロール、25 w / v %のプロピレングリコール + 25 w / v %のグリコフロール、プロピレングリコール（範囲：15 ~ 60 w / v %） + グリセロール（範囲：5 ~ 15 w / v %）、25 w / v %のKleptose（登録商標）HPB + 25 %のプロピレングリコール、cremophor RH40、cremophor EL、solutol HS15、40 ~ 50 %のKleptose（登録商標）HPB、miglyol 812 N、流動パラフィン、ポリビニルピロリドン K12。

20

【0072】

中性に近いpH（6.98 ~ 7.11の範囲のpH）でA - 5021を5 mg / mL（0.5 w / v %）の濃度にて可溶化できたのは4種のビヒクルのみであった。それらのビヒクル（水中のw / v %）は以下である：

30

- (i) 80 w / v %のプロピレングリコール；
- (ii) 50 w / v %のKleptose（登録商標）HPB；
- (iii) 60 w / v %のプロピレングリコール + 15 w / v %のグリセロール；
- (iv) 60 w / v %のプロピレングリコール + 10 w / v %のグリセロール。

【0073】

製剤 / 溶液に含有されるプロピレングリコールの浸透圧は、高張（高浸透圧、非生理的）を示していた。6925 mOsm ~ 11725 mOsmの範囲の値が観察され、このことは局所的耐容性を試験する必要があることを示していた。

40

【0074】

健全なウサギ、マウス、ネコの眼に対して試験したところ、上記プロピレングリコール含有溶液の局所的耐容性は良好であった。しかし、プロピレングリコール含有眼科用液をマウスとネコのヘルペスウイルスに感染した眼に滴下投与したところ、重度の不耐容が観察された。投薬直後に観察された局所的不耐容の臨床兆候としては、以下のものがあつた：閉眼 / 完全な閉眼（ネコとマウス）、啼鳴（ネコとマウス）、流涎（ネコ）、足掻き（ネコ）、眼のひっかき（ネコ）、および首振り（ネコとマウス）。観察された重症度は、ごく軽度のものから重度のものまであつた。ビヒクル（i）、（iii）または（iv）（プロピレングリコールはそのままで、グリセロールを含むか含まず、A - 5021を含

50

まない溶液、およびプロピレングリコールはそのまま、グリセロールを含むか含まず、A - 5021を含む溶液)を用いて治療した動物についても、同様の症状が観察され、このことから、上記不耐容はA - 5021の存在と直接関連するものではないことが示された。従って、0.1 ~ 1 w/v%、例えば0.2 ~ 0.5 w/v%のA - 5021を含むA - 5021眼科用液の調製に適した唯一の可溶化剤は、Kleptose (登録商標) HPB (ヒドロキシプロピルベータ - シクロデキストリン) である。0.2 ~ 0.5 w/v%含有のKleptose (登録商標) HPB溶液のpHは、6.0 ~ 8.0の範囲であり、浸透圧は約350 mOsmである。

【0075】

ヘルペスに冒された眼に対する眼科用途向けの多用途溶液として、Kleptose (登録商標) HPBに基づく製剤を抗菌保存の効力について試験する必要がある。この目的のため、9種の一連のKleptose (登録商標) HPB系製剤について、種々の抗菌保存剤を用いて試験を行った：

- ・保存剤なし；
- ・0.01%の塩化ベンザルコニウム (BAK)；
- ・0.02%のBAK；
- ・0.01%のBAK + 0.01%のエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)；
- ・0.008%のチオメルサル
- ・0.01%のチオメルサル；
- ・0.02%のチオメルサル；
- ・1.5%のベンジルアルコール；
- ・0.15%のパラオキシ安息香酸メチル (PHBM) + 0.05%のパラオキシ安息香酸プロピル (PHBP)。

【0076】

保存剤の効力試験を実施した(効力の判定基準はヨーロッパ薬局方の基準に基づく)。上記の製剤をS. aureus、P. aeruginosa、C. albicans、A. brasiliensis (即ち、酵母、かび、および細菌)に曝露し、曝露後別々の時点(6時間、24時間、7日、14日、28日)で試験した。保存剤を含まないA - 5021のKleptose (登録商標) HPB系製剤は、抗菌保存剤の含有を正当づけるヨーロッパ薬局方の判定基準のAまたはBを満たさなかった。0.01% ~ 0.02%のBAKまたは1.5%のベンジルアルコールまたは0.15%のPHBM + 0.05%のPHBPを含むA - 5021のKleptose (登録商標) HPB系製剤は、判定基準AまたはBを満たさなかった。0.01%のBAK + 0.01%のEDTAを含むA - 5021のKleptose (登録商標) HPB系製剤は、判定基準のAまたはBを満たさなかった。結果として、試験した9種の製剤のうち、チオメルサル(0.008 w/v%、0.01 w/v%、0.02 w/v%)を含む3種の製剤のみが、(0.2 w/v%および0.5 w/v%の)A - 5021のKleptose (登録商標) HPB系溶液について十分に有効であることがわかった。高濃度のKleptose (登録商標) HPB (即ち、ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン)は、他の保存剤の障害の原因になり得る。

【0077】

結論としては、コンパニオン動物におけるヘルペス関連眼疾患の治療用の眼科製品として、眼への局所滴下投与に向いているという理由で、以下のA - 5021の製剤が残ることになる：20 ~ 50 w/v% Kleptose (登録商標) HPB中、0.2 ~ 0.5 w/v% A - 5021、抗菌保存剤としてチオメルサル0.008 ~ 0.02 w/v%を使用(水で容積を満たす)。

【0078】

実施例 a 2 - 0.5 w/v% A - 5021 製剤 (製剤 A)

50 w/v%のKleptose (登録商標) HPB水溶液にて、攪拌して45 ~ 6

10

20

30

40

50

0 の温度に加熱した後、A - 5021を合計5 mg / mL可溶化した。その後、室温での保管および2 ~ 8 での保管の後数日間、結晶化は観察されなかった。この製剤の浸透圧は350 mOsm、pHは7.03である。

【0079】

保存剤としてチオメルサルを0.01 w / v %の濃度で添加した。保存剤の効力試験をヨーロッパ薬局方の一般的方法に従って実施した。曝露から6時間後、7日後、14日後、および28日後に試料採取を行った。曝露から6時間後、S. aureusの量は3.2 log₁₀の減少、および、P. aeruginosaの量は1.5 log₁₀の減少が認められた。その後、S. aureusとP. aeruginosaは回収されなかった。C. albicansとA. brasiliensisはいずれの試料採取時点(曝露から7日後、14日後、28日後)においても回収されなかった。

10

【0080】

50 w / v %のKleptose(登録商標) HPBに0.5 w / v %のA - 5021および0.01 w / v %のチオメルサルを含む組成物の安定性を、加速安定性試験によって評価した。この試験では、組成物を40、相対湿度75%のもとで3ヶ月保管した。A - 5021の理論量については、減少は認められなかった。0.3%の報告閾値(reporting threshold)を超える分解生成物の出現は観察されなかった。チオメルサル量は分析上および製造プロセス上の変動に関して許容範囲であるとみなされた。

【0081】

20

実施例 a 3 - 0.2 w / v % A - 5021 製剤 (製剤 B)

20 w / v %のKleptose(登録商標) HPB(水で容積を満たした)にて、攪拌して45 ~ 55 の温度に加熱した後、A - 5021を合計2 mg / mL可溶化した。

【0082】

チオメルサルを0.01 w / v %の濃度で添加した。この製剤のpHは6.4であった。保存剤の効力試験をヨーロッパ薬局方の一般的方法に従って実施した。曝露から6時間後、S. aureusの量は2.1 log₁₀の減少が認められた。その後、S. aureusは回収されなかった(最後の試料採取は曝露の7日後に行った)。P. aeruginosaの量は曝露から6時間後に1.7 log₁₀の減少が認められた。その後、P. aeruginosaは回収されなかった(最後の試料採取は曝露の7日後に行った)。C. albicansとA. brasiliensisは曝露から7日後、14日後、28日後の時点で回収されなかった。保存剤の効力試験は曝露から7日後に中断したが、これは組成物の治療上の効力が7日後の時点で既に実証されたためである。

30

【0083】

20 w / v % Kleptose(登録商標) HPBおよび0.01 w / v %チオメルサルの0.2 w / v % A - 5021溶液の安定性を、加速安定性試験によって評価した。この試験では、組成物を40、相対湿度75%のもとで1ヶ月間保管した。A - 5021の理論量については、減少は認められなかった。0.3%の報告閾値を超える分解生成物の出現は観察されなかった。

40

【0084】

b) ヘルペス性感染症の治療

上記の製剤AおよびBの眼科用液を、急性FHV - 1感染症に起因する臨床徴候を示す様々なネコの治療に使用した。

【0085】

実施例 b 1 - 0.5 w / v % A - 5021 製剤による1日あたり3回の治療

FHV - 1による眼性疾患(再発性)の病歴を有する15歳齢のシャルトリュー種の雄ネコを、急性ヘルペス性感染症の新たな再発の後、獣眼科医に診せた。右眼が罹患しており、種々の樹枝状潰瘍が認められた(フルオレセイン染色とコバルトブルー光による可視化を利用)。このネコに対し、上述した製剤Aの組成物を用いて1日あたり3回の処置を

50

施した。10日間の治療後、その眼のネコを再び獣眼科医に診せた。右眼は完全に開いていた。フルオレセイン試験により、上皮に小さい枝部が2つ残っているのが分かったが、潰瘍はほぼ完治していた。さらに、該治療は疼痛、不快感、炎症を引き起こさず、極めて良好であった。10日間継続して治療を行った後、このネコは完治した。

【0086】

実施例 b 2 - 0.2w/v%A-5021製剤による1日あたり3回の治療

ヨーロピアン・ショートヘアの、同腹の5週齢の仔ネコ2匹(1匹は雌、もう1匹は雄の仔ネコ)が、FHV-1に罹患した。FHV-1は、新生児の仔ネコにおける典型的な疾患であり、呼吸器疾患、発熱、くしゃみまたは咳、鼻汁、そして多くの場合瞼球癒着(即ち、眼瞼の瞼結膜と眼球の球結膜との部分的または完全な癒着)をもたらす。新生児の場合、同腹の仔ネコ全てがある程度罹患する。

10

【0087】

この2匹の仔ネコを獣眼科医に診せ、結膜のスワブ検体につきPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)でFHV-1陽性を確認した。雄の仔ネコの左眼は、FHV-1に起因する見事な結膜炎の徴候を示していた。樹枝状潰瘍も疑われたが、結膜腫脹のために確認が困難であった。

【0088】

雌の仔ネコの方はさらに重度に罹患しており、左眼には角膜浮腫、右眼には重度の瞼球癒着があり、第三眼瞼が右眼全体を覆っていた。双方の仔ネコに対し、上記製剤Bの眼科用液を用いて1日あたり3回の処置を施した。7日間の眼への滴下投与後、雄の仔ネコは完治し、雌の仔ネコも、もはや感染していないことが、PCRによるFHV-1陰性の結果(結膜のスワブ検体)で示された。

20

【0089】

実施例 b 3 - 0.2w/v%A-5021製剤による1日あたり2回の治療

ヨーロピアン・ショートヘアの、6週齢の雄の仔ネコを、呼吸器症状に伴い獣眼科医に診せた。左眼は閉じたままで、角膜浮腫があり、また少数の血管があり、小さい角膜肉芽腫を形成していた。この仔ネコはヘルペスウイルス感染症と診断された。この仔ネコに対し、上記の眼科用製剤Bを用いて1日あたり2回の処置を施したところ、7日間の治療の間に病状が改善した。左眼は開きが良くなり、角膜肉芽腫は縮小し、血管は退縮していた。浮腫はいくらか残存していた。仔ネコが完治するまで、同じ1日あたり2回の処理頻度で治療を継続した。

30

【0090】

c) ヘルペス性感染症の診断および治療

実施例 c 1

以下の臨床徴候：くしゃみおよび右眼に重度の結膜炎を呈する、ヨーロピアン・ショートヘアの1歳齢の雄ネコを獣眼科医に診せた。このネコは角膜実質炎と診断された。角膜潰瘍も樹枝状潰瘍も観察されなかったため、確定的なFHV-1の臨床診断を行うことができなかった。とは言え、FHV-1由来であると推定した上で、FHV-1のPCR解析のために結膜のスワブ検体を採取している。このネコは、PCRによるFHV-1検査で陰性となった。そのため、FHV-1のウイルス学的診断を行うことができなかった。上記の眼科用製剤Aを用いて治療を開始した。他の治療やコルチコステロイドの同時投与は行わなかった。治療の最初の1週間で顕著な改善が見られた。2週間にわたる治療の後、前眼房と同様、角膜がはっきりと見えるようになった。最初の診察時に見られた炎症反応はおさまっていた。よって、A-5021眼科用液を用いた治療が成果をあげ、治療の最初の1週間以内に顕著な改善が見られたことに基づいて、FHV-1による疾患と診断する事ができた。これを裏付けるように、治療の開始後16日で引き続き治療が成果をあげ、臨床的改善が認められた。治療の103日後にこのネコを再検査したところ、角膜は落ち着いており、後遺症も全く見られないことが分かった。

40

【0091】

実施例 c 2

50

以下の臨床徴候：右眼が完全に閉じており、実質性の角膜血管 (i n t e r s t i t i a l c o r n e a l v e s s e l s) が多数存在、を呈する、ヨーロピアン・ショートヘアの4歳齢の雌ネコを獣眼科医に診せた。このネコは主に血管反応を有する角膜実質炎と診断された。しかし、この成体のネコには角膜潰瘍も樹枝状潰瘍も認められなかった。確定的なFHV-1の臨床診断を行うことができなかった。FHV-1のPCR解析のために結膜のスワブ検体を採取した。このネコについて、PCRによるFHV-1検査で陰性と出た。そのため、FHV-1のウイルス学的診断を行うことができなかった。上記の眼科用製剤Aを用いて仮の治療を開始した。他の治療やコルチコステロイドの同時投与は行わなかった。治療の最初の1週間で顕著な改善が見られた。3週間にわたる治療の後、このネコは非常に良くなり、眼はかなり澄み、角膜の血管は大幅に後退していた。よって、A-5021眼科用液を用いた治療が成果をあげ、治療の最初の1週間以内に顕著な改善が見られたことに基づいて、FHV-1による疾患と診断された。この診断を裏付けるように、治療の開始後21日で引き続き治療が成果をあげ、臨床的改善が認められた。

10

【0092】

実施例c3

FHV-1が根本原因であると推測される様々な眼の兆候(ヨーロッパの獣医学の専門医の意見による)を有する、種々の品種および年齢の、合計20区分のネコについて試料採取し(FHV-1のPCR解析のために眼のスワブ検体を採取した)、A-5021の異なる製剤(濃度0.2%および0.5%)を用いて治療した。治療は、1日あたり2回または3回の頻度で罹患した眼に点眼剤を滴下投与することで局所的に施した。これらのケースのうち、60%(20匹のネコのうち12匹)はPCRでFHV-1陽性の結果が得られ、25%はFHV-1陰性の結果が得られ、15%はPCRの結果が得られなかった(理由としては、例えば、DNA抽出の失敗などである)。このPCRでFHV-1陰性と出たケースのうち、全てのネコが治療に対して迅速な応答を示し、治療の最初の1週間で既に著しい臨床改善が観察された(PCRでは偽陰性)。これに対し、PCRでFHV-1DNAについて陽性と認められたネコ1匹は、治療に対して応答を示さなかった(PCRと臨床診断では偽陽性)。

20

【0093】

従って、特異的抗ヘルペス薬A-5021は眼科製品として処方され、またヘルペスに冒された眼のための即効性の診断治療剤である。

30

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
- (72)発明者 ブロムスマ エルウィン
 ベルギー国 ベー - 3 2 1 0 リンデン ハウワールトストラート 8 4 ベー
- (72)発明者 ウェラ ステファーン
 ベルギー国 ベー - 3 3 6 0 ビールベーク フガールセステーンヴェーク 7 8
- (72)発明者 ビリィエ アイノ
 ベルギー国 ベー - 3 3 6 0 ビールベーク ウェーテルベークストラート 3 2
- (72)発明者 オウエルクス ユーリ
 ベルギー国 ベー - 3 3 6 0 ビールベーク ビールベークストラート 5 1
- (72)発明者 ドバーム ヴィールラ
 ベルギー国 ベー - 3 0 1 0 ケッセルロー エーミール フリーベルグラーン 9
- (72)発明者 ロエ マリライン
 フランス国 エフ - 3 1 5 0 0 トゥールーズ アベニュー ジャン リュー 3 1 6
- (72)発明者 ピュイグ パスカル
 フランス国 エフ - 1 1 5 7 0 カジラック リュ デ アカシア 1 1

審査官 金田 康平

- (56)参考文献 特開2004-026695(JP,A)
 Advanced Drug Delivery Reviews, 1999年, Vol. 36, p. 59-79

- (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 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
 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)