

(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
2022年11月24日(24.11.2022)



(10) 国際公開番号
WO 2022/244765 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/551 (2006.01) A61P 27/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) C07D 239/95 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/020514

(22) 国際出願日: 2022年5月17日(17.05.2022)

(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 2021-082858 2021年5月17日(17.05.2021) JP

(71) 出願人: 株式会社坪田ラボ (TSUBOTA LABORATORY, INC.) [JP/JP]; 〒1600016 東京都新宿区信濃町34番地 トーシン信濃町駅前ビル304 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 丁 憲煜 (JEONG, Heonuk); 〒1600016 東京都新宿区信濃町34番地 トーシン信濃町駅前ビル304 株式会社坪田ラボ内 Tokyo (JP).
栗原 俊英 (KURIHARA, Toshihide); 〒1600016

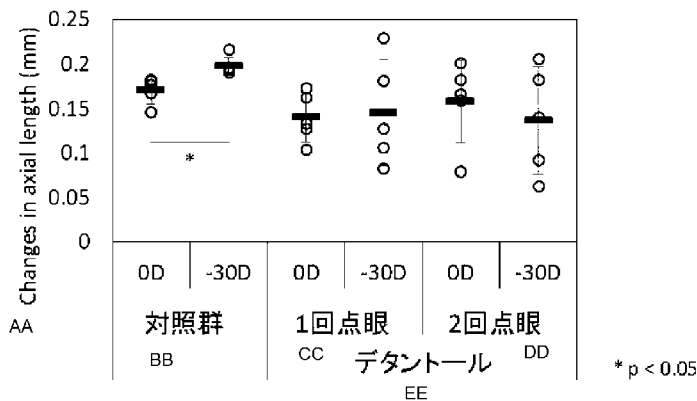
東京都新宿区信濃町34番地 トーシン信濃町駅前ビル304 株式会社坪田ラボ内 Tokyo (JP).
坪田 一男 (TSUBOTA, Kazuo); 〒1600016 東京都新宿区信濃町34番地 トーシン信濃町駅前ビル304 株式会社坪田ラボ内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 吉村 俊一 (YOSHIMURA, Shunichi); 〒1030027 東京都中央区日本橋2-1-3 アーバンネット日本橋二丁目ビル10階 Tokyo (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, 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, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, 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,

(54) Title: EYE DROP FOR SUPPRESSING MYOPIA

(54) 発明の名称: 近視抑制用点眼剤



AA Changes in axial length
BB Control group
CC Once eye drop
DD Two eye drops
EE Detantol

(57) Abstract: [Problem] To provide a novel eye drop for suppressing myopia. [Solution] The above problem has been solved by using an eye drop containing bunazosin as an eye drop for suppressing myopia. This eye drop for suppressing myopia is effective for suppressing myopia.

(57) 要約: 【課題】新しい近視抑制用点眼剤を提供する。【解決手段】ブナゾシンを含む点眼剤を近視抑制用点眼剤として上記課題を解決した。この近視抑制用点眼剤は、近視抑制用として効果がある。



WO 2022/244765 A1

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：近視抑制用点眼剤

技術分野

[0001] 本発明は、近視抑制用点眼剤に関する。

背景技術

[0002] 近視は特にアジア人、中でも日本人に多く、 -5D 以上の強度近視の割合も高い。また近年、近視は世界的に増加の一途をたどっており、日本でも裸眼視力 1.0 未満の児童の割合が年々増加している。また近視は7歳から12歳の学童期に急激に進行することも知られている（非特許文献1を参照）。

[0003] 近視はその発症機序により屈折性近視、調節性近視（仮性近視）及び軸性近視に分類されるが、学童期における近視進行は主として軸性近視である。人間の眼は、誕生直後は遠視であり、成長期の眼軸伸展により遠視の程度が小さくなり、学童期に入ると正視化する。この正視化現象後の眼軸伸展はそのまま近視化に繋がり、そして一度伸展した眼軸長をもとに戻すことはできない。したがって、成長期から学童期に渡る期間の眼軸伸展の抑制が近視予防又は処置のために有効であると考えられている（非特許文献2を参照）。また、成長期だけでなく成人においても眼軸は伸展し、成人の眼軸伸展は様々な眼疾患のリスクファクターであると言われている。

[0004] 近視を予防するための治療剤が提案されており、例えば、R h oキナーゼ阻害剤（特許文献1参照）、ブラジキニン（特許文献2）、クロセチン（特許文献3）等が提案されている。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：医学のあゆみ、V o l . 2 5 3、N o . 2、2 0 1 5年。
非特許文献2：眼科、第58巻6号、635-641、2016年。

特許文献

[0006] 特許文献1：WO2010/010702

特許文献2：特開2011-144111号公報

特許文献3：WO2018/212152

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、新しい近視抑制用点眼剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明に係る近視抑制用点眼剤は、ブナゾシンを含む点眼剤である、ことを特徴とする。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、近視抑制を実証した新しい近視抑制用点眼剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]近視誘導実験に使用したマウス（右眼に -3.0D レンズ、左眼に 0D を装着）の写真である。

[図2]ブナゾシンによる屈折率の変化を示す結果である。

[図3]ブナゾシンによる眼軸長の変化を示す結果である。

[図4]ウノプロストンによる屈折率の変化を示す結果である。

[図5]ウノプロストンによる眼軸長の変化を示す結果である。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明に係る近視抑制用点眼剤について説明する。本発明は、以下の実施形態及び実施例の内容に限定されず、本発明の要旨を包含する範囲で種々の変形例や応用例を含む。

[0012] [近視抑制用点眼剤]

本発明者らは、緑内障の点眼薬には近視進行抑制に効果的であるものがあることに着目し、既存の緑内障点眼薬から近視進行抑制効果を見つける試みを行った。本願では、緑内障点眼薬をマウス近視モデルに点眼し、眼軸長と

屈折率を測定し、軸性近視の進行抑制効果があるか否かを評価した。

[0013] 後述の実験結果に示すように、緑内障点眼薬の主成分を含む点眼液について評価したところ、ブナゾシンを含有する点眼液（実験1参照）では近視抑制効果が見られたが、ウノプロストンを含有する点眼液（実験2を参照）では近視抑制効果が見られなかった。緑内障の点眼薬には、眼房水の排泄を促進させることで眼圧を下げるとともに血流を改善する薬効をもつことが知られている。ブナゾシンもウノプロストンも緑内障の点眼薬であるが、近視抑制効果については、緑内障の点眼薬であるからということのみで期待できないことがわかった。

[0014] 本発明では、ブナゾシンを含む点眼剤が近視抑制用点眼剤として効果があることを見出した。

[0015] ブナゾシンを含む点眼剤の種類は特に限定されないが、水性点眼剤であることが好ましい。点眼剤には、ブナゾシンに加えて、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の有効成分（薬理活性成分、生理活性成分、他の緑内障点眼薬成分等）を配合してもよい。点眼剤には、さらに本発明の効果を損なわない範囲で、その用途や形態に応じて、常法に従い、様々な成分や添加物を適宜選択し、一種又はそれ以上を併用して含有させることができる。それらの成分又は添加物としては、例えば、香料又は清涼化剤、防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤、pH調節剤、キレート剤、安定化剤、等張化剤、緩衝剤等の各種添加剤を挙げることができる。

[0016] ブナゾシンの含有量は、現実的な配合量が設定され、後述の実験例では、デタントール0.01%点眼液1mL中にブナゾシン塩酸塩が0.1mg含まれているが、同程度の含有量とされることが好ましく、本発明の効果を阻害しない範囲内で配合することができる。点眼剤の用法・用量は、患者の症状、年齢等により変動するが、通常、1日約1～6回、1回約1～2滴を点眼すればよい。

[0017] 以上のように、本発明は、ブナゾシンを含む点眼剤を近視抑制用点眼剤としたものであるが、その他にも、(i)ブナゾシンを含む組成物の近視抑制用点

眼剤としての使用、(ii)近視抑制のための点眼剤の製造のための、ブナゾシンを含む組成物の使用、(ii)ブナゾシンを含む組成物を点眼剤として点眼する近視抑制方法、として本発明を表すことができる。なお、本願でいう「近視抑制効果」は、軸性近視の進行を抑制する効果のことである。

実施例

[0018] 以下、実験例により本発明をさらに詳しく説明する。

[0019] [実験1]

図1に示すように、生後3週齢のマウス(C57BL6/J, 日本クレア株式会社)に、左眼0D(「D」はD i o p t e rの略で、レンズの屈折力の単位である。)及び右眼-30Dのレンズを装着し、近視を誘導した。点眼は3週間継続し、PBS(Phosphate Buffered Saline)点眼を対照群とし、ブナゾシン点眼を試験群とした。ブナゾシンはデタントール点眼液の主成分であり、ブナゾシンの点眼はデタントール0.01%点眼液(参天製薬株式会社製、1mL中にブナゾシン塩酸塩が0.1mg含まれる)を用いて行った。点眼回数については、1日1回2滴の場合と1日2回(朝、夕各2滴)の場合とした。3週間後のマウス眼球の屈折率及び眼軸長を測定し、その変化量を計算した。なお、図中、*は $p < 0.05$ 、**は $p < 0.01$ であることを示す(本願の図において同じ。)

[0020] (屈折率と眼軸長の測定)

屈折値の測定は、マウス用赤外線フォトリフレクター(Infrared photorefractor for mice、Tubingen大学Schaeffel教授作製)を用いた。眼軸長の測定は、スペクトラルドメイン光コヒーレンストモグラフィー(Envisu R4310、Leica社製)を用いた。

[0021] (結果)

図2は屈折率の結果である。屈折率は負数になるほど近視になる。対照群の屈折率の変化では、-30Dレンズの眼は近視となり、0Dの眼と有為差がみられた。一方、点眼群では、-30Dレンズの眼と0Dの眼との有為差

はなく、近視抑制に効果があることがわかった。なお、1回点眼の方が2回点眼より近視抑制効果が見られた。

[0022] 図3は眼軸長の結果である。眼軸長は値が大きいほど近視になる。対照群の眼軸長の変化では、 $-30D$ レンズの眼の眼軸長が伸び、 $0D$ の眼の眼軸長と有為差がみられた。一方、点眼群では、両眼の眼軸長の差がほぼなく、近視抑制効果が見られた。なお、1回点眼と2回点眼の差は見られなかった。

[0023] 以上の結果より、ブナゾシンを含む点眼液が近視抑制効果を示すことがわかった。

[0024] [実験2]

実験1と同様のマウスを使用し、近視を誘導した。点眼は3週間継続し、PBS点眼を対照群とし、ウノプロストン点眼を試験群とした。ウノプロストンはレスキュラ点眼液の主成分であり、ウノプロストンの点眼はレスキュラ点眼液0.12%（日東メディック株式会社、1mL中にイソプロピルウノプロストンが1.2mg含まれる）の点眼（両目、1日1回2滴）で行った。3週間後のマウス眼球の屈折率及び眼軸長を測定し、その変化量を計算した。屈折率測定と眼軸長測定は実験1と同じである。

[0025] (結果)

図4は屈折率の結果である。対照群の屈折率の変化では、 $-30D$ レンズの眼は近視となり、 $0D$ の眼と有為差がみられた。一方、点眼群では、両目が近視となり、点眼での近視抑制効果は見られなかった。

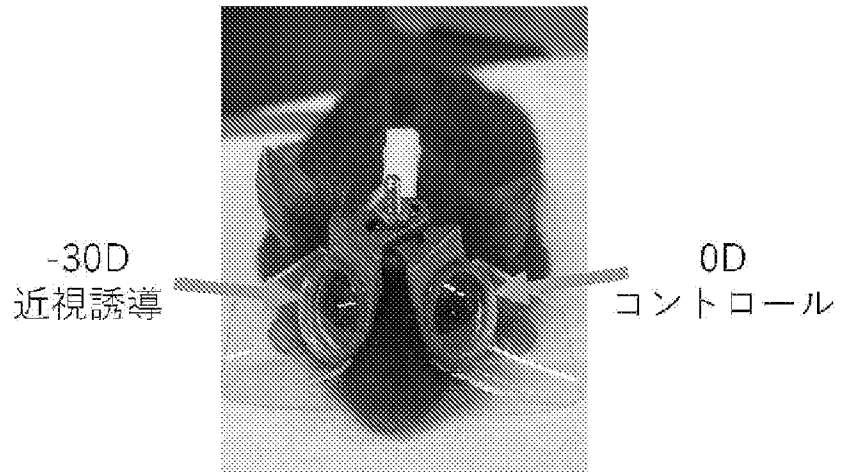
[0026] 図5は眼軸長の結果である。対照群の眼軸長の変化では、 $-30D$ レンズの眼の眼軸長が伸び、 $0D$ の眼の眼軸長と有為差がみられた。一方、点眼群では両目の眼軸長に有為差が見られなかった。

[0027] 以上の結果より、ウノプロストンを含む点眼液が近視抑制効果を示さないことがわかった。

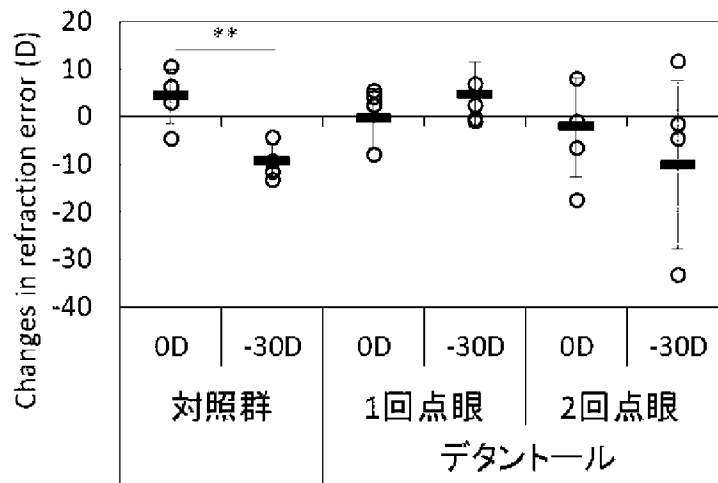
請求の範囲

- [請求項1] ブナゾシンを含む点眼剤である、ことを特徴とする近視抑制用点眼剤。
- [請求項2] ブナゾシンを含む組成物の近視抑制用点眼剤としての使用。
- [請求項3] 近視抑制のための点眼剤の製造のための、ブナゾシンを含む組成物の使用。
- [請求項4] ブナゾシンを含む組成物を点眼剤として点眼する近視抑制方法。

[図1]

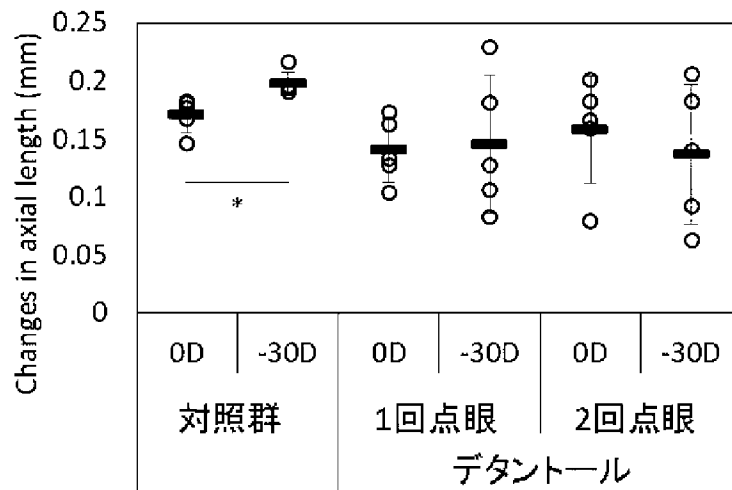


[図2]



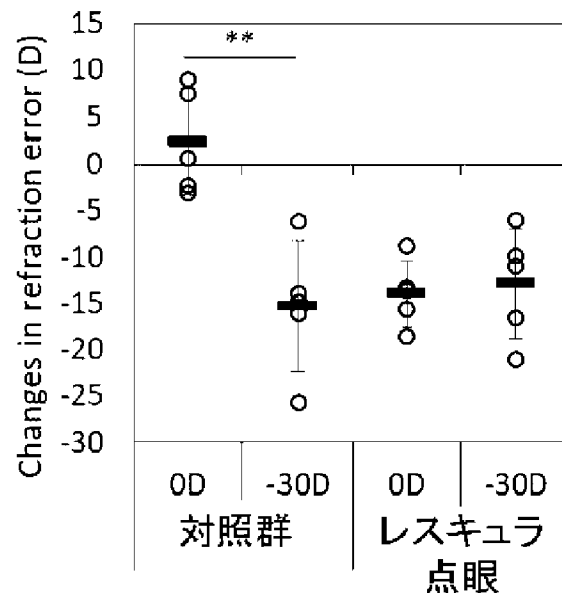
** p < 0.01

[図3]

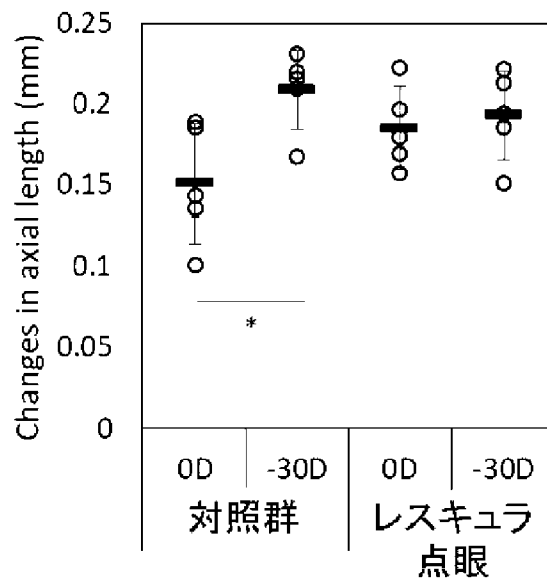


* p < 0.05

[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/020514

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/551</i> (2006.01)i; <i>A61K 9/08</i> (2006.01)i; <i>A61P 27/10</i> (2006.01)i; <i>C07D 239/95</i> (2006.01)i FI: A61K31/551; A61K9/08; A61P27/10; C07D239/95		
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) A61K31/551; A61K9/08; A61P27/10; C07D239/95		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-132616 A (OUCHI SHINKO CHEMICAL IND CO LTD) 25 July 2016 (2016-07-25) claim 3, paragraph [0026]	1-4
A	JP 2003-292442 A (SANTEN PHARMACEUT CO LTD) 15 October 2003 (2003-10-15) claims	1-4
A	WO 2006/137368 A1 (KOWA CO., LTD.) 28 December 2006 (2006-12-28) claims, fig. 1, 2	1-4
A	JP 63-301822 A (EISAI CO LTD) 08 December 1988 (1988-12-08) claims	1-4
A	新田耕治, 病的近視の治療 1. 強度近視の緑内障, あたらしい眼科, 2020, vol. 37, no. 5, pp. 559-574 table 1, fig. 13, (NITTA, Koji. Journal of the Eye.), non-official translation (Treatment of pathologic myopia 1. Glaucoma with high myopia)	1-4
<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 05 July 2022		Date of mailing of the international search report 02 August 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/020514

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2016-132616	A	25 July 2016	(Family: none)	
JP	2003-292442	A	15 October 2003	US 2005/0043412	A1
				claims	
				WO 2003/063879	A1
				EP 1479387	A1
				CA 2474703	A
				CN 1625403	A
				KR 10-2004-0077800	A
				TW 200305424	A
WO	2006/137368	A1	28 December 2006	US 2009/0082338	A1
				claims, fig. 1, 2	
				US 2014/0094451	A1
				EP 1902731	A1
				CN 101198354	A
				KR 10-2008-0026542	A
JP	63-301822	A	08 December 1988	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/551(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61P 27/10(2006.01)i; C07D 239/95(2006.01)i FI: A61K31/551; A61K9/08; A61P27/10; C07D239/95		
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）） A61K31/551; A61K9/08; A61P27/10; C07D239/95 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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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 請求項の番号
A	JP 2016-132616 A (大内新興化学工業株式会社) 25.07.2016 (2016-07-25) 請求項3. [0026]	1-4
A	JP 2003-292442 A (参天製薬株式会社) 15.10.2003 (2003-10-15) 特許請求の範囲	1-4
A	WO 2006/137368 A1 (興和株式会社) 28.12.2006 (2006-12-28) 請求の範囲, 図1, 2	1-4
A	JP 63-301822 A (エーザイ株式会社) 08.12.1988 (1988-12-08) 特許請求の範囲	1-4
A	新田耕治, 病的近視の治療 1. 強度近視の緑内障, あたらしい眼科, 2020, Vol. 37, No. 5, pp. 559-574 表1, 図1 3	1-4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、一般的な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抵触するものではなく、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	05.07.2022	国際調査報告の発送日 02.08.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 鶴見 秀紀 4C 8415 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/020514

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2016-132616 A	25.07.2016	(ファミリーなし)	
JP 2003-292442 A	15.10.2003	US 2005/0043412 A1 claims WO 2003/063879 A1 EP 1479387 A1 CA 2474703 A CN 1625403 A KR 10-2004-0077800 A TW 200305424 A	
WO 2006/137368 A1	28.12.2006	US 2009/0082338 A1 claims, Figs. 1, 2 US 2014/0094451 A1 EP 1902731 A1 CN 101198354 A KR 10-2008-0026542 A	
JP 63-301822 A	08.12.1988	(ファミリーなし)	