

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5559540号
(P5559540)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月13日(2014.6.13)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/352	(2006.01)	A 61 K 31/352
A61K 47/34	(2006.01)	A 61 K 47/34
A61P 27/10	(2006.01)	A 61 P 27/10

請求項の数 37 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2009-534846 (P2009-534846)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月24日 (2007.10.24)
 (65) 公表番号 特表2010-507686 (P2010-507686A)
 (43) 公表日 平成22年3月11日 (2010.3.11)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2007/082435
 (87) 國際公開番号 WO2008/052081
 (87) 國際公開日 平成20年5月2日 (2008.5.2)
 審査請求日 平成22年10月19日 (2010.10.19)
 (31) 優先権主張番号 60/853,949
 (32) 優先日 平成18年10月24日 (2006.10.24)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/954,541
 (32) 優先日 平成19年8月7日 (2007.8.7)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 399129696
 カリフォルニア・インスティテュート・オブ・テクノロジー
 CALIFORNIA INSTITUTE
 OF TECHNOLOGY
 アメリカ合衆国 91125 カリフォルニア
 州パサディナ、イースト・カリフォルニア
 ブールバード 1200番
 (73) 特許権者 506115514
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 607 オークランド フランクリン ス
 トリート 1111 トゥエルフス フロ
 ア

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】体組織の機械的および／または化学的性質に影響を及ぼすための光化学療法

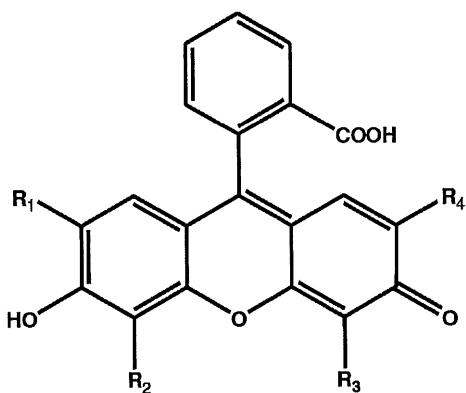
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光開始剤化合物を含有する、眼変形状態を直接処置または防止するための医薬組成物であつて、

該光開始剤化合物は 2 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 1 - プロパノンおよび式 I を持つ化合物ならびにそれらの医薬塩からなる群より選ばれ、

【化 1】



式 I

10

20

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)

該組成物は架橋化合物を含まず、

該光開始剤化合物が、組織の機械的および/または化学的性質を直接改変する、医薬組成物。

【請求項2】

前記眼変形状態の直接的処置または眼変形状態の危険の直接的低減が、眼組織の増加したモジュラスを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記眼組織が強膜および/または角膜の少なくとも一部を含む、請求項2に記載の医薬組成物。 10

【請求項4】

前記眼変形状態が円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術(LASIK)後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術(PRK)後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1~3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記眼変形状態が変性近視である、請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記眼変形状態が円錐角膜である、請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物。 20

【請求項7】

前記R₁、R₂、R₃、R₄が、それぞれ独立してH、Br、またはNO₂である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

光開始剤化合物がエオシンY、エオシンBまたはフルオレセインを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

光開始剤化合物がさらにポリエチレングリコールを含む、請求項1~8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

光開始剤化合物が、可視光を使って光開始剤化合物を30分以下にわたって照明する際に、眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、請求項1、7、または8に記載の医薬組成物。 30

【請求項11】

医薬品が局所投与用である、請求項1~10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

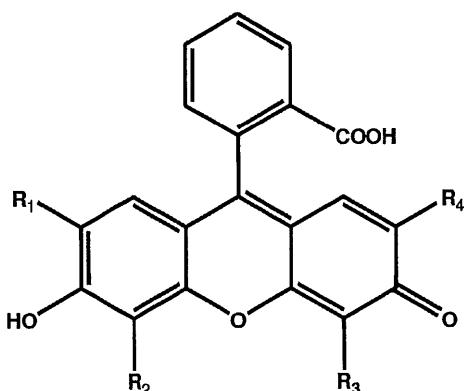
医薬品が注射による投与用である、請求項1~10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

光開始剤化合物を含有する、眼組織の機械的および/または化学的性質を直接改変する為の医薬組成物であつて、 40

該光開始剤化合物は2-ヒドロキシ-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-メチル-1-プロパノンおよび式Iを持つ化合物ならびにそれらの医薬塩からなる群より選ばれ、

【化2】



式I

10

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)

該組成物は架橋化合物を含まず、

該光開始剤化合物が、眼組織の機械的および／または化学的性質を直接改変する、医薬組成物。

【請求項14】

組織が眼組織であり、眼組織の機械的および／または化学的性質の直接的改変が、眼組織の増加したモジュラスを含む、請求項13に記載の医薬組成物。 20

【請求項15】

眼組織が強膜または角膜の少なくとも一部を含む、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

眼組織が、円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術（PRK）後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫およびそれらの組合せから選択される状態を持つ対象またはそのような状態を持つ危険がある対象の眼にある、請求項14～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記眼変形状態が変性近視である、請求項16に記載の医薬組成物。 30

【請求項18】

前記眼変形状態が円錐角膜である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

R₁、R₂、R₃、R₄がそれぞれ独立してH、Br、またはNO₂である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項20】

光開始剤化合物がエオシンY、エオシンBまたはフルオレセインを含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項21】

光開始剤化合物がさらにポリエチレングリコールを含む、請求項13、19、または20に記載の医薬組成物。 40

【請求項22】

500±50nmの波長を含む光を使って、1～100mW/cm²の照度で、1～30分間照明する際に、光開始剤化合物が眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、請求項13、19～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

医薬品が局所投与用である、請求項13～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

50

医薬品が注射による投与用である、請求項 13～22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

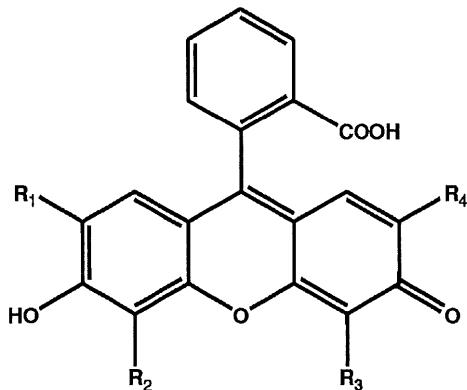
眼変形状態の直接的処置、眼変形状態の危険の直接的低減、または眼変形状態の直接的防止が $500 \pm 50 \text{ nm}$ の波長および $1 \sim 100 \text{ mW/cm}^2$ の照度における医薬品の照明を含む、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

光開始剤化合物を含み、該光開始剤化合物によって眼変形状態を直接処置または防止するための医薬組成物であって、

該光開始剤化合物は 2 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 1 - プロパノンおよび式 I を持つ化合物ならびにそれらの医薬塩からなる群より選ばれ、

【化 3】



式 I

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)

該医薬組成物は架橋化合物を含まず、

該光開始剤化合物が、組織の機械的および/または化学的性質を直接改変する、医薬組成物。

【請求項 27】

光活性剤化合物が可視光照射による活性化能を持つ、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

光開始剤化合物を含有する、工程 a)、工程 b) によって対象の眼組織の機械的および/または化学的性質を改変する医薬組成物を製造する為の医薬組成物であって、

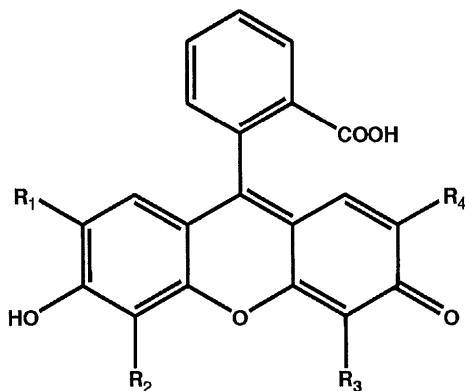
a) 対象の組織に 2 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 1 - プロパノンおよび式 I を持つ化合物ならびにそれらの医薬塩からなる群より選ばれた光開始剤化合物を供給する工程、および

10

20

30

【化4】



式I

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)

b) 光開始剤化合物を組織の可視光照射によって活性化する工程を含み、これにより対象の眼組織の機械的および/または化学的性質を改変して医薬組成物を製造するための光開始剤化合物を含む医薬組成物であって、

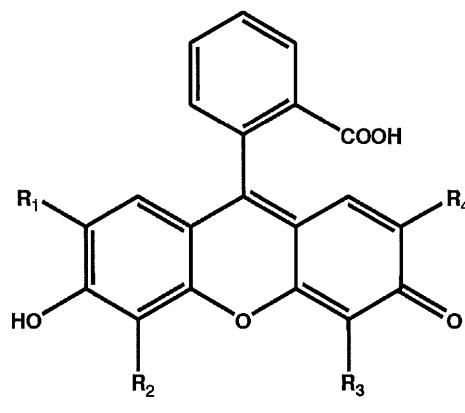
光開始剤化合物が直接作用して前記機械的および/または化学的性質を変化させ、該医薬組成物は架橋化合物を含まない、医薬組成物。

【請求項29】

光開始剤化合物によって眼変形状態を直接処置または直接予防するための医薬組成物であって、該医薬組成物は架橋化合物を含まず、

該光開始剤化合物は2-ヒドロキシ-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-メチル-1-プロパノンおよび式Iを持つ化合物ならびにそれらの医薬塩からなる群より選ばれ、

【化5】



式I

式I

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)

該光開始化合物は、500±50nmの波長を含む光を使って、1~100mW/cm²の照度で、1~30分間照明することで、眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持ち、これによって、該光開始剤化合物が、組織の機械的および/または化学的性質を直接改変する、医薬組成物。

【請求項30】

眼変形状態が円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術(LASIK)後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術(PRK)後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項

26、27、または29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

眼変形状態が円錐角膜である、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記架橋化合物がポリ(エチレン-グリコール)ジメタクリレート(PEGDM)である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項33】

さらに共開始剤を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記共開始剤がトリエタノールアミンである、請求項33に記載の医薬組成物。

10

【請求項35】

前記光開始剤化合物が可視光を使って、20分にわたって照射することで、前記眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、請求項1、7、または8に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記光開始剤化合物が可視光を使って、10分にわたって照射することで、前記眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、請求項1、7、または8に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記光開始剤化合物が可視光を使って、5分以下にわたって照射することで、前記眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、請求項1、7、または8に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2006年10月24日に出願された米国仮特許出願第60/853,949号および2007年8月7日に出願された米国仮特許出願第60/954,541号に基づく優先権を主張する。

(連邦政府の資金提供を受けた研究または開発に関する陳述)

【0002】

30

本発明は、少なくともその一部が、国立衛生研究所助成金R41EY017484からの資金を使って開発された。合衆国政府は本発明に一定の権利を有しうる。

【0003】

本発明の分野は、例えば医学、解剖学、細胞生物学、または分子生物学に関する。特に本発明の分野は眼科学を含む眼医学に関する。

【背景技術】

【0004】

円錐角膜

円錐角膜(Rabinowitz, 1998; Krachmerら、1994; Brown, 1988)は、2000人に1人を冒す最も一般的な角膜ジストロフィーである。円錐角膜は角膜の菲薄化をもたらし、角膜が発達させるその円錐形にちなんで名付けられている。角膜形状の進行性歪曲は通常、成人早期に顕著になり、次第に重症度を増して眼鏡またはコンタクトレンズでは矯正することが困難になる乱視、近視、および高次収差を引き起こす。屈折矯正がもはや可能でない段階に歪曲が達すると、角膜移植が唯一の選択肢になる。

40

【0005】

角膜を増強し且つ疾患の進行を防止するための方法が必要とされている。糖尿病で起こる角膜コラーゲンの架橋は円錐角膜に対する防御をもたらすという証拠がある(Seilerら、2000)。また、一般的架橋剤による角膜の増強を報告しているグループもある。グリセルアルデヒドは角膜架橋剤として使われているが、これは著しい毒性を持つ。

50

薬物そのものの毒性を最小限に抑えるためのアプローチとして、リボフラビンが局所的に適用され、次にそれが紫外光にさらされる(Taeら、2000; Tessierら、2002; SpoerlおよびSeiler, 1999; Spoerlら、1997; Wollensakら、2003)。3年以上にわたる縦断的研究により、UV活性化架橋による角膜の処置は円錐角膜の進行を遅延または停止させるのに十分な構造補強を与えることが示されている(Wollensakら、2003; Wollensak, 2006)。

【0006】

UV活性化リボフラビンは円錐角膜の処置における実行可能な進歩ではあるが、この処置の限界を克服することが最善であるだろう。リボフラビン/UVは、痛みを伴う上皮の除去を必要とし、長期潰瘍形成の危険がある；眼組織の損傷という固有の危険を有するUV光を使用する；臨床的に望ましくなく、角膜感染の危険を増大させる、30分間の照射を必要とする。それゆえ、臨床的には、疾患進行を防止し、UV活性化リボフラビン処置の短所を改善する処置が必要とされている。特に、眼医学の分野では、以下の1つ以上が必要とされている：1) 改良された薬物；2) 改良された薬物投与；および3) 改良された照射プロトコール。

【0007】

近視

近視は、米国および欧州では人口の30%を冒し、一部のアジア諸国では人口の70~90%を冒している(Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Lee LA, Hung PT「Epidemiologic study of the prevalence and severity of myopia among schoolchildren in Taiwan in 2000(2000年の台湾の学童における近視の有病率および重症度の疫学的研究)」J Formos Med Assoc. 2001; 100(10): 684-91; Chow, Y.C., Dhillon, B.B., Chew, P.T. およびChew, S.J.「Refractive errors in Singapore medical students(シンガポール医学生における屈折異常)」Singapore Medical Journal 45, 470-474(1990); Wong, T.Y., Foster, P.J., Hee, J.J., Ng, T.P., Tielsch, J.M., Chew, S.J., Johnson, G.J. およびSeah, S.K.「Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore(シンガポールの成人中国人における屈折異常の有病率および危険因子)」Investigative Ophthalmology およびVisual Science 41, 2486-2494(2000))。8ジオプトリーを超える強度近視は、米国人口の0.2~0.4%を冒し、アジア諸国では人口の最大1%を冒している(Sperduto, R.D., Seigel, D.D., Roberts, J.J. およびRowland, M.M.「Prevalence of myopia in the United States(米国における近視の有病率)」405-407(1983); Tokoro, T.「On the definition of pathologic myopia in group studies(グループ研究における病的近視の定義について)」Acta Ophthalmol Suppl 185, 107-108(1998))。実際、変性近視は中国、台湾および日本における治療不能な失明の主原因であり、米国では7番目に位置付けられる(Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, Jonas JB「Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study(北京の都市部および農村部における失明および視力障害の原因：北京眼科研究)」Ophthalmology. 2006 113:1134.e1-11; Hsu WM, Cheng

10

20

30

40

50

C Y , Liu J H , Tsai S Y , Chou P . 「 Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan : the Shihpai Eye Study (台湾の高齢中国人集団における視力障害の有病率および原因 : シーパイ眼科研究) 」 *Ophthalmology* . 2004 ; 111 (1) : 62 - 9 ; Iwase A , Araie M , Tomidokoro A , Yamamoto T , Shimizu H , Kitazawa Y ; 多治見研究グループ「 Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population : the Tajimi Study (日本人成人集団における低視力および失明の有病率および原因 : 多治見研究) 」 *Ophthalmology* . 2006 ; 113 (8) : 1354 - 62 ; Curtin , B. J . 「 The myopias : basic science and clinical management (近視 : 基礎科学と臨床管理) 」 (Lippincott Williams & Wilkins , 1985) 。 10

【 0008 】

変性近視では、眼の進行性軸延長が起こる。変性近視における過剰な軸拡大は、眼球皮膜（強膜および網脈絡膜組織）の伸展および菲薄化を引き起す。この伸展および菲薄化は後極で優先的に起こり、黄斑が関わるので、変性近視を持つ眼は視力低下を起こしやすい。変性近視における強膜の菲薄化および伸展の原因は完全にはわかっていないが、強膜コラーゲンの強化された代謝回転および強膜グリコサミノグリカンの改変が疾患の一因になっている。近視では強膜の機械的性質が改変されるので、眼は、眼内圧の負荷効果による伸展を起こしやすい。病的近視において強膜が伸展すると、隣接する網膜および脈絡膜も伸展され、強膜および網膜の菲薄化が最大となる黄斑領域では、その伸展が不均衡になる。これは、焦点突出 (focal out-pouching) 、すなわちぶどう腫の形成につながる。黄斑組織が伸展するにつれて、網膜細胞は萎縮して、不可逆的な視力低下を引き起す。 20

【 0009 】

変性近視では黄斑萎縮および脈絡膜血管新生による視力低下が最も一般的であるが、この疾患を持つ患者は、網膜剥離および黄斑円孔形成も、より起こしやすくなっている。世界中で多数の人口がこの疾患に冒されているが、視力低下の進行を抑止し、視力低下の割合を減少させるための有効な方法は、今のところない。 30

【 0010 】

進行性近視によって誘発される屈折異常は、眼鏡、コンタクトレンズ、角膜屈折矯正手術、または眼内レンズによって容易に矯正されるが、これらのモダリティは網脈絡膜組織の伸展によって誘発される視力低下を防止しない。さらにまた、変性近視における脈絡膜血管新生を処置するための現在の手段、例えば光線力学的治療は、あまり有効でない (Binder , K. J. , Blumenkranz , M. S. , Bressler , N. M. , Bressler , S. B. , Donati , G. , Lewis , H. , Lim , J. I. , Menchini , U. , Miller , J. W. , Mones , J. M. , Potter , M. J. , Pournaras , C. , Reaves , A. , Rosenfeld , P. , Schachat , A. P. , Schmidt-Erfurth , U. , Sickenberg , M. , Singerman , L. J. , Slakter , J. , Strong , H. A. , Virgili , G. および Williams , G. A. 「 Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia - 2 - year results of a randomized clinical Trial - VIP report no. 3 (病的近視における中心窓下脈絡膜血管新生のベルテポルフィン治療 - 無作為化臨床試験の 2 年成績 - VIP リポート第 3 号) 」 *Ophthalmology* 110 , 667 - 673 (2003)) 。脈絡膜血管新生の処置に関する Lucentis (登録商標) などの抗血管内皮増殖因子 (VEGF 40

)療法の役割は、まだ確立されていない。近視の進行を抑止するために、強膜形成術の使用、強膜補強、さらには眼の周囲でフォームを重合させる試みを含む、さまざまな試みがなされてきた(Avetisov, E. S., Tarutta, E. P., Iomdina, E. N., Vinetskaya, M. I. および Andreyeva, L. D. 「Nonsurgical and surgical methods of sclera reinforcement in progressive myopia(進行性近視における強膜補強の非外科的および外科的方法)」Acta Ophthalmologica Scandinavica 75, 618 - 623 (1997); Chua, W. H., Tan, D., Balakrishnan, V. および Chan, Y. H. 「Progression of childhood myopia following cessation of atropine treatment(アトロピン処置の中止に続いて起こる小児近視の進行)」Investigative Ophthalmology & Visual Science 46 (2005); Tarutta, Y. P., Iomdina, Y. N., Shamkhalova, E. S., Andreyeva, L. D. および Maximova, M. V. 「Sclera fortification In Children At A High-Risk Of Progressive Myopia(進行性近視の危険が高い小児における強膜防備)」Vestnik Oftalmologii 108, 14 - 17 (1992); Politzer, M. 「Experiences In Medical-Treatment Of Progressive Myopia(進行性近視の医学的処置における経験)」Klinische Monatsblatter Fur Augenheilkunde 171, 616 - 619 (1977); Belyaev, V. S. および Ilyina, T. S. 「Late Results Of Scleroplasty In Surgical Treatment Of Progressive Myopia(進行性近視の外科的処置における強膜形成術の遠隔成績)」Eye Ear Nose And Throat Monthly 54, 109 - 113 (1975); Chauvaud, D., Assouline, M. および Perrenoud, F. 「Scleral reinforcement(強膜補強)」Journal Francais D Ophthalmologie 20, 374 - 382 (1997); Jacob, J. T., Lin, J. J. および Mikal, S. P. 「Synthetic scleral reinforcement materials. 3. Changes in surface and bulk physical properties(合成強膜補強材料3. 表面およびバルク物性の変化)」Journal Of Biomedical Materials Research 37, 525 - 533 (1997); Korobelnik, J. F., D'Hermies, F., Chauvaud, D., Legeais, J. M., Hoang-Xuan, T. および Renard, G. 「Expanded polytetrafluoroethylene episcleral implants used as encircling scleral buckling - An experimental and histopathological study(エンサークリング強膜バックリングとして使用される発泡ポリテトラフルオロエチレン強膜インプラント - 実験的および組織病理学的研究)」Ophthalmic Research 32, 110 - 117 (2000); Mortemousque, B., Leger, F., Velloo, S., Graffan, R., Colin, J. および Korobelnik, J. F. 「S/e-PTFE episcleral buckling implants: An experimental and histopathologic study(S/e-PTFE強膜バックリングインプラント: 実験的および組織病理学的研究)」Journal Of Biomedical Materials Research 63, 686 - 691 (2002); Jacob Labarre, J. T., Assouline, M., Conway, M. D., Thompson, H. W. および McDonald 50

, M. B. 「Effects Of Scleral Reinforcement On The Elongation Of Growing Cat Eyes(強膜補強が成長するネコ眼の延長に及ぼす影響)」Archives Of Ophthalmology 111, 979 - 986 (1993)。主に、これらのモダリティは適切な対照を置いた臨床試験における証明がまだなされていないことから、いずれも変性近視を持つ患者の管理に広く採用されるには至っていない。他の治療法、例えば点眼薬 (Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. 「Atropine for the treatment of childhood myopia (小児近視を処置するためのアトロピン)」Ophthalmology 2006 Dec; 113 (12): 2285 - 91; Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, Scheer CA, Crockett RS, Novack GD; 米国ピレンゼピン研究グループ「Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study (近視を持つ小児における2%ピレンゼピン眼科ゲルの安全性および効力: 1年多施設二重マスクプラセボ対照並行試験)」Arch Ophthalmol. 2004; 122 (11): 1667 - 74) 10
、眼の運動 (Khoo CY, Chong J, Rajan U. 「A 3-year study on the effect of RGP contact lenses on myopic children (RGPコンタクトレンズが近視小児に及ぼす影響に関する3年研究)」Singapore Med J 1999; 40: 230 - 7)、およびコンタクトレンズ治療 (Shih YF, Lin LL, Hwang CYら「The effects of qigong ocular exercise on accommodation (気功眼球運動が調節に及ぼす影響)」Clin J Physiol 1995; 38: 35 - 42) 20
は、ごくわずかな効力しかないか、または効力が証明されていない。変性近視における眼球の異常な軸延長を遅延させることまたは防止することが可能になれば、視力低下が防止されるかもしれない。

【0011】

変性近視で起こる眼球の過剰な軸拡大は、後極部の黄斑で優先的に起こる。変性近視における強膜の菲薄化および伸展の原因は完全にはわかっていないが、コラーゲン原線維直徑の減少、強膜コラーゲンの強化された代謝回転、および強膜グリコサミノグリカンの改変が寄与因子である (McBrien, N. A. および Gentle, A. 「Role of the sclera in the development and pathological complications of Myopia (近視の発生および病理学的合併症における強膜の役割)」Progress In Retinal And Eye Research 22, 307 - 338 (2003))。近視では強膜の機械的性質が改変されるので、眼が、眼内圧の負荷効果による伸展を起こしやすい。強膜の引張強さまたはモジュラスを十分に増加させることにより、眼球拡大が防止され、近視の進行が軽減されるだろう。そのような治療法は、初期変性近視を持つ患者だけでなく、早期発症型近視を持つ患者でも、より強度の屈折異常への進行を防止するのに役立つだろう。 30
40

【0012】

変性近視において起こる過剰な眼球拡大を防止するための、立証された手段は、今のところ存在しない。眼球拡大を遅延させることまたは防止することが可能になれば、近視の進行を弱め、視力低下を少なくとも部分的に防止することができるだろう。黄斑領域における強膜の進行性伸展が抑止されることになれば、網膜伸展またはさらなる網膜伸展は起こらず、視力は保たれるだろう。眼の周囲に配置された外部ドナー強膜または合成ポリマー・バンドを使って黄斑領域を支える努力がなされているが、これが有効であることは証明されていない。強膜そのものの引張強さまたはモジュラスを人工的に増加させることは、 50

眼球拡大を防止し、近視の進行を軽減するための手段になる。

【0013】

WollensakおよびSpoerlは、グルタルアルデヒド、グリセルアルデヒド、およびリボフラビン-UVA処置を含むコラーゲン架橋剤を使ったインビトロでのヒト強膜およびブタ強膜の増強を報告している(Wollensak, G. およびSpoerl, E. 「Collagen crosslinking of human and porcine sclera (ヒトおよびブタ強膜のコラーゲン架橋)」Journal Of Cataract And Refractive Surgery 30, 689 - 695 (2004))。グルタルアルデヒド、グリセルアルデヒド、およびリボフラビン-UVA処置は、無処置対照と比較して、ヤング率をそれぞれ122%、34%、および29%増加させた。グルタルアルデヒドおよびグリセルアルデヒドは、光活性化されないので、どちらもその架橋効果を空間的に制御することは難しいかもしないと、著者らは報告している。血管構造および神経構造におけるコラーゲンの不必要的架橋は不都合な影響を持つかもしれない。この点では光活性化リボフラビンの使用が好ましく思えるだろう。しかし、UVA光は潜在的に細胞毒性であり、円錐角膜を処置するために角膜で行われる匹敵する曝露は30分間の照射を必要とする(Wollensak G. 「Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope (進行性円錐角膜の架橋処置:新しい希望)」Current Opin Ophthalmol. 2006; 17(4): 356 - 60)。後極における強膜実質成分の架橋は強膜のモジュラスを増加させ、近視の進行を潜在的に抑止するだろうが、より毒性の低い光源への短時間の曝露を使って活性化することができる無毒性架橋剤は、依然として必要とされている。10

【0014】

米国特許出願公開第20050271590号(その内容は参照により本明細書に組み入れられる)には、強膜コラーゲンおよび/または他の強膜タンパク質を共有結合的に連結して、強膜の引張強さまたはモジュラスを増加させるために、架橋化学薬品を使用する方法が開示されている。このアプローチでは、化学架橋剤(その一部は望ましくない毒性プロファイルを持つ)が、化学薬品を光不安定構造に閉じめることによって利用され、その光不安定構造を破壊することによって架橋剤化学薬品が制御された方法で放出され、そうすることにより、曝露領域を制限し、場合によっては毒性影響を制限する。20

【0015】

円錐角膜および近視を処置するための現在の治療法の制限を考えると、そのような制限を持たない新しい治療法が必要である。本発明はこの必要性を満たすものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】米国特許出願公開第20050271590号

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Rabinowitz Y. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. J Cataract Refract Surg. 2005;31(11):2035-840

【非特許文献2】Krachmer, J. H., Feder, R. S. & Belin, M. W. Keratoconus And Related Noninflammatory Corneal Thinning Disorders. Survey Of Ophthalmology 28, 293-322 (1984)

【非特許文献3】Bron, A. J. Keratoconus. Cornea 7, 163-169 (1988)

【非特許文献4】Seiler, T., Huhle, S., Spoerl, E. & Kunath, H. Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study. Graefes Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology 238,

【非特許文献5】Tae, G. et al. Crosslinking effects of glycerose on rabbit and human corneas: Rheological and microscopical studies. Investigative Ophthalmology50

- & Visual Science 41, S693-S693 (2000)
- 【非特許文献 6】Tessier, F. J., Tae, G., Monnier, V. M. & Kornfield, J. A. Rigidification of corneas treated in vitro with glyceraldehyde characterization of two novel crosslinks and two chromophores. Investigative Ophthalmology & Visual Science 43, U892-U892 (2002)
- 【非特許文献 7】Spoerl, E. & Seiler, T. Techniques for stiffening the cornea. Journal Of Refractive Surgery 15, 711-713 (1999)
- 【非特許文献 8】Wollensak, G., Sporl, E. & Seiler, T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. Ophthalmologe 100, 44-49 (2003)
- 【非特許文献 9】Wollensak, G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Current Opinion In Ophthalmology 17, 356-360 (2006) 10
- 【非特許文献 10】Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Lee LA, Hung PT. Epidemiologic study of the prevalence and severity of myopia among schoolchildren in Taiwan in 2000. J Formos Med Assoc. 2001;100(10):684-91
- 【非特許文献 11】Chow, Y. C, Dhillon, B. B., Chew, P. T. & Chew, S. J. Refractive errors in Singapore medical students. Singapore Medical Journal 45, 470-474 (1990)
- 【非特許文献 12】Wong, T. Y., Foster, P. J., Hee, J. J., Ng, T. P., Tielsch, J. M., Chew, S. J., Johnson, G. J. & Seah, S. K. Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. Investigative Ophthalmology & Visual Science 41, 2486-2494 (2000) 20
- 【非特許文献 13】Sperduto, R. D., Seigel, D.D., Roberts, J. J. & Rowland, M. M. Prevalence of myopia in the United States. 405-407 (1983)
- 【非特許文献 14】Tokoro, T. On the definition of pathologic myopia in group studies. Acta Ophthalmol Suppl 185, 107-108 (1998).
- 【非特許文献 15】Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, Jonas JB. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2006;113:1134.e1-11
- 【非特許文献 16】Hsu WM, Cheng CY, Liu JH, Tsai SY, Chou P. Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. Ophthalmology. 2004; 111(1):62-9 30
- 【非特許文献 17】Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y; Tajimi Study Group. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2006;113(8):1354-62
- 【非特許文献 18】Curtin, B. J. The myopias: basic science and clinical management (Lippincott Williams & Wilkins, 1985)
- 【非特許文献 19】Blinder, K. J., Blumenkranz, M. S., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Donati, G., Lewis, H., Lim, J. L, Menchini, U., Miller, J. W., Mones, J. M., Potter, M. J., Pournaras, C, Reaves, A., Rosenfeld, P., Schachat, A. P., Schmidt-Erfurth, U., Sickenberg, M., Singerman, L. J., Slakter, J., Strong, H. A., Virgili, G. & Williams, G. A. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia - 2-year results of a randomized clinical Trial - VIP report no. 3. Ophthalmology 110, 667-673 (2003) 40
- 【非特許文献 20】Avetisov, E. S., Tarutta, E. P., Iomdina, E. N., Vinetskaya, M. I. & Andreyeva, L. D. Nonsurgical and surgical methods of sclera reinforcement in progressive myopia. Acta Ophthalmologica Scandinavica 75, 618-623 (1997)
- 【非特許文献 21】Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology. 2006 Dec;113(12):2285-91
- 【非特許文献 22】Tarutta, Y. P., Iomdina, Y. N., Shamkhalova, E. S., Andreyeva, 50

L. D. & Maximova, M. V. Sclera Fortification In Children At A High-Risk Of Progressive Myopia. *Vestnik Oftalmologii* 108, 14-17 (1992)

【非特許文献 2 3】Politzer, M. Experiences In Medical-Treatment Of Progressive Myopia. *Klinische Monatsblatter Fur Augenheilkunde* 171, 616-619 (1977)

【非特許文献 2 4】Belyaev, V. S. & Ilyina, T. S. Late Results Of Scleroplasty In Surgical Treatment Of Progressive Myopia. *Eye Ear Nose And Throat Monthly* 54, 109-113 (1975)

【非特許文献 2 5】Chauvaud, D., Assouline, M. & Perrenoud, F. Scleral reinforcement. *Journal Francais D Ophthalmologie* 20, 374-382 (1997)

【非特許文献 2 6】Jacob, J. T., Lin, J. J. & Mikal, S. P. Synthetic scleral reinforcement materials.3. Changes in surface and bulk physical properties. *Journal Of Biomedical Materials Research* 37, 525-533 (1997) 10

【非特許文献 2 7】Korobelnik, J. F., D'Hermies, F., Chauvaud, D., Legeais, J. M., Hoang-Xuan, T. & Renard, G. Expanded polytetrafluoroethylene episcleral implants used as encircling scleral buckling - An experimental and histopathological study. *Ophthalmic Research* 32, 110- 117 (2000)

【非特許文献 2 8】Mortemousque, B., Leger, F., Velou, S., Graffan, R., Colin, J. & Korobelnik, J. F. S/e-PTFE episcleral buckling implants: An experimental and histopathologic study. *Journal Of Biomedical Materials Research* 63, 686-691 (2002) 20

【非特許文献 2 9】Jacoblabarre, J. T., Assouline, M., Conway, M. D., Thompson, H. W. & McDonald, M. B. Effects Of Scleral Reinforcement On The Elongation Of Growing Cat Eyes. *Archives Of Ophthalmology* 111, 979-986 (1993)

【非特許文献 3 0】Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2285-91

【非特許文献 3 1】Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, Scher CA, Crockett RS, Novack GD; US Pirenzepine Study Group. Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(11):1667-74 30

【非特許文献 3 2】Khoo CY, Chong J, Rajan U. A 3-year study on the effect of RGP contact lenses on myopic children. *Singapore Med J* 1999;40:230-7

【非特許文献 3 3】Shih YF, Lin LL, Hwang CY, et al. The effects of qi-qongocular exercise on accommodation. *Clin J Physiol* 1995;38:35-42.822-825 (2000)

【非特許文献 3 4】McBrien, N. A. & Gentle, A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress In Retinal And Eye Research* 22, 307-338 (2003)

【非特許文献 3 5】Wollensak, G. & Spoerl, E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. *Journal Of Cataract And Refractive Surgery* 30, 689-695 (2004)

【非特許文献 3 6】Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):356-60 40

【発明の概要】

【0 0 1 8】

本発明は、個体における体組織の1つ以上の機械的および／または化学的性質に影響を及ぼすための治療法に関する。具体的実施形態において、本発明は、個体における体組織の1つ以上の機械的および／または化学的性質に影響を及ぼすための、1つ以上の光化学療法に関する。本治療法は、少なくとも眼組織、血管壁、肺胞構造（例えばCOPD患者の場合）、および損傷した心臓組織（例えば拡張型心筋症の緩和を目的とするもの）を含む、体内のどの組織に対するものであってもよい。特定の実施形態では、本治療法が眼組織に使用される。典型的眼組織には、少なくとも角膜、強膜、視神経、線維柱帯、結膜、

脈絡膜、および網膜下腔が含まれる。

【0019】

具体的な実施形態において、本発明は、一定の眼科的応用のための特定の治療法に加えられた改良である治療法を使用する。さらなる具体的な実施形態において、本発明は、例えば角膜または強膜などの組織を架橋するためのUV照射装置を改良する。そのような装置は、以下の典型的な仕様の1つ以上を持つだろう：1) 可視光によって活性化されて、組織の機械的および/または化学的性質に影響を及ぼすこと、例えば進行性拡張に抵抗するために角膜の機械的性質を改善することができる、光開始剤化合物；2) 光開始剤化合物を最小限の痛みおよび/または最小限の危険で導入することができる；3) 光開始剤化合物は眼の構造物に対して無毒性である；4) 光開始剤化合物の活性化が安全な照射レベルで起こる；5) 光開始剤化合物の活性化が、例えば30分以下の照射で起こる。

10

【0020】

発明の特定の実施形態において、本発明は、以下のニーズの1つ以上を満たす：1) 組織（例えば角膜または強膜など）を増強するための効果的な光開始剤化合物であって、毒性が低く可視光によって活性化されるものが示される；2)（例えば角膜の円錐角膜装置のために）上皮を除去する必要がなくなるような投与経路、例えば(a)それ自身が、または修飾後に、角膜実質に治療有効量で到達するのに十分な濃度で角膜上皮を横切ることができる薬物の局所適用、および/または(b)細い針を使った実質への薬物の注射などが可能である、改良された光開始剤化合物またはその誘導体が記載される；および/または3) 約30分以下にわたって適用される光を使った短縮された照射時間が、組織に影響を及ぼすこと、例えば角膜の形状を安定化させることを示す。

20

【0021】

眼のニーズに応える本発明の典型的応用例を提供する。特定の実施形態において、本発明は、以下の用途を含めて、角膜に使用される：円錐角膜および他の角膜拡張、例えばLASIK後拡張、ペルーシド角膜変性などの進行を停止することによって、角膜移植（角膜形成術）の必要性を防止すること；円錐角膜または他の角膜変性を持つ患者が屈折矯正手術を安全に受けることができるようになること；および/または屈折矯正手術後の角膜形状を安定化すること（特に、円錐角膜がその後、顕性になる場合）。本発明は、可視光による光活性化架橋を使って、眼の任意の場所（例えば強膜を含む）で、組織を安定化するための手段も提供する。

30

【0022】

特定の実施形態において本発明は可視光を使用するが、別の実施形態では本発明は紫外光または赤外光を利用する。さらなる具体的な実施形態では本発明が、2光子または多光子活性化を用いる光開始剤活性化にも適用される。

【0023】

本発明の一定の態様では、光開始剤化合物が、対象中の内在組織における構成分子間の架橋に影響を及ぼすために使用される。

【0024】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、対象中の組織の機械的および/または化学的性質を改変する方法であって、

40

a) 対象の組織に光開始剤化合物を供給する工程、および
b) 光開始剤化合物を組織の可視光照射によって活性化する工程
を含み、それによって、光開始剤化合物が組織の機械的および/または化学的性質を直接改変する方法である。

【0025】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、組織を増強すること、組織形状を安定化すること、組織の形状を変化させること、またはそれらの組合せであると更に定義される、段落[0024]の方法である。

【0026】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、組織が眼組織である、段落[0024]また

50

は [0 0 2 5] の方法である。

【 0 0 2 7 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が角膜および / または強膜の少なくとも一部を含む、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 2 6] の方法である。

【 0 0 2 8 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が篩状板の少なくとも一部を含む、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 2 7] の方法である。

【 0 0 2 9 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、組織が角膜の少なくとも一部を含み、角膜手術と実質的に同時に行われ、光開始剤が術後角膜変形状態の危険を直接低減する治療有効量で供給される、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 2 8] の方法である。 10

【 0 0 3 0 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、

a) 対象が、円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術 (L A S I K) 後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術 (P R K) 後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視 (r e g u l a r m y o p i a) 、強膜ぶどう腫、高眼圧緑内障 (h y p e r t e n s i o n g l a u c o m a) 、または低眼圧緑内障の 1 つ以上を含む眼変形状態を持つか、そのような眼変形状態を発生させる危険があり、

b) 光開始剤は、眼変形状態を直接処置するかまたは眼変形状態の危険を直接低減する治療有効量で供給され、そして 20

c) 可視光照射が 30 分以下の期間にわたって行われる、

段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 2 9] の方法である。

【 0 0 3 1 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、対象が角膜拡張を持つ、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 3 0] の方法である。

【 0 0 3 2 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、対象が円錐角膜を持つ、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 3 1] の方法である。

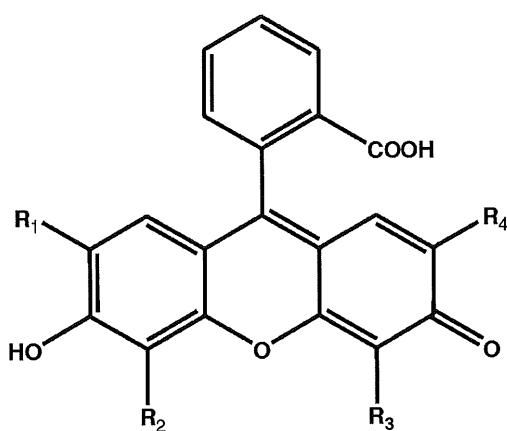
【 0 0 3 3 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、個体が変性近視を持つ、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 3 2] の方法である。 30

【 0 0 3 4 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が光開始剤、 P E G 光開始剤、またはそれらの組合せを含み、光開始剤が式 I :

【 化 1 】



(式中、 R₁ 、 R₂ 、 R₃ 、 および R₄ は、それぞれ独立して H 、ハロゲン、または N O 50

²である)

およびその医薬塩を持つ、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 3 3] の方法である。

【 0 0 3 5 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、R₁、R₂、R₃、R₄ がそれぞれ独立して H、B r、または N O₂ である、段落 [0 0 3 4] の方法である。

【 0 0 3 6 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物がエオシン Y、エオシン B またはフルオレセインを含む、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 3 5] の方法である。

【 0 0 3 7 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、供給工程が、光開始剤を局所的にまたは注射によって供給することと更に定義される、段落 [0 0 2 4] ~ [0 0 3 6] の方法である。
。

【 0 0 3 8 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、対象における眼変形状態を処置するかまたは対象における眼変形状態の危険を低減する方法であって、

a) 対象の眼組織に光開始剤化合物を治療有効量で供給する工程、および

b) 光開始剤化合物を組織の光照射によって活性化する工程

を含み、それによって、光開始剤化合物が眼変形状態を直接処置するかまたは眼変形状態の危険を直接低減する方法である。

【 0 0 3 9 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤が眼変形状態を処置するために供給され、治療有効量の光開始剤が、眼組織を増強すること、眼組織形状を安定化すること、眼組織の形状を変化させること、またはそれらの組合せによって眼変形状態の症状を処置する、段落 [0 0 3 8] の方法である。

【 0 0 4 0 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が篩状板、角膜および / または強膜の少なくとも一部を含む、段落 [0 0 3 8] または [0 0 3 9] の方法である。

【 0 0 4 1 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、対象が、円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術 (L A S I K) 後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術 (P R K) 後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視または強膜ぶどう腫、高眼圧緑内障、または低眼圧緑内障の 1 つ以上を含む眼変形状態を持つか、またはそのような眼変形状態を持つ危険がある、段落 [0 0 3 8] ~ [0 0 4 0] の方法である。

【 0 0 4 2 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が変性近視である、段落 [0 0 3 8] ~ [0 0 4 1] の方法である。

【 0 0 4 3 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が円錐角膜である、段落 [0 0 3 8] ~ [0 0 4 2] の方法である。

【 0 0 4 4 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が式 I :

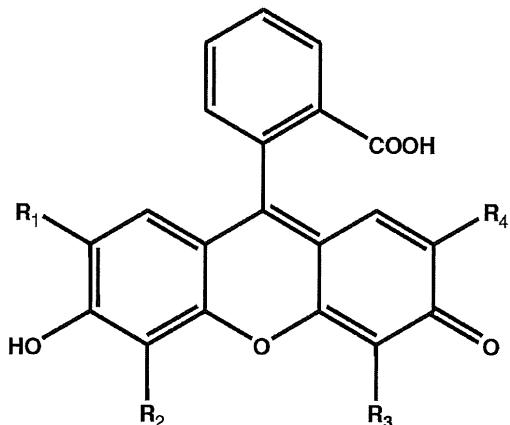
10

20

30

40

【化2】



10

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)

によって定義される化合物およびその医薬塩を含む、段落[0038]～[0043]の方法である。

【0045】

20

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が式Iで表される化合物のボリエチレングリコール誘導体を含む、段落[0038]～[0044]の方法である。

【0046】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、500±50nmの波長を含む光を使って、1～100mW/cm²の照度で、光開始剤化合物を30分以下にわたって照明する際に、光開始剤化合物が眼変形状態を直接処置する能力を持つ、段落[0038]～[0045]の方法である。

【0047】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤が局所投与によって供給される、段落[0038]～[0046]の方法である。

30

【0048】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤が注射によって供給される、段落[0038]～[0047]の方法である。

【0049】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が角膜の少なくとも一部を含み、角膜手術と実質的に同時に行われ、光開始剤が術後角膜変形状態の危険を直接低減する治療有効量で供給される、段落[0038]～[0048]の方法である。

【0050】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物によって眼変形状態を直接処置または防止するための医薬品を製造するための光開始剤化合物の使用である。

40

【0051】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態を直接処置するかまたは眼変形状態の危険を直接低減するための医薬品として使用するための光開始剤化合物である。

【0052】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態の直接的処置、直接的防止または眼変形状態の危険の直接的低減が、眼組織の増加したモジュラスを含む、上記段落[0050]～[0051]のいずれかに記載の使用である。

【0053】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が強膜および/または角膜の少なくとも一部を含み、場合によっては強膜および/または角膜の全体を含む、段落[0052]

50

に記載の使用である。

【0054】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術（PRK）後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫、高眼圧緑内障、低眼圧緑内障およびそれらの組合せからなる群より選択される、上記段落〔0050〕～〔0053〕のいずれかに記載の使用である。

【0055】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が変性近視である、上記段落〔0050〕～〔0054〕のいずれかに記載の使用である。

10

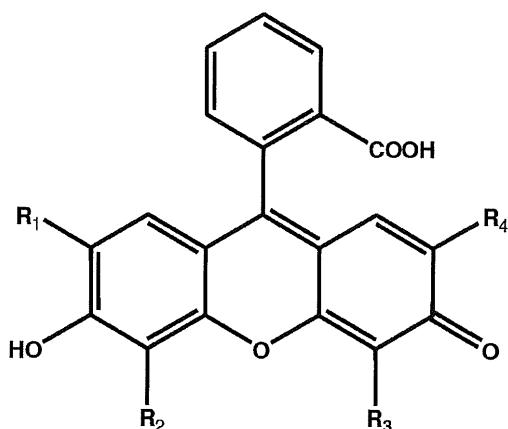
【0056】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が円錐角膜である、上記段落〔0050〕～〔0055〕のいずれかに記載の使用である。

【0057】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が式I：

【化3】



20

（式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である）

を持つ化合物およびその医薬塩を含む、上記段落〔0050〕～〔0056〕のいずれかに記載の使用である。

【0058】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、R₁、R₂、R₃、R₄が、それぞれ独立してH、Br、またはNO₂である、上記段落〔0057〕に記載の使用である。

【0059】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物がエオシンY、エオシンBまたはフルオレセインを含む、上記段落〔0050〕～〔0058〕のいずれかに記載の使用である。

40

【0060】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物がそのポリエチレングリコール誘導体を含む、上記段落〔0050〕～〔0059〕のいずれかに記載の使用である。

【0061】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が、可視光を使って眼組織内の光開始剤化合物を30分以下にわたって照明する際に、眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、上記段落〔0050〕～〔0060〕のいずれかに記載の使用である。

【0062】

50

本明細書におけるいくつかの実施形態は、医薬品が局所投与用である、上記段落 [0050] ~ [0061] のいずれかに記載の使用である。

【 0063 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、医薬品が注射による投与用である、上記段落 [0050] ~ [0062] のいずれかに記載の使用である。

【 0064 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、組織の機械的および / または化学的性質を直接改変するための医薬品を製造するための光開始剤化合物の使用である。

【 0065 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、組織が眼組織であり、眼組織の機械的および / または化学的性質の直接的改変が、眼組織の増加したモジュラスを含む、段落 [0064] に記載の使用である。 10

【 0066 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が強膜、篩状板、または角膜の少なくとも一部を含み、場合によっては強膜および / または角膜および / または篩状板の全体を含む、段落 [0065] に記載の使用である。

【 0067 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼組織が、円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術 (LASIK) 後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術 (PRK) 後拡張、感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫、高眼圧緑内障、低眼圧緑内障およびそれらの組合せから選択される状態を持つ対象またはそのような状態を持つ危険がある対象の眼にある、段落 [0065] ~ [0066] に記載の使用である。 20

【 0068 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が変性近視である、段落 [0067] に記載の使用である。

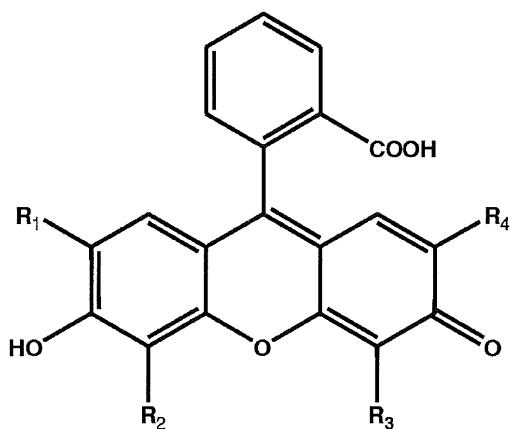
【 0069 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態が円錐角膜である、段落 [0067] に記載の使用である。 30

【 0070 】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が式 I :

【 化 4 】



(式中、 R₁ 、 R₂ 、 R₃ 、 および R₄ は、それぞれ独立して H 、ハロゲン、または N O₂ である)

を持つ化合物およびその医薬塩を含む、段落 [0064] ~ [0069] に記載の使用である。 40

【0071】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、R₁、R₂、R₃、R₄がそれぞれ独立してH、Br、またはNO₂である、段落[0070]に記載の使用である。

【0072】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物がエオシンY、エオシンBまたはフルオレセインを含む、段落[0064]～[0071]に記載の使用である。

【0073】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、光開始剤化合物が式Iの化合物のポリエチレングリコール誘導体を含む、段落[0064]～[0072]に記載の使用である。

【0074】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、500±50nmの波長を含む光を使って、1～100mW/cm²の照度で、30分以下にわたって照明する際に、光開始剤化合物が眼変形状態を直接処置するか、または眼変形状態の危険を直接低減する能力を持つ、段落[0064]～[0073]に記載の使用である。

【0075】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、医薬品が局所投与用である、段落[0064]～[0074]に記載の使用である。

【0076】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、医薬品が注射による投与用である、段落[0064]～[0075]に記載の使用である。

【0077】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、眼変形状態の直接的処置、眼変形状態の危険の直接的低減、または眼変形状態の直接的防止が500±50nmの波長および1～100mW/cm²の照度における医薬品の照射を含む、段落[0064]～[0076]に記載の使用である。

【0078】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、供給工程と活性化工程との間の時間が、約1～120分、約1～60分、約60～120分、約1～30分、約30～60分、約60～90分、約90～120分、約5～約10分、または約1分～5分である、段落[0024]～[0049]の方法である。

【0079】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、1回、2回、3回、4回、5回またはそれ以上の回数繰り返される、段落[0024]～[0049]または[0078]の方法である。

【0080】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、活性化工程が約30分以下；約20分以下；約10分以下；約5分以下；約1分以下；または約30秒以下である、段落[0024]～[0049]または[0078]～[0079]の方法である。

【0081】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、医薬品が組織への供給後に光活性化されるものであり、供給と活性化との間の時間が約1分と120分の間；約1分と60分の間；約60と120分の間；約1と30分の間；約30と60分の間；約60と90分の間；約90と120分の間；約5と約10分の間；または約1分と5分の間である、段落[0050]～[0077]に記載の使用である。

【0082】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、医薬品が約30分以下；約20分以下；約10分以下；約5分以下；約1分以下；または約30秒以下の光で活性化されるものである、段落[0050]～[0077]または[0081]に記載の使用である。

【0083】

以下に記載する本発明の詳細な説明がより良く理解されうるよう、本発明の特徴およ

10

20

30

40

50

び技術的利点の一部を上に概説した。本発明の特許請求の範囲の主題を形成する本発明のさらなる特徴および利点を、以下に説明する。ここに開示する概念および具体的実施形態を、同じ本発明の目的を実行するための他の構造を修飾または設計するための基礎として容易に利用できることは、当業者には理解されるはずである。そのような等価な構築物が、添付の特許請求の範囲に記載する本発明の要旨および範囲から逸脱しないことも、当業者には了解されるはずである。本発明に特有であると考えられる新規な特徴は、その構成および作用方法のどちらについても、さらなる目的および利点と共に、添付の図面と結びつけて考慮すれば、以下の説明からより良く理解されるだろう。ただし、図面のそれぞれは例示および説明を目的として提供されるに過ぎず、本発明の範囲を定義するつもりでないことは、はっきりと理解すべきである。

10

【図面の簡単な説明】

【0084】

本発明がより完全に理解されるように、ここで、添付の図面に関連して解釈される以下の説明に言及する。

【0085】

【図1】高圧適用時の眼の形状変化を監視するための典型的装置である。

【0086】

【図2】上昇した眼内圧による眼の膨張を模式的に図解している（寸法は眼のデジタル画像のピクセル数で表されている）。

【0087】

【図3】摘出眼を 22 mmHg の IOP で 1 時間、均一に保持した後、対照眼では 22 mmHg、試験眼では 85 mmHg の IOP を 23 時間保つ、眼膨張研究から得られる典型的データを示す。以下の全ての図面において、眼膨張研究は、実施例の項でさらに詳述するこのプロトコールに従う。

20

【0088】

【図4】3 対の処置眼および対照眼（それぞれ I2959 および DPBS）を上昇した IOP に付した眼膨張研究から得られる典型的データを示す。時刻 t = 0 は、1 時間の 85 mmHg IOP 後の測定に対応する。PS および DE の変化は、UV 活性化 I2959 が持つ強膜安定化能力を証明している。

【0089】

30

【図5】5 対の処置眼および対照眼（それぞれエオシン Y / TEOA および PBS）を上昇した IOP に付した眼膨張研究から得られる典型的データを示す。時刻 t = 0 は、IOP を正常レベルから 85 mmHg まで上昇させたときに対応する。PS および DE の変化は、可視光活性化工エオシン Y が持つ、24 時間にわたって強膜を安定化する能力を証明している。

【0090】

【図6】エオシン Y / TEOA（第2群）およびエオシン Y / TEOA 賦形剤（第3群）処置ウサギ眼の組織病理学的検査で得られる典型的組織切片を示す。a) 軽度の炎症および中等度の瘢痕化を示す第2群ウサギの照射領域、b) 結膜が縮退せず正常な強膜および結膜を示している第2群ウサギの領域、c) 軽度の炎症および中等度の瘢痕化を示す第3群（対照）ウサギの照射領域、d) 結膜が縮退せず正常な強膜および結膜を示す第3群ウサギの領域。全ての図において矢印は、炎症および瘢痕化が認められた強膜 / 結膜境界を示す。

40

【0091】

【図7A】無傷の角膜上皮を持つ眼でのエオシン Y による眼膨張研究から得られる典型的な結果を示す（デジタル画像のピクセル数で測定）。

【図7B】無傷の角膜上皮を持つ眼でのエオシン Y による眼膨張研究から得られる典型的な結果を示す（デジタル画像のピクセル数で測定）。

【0092】

【図8A】エオシン Y の添加に先だって角膜上皮が除去された眼でのエオシン Y による眼

50

膨張研究から得られる典型的な結果を示す（デジタル画像のピクセル数で測定）。

【図 8 B】エオシン Y の添加に先だって角膜上皮が除去された眼でのエオシン Y による眼膨張研究から得られる典型的な結果を示す（デジタル画像のピクセル数で測定）。

【0093】

【図 9】エオシン Y の P E G 誘導体を生成させるための典型的化学合成経路を示す。

【0094】

【図 10】強膜のバックグラウンド蛍光（図 10 A）、および 10 分間のインキュベーション後のフルオレセイン標識 P E G アクリレートの透過（図 10 B）を示す、共焦点顕微鏡像の複製である。プロットは、10 分間のインキュベーションおよびそれに続く照射後の標準化平均蛍光強度を強膜中の深度の関数として示している。

10

【0095】

【図 11 A】角膜などの組織中への薬物拡散を測定するために使用される典型的細隙灯装置を示す。A) セットアップの平面図。B) カメラから見た蛍光。

【図 11 B】A) エオシン Y 処置角膜の全層（フィルタ 2 除外、図 11 A）、B) 実質内の単離された蛍光（図 11 A に示すようにフィルタ 2 装着）を示す細隙灯像；C) M A T L A B (登録商標) ソフトウェアを使った自動蛍光強度解析。

【0096】

【図 12】上皮を無傷のまま残すか（上側の行）、上皮除去後（下側の行）に、処置溶液に 1 時間（または * 6 時間）浸すことによって処置した、ブタ摘出眼の実質の細隙灯像を示す（各列の上に記載のエオシン Y 濃度は表 2 の製剤に対応する）。

20

【発明を実施するための形態】

【0097】

長年にわたる特許法の慣例に従い、「ある（1つの）」（「a」および「an」）」という単語は、特許請求の範囲を含む本明細書において、含む（comprising）という単語と一緒に使用される場合には、「1つ以上」（「one or more」）を意味する。「含む」（「comprising」および「comprises」）という単語は、開放クレームまたはクレーム限定を示す。本発明のいくつかの実施形態は、1つ以上の本発明の要素、方法工程、および / または方法からなるか、基本的に1つ以上の本発明の要素、方法工程、および / または方法からなりうる。本明細書に記載する方法または組成物はいずれも、本明細書に記載する他の任意の方法または組成物に関して遂行することができると考えられる。

30

【0098】

定義

【0099】

本明細書で使用する「角膜」という用語は、眼の前面の透明でドーム状の覆いを指す。これは通常、眼の焦点調節力（focusing power）の半分以上を提供する屈折面として機能する。角膜には血管がないので、通常は清澄で、光沢面を持つ。これは 5 層、すなわち上皮、ボーマン膜、実質、デスマ膜および内皮から構成される。また、角膜は、体の他のどの部分よりも多くの神経終末を収容している。

【0100】

40

本明細書で使用する「架橋」または「架橋する」という用語は、2つの分子の間の共有結合の形成を指す。例えばコラーゲン分子を他のコラーゲン分子に架橋して、共有結合によって共に保持された連結されたコラーゲン分子のネットワークを形成させることができる。

【0101】

本明細書で使用する「拡張」という用語は、中空器官の膨満を指す。本発明の具体的実施形態では、この用語が、眼組織、例えば角膜の隆起を指す。さらなる具体的実施形態では拡張が外科的に誘発されるが、別の実施形態では、それは外科によるのではなく、典型的な医学的状態である円錐角膜によるものでありうる。特定の例では、拡張がレーザー角膜内切削形成術（L A S I K）の結果である。

50

【0102】

本明細書で使用する「円錐角膜」という用語は、通常は丸い角膜が角膜の菲薄化および/または隆起によって円錐様の形状を発達させる医学的状態を指す。円錐の形状は、光が光感受性の網膜に至る途中で眼に入る際に光の不規則な屈折を引き起こし、それが歪んだ視覚をもたらす。円錐角膜は進行性疾患であり、片眼または両眼に起こりうる。

【0103】

本明細書で使用する「強膜」という用語は、前側は角膜と連続し、後側は視神経と連続している、強靭で不透明（通常は白色）な眼の外側線維皮膜を指す。これはコラーゲンおよび弾性線維を含み、しばしば「白眼」と呼ばれる。眼の周囲では複数の筋が強膜とつながって、その動きを制御している。眼の最後部では、視神経が強膜に結びついている。本明細書で使用する「強膜」という用語は、前側は角膜と連続し、後側は視神経と連続している、眼の外側線維皮膜を指す。10

【0104】

本明細書で使用する「組織の機械的および/または化学的性質」という用語は、組織の生物物理学的性質を指す。機械的性質の例には、引張強さ、圧縮強さ、曲げ強さ、モジュラス、伸びおよび韌性（応力 - 歪）などがあるが、これらに限るわけではない。化学的性質の例には、組織成分の化学結合の性質（例えばコラーゲン対架橋コラーゲン）、組織の保持可能な水和水の量、組織構成要素の生分解または代謝回転率などがあるが、これらに限るわけではない。

【0105】

「組織の形状を変化させる」という用語は、改変された形状で組織を安定化するために、光開始剤処置を、組織の形状を改変するための手段と組み合わせることを指す。例えば角膜は、眼の視力が改善されうる形状を角膜において誘発させるように設計されたプラスチック型を使って、一時的に再付形させることができる。そのような付形手段を治療有効量の光開始剤による処置と組み合わせると、付形手段が所定の位置にある間に照明を行うことにより、形状改変手段を除去した後も組織の矯正的形状を維持することができる。20

【0106】

「治療有効量」という用語は、組織の1つ以上の機械的または化学的性質の変化を、眼変形状態の症状を処置するのに十分な度合にまで、直接引き起こすのに必要な量を指す。

【0107】

本明細書で使用する「眼変形状態」という用語は、眼の1つ以上の構造の寸法の変化をもたらす対象の眼の疾患または物理的变化を指す。いくつかの実施形態では、この寸法の変化が、視力の変化を引き起こす。眼変形状態の具体的な例には、円錐角膜（後部円錐角膜を含む）などの角膜変形状態；レーザー角膜内切削形成術（LASIK）後拡張およびレーザー屈折矯正角膜切除術（PRK）後拡張の術後角膜変形状態；感染後拡張、周辺拡張、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫、および緑内障（高眼圧緑内障および低眼圧緑内障を含む）などがある。

【0108】

本明細書で使用する「光開始剤」という用語は、吸収した光エネルギー（一般的にはUVまたは可視光）を開始種、例えばフリーラジカルまたはカチオンなどの形態をとる化学エネルギーに変換する能力を持つ化合物を指す。開始ラジカルが形成される機構に基づいて、光開始剤は一般に2つのクラスに分割される。すなわち、I型光開始剤は、照射を受けて単分子結合開裂を起し、フリーラジカルを与える。II型光開始剤は、励起状態の光開始剤が第2の分子（共開始剤）と相互作用してフリーラジカルを生成するという二分子反応を起こす。UV光開始剤はI型およびII型がどちらも知られているが、可視光光開始剤は一般にII型クラスに属する。光開始剤の選択が使用する光源のタイプを決定すること、および異なる光開始剤は異なる波長で活性であり、異なる効率を持つことは、当業者には理解される。特に、光開始剤を励起することができる空間的分解能は、その光開始剤が単光子励起によって励起されるか、多光子励起によって励起されるかに依る。光開始剤は、特定の実施形態では、水溶性であり、酸素によって阻害され、好ましくは生体適合4050

性である。強膜および／または角膜中への光開始剤の拡散は、その化合物のサイズ、ならびに光開始剤と組織との親水性および／または疎水性相互作用によって支配される。処置時間を最小限に抑えるために、望ましい拡散速度は速いだろう。高効率光開始剤が望ましい。なぜなら、照射エネルギー、照射時間、および光開始剤濃度が最小限に抑えられるからである。好ましくは、酸素が、光開始剤の効率を低下させるための阻害剤として作用する。この阻害は、酸素を運搬する血管を光開始剤のあらゆる有害作用から保護する方法を提供するだろう。具体的実施形態では、水溶性の、無毒性で、酸素濃度の量に鋭敏な光開始剤が使用される。典型的光開始剤には、本明細書に記載の式Iの化合物、IRGACURE(登録商標)2959、および米国特許出願公開第20050271590号の図10B、10Cおよび10Eに開示されている光開始剤が含まれる。

10

【0109】

本明細書で使用する「モジュラス」という用語は、例えば物質または体が有する機械的性質（例えば強さまたは弾性など）を持つ度合を、例えば数字で表す、定数または係数を指す。モジュラスの範囲が、まさにその測定方法、測定されるモジュラスの具体的タイプ、測定される材料、そして強膜の場合には、その組織の状態（年齢または健康など）および眼球上でのその組織の位置に依ることは、当業者には理解される。モジュラスの例には、ヤング率（ヤング係数、弾性率、弾性係数または引張係数とも呼ばれている）、体積弾性率（K）、および剛性率とも呼ばれる剪断弾性率（G、または時にSもしくはμ）が含まれる。

【0110】

20

本明細書で使用する「眼組織」という用語は、眼に見出されるまたは眼に関連する不連続な組織タイプを指す。いくつかの実施形態では、眼組織が眼の形状を樹立および／または維持する構造組織である。他の実施形態では、眼組織が、眼の視力に寄与する。眼組織の具体的な例には、強膜、篩状板、および角膜が含まれる。

【0111】

「直接処置」「直接処置する」「の危険を直接低減する」などの用語は、光開始剤が組織成分と直接相互作用して組織の性質の変化を引き起こす、光開始剤に基づく治療法を指す。光開始剤による直接処置は、光開始剤が1つ以上の他の化学薬剤と相互作用して当該他の化学薬剤の構造を変化させ、当該他の化学薬剤におけるその変化が組織の性質の変化を引き起こす、間接的光開始剤処置とは区別される。間接的光開始剤処置の一例は、米国特許出願公開第20050271590号に見出され、その例では、強膜組織を補強するためのPEGDM架橋の光開始剤として、エオシンY/TEOAが使用される。本発明は、間接的光開始剤療法を包含しない。また、本明細書で使用する「直接処置」「直接処置する」などの用語は、眼変形状態などの疾患または状態の少なくとも1つの症状の改善も指す。例えば、近視の場合、症状には、強膜伸展、強膜菲薄化、または強膜脆弱化が含まれる。さらにまた、処置が視力を改善する（例えば視力を最大限に改善する）必要はないことは、当業者には理解される。特定の態様において、これらの用語は、変性近視または円錐角膜などの眼変形状態の進行を防止することまたはその進行を遅くすることを指す。具体的実施形態では、視力が安定化する。

30

【0112】

40

本明細書で使用する「ポリエチレングリコール」および「PEG」という用語は、エチレン-グリコールのポリ（エチレン-グリコール）主鎖モノマーの一部または全体を2つ以上含み、異なる末端基を持つか、または持たず、他のモノマー、例えばジメチルシロキサン、メチルメタクリレート、リジン、アルギニン、コンドロイチン硫酸、ケラチン硫酸などもいくつか含むか、または含まない化合物を指す。具体的実施形態では、これは、エチレングリコールの繰り返し単位（-OCH₂CH₂-）を含むオリゴマーまたはポリマーと定義される。

【0113】

50

本明細書で使用する「近視」という用語は、近眼とも言うことができ、近くの物体は明瞭に見ることができるが、遠くの物体は明瞭に見ることができないことを指す。本発明は

、あらゆる形態およびあらゆる度合の近視に適している。具体的実施形態において、近視は病的であり、眼球延長が眼球の後側部分における眼組織の菲薄化を伴っている場合に診断される。強度近視は8ジオプトリーより大きいと定義される。

【0114】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容できる塩」は、理に適った医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適し、妥当な利益／リスク比に見合った塩を指す。アミン、カルボン酸、および他のタイプの化合物の薬学的に許容できる塩は、当技術分野ではよく知られている。例えばS.M.Bergeらは、参考により本明細書に組み入れられるJ.Pharmaceutical Sciences, 66:1 19 (1977)において、薬学的に許容できる塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製時にインサイチュで製造するか、または以下に広く説明するように、遊離塩基もしくは遊離酸官能基を適切な試薬と反応させることにより、別途、製造することができる。例えば、遊離塩基官能基は、適切な酸と反応させることができる。さらにまた、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、その適切な薬学的に許容できる塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩；およびアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩などの金属塩が含まれうる。薬学的に許容できる無毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸を使って、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸を使って、または当技術分野で用いられる他の方法、例えばイオン交換を使って形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容できる塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタノスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン塩酸、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタノスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などの塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容できる塩には、適宜、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使って形成される、無毒性のアンモニウム、4級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。

【0115】

本明細書で使用する「と実質的に同時に行われる」という用語は、ある医学的手技の潜在的合併症を防止し、またはその危険を低減するために、その手技に対して時間的に十分に近い期間内に、本明細書に開示する方法を適用することを意味する。手技を実行する医療専門家は、本明細書に記載の指針および例により、十分な情報が与えられ、それによって、適当な時機を決定することができるだろう。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する方法の適用が医学的手技後に行われ、具体的実施形態では、医学的手技の5分後、10分後、15分後、20分後、25分後、30分後、35分後、40分後、45分後、50分後、60分後、75分後、90分後もしくは120分後まで、またはそれ以上までに行われる。

【0116】

本明細書で使用する「角膜手術」という用語は、角膜の再付形または外科的改変を伴う任意の医学的手技、例えばレーザー角膜内切削形成術(LASIK)またはレーザー屈折

10

20

30

40

50

矯正角膜切除術（P R K）を意味する。

【0117】

本明細書で使用する「可視光」という用語は、約400nm～約780nmの波長を持つ電磁放射線を指す。いくつかの実施形態では、可視光がa)約400nm～約750nm、b)約400nm～約700nmまたはc)約450nm～約700nmの波長を持つ電磁放射線である。

【0118】

本発明の実施形態

【0119】

本発明の実施形態には、個体の体内にある組織の1つ以上の機械的および／または化学的性質を改变することに関係する方法および組成物がある。一定の例では、組織が眼組織であり、具体的な実施形態では、眼組織が角膜または強膜である。特定の、しかし典型的でもある一実施形態において、本発明は、例えば円錐角膜を持つ個体などのために、角膜の1つ以上の機械的および／または化学的性質を改变することに関する。10

【0120】

具体的な実施形態において、円錐角膜による視力の低下を防止するために、本発明者らは、例えば角膜、篩状板または強膜に治療的架橋を導入するための低侵襲性で安全で迅速な方法を案出した。円錐角膜の進行を遅くすることが本発明の具体的な実施形態の一つであるが、本発明は、特定用途向けの分子を眼の他の部分、例えば角膜、強膜および篩状板などの内部にある部分に、架橋または重合することも可能にする。本発明は、組織の形状が不安定な（その正常な形状を維持することができない）かつ／または再付形を必要とする多様な状態に適用される。視力に関連する例には、円錐角膜、後部円錐角膜、レーザー角膜内切削形成術（L A S I K）後拡張、レーザー屈折矯正角膜切除術（P R K）後拡張、感染後拡張、周辺拡張（例えばペルーシド角膜変性）、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視、強膜ぶどう腫、緑内障および正常眼圧緑内障が含まれる。20

【0121】

本発明者らは、円錐角膜の進行を抑止するのに十分な架橋を生じさせるために、典型的な局所適用または注射された光開始剤と可視光照射との臨床的に意義のある組合せを開発した。角膜中への分子の分配および輸送に関する知見を使って、上皮毒性を示さずに上皮を透過する新しい分子を修飾または生成させることができる。角膜に浸透する光開始剤は、角膜実質中に、その後の光活性化によって臨床効果を達成するのに十分な濃度で、適切に拡散する。角膜上皮に浸透する光開始剤は、強膜などの他の組織に浸透するための優れた化合物である。いくつかの興味深い光開始剤は角膜上皮に浸透せず、注射によって実質中に送達することができる。これにより、角膜上皮を除去せずに処置することが可能になる。次に、本発明者らは、潜在的に有害なU V光に組織を曝露せずに組織を処置できることを示す。可視光によって活性化される処置が提供され、U V照射が引き起こす網膜および角膜損傷の危険が回避される。さらにまた、非標的組織における架橋を避けるための照射パターンを使って架橋を局在化させることもできる。光開始剤濃度と光強度の相互関係が、患者にとって必要な架橋度を達成するのに要求される曝露時間を支配する。結果は、5分未満の照射時間が可能であることを示す。これは、リボフラビンとU V光とを使った場合の30分から、約5分へと、処置時間を短縮し、患者などの処置される個体と、外科医などの医療提供者にとって、手技を著しく簡便化することになる。光活性化のさらなる制御（組織内の選択した深度（例えば角膜の上皮の下かつ内皮の上）での活性化を含む）は、本発明を2光子または多光子活性化に拡張することによって達成することができる。高度に集光された赤外光を使った活性化は、照射誘発毒性の危険をさらに低減する。3040

【0122】

光活性化

【0123】

本発明の一定の態様では、1つ以上の光開始剤が体内の1つ以上の組織に供給され、光を使って活性化される。一定の態様では光がどの種類の光でもよいが、特定の実施形態で50

は、それが可視光、紫外光、または赤外光である。活性化は 2 光子または多光子活性化でもよい。さらなる特定の実施形態では、可視光照射が使用される。

【 0 1 2 4 】

光への曝露の継続時間は、標的分子が光から活性化される限り、任意の適切な種類であることができる。特定の態様では、露光が連続であるが、いくつかの例では、露光が断続的である。さらなる態様では、光が約 1 秒以上、1 分以上、または 1 時間以上にわたって適用される。具体的な例では、光が少なくとも約 1 分、少なくとも約 2 分、少なくとも約 3 分、少なくとも約 4 分、少なくとも約 5 分、少なくとも約 6 分、少なくとも約 7 分、少なくとも約 8 分、少なくとも約 9 分、少なくとも約 10 分、少なくとも約 11 分、少なくとも約 12 分、少なくとも約 13 分、少なくとも約 14 分、少なくとも約 15 分などにわたって適用される。他の例では、光が約 30 分以下、約 25 分以下、約 20 分以下、約 15 分以下、約 10 分以下、約 9 分以下、約 8 分以下、約 7 分以下、約 6 分以下、約 5 分以下、約 4 分以下、約 3 分以下、約 2 分以下、または約 1 分以下にわたって適用される。10

【 0 1 2 5 】

可視光照射用の典型的光源には、ランプ（例えば水銀キセノンアーク灯、場合により、光波長のサブセットを放射するようにフィルタをかけたもの）、レーザー、および発光ダイオード（L E D）が含まれる。光は一般的には $1 \sim 100 \text{ mW/cm}^2$ の強さで使用され、特定の光強度は、数ある因子のなかでもとりわけ、関与する組織および光開始剤化合物に依る。当業者は、特定の応用に合わせて光強度および照明時間を容易に調節することができるだろう。20

【 0 1 2 6 】

光開始剤

【 0 1 2 7 】

A . 典型的光開始剤

【 0 1 2 8 】

本発明の一定の実施形態では、1つ以上の光開始剤が、個体の組織に、組織の機械的および / または化学的性質に影響が及ぶように供給される。具体的実施形態では、1つ以上の光開始剤が、個体の組織に、その組織が増強されかつ / またはその組織の形状が改変されるように供給される。一定の態様では、治療有効量（組織の1つ以上の機械的または化学的性質の改変を、眼変形状態の症状を処置するのに十分な度合にまで直接引き起こすのに必要な量を指す）の光開始剤が使用される。30

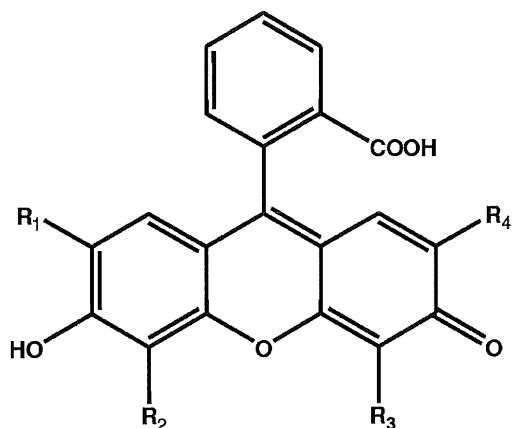
【 0 1 2 9 】

本発明では、適切な光開始剤を、それが光活性化可能であり、光活性化の際に、所望する組織の少なくとも1つの機械的および / または化学的性質に直接影響を及ぼす限り、どれでも使用することができる。いくつかの実施形態では、光開始剤が I I 型光開始剤である。別の実施形態では、光開始剤が可視光 I I 型光開始剤である。

【 0 1 3 0 】

一定の他の実施形態では、光開始剤が式 I によって表される化合物、および式 I の医薬塩である：

【化5】



10

式 I

(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立してH、ハロゲン、またはNO₂である)。

【0131】

20

一定の実施形態では、R₁、R₂、R₃、R₄が、それぞれ独立してH、Br、F、またはNO₂である。別の実施形態では、R₂、R₃、R₄が、それぞれ独立してH、Br、またはNO₂である。さらに別の実施形態では、R₁、R₂、R₃、R₄が、それぞれ水素である(この化合物はフルオレセインとして既知である)。別の実施形態では、R₁およびR₄がそれぞれNO₂であり、R₂およびR₃がそれぞれBrである(この化合物はエオシンBとして既知である)。さらに別の実施形態では、R₁、R₂、R₃、R₄がそれぞれBrである(この化合物はエオシンYとして既知である)。

【0132】

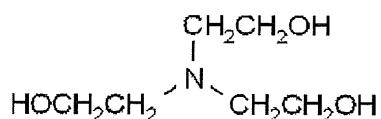
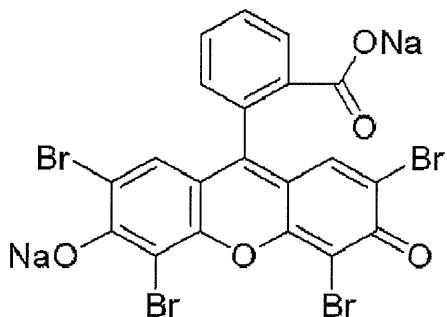
本発明の典型的化合物、エオシンYを使って、本発明をさらに詳しく説明する。

【0133】

30

エオシンYは水溶性キサンテン色素として最もよく知られ、一般的なコラーゲン用染色剤である。エオシンYは、典型的にはトリエタノールアミン(TEOA)と組み合わせて使用されるII型光開始剤である。しかし、他のII型光開始剤の場合と同様に、任意の適切な共開始剤を使用することができる。514 nm付近に吸収ピークを持つので、エオシンYは低毒性の可視(緑色)光で効率よく活性化される。

【化6】



10

エオシンY

TEOA

【0134】

特にエオシンY自体は、表1に示すように、一連の応用において確立された生体適合性の実績を持っている。

20

【0135】

【表1】

表1. エオシンY光開始剤系の生体適合性を実証する文献

著者	応用
Nakayamaら	肝組織の止血
Orbánら	心血管応用
Cruiseら、Pathankら、Desmanglesら	島細胞カプセル化／マイクロカプセル化
Elisseoffら	経皮重合
Lumanら、Carnahanら	線状角膜切開の封鎖、レーシックフラップの固定
Alleynelら	イヌ開頭術における硬膜封鎖剤 (Focal seal)
Westら	血栓形成阻害

30

【0136】

特定の実施形態では、対象に送達された後に光開始剤の位置および／または量を監視することができるよう、光開始剤が1つ以上のラベルと組み合わされる。典型的ラベルには蛍光ラベルが含まれ、これは、場合によっては、光開始剤を実質的に活性化しない光の波長で蛍光を発するように選択することができる。

40

【0137】

150種類近い化合物の浸透性測定は存在するものの (Wollenack, 2006)、角膜を横切る化学薬品の拡散に関して信頼できる予測式はない (PrausnitzおよびNoonan, 1998)。増加した親油性は上皮障壁を横切る輸送を補助することができるという傾向はある (Tangliuら, 1994; Sasakiら, 1995)。また、医薬から電荷を取り除くと、浸透性が改善されうる。インビトロ測定は、組織標本が無傷な上皮を持つ限り、上皮浸透に関するインビトロ結果とよく相關する。いくつかの実施形態では、上皮を通した式Iの化合物の透過を改善する一方法が、そのカルボキシレート誘導体を作ることによってその電荷を減少させることである。そのような修飾の一つは、短いPEGをカルボキシレート部位に付加することである。例えば、PEG-OH

50

をトシリ化し、それをカルボン酸部位にグラフトすることにより、PEGグラフトエオシンY(PEG-EY)を製造することができる。例えば、3つの長さの、市販されているが典型的な、PEG-OHを使用することができる: 約200、400および800g/mol。

【0138】

角膜の最も厚い層である実質は、コラーゲン原線維、グリコサミノグリカンおよびプロテオグリカンの複雑な配置を含む。モデル系(コラーゲンネットワーク、ポリリジン、ポリアルギニン、ポリシスティン、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、コンドロイタン(chondroitan)硫酸、またはヘパリン硫酸)の研究から得られる角膜安定化の分子的基礎への洞察により、エオシンYの変形または新しい光開始剤化合物を10、効力を増加させる特異的相互作用に向かわせることが可能になる。

【0139】

B. 光開始剤の送達

【0140】

いくつかの実施形態において、光開始剤は、治療有効量が使用される限り、任意の適切な方法により、任意の適切なレジメンを使って送達することができる。特定の実施形態では、光開始剤が局所的に、注射によって、コンタクト(徐放性コンタクトを含む)によって、光開始剤に浸漬したスポンジなどによって送達される。点眼薬を使用することができ、いくつかの例では、光開始剤が凍結乾燥される。光開始剤は、細い針を使った実質への注射によって角膜に送達することもでき; この実質に注射された光開始剤は、実質層中に拡散することができる。20

【0141】

光開始剤送達と照射との間の時間は、個々の患者ごとに調節することができ、標的組織への光開始剤の拡散速度および投与条件下(例えば周囲光強度)での光開始剤の安定性を含むさまざまな因子に依りうる。光開始剤を個体に供給した後、例えば光開始剤が特定の位置および/または十分なレベルに到達しているのを保証するために、ある時間量が経つてから、照射を適用することができる。例えば、光開始剤が特定組織内で一定の深度に到達する間、細隙灯および/または共焦点顕微鏡で光開始剤を監視することができ、その後、光開始剤を光で活性化する。特定の例では、光開始剤が角膜を一定の深度まで透過する間、光開始剤を監視することができ、その後、光開始剤を光で活性化する。30

【0142】

光開始剤送達と光開始剤の光活性化との間の時間量は、任意の適切な時間であることができるが、具体的な実施形態では、その時間が秒、分、または時間のオーダーである。具体的な実施形態では、時間量が約1分、約2分、約3分、または最大約120分である。さらに別の具体的な実施形態では、光開始剤送達と光開始剤の光活性化との間の継続時間が、約1分以下、約2分以下、約3分以下、約5分以下、約10分以下、約20分以下、または最大約120分以下である。

【0143】

C. 組織照射

【0144】

光開始剤で処置した組織の照明は、いくつかの装置および技法で達成することができる。細隙灯送達システム、光ファイバ光システム、倒像検眼鏡送達システムによる照明は、いずれも、本明細書に開示する用途および方法に容易に適合しうる照明装置の例である。一般に、使用する具体的な光開始剤および本明細書に開示する他のパラメータに基づいて、適当な波長の光を適当な強度で十分な時間量にわたって送達する能力を持つ任意の適切な装置または技法を使用することができる。40

【0145】

医学的状態の処置

【0146】

本発明の具体的な態様では、方法および組成物を、それを必要とする対象の何らかの医学

的状態に対して使用することができる。特定の実施形態では対象がヒトであるが、さらなる態様では、本発明は他の哺乳動物、例えばウマ、ウシ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、またはブタなどにも有用である。

【0147】

処置は、その個体において必要なだけ繰り返すことができる。例えば2回目以降の処置を以前の処置の数日以内、以前の処置の数週間以内、または以前の処置の数ヶ月以内に適用することができる。

【0148】

A. 眼の医学的状態

【0149】

本発明の実施形態には、眼変形状態の処置がある。具体的実施形態では、眼変形状態が円錐角膜、後部円錐角膜、LASIK後拡張、PRK後拡張、感染後拡張、周辺拡張（例えばペルーシド周縁角膜変性）、角膜のリウマチ状態、変性近視、通常近視および／または強膜ぶどう腫、緑内障、正常眼圧緑内障、および高眼圧を含む。いくつかの実施形態では、上述した任意の状態を含む眼変形状態の危険を低減するため、またはそのような眼変形状態を防止するために、本明細書に記載の方法を予防的に使用することができる。特定の実施形態では、本明細書に記載の方法が、LASIK、PRKまたは他の角膜手術を受けると同時に、またはその直後に、術後拡張またはそのような手術の合併症である他の角膜変形状態の危険を低減するために、角膜に適用される。

【0150】

1. 緑内障

【0151】

緑内障は、世界中で、視力低下の主原因になっている。緑内障では、視神経乳頭のカッピングに関連する網膜神経節細胞の進行性喪失が起こる。ほとんどの場合、この視神経損傷は21mmHgを超える上昇した眼内圧で起こる。しかし、同じ視神経カッピングが正常眼内圧で認められることも珍しくはない（正常眼圧緑内障）。Burgoyneおよびその共同研究者らは、眼内圧が視神経の支持構造、篩状板、ならびに乳頭周囲強膜を変形させることを示した（1. Burgoyne, CF, Downs JC, Bellezza AJら「The optic nerve head (ONH) as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage (生体力学的構造物としての視神経乳頭(ONH)：緑内障性視神経乳頭損傷の病態生理学におけるIOP関連ストレスおよび歪みの役割を理解するための新しいパラダイム)」Prog Retina Eye Res. 2005; 24: 39-73、2. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HWら「Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma (早期実験的緑内障における篩状板および前部強膜管壁の変形)」Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: 623-637、3. Yang J, Downs JC, Girkin Cら「3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness (正常および早期緑内障サル視神経乳頭の3-D組織形態計測：篩状板および乳頭周囲強膜の位置および厚さ)」Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 4597-4607）。眼内圧誘発性の後部変形および篩状板結合組織の肥厚は、軸索が眼を出る際の軸索への損傷の一因になり、その結果として緑内障性視神経萎縮が生じると考えられる。「工学的視点からは、損傷および永久

10

20

30

40

50

変形に対するONH結合組織の感受性は、構造ジオメトリ（組織の体積および形態）と材料特性（組織の剛直性）との組合せであるその構造的剛直性と直接関連するはずである」(Yang J, Downs JC, Girkin Cら「3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness (正常および早期緑内障サル視神経乳頭の3-D組織形態計測：篩状板および乳頭周囲強膜の位置および厚さ)」Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 4597-4607)。したがって、我々が篩状板の機械的性質を改変（増強）し、緑内障または正常眼圧緑内障におけるこの組織の変形を防止したとすれば、我々は、これらの失明障害の進行を軽減し、さらには停止させることになるだろう。さらにまた、緑内障の危険がある患者、高眼圧（視神経乳頭損傷を伴わない上昇した眼内圧）を持つ患者でも、篩状板および／または乳頭周囲強膜中の結合組織の同様の増強が、緑内障の危険または緑内障の発生速度を防止または低減するだろう。10

【0152】

圧力誘発性の変形に対する抵抗性が増加するように篩状板および／または隣接する乳頭周囲強膜を選択的に処置するために、照射に先だって、光開始剤を眼内および／または眼周囲に注射することができるだろう。次に、眼の瞳孔を通して照射を適用し、篩状板および／または乳頭周囲強膜に向かわせることができるだろう。あるいは、光ファイバープローブを使ってテノン囊下アプローチから照射を適用することもできるだろう。標的組織、篩状板および／または乳頭周囲強膜内の選択的な光開始剤の活性化を制御するには、多光子照射がとりわけ有用であるかもしれない。視神経の支持組織がこうして安定化されれば、視神経の緑内障性萎縮を防止または減速することができるだろう。20

【0153】

B. 眼以外の医学的状態

【0154】

本発明の実施形態では、処置される組織が血管の一部を含む。例えば、動脈瘤の危険がある血管壁は、動脈瘤発生の危険を低減するために、または既存の動脈瘤を増強して血管壁破裂の危険を低減するために、本明細書に開示する方法によって増強することができる。30

【0155】

他の実施形態では、組織がヘルニアまたはヘルニア形成の危険がある組織を包含する。本明細書に記載の方法に従ってその組織を増強することにより、ヘルニア形成の危険またはヘルニア形成増加の危険を低減することができる。

【0156】

他の実施形態では、処置される組織が、例えばCOPD患者の場合のように変性の危険がある肺胞構造を含む。本明細書に記載する方法は、肺胞構造を増強して、肺胞変性の出現および速度を低減する。

【0157】

別の実施形態では、処置される組織が、損傷を受けた（例えば心筋梗塞後の）心臓組織であることができる。心機能を改善し、かつ／または心機能の喪失速度を低減するために、損傷を受けた心臓組織を、本明細書に記載の方法で増強することができる。例えば、拡張型心筋症の場合、増強された心臓組織は、心拍出能力の喪失を停止するか、またはその速度を低減することができる。40

【0158】

組織の機械的および／または化学的性質の改変のアッセイ

【0159】

本発明の一定の態様では、組織の機械的および／または化学的性質の改変がアッセイされる。当業者はさまざまな材料試験技法を利用することができる。例えば組織のヤング率はTA Instruments AR1000レオメータを使って測定することができる50

る（溝付パラレルプレートジオメトリを使用）。

【0160】

本発明の一定の態様では、組織の形状変化を視覚的に同定することによって、組織の改変がアッセイされる。例えば、後述する眼膨張アッセイでは、増加した眼内圧下で起こる眼の構造の腫脹を視覚的に測定する。

【0161】

組織の機械的性質を特徴づけるための当技術分野で知られる他の装置および技法も、処置の前後に使用することができる。これらの既知技法は、例えばA hearne M, Yang Y, Then KY, Liu KK「An indentation technique to characterize the mechanical and viscoelastic properties of human and porcine corneas(ヒトおよびブタ角膜の機械的性質および粘弾性特性を特徴づけるための圧入技法)」Ann Biomed Eng. 2007 Sep; 35(9):1608-16、およびGatinel D, Chaabouni S, Adam PA, Munck J, Puech M, Hoang-Xuan T「Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap(角膜半層フラップ後の角膜ヒステリシス、抵抗係数、トポグラフィ、およびパキメトリ)」J Refract Surg. 2007 Jan; 23(1):76-84、ならびに本明細書で言及する他の関連文献に見出すことができる。

【0162】

典型的眼処置

【0163】

典型的処置手技は以下のようなものでありうる。エオシンYを含む製剤化された点眼薬の局所適用を、照射の1～120分前に個体に施す。これが、薬剤に、強膜中に拡散するための時間を与える。約1～120分後に、眼を可視光で約1～5分間照射する（具体的光開始剤に適した波長で、例えばエオシンYの場合、 $500 \pm 50 \text{ nm}$ で、 $1 \sim 100 \text{ mW/cm}^2$ ）。光開始剤の投与後、光活性化前に、眼科用平衡塩類溶液点眼薬を使って、眼をすすぐことができる。照射の臨床実施の適切な様式には、患者を背臥位にして手術用顕微鏡で光を送達するか、または患者を座らせて細隙灯システムを使って光を送達することが含まれる。結膜下またはテノン嚢下アプローチを経由して強膜に向けられた光ファイバ光源を使用することもできる。適切な照射用光源には、ランプ、レーザーまたは発光ダイオードなどが含まれる。組織に入射する照射パターンを制御する適切な方法には、照射ビームのラスタリング、空間光変調器の使用、デジタルミラーデバイスの使用、またはレーザーに接続した光ファイバの使用などが含まれる。処置は、強膜の現在の形状を安定化し、例えば変性近視に関連する進行性変化を停止または減速させる。処置が角膜に関わる場合は、対象を、例えば角膜トポグラフィ評価を使って、屈折率変化について監視する。形状変化が再開する場合は、必要な頻度で（例えば3～36ヶ月間隔で）処置を繰り返すことができる。

【0164】

組織内で起こる架橋の度合を調節するために、露光量を変化させることもできる。これは、照射手順中に光開始剤の蛍光強度の減少を測定することによって定量化することができる。限局的領域での架橋は、光パターンを使って行うことができ、さらには多光子光源による活性化を使って行うこともできる。

【実施例】

【0165】

本発明の好ましい実施形態を示すために、以下に実施例を挙げる。以下の実施例で開示する技法は、本発明の実施に際してよく機能することを本発明者らが見出した技法に相当し、したがってその実施の好ましい形態を構成するとみなしうることは、当業者には理解されるはずである。しかし、開示する具体的実施形態には多くの変化を加えることができ

、それでもなお、本発明の要旨および範囲から逸脱することなく、ほぼ同じまたは類似する結果が得られることは、この開示に照らして、当業者には理解されるはずである。

【実施例 1】

【0166】

エオシン Y / T E O A 光開始を用いるポリ(エチレン-グリコール)ジメタクリレート(PEGDM)重合

米国特許出願公開第 20050271590 号の教示する内容に従い、本発明者らは、強膜組織を補強するための PEGDM 架橋の代替的光開始剤として、エオシン Y / T E O A を使用した。驚いたことに、エオシン Y / T E O A は、強膜組織強度の強化に関して、標的架橋化学薬品(例えば PEGDM)の不在下でも、比較的有効であることが見出された。10 I I 型光開始剤が、約 30 分以下の照明显期間で、治療的に有用な程度にまで強膜を増強する能力を持つことは、とりわけ予想外だった。理論に束縛されるつもりはないが、エオシン Y は、コラーゲンおよび他の強膜成分の直接的架橋を十分に促進して、強膜組織の強度を直接強化することができると考えられる。これは、PEGDM などの架橋化学薬品の同時使用を排除するものではないが、エオシン Y での結果は、既に米国食品医薬品局が承認している薬剤を使った、より単純な製剤が可能であることを示唆した。

【実施例 2】

【0167】

処置組織の用量応答および機械的性質

まず、引張試験、振動剪断測定および以下に詳述する眼伸張アッセイを含むいくつかの異なる技法を使って、強膜組織の増強を評価した。20

【0168】

最初に、開始剤が架橋化合物と共にまたは架橋化合物なしで強膜を増強する能力を、組織切片のレオメータ分析を使って評価した。強膜切片(直径 8 mm)をブタ眼から切り出し、処置前および処置後のモジュラスの変化を定量化するために、T A I n s t r u m e n t s A R 1 0 0 0 レオメータ(溝付パラレルプレートジオメトリを使用)で試験した。初期評価用に 2 つの例示的光開始剤を選択した。IRGACURE(登録商標) 2959(2-ヒドロキシ-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-メチル-1-プロパノン)、およびトリエタノールアミンを含むエオシン Y(エオシン Y / T E O A)。IRGACURE(登録商標) 2959(I 2959)は、細胞カプセル化研究で低い毒性を示した UV 光活性化光開始剤である。エオシン Y / T E O A は、式 I によって定義される群から、可視光に応答する例示的光開始剤として選択した。強膜組織の剪断弾性率は I 2959 + PEGDM 処置によって増加し、モジュラスの変化の規模は酸素の減少と共に増加した(酸素は重合を阻害する)。類似する結果がエオシン Y / T E O A + PEGDM を使って達成された。上述のとおり、驚いたことに、I 2959 またはエオシン Y / T E O A だけで処置した場合にも、モジュラスの匹敵する増加が起こった。30

【実施例 3】

【0169】

近視および円錐角膜の膨張モデルにおける眼の形状

若い(約 1 ~ 2 週齢)ニュージーランドホワイト種のウサギから得た摘出眼の対(片眼)を処置し、僚眼を対照とする)を使って、眼形状の安定化を、インビトロで評価する。インビオで存在する負荷ジオメトリの諸態様を模倣し、加速するために、上昇した眼内圧を課すことにより、無傷の眼球を機械的に試験する:高所に設置したダルベッコリン酸緩衝食塩水(DPBS)リザーバに眼内液を注射器で接続すると同時に、眼の外側を周囲圧の DPBS に浸す(図 1)。若いウサギから得た摘出眼は、膨満しうる角膜および強膜組織のモデルになる:インビトロで上昇した眼内圧にさらすと、角膜は外側に向かって進行性に隆起し、強膜壁は伸張する(図 2 および 3)。40

【0170】

眼球のサイズおよび形状を、経時的に、直交する 2 つの視点から同時に記録する。試験用の眼を準備するために、上皮を場合によっては角膜から綿棒で取り除き、外面脂肪を眼50

球から除去する。（組織への光開始剤の浸透は以下で別途検討することに注意）。次に眼を対照溶液（ダルベッコP B S）または処置溶液（例えばD P B S中の0.029mMエオシンY、90mM T E O A）に5分間、浸漬する。浸漬後に、表面から余分な溶液を取り除くために、眼をパッティングで乾かし、次に、前から5分間、後ろから5分間、例えばエオシンY / T E O Aの場合は 34 mW/cm^2 、 $500 \pm 50\text{ nm}$ で照射する。次に、D P B Sのセルに眼を装填すると共に、眼内圧（I O P）を 85 mmHg （正常値の約4倍）に維持する。約24時間にわたって10分ごとに撮影した写真を解析して、角膜および強膜の拡張を定量化する。本発明者らが設計した上記の全眼膨張法は、他の方法がモジュラスの変化を記録できるほど十分な感度を持たなかった場合にも、処置眼組織の安定化を検出した。

10

【実施例4】

【0171】

機械的性質と眼の延長との相関関係および近視の眼形状膨張モデルのインビトロ安定化

UV活性化光開始剤I 2 9 5 9を使った試験により、この方法が持つ組織を直接安定化する能力が示された。眼を0.3% I 2 9 5 9に5分間浸漬し、光（ 10 mW/cm^2 、 365 nm ）に、眼の前側部分を10分間、眼の後側部分を10分間曝露した。次に、眼を食塩水リザーバに連結し、圧力を直ちに 85 mmHg まで上昇させた。経時的に、処置された眼は安定した形状を保持するが、無処置の眼は伸張しつづけた（図4）。

【0172】

I 2 9 5 9を使った試験により、眼組織を増強し、伸張を防止できることが証明された。しかし臨床応用には一般に可視光活性化製剤の方がより適している。眼を0.0289mMエオシンY / 90mM T E O A溶液に5分間浸漬した後、可視光（ 34 mW/cm^2 、 $450 \sim 550\text{ nm}$ ）に、眼の前方部分を5分、眼の後側部分を5分間曝露した。この処置も眼の伸張を防止することができた（図5）。

20

【0173】

眼形状膨張研究の感度ゆえに、我々は、低濃度製剤を使って作業を進めることができた。エオシンY / T E O Aによって例示される可視光活性化システムは、低強度の可視光曝露と、エオシンY / T E O Aを組み込んだF D A承認医薬に使用されている濃度と類似する低い光開始剤濃度とで、短い処置時間を示した。

【実施例5】

30

【0174】

毒性試験

上述の製剤および露光が近視の動物モデルおよび臨床試験における使用に適しているかどうかを決定するために、毒性試験を行った。エオシンYおよびT E O Aの生体適合性を証拠立てる広範な文献が存在する。そのような低毒性の有望な歴史があるため、眼における生体適合性に関して、この製剤は大きな潜在性を示した。エオシンY / T E O Aおよび可視光曝露に対するインビオ応答を調べるために、以下の実験をさまざまな送達技法と共に使用した。

6匹の成体ニュージーランドホワイト種ウサギに、マスクによって投与される1~5%吸入イソフルオラン（isoflurane）による全身麻酔を施し、右眼（O D）に局所的に0.5%プロパラカインを与えた。各動物の右眼を5%ベタジン（betadine）で滅菌した。この手技中は常に、眼を滅菌眼用平衡塩類溶液（B S S）で洗浄した。結膜に15mmの切開を施し、結膜を引き離して、強膜を露出させた。以下の方法で、ウサギの強膜に $200\mu\text{l}$ の溶液を適用した。

40

【表2】

ウサギ眼への光開始剤送達	
第1群	エオシンY/TEOA混合物を露出した強膜の全てに適用
第2群	エオシンY/TEOA混合物を強膜の直径5mmの円形領域に適用
第3群	エオシンY/TEOA賦形剤を露出した強膜の全てに適用（対照）

【0175】

10 分後に、処置した領域を、光（約450～550nm、約34mW/cm²）への5分間の曝露によって光活性化した。結膜中の切開を縫合によって閉じた。全ての動物に、セレストン（celestone）（75～150マイクロリットル）およびセファゾリン（75～150マイクロリットル）の結膜下注射を施した。全ての動物に、カルプロフェン（5mg/kg）およびブブレノルフィン（0.05mg/kg）の注射、ならびに2～3滴のネオマイシン、硫酸ポリミキシンB、グラミシジンを与えた（OD）。眼を、眼の赤さ、目脂、眼瞼下垂、眼瞼痙攣、または羞明などといった疼痛または炎症の何らかの徴候について調べた。眼を1日に1回、1週間にわたって調べた後、さらに3週間にわたりて週に1回調べた。4週間後に全ての動物を安樂死させ、処置眼を摘出し、10%ホルマリン中で固定し、光学顕微鏡検査用に加工した（エオシン/ヘマトキシリソ染色）。あらゆる炎症細胞の存在を記録した。

【0176】

手技後2日間は手術した全ての眼に多少の腫脹および炎症があった。これは、外科手技そのものに起因すると予想されるものと合致した。代表的な結果を図6に示す。手技の3日後およびその後の各検査では、どの眼にも疼痛または炎症の徴候はなかった。組織学的検査では、第1群および第2群の動物において照射領域下の結膜強膜境界に沿って、軽度の炎症および中等度の瘢痕化が存在した。第3群の対照眼にも多少の炎症および瘢痕化が存在した。虹彩、網膜、および毛様体は、いずれも、全ての実験群で、正常な外観だった。

【0177】

30 処置眼および対照眼の強膜に有意差はなかったことから、発生する軽度の炎症および瘢痕化は手術の結果であって、処置の結果ではないことが示された。また、処置眼の隣接組織における細胞の生存性は、正常眼のそれと合致する。

【実施例6】

【0178】

機械的性質と眼の延長との相関関係および円錐角膜の膨張モデルにおける眼の形状のインピロ安定化

眼形状膨張モデルは、円錐角膜の治療法としての角膜増強を試験するのによく適している（図7および8）。図7に示すように、上述した短時間のエオシンY/TEOA処置工程を使用した場合、その後の直接光開始剤架橋による角膜増強を起こすのに十分な光開始剤を、角膜に透過させることはできなかった。これは、このモデル系で試験したパラメータ下で、光開始剤を十分に吸収して妥当な組織増強を可能にする強膜とは対照的である。十分な角膜光開始剤吸収は、標的組織に光開始剤を直接適用することができるよう、角膜を覆う上皮を除去することによって達成しうる（図8）。これは、眼膨張モデル系における角膜膨満の完全な防止をもたらした（図8）。

【0179】

上皮を透過する薬物の能力は、上皮の化学的または物理的性質を改変するように設計された分子の同時投与によって強化することができる（Sasaki H, Yamamura K, Mukai T, Nishida K, Nakamura J, Nakashima M, Ichikawa M「Enhancement of Ocular Dr

10

20

30

40

50

ug Penetration(眼薬物透過の強化)」Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1999; 16(1): 85 - 146)。上皮障壁を破壊する適当な薬物があれば、上皮除去は必要なくなる。例えば、局所適用プロパラカインの使用後に房水への薬物送達が4倍増加したという報告がある(Ehlers W, Crouch E, Williams P, Riggs P 「Factors Affecting Therapeutic Concentration of Topical Aminocaproic Acid in Traumatic Hyphema(外傷性前房出血における局所用アミノカプロン酸の治療濃度に影響を及ぼす因子)」IOVS. 1990; 31(11): 2389 - 2394)。特に、プロパラカインおよびテトラカインなどの局所麻酔薬はナトリウムイオンチャネルの機能を改変し、それによって上皮の電気生理を改変する。上皮を横切る電位差に加えられる変化が荷電分子(例えば式Iによって表されるもの)の拡散を促進する。また、これらの麻酔薬は、上皮における細胞間結合を変化させて、障壁としてのその有効性を低下させる。この代替アプローチでは、数滴の眼科用プロパラカイン(例えば0.5%点滴剤)または数滴のテトラカイン(例えば0.5%点滴剤)を、無傷の上皮を持つ角膜に適用する。約15分後に、本明細書に記載の方法に従って角膜を処置する。
10

【実施例7】

【0180】

上皮透過のためのエオシンYの修飾

上述の上皮除去手技は眼を処置するための許容できる医学的手技であるが、エオシンYには、無傷の上皮を持つ強膜および角膜へのその透過を改善する化学修飾を適用できることを、本発明者らは実証した。ある例では、ポリエチレングリコール(PEG)が、エオシンYのカルボキシル基に結合され(図9)、これにより、PEG-エオシンYは分子上の電荷が減少しているにもかかわらず、水に溶解できるようになる。この化学修飾は、組織へのエオシンYの透過を強化し、十分な組織増強を達成するのに要求される化学薬品の量を減少させる。PEGによる共有結合的修飾は光化学活性も変化させ、光開始剤療法の効率および時間経過に影響を及ぼしうる。修飾によってもたらされる透過性の改善は、一般に、処置が最適化されるように、照射の望ましい時間経過と比較考量される必要がある。例えば、光活性剤透過および照射の時間経過の両方の最適化を達成するために、エオシンYとPEG-エオシンYとの混合物を使用することができる。
20
30

【0181】

典型的研究は、鎖の反対端にアクリレートを持つフルオレセイングラフトPEGを使って行われた(式Iによって定義される種類に包含される別の化合物であるフルオレセインは、エオシンYおよび式Iによって定義される他の候補光開始剤と類似するサイズおよび疎水性を持つ)。無傷のブタ眼球を、DPBS中のPEG-フルオレセインおよびI2959に、指定した時間浸した。次に、ブタ眼に365nm光を照射して、組織へのフルオレセインの共有結合的カップリングを誘発した(I2959による光架橋は、PEG-薬物を固定化して、その分布を撮像できるようにするのに役立つ)。結果として得られる処置強膜におけるフルオレセインの深度プロファイルを、強膜の全層を貫通する組織切片で撮像した。モデルPEG-光開始剤コンジュゲートは、数分のうちに組織中に数百ミクロン透過した(図10)。PEG-薬物コンジュゲート溶液との5分間の接触後は、100ミクロン以上への透過が、組織切片の蛍光顕微鏡像で明白である。PEG-薬物コンジュゲート溶液との30分間の染色後は、500ミクロンへの透過が観察された。これらの結果は、適切に修飾された薬物が、組織補強が望まれる深度に到達するには、5~30分間にわたる局所適用で十分であることを示している。
40

【0182】

ブタ眼を使ったエオシンYおよびPEG-エオシンY研究には、臨床装置へと便利に変形させることができるように改造型細隙灯に依拠するアッセイ方法を利用した(図11A)。フィルタ1および2の設置および取り外しを可能にし、細隙光源に対して、不变の、固定された角度でデジタルカメラを設置し、検査中にブタ摘出眼を正しい位置に保持するための
50

改造が加えられた。

【0183】

エオシンYの蛍光により、我々は、光源の適切なフィルタリング（フィルタ1は500±20nmを通す）および角膜からの光散乱（フィルタ2は560±25nmを通す）を使って、実質におけるその透過プロファイルを視認することができる。これらのフィルタを使用することにより、我々は、散乱光と蛍光とを区別することができる。無処置の角膜は蛍光を示さない（両方のフィルタを所定の位置に配置すると視野は暗く見える）。ブタ新鮮摘出処置眼において、我々は、角膜全層にわたる蛍光プロファイルを決定することができる（図11B）。装置から得られるデジタル画像を解析するためにM A T L A B（登録商標）プログラムを使用すると、このソフトウェアが角膜表面を定義づけ、角膜の異なる深度における画像の強度を平均し、強度対深度のグラフを画く。この方法で、我々は、上皮を横切る薬物の量および実質におけるその分布を調べることができる。10

【0184】

3~4ヶ月齢ブタの摘出眼をSierra for Medical Scienceから入手した。新鮮眼は氷冷した食塩水に入れて運搬された。到着後、眼に依然として付着している組織を取り除くことにより、眼を直ちに（死後42時間以内）浄化した。次に角膜を、散乱モードおよび蛍光モードの両方で写真撮影して、角膜のバックグラウンド蛍光および初期寸法に関するベースライン対照とした。眼を2mlの処置溶液（表2）に入れる前に、上皮を円刃刀で除去するか、または無傷のままにしておいた。眼を溶液中に1時間放置してから取り出し、約4mlのダルベッコPBSですすぎ、散乱モードおよび蛍光モードの両方で写真撮影した。次に、無傷の上皮を持つ眼をデブリドマンし、再び写真撮影した。この工程における上皮の除去により、実質中に透過した薬物に起因する蛍光が単離される。20

【表3】

処置溶液	エオシンY (mM)	トリエタノールアミン (mM)
1	0.0289	9.0
2	1	9.0
3	10	2.25

30

【0185】

表2. ダルベッコリン酸緩衝食塩水中で混合した処置溶液

【0186】

上皮が存在する実質または上皮が存在しない実質へのエオシンYの透過（図12）は、上皮が角膜へのエオシンYの透過を阻害することを証明している。高濃度の溶液（2および3）で処置された角膜では上皮を横切るエオシンYの有意な透過が明白であることから、十分な濃度の光開始剤、特に式Iによって表される光開始剤を適用することにより、上皮の除去を回避しうることが証明される。実質のみの画像に加えて（図12）、上皮が存在する状態で撮影した画像は、上皮がエオシンYを吸収することを示す。これらの結果は、上皮浸透性を増加させることによって実質への透過を増加させるためにエオシンY分子を修飾しうることを示し、上皮によって吸収された薬物が時間の経過と共におそらくは実質中に放出されて、薬物送達方法および処置時間のバリエーションを可能にすることを示唆している。40

【実施例8】

【0187】

(理論的実施例)

インビトロで強膜および角膜の形状を安定化するための最適条件を決定する

眼形状の安定化 - ニュージーランドホワイト種の子ウサギの眼を使って光活性化化合物の強膜増強能力を試験する。上で開発した手技に従って、ウサギ全眼から全ての脂肪を清50

掃除去し、処理溶液に浸漬し、光を照射して処置を活性化した後、D P B S 液にマウントし、高所に設置した食塩水リザーバに皮下針を介して接続する。I O P が 8 5 m m H g になるようにリザーバの高さを調節し、形状変化を監視するために 2 4 時間にわたって写真を撮影する。安定化度を変化させうる手技変数を、この試験で調べる。試験されるべき変数の一部を以下に挙げる。

【0188】

光開始剤濃度および構成成分の比：安定化に必要な光開始剤の量を最小限に抑えると毒性の危険が低減し、一方、光開始剤の量を増加させると処置時間が減少するはずである。光開始剤濃度を増加させると、生成するラジカルの数が増えるだろうが、濃度によっては、色素による吸収が光の透過を制限し、強膜角膜表面でしか活性化が可能にならない。さらにまた、エオシンおよびT E O A の 2 成分系は、現行の成分比では、最適な活性化を示さないかもしれない。0 . 0 2 8 9 m M から 1 m M までのエオシンY濃度範囲および 3 m M から 9 0 m M までのT E O A 濃度範囲を試験する。10

【0189】

強膜表面への局所適用中の光開始剤接触時間：局所適用は強膜中へのエオシンYおよびT E O A の拡散に依拠する。接触時間を増加させると組織内の光開始剤濃度が増加し、透過深度が増加するはずであるが、患者の合併症の危険も増加するだろう。1 分から 2 0 分までの浸漬時間を使って、増加させた拡散時間の影響を調べる。

【0190】

光開始剤適用と照射との間の遅延時間：強膜から光開始剤をすすぎ落としてから光を照射するまでの間も、光開始剤の拡散は起こる。局所適用がもたらす初期濃度勾配は、時間と共に、より均一になるだろう。組織内での架橋は、存在する光開始剤の濃度に関係する。この遅延時間を 2 0 分まで延長することにより、勾配を持つ架橋およびより均一な架橋を生成させることの安定化効果を調べる。20

【0191】

照射プロトコール：安定化を達成するための現行の手技では、Thermo O r i e 1 5 0 0 ワット水銀キセノンアーク灯からフィルタリングされた 5 分間の広帯域光曝露 (4 5 0 ~ 5 5 0 n m @ 3 4 m W / c m ²) が利用されている。この線量はA N S I 規格による最大許容曝露限界内に収まっているが、時間および強度の低下は、この手技の安全性をさらに増大させることになるだろう。エオシンYは 5 1 4 n m に極大吸収を持ち、照射波長をこれに合致させることにより、効率が改善されるはずである。エオシンYの吸収スペクトルおよび水銀キセノンランプのスペクトル出力に基づいて、5 1 4 n mを中心とする狭帯域幅 (2 8 n m) 光源について計算すると、等価な照射プロトコールでは現行のレベルのほぼ半分の強度 (1 5 m W / c m ²) が予測される。処置に必要な最小照射時間を決定するために曝露時間および曝露強度を下げる。我々の予備段階での結果では、驚いたことに、5 2 5 n m で放射するL E D が、5 分間にわたるわずか約 7 m W / c m ² の仕事率で、我々の眼膨張モデルにおける眼の形状を安定化するのに十分であることが証明されている。30

【実施例 9】

【0192】

(理論的実施例)

インビボでの強膜および / または角膜の増強

インビボ処置、特に治療的処置は、一般に、対象の強膜または角膜への光開始剤および光送達を伴うだろう。

【0193】

マスクを介した投与による 1 ~ 5 % 吸入イソフルオランと局所用 0 . 5 % プロパラカインとでニュージーランドホワイト種のウサギを麻酔する。眼を 5 % ベタジンで滅菌する。この手技の全体を通して、眼は眼用平衡塩類溶液 (B S S) 中で洗浄する。結膜に切開を施し、開創器を使って眼窩周囲腔を露出させる。手技工程の変形を使って、送達の効果および活性化を独立して調べる。50

【0194】

光開始剤送達：光開始剤を、強膜処置のために球後腔に注入するか、（上皮除去を行つたまたは上皮除去を行わない）角膜上に点眼薬として加える。接触時間を増加させるために、眼科用粘弹性剤の混合物（例えば Ray f lo、Rayner Intraocular Lenses, Ltd.）を使って、光開始剤溶液の粘度を増加させる。製剤は、インビトロ眼形状膨張モデルから最適と決定された時間、接触させておく。次に過剰の光開始剤を BSS で洗い流す。そのすぎの直後に動物を安樂死させる。摘出眼の強膜および／または角膜ならびに周囲組織における光開始剤の存在を、共焦点顕微鏡を使って評価することにより、PEG-フルオレセインに関して上に示したように、エオシンYの濃度を決定する（図X）。顕微鏡像中に存在するエオシンYの蛍光サインを解析して、側方展開および透過深度を決定する。

【0195】

光送達：アルゴンレーザー（514 nm）またはLED（525 nm）に接続された光ファイバを使って、強膜の特定領域を処置するための架橋の局在化を試みる。上述のインビトロ研究で決定された光開始剤送達方法に従って、光活性化時に組織に結合する蛍光標識されたトレーサ分子を、光活性化剤製剤と一緒に与える（図X）。過剰の製剤を眼窩周囲腔および／または角膜表面から洗い流す。ファイバ源によって十分な光を強膜および／または角膜に送達することにより、架橋を開始させる（上述のように決定された強度および時間）。眼をBSS で洗浄し、ウサギを安樂死させ、眼を摘出する。架橋を、深度および活性化の正確さについて、蛍光顕微鏡を使って評価する。

10

【0196】

毒性：ウサギ6匹の群に、上記の実施例に従って決定した最適化された条件を使って完全な処置を施す。対照群には、被験光開始剤製剤を光活性化なしで与えるか、賦形剤製剤を使った光治療を施す。光開始剤および光の送達後に、過剰な製剤を除去するために眼をBSS で洗い流す。外科的切開を縫合糸を使って閉じる。動物にセファゾリン（抗生物質）およびセレストン（ステロイド）の結膜下注射を施す。眼を、眼の赤さ、目脂、および眼瞼下垂などの疼痛または炎症の何らかの徴候について、1週間は日に1回、次に1ヶ月間は週に1回の頻度で、臨床的に検査する。1ヶ月後に動物を安樂死させる。処置眼を取り出し、10%ホルマリン中で固定し、光学顕微鏡検査用に加工する。あらゆる炎症細胞の存在を記録する。臨床的および組織病理学的炎症応答を、1～4の尺度（1は炎症なしに相当し、2は軽度炎症に相当し、3は中等度炎症に相当し、4は重度炎症に相当する）で格付けする。

20

【実施例10】

【0197】

(理論的実施例)

インビボでの強膜および／または角膜の増強

インビボ処置、エクスピボ安定化：上述のインビボ適用に統いて、眼をエクスピボで安定化について試験する。片眼を処置し、もう一つの眼を対照とする。処置後、さまざまな時点でのウサギを安樂死させる（表3）。摘出眼を、上述の圧力誘発眼膨張アッセイを使って、安定化について試験する。

30

40

【表4】

表3－ウサギにおけるエクスピボ処置効力試験	
群	処置後時間
E	1週間
F	1ヶ月
G	3ヶ月
H	6ヶ月

10

【0198】

上述のように行われる眼膨張アッセイで 85 mmHg の IOP にさらした場合に、1つ以上の群の眼がその形状を維持するだろう。

【実施例11】

【0199】

(理論的実施例)

近視モデル系におけるインビボでの強膜および / または角膜の増強

モルモットにおける形態覚遮断近視 (form deprivation myopia) のモデルは確立されている (Howlett MH, McFadden SA. 「Form-deprivation myopia in the guinea pig (Cavia porcellus)」 (モルモット (Cavia porcellus) における形態覚遮断近視)」 Vision Res. 2006 Jan; 46 (1-2) : 267-83, Epub 2005 Aug 31)。5日齢のモルモットの片眼上に白いプラスチック製の半球を設置する。わずか11日間の形態覚遮断 (form deprivation) 後に、平均 -6.6 D を超える近視および遮断なしの僚眼と比較して 146 μm の軸延長が起こる。このモデルを使って光開始剤製剤をさらに検証することとし、このモデルでは上述の実験で得られるパラメータを使用する。

【0200】

この実験では正常眼と近視眼 (A群)、正常眼と処置近視眼 (B群)、処置正常眼と処置近視眼 (C群)、および近視眼と処置近視眼 (D群) を比較して試験する。

【表5】

表4－モルモットにおけるインビボ効力				
形態覚遮断				
群	遮眼子		処置	
	眼1	眼2	眼1	眼2
A	あり	なし	なし	なし
B	あり	なし	あり	なし
C	あり	なし	あり	あり
D	あり	あり	あり	なし

20

30

40

4日齢時に、右目を眼窩から脱出させ、後部強膜を露出させる。この領域を、光開始剤溶液に浸漬した Weck Cell アプリケータを使って、上で得た光開始剤 (例えばエオシン Y) 製剤で処置する。上述のように決定した適当な時間 (数分間) 待った後、処置した領域に照射して、光開始剤によるラジカル形成を誘発する。次に眼を眼窩内に戻し、結膜を吸収性縫合糸で閉じる。一連の対照動物には、同じ手技を施すが、光開始剤または照射のどちらか一方を適用しない。5日齢時に、ベルクロアークを、処置群および対照群の両方のモルモットの右眼の上と下とに接着し、白色プラスチック製散光器をそのベルク

50

口アークに固定する。

【0201】

生後16日時点で、散光器を取り除き、以下の測定を行う：角膜曲率を決定するための赤外角膜曲率測定；高周波超音波(20MHz)を用いる軸長；および調節麻痺後の線状検影法を使った屈折異常。これらの測定後に動物を全眼球の組織学的研究のために屠殺する。

【0202】

処置近視群から得られる眼は、上述のように行われる眼膨張アッセイで85mmHgのIOPにさらされた場合に、その形状を維持するか、または対照眼と比較して、インビボでその形状を維持するだろう。

10

[実施例11]

(理論的実施例)

【0203】

開放隅角縁内障を持つ患者は両眼に眼内圧の上昇および視神経カッピングの増加を示す。篩状板の機械的安定化をもたらし、視神経萎縮の進行を軽減するために、毛様体扁平部アプローチを使ってエオシンY/TEOAを硝子体内に注入する。5分～60分後に、篩状板に向けられた2光子光源を使って篩状板を照射する。その結果起こる篩状板内での結合組織の架橋は、そのモジュラスを増加させ、その後の変形に抵抗する。2光子照射源による篩状板の標的化は、例えば米国特許出願公開第2005/0048044号に記載されている当技術分野で周知の動き感知光子ヒーレンストモグラフィ装置を利用して行うことができる。

20

【実施例12】

【0204】

(理論的実施例)

近視を持つ患者がLASIKを受けることを決める。LASIK後拡張を防止するために、エキシマアブレーション後に、エオシンY/TEOAを実質ベッドに適用する。次にフラップを復位する。光開始剤に基づく処置による増大した角膜硬化により、LASIK後拡張の危険が低減する。

【参考文献】

【0205】

本明細書で言及する特許および刊行物は全て、本発明が属する技術分野の当業者の水準を示している。

30

【0206】

Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31(4):435-41.

【0207】

Avetisov, E. S., Tarutta, E. P., Iomdina, E. N., Vinetskaya, M. I. & Andreyeva, L. D. Nonsurgical and surgical methods of sclera reinforcement in progressive myopia. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 75, 618-623 (1997).

【0208】

40

Belyaev, V. S. & Ilyina, T. S. Late Results Of Scleroplasty In Surgical Treatment Of Progressive Myopia. *Eye Ear Nose And Throat Monthly* 54, 109-113 (1975).

【0209】

Blinder, K. J., Blumenkranz, M. S., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Donati, G., Lewis, H., Lim, J. L., Menchini, U., Miller, J. W., Mones, J. M., Potter, M. J., Pournaras, C., Reaves, A., Rosenfeld, P., Schachat, A. P., Schmidt-Erfurth, U., Sickenberg, M., Singerman, L. J., Slakter, J., Strong, H. A., Virgili, G. & Williams, G. A. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia - 2-year results of a randomized clinical Trial - VIP report no. 3. *Ophthalmology* 110, 667-673 (2003).

50

【 0 2 1 0 】

Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, Donnenfeld E, Wu H, McDonnell P, Rabinowitz Y. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. J Cataract Refract Surg. 2005;31(11):2035-8.

【 0 2 1 1 】

Bron, A. J. Keratoconus. Cornea 7, 163-169 (1988).

【 0 2 1 2 】

Buhren J, Kuhne C, and Kohnen T. Defining Subclinical Keratoconus Using Corneal First-Surface Higher-Order Aberrations. American Journal of Ophthalmology. 2007 Dec;143: 381-389

10

【 0 2 1 3 】

Chauvaud, D., Assouline, M. & Perrenoud, F. Scleral reinforcement. Journal Français D Ophthalmologie 20, 374-382 (1997).

【 0 2 1 4 】

Chow, Y. C, Dhillon, B. B., Chew, P. T. & Chew, S. J. Refractive errors in Singapore medical students. SingaporeMedical Journal 45, 470-474 (1990).

【 0 2 1 5 】

[0215] Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology. 2006 Dec;113(12):2285-91

20

【 0 2 1 6 】

[0216] Chua, W. H., Tan, D., Balakrishnan, V. & Chan, Y. H. Progression of childhood myopia following cessation of atropine treatment. Investigative Ophthalmology & Visual Science 46 (2005).

【 0 2 1 7 】

[0217] Colin J, Cochener B, Savary G, and Malet G. Correcting keratoconus with intrastromal rings. / Cataract Refract Surg 26 (2000), pp. 1117-1122.

【 0 2 1 8 】

[0218] Curtin, B. J. The myopias: basic science and clinical management (Lippincott Williams & Wilkins, 1985).

30

【 0 2 1 9 】

[0219] Ehlers W, Crouch E, Williams P, Riggs P. Factors Affecting Therapeutic Concentration of Topical Aminocaproic Acid in Traumatic Hyphema. IOVS. 1990; 31(11):2389-2394.

【 0 2 2 0 】

[0220] Edwards, A. & Prausnitz, M. R. Predicted permeability of the cornea to topical drugs. Pharmaceutical Research 18, 1497-1508 (2001).

【 0 2 2 1 】

[0221] Faraj HG, Gatinel D, Chastang PJ and Hoang-Xuan T. Corneal ectasia after LASIK. / Cataract Refract Surg 29 (2003), p. 220

40

【 0 2 2 2 】

[0222] Howlett MH, McFadden SA., Form-deprivation myopia in the guinea pig (Cavia porcellus), Vision Res. 2006 Jan;46(1-2):267-83, Epub 2005 Aug 31.

【 0 2 2 3 】

[0223] Hsu WM, Cheng CY, Liu JH, Tsai SY, Chou P. Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. Ophthalmology. 2004; 111(1):62-9.

【 0 2 2 4 】

[0224] Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y; Tajimi Study Group. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese ad

50

ult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1354-62.

【 0 2 2 5 】

[0225] Jacob, J. T., Lin, J. J. & Mikal, S. P. Synthetic scleral reinforcement materials.3. Changes in surface and bulk physical properties. *Journal Of Biomedical Materials Research* 37, 525-533 (1997).

【 0 2 2 6 】

[0226] JacobLabarre, J. T., Assouline, M., Conway, M. D., Thompson, H. W. & McDonald, M. B. Effects Of Scleral Reinforcement On The Elongation Of Growing Cat Eyes. *Archives Of Ophthalmology* 111, 979-986 (1993).

【 0 2 2 7 】

[0227] Khoo CY, Chong J, Rajan U.A 3-year study on the effect of RGP contact lenses on myopic children. *SingaporeMed J* 1999;40:230-7.

【 0 2 2 8 】

[0228] Korobelnik, J. F., D'Hermies, F., Chauvaud, D., Legeais, J. M., Hoang- Xu an, T. & Renard, G. Expanded polytetrafluoroethylene episcleral implants used as encircling scleral buckling - An experimental and histopathological study. *Ophthalmic Research* 32, 110- 117 (2000).

【 0 2 2 9 】

[0229] Krachmer, J. H., Feder, R. S. & Belin, M. W. Keratoconus And Related Noninflammatory Corneal Thinning Disorders. *Survey Of Ophthalmology* 28, 293-322 (1984).

【 0 2 3 0 】

[0230] Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(2):236-244.

【 0 2 3 1 】

[0231] Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Lee LA, Hung PT. Epidemiologic study of the prevalence and severity of myopia among schoolchildren in Taiwan in 2000. *J Formos Med Assoc.* 2001;100(10):684-91.

【 0 2 3 2 】

[0232] Lodge A., Peto T. and McFadden S., Form deprivation myopia and emmetropization in the guinea pig, *Proceedings of the Australian Neuroscience Society* 5 (1994), p. 123.

【 0 2 3 3 】

[0233] McBrien, N. A. & Gentle, A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress In Retinal And Eye Research* 22, 307-338 (2003).

【 0 2 3 4 】

[0234] McDonald MB, Kaufman HE, Durrie DS et al, Epikeratophakia for the treatment of keratoconus. The nationwide study. *Arch Ophthalmol* 93 (1982), pp. 342-347.

【 0 2 3 5 】

[0235] Mortealousque, B., Leger, F., Velou, S., Graffan, R., Colin, J. & Korobelnik, J. F. S/e-PTFE episcleral buckling implants: An experimental and histopathologic study. *Journal Of Biomedical Materials Research* 63, 686-691 (2002).

【 0 2 3 6 】

[0236] Politzer, M. Experiences In Medical-Treatment Of Progressive Myopia. *Klinische Monatsblatter Fur Augenheilkunde* 171, 616-619 (1977).

【 0 2 3 7 】

[0237] Prausnitz, M. R. & Noonan, J. S. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. *Journal Of Pharmace*

10

20

30

40

50

utical Sciences 87, 1479-1488 (1998).

【 0 2 3 8 】

[0238] Rabinowitz YS, Garbus J and McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. Arch Ophthalmol 108 (1990), pp. 365-371.

【 0 2 3 9 】

[0239] Rabinowitz, Y. S. Keratoconus. Survey Of Ophthalmology 42, 297-319 (1998)

【 0 2 4 0 】

[0240] Randleman JB. Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. Curr Opin Ophthalmol. 2006;17(4):406-12. 10

【 0 2 4 1 】

[0241] Randleman JB, Russell B, Ward MA, et al, Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK, Ophthalmology 110 (2003), pp. 267-275.

【 0 2 4 2 】

[0242] Salabert D, Cochener B, Mage F and Colin J. Keratoconus and familial topographic corneal anomalies [in French] . J Fr Ophthalmol 17 (1994), pp. 646-656.

【 0 2 4 3 】

[0243] Sasaki, H. et al. Enhancement of ocular drug penetration. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 16, 85-146 (1999). 20

【 0 2 4 4 】

[0244] Sasaki H, Yamamura K, Mukai T, Nishida K, Nakamura J, Nakashima M, Ichikawa M. Enhancement of Ocular Drug Penetration. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1999; 16(1):85-146.

【 0 2 4 5 】

[0245] Seiler, T., Huhle, S., Spoerl, E. & Kunath, H. Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study. Graefes Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology 238, Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, Scher CA, Crockett RS, Novack GD; US Pirenzepine Study Group. Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study. Arch Ophthalmol. 2004;122(11):1667-74. 30

【 0 2 4 6 】

[0246] Shih YF, Lin LL, Hwang CY, et al. The effects of qi-qong ocular exercise on accommodation. Clin J Physiol 1995;38:35-42.822-825 (2000).

【 0 2 4 7 】

[0247] Smith VA, Easty DL. Matrix metalloproteinase 2: involvement in keratoconus. Eur J Ophthalmol. 2000;10:215-226.

【 0 2 4 8 】

[0248] Smith VA, Hoh HB, Littleton M, Easty DL. Over-expression of a gelatinase A activity in keratoconus. Eye. 1995;9:429-433 40

【 0 2 4 9 】

[0249] Spitznas M, Eckert J, Frising M, Eter N. Long-term functional and topographic results seven years after epikeratophakia for keratoconus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240(8):639-43.

【 0 2 5 0 】

[0250] Sperduto, R. D., Seigel, D. D., Roberts, J. J. & Rowland, M. M. Prevalence of myopia in the United States. 405-407 (1983).

【 0 2 5 1 】

[0251] Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res. 2004;29(1):35-40. 50

【 0 2 5 2 】

[0252] Spoerl E, Wollensak G, Ditttert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica*. 2004 ;218(2):136-40.

【 0 2 5 3 】

[0253] Spoerl, E. & Seiler, T. Techniques for stiffening the cornea. *Journal Of Refractive Surgery* 15, 711-713 (1999).

【 0 2 5 4 】

[0254] Sporl, E., Huhle, M., Kasper, M. & Seiler, T. Artificial stiffening of the cornea by induction of intrastromal cross-links. *Ophthalmologe* 94, 902-906 (1997). 10

【 0 2 5 5 】

[0255] Tae, G. et al. Crosslinking effects of glycerose on rabbit and human corneas: Rheological and microscopical studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 41, S693-S693 (2000).

【 0 2 5 6 】

[0256] Tangliu, D. D. S., Richman, J. B., Weinkam, R. J. & Takruri, H. Effects of 4 Penetration Enhancers on Corneal Permeability of Drugs in-Vitro. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 83, 85-90 (1994).

【 0 2 5 7 】

[0257] Tano, Y. Lix Edward Jackson memorial lecture - Pathologic myopia: Where are we now? *American Journal Of Ophthalmology* 134, 645-660 (2002). 20

【 0 2 5 8 】

[0258] Tarutta, Y. P., Iomdina, Y. N., Shamkhalova, E. S., Andreyeva, L. D. & Maximova, M. V. Sclera Fortification In Children At A High-Risk Of Progressive Myopia. *Vestnik Oftalmologii* 108, 14-17 (1992).

【 0 2 5 9 】

[0259] Tessier, F. J., Tae, G., Monnier, V. M. & Kornfield, J. A. Rigidification of corneas treated in vitro with glyceraldehyde characterization of two novel crosslinks and two chromophores. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 43, U892-U892 (2002). 30

【 0 2 6 0 】

[0260] Tokoro, T. On the definition of pathologic myopia in group studies. *Acta Ophthalmol Suppl* 185, 107-108 (1998).

【 0 2 6 1 】

[0261] Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, Kenney MC. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3345-51.

【 0 2 6 2 】

[0262] Wollensak, G. & Spoerl, E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. *Journal Of Cataract And Refractive Surgery* 30, 689-695 (2004). 40

【 0 2 6 3 】

[0263] Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(4):356-60.

【 0 2 6 4 】

[0264] Wollensak, G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current Opinion In Ophthalmology* 17, 356-360 (2006).

【 0 2 6 5 】

[0265] Wollensak, G., Sporl, E. & Seiler, T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Ophthalmologe* 100, 44-49 (2003).

【 0 2 6 6 】

50

[0266] Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(3):516-21.

【 0 2 6 7 】

[0267] Wollensak G, Iomdina E, Ditttert DD, Salamatina O, Stoltenburg G. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(4):477-82.

【 0 2 6 8 】

[0268] Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004;23(5):503-7.

10

【 0 2 6 9 】

[0269] Wollensak G, Spoerl E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(3):689-95.

【 0 2 7 0 】

[0270] Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye*. 2004; 18(7):718-22.

【 0 2 7 1 】

[0271] Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004;23(1):43-9.

20

【 0 2 7 2 】

[0272] Wollensak G, Sporl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003;35(6):324-8.

【 0 2 7 3 】

[0273] Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29(9):1786- 90.

30

【 0 2 7 4 】

[0274] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.

【 0 2 7 5 】

[0275] Wong, T. Y., Foster, P. J., Hee, J. J., Ng, T. P., Tielsch, J. M., Chew, S. J., Johnson, G. J. & Seah, S. K. Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 41, 2486-2494 (2000).

【 0 2 7 6 】

[0276] Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, Jonas JB. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 113:1134.e1-11.

40

【 0 2 7 7 】

[0277] U.S.PATENT APPLICATION NO. 2005/0271590

【 0 2 7 8 】

[0278] U.S.PATENT NO. 6,161,544

【 0 2 7 9 】

[0279] U.S.PATENT NO. 6,478,792

【 0 2 8 0 】

[0280] U.S.PATENT APPLICATION NO. 2005/0048044

50

【0281】

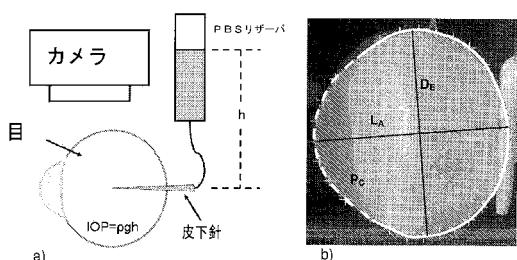
本明細書において言及するか、または他の形で確認された全ての文献は、それぞれが上記の参照によって個別に組み入れられているかのように、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。特に、全ての文献は、その文献が引用された理由となった具体的な材料またはその文献に依拠している具体的な材料について、参照により本明細書に組み入れられる。

【0282】

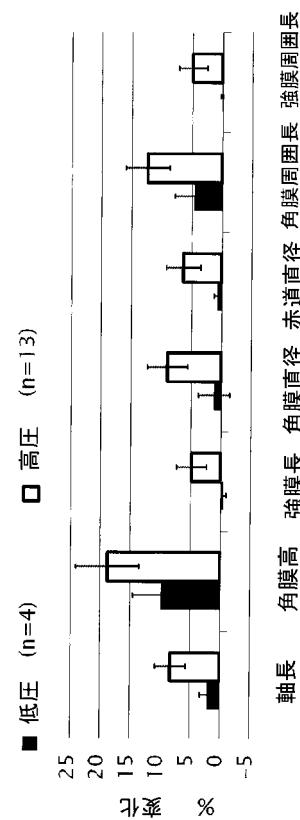
本発明およびその利点を詳細に説明したが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の要旨および範囲から逸脱することなく、さまざまな変化、置換および改変を行うことができると理解すべきである。さらにまた、本願の範囲は、本明細書に記載したプロセス、機械、製造、組成物、手段、方法および工程の特定の実施形態に限定されるものではない。当業者は本発明の開示からすぐに理解できるであろうが、本明細書に記載の対応する実施形態と実質的に同じ機能を果たすか、または実質的に同じ結果を達成する既存のまたは今後開発されるプロセス、機械、製造、組成物、手段、方法、または工程は、本発明に従って利用することができる。したがって添付の特許請求の範囲は、そのようなプロセス、機械、製造、組成物、手段、方法、または工程をその範囲に包含するものとする。

10

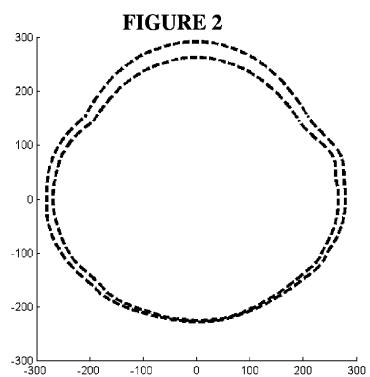
【図1】



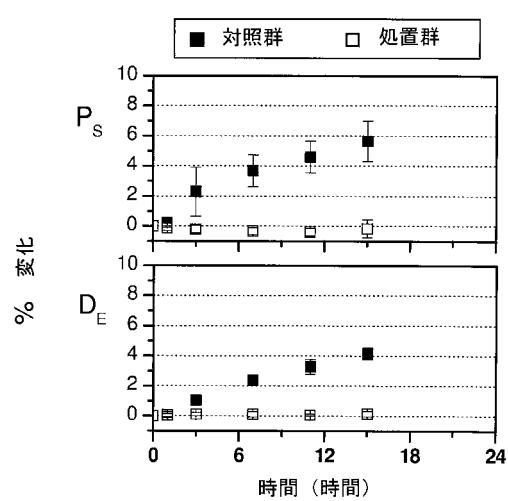
【図3】



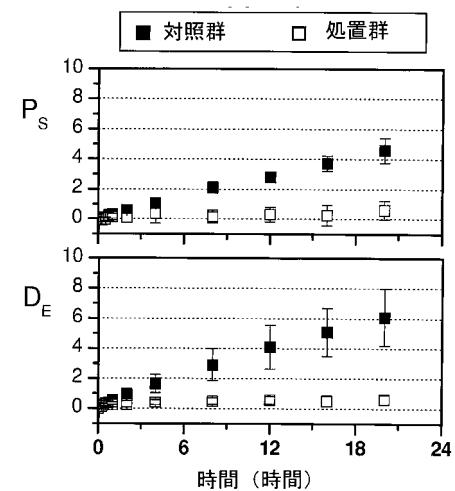
【図2】



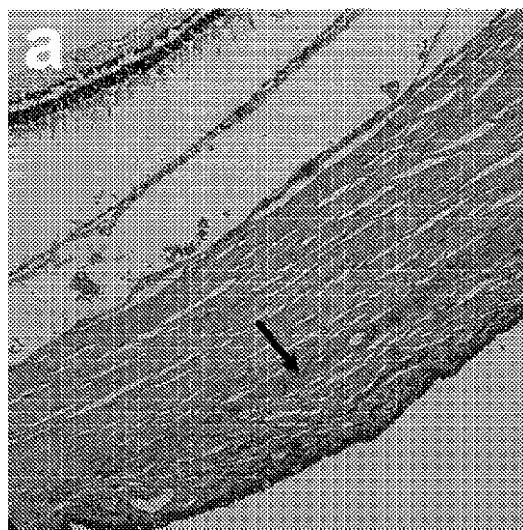
【図4】



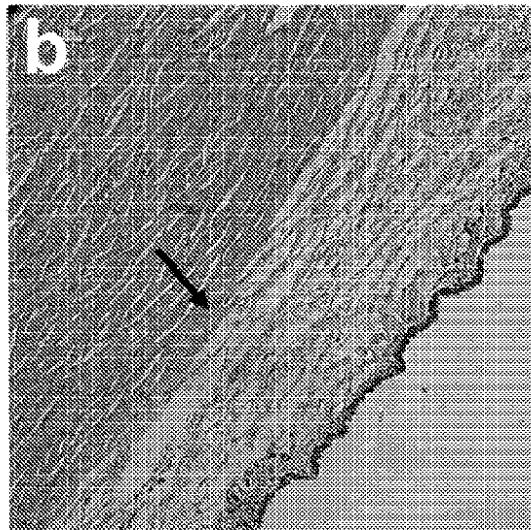
【図5】



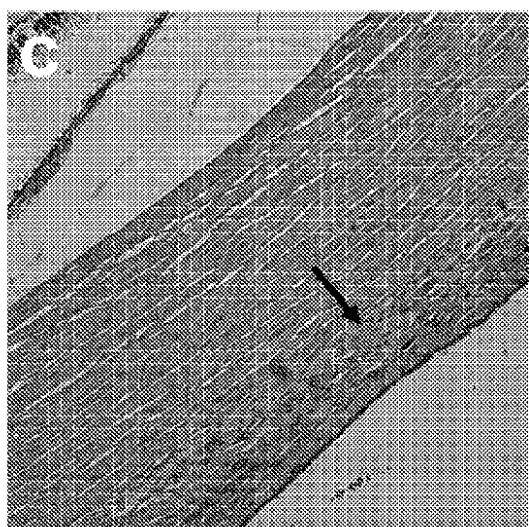
【図6 a】



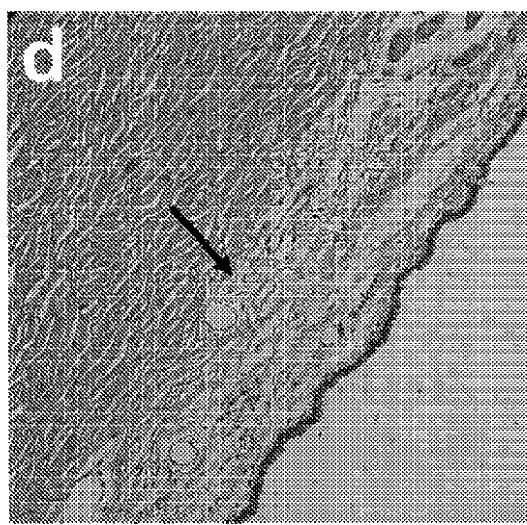
【図6 b】



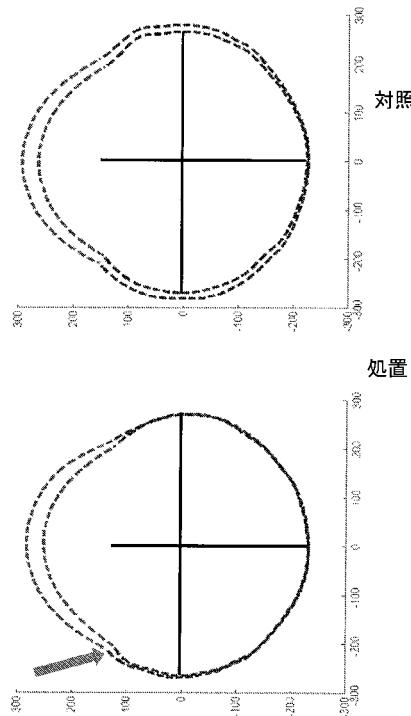
【図 6 c】



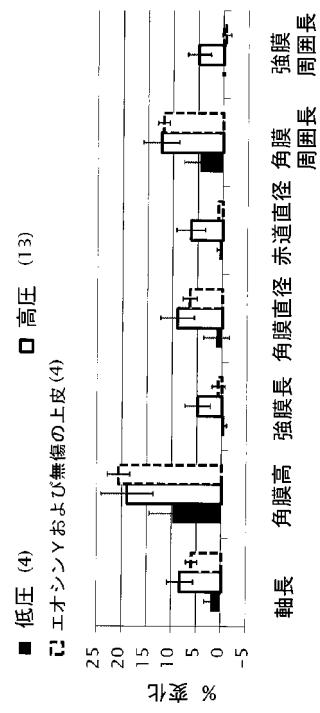
【図 6 d】



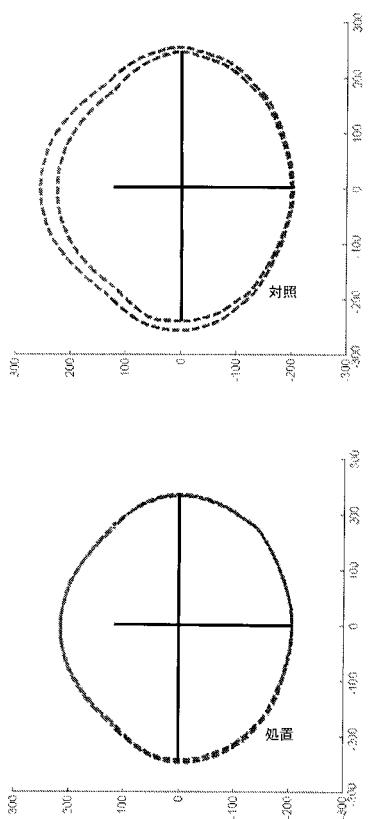
【図 7 A】



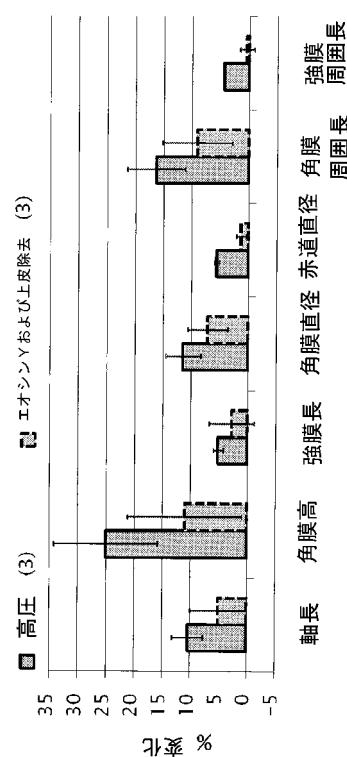
【図 7 B】



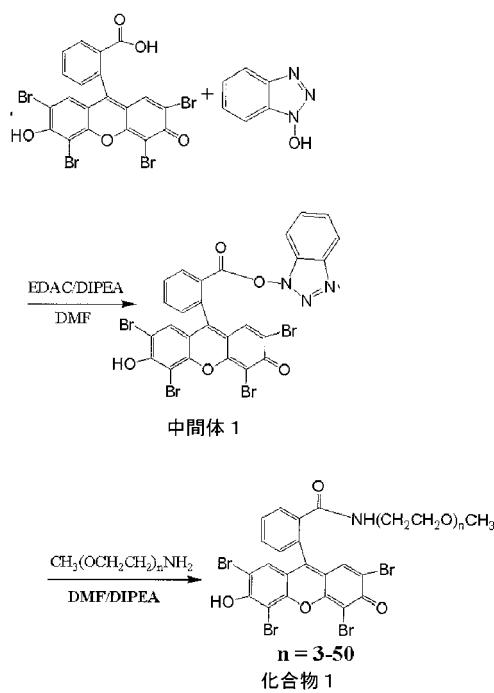
【図 8 A】



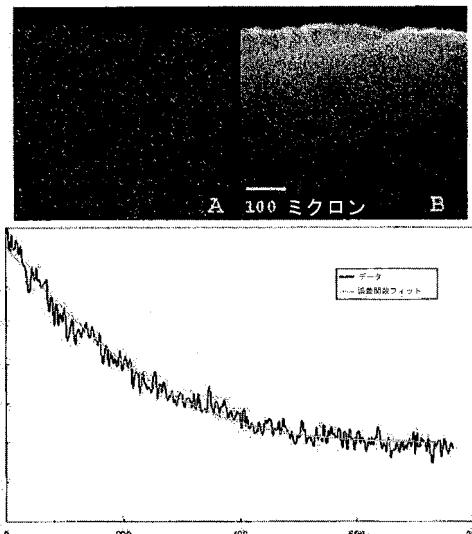
【図 8 B】



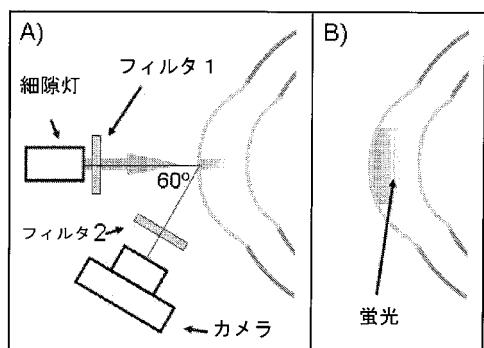
【図 9】



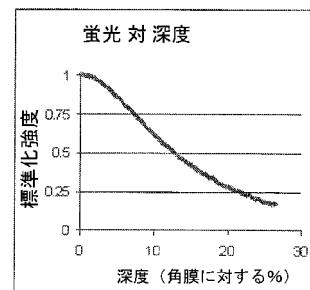
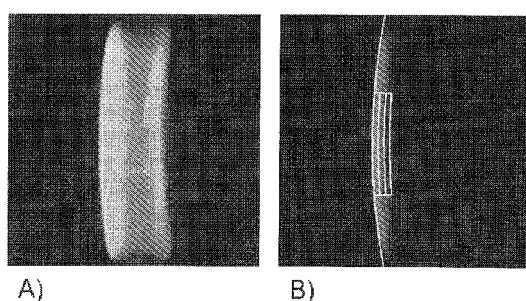
【図 10】



【図 1 1 A】

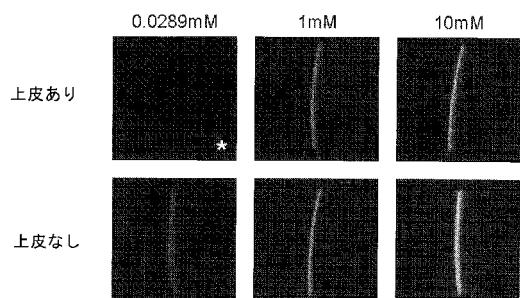


【図 1 1 B】



C)

【図 1 2】



フロントページの続き

(74)代理人 110000729
特許業務法人 ユニアス国際特許事務所

(72)発明者 シュワーツ、ダニエル、エム .
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94133、サン フランシスコ、42 カルホウン テラス

(72)発明者 マットソン、マシュー、エス .
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91106、パサデナ、アパートメント 201、348 エス . カタリナ アベニュー

(72)発明者 コーンフィールド、ジュリア、エー .
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91107、パサデナ、371 エス . バークレー アベニュー

(72)発明者 マロニー、ロバート、ケイ .
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90272、パシフィック パリセイズ、640 チャトウ クア

(72)発明者 グラブス、ロバート、エイチ .
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91030、サウス パサデナ、1700 スプルース ブレイス

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0271590(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 41/00
A 61 K 31/352
A 61 K 47/34

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)