

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-6796

(P2010-6796A)

(43) 公開日 平成22年1月14日(2010.1.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-111976 (P2009-111976)	(71) 出願人	000115991
(22) 出願日	平成21年5月1日 (2009.5.1)		ロート製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2008-141717 (P2008-141717)		大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(32) 優先日	平成20年5月29日 (2008.5.29)	(74) 代理人	110000796
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	福嶋 一宏
			大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
			ロート製薬株式会社内
		(72) 発明者	中田 温子
			大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
			ロート製薬株式会社内
		Fターム(参考)	4C076 AA12 BB24 CC10 DD09 DD22
			DD37 DD60
			4C086 AA01 AA02 BC17 MA02 MA05
			MA17 MA58 NA14 ZA33 ZB21
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤

(57) 【要約】

【課題】本発明の目的は、非イオン性SHCL表面への角膜上皮細胞の接着を抑制できる非イオン性SHCL用点眼剤、とりわけ、非イオン性SHCLの装用時に点眼可能であって非イオン性SHCL表面への角膜上皮細胞の接着を抑制できる点眼剤を提供することである。

【解決手段】(A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と(B)メントールとを併用し、且つ該(B)成分の配合割合を0.001w/v%以上に設定することにより、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤を調製する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

(A) クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と (B) メントールとを含有し、且つ該 (B) 成分の配合割合が 0.001 w/v % 以上であることを特徴とする、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

【請求項 2】

(A) 成分としてマレイン酸クロルフェニラミンを含む、請求項 1 に記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

【請求項 3】

非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズの含水率が 35 % 以下である、請求項 1 又は 2 に記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

【請求項 4】

更に (C) 界面活性剤を含有する、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ表面への角膜細胞の接着を抑制することができる非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

近年、コンタクトレンズ (CL) の装用者が増えており、中でもソフトコンタクトレンズ (SCL) の装用者が増えている。一般的に、ソフトコンタクトレンズを装用した場合には、大気からの酸素供給量が低下し、その結果として角膜上皮細胞の分裂抑制や角膜肥厚につながる場合があることが指摘されている。そのため、より高い酸素透過性を有するソフトコンタクトレンズの開発が進められてきた。

【0003】

シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズは、そのような背景の下、高酸素透過性を有するソフトコンタクトレンズとして近年開発されてきたものである。シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズは、ハイドロゲルにシリコーンを配合させることにより、従来のハイドロゲルコンタクトレンズの数倍の酸素透過性を実現する。従って、ソフトコンタクトレンズの弱点である酸素供給不足を改善することができ、酸素不足に伴う角膜に対する悪影響を大幅に抑制できるものとして、大きく期待されている。

【0004】

一般に、ソフトコンタクトレンズ装用者の眼に対して適用される点眼剤については、ソフトコンタクトレンズの種類に応じて、安全性等の影響を十分に考慮して設計することが不可欠である。特に、ソフトコンタクトレンズは、素材によってイオン性の有無や含水率の高低等が種々異なるため、ソフトコンタクトレンズ装用者の眼に適用される点眼剤は、適用されるソフトコンタクトレンズの性質に応じて製剤設計を行うことが慣用である。従来、クロルフェニラミン及びその塩やメントール等の成分は、抗アレルギー効果や清涼感の付与を目的として点眼剤に使用されているが (特許文献 1 - 5 参照)、これらの成分がシリコーンハイドロゲルコンタクトレンズに及ぼす影響については明らかにされていない。ましてや、クロルフェニラミン及び / 又はその塩と、特定量以上のメントールとの併用が、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ装用者の眼組織に及ぼす影響については、推認し得る報告すらないのが現状である。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0005】**

【特許文献 1】特開 2005 - 162747 号公報

10

20

30

40

50

【特許文献2】特開2005-309420号公報

【特許文献3】特開2005-330276号公報

【特許文献4】特開2006-39529号公報

【特許文献5】特開2008-24701号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者等は、各種ソフトコンタクトレンズについて種々の検討を行っていたところ、全く予想していなかったことに、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ（以下、非イオン性SHCLと略記する）のレンズ表面は、角膜上皮細胞の接着性が著しく高いという全く新しい知見を得た。このような角膜上皮細胞の接着性が高いコンタクトレンズは、コンタクトレンズの装用時に角膜上でレンズに角膜細胞が接着して、レンズが動く度に、又はレンズを外す際に、眼組織から該細胞を剥離させて、角膜表面の損傷やそれに伴う痛みを発生させる恐れがあり、ひいてはコンタクトレンズ使用者のQOL（Quality of Life）を著しく低下させることにもなる。更に、SHCLは、他のソフトコンタクトレンズに比して比較的長期に亘って連続装用される場合が多いことを考慮すると、長期間の連続装用によって生じる角膜上皮細胞の非イオン性SHCLへの接着は、重大な眼疾患又は眼粘膜症状を引き起こす一因にもなりかねない。

10

【0007】

そこで、角膜上皮細胞の非イオン性SHCLへの接着を抑制できる非イオン性SHCL用点眼剤、とりわけ、非イオン性SHCLの装用時に点眼可能であって非イオン性SHCL表面への角膜上皮細胞接着を抑制できる点眼剤の開発が求められている。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討した結果、クロルフェニラミン及び/又はその塩と、特定量のメントールとを使用することにより、角膜上皮細胞の非イオン性SHCLへの接着を著しく抑制できることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて、更に改良を重ねることにより完成したものである。

【0009】

即ち、本発明は、下記に掲げる非イオン性SHCL用点眼剤を提供する。

30

項1． (A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と(B)メントールとを含有し、且つ該(B)成分の配合割合が0.001w/v%以上である、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

項2． (A)成分としてマレイン酸クロルフェニラミンを含む、項1に記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

項3． 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズの含水率が35%以下である、項1又は2に記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

項4． 更に(C)界面活性剤を含有する、項1乃至3のいずれかに記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

項5． (A)成分の配合割合が0.01w/v%以上である、項1乃至4のいずれかに記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

40

項6． (C)成分として非イオン性界面活性剤を含む、項4に記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

項7． 非イオン性界面活性剤として、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、及びポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群より選択される少なくとも1種を含む、項6に記載の非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤。

【0010】

また、本発明は、下記に掲げる、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズに対する角膜上皮細胞の接着抑制方法を提供する。

50

項 8 . (A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と (B)メントールとを含有し、且つ該(B)成分の配合割合が 0 . 0 0 1 w / v % 以上である非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤と、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズとを接触させることを特徴とする、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズに対する角膜上皮細胞の接着抑制方法。

項 9 . (A)成分としてマレイン酸クロルフェニラミンを含む、項 8 に記載の接着抑制方法。

項 1 0 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズの含水率が 3 5 % 以下である、項 8 又は 9 に記載の接着抑制方法。

項 1 1 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤が更に(C)界面活性剤を含有する、項 8 乃至 1 0 のいずれかに記載の接着抑制方法。

項 1 2 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤における(A)成分の配合割合が 0 . 0 1 w / v % 以上である、項 8 乃至 1 1 のいずれかに記載の接着抑制方法。

項 1 3 . (C)成分として非イオン性界面活性剤を含む、項 1 1 に記載の接着抑制方法。

項 1 4 . 非イオン性界面活性剤として、ポリソルベート 8 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、及びポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、項 1 3 に記載の接着抑制方法。

【 0 0 1 1 】

また、本発明は、下記に掲げる、点眼剤に非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を付与する方法を提供する。

項 1 5 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤に、(A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と共に、(B)メントールを 0 . 0 0 1 w / v % 以上の配合割合で配合することを特徴とする、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤に非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を付与する方法。

項 1 6 . (A)成分としてマレイン酸クロルフェニラミンを含む、項 1 5 に記載の付与方法。

項 1 7 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズの含水率が 3 5 % 以下である、項 1 5 又は 1 6 に記載の付与方法。

項 1 8 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤に、更に(C)界面活性剤を配合する、項 1 5 乃至 1 7 のいずれかに記載の付与方法。

項 1 9 . 非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤における(A)成分の配合割合が 0 . 0 1 w / v % 以上である、項 1 5 乃至 1 8 のいずれかに記載の付与方法。

項 2 0 . (C)成分として非イオン性界面活性剤を含む、項 1 8 に記載の付与方法。

項 2 1 . 非イオン性界面活性剤として、ポリソルベート 8 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、及びポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、項 2 0 に記載の付与方法。

【 0 0 1 2 】

更に、本発明は、下記に掲げる使用をも提供する。

項 2 2 . (A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、及び 0 . 0 0 1 w / v % 以上の(B)メントールの、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤の製造のための使用。

項 2 3 . (A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、及び 0 . 0 0 1 w / v % 以上の(B)メントールの、非イオン性シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を付与するための点眼剤の製造のための使用。

項 2 4 . (A)成分としてマレイン酸クロルフェニラミンを含む、項 2 2 又は 2 3 のいずれかに記載の使用。

10

20

30

40

50

項 2 5 . 非イオン性シリコンハイドロゲルコンタクトレンズの含水率が 3 5 % 以下である、項 2 2 乃至 2 4 のいずれかに記載の使用。

項 2 6 . (A)成分及び(B)成分と共に、(C)界面活性剤が組み合わされて用いられる、項 2 2 乃至 2 5 のいずれかに記載の使用。

項 2 7 . (A)成分が 0 . 0 1 w / v % 以上の配合割合が用いられる、項 2 2 乃至 2 6 のいずれかに記載の使用。

項 2 8 . (C)成分として非イオン性界面活性剤を含む、項 2 6 に記載の使用。

項 2 9 . 非イオン性界面活性剤として、ポリソルベート 8 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、及びポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、項 2 8 に記載の使用。

10

【発明の効果】

【 0 0 1 3 】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤によれば、非イオン性SHCLに対して角膜上皮細胞が接着するのを効果的に抑制できるので、非イオン性SHCLの使用による角膜表面の損傷やそれに伴う痛みを改善することができる。

【 0 0 1 4 】

また、SCL装用時には角膜は障害が起きても自覚し難いことが知られているため、非イオン性SHCLの長期間の連続装用を繰り返すと、重症になるまで放置してしまうことがある。これに対して、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤によれば、このような悪影響についても改善でき、高い安全性をもって非イオン性SHCLを長期間連続装用することをも可能になる。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 5 】

【図 1】参考試験例 1 において、各種ソフトコンタクトレンズの角膜上皮細胞の接着性を評価した結果を示す図である。

【図 2】試験例 1 において、試験液（実施例 1 及び比較例 1 - 2）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

【図 3】試験例 2 において、試験液（実施例 2 - 5、比較例 3 - 5）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

【図 4】試験例 3 において、試験液（実施例 6、比較例 6 - 7）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

30

【図 5】試験例 4 において、試験液（実施例 7、比較例 8）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

【図 6】試験例 5 において、試験液（実施例 8 - 10、比較例 9 - 10）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

【図 7】試験例 6 において、試験液（実施例 11 - 12、比較例 11）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

【図 8】参考試験例 2 において、試験液（比較例 12 - 13）の非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞接着抑制効果を評価した結果を示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

(I) 非イオン性SHCL用点眼剤

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種（以下、単に(A)成分と表記することもある）を含有する。クロルフェニラミン及びその塩は、抗ヒスタミン剤として公知の化合物であり、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。

【 0 0 1 7 】

本発明で使用される上記(A)成分の内、クロルフェニラミンの塩としては、医薬上、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されないが、具体的には、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩；塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩；金属塩

50

等の各種の塩が挙げられる。これらの塩の中でも、好ましくは有機酸塩、更に好ましくはマレイン酸塩が挙げられる。これらのクロルフェニラミンの塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

【0018】

また、クロルフェニラミン及びその塩は、水和物の形態であってもよく、更にd体、l体、dl体のいずれであってもよい。

【0019】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤には、上記(A)成分として、クロルフェニラミン及びその塩の中から、1種のものを選択して単独で使用してもよく、2種以上のものを任意に組み合わせて使用してもよい。上記(A)成分として、好ましくはクロルフェニラミンの塩、更に好ましくはクロルフェニラミンの有機酸塩、特に好ましくはクロルフェニラミンのマレイン酸塩(マレイン酸クロルフェニラミン)が挙げられる。

10

【0020】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤において、上記(A)成分の配合割合については、該(A)成分の種類、他の配合成分の種類、該点眼剤の用途等に応じて適宜設定されるが、一例として、該点眼剤の総量に対して、該(A)成分が総量として0.005w/v%以上が挙げられる。非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着を一層効果的に抑制するとの観点から、好ましくは、該(A)成分が総量で0.01w/v%以上、更に好ましくは0.01~0.1w/v%、特に好ましくは0.01~0.03w/v%が例示される。

20

【0021】

更に、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、上記(A)成分に加えて、メントール(以下、単に(B)成分と表記することもある)を0.001w/v%以上の配合割合で含有する。このように所定の配合割合のメントールを、上記(A)成分と併用することによって、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着を有効に抑制させることが可能になる。

【0022】

上記(B)成分として使用されるメントールは、d体、l体、dl体のいずれであってもよいが、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層顕著ならしめるとの観点から、好ましくはl体が用いられる。また、上記(B)成分として、メントールを含有する精油を使用してもよい。このような精油としては、例えば、ハッカ油、クールミント油、スペアミント油、ペパーミント油等が挙げられる。

30

【0023】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤には、上記(B)成分として、上述のメントールの中から、1種のものを選択して単独で使用してもよく、2種以上のものを任意に組み合わせて使用してもよい。

【0024】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤において、上記(B)成分の配合割合は、該点眼剤の総量に対して該(B)成分が総量で0.001w/v%以上となるように設定されていればよいが、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層顕著ならしめるとの観点から、該(B)成分の配合割合として、好ましくは0.001~0.02w/v%、更に好ましくは0.001~0.01w/v%となる濃度が例示される。なお、上記(B)成分として、メントールを含む精油を使用する場合は、当該精油の配合割合は、配合される精油中のメントール含有量が上記配合割合を満たすように設定される。

40

【0025】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤において、上記(A)成分に対する上記(B)成分の比率については、前述する配合割合を満たす限り特に制限されるものではないが、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層顕著ならしめるという観点から、上記(A)成分の総量100重量部当たり、上記(B)成分のメントールの総量が1~1000重量部、好ましくは2~200重量部、更に好ましくは3~100重量部となる比率を充足することが望ましい。

【0026】

50

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤には、上記(A)及び(B)成分に加えて、更に界面活性剤（以下、単に(C)成分と表記することもある）を含有していてもよい。このように、界面活性剤を含むことによって、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層有効に奏させることが可能になる。本発明の非イオン性SHCL用点眼剤に配合可能な界面活性剤としては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されることを限度として特に制限されず、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤のいずれであってもよい。

【0027】

上記(C)成分として使用される非イオン性界面活性剤としては、具体的には、モノラウリン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート20）、モノパルミチン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート40）、モノステアリン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート60）、トリステアリン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート65）、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート80）、等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類；ポロクサマー407、ポロクサマー235、ポロクサマー188、ポロクサマー403、ポロクサマー237、ポロクサマー124等のPOE・POPブロックコポリマー類；POE(60)硬化ヒマシ油（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60）等のPOE硬化ヒマシ油類；POE(9)ラウリルエーテル等のPOEアルキルエーテル類；POE(20)POP(4)セチルエーテル等のPOE-POPアルキルエーテル類；POE(10)ノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類等が挙げられる。なお、上記で例示する化合物において、POEはポリオキシエチレン、POPはポリオキシプロピレン、及び括弧内の数字は付加モル数を示す。また、上記(C)成分として使用される両性界面活性剤としては、具体的には、アルキルジアミノエチルグリシン等が例示される。また、上記(C)成分として使用される陽イオン性界面活性剤としては、具体的には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等が例示される。また、上記(C)成分として使用される陰イオン性界面活性剤としては、具体的には、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、脂肪族 α -スルホメチルエステル、 α オレフィンスルホン酸等が例示される。

【0028】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤において、上記界面活性剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0029】

これらの(C)成分の中でも、眼粘膜に対する高い安全性を備えさせ、且つ非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層向上せしめるという観点から、好ましくは非イオン性界面活性剤；更に好ましくはPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE硬化ヒマシ油類、POE-POPブロックコポリマー類；特に好ましくはポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、POE-POPブロックコポリマー；より好ましくはポリソルベート80及びPOE-POPブロックコポリマーが用いられる。

【0030】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤に上記(C)成分を配合する場合、該(C)成分の配合割合については、該(C)成分の種類、他の配合成分の種類や量、該点眼剤の用途等に応じて適宜設定できる。上記(C)成分の配合割合の一例として、該点眼剤の総量に対して、該(C)成分が総量で、0.001～1.0w/v%、好ましくは0.005～0.5w/v%、更に好ましくは0.01～0.1w/v%が例示される。

【0031】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤において、上記(B)成分に対する上記(C)成分の比率については、前述する配合割合を満たす限り特に制限されるものではないが、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層顕著ならしめるという観点から、上記(B)成分のメントールの総量1重量部あたり、(C)成分の総量が、2～10000重量部、好ましくは5～50000重量部、更に好ましくは5～100000重量部となる比率を充足することが望ましい。

【0032】

10

20

30

40

50

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、上記成分に加えて、更に緩衝剤を含有していてもよい。本発明の非イオン性SHCL用点眼剤に配合できる緩衝剤としては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。かかる緩衝剤の一例として、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、イブシロン - アミノカブロン酸、アスパラギン酸、アスパラギン酸塩などが挙げられる。これらの緩衝剤は組み合わせて使用しても良い。好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤及びクエン酸緩衝剤である。特に好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤またはリン酸緩衝剤である。ホウ酸緩衝剤としては、ホウ酸アルカリ金属塩、ホウ酸アルカリ土類金属塩などのホウ酸塩が挙げられる。リン酸緩衝剤としては、リン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩などのリン酸塩が挙げられる。クエン酸緩衝剤としては、クエン酸アルカリ金属塩、クエン酸アルカリ土類金属塩などが挙げられる。また、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン酸塩の水和物を用いてもよい。より具体的な例として、ホウ酸又はその塩（ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム、ホウ酸アンモニウム、ホウ砂など）、リン酸又はその塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムなど）、炭酸又はその塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウムなど）、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウムなど）、酢酸又はその塩（酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウムなど）、アスパラギン酸又はその塩（アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸カリウムなど）等が例示できる。これらの緩衝剤は1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

10

20

30

40

50

【0033】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤に緩衝剤を配合する場合、該緩衝剤の配合割合については、使用する緩衝剤の種類、他の配合成分の種類や量、該点眼剤の用途等に応じて異なり、一律に規定することはできないが、例えば、該点眼剤の総量に対して、該緩衝剤が総量で0.01～10w/v%、好ましくは0.1～5w/v%、更に好ましくは0.5～2w/v%となる割合が例示される。

【0034】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤のpHについては、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容される範囲内であれば特に限定されるものではない。本発明の非イオン性SHCL用点眼剤のpHの一例として、4.0～9.5、好ましくは5.0～8.5、より好ましくは5.5～8.0、更に好ましくは6.0～7.5となる範囲が挙げられる。本発明の非イオン性SHCL用点眼剤をかかるとなるpH範囲となるように調整すれば、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を有効に保持させ、且つ眼粘膜に対する刺激を低減して高い安全性を備えることができる。一実施形態において、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤が、例えばpH5.5～6.5である場合には、上記(C)成分（好ましくは非イオン性界面活性剤）を配合することによって、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果をより一層効果的に奏させることが可能になる。

【0035】

また、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤の浸透圧については、生体に許容される範囲内であれば、特に制限されない。本発明の非イオン性SHCL用点眼剤の浸透圧比の一例として、好ましくは0.7～5.0、更に好ましくは0.9～3.0、特に好ましくは1.0～2.0となる範囲が挙げられる。浸透圧の調整は無機塩、多価アルコール、糖アルコール、糖類等を用いて、当該技術分野で既知の方法で行うことができる。浸透圧比は、第十五改正日本薬局方に基づき0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液の浸透圧に対する試料の浸透圧の比とし、浸透圧は日本薬局方記載の浸透圧測定法（氷点降下法）を参考にして測定する。浸透圧比測定用標準液は、塩化ナトリウム（日本薬局方標準試薬）を500～650で40～50

分間乾燥した後、デシケーター（シリカゲル）中で放冷し、その0.900 gを正確に量り、精製水に溶かし正確に100m Lとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液（0.9w/v %塩化ナトリウム水溶液）を用いる。

【0036】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、本発明の効果を妨げない限り、上記成分の他に、種々の薬理活性成分や生理活性成分を組み合わせる適当量含有してもよい。かかる成分は特に制限されず、例えば、一般用医薬品製造（輸入）承認基準2000年版（薬事審査研究会監修）に記載された眼科用薬における有効成分が例示できる。具体的には、眼科用薬において用いられる成分としては、次のような成分が挙げられる。

抗ヒスタミン剤：例えば、イプロヘブチン、ジフェンヒドラミン等。

充血除去剤：テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、エピネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリン等。

殺菌剤：例えば、アクリノール、セチルピリジニウム、ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、クロルヘキシジン等。

ビタミン類：フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、酢酸トコフェロール等。

アミノ酸類：アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アミノエチルスルホン酸等。

消炎剤：例えば、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、ブラノプロフェン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、アラントイン、アズレン、アズレンスルホン酸、グアイアズレン、トラネキサム酸、 ϵ -アミノカプロン酸、ベルベリン、リゾチーム、甘草等。

収斂剤：例えば、亜鉛華、乳酸亜鉛、硫酸亜鉛等。

その他：例えば、フマル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、スルファメトキサゾール、インドメタシン、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ブフェキサマク、フルフェナム酸ブチル、ベンダザック、ピロキシカム、ケトプロフェン、フェルピナク、紫根、セイヨウトチノキ、及びこれらの塩等。

【0037】

また、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤には、発明の効果を損なわない範囲であれば、その用途や形態に応じて、常法に従い、様々な添加物を適宜選択し、1種又はそれ以上を併用して適当量含有させてもよい。それらの添加物として、例えば、医薬品添加物事典2005（日本医薬品添加剤協会編集）に記載された各種添加物が例示できる。代表的な成分として次の添加物が挙げられる。

担体：例えば、水、含水エタノール等の水性担体。

増粘剤：例えば、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸、ポリビニルアルコール（完全、又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、コンドロイチン硫酸ナトリウム等。

糖類：例えば、グルコース、シクロデキストリン等。

糖アルコール類：例えば、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、ピグアニド化合物（具体的には、ポリヘキサメチレンピグアニド等）、グロキル（ローディア社製 商品名）等。

pH調節剤：例えば、塩酸、ホウ酸、アミノエチルスルホン酸、イブシロン-アミノカプロン酸、クエン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸

10

20

30

40

50

化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ホウ砂、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、硫酸、リン酸、ポリリン酸、プロピオン酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム等。

等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、プロピレングリコール等。

安定化剤：ジブチルヒドロキシトルエン、トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロングリット）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン等。

香料又は清涼化剤：アネトール、オイゲノール、カンフル、ゲラニオール、シネオール、ボルネオール、リモネン、リュウノウ等。これらは、d 体、l 体又は d l 体のいずれでもよく、また精油（ウイキョウ油、ケイヒ油、ベルガモット油、ユーカリ油、ローズ油等）として配合してもよい。

【 0 0 3 8 】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、例えば、精製水、生理食塩水等の水性担体等に、上記(A)及び(B)成分、必要に応じて上記(C)成分及び他の配合成分を所望の濃度となるように添加し、常法に準じて調製される。

【 0 0 3 9 】

本発明の非イオン性SHCL用点眼剤において、適用対象となる非イオン性SHCLの種類については特に制限されず、現在市販されている、或いは将来市販される全ての非イオン性SHCLを適用対象にできる。なお、ここで非イオン性とは、当業者が通常理解するように、米国FDA基準に則り、素材中のイオン性成分含有率が1mol%未満であることをいう。また、適用対象となる非イオン性SHCLの含水率についても特に制限されず、例えば、90%以下、好ましくは60%以下、更に好ましくは50%以下、特に好ましくは35%以下が挙げられる。なお、SHCLはハイドロゲル素材を含むものであるため、少なくとも0%より多い水分を含む。含水率が35%以下の非イオン性SHCLは特に角膜上皮細胞に対する接着性が強い傾向がある。本発明の非イオン性SHCL用点眼剤によれば、このように角膜上皮細胞に対する接着性が強い非イオン性SHCLに対しても、角膜上皮細胞の接着抑制効果を有効に奏することができる。かかる本発明の効果に鑑みれば、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤の好適な適用対象の一例として、含水率が35%以下の非イオン性SHCLが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

ここでSHCLの含水率とは、SHCL中の水の割合を示し、具体的には以下の計算式により求められる。

$$\text{含水率 (\%)} = (\text{含水した水の重量} / \text{含水状態のSHCLの重量}) \times 100$$

かかる含水率は、ISO18369-4:2006の記載に従って重量測定方法により測定され得る。

【 0 0 4 1 】

非イオン性SHCL用点眼剤の使用形態には、非イオン性SHCLを装着した眼に直接点眼する形態に加えて、非イオン性SHCLを装着する前に眼に点眼する形態が包含される。

【 0 0 4 2 】

従来、ポリメチルメタクリレート（PMMA）素材のハードコンタクトレンズの装着によって、角膜へのレンズの固着等に起因して角膜上皮障害（3時 - 9時ステイニング）が惹起され易いことが知られている。また、SCLの装用でも、目が乾く症状等を有する者（例えば、ドライアイ患者）ではレンズにより角膜が損傷され易く、角膜ステイニングが生じ易い傾向があることが知られている。後述の試験例で示すように、本発明者の研究によって非イオン性SHCLは角膜上皮細胞を著しく接着することが確認されており、更にSHCLは通常の非シリコンSCLよりも一般に固いことが分かっている。このような非イオン性SHCLの特性を鑑みれば、非イオン性SHCLの装用によっても上述のような角膜上皮障害を生じさせ

易いことが明らかである。これに対して、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤によれば、角膜上皮細胞の非イオン性SHCLへの接着を効果的に抑制できるので、非イオン性SHCLの装用によって引き起こされる角膜上皮障害を予防することができる。従って、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、非イオン性SHCLの装用により生じる角膜上皮障害の予防剤として用いられることができ、とりわけ、目が乾く症状を有する者用（例えば、ドライアイ患者用）として好適に用いられる。

【0043】

また、角膜上皮細胞はアレルゲンに対するバリアー機能も有しているので、上述のような非イオン性SHCL装用により引き起こされる角膜上皮障害は、そのバリアー機能を低下させ、目のアレルギー疾患等を発症あるいは悪化させ易くする恐れがある。従って、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、非イオン性SHCLを使用する者が、アレルギー疾患を始めとする種々の眼病に対して抵抗力を高めて予防するための眼病予防剤（例えば、アレルギー疾患の予防剤）として好適に用いられる。

10

【0044】

また本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、上記(A)成分に基づいて抗ヒスタミン作用をも発揮できるので、アレルギー症状の予防乃至緩和剤としても有用である。更に、本発明の非イオン性SHCL用点眼剤は、上記(B)成分に基づいて眼に清涼感を付与することもできるので、非イオン性SHCL装用時に快適な使用感を与える目的で使用することもできる。

【0045】

(II) 非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制方法、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果の付与方法、及び点眼剤の製造のための使用

20

前述するように、非イオン性SHCL用点眼剤中で上記(A)成分及び所定量の(B)成分を共存させることによって、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着を抑制することができる。

【0046】

従って、本発明は、更に別の観点から、(A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と(B)メントールとを含有し、且つ該(B)成分の濃度が0.001w/v%以上である非イオン性SHCL用点眼剤と、非イオン性SHCLを接触させることを特徴とする、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制方法を提供する。更には、非イオン性SHCL用点眼剤に、(A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と共に、(B)メントールを0.001w/v%以上の濃度で配合することを特徴とする、非イオン性SHCL用点眼剤に非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を付与する方法を提供する。

30

【0047】

また本発明は、更に別の観点から、(A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び0.001w/v%以上の(B)メントールの、非イオン性シリコンハイドロゲルコンタクトレンズ用点眼剤の製造のための使用を提供する。更には、(A)クロルフェニラミン及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び0.001w/v%以上の(B)メントールの、非イオン性シリコンハイドロゲルコンタクトレンズに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を付与するための点眼剤の製造のための使用を提供する。

40

【0048】

これらの方法及び使用において、使用する(A)及び(B)成分の種類、これらの非イオン性SHCL用点眼剤中の配合割合、その他の配合成分の種類や濃度、非イオン性SHCL用点眼剤のpH、非イオン性SHCL用点眼剤の製剤形態や適用対象となる非イオン性SHCLの種類等については、前記「(I) 非イオン性SHCL用点眼剤」と同様である。

【実施例】

【0049】

以下に、試験例、実施例等に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

50

【 0 0 5 0 】

参考試験例 1：各種SCLの角膜上皮細胞の接着性評価

表 1 に示す 5 種類のソフトコンタクトレンズを用いて以下の実験を実施し、ソフトコンタクトレンズ表面の角膜上皮細胞接着性を評価した。なお、本試験に使用したソフトコンタクトレンズは、いずれも市販品である。

【 0 0 5 1 】

【表 1】

	素材分類	USAN ^{#1}	性質	含水率	BC	DIA
レンズ A	シリコンハイドロゲルレンズ	LotrafilconA	非イオン性	24.0%	8.6	13.8mm
レンズ B	シリコンハイドロゲルレンズ	LotrafilconB	非イオン性	33.0%	8.6	14.2mm
レンズ C	シリコンハイドロゲルレンズ	BalafilconA	イオン性	36.0%	8.6	14.0mm
レンズ D	ハイドロゲルレンズ	Polymacon	非イオン性	38.6%	8.7	14.0mm
レンズ E	ハイドロゲルレンズ	EtafilconA	イオン性	58.0%	8.7	14.0mm

#1 USAN：レンズ材質の名称、BC：ベースカーブ、DIA：レンズ直径

【 0 0 5 2 】

具体的に以下の方法により評価した。増殖用培地（10%ウシ胎児血清含有DMEM培地）を900μLづつ入れた24ウェルマイクロプレートに、各ソフトコンタクトレンズをそれぞれ凸面が上になるように一枚づつ浸漬させた。各ウェルに、増殖用培地を用いて調整したウサギ角膜上皮細胞株SIRC（ATCC number:CCL-60）の細胞懸濁液（ 1×10^5 cell/ml）を100μLづつ播種し、37℃、5%CO₂条件下で48時間培養後、ソフトコンタクトレンズに接着した生存細胞数を計測した。なお、コントロールとして、いずれのレンズも浸漬させず、マイクロプレートの底面で細胞を培養し、ウェル中の生細胞数を計測した（コントロール群）。なお、生存細胞数の測定にはCell Counting Kit（（株）同仁化学研究所）を用いた。コントロール群のウェル中に含まれる生細胞の総数に対して、各ソフトコンタクトレンズ表面に接着している生細胞数の割合（コントロール群に対する生細胞数の割合；%）をそれぞれ算出した。

【 0 0 5 3 】

得られた結果を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、非イオン性SHCLであるレンズ A 及び B は、イオン性のシリコンハイドロゲルコンタクトレンズであるレンズ C や非シリコンハイドロゲルコンタクトレンズであるレンズ D または E と比較して、顕著な角膜上皮細胞接着性があることが確認された。また、細胞のソフトコンタクトレンズへの接着状況を顕微鏡で観察したところ、レンズ C、D 及び E には細胞接着が殆ど確認できなかったものの、レンズ A 及び B の表面には一面に角膜上皮細胞が接着していることが確認された。以上の結果より、非イオン性SHCLは、角膜上皮細胞の接着性が他の種類のレンズと比較して顕著に高いことが確認され、非イオン性SHCLの装用は角膜表面に損傷等の悪影響を与え得ることが明らかとなった。

【 0 0 5 4 】

試験例 1：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

表 2 に示す試験液（実施例 1 及び比較例 1 - 2）を用いて、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を以下の方法により評価した。

【 0 0 5 5 】

【表 2】

	実施例 1	比較例 1	比較例 2
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	—
l-メントール	0.01	—	0.01
ポリソルベート 80	0.05	—	0.05
砂酸	0.5	0.5	0.5
砂砂	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量
pH	7.5	7.5	7.5
全量	100m l	100m l	100m l

(単位：w／v%)

【0056】

表 1 に示すレンズ A (非イオン性SHCL) を、表 2 に示す試験液 (実施例 1 及び比較例 1 - 2) 10 ml に一枚ずつ浸漬し、34 条件下で 24 時間静置した。各試験液から取り出したレンズ A を生理食塩水で軽く洗浄後、水分を拭き取り、増殖用培地 (10% ウシ胎児血清含有 DMEM 培地) が 900 μ L 入った 24 ウェルプレートに凸面が上になるように一枚ずつ浸漬させた。各ウェルに、増殖用培地を用いて調整したウサギ角膜上皮細胞株 SIRC (ATCC number: CCL-60) の細胞懸濁液 (1×10^5 cell/ml) を 100 μ L ずつ播種し、37、5%CO₂ 条件下で 48 時間培養した後、レンズに接着した生存細胞数を計測した (サンプル群)。また、コントロールとして、いずれの試験液でも浸漬処理していないレンズ A を用いて、上記と同条件でウサギ角膜上皮細胞株の細胞懸濁液を播種して培養を行って、レンズ A に接着した生存細胞数を計測した (コントロール群)。更に、ブランクとして、ウサギ角膜上皮細胞を播種せずに増殖用培地 (10% ウシ胎児血清含有 DMEM 培地) 1000 μ L のみを添加したウェルを作製し、37、5%CO₂ 条件下で 48 時間静置した (ブランク群)。なお、生存細胞数の計測には、Cell Counting Kit (株) 同仁化学研究所) を用い、下式に従って細胞接着抑制率 (%) を算出した。その結果、比較例 1 の試験液で処理しても、細胞接着抑制効果は殆ど認められないことが明らかとなった。

【0057】

【数 1】

細胞接着抑制率 (%) =

$$\{1 - (\text{サンプル群の A450} - \text{ブランク群の A450}) / (\text{コントロール群の A450} - \text{ブランク群の A450})\} \times 100$$

式中、A450 は、Cell Counting Kit を用いて計測された 450nm の波長の吸光度を示す。

【0058】

各実施例及び比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例 1 の細胞接着抑制率を 100 とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図 2 に示す。図 2 から明らかのように、実施例 1 の試験液で処理した非イオン性SHCLでは著しく高い上皮細胞接着抑制効果が得られることが判明した。実施例 1 の試験液によって認められた細胞接着抑制効果は、比較例 1 又は 2 の試験液で処理した場合からは想像し得ない程に格段に優れたものである。

【0059】

試験例 2：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

表 3 に示す試験液 (実施例 2 - 5、比較例 3 - 5) を用いて、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を以下の方法により評価した。

【0060】

【表 3】

	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 3	比較例 4	比較例 5
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	—
l-メントール	0.01	0.002	0.01	0.01	—	0.0001	0.01
ポリソルベート 80	—	—	—	0.05	—	—	—
砂酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
砂砂	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
全量	100m l	100m l	100m l	100m l	100m l	100m l	100m l

(単位：w／v%)

【0061】

表 1 に示すレンズ A (非イオン性SHCL) を、表 3 に示す各試験液 10ml に一枚ずつ浸漬し、34 条件下で 24 時間静置した。各試験液から取り出したレンズ A を生理食塩水で軽く洗浄後、水分を拭き取り、増殖用培地 (10%ウシ胎児血清含有 D MEM 培地) が 970 μ L 入った 24 ウェルプレートにレンズの凸面が上になるように一枚ずつ浸漬させた。各ウェルに、増殖用培地を用いて調整したウサギ角膜上皮細胞株 SIRC (ATCC number: CCL-60) の細胞懸濁液 (1×10^5 cell/ml) を 30 μ L ずつ播種し、37、5%CO₂ 条件下で 5 日間培養した後、レンズに接着した生存細胞数を計測した (サンプル群)。また、コントロールとして、各試験液の代わりに、ホウ酸緩衝液 (ホウ酸 0.5w/v%、ホウ砂 適量、精製水 残部; pH7.5) を用いて浸漬処理したレンズ A を用いて、上記と同条件でウサギ角膜上皮細胞株の細胞懸濁液を播種して培養を行って、レンズ A に接着した生存細胞数を計測した (コントロール群)。更に、ブランクとして、ウサギ角膜上皮細胞を播種せずに増殖用培地 (10%ウシ胎児血清含有 D MEM 培地) 1000 μ L のみを添加したウェルを作製し、37、5%CO₂ 条件下で 48 時間静置した (ブランク群)。なお、生存細胞数の計測には、Cell Counting Kit (株) 同仁化学研究所) を用い、上記試験例 1 と同様の算出式に従って細胞接着抑制率 (%) を算出した。各実施例及び比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例 3 の細胞接着抑制率を 100 とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図 3 に示す。図 3 から明らかなように、実施例 2 - 5 の試験液では、マレイン酸クロルフェニラミンとメントールとの組合せによって相乗効果的に高い細胞接着抑制率が認められた。また、比較例 4 の試験液では、メントールを配合していない比較例 3 よりもかえって悪化することが明らかになったことから、角膜上皮細胞の非イオン性SHCLへの吸着を有効に抑制するには、メントールの配合割合が特定量以上必要であることも明らかとなった。更に、実施例 5 の試験液において、角膜上皮細胞の接着抑制効果がより顕著に認められたことから、更に非イオン性界面活性剤 (ポリソルベート 80) を配合することによって、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果が一層増強されて奏されることも明らかとなった。

【0062】

試験例 3：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

表 4 に示す試験液 (実施例 6、比較例 6 - 7) を用いて、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を以下の方法により評価した。

【0063】

【表 4】

	実施例 6	比較例 6	比較例 7
マレイン酸クロルフェニラミン	0.01	—	0.01
l-メントール	0.01	0.01	—
ホウ酸	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量
pH	7.5	7.5	7.5
全量	100m l	100m l	100m l

(単位：w／v%)

【0064】

表 1 に示すレンズ A (非イオン性SHCL) を、表 4 に示す各試験液 5 m l に一枚ずつ浸漬し、34 条件下で 24 時間静置した。各試験液から取り出したレンズ A を生理食塩水で軽く洗浄後、水分を拭い去り、増殖用培地 (10%ウシ胎児血清含有 DME M 培地) が 950 μ L 入った 24 ウェルプレートにレンズの凸面が上になるように一枚ずつ浸漬させた。各ウェルに、増殖用培地を用いて調整したウサギ角膜上皮細胞株 SIRC (ATCC number: CC L-60) の細胞懸濁液 (1×10^5 cell/ml) を 50 μ L ずつ播種し、37、5%CO₂ 条件下で 2 日間培養した後、レンズに接着した生存細胞数を計測した (サンプル群)。また、コントロールとして、各試験液の代わりに、ホウ酸緩衝液 (ホウ酸 0.5w/v%、ホウ砂 適量、精製水 残部; pH7.5) を用いて浸漬処理したレンズ A を用いて、上記と同条件でウサギ角膜上皮細胞株の細胞懸濁液を播種して培養を行って、レンズ A に接着した生存細胞数を計測した (コントロール群)。更に、ブランクとして、ウサギ角膜上皮細胞を播種せずに増殖用培地 (10%ウシ胎児血清含有 DME M 培地) 1000 μ L のみを添加したウェルを作製し、37、5%CO₂ 条件下で 48 時間静置した (ブランク群)。なお、生存細胞数の計測には、Cell Counting Kit (株) 同仁化学研究所) を用い、上記試験例 1 と同様の算出式に従って細胞接着抑制率 (%) を算出した。

【0065】

各実施例及び比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例 7 の細胞接着抑制率を 100 とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図 4 に示す。図 4 から明らかなように、実施例 6 の試験液でも比較例に比べて著しく高い細胞接着抑制効果が認められた。以上の結果より、マレイン酸クロルフェニラミンの配合割合が 0.01% でも十分な角膜上皮細胞接着抑制効果が得られることが明らかとなった。

【0066】

試験例 4：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

試験例 2 より、マレイン酸クロルフェニラミンとメントールによる相乗的な角膜細胞接着抑制効果を得るためには、特定量以上のメントールが必要であることが明らかとなった為、その有効量を調べることを目的として以下の実験を行った。

【0067】

具体的には、表 5 に示す試験液 (実施例 7、比較例 8) を用いて、非イオン性SHCL に対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を、上記試験例 3 と同様の方法により評価した。

【0068】

10

20

30

40

【表 5】

	実施例 7	比較例 8
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03
l-メントール	0.001	—
杓酸	0.5	0.5
杓砂	適量	適量
精製水	残量	残量
pH	7.5	7.5
全量	100m l	100m l

(単位：w／v%)

【0069】

各実施例及び比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例 8 の細胞接着抑制率を 100とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図 5 に示す。図 5 から明らかなように、マレイン酸クロルフェニラミンと共に配合するメントールの配合割合は 0.001%でも顕著な角膜上皮細胞接着抑制効果が得られることが明らかとなった。

【0070】

試験例 5：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

表 6 に示す試験液（実施例 8 - 10、比較例 9 - 10）を用いて、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を以下の方法により評価した。

【0071】

【表 6】

	比較例 9	比較例 10	実施例 8	実施例 9	実施例 10
di-マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	—	0.03	0.03	0.03
l-メントール	—	0.005	0.005	0.005	0.005
ポリソルベート80	—	—	—	—	0.1
塩化ナトリウム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
杓酸	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
杓砂	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
pH	5.5	5.5	5.5	6.5	5.5
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml

(単位：w／v%)

【0072】

表 1 に示すレンズ B（非イオン性SHCL）を、表 6 に示す各試験液 8 ml に一枚ずつ浸漬し、34 条件下で 24 時間静置した。各試験液から取り出したレンズ B を生理食塩水で軽く洗浄後、水分を拭い去り、増殖用培地（10%ウシ胎児血清含有 D MEM 培地）が 950 μL 入った 24 ウェルプレートにレンズの凸面が上になるように一枚ずつ浸漬させた。各ウェルに、増殖用培地を用いて調整したウサギ角膜上皮細胞株 SIRC（ATCC number: CCL-60）の細胞懸濁液（ 1×10^5 cell/ml）を 50 μL ずつ播種し、37、5%CO₂ 条件下で 3 日間培養した後、レンズに接着した生存細胞数を計測した（サンプル群）。また、コントロールとして、各試験液の代わりに、ホウ酸緩衝液（ホウ酸 0.8w/v%、ホウ砂 適量、精製水 残部；pH5.5）を用いて浸漬処理したレンズ B を用いて、上記と同条件でウサギ角膜上皮細胞株の細胞懸濁液を播種して培養を行って、レンズ B に接着した生存細胞数を計測した（コントロール群）。更に、ブランクとして、ウサギ角膜上皮細胞を播種せずに増

殖用培地（１０％ウシ胎児血清含有ＤＭＥＭ培地）１０００μＬのみを添加したウェルを作製し、３７℃、５％ＣＯ₂条件下でサンプル群と同時間静置した（ブランク群）。なお、生存細胞数の計測には、Cell Counting Kit（（株）同仁化学研究所）を用い、上記試験例１と同様の算出式に従って細胞接着抑制率（％）を算出した。

【００７３】

各実施例及び比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例９の細胞接着抑制率を１００とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図６に示す。図６から明らかなように、本発明の点眼剤をｐＨ５．５～６．５程度にまで低ｐＨにした場合であっても、マレイン酸クロルフェニラミンと０．００１ｗ／ｖ％以上のメントールとの組み合わせによって相乗効果的に高い角膜細胞接着抑制効果が得られることが確認された。更に、実施例１０の試験液において、角膜上皮細胞の接着抑制効果がより顕著に認められたことから、点眼剤のｐＨが低い場合であっても、非イオン性界面活性剤（ポリソルベート８０）を更に組み合わせることで配合することによって、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果が一層増強されて奏されることが確認された。

【００７４】

試験例６：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

表７に示す試験液（実施例１１－１２、比較例１１）を用いて、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を以下の方法により評価した。

【００７５】

【表７】

	比較例１１	実施例１１	実施例１２
dl-マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	0.03
l-メントール	—	0.005	0.005
ホウ酸緩衝液	—	—	0.2
塩化ナトリウム	0.6	0.6	0.6
塩化カリウム	0.1	0.1	0.1
酢酸	0.6	0.6	0.6
ホウ砂	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部
pH	6.0	6.0	6.0
全量	100ml	100ml	100ml

（単位：w／v％）

【００７６】

表１に示すレンズＢ（非イオン性SHCL）を、表７に示す各試験液８ｍｌに一枚ずつ浸漬し、３４℃条件下で２４時間静置した。各試験液から取り出したレンズＢを生理食塩水で軽く洗浄後、水分を拭き取り、増殖用培地（１０％ウシ胎児血清含有ＤＭＥＭ培地）が９５０μＬ入った２４ウェルプレートにレンズの凸面が上になるように一枚ずつ浸漬させた。各ウェルに、増殖用培地を用いて調整したウサギ角膜上皮細胞株SIRC（ATCC number:CC L-60）の細胞懸濁液（１×１０⁵cell/ml）を５０μＬずつ播種し、３７℃、５％ＣＯ₂条件下で３日間培養した後、レンズに接着した生存細胞数を計測した（サンプル群）。また、コントロールとして、各試験液の代わりに、ホウ酸緩衝液（ホウ酸０．８w／v％、ホウ砂 適量、精製水 残部；pH6.0）を用いて浸漬処理したレンズＢを用いて、上記と同条件でウサギ角膜上皮細胞株の細胞懸濁液を播種して培養を行って、レンズＢに接着した生存細胞数を計測した（コントロール群）。更に、ブランクとして、ウサギ角膜上皮細胞を播種せずに増殖用培地（１０％ウシ胎児血清含有ＤＭＥＭ培地）１０００μＬのみを添加したウェルを作製し、３７℃、５％ＣＯ₂条件下でサンプル群と同時間静置した（ブランク群）。なお、生存細胞数の計測には、Cell Counting Kit（（株）同仁化学研究所）を用い、上記試験例１と同様の算出式に従って細胞接着抑制率（％）を算出した。

【 0 0 7 7 】

各実施例及び比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例 1 1 の細胞接着抑制率を 100 とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図 7 に示す。図 7 から明らかなように、本試験例においても、これまでの試験例と同様に、マレイン酸クロルフェニラミンと 0 . 0 0 1 w / v % 以上のメントールとの組み合わせによって顕著に高い角膜細胞接着抑制効果が得られることが確認され、その効果は、非イオン性界面活性剤（ボロクサマー 4 0 7 ）を更に組み合わせることで一層増強されることが確認された。

【 0 0 7 8 】

参考試験例 2：非イオン性SHCLへの角膜上皮細胞の接着抑制試験

他のテルペノイドでも同様の効果が得られるかどうかを確認するため、以下の実験を行った。

【 0 0 7 9 】

具体的には、表 8 に示す試験液（比較例 1 2 及び 1 3 ）を用いて、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果を、上記試験例 3 と同様の方法により評価した。

【 0 0 8 0 】

【表 8】

	比較例 1 2	比較例 1 3
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03
ゲラニオール	—	0.005
硼酸	0.5	0.5
硼砂	適量	適量
精製水	残量	残量
pH	7.5	7.5
全量	100m l	100m l

(単位：w / v %)

【 0 0 8 1 】

各比較例で算出された細胞接着抑制率を基に、比較例 1 2 の細胞接着抑制率を 100 とした場合の細胞接着抑制率の相対比を求めた。結果を図 8 に示す。図 8 から明らかなように、ゲラニオールを配合した比較例 1 3 の試験液ではゲラニオールを配合していない比較例 1 2 の試験液を用いた場合よりもかえって悪化することがわかり、ゲラニオールでは有効な効果が得られないことが明らかとなった。即ち、本結果から、非イオン性SHCLに対する角膜上皮細胞の接着抑制効果は、クロルフェニラミン及び / 又はその塩と 0 . 0 0 1 w / v % 以上のメントールとを併用することによって初めて達成される特有の効果であり、メントールを他のテルペノイドに置き換えては達成できないことが明らかとなった。

【 0 0 8 2 】

製剤例

表 9 に記載の処方で、非イオン性SHCL用点眼剤（実施例 1 3 - 2 2 ）が調製される。

【 0 0 8 3 】

【表 9】

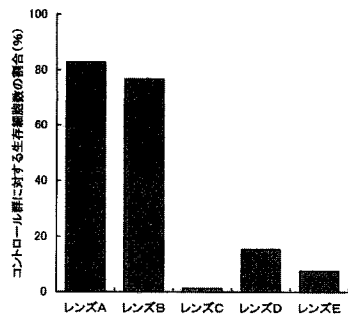
単位:w/v%	実施例									
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
マレイン酸クロロフェニラミン	0.03	0.03	0.01	0.01	0.006	0.006	0.05	0.03	0.02	0.02
トメントール	0.01	0.002	0.005	0.002	0.001	0.02	0.001	0.001	0.005	0.005
塩酸テトラヒドロソリン	0.05	—	—	—	0.02	—	—	—	0.01	—
塩酸ナファゾリン	—	0.003	—	—	—	—	—	—	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	—	—	0.005	0.005	—	0.001	—	—	—	—
イブシロンアミノカプロン酸	0.5	—	—	0.1	—	—	5	—	—	1
グリチルリチン酸二カリウム	—	0.25	0.1	—	—	—	0.1	0.05	—	—
アラントイン	—	0.3	—	—	0.1	—	0.05	—	—	—
アスレンスルホン酸ナトリウム	—	—	0.02	—	—	0.01	—	—	0.004	—
フマル酸ケチフェン	—	0.069	—	—	—	—	—	0.01	—	—
クロモグリク酸ナトリウム	—	—	1	—	—	—	—	—	0.5	—
ブアラプロフェン	—	—	—	0.05	—	—	—	—	—	0.01
塩酸ヒリトキシシン	0.1	—	—	0.1	—	—	0.1	—	0.1	—
パンテノール	—	0.1	—	—	0.02	—	—	0.1	—	0.02
シアノコハラミン	0.02	0.01	—	—	—	0.004	0.01	—	—	—
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	—	—	0.05	—	—	—	—	—	—	—
ハルマチン酸レチノール	—	—	—	—	5万単位 /100ml	—	—	—	—	—
酢酸トコフェロール	—	0.05	—	0.01	—	0.02	—	—	—	0.05
レアスハラキシン酸カリウム	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—
アミノエチルスルホン酸	1	—	—	1	—	—	1	—	—	—
ブドウ糖	0.1	—	—	—	0.1	—	—	0.2	—	—
塩化カリウム	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.05	0.1	0.05	0.1
塩化ナトリウム	0.2	0.4	0.4	0.4	0.25	0.2	0.1	0.3	0.15	0.4
塩化カルシウム	—	—	—	—	—	0.02	—	0.01	—	0.015
ソルビン酸カリウム	—	—	0.1	—	0.2	—	0.05	—	0.05	—
ホリヘキサメチレンピグアニド	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0001
エト酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.05	0.05
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	—	0.3	0.1	0.05	—	—	—	—	—
ホリソルベート80	0.05	0.1	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	0.01
ホロクサマー407	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ホリビニルアルコール	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	0.025	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—
ゴンドロイチン硫酸ナトリウム	0.2	—	0.1	—	0.05	—	—	—	0.04	—
ヒアルロン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	0.1
アルキン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.05	—	—	—
カルボキシメチルセルロース	—	—	—	—	—	—	—	0.1	—	—
d-カンフル	—	0.005	—	—	0.001	—	—	—	—	—
ゲラニオール	—	—	0.005	—	—	0.001	—	—	—	—
ホルネオール	—	—	—	—	—	—	0.001	—	—	—
ホウ酸	1	1	0.5	0.25	—	—	1.8	1	1.2	0.7
ホウ砂	0.2	0.3	0.1	0.05	—	—	0.5	0.5	0.3	0.2
リン酸水素ナトリウム	—	—	—	—	0.4	0.2	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム	—	—	—	—	0.05	0.02	—	—	—	—
塩酸/水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.5	7.5	7.5	7.2	7	6.5	6.2	5.5	5	4.8
浸透圧比	1.12	1.04	1.23	1.01	0.72	0.92	1.37	0.97	1.20	0.88

10

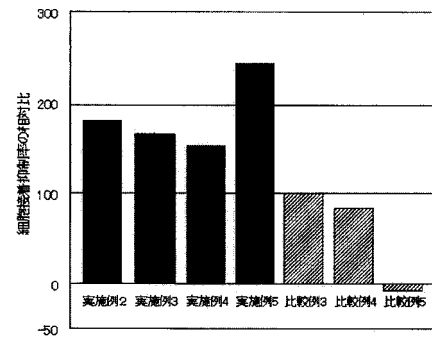
20

30

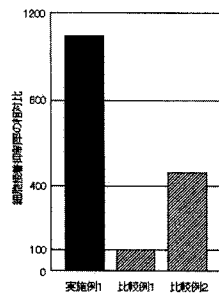
【図 1】



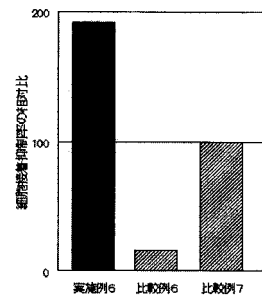
【図 3】



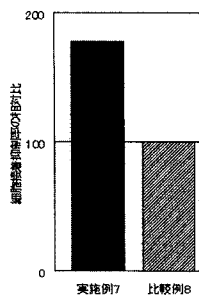
【図 2】



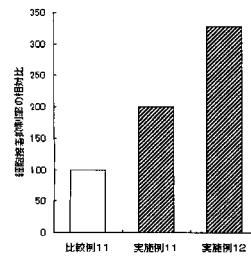
【図 4】



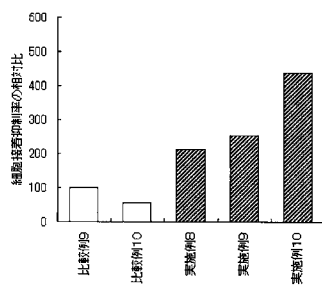
【図 5】



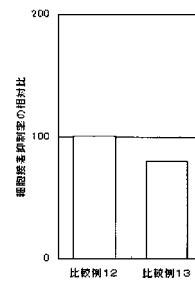
【図 7】



【図 6】



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22		

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 CA13 MA02 MA04 MA37 MA78 NA14 ZA33 ZB21