

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7688471号  
(P7688471)

(45)発行日 令和7年6月4日(2025.6.4)

(24)登録日 令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K	38/08	Z N A
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	

請求項の数 3 (全33頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-522507(P2021-522507)	(73)特許権者	517381452
(86)(22)出願日	令和1年10月24日(2019.10.24)		アリスタ ファーマスーティカルス インク .
(65)公表番号	特表2022-505832(P2022-505832 A)		アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 0 0
(43)公表日	令和4年1月14日(2022.1.14)		4 ベルビュー ボックス# 1 4 8 エス
(86)国際出願番号	PCT/US2019/057876	(74)代理人	100124659
(87)国際公開番号	WO2020/086856		弁理士 白洲 一新
(87)国際公開日	令和2年4月30日(2020.4.30)	(72)発明者	パーマン, シッカ ピー
審査請求日	令和4年10月7日(2022.10.7)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
(31)優先権主張番号	62/749,861		1 7 3 0 ベッドフォード ポニヴェイル
(32)優先日	平成30年10月24日(2018.10.24)	(72)発明者	ドライブ 2
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ワード, ケヴィン エル
前置審査			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
			2 4 7 6 アーリントン クレアモント
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アディポネクチンペプチド模倣組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量が0.40重量%である、D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>の化学式を有するアディポネクチンペプチド模倣物と、薬学上許容される可溶化剤として0.193重量%のプロピレングリコールと、薬学上許容される界面活性剤として0.097重量%のチロキサポールと、緩衝液として0.09重量%のホウ酸および3.53重量%のマンニトールと、かつ、0.015重量%の酢酸と、0.228重量%の酢酸ナトリウムとを含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間であることを特徴とする組成物。

【請求項 2】

治療有効量が0.401重量%である、D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>の化学式を有するアディポネクチンペプチド模倣物と、薬学上許容される可溶化剤として0.193重量%のプロピレングリコールと、薬学上許容される界面活性剤として0.097重量%のチロキサポールと、緩衝液として0.090重量%のホウ酸および3.65重量%のマンニトールと、かつ、0.014重量%の酢酸と、0.138重量%の酢酸ナトリウムとを含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間であることを特徴とする組成物。

【請求項 3】

治療有効量が0.1重量%である、D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>の化学式を有するアディポネクチンペプチド模倣物と、薬学上許容される可溶化剤と

して0.193重量%のプロピレングリコールと、薬学上許容される界面活性剤として0.097重量%のチロキサポールと、緩衝液として0.090重量%のホウ酸および3.6重量%のマンニトールと、かつ、0.065重量%の酢酸と、0.25重量%の酢酸ナトリウムとを含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間であることを特徴とする組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2018年10月24日に提出された米国仮出願第62/749,861号の優先権を主張し、その開示はその全体が本明細書に参照として組み込む。

10

【背景技術】

【0002】

ここに眼障害を治療するための組成物が開示される。より具体的には、治療用途におけるアディポネクチンペプチド模倣物の使用のための組成物および方法が開示される。

【0003】

炎症に関連するドライアイおよび眼疾患の患者の大多数にとって、効果的な治療選択肢は殆どない。順って、効果的で安全な治療法に対して不十分なため高いニーズがある。アディポネクチンは主に脂肪組織から分泌されるタンパク質であり、炎症反応に関連する。アディポネクチンは、抗炎症性サイトカインIL-10およびIL-1RAのレベルを上昇させ、炎症誘発性タンパク質IL-6、TNF- $\alpha$ 、およびIFN- $\gamma$ のレベルを低下させることにより、免疫調節効果を発揮する。ドライアイの実験モデルにアディポネクチンを局所塗布すると、眼の表面と涙腺の炎症が減少する。アディポネクチンタンパク質の活性または機能を模倣する低分子量(1~2kDa)ペプチド化合物は、炎症に関連するドライアイおよび眼疾患の患者を治療する治療法として有用である。

20

【0004】

しかしながら、低分子量アディポネクチンペプチド模倣物は、断片化、脱アミド化、酸化、および加水分解による分解を受けやすい。したがって、これらの小さなペプチドの組成物戦略を開発する際の課題には、室温条件での通常の使用と長期保存を可能にするペプチド組成物への化学的安定化を可能にする物理化学的変数のバランスが必要であり、冷蔵条件下で、治療上適切なペプチド濃度への可溶化が求められ、結果として生じる溶液が非刺激性であること、および親水性配列の喪失/断片化によるペプチドの凝集が確実に防止されることとなる。

30

【0005】

アディポネクチンペプチド模倣薬の処方には、(a)凝集の防止、(b)分解の最小化、および(c)刺激の最小化という3つの主要な目的がある。ペプチドの凝集挙動は、その高い疎水性によるものである。より高いpHでは、ペプチドの脱アミド化が起こり、全体として正に帯電したペプチドが中性ペプチドに変換される。このペプチドの他のアミノ酸残基は疎水性であるため、電荷がないとペプチド鎖が微小崩壊し、沈殿が生じる。本発明の組成物は、これらの課題に対処する。

【発明の概要】

40

【0006】

本発明の一態様は、治療有効量の1kDa~2kDaのペプチドと、一般的に安全であると認められている可溶化剤と、1つ以上の一般的に安全であると認められている界面活性剤と、一般的に安全であると認められている緩衝剤として認識されるもの、必要に応じてホウ酸および必要に応じてマンニトールと、を含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pH4.5から5.5の間である。ホウ酸やマンニトールを配合する際、ホウ酸は、一般に全組成物の0.05%~1.0%、または0.05%~0.2%であり、マンニトールは、一般に、全組成物の0.5%~5.0%、または2.0%~4.0%である組成物を含んでも良い。

【0007】

50

本発明の一態様は、治療有効量の1 kDa ~ 2 kDaのアディポネクチンペプチド模倣物と、一般的に安全であると認められている可溶化剤と、一般的に安全であると認められている1つまたは複数の界面活性剤と、一般的に安全であると認められている緩衝剤として、必要に応じてホウ酸、および必要に応じてマンニトールと、を含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260 ~ 330 mOsm/kgであり、pHが4.5 ~ 5.5である。

【0008】

本発明の一態様は、以下を含む組成物を患者に投与することにより患者の疾患を治療する方法であって、治療有効量の1 kDa ~ 2 kDaペプチド、一般的に安全であると認められている可溶化剤と、一般的に安全であると認められている界面活性剤と、一般的に安全であると認められている緩衝剤として、必要に応じてホウ酸および必要に応じてマンニトールであって、浸透圧が260から330 mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

10

【0009】

本発明の一態様は、以下を含む組成物を患者に投与することにより、患者の疾患を治療する方法であって、治療有効量の1 kDa ~ 2 kDaのアディポネクチンペプチド模倣物であって、一般的に安全であると認められている可溶化剤と、1つまたは複数の一般的に安全であると認められている界面活性剤と、一般的に安全であると認められている緩衝液と、必要に応じてホウ酸および必要に応じてはマンニトールであって、浸透圧が260から330 mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【図面の簡単な説明】

【0010】

図1は、試験ウサギの眼における本発明の組成物の使用の角膜染色結果を示す。

20

【0011】

図2は、試験ウサギの眼における本発明の組成物の使用の引き裂き分解時間(TBUT)の結果を示す。

【0012】

図3は、試験ウサギの眼における本発明の組成物の使用の涙液量(TV)の結果を示す。

【0013】

図4A ~ 4Cは、図1 ~ 3に示すように、角膜染色、TBUT、およびTVテストの結果に対する全体的な応答とベースライン(統合されたAUC応答)を示す。

【発明の詳細な説明】

30

【0014】

定義

本明細書で使用される以下の用語は、特に明記しない限り、それらに割り当てられた意味を有する。

【0015】

本明細書で使用される「a」、「an」、または「the」という用語は、1つの要素の態様を含むだけでなく、2つ以上の要素の態様も含む。例えば、単数形「a」、「an」、および「the」には、文脈からそうでないことが明確に示されない限り、複数の指示対象を含む。

【0016】

「ドライアイ」という用語は、「ドライアイ疾患の定義と分類、2007国際ドライアイワークショップのガイドライン」、Ocul Surf、2007、5(2)、75-92)に定義されているように、涙と眼表面(角膜、結膜、まぶたを含む)の多因子性疾患を意味し、不快感、視覚障害、涙液膜不安定性の症状を引き起こす。ドライアイには、涙液層の浸透圧の増加と眼表面の炎症が伴う場合がある。ドライアイには、ドライアイ症候群、乾性角結膜炎(KCS)、機能不全涙症候群、涙液角結膜炎、蒸発性涙液欠乏症、涙液欠乏症、およびレーシック誘発神経栄養性上皮障害(LE)が含まれる。

40

【0017】

「炎症に関連する眼疾患」という用語は、炎症が眼表面系に損傷を引き起こす眼の疾患または障害を指す。本明細書で使用される場合、「眼表面系」には、角膜、結膜、涙腺、

50

マイボーム腺、鼻涙管、およびそれらに関連する涙および結合組織マトリックス、ならびにまぶたおよびまつげが含まれ、すべて連続上皮および相互に接続された神経によって統合される、内分泌系、免疫系、血管系を含む。

【0018】

「症状」という用語は、患者が経験または知覚する障害または疾患の主観的な兆候または観察を指す。

【0019】

「臨床的兆候」という用語は、臨床医によって検出または解釈され得る障害または疾患の客観的な兆候、観察または証拠を指す。

【0020】

「アディポネクチン」という用語は、主に脂肪細胞に由来するポリペプチドを指す。アディポネクチンポリペプチドは、短い非コラーゲンN末端セグメント（約130アミノ酸）を含む244アミノ酸残基と、それに続くコラーゲン様配列（Maeda et al., BBRC、1996、221、286-289）で構成される。ヒトアディポネクチンポリペプチドのアミノ酸配列は、例えば、NCBI Ref.のシーケンス番号NP004788.1またはUniPro Ref.のNO.Q15848である。アディポネクチンは、C末端球状ドメインでClqと特に高い相同性（約65~70%の相同性）を備えた、タンパク質Clqを補完するサイズと全体構造が類似したホモ三量体を形成できる。この球状ドメイン（約130アミノ酸）は、天然（天然）アディポネクチンの生物活性に不可欠であると考えられている。アディポネクチンの結晶構造は、この同じ球状ドメインとTNFαの間にさらに高い構造的類似性を示す（約60%の相同性）。

【0021】

「アディポネクチンペプチド模倣物」という用語は、アディポネクチンタンパク質の活性または機能を模倣する、天然または/および非天然のアミノ酸残基からなるオリゴポリアミド化合物を指す。アディポネクチンペプチド模倣物は、1つ以上のアディポネクチン受容体（AdipoR1およびAdipoR2）またはその変異体に結合または相互作用する能力を有しても良い。ペプチド模倣物は、骨格修飾ペプチド、任意のポリアミドまたはペプチドに類似する他のポリマー構造、非天然アミノ酸残基を含むペプチド、またはペプチド誘導体であっても良い。

【0022】

「ペプチド」という用語は、ペプチド結合によって共有結合された2つ以上のアミノ酸の鎖を含む有機化合物を指す。ペプチドは、構成アミノ酸の数に関して言及される場合がある。つまり、ジペプチドには2つのアミノ酸残基が含まれ、トリペプチドには3つのアミノ酸残基が含まれる、などである。

【0023】

本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、塩基性アミノ基と酸性カルボキシル基の両方を含む有機化合物を意味する。この用語に含まれるのは、天然アミノ酸（L-アミノ酸など）、変性アミノ酸および異常アミノ酸（D-アミノ酸など）、および遊離または結合態様で生物学的に発生することが知られているが通常は存在するアミノ酸であり、タンパク質には発生しない。この用語には、例えば、Roberts and Vellaccio（1983）The Peptides、5、342-429に開示されているような変性された異常なアミノ酸が含まれ、その教示は参照により本明細書に組み込まれる。天然タンパク質のアミノ酸には、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、チロシン、チロシン、トリプトファン、プロリン、およびバリンが含まれるが、これらに限定されない。天然の非タンパク質アミノ酸には、アルギニノコハク酸、シトルリン、システインスルフィン酸、3、4-ジヒドロキシフェニルアラニン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、3-モノヨードチロシン、3、5-ジヨードトリオシン、3、5、5'-トリヨードサイロニン、および3、3'、5、5'-テトラヨードチロニンが含まれるが、これらに限定されない。本発明を実施するために使用することができる変性または異常なアミノ酸には、D-アミノ酸、ヒドロキシリジン、4-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シブロリン、N-Cbz保護アミノ酸、2、4-ジアミノ酪酸、ホモアルギニン、N-メチル-アルギニン、ノルロイシン、N-メチルアミノ酪酸、ナフチルアラニン、フェニルグリシン、ベータ-フェニルプロリン、tert-ロイシン、4-アミノシクロヘキシルアラニン、N-メチル-ノルロイシン、ノルバリン、3、4-デヒドロプロリン、 $\beta$ -ジメチルアミノグリシン、N-メチルアミノグリシン、4-アミノペリジン-4-カルボン酸、6-アミノカブロン酸、trans-4-(アミノメチル)-シクロヘキサンカルボン酸、2-, 3-, および4-(アミノメチル)-安息香酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロプロパンカルボン酸、および2-ベンジル-5-アミノペンタン酸を含むが、これらに限定されるものではない。

#### 【0024】

「側鎖」という用語は、ペプチド骨格に結合する基を意味し、典型的には、 $\alpha$ -アミノ酸の炭素に結合する基を指す。例えば、タンパク新生アミノ酸の側鎖には、メチル(アラニン)、ヒドロキシメチル(ブタ)、ベンジル(フェニルアラニン)、メルカプトメチル(システイン)、およびカルボキシメチル(アスパラギン酸)が含まれる。

#### 【0025】

「非天然アミノ酸」という用語は、自然にそれ自体では存在しないが、人間によって合成または作成されたアミノ酸を指すために使用できる。非天然アミノ酸の例には、ヨウ素化チロシン、メチル化チロシン、グリコシル化セリン、グリコシル化トレオニン、アゼチジン-2-カルボン酸、3、4-デヒドロプロリン、ペルチアプロリン、カナバニン、エチオニン、ノルロイシン、セレノメチオニン、アニモヘキサン酸、テルロメチオニン、ホモアリルそしてホモプロパルギルグリシンが含まれるが、これらに限定されない。D-アミノ酸も非天然アミノ酸の例である。

#### 【0026】

「Nva」は、2(L)-アミノペンタン酸としても知られる非天然アミノ酸ノルバリンに対応する。「NvaNH<sub>2</sub>」は2(L)-アミノペンタンアミドに相当する。「Aca」は、6-アミノ-ヘキサン酸としても知られる非天然アミノ酸6-アミノカブロン酸に対応する。

「AcpNH<sub>2</sub>」は6-アミノヘキサンアミドとしても知られる6-アミノカブラミドに対応する。「Dap(Ac)」は、N<sub>2</sub>(3)-アセチル-ジアミノプロピオン酸に相当する。「Dbu」は、2、4-ジアミノ酪酸に対応する。「Glc」はグルコースに対応する。「betaGlc」はベータグルコースに対応する。「Serbeta(Glc)」は、アルコール水酸基のベータグルコシル残基でグリコシル化されたセリンに対応する。「Thr("GalNAc)」は、アルコール水酸基のN-アセチルガラクトサミニル残基でグリコシル化されたスレオニンに対応する。

「Tyr(12)」は、3、5-ジヨードチロシンに相当する。「N-MeArg」は、N-メチル-アルギニンに対応する。「betaAla」は、3-アミノプロパン酸としても知られるベータアラニンに対応する。「betaAla-NH<sub>2</sub>」は、3-アミノプロパンアミドとしても知られる、ベータアラニンのアミド誘導体に対応する。「(D)-Ser」はD-セリンに対応する。「Apa」はアミノペンタン酸に対応する。「AlloThr」は、(2S, 3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロタン酸としても知られるアロ-スレオニンに対応する。「3Hyp」は3-ヒドロキシプロリンに相当する。「4Hyp」は4-ヒドロキシプロリンに相当する。

#### 【0027】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシ化非環式アミノ酸」という用語は、その構造内に少なくとも1つのアルコールヒドロキシル基を含む非環式アミノ酸を指す。好ましくは、非限定的であるが、ヒドロキシ化非環状アミノ酸の例は、セリン、(D)-セリン、スレオニン、(D)-スレオニン、(L)-アロ-スレオニン、(D)-アロ-スレオニン、(L)-イソセリン、(D)-イソセリン、(D)- $\beta$ -ホモセリン、(D)-P-ホモセリン、(L)-ホモセリン、および(D)-ホモセリンである。

#### 【0028】

「ペプチド形質導入ドメイン」という用語は、ペプチドまたはその誘導体を表す、それは細胞膜を通過し、細胞の外側から細胞の細胞質膜を介して細胞の細胞質へとタンパク質伝達ドメインに関連するペプチド、タンパク質、または分子の輸送を指示することができ

10

20

30

40

50

るものである。

【0029】

2つのペプチドの結合を指す「共役」という用語は、2つのペプチドが互いに共有結合されることを意味する。結合は、一方のペプチドのカルボキシル基と他方のペプチドのアミノ基との間のアミド結合の形成を介して、または結合基が各ペプチドへの共有結合を有する結合基によって、直接達成され得る。例えば、連結基は、ペプチド鎖、アミノ酸、または少なくとも2つの官能基を有し、2つのペプチド鎖のそれぞれに共有結合を形成することができる任意の基であってもよい。

【0030】

「一般的に安全であると認められている」(GRAS)は、アメリカ食品医薬品局(FDA)の指定であり、食品に添加された化学物質または物質が専門家によって安全であると考えられていることであり、通常の連邦食品・医薬品・化粧品法(FFDCA)の食品添加物許容範囲の要件が免除される。

10

【0031】

「治療有効量」、「有効量」または「治療有効量」という用語は、上記のように、障害を改善するのに十分な治療薬の量を指す。例えば、所定のパラメーターの場合、治療有効量は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%、または少なくとも100%の治療効果の増加または減少を示す。治療効果は「倍」の増加または減少として表してもよい。例えば、治療有効量は、対照に対して少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、5倍、またはそれ以上の効果を有することができる。本発明の文脈において、アディポネクチンペプチド模倣化合物の有効量は、(他の要因、例えば年齢、疾患の重症度などの他の要因の中で)他の治療薬または個体の疾患プロファイルの同時投与に応じて変化させてもよい。

20

【0032】

「治療」、「治療」、および「改善」という用語は、症状の重症度の軽減を意味する。眼障害、例えばドライアイを治療する場合、この用語は、人工涙液の追加、涙液の節約、涙液の蒸発の減少、涙液生成の増加、まぶたまたは目の表面の炎症の減少、ドライアイへの眼の兆候の減少などを指す場合がある。本明細書で使用される場合、「治療する」および「防止する」という用語は、絶対的な用語であることを意図しない。治療とは、発症の遅延、症状の改善、患者の生活の質の改善などを指す。治療の効果は、治療を受けていない個人または個人の集積、または治療前または治療中の異なる時間に同じ患者と比較することができる。いくつかの態様では、疾患の重症度は、例えば、投与前の個体または治療を受けていない対照個体と比較して、少なくとも10%低下する。いくつかの局面において、疾患の重症度は、少なくとも25%、50%、75%、80%、または90%減少し、またはいくつかの場合では、標準的な診断技術を使用してもはや検出できなくなる。

30

【0033】

「治療する」または「治療」という用語は、哺乳動物(特にヒトまたは動物)などの患者における疾患または医学的状態(ドライアイまたは炎症に関連する眼疾患など)の治療または治療を指し、これには、疾患または病状を改善すること、すなわち、患者の疾患または病状を解消または後退させることを含み、疾患または病状を抑制すること、すなわち、患者の疾患または病状の進行を遅らせるかまたは阻止すること、または患者の疾患または病状の1つまたは複数の症状を緩和することを含む。この用語は、特定の疾患または状態を獲得または発症するリスクを防止または低減するため、または再発のリスクを防止または低減するための、疾患または状態の予防的治療を包含する。

40

【0034】

本明細書で使用される場合、「投与単位」は、治療される特定の患者の単位投与量として適した、物理的に別個の単位を指す。各ユニットは、必要な薬学的担体と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性化化合物を含んでもよい。本発明の投与単位形態の仕様は、(a)活性化化合物の独特の特徴および達成される特定の治療効果、(b)そのような活性化化合物を配合する技術に固有の制限である。

50

## 【0035】

「対象」、「個体」または「患者」という用語は、典型的にはヒトを含むが、例えば他の霊長類、げっ歯類、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ブタなどのような他の動物も含んでもよい。

## 【本発明の好適な実施例】

## 【0036】

好ましくは、アディポネクチンペプチド模倣物、ポリプロピレングリコール、グリセロール、PEG400およびプロピレングリコールから選択される一般に安全と認められている可溶化剤と、Tween80、チロキサポール、ポロキサマー、PEG40水素化ヒマシ油、PEGから選択される一般的に安全と認識される界面活性剤とを含む組成物であり、ここでは35 10  
ヒマシ油およびPEG40Sterateおよび酢酸緩衝液であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

## 【0037】

本明細書で使用される場合、全ての組成物の成分の全てのパーセンテージは、重量パーセントを指す。好ましくは、0.01%から2%のD-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>(配列番号:1)と、1%から2%のプロピレングリコールと、0.08%~0.12%のチロキサポールまたはポロキサマーと、0.02%~0.20%の酢酸および0.05%~0.5%の酢酸ナトリウムとを含んでなる組成物、前期組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。 20

## 【0038】

好ましくは、0.02%~1.0%のD-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>と、1.20%~1.90%のプロピレングリコールと、0.10%のチロキサポール、またはポロキサマーと、0.04%~0.20%酢酸および0.08%~0.42%酢酸ナトリウムを含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。 20

## 【0039】

好ましくは、1.0%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.77%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.14%酢酸、および0.08%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。 30

## 【0040】

好ましくは、0.5%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.58%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.09%酢酸および0.24%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

## 【0041】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.57%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.09%酢酸、および0.24%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、pHが260~330mOsm/kgであり、pHが4.5~5.5である。

## 【0042】

好ましくは、0.5%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.43%プロピレングリコール、0.10%Tyloxapol、0.04%酢酸および0.34%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。 40

## 【0043】

好ましくは、0.5%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.44%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.04%酢酸および0.34%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

## 【0044】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.72%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.11%酢酸および0.09%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0045】

好ましくは、0.50%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.73%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.11%酢酸および0.09%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0046】

好ましくは、0.25%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.74%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.11%酢酸および0.09%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0047】

好ましくは、0.50%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.55%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.10%酢酸および0.24%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0048】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.55%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.10%酢酸および0.24%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0049】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.40%プロピレングリコール、0.20%ポロキサマー188、0.19%酢酸を含む組成物が好ましい。および0.30%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0050】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.38%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.19%酢酸、および0.30%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0051】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.25%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.17%酢酸、および0.41%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0052】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.54%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.19%酢酸、および0.14%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0053】

好ましくは、0.80%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.54%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.19%酢酸および0.14%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0054】

10

20

30

40

50

好ましくは、0.50%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.55%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.19%酢酸および0.14%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0055】

好ましくは、1.00%のD-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.5%のプロピレングリコール、0.10%のチロキサポール、0.19%の酢酸および0.14%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0056】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.86%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.13%酢酸、および0.10%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0057】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.67%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.15%酢酸、および0.11%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0058】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.62%プロピレングリコール、0.10%チロキサポール、0.17%酢酸、および0.13%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0059】

好ましくは、0.5%~1%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.43%~1.55%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.04%から0.10%の酢酸および0.24%から0.34%の酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0060】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.55%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.10%酢酸、0.24%酢酸ナトリウムを含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0061】

好ましくは、0.5%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.43%プロピレングリコール、0.10%ポロキサマー188、0.04%酢酸、0.24を含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である。

【0062】

好ましくは、0.4%~1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、0.193%から0.20%のプロピレングリコール、0.09~0.10%チロキサポール、0.014%~0.07%酢酸、0.06%~0.138%酢酸ナトリウム、0.09%ホウ酸、および3.127%から3.66%のマンニトールを含む組成物である。

【0063】

好ましくは、0.401%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>と、0.193%プロピレングリコールと、0.097%チロキサポールと、0.014%酢酸と、0.138%酢酸ナトリウムと、0.09%ホウ酸と、3.65%マンニトールを含んでなる組成物である。

【0064】

好ましくは、1.00%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>と、0.20%プロピレングリコールと、0.10%チロキサポールと、0.07%酢酸、0.06%酢酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムと、0.09%ホウ酸と、および3.66%マンニトールを含む組成物である。

【0065】

好ましくは、患者の疾患を治療する方法は、一般的に安全であると認められている可溶化剤であって、ポリプロピレングリコール、グリセロール、PEG400から選択されるアディポネクチンペプチド模倣物、そして一般的に安全であると認められている界面活性剤であって、Tween80、チロキサポール、ポロキサマー、PEG40水添ヒマシ油、PEG35ヒマシ油から選択されるプロピレングリコール、および、PEG40ステレート、そして酢酸緩衝液を含む組成物であって、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である組成物を患者に投与する方法である。

【0066】

好ましくは、患者の疾患を治療する方法は、0.1%~2%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1%~2%のプロピレングリコール、0.08%~0.12%のチロキサポールまたはポロキサマー、0.02%~0.20%酢酸と0.05%~0.5%酢酸ナトリウムとを含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である組成物を患者に投与する方法である。

【0067】

好ましくは、患者の疾患を治療する方法は、0.20%~1.0%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.20%~1.90%プロピレングリコール、0.10%チロキサポールまたはポロキサマー、0.04%~0.20%酢酸および0.08%から0.42%の酢酸ナトリウムを含む組成物であり、浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である組成物を患者に投与する方法である。

【0068】

好ましくは、患者の疾患を治療する方法は、0.20%~1.0%D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>、1.20%~1.90%のプロピレングリコール、0.10%チロキサポールまたはポロキサマーと、0.04%~0.20%酢酸と、0.08%~0.42%酢酸ナトリウムと、を含んでなる組成物であり、前記組成物の浸透圧が260から330mOsm/kgの間であり、pHが4.5から5.5の間である組成物を患者に投与する方法である。

本発明の組成物の化合物の調製

【0069】

本発明のペプチド模倣化合物は、天然ペプチド、組換えペプチドまたは合成ペプチドであってもよい。それらは、例えば固相合成法を使用して化学的に合成してもよい。さらに、本発明のペプチドに付加されたペプチド形質導入ドメインは、天然または合成ペプチドであってもよく、天然源からの単離によって調製してもよく、または合成してもよい。

【0070】

本発明のペプチドは、ペプチド合成法を用いてデノボで合成することができる。このような方法では、ペプチド鎖は、構成アミノ酸が成長するペプチド鎖に所望の順序で付加される一連のカップリング反応によって調製される。様々なN-保護基の使用では、例えば、カルボベンジルオキシ基またはt-ブチルオキシカルボニル基があり、様々なカップリング試薬には、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾール。各種活性エステル、例えば、N-ヒドロキシフタルイミドまたはN-ヒドロキシスクシンイミドのエステル、および様々な切断試薬、例えば、トリフルオロ酢酸(TFA)、ジオキサン中のHCl、トリス-(トリフルオロ酢酸)ホウ素および臭化シアンが使用されるが、中間体の単離および精製を伴う溶液中での反応は、当業者に周知の方法である。反応は、ペプチドを溶液中または固相支持体に結合させて実施してもよい。固相法では、合成の完了後にペプチドが固相支持体から放出される。

【0071】

いくつかの実施態様において、ペプチド合成法は、メリフィールド固相手順に従うことができる。例えば、Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2149-54を参照されたい。固相合成手順に関する追加情報は、例えば、E. Atherton および R. C. Sheppardによる固相ペプチド合成: A Practical Approach (Oxford University Press, 1989, 固相ペプ

10

20

30

40

50

チド合成、JM StewartおよびJD Youngによる、(第2版、Pierce Chemical Company、ロックフォード、1984年)、およびFF Nold編集(Interscience Publishers、ニューヨーク、1969年)およびBW EricksonおよびR. Merrifield in The Proteins Vol.2, p.p.255 et seq., Edit by Neurath and Hill,(Academic Press, New York, 1976).ペプチド合成は、Fields et al.,序論に記載されているような合成技術に従い得るペプチド合成、分子生物学における現在のプロトコル(第11章、ユニット11.15; John Wiley and Sons, 2008)および Amblard et al.(2006, Molecular Biotechnology,33:239-254)がある。

【0072】

溶液法によるペプチドの合成は、例えば、The Proteins、Vol.11、Neurathらによって編集された(第3版、Academic Press 1976)。ペプチドの合成に関するその他の一般的な参照には、M.W.PenningtonおよびBen M.Dunnによって編集されたペプチド合成プロトコル(Humana Press 1994)、ペプチド合成の原則、Miklos Bodanszky(第2版、Springer-Verlag、1993)、そして、Paul Lloyd-Williamsによるペプチドとタンパク質の合成への化学的アプローチ、F.Albericio、E.Giralt(CRC Press 1997)、および合成ペプチド、G.グラント(Oxford University Press、2002)が編集したユーザーズガイドに記される。

10

【0073】

所望のペプチドをコードする核酸は、1つまたは複数の調節領域に機能的に連結することができる。調節領域には、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、翻訳開始シグナル(Kozak領域)、終止コドン、ペプチド切断部位、およびエンハンサーが含まれる。使用される調節配列は、投与される脊椎動物の細胞内で機能しなければならない。適切な調節領域または複数の領域の選択は、当業者のレベル内の日常的な問題である。

20

【0074】

本発明の化合物は、化学合成または組換えDNA技術のいずれによって調製されても、既知の技術、例えば、分取HPLC、FPLC、アフィニティークロマトグラフィー、ならびに他のクロマトグラフィー法を使用して精製してもよい。次に、単離された化合物は、本明細書に記載される方法に従って、ならびに当業者に知られる任意の方法によって、生物活性について評価してもよい。

アディポネクチンペプチド模倣化合物による治療に適した眼疾患

30

【0075】

本明細書に記載のアディポネクチンペプチド模倣化合物は、ドライアイまたは炎症に関連する眼疾患を含む眼疾患または障害を治療するために使用される。

【0076】

ドライアイ疾患または乾性角結膜炎(KCS)は、以下によりまたは多様な状態を含んで引き起こされ、具体的にはシェーグレン症候群、癬痕性類天疱瘡、先天性涙腺炎、眼瞼炎、涙腺アブレーション、加齢性涙腺欠損症、涙腺炎(例えば、トリプルAまたはオールグロブ症候群、およびライリー・デイ症候群)、涙腺浸潤(例えば、サルコイドーシス、リンパ腫、およびAIDS)、涙腺管閉塞、マイボーム腺障害、翼状片、結膜の慢性炎症、反射ブロック、帯状疱疹、眼アレルギー、自己免疫疾患、慢性移植片対宿主病、自然老化プロセス、糖尿病、長期のコンタクトレンズ装用、乾燥した環境、過剰なコンピューター画面の使用、角膜切開を伴う手術、または角膜神経の切除(例、白内障)手術、屈折矯正手術、網膜手術、眼腫瘍治療、薬物療法、まばたきの減少(まばたき率の低下)、眼瞼の開口部の障害または眼瞼/グローブのダイナミクス、妊娠、多嚢胞性卵巣症候群、酒さ性ざ瘡、狼瘡、強皮症、サルコイドーシス、ステーブンスジョンソン症候群、パーキンソン病、甲状腺疾患、美容外科、喫煙、放射線療法、ビタミンA欠乏症および閉経などである。

40

【0077】

ドライアイは栄養障害、欠乏症、薬理的副作用、まぶたの周りの皮膚疾患、眼のストレスと腺や組織の破壊、スモッグ、煙、過度に乾燥した空気、空気中の微粒子、自己免疫疾患、その他の免疫不全疾患への環境暴露によっても引き起こされる。ドライアイでは、

50

眼の表面の上皮が扁平上皮化生を起こし、杯細胞の喪失、ムチン欠乏、および角質化が現れる。これらの変化は涙液膜の不安定性をもたらし、ドライアイ症候群の臨床症状につながる。

#### 【0078】

ドライアイの症状には、眼の中に刺すような痛み、灼熱感、ひっかき感、眼の乾燥またはざらつき、目の中または周りの糸状粘液、目の刺激を高める、目の疲労、光に対する感受性（photophobia）、目の発赤、過度の引き裂き、かすみ目エピソード、目の異物感、目の周りや目の痛みや痛み、感情的にストレスを受けたときに泣くことができない、持続的な視覚的注意を必要とする活動の許容度の低下、およびそれらの任意の組み合わせが含まれる。ドライアイの症状は、例えば、眼表面疾患指数（OSDI）アンケートを使用して定量化できる。OSDIアンケートでは、12の症状とグレードがそれぞれ1～4のスケールでリストされる。ドライアイの臨床徴候は、例えば、印象細胞診（眼の表面染色など）、涙液分解時間（TBUT）の測定、シルマー検定、フェノール赤系涙液検査の実施、および涙液の成分（例えば、涙液タンパク質または涙液膜浸透圧の分析）などで評価され得る。浸透圧の上昇（浸透圧亢進）は、涙液膜の調節の低下、眼表面への損傷の増加、場合によっては眼の炎症の増加を引き起こす可能性がある。

#### 【0079】

炎症に関連する眼の疾患には、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、アレルギー性眼疾患、感染性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ管新生、ブドウ膜炎、翼状片、網膜炎、脈絡膜炎、急性多巣性プラコイド色素上皮症、ベーチェット病が含まれるが、これらに限定されない疾患、術後角膜創傷治癒、レーザーによって引き起こされる状態、光線力学療法によって引き起こされる状態、湿性および乾性加齢黄斑変性症（ARMD）、後眼部に影響を与える状態、黄斑症、網膜変性、非滲出性年齢関連する黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症（増殖性）、未熟児網膜症（ROP）、急性黄斑神経網膜症、中枢性漿液性脈絡網膜症、嚢胞性黄斑浮腫、および糖尿病性黄斑浮腫、バードショット、網膜症ライム、結核、トキソプラズマ症）、中ブドウ膜炎（pars平面炎）、多巣性脈絡膜炎、多発性エパネッセントホワイトドット症候群（メス）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、脊髄性脈絡膜炎、網膜下線維症およびブドウ膜炎症候群、フォークト小柳と原田症候群、網膜動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、嚢胞性黄斑、播種性血管内凝固障害、網膜静脈分枝閉塞、高血圧性眼底変化、眼虚血性症候群、網膜動脈微小動脈瘤、コート病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞症、乳頭状静脈炎、網膜中心動脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、網膜動脈閉塞症CAD）、フロストブランチ血管炎、鎌状赤血球網膜症および他のヘモグロビン症、血管様筋、家族性滲出性硝子体網膜症、Eales病、交感神経性眼炎、ブドウ膜炎性網膜疾患、網膜剥離、外傷、光線力学的療法による放射線状態、光凝固、半網膜静脈閉塞症、および骨髄移植網膜症、増殖性硝子体網膜症、網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症、眼ヒストプラズマ症、眼球毒素症、推定眼ヒストプラズマ症（PONS）、眼内炎、トキソプラズマ症、HIV感染に関連する網膜疾患、脈絡膜疾患、HIV感染症に関連するブドウ膜炎、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性外網膜壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、結核性眼球症、びまん性片側性亜急性神経網膜炎、筋症、網膜色素変性症、網膜静止障害の先天性を伴う全身性疾患、先天性失明、錐体ジストロフィー、スターガルト病、フラビマキュラトウス病、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離症、ソルスビー眼底ジストロフィー、良性同心黄斑症、ピエッティの結晶性ジストロフィー、偽黄色腫、網膜剥離、黄斑円孔、巨大網膜裂孔、腫瘍に関連する網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜と網膜色素上皮複合過誤腫、網膜眼底の腫瘍、網膜星細胞腫、眼内リンパ様腫瘍、眼の後部に影響を与えるその他の疾患、点状の内側脈絡膜症、急性後部多発性斑状色素上皮症、近視性網膜変性症、急性網膜色素上皮炎、術後角膜炎、角膜移植眼瞼炎、MGD、緑内障、高眼圧症、分枝閉塞、網膜疾患、ベストの硝子体黄斑変性症、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、および視細胞または網膜色素上皮（RPE）のいずれかの他の変性疾患が含まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 0 】

炎症に関連する眼疾患の症状または臨床徴候には、不安定な涙液層、慢性的な高浸透圧ストレス、蒸発による涙の喪失、潤滑性の低下、その他の涙の欠乏が含まれるが、これらに限定されず、これは、目の炎症誘発性反応の増加、炎症、およびそれらの任意の組み合わせにつながるものである。

## 医薬組成物

## 【 0 0 8 1 】

アディポネクチンペプチド模倣化合物は、多くの医薬組成物のいずれかに使用および処方することができ、米国薬局方 (U.S.P. : United States Pharmacopeia) 記載のグッドマンおよびギルマンのThe Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版、McGraw Hill、2001、Katzung、Ed., Basic and Clinical Pharmacology、McGraw-Hill/Appleton & Lange、第8版、Sep.21、2000、Physician's Desk Reference (Thomson Publishing; and/or The Merck Manual of Diagnosis and Therapy、第18版、2006、Beers and Berkow、Eds., Merck Publishing Group; または、動物の場合はThe Merck Veterinary Manual、第9版、カーン編、メルク出版グループ、2005年を含む。

10

## 【 0 0 8 2 】

眼科用医薬組成物はまた、1つ以上の賦形剤または他の物質、保存剤、抗酸化剤、pH調整剤、緩衝剤、ゲル化剤、増粘剤、界面活性剤、溶解剤、潤滑剤、塩、共溶媒、希釈剤、担体、アジュバント、油、保湿剤、皮膚軟化剤、安定剤、乳化剤、および/または分散剤などを含んでもよい。他の薬剤を、様々な目的のために組成物に使用することができる。例として、注射可能な組成物は、防腐剤、抗酸化剤、pH調整剤、緩衝剤、塩、乳化剤、および/または分散剤などの様々な賦形剤または他の物質を含んでもよい。

20

## 【 0 0 8 3 】

水溶性保存剤などの保存剤の非限定的な例には、重亜硫酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、エチルアルコール、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、ベンジルアルコール、およびフェニルエチルアルコールが含まれる。

## 【 0 0 8 4 】

眼科的に許容される抗酸化剤の例には、重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、システイン、チオグリセロール、亜硫酸ナトリウム、アセトン重亜硫酸ナトリウム、ジチオエリスリトール、ジチオスレイトール、チオ尿素、およびエリソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。

30

## 【 0 0 8 5 】

酸、塩基および/または緩衝液などの眼科的に許容されるpH調整剤の有用な例には、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、硫酸、および塩酸などの酸が含まれるが、これらに限定されず、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、トリスヒドロキシメチルアラノメタン、トリエタノールアミンなどの塩基および/またはクエン酸塩/ブドウ糖、重炭酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムまたはアミノ酸などの緩衝液が含まれる。このような酸、塩基および/または緩衝剤は、組成物のpHを眼科的に許容される範囲に調整するのに十分な量で含んでもよい。

40

## 【 0 0 8 6 】

組成物は、局所眼科適用のために、例えば、溶液、軟膏、クリーム、ローション、眼軟膏の形で、そして、最も好ましくは、点眼剤またはアイジェルは、例えば、防腐剤、薬物浸透を助ける溶媒、および軟膏およびクリーム中の皮膚軟化剤を含む適切な従来の添加剤を含むよう処方することができる。眼科用ビヒクルは、限定されないが、食塩水、ポリエチレングリコールなどの水ポリエーテル、ポリビニルアルコールやポビドンなどのポリビニル、メチルセルロースやヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、鉱油や白色ワセリンなどの石油誘導体、ラノリンなどの動物性脂肪、カルボキシポリメチレンゲルなどのアクリル酸のポリマー、落花生油などの植物性脂肪やデキストランなど

50

の多糖類、および、ヒアルロン酸ナトリウムなどのグリコサミノグリカンおよび塩化ナトリウムおよび塩化カリウムなどの塩が含まれる。

【0087】

遊離塩基または薬理的に許容される塩としての活性化合物の溶液は、界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができ、ヒドロキシプロピルセルロース、チロキサポール、ポロキシマー188、ポロキシマー407、Tween80、PEG40、水添ヒマシ油、PEG35ヒマシ油、ステアリン酸PEG40など、およびそれらの組み合わせである。界面活性剤の量は通常、約0.0001% (wt)と約10%(wt)の間、約0.001% (wt)から約10% (wt)の間、約0.01%と約10%(wt)の間、約0.05%(wt)と約10%(wt)の間、約0.075%(wt)と約10%(wt)の間、約0.1%(wt)と約10%(wt)の間、約1.0%と約90%(wt)の間、約10%と約90%(wt)の間、約1%から約20%(wt)の間、約5%と約20%(wt)の間、約10%(wt)と約20%(wt)の間、約0.05%(wt)と約15%(wt)の間、約0.05%(wt)と約14%(wt)の間、約0.05%(wt)と約13%(wt)の間、約0.05%(wt)と約12%(wt)の間、約0.05%(wt)と約11%(wt)の間、約0.05%(wt)と約10%(wt)の間、約0.05%(wt)と約9%(wt)の間、約0.05%(wt)と約8%(wt)の間、約0.05%(wt)と約7%(wt)の間、約0.05%(wt)と約6%(wt)の間、約0.05%(wt)と約5%(wt)の間、約0.05%(wt)と約4%(wt)の間、約0.05%(wt)と約3%(wt)の間、約0.05%(wt)と約2%(wt)の間、および好ましくは約0.05%(wt)から約0.1%(wt)の間の液体組成物である。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物、および油中で調製してもよい。通常の保管および使用条件下では、これらの組成物には微生物の増殖を防ぐための防腐剤が含まれる場合がある。

【0088】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、局所使用に適した形態、例えば、油性懸濁液、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液、または水中油または油中水液体乳濁液であってもよい。有効成分をマイクロカプセルに閉じ込めて調製することもでき、例えば、コアセルベーション技術または界面重合によって、例えば、コロイド薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルジョンにおける、それぞれヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルによるものであってもよい。あるいは、化合物は、硝子体内注射結膜下注射および前眼房への注射など、眼への注射用に組成物化することができる。他の例では、化合物は、例えばマイクロカプセルに閉じ込められたような、移植での使用に適した形態であり得る。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A. E. d. (1980)に開示される。組成物は、結膜下投与などのための眼科用デポー組成物にしても良い。アディポネクチンペプチド模倣物は、生体適合性の薬学的に許容されるポリマーまたは脂質封入剤に埋め込んでも良い。デポー組成物は、長期間にわたってすべてまたは実質的にすべての活性物質を放出するように適合させても良い。存在する場合、ポリマーまたは脂質マトリックスは、すべてまたは実質的にすべての活性剤の放出後、投与部位から輸送されるのに十分に分解するように適合させても良い。デポー組成物は、薬学的に許容されるポリマーおよび溶解または分散した活性剤を含む液体組成物であっても良く、注射すると、ポリマーは、例えばゲル化または沈殿することにより、注射部位でデポーを形成する。組成物は、眼とまぶたの間または結膜嚢などの眼の適切な位置に挿入できる固体物品を含むことができ、物品は活性剤を放出する。そのような方法で眼に移植するのに適した固体物品は、一般にポリマーを含み、生体侵食性または非生体侵食性であってもよい。

【0089】

医薬組成物は、治療有効量の本発明による少なくとも1つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分として従来の眼科的に許容される医薬賦形剤と組み合わせることにより、および眼球使用に適した単位投与量の調製により調製してもよい。適切な賦形剤には、プロピレングリコール、グリセロール、PEG400、およびポリプロピレングリコール、およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。賦形剤の量は通常、

約0.0001%(wt)と約90%(wt)の間、約0.001%(wt)から約90%(wt)の間、約0.01%と約90%(wt)の間、約0.1%(wt)と約90%(wt)の間、約1.0%と約90%(wt)の間、約10%と約90%(wt)の間、約1%から約20%(wt)の間、約5%と約20%(wt)の間、約10%(wt)と約20%(wt)の間、約1%(wt)と約15%(wt)の間、約1%(wt)と約14%(wt)の間、約1%(wt)から約13%(wt)の間、約1%(wt)と約12%(wt)の間、約1%(wt)と約11%(wt)の間、約1%(wt)と約10%(wt)の間、約1%(wt)と約9%(wt)の間、約1%(wt)と約8%(wt)の間、約1%(wt)と約7%(wt)の間、約1%(wt)と約6%(wt)の間、約1%(wt)と約5%(wt)の間、約1%(wt)と約4%(wt)の間、約1%(wt)と約3%(wt)の間、約1%(wt)と約2%(wt)の間、そして、好ましくは、液体組成物中、約1.5%(重量)から約10%(重量)の間である。

#### 【0090】

あるいは、活性化化合物は、リポソームを介して目に適用することができる。さらに、ポンプカテーテルシステムを介して、活性化化合物を涙液層に注入することができる。いくつかの実施形態において、活性化化合物は、連続的または選択的放出装置、例えば、ピロカルピン(Ocusert™)システム(Alza Corp., パロアルト、カリフォルニア州)で使用されるものなどであるがこれらに限定されない膜内に含まれる。いくつかの実施態様において、活性化化合物は、眼に置かれるコンタクトレンズ内に含まれるか、それによって運ばれるか、またはそれに付着される。他の実施態様において、活性化化合物は、眼の表面に適用できる綿棒またはスポンジ内に含まれる。別の実施態様において、活性化化合物は、眼の表面に適用することができる液体スプレー内に含まれる。別の実施態様において、活性化化合物は、涙腺組織または眼表面に直接注射される。

#### 【0091】

ドライアイ治療用医薬組成物を点眼剤として使用する場合、それは、点眼剤、例えば、点眼剤水溶液、点眼剤水溶液、粘性点眼剤および可溶性点眼剤などの点眼剤、または非水性点眼剤に使用される非水性点眼液および非水性懸濁点眼液などの任意の剤形で提供される。これらの中でも、点眼液が好ましい。

#### 【0092】

ドライアイ治療用医薬組成物を点眼剤に調製する場合、本発明の目的に悪影響を及ぼさない限り、点眼剤に通常使用される各種添加剤を含有させることが好都合である。そのような添加剤の例には、緩衝剤、等張化剤、保存剤、可溶化剤(安定剤)、pH調整剤、浸透圧調整剤、増粘剤およびキレート剤が含まれる。

#### 【0093】

緩衝液は、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酒石酸緩衝液、酢酸緩衝液(例えば、酢酸ナトリウム)およびアミノ酸を含む群から選択され得るが、これらに限定されない。等張化剤は、ソルビトール、グルコースおよびマンニトールなどの糖、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなどの多価アルコール、および塩化ナトリウムなどの塩を含む群から選択することができるが、これらに限定されない。保存剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸エチルなどのパラオキシ安息香酸アルキル、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびその塩、チメロサルおよびクロロブタノールからなる群から選択することができるが、これらに限定されない。可溶化剤(安定剤)は、シクロデキストリンおよびその誘導体、ポリビニルピロリドンなどの水溶性ポリマー)、およびポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールポリソルベート80(商品名:Tween80)などの界面活性剤を含む群から選択することができるが、これらに限定されない。pH調整剤は、塩酸、酢酸、リン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化アンモニウムを含む群から選択することができるが、これらに限定されない。増粘剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースならびにそれらの塩を含む群から選択することができるが、これらに限定されない。キレート剤は、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムおよび縮合リン酸ナトリウムを含む群から選択することができるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0094】

眼科用途では、生理食塩水を主要な媒体として使用して溶液を調製することが好ましい。このような点眼液のpHが、4.5～8.0に維持することが好ましく、約5から7.5、ここで、適切な緩衝系を使用して、好ましくは6～7であり、中性pHが好ましいが、必須ではない。酸の例には、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、塩酸などが含まれ、塩基の例には、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、トロメタミン、THAM(トリスヒドロキシメチルアミノメタン)などがある。塩および緩衝液には、クエン酸塩/デキストロース、重炭酸ナトリウム、塩化アンモニウム、および前述の酸および塩基の混合物が含まれる。

## 【0095】

水性眼科用組成物の浸透圧が、一般に、約200～約400ミリオスモル(mOsM)、より好ましくは260～340mOsMである。浸透圧が、適切な量の生理学および眼科学的に許容されるイオン性または非イオン性薬剤を使用することによって調整しても良い。塩化ナトリウムは好ましいイオン剤であり、塩化ナトリウムの量は約0.01%～約1%(w/v)、好ましくは約0.05%～約0.45%(w/v)の範囲である。カリウム、アンモニウムなどのカチオンと、塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、重硫酸塩、重硫酸ナトリウム、硫酸アンモニウムなどの陰イオンで構成される等量の1つ以上の塩、塩化ナトリウムに加えて、または塩化ナトリウムの代わりに使用して、上記の範囲内の浸透圧を達成できる。さらに、マンニトール、デキストロース、ソルビトール、グルコースなどの非イオン性薬剤も、浸透圧を調整するために使用しても良い。

## 【0096】

必要に応じて、または便利に、張度調整剤を追加しても良い。それらには、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリン、または任意の他の適切な眼科的に許容される張度調整剤が含んでも良いが、これらに限定されない。得られる調製物が眼科的に許容される限り、様々な緩衝液およびpHを調整するための手段を使用しても良い。したがって、緩衝液には、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液およびホウ酸緩衝液が含まれる。本発明における使用のための眼科的に許容される抗酸化剤には、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0097】

ドライアイを治療するための医薬組成物が眼科用軟膏に調製される場合、ベース化合物が存在しなければならない。眼科用軟膏の基剤は、精製ラノリン、VASELINE(登録商標)プラスチックベース、流動パラフィンおよびポリエチレングリコールを含む群から選択しても良いが、これらに限定されない。

## 【0098】

組成物はまた、従来の薬学的に受容可能な保存剤、安定剤および界面活性剤を含み得る。本発明の医薬組成物に使用され得る好ましい保存剤には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀が含まれるが、これらに限定されない。好ましい界面活性剤は、例えば、Tween80である。同様に、本発明の眼科用調製物では、様々な好ましいビヒクルを使用することができる。これらのビヒクルには、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースシクロデキストリンおよび精製水が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0099】

アディポネクチンペプチド模倣化合物は、脂質ベースのナノキャリア、例えば固体脂質ナノ粒子、ナノ構造脂質担体、脂質薬物複合体、コーティングされたりポソームなどに形成しても良い。

## 【0100】

適した態様で便利に包装される。滴下適用に適した容器は、通常、適切な不活性で無毒

10

20

30

40

50

性のプラスチック材料でできており、一般に約0.5～約15mlの溶液を含む。1つのパッケージは、1つ以上の単位用量を含み得る。特に防腐剤を含まない溶液は、多くの場合、最大約10、好ましくは最大約5単位用量を含む再密閉不可能な容器に組成物化され、典型的な単位用量は1～約8滴、好ましくは1～約3滴である。1滴の容量は通常約20-35 µlである。

#### 【0101】

組成物は、無菌の溶液または懸濁液の態様であってもよい。溶液または懸濁液は、局所的または注射可能な適用のためののものであってよい。それは、無菌の注射可能な組成物、例えば、液体または懸濁液組成物であってもよい。いくつかの実施態様では、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の方法に従って組成物化してもよい。無菌の注射可能な調製物は、無毒性の眼内または硝子体内に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。緩衝剤、保存剤、抗酸化剤なども必要に応じて組み込んでよい。

10

投与方法

#### 【0102】

本明細書で提供される組成物は、眼に投与することができる。いくつかの実施態様では、組成物は眼の眼瞼部分、例えば、上眼瞼、下眼瞼の外側の部分、眼瞼の内側と外側、および/または眼の目の表面などに適用されてもよい。一部の例では、組成物は、罹患した眼結膜嚢に投与することができる。いくつかの実施態様では、組成物は、硝子体内注射、結膜下注射、結膜注射、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、房内注射、または対象の眼への移植によって局所投与される。場合によっては、投与は、硝子体内デポ移植または例えば、Edelhauser等、Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(11), 5403-5420に記載されている他の眼科薬物送達方法を含む。眼は、組織、腺、血管、水晶体、筋肉、神経、または眼組織内、眼の表面、眼房、眼瞼、鼻涙管、マイボーム腺、涙腺など、眼の中または周囲の他の構造が含まれるが、これに限定するものではない。

20

#### 【0103】

組成物は眼科用に処方することができるが、例えば、溶液、軟膏、クリーム、ローション、眼軟膏、最も好ましくは点眼剤または眼用ゲルの態様であり、適切な従来の添加剤を含むことができ、例えば、防腐剤、薬物の浸透を助ける溶剤、軟膏やクリームの皮膚軟化剤も含む。そのような局所組成物は、適合性のある従来の担体、例えばクリームまたは軟膏基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールを含んでもよい。

30

#### 【0104】

組成物は、任意の適切な手段によって患者の眼に投与することができるが、好ましくは、液滴、スプレーまたはゲルの態様の液体またはゲル懸濁液として投与される。一実施態様では、組成物は滴剤の態様であり、眼球表面に滴下される。別の実施態様では、処方物は、眼の表面に適用され得る綿棒またはスポンジ内に含まれる。別の実施態様において、処方物は、眼の表面に適用され得る液体スプレーまたは軟膏内に含まれる。別の実施態様において、処方物は、涙組織または眼の表面などの眼に直接注射される。さらなる実施態様では、組成物は最初に指先または他のアプリケーションに適用され、次に眼瞼縁または眼窩に直接適用または擦られる。あるいは、アディポネクチンペプチド模倣化合物は、ナノ粒子、ナノミセル、リポソーム、およびマイクロエマルジョンなどのコロイド剤形を介して眼に適用することができる。さらに、組成物は、ポンプカテーテルシステムを介して涙液膜に注入することができる。別の実施態様は、連続または選択放出デバイス、例えば膜内に含まれるアディポネクチンペプチド模倣化合物を含む。さらなる実施態様として、アディポネクチンペプチド模倣化合物は、眼の上または眼の周りに配置されるコンタクトレンズまたは他の適合性制御放出材料内に含まれるか、それによって運ばれるか、またはそれに付着され得る。

40

#### 【0105】

いくつかの実施態様では、組成物は、局所的、眼内、眼房内、眼窩内、眼周囲、硝子体内、結膜下、結膜内、筋肉内、皮下、静脈内、房内、または眼の中または周囲の他の経路

50

を介して投与される。本明細書に記載される治療組成物の非限定的な送達経路は、水溶液、油性溶液、例えば軟膏、コロイド担体、例えばミセル、エマルジョン、リポソーム、ナノ粒子、固体態様、例えばコラーゲンベースのシールドおよび/または粒子、ならびに薬物入りの定時プラグ、薬物入りの小管プラグ、コンタクトレンズ、インプラント、インサートを含む。

#### 【0106】

特定の投与経路の適合性は、医薬組成物、その成分、治療される障害、および治療を必要とする対象に部分的に依存するであろう。

#### 投与

#### 【0107】

対象に投与される治療薬の投与量は、幅広い要因に応じて変化する。例えば、より小さな動物よりもヒトに実質的により高い用量を提供することが必要であろう。投与量は、対象のサイズ、年齢、性別、体重、病歴および状態に依存し、そして治療されているドライアイ疾患の性質、他の治療法の使用、投与される物質の効力、そして投与の頻度にも依存する。当業者は、これらおよび他の要因に応じて適切な投与量を決定することができるであろう。例えば、治療薬がそれを必要とする対象のドライアイを治療するための点眼液として使用できる場合、点眼水溶液が治療薬を約0.001% (wt) ~ 30% (wt)、例えば、約0.001% (wt)、約0.005% (wt)、約0.01% (wt)、約0.02% (wt)、約0.03% (wt)、約0.04% (wt)、約0.05% (wt)、約0.06% (wt)、約0.07% (wt)、約0.08% (wt)、約0.09% (wt)、約0.1% (wt)、約0.2% (wt)、約0.3% (wt)、約0.4% (wt)、約0.5% (wt)、約0.6% (wt)、約0.7% (wt)、約0.8% (wt)、約0.9% (wt)、約1% (wt)、約2% (wt)、約3% (wt)、約4% (wt)、約5% (wt)、約6% (wt)、約7% (wt)、約8% (wt)、約9% (wt)、約10% (wt)、約11% (wt)、約12% (wt)、約13% (wt)、約14% (wt)、約15% (wt)、約16% (wt)、約17% (wt)、約18% (wt)、約19% (wt)、約20% (wt)、約21% (wt)、約22% (wt)、約23% (wt)、約24% (wt)、約25% (wt)、約26% (wt)、約27% (wt)、約28% (wt)、約29% (wt)、約または30% (wt)である。いくつかの実施態様では、治療薬は、約0.001% (wt) から約30% (wt)、約0.005% (wt) から約30% (wt)、約0.01% (wt) から約0.01% (wt) の範囲の量であって良く、30% (wt)、約0.1% (wt) から約30% (wt)、約1% (wt) から約30% (wt)、約10% (wt) から約30% (wt)、約20% (wt) から約30% (wt)、約10% (wt) から約20% (wt)、約0.001% (wt) から約10% (wt)、約0.001% (wt) から約1% (wt)、約0.01% (wt) ~ 約0.1% (wt)、0.01% (wt) ~ 約0.1% (wt) などを取り得る。投与される場合、治療剤は、1日1回、または1日2回、1日3回、および1日4回などの複数の1日量で与えても良い。いくつかの実施態様では、治療剤は、1日1回、隔日、またはより少ない頻度で投与しても良い。治療剤は、対象がドライアイまたは眼疾患の1つまたは複数の症状を有するときに投与しても良い。場合によっては、治療薬は、1~5滴以上、例えば、1滴、2滴、3滴、4滴、5滴以上の用量で投与しても良い。投与される場合、組成物は、1日1回、または1日2回、1日3回、1日4回、1日5回またはそれ以上などの複数の1日量で与えてもよい。いくつかの実施態様では、治療薬は、1日1回よりも少ない頻度で投与しても良い。例えば、治療薬は、毎週、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、6週間ごと、7週間ごと、8週間ごと、またはより少ない頻度で投与しても良い。いくつかの実施態様では、治療剤は、対象が経験する症状の重症度に従って投与しても良い。

#### 【0108】

アディポネクチンペプチド模倣化合物の有効量は、患者の年齢、性別、および体重、患者の現在の病状、ならびに治療されるドライアイ疾患の性質に依存する。当業者は、これらおよび他の要因に応じて適切な投与量を決定しても良い。例えば、医薬組成物が、それを必要とする対象のドライアイを治療するための点眼液として使用される場合、水溶液点眼液は、アディポネクチンペプチド模倣化合物を約0.0001% (wt) から90%の量で含む

10

20

30

40

50

ことが望ましく、例えば、約0.0001% (wt)、約0.0005% (wt)、約0.001% (wt)、約0.005% (wt)、約0.01% (wt)、約0.02% (wt)、約0.03% (wt)、約0.04% (wt)、約0.05% (wt)、約0.06% (wt)、約0.07% (wt)、約0.08% (wt)、約0.09% (wt)、約0.1% (wt)、約0.2% (wt)、約0.3% (wt)、約0.4% (wt)、約0.5% (wt)、約0.6% (wt)、約0.7% (wt)、約0.8% (wt)、約0.9% (wt)、約1% (wt)、約2% (wt)、約3% (wt)、約4% (wt)、約5% (wt)、約6% (wt)、約7% (wt)、約8% (wt)、約9% (wt)、約10% (wt)、約11% (wt)、約12% (wt)、約13% (wt)、約14% (wt)、約15% (wt)、約16% (wt)、約17% (wt)、約18% (wt)、約19% (wt)、約20% (wt)、約21% (wt)、約22% (wt)、約23% (wt)、約24% (wt)、約25% (wt)、約26% (wt)、約27% (wt)、約28% (wt)、約29% (wt)、約30% (wt)、約31% (wt)、約33% (wt)、約33% (wt)、約34% (wt)、約35% (wt)、約36% (wt)、約37% (wt)、約38% (wt)、約39% (wt)、約40% (wt)、約41% (wt)、約42% (wt)、約43% (wt)、約44% (wt)、約45% (wt)、約46% (wt)、約47% (wt)、約48% (wt)、約49% (wt)、約50% (wt)、約51% (wt)、約52% (wt)、約53% (wt)、約54% (wt)、約55% (wt)、約56% (wt)、約57% (wt)、約58% (wt)、約59% (wt)、約60% (wt)、約61% (wt)、約62% (wt)、約63% (wt)、約64% (wt)、約66% (wt)、約66% (wt)、約67% (wt)、約68% (wt)、約69% (wt)、約70% (wt)、約71% (wt)、約72% (wt)、約73% (wt)、約74% (wt)、約75% (wt)、約76% (wt)、約77% (wt)、約78% (wt)、約79% (wt)、約80% (wt)、約81% (wt)、約82% (wt)、約83% (wt)、約84% (wt)、約85% (wt)、約86% (wt)、約87% (wt)、約88% (wt)、約89% (wt)、約または90% (wt)の値を取り得る。いくつかの実施形態では、アディポネクチンペプチド模倣化合物は、約0.0001% (wt)から約90% (wt)の範囲の量であり、例えば、約0.0001% (wt)から約90% (wt)、約0.001% (wt)から約90% (wt)、約0.005% (wt)から約90% (wt)、約0.01% (wt)から約90% (wt)、約0.1% (wt)から約90% (wt)、約1% (wt)から約90% (wt)、約10% (wt)から約90% (wt)、約20% (wt)から約90% (wt)、約30% (wt)から約90% (wt)、約40% (wt)から約90% (wt)、約50% (wt)から約90% (wt)、約60% (wt)から約90% (wt)、約70% (wt)から約90% (wt)、約80% (wt)から約90% (wt)、約10% (wt)から約50% (wt)、約10% (wt)から約40% (wt)、約10% (wt)から約30% (wt)、約10% (wt)から約20% (wt)、約0.0001% (wt)から約10% (wt)、0.0001% (wt)から約1% (wt)、0.0001% (wt)から約0.1% (wt)、0.0001% (wt)から約0.01% (wt)、0.0001% (wt)から約0.001% (wt)、約0.001% (wt)から約10% (wt)、約0.001% (wt)から約1% (wt)、約0.001% (wt)から約0.1% (wt)、0.01% (wt)から約0.1% (wt)、0.01% (wt)から約1% (wt)などを取り得る。投与される場合、組成物は、1日1回、または1日2回、1日3回、および1日4回などの複数の1日量で与えても良い。いくつかの実施形態では、組成物は、1日1回、1日おき、またはより少ない頻度で投与される。組成物は、対象がドライアイまたは眼疾患の1つまたは複数の症状を有するときに投与することができる。場合によっては、組成物は、1~5滴以上、例えば、1滴、2滴、3滴、4滴、5滴以上の用量で与えられる。

【0109】

医薬組成物が眼軟膏として使用される場合、眼軟膏は、アディポネクチンペプチド模倣化合物を約0.0001% (wt)から90% (wt)の量で含むことが望ましく、例えば、約0.0001% (wt)、約0.0001% (wt) 0.0005% (wt)、約0.001% (wt)、約0.005% (wt)、約0.01% (wt)、約0.02% (wt)、約0.03% (wt)、約0.04% (wt)、約0.05% (wt)、約0.06% (wt)、約0.07% (wt)、約0.08% (wt)、約0.09% (wt)、約0.1% (wt)、約0.2% (wt)、約0.3% (wt)、約0.4% (wt)、約0.5% (wt)、約0.6% (wt)、約0.7% (wt)、約0.8% (wt)、約0.9% (wt)、約1% (wt)、約2% (wt)、約3% (wt)、約4% (wt)、約5% (wt)、約6% (wt)、約7% (wt)

10

20

30

40

50

、約8% (wt)、約9% (wt)、約10% (wt)、約11% (wt)、約12% (wt)、約13% (wt)、約14% (wt)、約15% (wt)、約16% (wt)、約17% (wt)、約18% (wt)、約19% (wt)、約20% (wt)、約21% (wt)、約22% (wt)、約23% (wt)、約24% (wt)、約25% (wt)、約26% (wt)、約27% (wt)、約28% (wt)、約29% (wt)、約30% (wt)、約31% (wt)、約33% (wt)、約33% (wt)、約34% (wt)、約35% (wt)、約36% (wt)、約37% (wt)、約38% (wt)、約39% (wt)、約40% (wt)、約41% (wt)、約42% (wt)、約43% (wt)、約44% (wt)、約45% (wt)、約46% (wt)、約47% (wt)、約48% (wt)、約49% (wt)、約50% (wt)、約51% (wt)、約52% (wt)、約53% (wt)、約54% (wt)、約55% (wt)、約56% (wt)、約57% (wt)、約58% (wt)、約59% (wt)、約60% (wt)、約61% (wt)、約62% (wt)、約63% (wt)、約64% (wt)、約66% (wt)、約66% (wt)、約67% (wt)、約68% (wt)、約69% (wt)、約70% (wt)、約71% (wt)、約72% (wt)、約73% (wt)、約74% (wt)、約75% (wt)、約76% (wt)、約77% (wt)、約78% (wt)、約79% (wt)、約80% (wt)、約81% (wt)、約82% (wt)、約83% (wt)、約84% (wt)、約85% (wt)、約86% (wt)、約87% (wt)、約88% (wt)、約89% (wt)、約または90% (wt)の値を取り得る。いくつかの実施態様において、アディポネクチンペプチド模倣化合物は、0.0001% (wt)から約90% (wt)の範囲の量であり、例えば、約0.0001% (wt)から約90% (wt)、約0.001% (wt)から約90% (wt)、約0.005% (wt)から約90% (wt)、約0.01% (wt)から約90% (wt)、約0.1% (wt)から約90% (wt)、約1% (wt)から約90% (wt)、約10% (wt)から約90% (wt)、約20% (wt)から約90% (wt)、約30% (wt)から約90% (wt)、約40% (wt)から約90% (wt)、約50% (wt)から約90% (wt)、約60% (wt)から約90% (wt)、約70% (wt)から約90% (wt)、約80% (wt)から約90% (wt)、約10% (wt)から約50% (wt)、約10% (wt)から約40% (wt)、約10% (wt)から約30% (wt)、約10% (wt)から約20% (wt)、約0.0001% (wt)から約10% (wt)、0.0001% (wt)から約1% (wt)、0.0001% (wt)から約0.1% (wt)、0.0001% (wt)から約0.01% (wt)、0.0001% (wt)から約0.001% (wt)、約0.001% (wt)から約10% (wt)、約0.001% (wt)から約1% (wt)、約0.001% (wt)から約0.1% (wt)、0.01% (wt)から約0.1% (wt)、0.01% (wt)から約1% (wt)などの値を取り得る。投与される場合、組成物は、1日1回、または1日2回、1日3回、1日4回、1日5回またはそれ以上などの複数の1日量で与えられてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、1日1回よりも少ない頻度で投与される。例えば、組成物は、毎週、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、6週間ごと、7週間ごと、8週間ごと、またはより少ない頻度で投与することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、対象が経験する症状の重症度に従って投与される。

#### 【0110】

例えば点眼薬または軟膏として局所的に投与されるアディポネクチンペプチド模倣薬について、または眼窩内または眼周囲注射について、例示的な用量は、約0.001~約100mgの範囲、例えば約0.1~約10mgの範囲であり、例えば、1日1回、1日2回、またはそれ以上の頻度で適用される。例えば、点眼薬または軟膏として局所投与されるADP355の場合、または眼窩内または眼周囲注射の場合、例示的な用量は、約0.01mg/ml~約200mg/mlであっても良い。

#### 【0111】

投薬に関して変動性があることを示したので、当業者は、比較的少量を投与し、治療効果について患者をモニタリングすることにより、適切な投薬を決定できると考えられたい。必要に応じて、望ましい結果が得られるまで線量を段階的に増やしても良い。一般に、治療は、治療薬の最適用量よりも少ない可能性があるより少ない用量で開始される。その後、状況下で最適な効果が得られるまで、投与量を少しずつ増やしても良い。必要に応じて、1日の総投与量を分割して、日中に少しずつ投与しても良い。

#### 【0112】

10

20

30

40

50

医薬組成物は、単位剤形で包装または調製しても良い。そのような形態では、組成物は、例えば治療薬の用量に従って、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、個別の量の調製物を含むパッケージされた調製物であっても良い。組成物は、必要に応じて、他の適合性のある治療薬も含んでも良い。

#### 【0113】

本発明は、ドライアイまたはそれを必要とする対象における炎症に関連する眼疾患を治療および/または改善する方法を提供する。治療のコースは、被験者の特定の特性に応じて、個別に決定するのが最適である。治療は、毎日、1日2回、1日3回、1日おき、隔週、毎週、毎月、または治療上有効である任意の適用可能な基準で対象に投与しても良い。治療は、単独で、または例えば、同じ眼障害または関連する症状を標的とする少なくとも1つの他の治療薬と組み合わせて投与しても良い。追加の薬剤は、アディポネクチンペプチド模倣化合物と同時に、異なる時間に、または完全に異なる治療スケジュールで投与しても良い（例えば、追加の薬剤が毎週である間に、アディポネクチンペプチド模倣化合物を毎日投与しても良い）。

10

#### 治療薬との併用

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、アディポネクチンペプチド模倣化合物と1つまたは複数の追加の治療薬との同時投与を含む。「共投与」という用語は、アディポネクチンペプチド模倣化合物またはその薬学的に許容される塩の第一の量の投与を指し、第二の量の少なくとも一つの他の治療薬、例えば、眼疾患を治療するための別の治療薬、または関連する症状、例えば炎症に対処するための治療薬である。いくつかの例において、アディポネクチンペプチド模倣化合物および他の治療剤は、同時にまたは本質的に同時に投与される。アディポネクチンペプチド模倣化合物および他の治療剤は、単一の医薬組成物中に、または複数の医薬組成物中にあり得る。他の例では、アディポネクチンペプチド模倣化合物および他の治療薬は連続して投与される。逐次投与では、アディポネクチンペプチド模倣化合物および他の治療薬は、所望の治療効果を得るのに十分な時間内に投与される。例えば、所望の治療効果をもたらし得る各投与間の期間は、数分から数時間の範囲であり得、効力、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿半減期および動態プロファイルなどの各化合物の特性を考慮して決定され得る。併用投与は、別々の組成物または単一の医薬組成物を使用する同時投与、およびいずれかの順序での連続投与を含み、好ましくは、両方（またはすべて）の活性薬剤が同時にそれらの生物活性を発揮する期間がある。

20

30

#### 【0115】

いくつかの実施態様では、1つまたは複数の追加の治療薬には、時間厳守プラグ、局所ステロイド局所テトラサイクリン、局所非ステロイド抗炎症薬（局所ジクロフェナクおよび局所ケトロラクなどのNSAIDs）、IL-1アンタゴニスト、他の炎症経路アンタゴニストが含まれ、または阻害剤、血管新生抑制ペプチド、血管新生抑制ステロイド、VEGFまたはFGFのモジュレーター/インヒビター、グルココルチコステロイド、ロイコトリエンモジュレーター、抗ヒスタミン剤、サイトカインモジュレーター/インヒビター、成長因子モジュレーター/インヒビター、T細胞インヒビター、経口または局所ピロカルピン、ビタミンA、トレチノイン（例えば、すべてのトランスレチノイン酸）、ドキシサイクリン、シクロスポリンA（例えば、RESTASIS（登録商標）（Allergan）、アジスロマイシン、ムチン刺激剤（例えば、Diquafasol（Inspire Pharmaceuticals）15-（S）-HETE（Alcon）、レバミピド（大塚）およびエカベト（ISTA））、ホルモン剤および涙腺刺激剤（例えば、アンドロゲン涙（アラガン））および代用涙（例えば、人工涙）が含まれる。いくつかの場合において、本明細書に記載の組成物は、プロゲステロン、合成プロゲステゲン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、酢酸メゲストロール、17β-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、ノルゲストレル、およびそれらの誘導体と組み合わせて投与される。追加の治療薬には、リフフィティグラス、EBI-005（Ele ven Biotherapeutics）、anakinra（Amgen）、MIM-D3（Mimit

40

50

ogen Pharmaceuticals)、レバミピド (Otsuka Pharmaceuticals)、トファシチニ  
 ブ (Pfizer)、リン酸デキサメタゾン (EyeGate Pharmaceuticals)、RGN-259 (Reg  
 eneRx)、KPI-121 (loteprednol etabonate、Kala Pharmaceuticals)、プロムフ  
 エナク (ISTA Pharmaceuticals)、ジクアホソル四ナトリウム (Merck and Co.,Inc.  
 )、ヒドロキシクロロキン (Sanofi-Aventis)、レバミピド (Acucela Inc.)、CF101  
 (Can-Fite BioPharma)、リファイトグラス (Shire)、EBI-005 (Eleven Biothera  
 peutics)、シクロスポリン (haporine-S、DH Bio Co.,Ltd.)、rimexolone (Alcon  
 Research)、ecabetナトリウム (Bausch & Lomb Incorporated)、リツキシマブ (ID  
 EC Pharmaceuticals)、トシリズマブ (Hoffman-La Roche Ltd.)、skQI (Mitote  
 ch、SA)、cis-UCA (Herantis Pharma PLC)、LME636 (Alcon Research)、AG  
 N-223575 (Allergan)、ISV-101 (InSite Vision)、OTX-DP (Ocular Therapeut  
 ix,Inc.)、rivoglitazone (Santen Pharmaceutical Co.)、mapracorat (Bausch &  
 Lomb Incorporated)、resolvin (Resolvix)、tasocitinib/tofacitinib (Pfizer)  
 、RU-101 (R-Tech Ueno,Ltd.)、DNase (Genentech,Inc.)、ボクロスポリン (Lux  
 Biosciences)、P-321 (Pari on Sciences)、ACCS (Stemnion,Inc.)、AGN-2324  
 1 1 (Allergan)、そして、Ridder and Karsolia、Clinical Optometry、2015、20  
 15 (7)、91-102などに記載されているものである。

10

## 【0116】

リフィティグラスは、白血球に見られる細胞表面タンパク質であるインテグリン、リン  
 パ球機能関連抗原 1 (LFA-1) を阻害する小分子である。リフィティグラスは、LFA-1  
 に結合して、LFA-1 が同族のリガンドである細胞間接着分子 1 (ICAM 1) と相互作用  
 するのをブロックできる。このメカニズムは、Tリンパ球によって媒介される炎症を下方  
 制御する。

20

## 【0117】

アディポネクチンペプチド模倣化合物と別の治療薬との組み合わせは、眼疾患の治療に  
 おける効力の増強をもたらす得る。個別に、連続して、同時に、組み合わせ、またはい  
 ずれかの有効薬剤の個別の投与と比較して完全に異なるスケジュールでの有効薬剤の投与  
 は、より大きな抗炎症活性および改善された臨床効果をもたらす得る。動物モデルでの臨  
 床研究は、有効性の改善と抗炎症活性の向上の両方を示す(データは示さず)。相乗効果  
 も観察できる。相乗効果により、個々に、連続して、同時に、組み合わせ、またはい  
 ずれかの活性剤の投与量と比較して完全に異なるスケジュールで投与した場合、活性剤の投  
 与量を減らすことができる。減らされた投薬量は現れるかもしれないあらゆる副作用を減  
 らすのを助けることができる。したがって、併用療法において、追加の(第2の)治療薬  
 の有効量およびアディポネクチンペプチド模倣化合物の有効量は、眼疾患の症状/影響を  
 低減するために有効である。

30

## 【0118】

医学の当業者は、患者の状態、推奨用量、疾患の重症度、およびアディポネクチンペ  
 チド模倣化合物と治療薬との組み合わせの投与の有効性を考慮することにより、追加の治  
 療薬の適切な用量を最もよく決定できる。アディポネクチンペプチド模倣化合物と治療薬  
 との組み合わせの投与から生じる相乗効果も生じ得る。

40

治療効果を決定する方法

## 【0119】

本明細書で提供される組成物に対する対象の治療応答を評価する様々な方法を実施する  
 ことができる。いくつかの例では、本明細書に記載の方法が、ドライアイまたは炎症に関  
 連する眼疾患の少なくとも1つの症状または臨床徴候を緩和したかどうかを決定するため  
 に、アッセイ、試験または測定を行うことができる。本明細書で提供されるドライアイま  
 たは眼疾患の症状または臨床徴候を測定または評価する方法の詳細な説明は、例えば、Pu  
 lit等、Eye (Lond)、2011、25 (4)、502-510、Bhatnagar等、Int J Ophthalmol、  
 2015、8 (1)、174-81、Messmer、Dtsch Arztebl Int、2015、112 (5)、71-82  
 に記載される。

50

## 【0120】

涙液分泌の変化は、シルマーテスト、フェノールレッドスレッド涙液テスト（PRTT）、および涙液産生の速度と量を決定するその他の方法によって評価できる。涙のクリアランスの変化は、フルオレセインのクリアランステストと蛍光光度法で評価できる。眼球表面の損傷と角膜上皮の欠損は、フルオレセイン、ローズベンガル、リサミングリーンなどの生体染色で評価できる。眼球表面の細胞学は、印象細胞学、刷毛細胞学、フローサイトメトリー、および共焦点顕微鏡によって分析することができる。涙液膜の安定性は、涙液膜安定時間分析システム（TSAS）、波面収差測定、レーザー走査顕微鏡、機能的視力、涙液膜干渉法を使用して、涙液分解時間を分析することで確認できる。涙液量の変化は涙液メニスカス測定で評価できる。涙液層への脂質層の変化は、涙液膜干渉法、マイボメトリー、およびマイボグラフィによって評価できる。涙液蒸発の評価は、蒸発計、密閉チャンパー、換気チャンパーで行うことができる。涙液膜の化学的性質の改善は、涙液浸透圧、凝固点の低下、蒸気圧浸透圧測定、および導電率（Ocusense）によって評価できる。涙液組成の生化学的分析には、ムチンおよび脂質分析が含まれる場合がある。眼球表面の改善は、色素（フルオレセイン、リサミングリーン、ローズベンガルなど）を使用して、ベースラインと比較して不規則な形態や角膜または結膜上皮の染色を観察することで視覚化できる。

10

## 【0121】

ドライアイおよび炎症を伴う眼疾患などの眼疾患の少なくとも1つの症状または臨床徴候の緩和は、治療後の症状または臨床徴候の程度を治療前の同じ症状または臨床サンプルの程度と比較することにより決定できる。症状または臨床徴候の程度が治療後に減少した場合は、改善または緩和が示される。

20

## 【実施例1】

## 【0122】

賦形剤は、プロピレングリコール（1.77g）およびチロキサポール（0.1g）を97mLの35mM酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液、pH4.3-4.5に均一になるまで混合することにより溶解することにより調製した。ペプチドD-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>（API、本明細書ではALY688またはALY-688とも呼ばれる）（1.0g）をビークルを加え、溶解するまで混合する。pHが、少量の酢酸または水酸化ナトリウムで調整された。組成物を無菌濾過した。

30

## 【0123】

実施例1の組成物は、活性医薬成分の安定性および最小限の刺激の可能性を提供した。ペプチドの溶解度は大幅に増加した。12mg/gアセテート緩衝液の濃度で、pH4.5の透明な溶液が得られた。

## 【0124】

実施例1と同様に、以下の配合物を調製した（全てのパーセンテージは重量パーセンテージである）。

## 処方1

API	1.00%
プロピレングリコール	1.72%
ポロキサマー188	0.10%
酢酸	0.11%
酢酸ナトリウム	0.09%
水	96.97%
合計	100.00%

40

## 処方2

API	0.51%
プロピレングリコール	1.73%
ポロキサマー188	0.10%
酢酸	0.11%

50

酢酸ナトリウム 0.09%

水 97.47%

合計 100.00%

処方3

API 0.25%

プロピレングリコール 1.74%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.11%

酢酸ナトリウム 0.09%

水 97.71%

合計 100.00%

10

処方4

API 0.50%

プロピレングリコール 1.55%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.10%

酢酸ナトリウム 0.24%

水 97.51%

合計 100.00%

処方5

API 1.00%

プロピレングリコール 1.55%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.10%

酢酸ナトリウム 0.24%

水 97.01%

合計 100.00%

20

処方6

API 0.50%

プロピレングリコール 1.58%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.09%

酢酸ナトリウム 0.24%

水 97.99%

合計 100.00%

30

処方7

API 1.00%

プロピレングリコール 1.57%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.09%

酢酸ナトリウム 0.24%

水 97.00%

合計 100.00%

40

処方8

API 0.50%

プロピレングリコール 1.43%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 %

酢酸ナトリウム 0.34%

水 97.59%

50

合計 100.00%

処方9

API 0.50%

プロピレングリコール 1.44%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.04%

酢酸ナトリウム 0.34%

水 97.58%

合計 100.00%

処方10

API 1.00%

プロピレングリコール 1.40%

ポロキサマー188 0.20%

酢酸 0.19%

酢酸ナトリウム 0.30%

水 96.92%

合計 100.00%

10

処方11

API 1.00%

プロピレングリコール 1.38%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.19%

酢酸ナトリウム 0.30%

水 96.90%

合計 100.00%

20

処方12

API 1.00%

プロピレングリコール 1.25%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.17%

酢酸ナトリウム 0.41%

水 97.05%

合計 100.00%

30

処方13

API 1.00%

プロピレングリコール 1.54%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.19%

酢酸ナトリウム 0.14%

水 97.03%

合計 100.00%

40

処方14

API 0.80%

プロピレングリコール 1.54%

ポロキサマー188 0.10%

酢酸 0.19%

酢酸ナトリウム 0.14%

水 97.23%

合計 100.00%

処方15

50

API 0.50%  
 プロピレングリコール 1.55%  
 ポロキサマー188 0.10%  
 酢酸 0.19%  
 酢酸ナトリウム 0.14%  
 水 97.52%  
 合計 100.00%

処方16

API 0.50%  
 プロピレングリコール 1.55%  
 ポロキサマー188 0.10%  
 酢酸 0.19%  
 酢酸ナトリウム 0.14%  
 水 97.52%  
 合計 100.00%

10

処方17

API 1.00%  
 プロピレングリコール 1.53%  
 ポロキサマー188 0.10%  
 酢酸 0.19%  
 酢酸ナトリウム 0.14%  
 水 97.04%  
 合計 100.00%

20

処方18

API 1.00%  
 プロピレングリコール 1.86%  
 ポロキサマー188 0.10%  
 酢酸 0.13%  
 酢酸ナトリウム 0.10%  
 水 96.82%  
 合計 100.00%

30

処方19

API 1.00%  
 プロピレングリコール 1.67%  
 ポロキサマー188 0.10%  
 酢酸 0.15%  
 酢酸ナトリウム 0.11%  
 水 96.96%  
 合計 100.00%

処方20

API 1.00%  
 プロピレングリコール 1.62%  
 ポロキサマー188 0.10%  
 酢酸 0.17%  
 酢酸ナトリウム 0.13%  
 水 96.98%  
 合計 100.00%

40

**【実施例2】****【0125】**

200mMのホウ酸と400mMのマニトールを含む原液を調製し、2時間攪拌して、ホウ

50

酸/マンニトール複合体を形成した。緩衝液(50mL)は、46.25gの20mM酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液を3.75gのホウ酸/マンニトール原液と混合して、緩衝液のpHを4.3~4.5にすることによって調製した。次に、48.29gの上記緩衝液をチロキサポール(0.05g)、プロピレングリコール(0.10g)および浸透圧のために追加のマンニトール(1.58g)と混合することにより、賦形剤(50mL)を調製した。ペプチドD-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH<sub>2</sub>(0.5g)をこの賦形剤に加え、溶液になるまで混合した。必要に応じて、少量の酢酸または水酸化ナトリウムでpHを調整した。組成物全体が無菌ろ過される。

## 【0126】

上記の手順に従って、以下の組成物を調製した。

処方21

API	0.401%
プロピレングリコール	0.193%
チロキサポール	0.097%
酢酸	0.014%
酢酸ナトリウム	0.138%
ホウ酸	0.090%
マンニトール	3.65%
合計	100%

10

## 【0127】

同様の手順に従って、以下の組成物を調製することができる。

20

処方22

API	0.4%
プロピレングリコール	0.193%
チロキサポール	0.097%
酢酸	0.015%
酢酸ナトリウム	0.228%
ホウ酸	0.090%
マンニトール	3.53%
合計	100%

## 【0128】

同様の手順に従って、以下の組成物を調製することができる。

30

処方23

API	0.1%
プロピレングリコール	0.193%
チロキサポール	0.097%
酢酸	0.0065%
酢酸ナトリウム	0.25%
ホウ酸	0.090%
マンニトール	3.6%
合計	100%

## 【0129】

より一般的には、次の表に従って点眼液の組成物を調製することができる。

40

【表 1】

コンポーネント	量, w/w%
API	0, 0.1, 0.4%
ホウ酸	0.05 to 0.20%
D-マンニトール	2.0 - 4.0 %
酢酸ナトリウム三水和物	0.25%
酢酸 (氷)	0.0063 - 0.0150%
プロピレングリコール	0.19%
チロキサポール	0.07 - 0.097%
注射用水	Q.S. to volume
水酸化ナトリウム	必要に応じて
塩酸	必要に応じて

10

## 実施例 3 : 刺激性試験

## 【0130】

ウサギの刺激試験は、処方13、14、15、16、17、18、19、20、21とプラセボを用いて行われた。処方物は、試験対象によって許容されることがわかった。

## 実施例 4 : ウサギのアトロピン誘発ドライアイに対するALY688の効果

## 【0131】

20

この研究の目的は、ウサギのアトロピン誘発ドライアイモデルにおいて、実施例2の式22による局所ALY688眼科用組成物の有効性を評価することであった。

## 実験計画

## 【0132】

14日間の投与期間中の5つの時点で、角膜のフルオレセイン染色、涙液破壊時間、および涙液量の臨床評価を測定しました。角膜フルオレセイン染色、涙液量(TV)および涙ブレークアップ時間(TBUT)評価を用いた投与前眼科前眼部細隙灯検査を実施した。平均ベースラインTVおよびTBUT値がグループ全体でほぼ等しくなるように、動物を治療グループに割り当てた。

## 【0133】

30

研究グループは次のように割り当てられた。

グループ1 : アトロピン+ALY688 0.4%眼科TID(n=6)

グループ2 : アトロピン+ピヒクル眼科TID(n=6)

グループ3 : アトロピンのみ(n=4)

## 【0134】

試験物質の投与は、1日目に開始した。

## 【0135】

アトロピン点眼薬(TID)は0日目から始まった。

## 【0136】

ドライアイの評価は、1、3、7、10、および13日目に行った。

40

## 【0137】

投与と手順は、投与と評価の間隔がすべての動物で一貫し、その手順が互いに干渉しないように時間を計った。

## 方法

## 【0138】

評価者は、全ての評価で治療グループについてマスクされていた。

## 【0139】

検査:前眼部の細隙灯検査は、ベースライン時と13日目に実施されたものであり、McDonald-Shattuckスコアリングシステムにより、結膜の充血、腫脹および排出、角膜混濁、パンヌス、前房細胞およびフレア、虹彩、対光反射、および水晶体を含む。

50

## 【0140】

涙分解時間(TBUT):TBUTは、6 $\mu$ Lの2%フルオレセインナトリウム溶液を無菌生理食塩水で下まぶたに点滴した後に測定された。手でまばたきをした後、コバルト・フィルター照明の下で角膜に黒い斑点または筋が現れるまでの時間を記録した。この手順は3回連続して実行され、3回の読み取りの平均が使用された。

## 【0141】

角膜上皮染色:過剰なフルオレセインをすすいだ後、TBUT測定の直後に角膜染色を評価した。フルオレセインの取り込みは、NEI/Industry Grading Systemに従って、0~3のグレーディング・スケール(最大スコア:15)を使用して、角膜の5つの別々の領域でグレーディングされた。各眼について総染色スコアを計算した。

10

## 【0142】

引裂量(TV):シルマー引裂試験ストリップ(Intervet, Inc., Summit, NJ)を使用して、ストリップを下部フォニックスに60秒間配置し、濡れた領域のmm距離を記録することにより、引裂量を測定した。

## 結果

## 【0143】

眼の検査:前眼細隙灯検査に基づく試験物質投与に関連するベースライン時または13日目に異常な所見はなかった。

## 【0144】

角膜染色結果は、図1に関連して示す。データは、n=12(ALY-688および媒体)、またはn=8(アトロピンのみ)の各グループの眼の平均 $\pm$ SEMである。ベースラインでは、どの動物でも角膜のフルオレセイン染色は観察されなかった。投与期間中、全ての評価時点でALY688グループの方が媒体対照群よりも染色が低かった。1、3、および10日目に、この違いは統計的に有意であった(p<0.05)。ALY688グループは、7日目(p=0.01)、10日目(p<0.001)、13日目(p=0.001)でベースライン後のすべての日(2サンプル、両側t検定)で媒体グループよりも統計的に有意に高い。

20

## 【0145】

涙分解時間(TBUT)の結果は、図2に関連して示される。データは、グループごとのn=12(ALY-688および媒体)、またはn=8(アトロピンのみ)の平均 $\pm$ SEMである。TBUTは、アトロピン治療の1日以内にすべてのグループで減少したが、ALY-688グループではより少ない程度であった(1日目で32%減少したのに対して、賦形剤グループでは50%減少した)。7日目までに、媒体グループは減少し続けたが、ALY-688グループはベースラインのTBUTレベルに戻った。ALY688は、試験の残りの期間を通じて通常のTBUTレベルを維持し、7、10、および13日目にはビヒクルと比較して統計的に有意に高いTBUTを示した(p<0.01)。ALY688グループは、7日目(p=0.01)、10日目(p<0.001)、13日目(p=0.001)でベースライン後のすべての日(2サンプル、両側t検定)で媒体グループよりも統計的に有意に高い。

30

## 【0146】

涙液量(TV)の結果は、図3に関連して示される。データは、グループあたりn=12(ALY-688および媒体)、またはn=8(アトロピンのみ)の平均 $\pm$ SEMである。TVは、アトロピン投与後に大幅に減少したが、ALY688グループは、全ての時点で媒体コントロールグループよりも一貫して高かった。この差は、13日目にのみ統計的に有意であった(p<0.01)。実験中のTVの変動は、前回のアトロピン投与と比較した測定時間の違いに起因し、1、3、13日目のTV測定はアトロピン投与後1.25時間、7日目と10日目の測定は、アトロピン投与からそれぞれ20時間後と3.25時間後に行われた。ALL688グループは、13日目に賦形剤グループよりも統計的に有意に高く(p=0.01)、1日目と7日目には境界線(p=0.08)の有意差があった(2サンプル、両側t検定)。

40

## 結論

## 【0147】

全体として、ベースライン後のすべての時点での統合分析を使用して、ALY688は、各

50

パラメーターについて賦形剤と比較して統計的に有意な改善( $p < 0.005$ )を示した(図4A-4C)。

・アトロピン投与は、ドライアイの特徴として次のようなものを誘発した:涙液量と涙の分解時間の減少、および角膜フルオレセイン染色の増加。アトロピン投与のタイミングは、徴候の重症度に影響を与える可能性がある。

・局所的なALY688は、評価されたドライアイの全てのパラメーターを軽減した。

・ALY688対賦形剤対照後の涙液量、涙液破壊時間、および角膜フルオレセイン染色の統計的に有意な改善が、複数の時点で観察された。

・この研究は、NZWウサギのアトロピン誘発疾患モデルにおいて、ALY688点眼液がドライアイの徴候を軽減するのに非常に効果的であることを示した。効果は、ALY688治療の開始後2日という早い段階で認められた。

10

【0148】

上述の発明は、理解を明確にする目的で、例証および例としていくらか詳細に説明されたが、当業者は、添付の特許請求の範囲内で特定の変更および修正を実施できることを理解されたい。更に、本明細書で提供される各参考文献は、あたかも各参考文献が個別に参照により組み込まれたかのように、その全体を同程度に参照として組み込む。

20

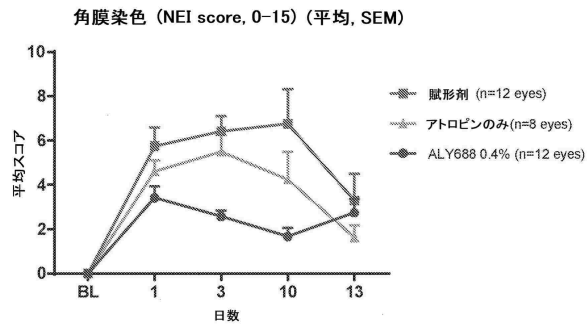
30

40

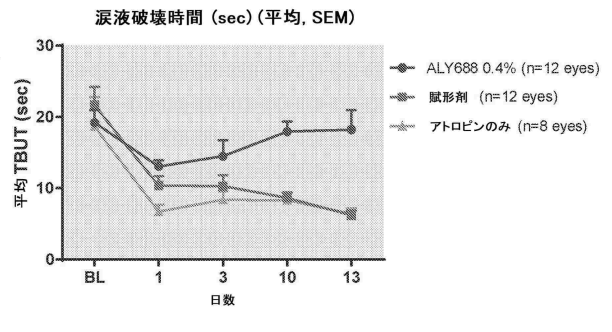
50

【図面】

【図 1】

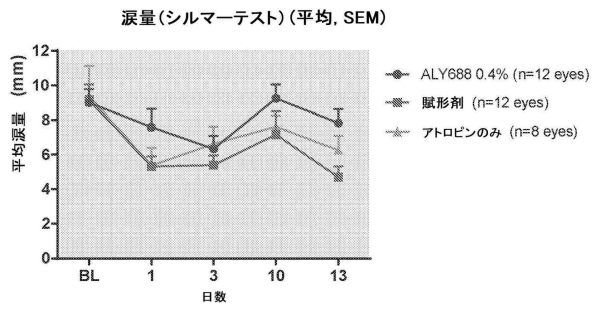


【図 2】

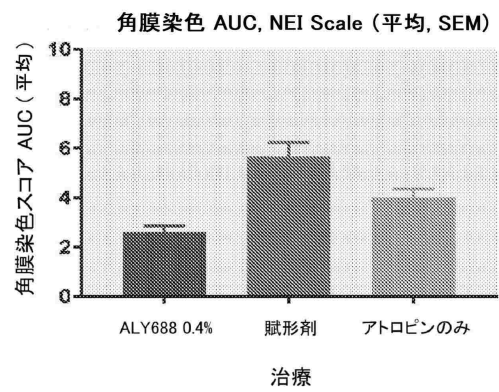


10

【図 3】



【図 4 A】



20

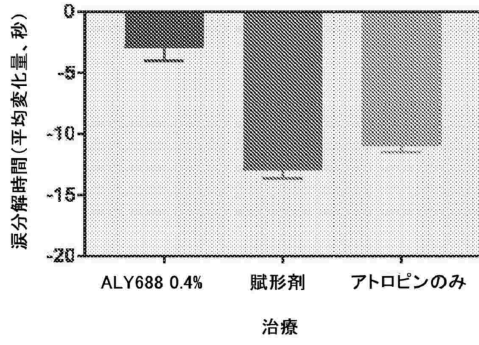
30

40

50

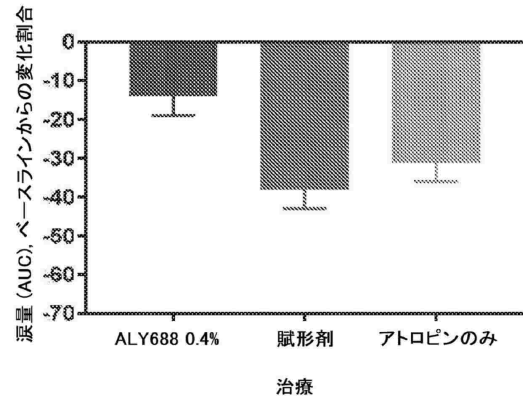
【 図 4 B 】

涙液破壊時間, AUC (ベースラインからの変化)  
(ベースラインからの平均変化、SEM)



【 図 4 C 】

涙量 (AUC) (ベースラインからの変化割合)  
(平均変化割合、SEM)



10

【 配列表 】

[0007688471000001.app](#)

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06

アベニュー 1 0 6

(72)発明者 チェン, ユガン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 9 0 ウィンチェスター アーサー ストリート 1 5

審査官 伊藤 良子

(56)参考文献 特表2018-514592(JP,A)  
米国特許出願公開第2014/0057833(US,A1)  
特表2018-503595(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K  
A 6 1 P  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)