

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6752439号  
(P6752439)

(45) 発行日 令和2年9月9日 (2020.9.9)

(24) 登録日 令和2年8月21日 (2020.8.21)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4168</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4168</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>31/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>31/00</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/14</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>27/14</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>29/00</b>

請求項の数 7 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-536488 (P2018-536488)  
 (86) (22) 出願日 平成29年1月24日 (2017.1.24)  
 (65) 公表番号 特表2019-502719 (P2019-502719A)  
 (43) 公表日 平成31年1月31日 (2019.1.31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/014677  
 (87) 国際公開番号 W02017/132115  
 (87) 国際公開日 平成29年8月3日 (2017.8.3)  
 審査請求日 令和2年1月16日 (2020.1.16)  
 (31) 優先権主張番号 15/006,085  
 (32) 優先日 平成28年1月25日 (2016.1.25)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 518014014  
 ジェニヴィジョン インク.  
 アメリカ合衆国 92617 カリフォル  
 ニア州 アーバイン カリフォルニア・ア  
 ペニュー 5151 スイート 100  
 (74) 代理人 100082072  
 弁理士 清原 義博  
 (72) 発明者 ウッドワード, デイビッド, フレデリック  
 アメリカ合衆国 92617 カリフォル  
 ニア州 アーバイン カリフォルニア・ア  
 ペニュー 5151 スイート 100  
 (72) 発明者 ワン, ウェイツェン  
 アメリカ合衆国 92617 カリフォル  
 ニア州 アーバイン カリフォルニア・ア  
 ペニュー 5151 スイート 100  
 最終頁に続く

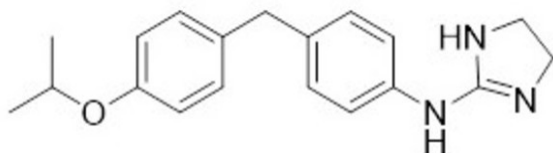
(54) 【発明の名称】 眼表面の侵害受容を処置するためのプロスタサイクリンアンタゴニストの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における角膜の侵害受容の症状の治療のための医薬の製造における、以下の化合物

【化 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、

前記治療は、前記患者の少なくとも1つの眼に、約0.01% (w/v) ~ 約10% (w/v) の濃度を有する局所眼科用製剤中の治療上有効な量の前記化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩を投与することを特徴とする、  
 使用。

【請求項 2】

前記化合物は、局所眼科用製剤中で前記患者の1つあるいは両方の眼に1日1回投与される、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記局所眼科用製剤は、溶液、エマルジョン、分散体、懸濁液、軟膏、およびゲルから

20

成る群から選択される１つである、請求項２に記載の使用。

【請求項４】

前記治療は角膜の侵害受容の著しい減少を結果としてもたらず、請求項１に記載の使用。

【請求項５】

前記角膜の侵害受容は環境的にあるいは疾患により誘発されるドライアイ、眼表面の傷害、潰瘍、環境汚染、および眼科手術から成る群から選択される１つにより生成される、請求項１に記載の使用。

【請求項６】

前記化合物は、血小板活性化因子（ＰＡＦ）受容体と相互作用する、請求項１に記載の使用。

10

【請求項７】

前記角膜の侵害受容の症状は、眼の不快感および眼痛からなる群から選択される１つである、請求項１に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

<優先権出願に対する引用による組み込み>

国外または国内の優先権主張が本出願とともに出願されるような出願データシートにおいて特定されるいくつかまたは全ての出願は、３７ＣＦＲ１．５７の下、引用によって本明細書に組み込まれる。

20

【背景技術】

【０００２】

本発明は、一般的には、眼表面で生じる侵害受容性の事象を処置するための組成物と方法の使用に関する。

【０００３】

<関連技術の詳細>

眼表面で局所的に生じる可能性がある侵害受容性の事象は、眼に対して完全に特有であり、大半の症例では、眼表面の刺激および不快感として最もよく記載されている。眼に特有の症状は、異物感、光線過敏症、羞明、および眼の乾燥の実感を含む。異物感は本質的には「眼の中に何かがある」感じと同一であり、極端な場合、不快感があるが耐えられる程度から耐えられない程度まで様々な程度で生じることもある。これらの異物感および他の軽症の侵害受容性の事象は、より速い速度の瞬き（瞬目）および場合によっては流涙も促進する。これは、軽症の刺痛または灼熱感を伴うこともある。羞明と光線過敏症は眼に特有であり、かつ光に対するこの過敏症は、この不快感を軽減するように斜視および閉眼を結果として生じさせる。

30

【０００４】

ドライアイ疾患によって生じる眼痛と不快感の処置は、未解決の医学的ニーズである。術後の疼痛の軽減に関しては、医療の現行基準は以下のとおりである：（１）ステロイド外用薬、しかし、長期使用は重い副作用に関連する；（２）ＮＳＡＩＤ、これらは術後の疼痛にのみしか効果がなく、それは前処置のように有益であるが、進行中の疾病を回復に向かわせるのにはそれほど有効ではない。これは、ＮＳＡＩＤが全てのプロスタノイドの新しい合成を遮断のみしかせず、それらの受容体と相互に作用する進行中の健康状態において前から存在する眼のプロスタノイドを残すし、依然として疼痛と刺激を引き起こすからである。これに反して、ＩＰアンタゴニストはＩＰ受容体を遮断することにより眼痛を処置することができ、プロスタノイド合成を弱める必要を回避できる。

40

【０００５】

人工の眼表面の湿潤剤および潤滑剤は、眼部不快感をいくらか軽減させる。罹患した人は、処置のために最終的には医院に現れることもある。眼表面における侵害受容性の刺激および神経伝達、ならびに結果として生ずる不快な感覚を弱めることができる実績のある

50

治療的介入は存在しない。

【0006】

本明細書に記載される眼部不快感の軽減をもたらす治療手段は、プロスタサイクリン（IP）受容体アンタゴニストである。軽症の角膜擦過傷によって生じた眼表面不快感が瞬目率の増加として反映されたモデルにおいて、プロスタノイドIP受容体アンタゴニストを用いる後処置は、本質的に眼表面不快感の有意な軽減を生じ、瞬目率を減少させた。プロスタノイドIP受容体アンタゴニストが眼表面の潤滑剤と結合し、眼表面の不快感のさらなる軽減をもたらす可能性も考慮される。

【0007】

侵害受容体は神経末端上に位置し、CNS（脊髄と脳）に多様な化学的な刺激、熱的な刺激、および機械的な刺激を伝える際の第1要素である。侵害受容体の役割は著しく異なり、機能は、血圧およびCO<sub>2</sub>の変化の検知から疼痛の媒介にまで及ぶ。損傷、炎症、感染症、および癌に関連する鈍痛または鋭痛は、2つのタイプに分類される。これらは、内部組織から起こる体性痛、および内臓から起こる内臓痛である。内臓と組織において、疼痛反応を開始させることに関与するニューロンの要素は、局所的な神経伝達物質に応答するポリモーダルな侵害受容体である。その後、最初の神経伝達は、中枢で処理し、感知される感覚へと翻訳するために、神経により中継される。さらに、末梢性の侵害受容もまたさらなるカテゴリーである。全体的に様々で特有の感覚は、環境；眼表面、皮膚、および開口部（鼻・肛門）に晒された表面に限定される末梢性の侵害受容で生じる。これらの特有の感覚は、かゆみならびに寒いおよび熱い知覚を含む。

【0008】

末梢性の侵害受容のドメインでは、さらなる開散および分化が存在する。角膜における侵害受容の刺激応答性のレパートリーは特有の属性を持つ。ニューロンの反応要素、角膜の侵害受容の薬理作用、ならびに角膜の損傷あるいは傷害性の刺激の後に感知される感覚の質および等級は特有である。角膜/眼表面に関連する侵害受容の事象は、不快感を与え、刺激するが、より極端な場合においてのみ痛い感覚を引き起こすものである。そのような反応は、本質的には耐えられる不快感/刺激から耐えられない痛みまでの等級に従う。角膜の侵害受容体（機械的受容体、化学受容体、温度受容体）の刺激は、他の組織において生じない感覚を引き起こす。

【0009】

角膜の侵害受容に関連する事象の特有のスペクトルの簡略した大要を以下に提供する。

1．以下の角膜の侵害受容の結果として感じられた特有の感覚：光線過敏症、羞明、乾燥、異物感、および流涙。

2．角膜における特有の感覚を促進する以下の角膜の感覚神経終末：（a）化学受容体；環境汚染物質によって引き起こされた不快感と刺激を媒介する角膜の受容体（Belmonte et al., 1999; Lang et al., 2008; Callejo et al., 2015）；（b）機械的受容体；刺すような感覚を媒介する角膜の受容体（Belmonte et al., 2015）；（c）温度受容体（寒さ）：乾燥（Parra et al., 2014）、冷却、刺激（Belmonte et al., 1999）の感覚を媒介する角膜の受容体；（d）ポリモーダルな侵害受容体；全ての刺激/侵害性刺激からの感覚反応を媒介し、痛覚過敏および疼痛（熱傷、刺痛）を媒介する（Belmonte et al., 2015）。

3．角膜表面侵害受容の受容体の薬理作用：ピエゾ2受容体は、機械的な力に対する反応を媒介する；TRPV1/TRPA1受容体は、熱的刺激および化学的刺激に対する反応を媒介する；TRPM8受容体は、寒さに対する反応を媒介する；ASIC受容体は、酸に対する反応を媒介する（Callejo et al., 2015; Belmonte et al., 2015）。非ステロイド性の抗炎症剤は、侵害受容体を阻害することによる角膜の鎮痛を用いる（Chen et al., 1997; Acosta et al., 2007）。

【0010】

角膜の侵害受容は全てのレベルにおいて特有である。このような理由で、様々な特許で引用された体性痛および内臓の痛疾病の多くの事例において、角膜の侵害受容は言及されておらず、末梢性の侵害受容は事実上無視されている（米国特許第6,184,242号；米国特許第6,596,876号；米国特許第6,693,200号；および米国特許第7,141,584号。引用によって本明細書に組み込まれている）。これは、末梢性の侵害受容における、ポリモーダルな侵害受容体に加えて、メカノ-およびケモ-侵害受容体の考えられる併発によると見られる。鼻および肛門の侵害受容は無視され、皮膚の侵害受容は単に乾癬として包含されており、ここで乾癬の疼痛は関節リウマチで現れる（Chang et al., 2011）。そのリストには、眼痛、不快感、または角膜/眼表面から生じる他の侵害受容性の疾病が含まれていない。これらは、結膜の組織の公知で一般的な疾病である結膜炎が、前記特許引用文中で引用されているという事実にもかかわらず、省略されている。結膜炎は、炎症性疼痛を処置するためのプロスタノイドIPアンタゴニストの使用のために設けた段落中に含まれる（米国特許第7,141,584号）。したがって、それによって、結膜炎は体性痛として定義されている。

#### 【0011】

結膜は、角膜に対して、解剖学的に最も位置的に接近して位置する組織の1つである。角膜は透明であり、血液供給されていないが、結膜は、アレルギーおよび他の炎症性の刺激に応答して炎症を起こし、膨潤することができる血管組織である。アレルギー性および感染性の結膜炎の起原は結膜組織であるが、結膜炎では、眼前部の至る所に、内臓痛と共に生じることがある関連痛に類似な感覚の総体症状がある場合がある。したがって、この基準によれば、結膜炎は恐らく、体性痛だけでなく内臓痛にも類似していると見なされる可能性もある。

#### 【0012】

眼表面および前眼部の疾患の前兆となる徴候は、多くの点で、複雑であり眼に特有である。これは、組織機能に適合し、組織機能ごとに異なる感覚受容性の要素と一致している。アレルギー性疾患および感染症は、通常結膜から生じる。痒みおよび痛みはアレルギー性結膜炎および感染性結膜炎の顕著な症状であり、これらの感覚神経の現象は結膜から発生するようだ。しかしながら、結膜の神経伝達に関する研究の数は非常に少ない。感覚の受容野を定義すること、および結膜から出る神経繊維を単離することの技術的困難性は、克服することができない。要するに、ヒトは感知された感覚を説明できるが、神経伝導は測定することができず、実験動物においてその逆も真実である。これらの限定された研究から、角膜および結膜における侵害受容体の集団が、完全に異なる感覚モダリティを媒介する可能性があるように見える。寒さの知覚に関する研究では、結膜は冷却感のみしか知覚しなかったが、対応する角膜の感覚は刺激を含んだ（Acosta et al., 2001）。これは、角膜および結膜における侵害受容体機能の境界を明らかに明示する。

#### 【0013】

しかしながら、特定の感覚は角膜および結膜の疾患に共通している。これらは異物感および光線過敏症/羞明である。両方は眼に完全に特有の症状である。異物感は、同時に遍在し、ザラザラ感、砂っぽさ、または「目の中に何かある」感じと評されることもある。異物感は不快感であり、眼をこする、眼をぬぐう、眼を閉じる、および/または眼に水を注ぎたいという気持ちを引き起こす。無意識の反応によって、瞬き（瞬目）率を増大するだろう。ひどい場合、異物感は耐えられないほどに不快になる可能性がある。

#### 【0014】

眼表面の感覚神経の徴候は以下のように階層化されてもよい。

1. 眼表面の不快感/刺激。これは非常に一般的で、侵害受容体の集団の非常に大きな割合に影響を与える。眼表面の不快感は、主に角膜から生じるように見える。角膜の上皮層は、高密度に神経支配されており、角膜表面および積層している涙膜の物理的および化学的な損傷により即座に活性化される。そのような角膜刺激は、涙膜の乾燥または不適当な涙液分泌、免疫学的に基づいたドライアイ疾患、ならびに環境汚染物および環境不純物から生じることがある。これらによって、角膜の上皮表面が損傷し、かつ侵害受容体の集

団が刺激され、結果として乾燥、異物感、刺激の感情、および結果として生ずる全身違和感がもたらされる。この侵害受容の程度が、耐えられる程度であると説明されることもある。継続的な乾燥または環境の損傷は、角膜上皮に害を与えることによって疾病を悪化させることもある。眼表面の不快感を経験した人は、典型的には人工の潤滑剤を使用することによって、不快感がいくらか軽減されることに気づく。感覚神経の活性化および関連する不快感を改善する鎮痛薬はさらに持続的な治療を達成するのに望ましいだろう。

2. 眼痛。これは、関節リウマチなどの炎症性疾患、変形性関節症などの変性障害、および癌に関連する疼痛に類似していると最もよくみなされるものである。同様がより高いレベルの眼痛は、アルカリ熱傷または酸熱傷、貫通しているもしくは著しい角膜外傷、重症の微生物感染、またはブドウ膜炎もしくは重症の高眼圧症などの前眼部の疾患によりもたらされるだろう。罹患した個人は、24時間以内に医院または救急処置室に典型的には現れるだろう。耐えられない、の記載は眼痛に適用可能だろう。

3. かゆみ。これは結膜に限定され、別個の感覚である。一過性の症状以外では、個人は医学的処置を求める。

#### 【0015】

手術後の炎症および疼痛の処置を除いて、角膜の感覚神経の障害の全体の領域は、そのために市販されている薬物がないという未解決の医学的ニーズを示す。

#### 【0016】

多数の神経伝達物質は、角膜の侵害受容性の媒介物質として提案されてきた。TRPV1受容体は、角膜の侵害受容性の事象を変換するものとして見なされてきた。様々な証拠がこのことを裏付けるだろう。TRPV1受容体は角膜中に豊富である(Murata et al., 2006)が、全てでないが全てがポリモーダルな侵害受容体に関係しているわけではない(Chen et al., 1997)。TRPV1受容体刺激薬であるカプサイシンは、角膜の感覚神経のユニットを活性化し(Chen et al., 1997)、侵害受容性の感覚を示す実験用のげっ歯動物において行動反応(眼をこする)を生成する(Gonzalez et al.; Bates et al., 2010)。ヒトでは、カプサイシンは鋭い痛覚を誘発する(Dupuy et al., 1988)。カルシウムアンタゴニストはまた、カプサイシンに誘発された眼痛を軽減すると報告されてきた(Gonzalez et al., 1993)。これらの証拠にかかわらず、カプサイピンなどのTRPV1アンタゴニストおよびジルチアゼムなどの広く入手可能なCa<sup>2+</sup>チャンネル遮断剤は、眼表面の疼痛および不快感を処置するためには臨床的に使用されていない。レシニフェラトキシン(resiniferatoxin)によるTRPV1不活性化(Bates et al., 2010)は、角膜の感覚神経の疾病を処置するための臨床的な承認を受けていない。生体アミンおよび神経ペプチドなどの他の推定上の侵害受容体媒介物質は、角膜の痛みに関係するが、今のところ臨床的有用性へと形を変えてはいない。

#### 【0017】

局所麻酔薬は角膜の疼痛を緩和するために使用されるが、迅速であるが一時的な軽減のために控え目に使用される。なぜならば、局所麻酔薬は、眼の外部における実質的損害または異物のいかなる感覚も妨げ、角膜反射および瞬きを抑制するからである。角膜表面上の検出されない固形物は、角膜擦過傷をもたらすか悪化させ、角膜の侵害受容性の活性を強めるだろう。これは場合によっては致命的だろう。

#### 【0018】

眼表面の侵害受容の処置における限定的な有用性が発見されている他の唯一の治療手段は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(COXIB)である。シクロオキシゲナーゼ阻害剤(COXIB)はアスピリン様薬物であり、炎症、疼痛および超高熱を処置するために広く使用される。それらの治療作用はプロスタノイド生合成の阻害による。COXIBは鎮痛および超高熱を処置するために広く使用され、ほとんど常に口から与えられる。眼におけるCOXIBの治療的有用性のスペクトルは、はるかに限定されており、投与経路は口ではない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 9 】

眼において、C O X I B は、鎮痛剤の特性を有する外科的な抗炎症薬として、およびブドウ膜炎の処置におけるステロイド治療に補助剤として使用される。C O X I B 使用の眼科学的な慣習は、一般的な治療で従う慣習とは多少異なる。これは、疼痛を処置するための経口的に投与されたC O X I B の有用性が明白であるという事実にもかかわらずである。眼科学では、C O X I B は、眼表面に局所的にほとんど常に適用され、手術後の炎症および疼痛を処置するためには、口から与えられない。これは、C O X I B が「処方箋なしで」入手可能であり、極めて手頃であるという事実にもかかわらずである。C O X I B により誘発される眼の鎮痛の基本メカニズムは、典型的な全身治療に関連するメカニズムから著しく逸脱しているように思われる。これによって、眼科学においては局所投与が好ましいという説明が即座に提供できる。

10

## 【 0 0 2 0 】

眼科の目的のために使用されたC O X I B の臨床効果は、それらの限定的な有効性および遅い作用発現に基づいて疑問視されてきた (C o p p e n s e t a l . , 2 0 0 2 ) 。シクロオキシゲナーゼ ( c y l c o - o x y g e n a s e ) の阻害の観点からすれば、プロスタグランジン ( P G ) は角膜の内因性の成分である ( U r q u h a r t e t a l . , 2 0 1 5 ) 。さらに、角膜にはP Gを代謝的に不活性化する能力がなく ( C h e n g - B e n n e t t e t a l . , 1 9 9 0 ) 、角膜は無血管組織であるため、角膜の組織からP Gを取り除く非常に小さな能力すらもない。これによって、角膜における非常に長いP G滞留時間がもたらされるだろう。C O X I B の効果がP Gの生合成の防止に左右されるが故に、内因性のP Gが新しく合成されるP Gと取って代わるまで、C O X I B の有効性は明らかである必要は必ずしもない。したがって、眼におけるC O X I B の効果は、外科的外傷のための、治療上の前処置および数日間の亜慢性の介入においてより明らかである。角膜の侵害受容に対するC O X I B の効果についてのメカニズムの研究は、代替的な鎮痛剤のメカニズムが存在するに違いないという直観的な主張を裏付けるだろう。角膜において、C O X I B は、シクロオキシゲナーゼ阻害およびP G生合成に依存しない作用の代替的な鎮痛剤のメカニズムを示すことが報告されてきた。C O X I B ケトログラク、ジクロフェナク、フルビプロフェン ( f l u b i p r o f e n ) およびネパフェナク ( C h e n e t a l . , 1 9 9 7 ; A c o s t a e t a l . , 2 0 0 7 ) は、全て、角膜のポリモーダルな侵害受容体の繊維の応答性を直接弱めた。さらに、ジクロフェナクおよびフルビプロフェンは、A S I C により誘発する感覚神経の伝達を直接阻害する ( V o i l l e y e t a l . , 2 0 0 1 ) 。このことは、A S I C 侵害受容体が疼痛 ( W e m m i e e t a l . , 2 0 1 3 ) および眼表面の不快感 ( C a l l e j o e t a l . , 2 0 1 5 ) に関係しているため重要である。眼表面侵害受容の阻害によって、シクロオキシゲナーゼ酵素を阻害するのに十分な組織中濃度が大きく上回った後に明白となる効果が表われることもある。それにもかかわらず、眼科学的な侵害受容の研究で使用される投与量は臨床的に使用されるものを反映しており、したがって、生存時の臨床的症状を表していると思われる。C O X I B によるT R P およびA S I C の侵害受容体を直接阻害することは、プロスタノイド生合成を阻害することよりも、さらに妥当性のあるメカニズムの説明のように思われる。

20

30

40

## 【 0 0 2 1 】

C O X I B の薬物を使用するシクロオキシゲナーゼ阻害を阻害することによる角膜の侵害受容の成功した処置に対する障害として、事前に形成された、および残留性のP Gを考慮すると、この治療上の作用メカニズムは、熟考に値する。角膜の侵害受容に場合によっては関係するP G受容体の同一性は、組織的には解明されていない。C O X I B はそれらがP G生合成を抑えるという点で長所を有し、それによって、角膜においてP Gの影響の全体的な阻害をもたらす。しかしながら、角膜における予め形成されたP Gの存在およびC O X I B の影響がデノボP G生合成の遮断に依存するため、P G受容体の刺激の予防は、より良好な治療方針を表わすこともある。異なる方法で再び述べると、プロスタノイド受容体アンタゴニストは、プロスタグランジンの標的受容体とのそれらの相互作用を直接

50

遮断することによって、角膜における予め形成されたプロスタグランジンの活性を遮断することがある。プロスタノイド受容体の薬理作用は以下で議論される。

#### 【0022】

プロスタノイドは、有力で多様な生物学的活性を有する酸化された脂肪酸である。それらはシクロオキシゲナーゼ酵素、介在するエンドペルオキシドによってアラキドン酸から生合成され、そして特定のプロスタグランジン合成酵素によって様々な異なるプロスタノイドに変換される。主な生物学的に活性なプロスタノイドは、プロスタグランジン $D_2$ 、 $E_2$ 、および $F_2$ 、プロスタサイクリン( $PGI_2$ )、およびトロンボキサン $A_2$ である。これらのプロスタノイドは、以下のような主要なプロスタノイドの1つと優先的に相互に作用する一連の受容体タンパク質と相互に作用することによって、それらの生物学的作用を発揮する。したがって、プロスタグランジン $D_2$ は $DP_1$ および $DP_2$ 受容体と、プロスタグランジン $E_2$ は $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ 、 $EP_4$ 受容体と、プロスタグランジン $F_2$ は $FP$ 受容体と、プロスタサイクリンは $IP$ 受容体と、トロンボキサンは $TP$ 受容体とに優先的に相互作用する(Woodward et al., 2011)。

#### 【0023】

その主要なプロスタノイドのすべてが、疼痛および炎症に関係する(Kawakami et al., 2001; Ueno et al., 2001; Kunori et al., 2009; Woodward et al., 2011; Gatta et al., 2012; Kanda et al., 2013)。これによって、なぜシクロオキシゲナーゼ酵素1および2の阻害剤が鎮痛剤として広範囲に使用され、受容体選択的アンタゴニストがそうではないかが説明されうる。個人のプロスタノイド受容体の各々のための有力で選択的なアンタゴニストは、長年にわたって開発されてきたが、いずれも臨床的に有益な鎮痛剤として支持を得ていない。実際に、プロスタノイド $EP_1$ 受容体が、最初は、疼痛に関係する最も有望な侵害受容体として見られ(Woodward et al., 2011)、選択的な $EP_1$ アンタゴニストの薬物が開発され臨床的に研究された。鎮痛剤としてのこれらの臨床的有用性は発見されていない。

#### 【0024】

プロスタサイクリン、およびその標的受容体である( $IP$ )受容体を疼痛における媒介物質として考察すると、プロスタサイクリンの生物学的半減期は例外的に短い故に、反直感的なものとして見られる可能性があった(Cho and Allen, 1978)。 $IP$ アンタゴニストは、「疼痛」の4つのカテゴリー、すなわち体性痛、内臓痛、末梢性疼痛、および神経障害性疼痛のうちの3つに関して研究されてきた。体性の炎症性疼痛、内臓痛、神経障害により誘発された侵害受容、および痛覚過敏における役割について、実験的証拠が存在する。末梢性の侵害受容を含むという明らかな証拠はない。炎症性疼痛のモデルでは、遺伝子欠失および $IP$ 受容体アンタゴニストは、効果的な鎮痛剤として報告されている(Bley et al., 2006; Woodward et al., 2011)。 $IP$ 受容体ノックアウトマウスでは、酢酸に対するライジング反応に関連する疼痛は劇的に軽減された(Murata et al., 1997)これは、内臓痛においても役割を示す(Ohishi et al., 1999; Huang et al., 2010)。急性モデルにおける鎮痛性活性に加えて、 $IP$ 受容体アンタゴニズムは、痛覚過敏および慢性関節炎のモデルにおける痛みおよび炎症も軽減する(Pulichino et al., 2006)。プロスタサイクリンは、神経伝達を中心とする処理にも関係している(Doi et al., 2002; Nakae et al., 2005; Schuh et al., 2014)。しかしながら、ある研究では、 $IP$ 受容体アゴニストイロprostが、後根神経節を刺激する際にプロスタサイクリンに関する機能的な役割を示したが、事実上、全てのプロスタノイド受容体は、ラットの後根神経節を敏感にした(Nakae et al., 2005)。けれども、そのような侵害受容は、げっ歯動物において $IP$ アゴニストにより引き起こされており、細胞および生きている動物の研究は、 $IP$ アンタゴニストの研究に対して相補的であろう。疼痛の伝達におけるプロスタサイクリンの詳細な解剖学的分析は、報告のすべてが現在まで侵害受容反応の中心的な又は局所的

10

20

30

40

50

な伝達を区別していないので、困難である。これらの研究はすべて、マウスまたはラットで実施されており、数人の著者が記事のタイトルでそれを認めている。重要なことに、ヒト関節リウマチの被験体における臨床研究では、IP受容体アゴニストイロprostは、炎症のマーカーを改善し、関節痛、腫れ、圧痛、および疼痛を減少させることが分かった (Gao et al., 2002)。このことがラットおよびマウスの研究において得られた結果の絶対的な矛盾を構成し、信頼性の低い疼痛のげっ歯動物モデルを十分論証できるほどに再現する。霊長類と比較されたマウスおよびラットの制限的な予測値は、臨床的解釈に対する実証された懸念である (Vierboom et al., 2008)。上記の理由のために、および下記の眼表面の特有の侵害受容性の特性のために、非ヒト霊長類を、解釈の信頼度の目的で選択肢の種に選択した。さらに、既知の臨床症状、すなわち軽度の角膜擦過傷をサルで複製した。

10

#### 【0025】

炎症性疼痛の反応の媒介および処理におけるプロスタノイドIP受容体の提案された関与は、炎症のげっ歯動物モデル中にその起原がある。これらのモデルは結果として、関節リウマチおよび他の炎症性疾患で頻繁に見られる特徴に類似する特定の特徴を示す炎症性疼痛をもたらす。例えば、影響を受けた領域または手足に対する圧力は、疼痛を悪化させる、および/または引き起こす。罹患した荷重負荷の肢節で立つことによって圧力がかかると痛く、小動物の足蹠によりタッチセンシティブプレートにかけられる圧力を自動的にモニタリングするデバイスが発明され；腫れたおよび/または痛い手足により、より小さな圧力をかけた。罹患した手足の動作は局所的な疼痛を悪化させる、または引き起こし、このことがしばしば深刻になる可能性があり、動作に対する恐れが炎症性および神経障害性の疼痛に苦しむ人における非常に悩ましい要因となる段階まで至ることもある。

20

#### 【0026】

眼表面上の侵害受容性の事象は、例えばリウマチの疾病からの炎症性疼痛に直面した人々に対して、全体的に異なるレパトリの行動および感覚をもたらす。眼を圧迫するおよび/または押すことにより、実際に眼痛が和らぐ。瞬目率も結果として増加する。特に異物感を「ファントム (phantom)」症候群として解釈することができない動物において、知覚された異物を除去するように眼をこすことも起こる。角膜は無血管組織であり、したがって、組織腫脹および白血球浸潤は、固形の血管組織および関節における症例と同じような、侵害受容反応の一因とならない。

30

#### 【0027】

プロスタグランジンは、白内障手術に関係する炎症、および角膜の屈折矯正手術に関係する疼痛に関与する。ケトolakなどのシクロオキシゲナーゼ阻害剤 (COXIB) は外科術の補助剤として、および光放射状角膜切開術 (PRK) のために使用されるが、選択的なプロスタノイド受容体アンタゴニストは、これらの治療適用のために使用されない。シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (COXIB) に関して、手術後の補助剤として使用されることを除いて、眼表面の障害の広範な用途は発見されていない。眼表面障害におけるCOXIBの使用に影響を与える1つの因子は、角膜における長期間のプロスタノイドの滞留であり；角膜にはプロスタグランジンを酵素的に非活性化する低い能力があり (Cheng-Bennett et al., 1990)、かつ角膜は無血管性である。したがって、一旦角膜が生合成されると、プロスタグランジンは非常に長い滞留時間を有する。シクロオキシゲナーゼ阻害剤の有用性は、プロスタグランジンが角膜において上昇したレベルで既に滞留している場合後処置の投与計画において損なわれることもあり：これらの薬物によって、プロスタノイドの生合成を妨げることができるが、プロスタノイドがすでに形成されている又は存在しているため、その活性に影響を与えることができない。これに対して、受容体アンタゴニストは、それらの受容体に対する、角膜において既に滞留しているプロスタグランジンと直接競合することができ、それによって、それらの影響を回復に向かわせる。これは重要な治療薬の考察である。その患者は、通常、眼の健康に影響を与える既存疾病を持って医院または救急処置室に現れる。したがって、このことは、プロスタノイドIP受容体アンタゴニストが、進行中の不快感/刺激の霊長類モデルにおける侵

40

50



害受容を実際に回復に向かわせることができる、重要な治療薬の有意性である。

【発明の概要】

【0028】

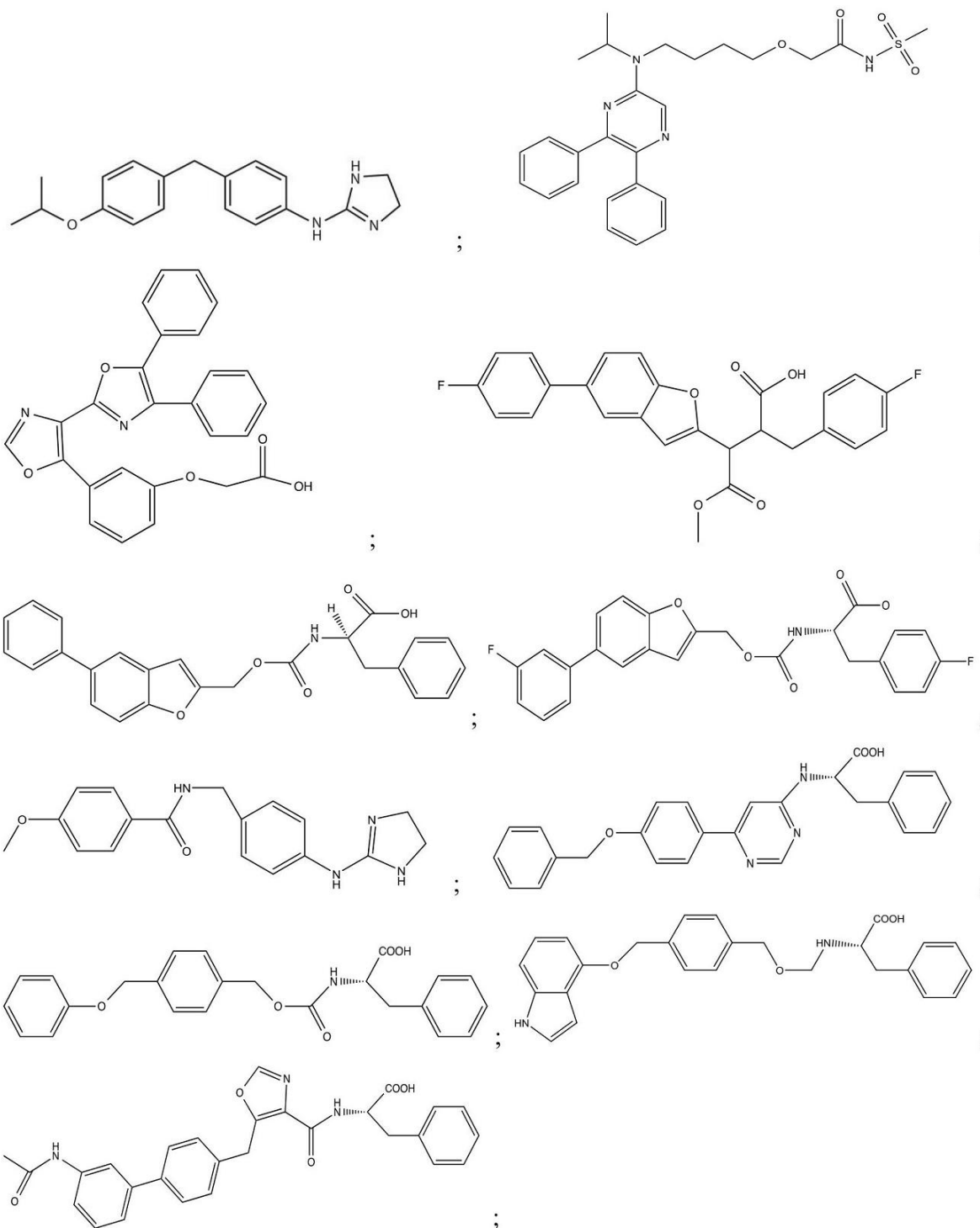
いくつかの実施形態は、患者における眼の侵害受容の症状を処置するまたは和らげる方法を提供し、該方法は、患者の少なくとも1つの眼に化合物、すなわちプロスタノイドIPアンタゴニストを投与する工程を含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、プロスタノイドIPアンタゴニストは：

【0030】

【化1】



およびその薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される。

## 【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、化合物は血小板活性化因子（ P A F ）受容体とも相互作用する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 3 2 】

【 図 1 】 1 日目から 5 日目までのカニクイザルにおける角膜擦過傷により誘発された眼の疼痛 / 不快感の結果を示し、そのデータは % の眼の瞬きであり、薬物処置の直前の瞬目率のレベルは、 1 0 0 % に標準化されて、設定される。

【 図 2 】 薬物処置の影響を示す期間である図 1 の 4 日目から 5 日目までを示す。

## 【 発明を実施するための形態 】

10

## 【 0 0 3 3 】

用語「約」「およその」「および」「ほぼ」は、数の値を修正し、その値の前後の定義された範囲を示すために本明細書において使用される。もし「X」がその値ならば、「約X」あるいは「Xとほぼ同等」は、一般的には 0 . 9 0 X から 1 . 1 0 X まで値を示すだろう。「約X」の任意の引用は、少なくとも値X、0 . 9 0 X、0 . 9 1 X、0 . 9 2 X、0 . 9 3 X、0 . 9 4 X、0 . 9 5 X、0 . 9 6 X、0 . 9 7 X、0 . 9 8 X、0 . 9 9 X、1 . 0 1 X、1 . 0 2 X、1 . 0 3 X、1 . 0 4 X、1 . 0 5 X、1 . 0 6 X、1 . 0 7 X、1 . 0 8 X、1 . 0 9 X、および 1 . 1 0 X を最小に示す。したがって、「X約」は、例えば「0 . 9 8 X」を開示することが意図される。「約」が数の範囲の始めに適用されるとき、それは範囲の両端に適用される。したがって、「約6から8 . 5 まで」は「約6から約8 . 5 まで」と同等である。「約」が1セットの値の第1の値に適用されるとき、それはそのセット中の全ての値に適用される。したがって、「約7、9、または11 %」は、「約7 %、約9 %、または約11 %」と同等である。約はまた、FDAまたはEMAなどの規制当局により、生物学的に同等な治療効果を結果として生じるであろう、引用された数に近い数を指すこともある。

20

## 【 0 0 3 4 】

用語「活性な」、「活性薬剤」、「医薬品有効成分」、「API」、および「薬物」は組成物の有効成分を指す。APIは、典型的には化学物質または化学物質の混合物である。そのような物質は、眼の疾患の診断、治療、緩和、処置または予防における、薬理活性または他の直接的な効果を備えていることが意図される。

30

## 【 0 0 3 5 】

「化学受容体」は化学的刺激に反応する感覚細胞または器官を指す。

## 【 0 0 3 6 】

用語「毎日（daily）」は、毎日（every day）を意味し、1日当たり1回またはBIDまたはTIDなどの1日当たり複数回の投薬を指してもよい。

## 【 0 0 3 7 】

用語「有効量」、「治療的に有効な量」または「薬学的に有効量」は、眼痛または眼部不快感もしくは他の眼の疾患を処置するのに有効な、活性薬剤の量を指し、検出可能な量の改善から症状の本質的な軽減 / 改善または疾患または疾病の治療までの、様々な影響を含む。その結果、疾患の徴候、症状、または原因が減少および / または軽減され得るか、あるいは生物系の他の望ましい変更がもたらされうる。例えば、治療上の使用に「効果的な量」は、眼科の疾患を臨床的に著しく減少するのに必要とされる、本明細書にて説明されるような薬剤を含む組成物の量である。例えば、与えられた態様（例えば範囲）に関して、治療的に有効な量は、少なくとも5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、40 %、50 %、60 %、75 %、80 %、90 %または100 %の増加または減少を示すだろう。治療薬の有効性もまた「～倍」増加または減少すると表現されうる。例えば、治療的に有効な量は、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しうる。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して判定され得る。

40

## 【 0 0 3 8 】

50

「エマルジョン」は、限定されないが、水中油型乳剤、油中水型乳剤、 $10^{-9}$ の粒径を指すマイクロエマルジョンを意味する。

【0039】

「製剤」および「組成物」は、同等物であるように、および製薬を使用するために適切な（すなわち、許容可能な薬物動態学・毒物学上の特性を所有するものと同様な治療効果をもたらす）物質の組成物を指すように意図される。

【0040】

「機械的受容体」は、感触または音などの機械的な刺激に反応する感覚器または細胞を指す。

【0041】

「ポリモーダルな侵害受容体」は、いくつかの様々な形態の感覚の刺激（熱、感触、および化学物質など）に反応する受容体を指す。

【0042】

「眼部不快感」は、苛立たせる眼表面の耐えられる感覚である。

【0043】

「眼痛」は、眼球および眼窩へ位置する不快な耐えられない感覚である。

【0044】

「眼表面」は、角膜および強膜、ならびにそれに関連する眼球結膜である。

【0045】

「眼表面の損傷」は肉体的な怪我または疾患により引き起こされた、角膜表面に対する損傷を指す。

【0046】

「眼の許容可能な組成物」は眼に投与することができる組成物である。

【0047】

「薬学的に許容可能な」は、生理学的に容認可能な、と同等なものとして使用される。特定の実施形態では、薬学的に許容可能な組成物または製剤は、緩衝するためおよび貯蔵所に貯蔵するための薬剤を含み、および投与経路に応じて適切な送達のための緩衝剤および担体を含むことができる。

【0048】

「手術後の疼痛」は、眼の手術から結果としてもたらされる疼痛である。

【0049】

用語「被験体」、「患者」、「個体」は、限定するようには意図されず、および一般的には交換することができる。すなわち、「患者」として記載される個体は、与えられる疾患を必ずしも有するわけではなく、医学の助言を単に求めていることもある。明細書において使用されるような用語「被験体」は、示された障害に苦しみが必要な全ての動物を含む。いくつかの実施形態では被験体は哺乳動物であり、いくつかの実施形態では被験体はヒトである。

【0050】

「眼痛の著しい減少」は、研究生の対応のないt検定（Student's non-paired t-test）にかかる統計的に有意な減少を指し、その検定は、サンプル集団を比較する統計的検定であり、それらの手段間の有意差があるかどうか判断する。例えば、眼痛/不快感の減少は、処置された群と未処理の群との間の、パーセンテージで示される眼の瞬きの減少により測定される。t検定のp値が0.05以下であるとき、その減少は有意である。

【0051】

「温度受容体」は感覚受容体であり、通常、熱または寒さにより刺激される皮膚における神経終末部である。

【0052】

明細書において使用されるような「処置する」または「処置」は、臨床的結果を含む、被験体の疾病における有益な結果または望ましい結果を得るためのいかなるアプローチ

10

20

30

40

50

も含む。有益なまたは望ましい臨床的な結果は、限定されないが、1以上の症状または疾病の緩和または改善、疾患の程度の減少または眼痛または眼部不快感の処置を含み疾患の状態を安定化させ（すなわち悪化させず）、疾患進行を遅延または遅くさせ、改善し、疾患の再発生を減少させる。処置は、疾患が生じることを予防する；すなわちその疾患の症状を和らげる、その疾患の根本的な原因を完全にまたは部分的に取り除く、疾患の期間を短くする、または上記のものの組み合わせをもたしうる。

#### 【0053】

明細書において使用されるような「処置する」および「処置」は、さらに予防処置を含むこともある。処置方法は、被験体に活性薬剤の治療的に有効な量を投与する工程を含む。投与する工程は、一回投与から成る、または一連の投与を含むこともある。処置期間の長さは、疾病の重症度、患者の年齢、活性薬剤の濃度、処置において使用される組成物の活性、またはそれらの組み合わせなどの様々な因子に依存する。処置または予防のために使用される薬剤の有効量は、特定の処置または予防の計画の間に増加または減少されることもあることも理解されるだろう。投薬量の変化が結果として生じ、当技術分野において既知である標準的な診断アッセイにより明白となりうる。いくつかの実施形態では、長期投与が求められることもある。例えば、組成物は、ある量で患者を治療するのに十分な期間被験体に投与される。

#### 【0054】

本明細書で使用されるように、「局所的な」、「局所適用」、「局所投与」および「局所的に投与する」ことは、本明細書において交換可能に使用され、被験体の眼の前部に投与することを含む。局所適用または局所投与は、眼に対する活性薬剤の送達を結果としてもたらすこともある。

#### 【0055】

「局所的な製剤」および「局所的な医薬組成物」は本明細書において交換可能に使用され、眼に対する局所適用に対して適切な製剤を含む。局所的な製剤は、例えば、そのユーザーに対する治療上の恩恵を付与するように使用されてもよい。

#### 【0056】

明細書において使用されるような、フレーズ「薬学的に許容可能な塩」は、活性化合物と同じ薬理活性を持ち、かつ生物学的でも、そうでなければ不適當でもない活性化合物の塩を指す。塩は、例えば、有機酸または無機酸を用いて形成されうる。適切な酸の非制限的な例は、酢酸、アセチルサリチル酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、ビスルファ酸 (bisulfic acid)、ホウ酸、酪酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、炭酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸 (digluconic acid)、ドデシルスルファ酸 (dodecylsulfic acid)、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グリセリン酸、グリセロリン酸、グリシン、グルコヘプタン酸 (glucoheptanoic acid)、グルコン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリコール酸、ヘミスルフィック酸 (hemisulfic acid)、ヘプタン酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフチルスルホン酸 (naphthylanesulfonic acid)、ナフチリック酸 (naphthyllic acid)、ニコチン酸、亜硝酸、シュウ酸、ペラルゴン酸、リン酸、プロピオン酸、サッカリン、サリチル酸、ソルビン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、チオグリコール酸、チオ硫酸、トシル酸、ウンデシレン酸、天然にかつ合成的に誘導されたアミノ酸を含む。

#### 【0057】

塩基塩の非制限的な例は、アンモニア塩；ナトリウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミン塩などの有機塩基を含む塩；メチル-D-グルカミン；および、アルギニン、リジンなどのアミノ酸を含む塩；を含む。さらに、塩基性の窒素含有基は、メチル、エチ

10

20

30

40

50

ル、プロピル、およびブチル塩化物、臭化物、ならびにヨウ化物などの低級ハロゲン化アルキル；ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸塩などのジアルキル硫酸塩；デシル、ラウリル、ミスリチル、およびステアリル塩化物、臭化物、ならびにヨウ化物などの長鎖のハロゲン化物；ベンジルおよびフェネチル臭化物などの喘息ハロゲン化物（*asthma halides*）；などのような薬剤で四級化されうる。

#### 【0058】

組成物は、眼部不快感または眼痛、もしくは他のいかなる眼の疾患または疾病の進行の前および／または後と並行して投与することができる。その組成物は、数日から数か月まで、または継続的に、望ましい結果を達成するのに必要な時間の間、投与されることもある。その組成物は、望ましい効果に応じて、一日に一度または数回（2、3または4以上回）投与できる。特定の実施形態では、その組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29および30日毎、または眼痛または不快感がなくなるまで投与できる。別の実施形態において、その組成物は1、2、3または4週毎に1回以上投与できる。その投与は、毎月か隔月単位などで時折の単位、または患者が必要だった時でありうる。さらに、その組成物は1、2、3、6、9、または12ヶ月の間、または継続的に投与することができる。特定の実施形態では、その組成物は望ましい結果を維持するために継続的に投与することができる。その組成物は、1日1回、1日2回、1日3回、および1日最大4回投与することができる。

#### 【0059】

本明細書において記載される化合物および組成物は、少なくとも望ましい治療効果を達成するのに必要な最小量で、投与されることもある。一般的には、そのような投与量は、日もしくは投薬当たり50 - 100  $\mu$ l、または約0.005 mg / 日から約1 mg / 日の範囲でありうる。別の例の実施形態において、化合物または活性薬剤は、約50 - 1000  $\mu$ l / 週または0.005 - 10 mg / 週の範囲で、組成物または製剤内に存在しうる。しかしながら、所定の症例において投与される化合物の実際の量は、患者の年齢および体重、患者の全般的な身体状況、眼痛または他の眼の疾患または疾患の重症度などの関連する状況を考慮する医師により決定されるだろう。いくつかの例では、投薬はケースバイケースで評価される。

#### 【0060】

開示された組成物のpHは、約3から約8.0、または約6.5から約7.5でありうる。特定の実施形態では、製剤のpHは、約7.0から約7.4、または約7.1から約7.3である。

#### 【0061】

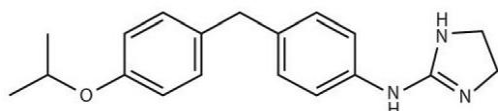
さらに、組成物は、眼内インプラントなどにおける一定の時間にわたって化合物の放出を遅らせるように、または処置の課程の間の所定の時間に放出される化合物の量を慎重に制御するように設計されることもある。

#### 【0062】

本発明は、プロスタノイドIP受容体アンタゴニストを使用することにより眼表面の侵害受容を治療する化合物および方法を記載する。そのようなプロスタノイドIP受容体アンタゴニストの1つは、4,5-ジヒドロ-N-[4-[[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]メチル]フェニル]-1H-イミダゾール(imadazol)-2-アミン(RO-1138452, CAY 10441)：

#### 【0063】

#### 【化2】



、およびその生理学的に容認可能な塩である。

## 【 0 0 6 4 】

これは、血小板活性化因子（ P A F ）受容体をさらに認知する I P アнтаゴニストである（ Woodward et al. , 2011）。4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 [ [ 4 ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンおよびその同種は、米国特許第 6 , 1 8 4 , 2 4 2 号 ; 米国特許第 6 , 4 7 2 , 5 3 6 号 ; 米国特許第 6 , 5 9 6 , 8 7 6 号 ; 米国特許第 6 , 6 9 3 , 2 0 0 号 ; および米国特許第 7 , 1 4 1 , 5 8 4 号 ; に記載され、これらは全体として引用により本明細書に組み込まれる。

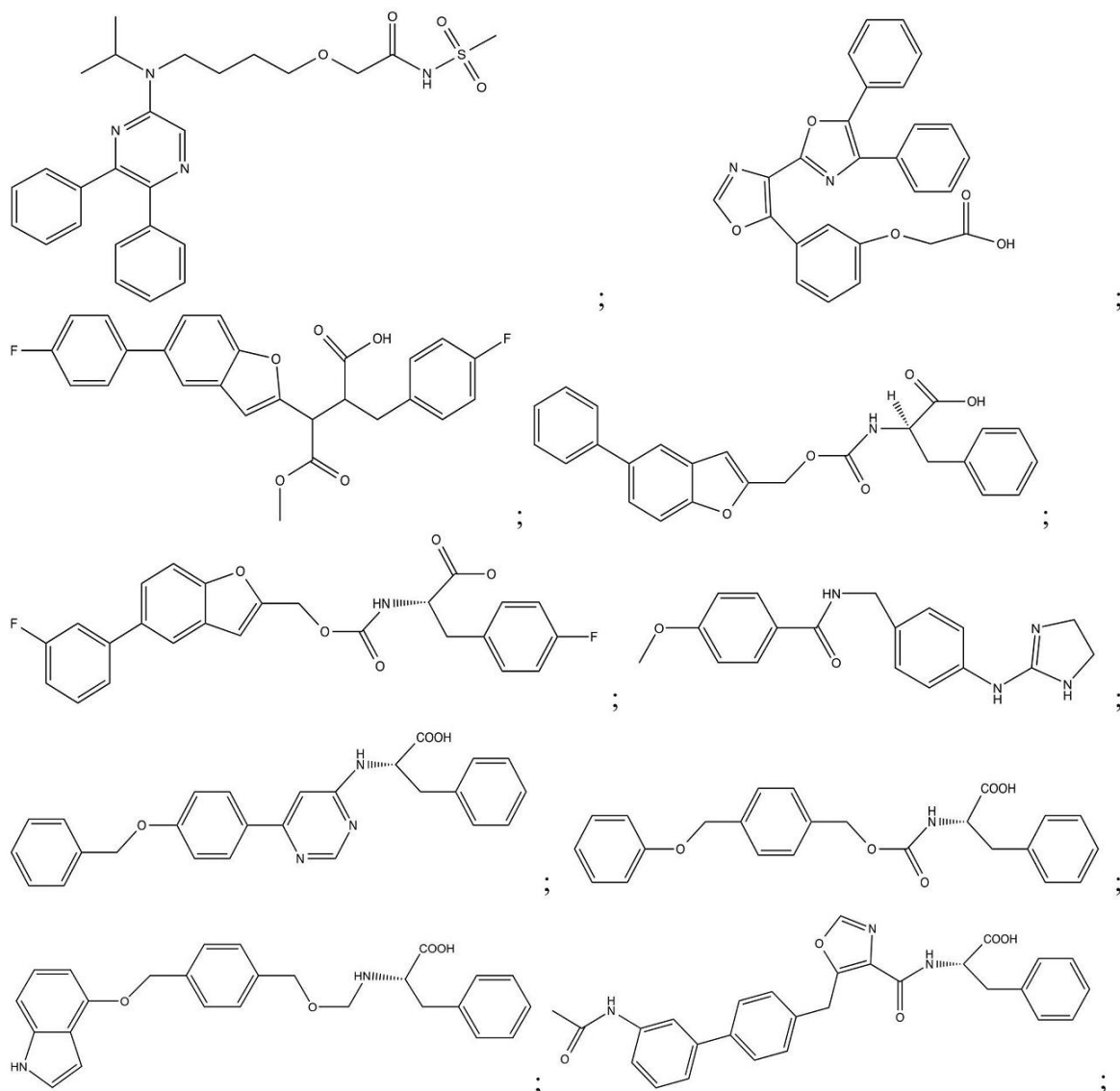
## 【 0 0 6 5 】

本発明の他の I P アнтаゴニストは :

10

## 【 0 0 6 6 】

## 【 化 3 】



およびそれらの薬学的に許容可能な塩を含む。

## 【 0 0 6 7 】

本発明は、環境的にあるいは疾患により誘発されるドライアイ、眼表面の損傷、潰瘍、感染症、アレルギー、環境汚染、および眼科手術より生じた眼表面の不快感の総体症状に関する。この症候学は、例えば、乾燥の感じおよび / またはザラザラ感、異物感、熱傷および刺痛、ならびに光線過敏症を不定に含む。さらに、 I P 受容体アンタゴニストの使用は、前から存在する眼の障害、およびその関連する眼の症候学の回復を可能とする。

## 【 0 0 6 8 】

50

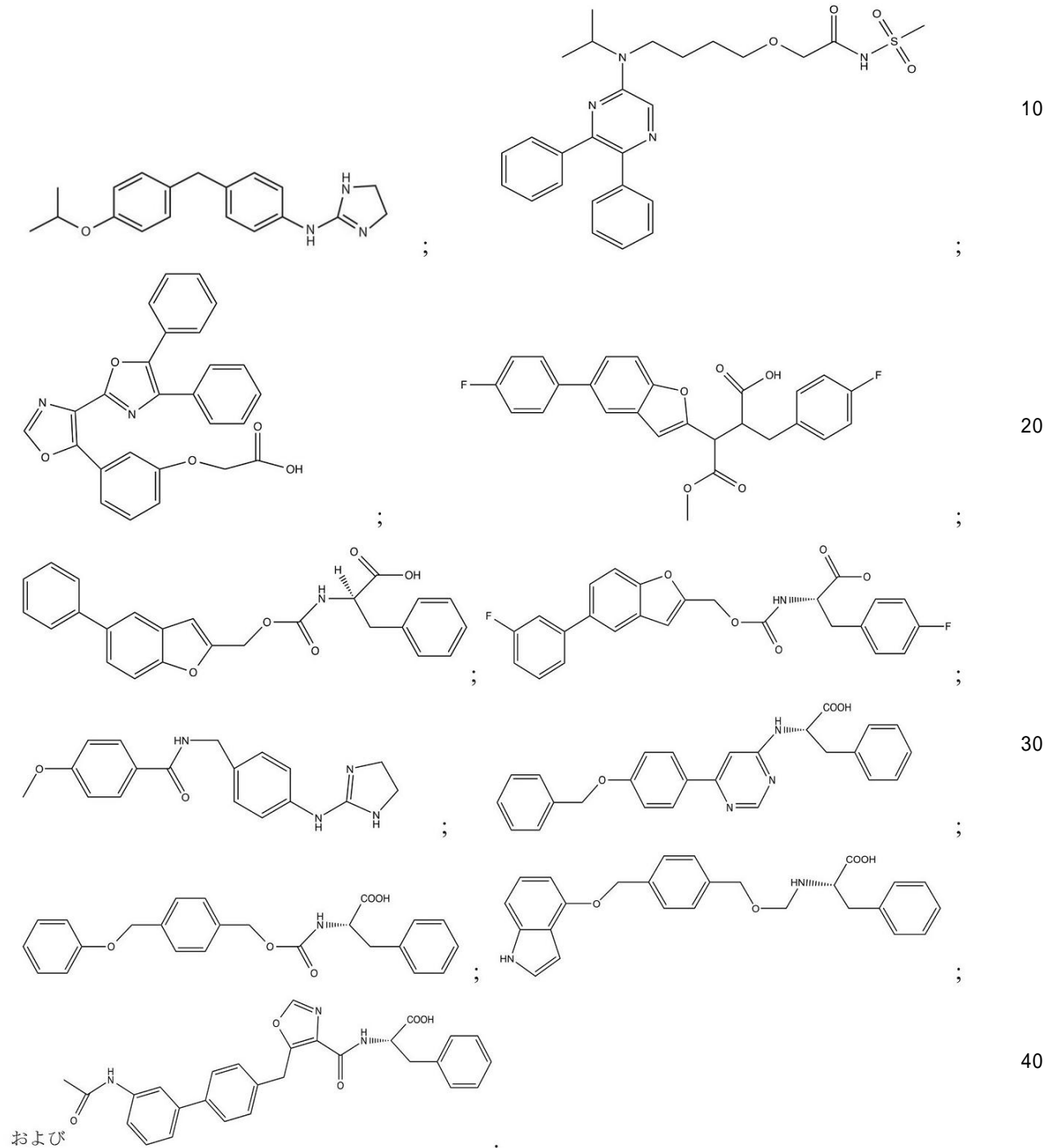
本発明のいくつかの実施形態は、以下を含む。

【0069】

1) 以下の化合物の少なくとも1つを患者の眼に投与する工程を含む、患者の眼の侵害受容を処置する方法。

【0070】

【化4】



【0071】

2) 薬学的に許容可能な塩を含む、実施形態1の方法。

【0072】

3) 実施形態1または2の方法であって、ここで化合物は、眼科的に許容可能な組成物で投与される。

【0073】

4) 実施形態3の方法であって、ここで眼科的に許容可能な組成物は、溶液、エマルジ

ョン、分散体、懸濁液、軟膏、およびゲルから成る群から選択される１つである。

【 0 0 7 4 】

５）実施形態３の方法であって、ここで眼科的に許容可能な組成物は眼内インプラントである。

【 0 0 7 5 】

６）実施形態３の方法であって、ここで眼科的に許容可能な組成物は溶液あり、表１および２の製剤および組成物から選択される。

【 0 0 7 6 】

７）実施形態１ - ６の方法であって、その方法は眼の侵害受容の著しい減少を結果として生じる。

10

【 0 0 7 7 】

８）実施形態１ - ７の方法であって、ここで眼の侵害受容は眼表面に関係する。

【 0 0 7 8 】

９）実施形態１ - ８の方法であって、ここで化合物はプロスタノイドＩＰ受容体と相互作用する。

【 0 0 7 9 】

１０）実施形態１ - ９の方法であって、ここで眼の侵害受容は、環境的にあるいは疾患により誘発されるドライアイ、眼表面の損傷、潰瘍、感染症、アレルギー、環境汚染、および眼科手術から成る群から選択される１つによってもたらされる。

【 0 0 8 0 】

20

１１）実施形態１ - １０の方法であって、ここで化合物はＰＡＦ受容体と相互作用する。

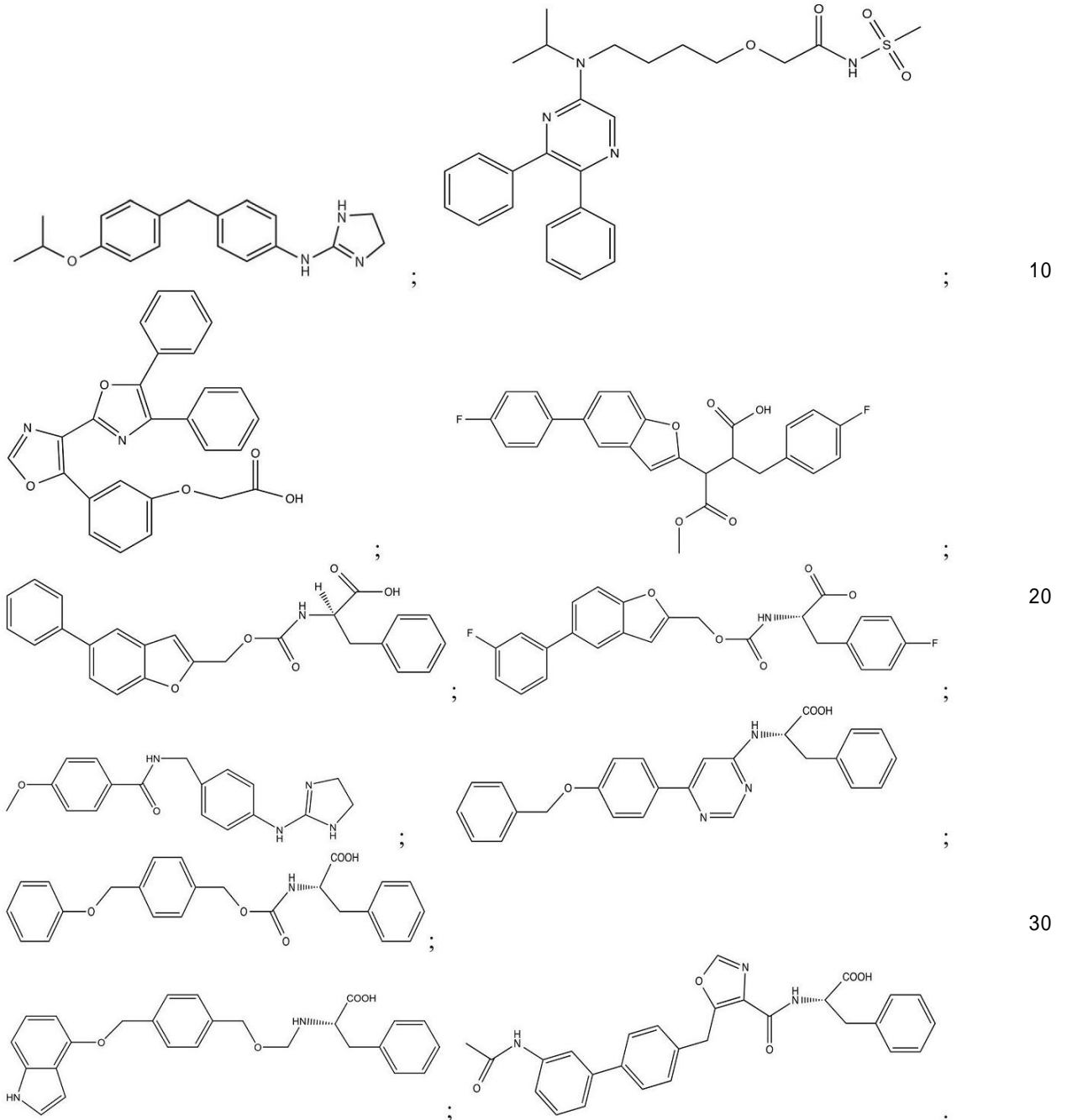
【 0 0 8 1 】

１２）眼の侵害受容のいくつかの症状である眼痛および／または眼部不快感を軽減する方法であって、該方法は、患者の眼に以下の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【 0 0 8 2 】



## 【化 5】



## 【 0 0 8 3 】

1 3 ) 実施形態 1 2 の方法であって、ここで化合物は眼科的に許容可能な組成物で投与される。

## 【 0 0 8 4 】

1 4 ) 実施形態 1 3 の方法であって、ここで眼科的に許容可能な組成物は、溶液、エマルジョン、分散体、懸濁液、軟膏、およびゲルから成る群から選択される 1 つである。

## 【 0 0 8 5 】

1 5 ) 実施形態 1 3 の方法であって、ここで眼科的に許容可能な組成物は眼内インプラントである。

## 【 0 0 8 6 】

1 6 ) 実施形態 1 3 の方法であって、ここで眼科的に許容可能な組成物は溶液あり、表 1 および 2 の製剤および組成物から選択される。

## 【 0 0 8 7 】

1 7 ) 実施形態 1 2 1 6 の方法であって、ここで該方法は、眼痛および / または眼部

10

20

30

40

50

不快感の著しい減少を結果としてもたらす。

【 0 0 8 8 】

1 8 ) 実施形態 1 2 1 7 の方法であって、ここで眼の侵害受容は眼表面に関係する。

【 0 0 8 9 】

1 9 ) 実施形態 1 2 - 1 8 の方法であって、ここで化合物はプロスタノイド I P 受容体と相互作用する。

【 0 0 9 0 】

2 0 ) 実施形態 1 2 1 9 の方法であって、ここで眼の侵害受容は、環境的にあるいは疾患により誘発されるドライアイ、眼表面の損傷、潰瘍、感染症、アレルギー、環境汚染、感染症、および手術から成る群から選択される 1 つによってもたらされる。

10

【 0 0 9 1 】

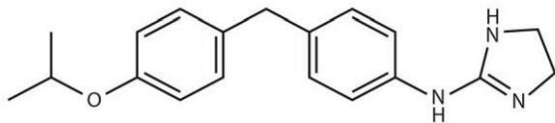
2 1 ) 実施形態 1 2 2 0 の方法であって、ここで化合物は P A F 受容体と相互作用する。

【 0 0 9 2 】

2 2 ) ドライアイに関連する疼痛および / または不快感を処置するまたは軽減する方法は、

【 0 0 9 3 】

【 化 6 】



20

、およびその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を投与する工程を含む。

【 0 0 9 4 】

2 3 ) 実施形態 2 2 の方法であって、ここで組成物はドライアイおよびドライアイに関係する疼痛の両方を処置する。

【 0 0 9 5 】

2 4 ) 実施形態 2 2 および 2 3 の方法であって、ここでドライアイは、自己免疫陽性のドライアイ、涙液の不足によるドライアイ、また蒸発性のドライアイから成る群から選択される。

30

【 0 0 9 6 】

2 5 ) 実施形態 1 2 2 1 の方法であって、ここで眼痛または眼部不快感は以下のものに関係する：手術後の疼痛、ドライアイ、アルカリ熱傷、酸熱傷、貫通した角膜外傷、著しい角膜外傷、重症の微生物感染、またはブドウ膜炎または重症の高眼圧症などの前眼部の疾患。

【 0 0 9 7 】

2 6 ) 実施形態 2 5 の方法であって、ここで疼痛は、体性痛、内臓痛、末梢性疼痛および神経障害性疼痛から成る群から選択される 1 つである。

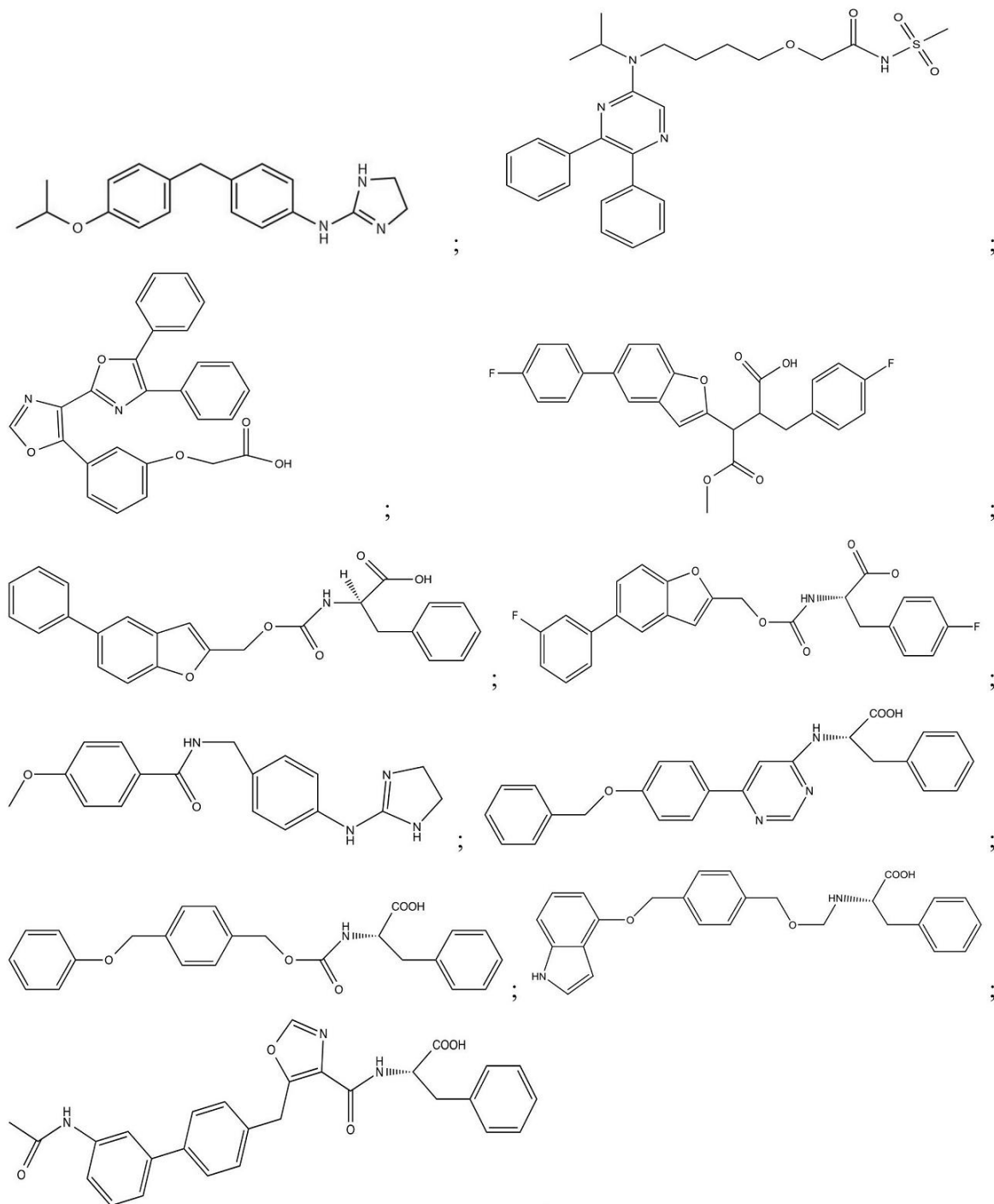
【 0 0 9 8 】

2 7 ) 以下の化合物から成る群から選択される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を投与することにより、角膜に滞留するプロスタグランジンの影響を回復に向かわせる方法。

40

【 0 0 9 9 】

## 【化 7】



## 【 0 1 0 0 】

28) 実施形態 27 の方法であって、ここで角膜に滞留するプロスタグランジンの影響を回復に向かわせることによって、患者に対する眼痛および不快感を軽減する。

## 【 0 1 0 1 】

29) 実施形態 27 の化合物の少なくとも 1 つを用いる眼科手術の後に、眼痛または眼部不快感を処置する方法であって、ここで眼科手術は、屈折矯正手術、レーザー眼科手術、白内障手術、緑内障手術、管形成術、屈折矯正手術、角膜手術、網膜硝子体手術 (v i t r o r e t i n a l s u r g e r y )、眼筋手術、眼形成手術、眼瞼の手術、眼窩の手術、および涙器に関する手術から成る群から選択される。

## 【 0 1 0 2 】

30) 実施形態 29 の方法であって、ここで眼科手術は、超音波水晶体乳化吸引術、囊

10

20

30

40

50

外の白内障手術、および嚢内の白内障手術から成る群から選択される白内障手術である。

【0103】

31) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は、レーザー手術および従来の手術から成る群から選択される緑内障手術である。

【0104】

32) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は屈折矯正手術であり、変性近視の緩和のための、角膜切削形成術(keratotomy)、自動表層角膜移植術、レーザーアシストインサイチュ角膜切削形成術、レーザーアシスト上皮下角膜切削形成術、光学的角膜切除術、レーザー熱角膜形成術、伝導式角膜形成術、角膜縁減張切開術、乱視矯正角膜切開術、側方の角膜切開術、放射状角膜切開術、ミニ非対称性の放射状角膜切開術(mini asymmetric radial keratotomy)、六角形の角膜切開術、エピケラトファキア、角膜内留置リング、移植型コンタクトレンズ、老視の逆転(presbyopia reversal)、前毛様体強膜切開術(anterior ciliary sclerotomy)および、強膜の補強手術から成る群から選択される。

10

【0105】

33) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は角膜の手術であり、角膜移植手術、全層角膜移植術、人工角膜移植術、治療的角膜表層切開術、翼状片切除術、角膜の刺青および骨-歯-人工角膜移植術(osteo-odonto-keratoprostheses)から成る群から選択される。

20

【0106】

34) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は、前部硝子体切除術、経扁平部硝子体切除術、経扁平部硝子体切除術(trans pars plana vitrectomy)、汎網膜光凝固などの硝子体切除術烙刺法、レーザー凝固術、空気網膜復位術、網膜冷凍凝固、黄斑円孔の修復、部分的層状強膜切除術(partial lamellar sclerouvectomy)、部分的層状強膜毛様体脈絡膜切除術(partial lamellar sclerocyclochoroidectomy)、部分的層状強膜脈絡膜切除術(partial lamellar sclerochoroidectomy)、後強膜切開術、放射状視神経切開術、および黄斑移動術などの網膜剥離の修復から成る群から選択される網膜硝子体手術(vitroretinal surgery)である。

30

【0107】

35) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は、眼瞼形成術、垂れている眼瞼のための下垂の修復、外反の修復、内反の修復、眼角部の切除、外眼角切除術、外眼角切開、眼角固定形成術(canthopexy)、眼角形成術(canthoplasty)、眼角縫合術、眼角切開術、側方の眼角切開術、内眦形成術(epicanthoplasty)、および瞼板縫合術から成る群から選択される眼瞼の手術である。

【0108】

36) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は、眼窩の再建、眼の補綴、およびパセドウ病のための眼窩減圧術から成る群から選択される眼窩の手術である。

40

【0109】

37) 実施形態29の方法であって、ここで眼科手術は涙器上での眼科手術である。

【0110】

38) プロスタノイドIP受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、眼の侵害受容を軽減する方法。

【0111】

39) 実施形態1または12の方法であって、ここで化合物はさらに血小板活性化因子である。

【0112】

40) 実施形態12からの化合物の1つを使用して、点眼液、懸濁液、またはエマルジ

50

ョンを調製する方法であって、ここでpHは5.5 - 8.5であり、かつ組成物の濃度範囲は0.003% - 5%である。

【0113】

41) ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒマシ油、およびグリセロールなどの眼表面の潤滑剤を用いて、実施形態12からの1つなどのIP受容体アンタゴニストを組み合わせることにより、眼痛または眼部不快感を処置する方法。

【0114】

42) プロスタノイドIPアンタゴニストが実施形態12から選択されるものなどである方法であって、該IPアンタゴニストはドライアイ疾患の治療のためのシクロスポリンまたはそれらのシクロスポリンアナログと組み合わせられる方法。

10

【0115】

43) プロスタノイドIPアンタゴニストが実施形態12から選択されるものなどである方法であって、ここで、該IPアンタゴニストは、ドライアイ疾患、炎症性の眼の疾患、アレルギー性の眼の疾患、および他の眼の疾患の治療のためのグルココルチコイドと組み合わせられ、ここでグルココルチコイドは、有益であると見なされる。

【0116】

44) プロスタノイドIP受容体アンタゴニストが実施形態12から選択されるものなどである方法であって、ここでIPアンタゴニストは、眼の炎症性疾患、アレルギー性の眼の疾患、ドライアイ疾患の治療のために、および手術後の補助剤として非ステロイド性の抗炎症剤と組み合わせられる。

20

【0117】

45) プロスタノイドIP受容体アンタゴニストが実施形態12から選択されるものなどである方法であって、ここでIPアンタゴニストは、眼表面の感染症を処置するために抗生物質と組み合わせられる。

【0118】

46) プロスタノイドIP受容体アンタゴニストが実施形態12から選択されるものなどである方法であって、ここでIPアンタゴニストはアレルギー性結膜炎の処置のために抗ヒスタミン剤と組み合わせられる。

【0119】

47) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、アルカフタジン、クロモリン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、フルオロメトロン、ロテプレドノール、リメキシロン、アゼラスチン、エピナスチン、フマル酸エメダスチン、オロパタジン、クロモリン、眼、ロドキサミド、ネドクロミル、ブロムフェナク、ジクロフェナク、フルルピプロフェン、ケトロラク、ネパフェナク、ロラダチン(loradatine)、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸アゼラスチンブロムフェニラミン、シプロヘプタジン、テルフェナジン、クレマスチン、レボカバスタチン、トリプロリジン、カルピノキサミン、ジフェニルピラリン、フェニダミン、アザタジン、トリペレナミン、デクスクロルフェニラミン、デクスブロムフェニラミン、メトジラジンおよびトリメプラジン(trimprazine)ドキシラミン、フェニラミン、ピリラミン、ペミロラスト、クロルシクリジン(chiorcyclizine)、トンジルアミン、ならびに/またはそれらの少なくとも2つの混合物から成る群から選択される抗アレルギー薬物と併せて投与される。

30

40

【0120】

48) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、シスプラチン、エトボシド、インターフェロン、カンプトテシン、およびそれらの誘導体、フェネステリン、タキソール、およびそれらの誘導体、タキソテール、およびその誘導体、ピンブラスチン、ピンクリスチン、タモキシフェン、エトボシド、ピボスルファン、シクロホスファミド、フルタミド、アドリアマイシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン(duanorubicin)、ドキシソルビシン、エピルビシン、マ

50

イトマイシン、メトトレキセート、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン（BCNU）、およびメチルCCNUならびに／またはそれらの少なくとも2つの混合物から成る群から選択される抗癌性腫瘍薬と併せて投与される。

【0121】

49) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、抗生物質と併せて投与され、該抗生物質はアンピシリン、アモキシシリン、シクラシリン、アンピシリン、セファゾリン、セフラジン、セファクロル、セファピリン、セフチゾキシム、セフォベラゾン、セフォテタン、セフトキシム（cefutoxime）、セフォタキシム、セファドロキシル、セフトジジウム、セファレキシン、セファロチン、セファマンドール、セフォキシチン、セフォニド、セフォラニド、セフトリアキソン、セファドロキシル、セフラジン、セフロキシム、シクロスポリン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ベシフロキサシン、シプロフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン、バシトラシン、バシトラシン／ポリミキシン、ナタマイシン、ネオマイシン／ポリミキシンB／バシトラシン、ネオマイシン／ポリミキシンB／グラミシジン、ポリミキシンB／トリメトプリム、ペニシリンG、ペニシリンVカリウム、ピペラシリン、オキサシリン、バカンピシリン、クロキサシリン、チカルシリン、アズロシリン、カルベニシリン、メチシリン、ナフシリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、アズトレオナム、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン塩酸塩、クリンダマイシン、メトロニダゾール、ゲンタマイシン、リンコマイシン、トブラマイシン、バンコマイシン、ポリミキシンB硫酸塩、コリスティメタート、コリスチン、アジスロマイシン、オーグメンチン、スルファメトキサゾール、およびトリメトプリム、ならびに／またはそれらの少なくとも2つの混合物から成る群から選択される。

【0122】

50) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、- アドレナリン受容体遮断剤と併せて投与され、アセブトロール、アテノロール、ラベタロール、メトプロロール、プロプラノロール、チモロールマレイン酸塩、および／またはそれらの少なくとも2つの混合物から成る群から選択される。

【0123】

51) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、ステロイド、NSAID（非ステロイド性の抗炎症性の薬物）、COX阻害剤、または単一の受容体または多数の受容体を遮断するプロスタノイド受容体阻害剤を含む抗炎症剤と併せて投与される。コルチゾン、プレドニゾン、フルオロメトロン（flurmetholone）、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト（flurazacort）、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾン、リアムシノロンヘキサアセトニド（riamcincinolone hexacetonide）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンなどのコルチコイド（corticoid）；アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、インドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症剤；PGアンタゴニスト、および／またはそれらの少なくとも2つの混合物。

【0124】

52) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキセート、およびタクロリムス、ならびに／またはそれらの少なくとも2つの混合物から成る群から選択される免疫抑制剤。と併せて投与される。

【0125】

51) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、インターフェロンガンマ、ジドブジン、アマンタジン塩酸塩、リバビリン、アシクロビル、バルシクロビル（valciclovir）、ジデオキシシチジン、ホスホノギ酸、ガンシクロビル、および／またはそれらの少なくとも2つの混合物の群から選択される抗ウイルス剤と併せて投与される。

## 【 0 1 2 6 】

54) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は、フェントラミン、テストステロン、デキサメタゾン、ピマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、ピロカルピン、プリモニジン酒石酸塩、および/またはそれらの少なくとも2つの混合物から成る群から選択される薬物と併せて投与される。

## 【 0 1 2 7 】

55) 実施形態1および12の化合物であって、ここで化合物は全身投与されてもよい。

## 【 0 1 2 8 】

56) 眼痛または不快感を処置するための薬物の製造のための4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンであって、1日に1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回ごとから成る群から選択される1つから適用されることもある。

10

## 【 0 1 2 9 】

57) 眼痛または眼部不快感を処置するための薬物の製造のための4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンの使用。

## 【 0 1 3 0 】

58) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は眼の前部に局所的に投与される。

20

## 【 0 1 3 1 】

59) 実施形態1および12の方法であって、ここで組成物は眼窩周囲に投与される。

## 【 0 1 3 2 】

60) 実施形態1および12の化合物であって、ここで化合物は、組成物において、眼の前部に、眼瞼に、または眼窩周囲に送達され、ここで組成物は、グリセリン、ヒマシ油、ポリソルベート80、カルボマー、純水、および水酸化ナトリウムで構成される。

## 【 0 1 3 3 】

61) 実施形態60の化合物であって、ここでカルボマーはカルボマー1342である。

## 【 0 1 3 4 】

62) 実施形態1および12の化合物、ここで化合物は、組成物中で、眼の前部に、眼瞼に、または眼窩周囲に送達され、ここで組成物は、カルボマー1342、ヒマシ油、グリセリン、マンニトール、ポリソルベート80、pHを調節するための水酸化ナトリウム、および純水で構成される。

30

## 【 0 1 3 5 】

63) 実施形態59の化合物であって、ここで化合物は、油、クリーム、またはゲルから成る群から選択される1つの状態で投与される。

## 【 0 1 3 6 】

64) 実施形態63の化合物であって、ここで油、クリーム、またはゲルは、オレイルアルコール、Transcutol (登録商標)、およびポリエチレングリコールから成る群から選択される透過促進剤を少なくとも有する。

40

## 【 0 1 3 7 】

表1は、4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンの溶液の状態における考えられうる水性のビヒクル製剤を表記するが、本明細書において参照される任意の薬物または任意のプロスタノイドIP受容体アンタゴニスト (「活性薬剤」) も含まれうることに意図される。

## 【 0 1 3 8 】

## 【表 1】

表 1

成分 % w/v	水性ビヒクル製剤										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
活性 薬剤	0.1	0.2	0.3	0.5	0.1	0.15	0.02	0.03	0.035	0.05	0.04
NaCl	0.1	0.2	0.15	0.2	0.1	0.15	--	0.1	0.2	0.3	0.2
EDTA	0.01	0.02	0.015	0.01	0.02	0.015	0.03	--	0.01	--	0.02
マンニトール	1.0	--	2.0	2.5	--	1.0	2.0	--	5.0	2.0	3.0
グリセリン	10.0	--	4.0	5.0	10	5	10	--	5	10	--
BAK	0.15	0.2	0.1	0.2	--	0.1	0.2	0.1	0.2	--	0.2
ヒマシ油	0.25	--	0.2	0.5	--	1.0	0.5	0.1	1.0	--	1.0
ポリソルベ ート 40	--	0.1	--	--	--	0.3	--	--	--	--	--
オレイルアル コール	0.1	--	--	0.5	--	0.2	--	--	0.1	0.1	--
Transcutol（登 録商標）	0.05	0.2	--	--	0.1	--	0.05	--	0.05	--	0.2
エタノール	1%	--	1.5%	2.0%	1.0%	--	--	0.5%	2.0%	1.0%	--
ホウ酸	--	1.5%	1.6%	--	1.9%	1.7%	--	--	1.8%	--	1.5%
プロピレング リコール	--	--	0.2	--	0.1	0.01	0.1	0.1	--	--	--

10

20

## 【 0 1 3 9 】

表 I I は、眼の投与ためのクリームおよびゲルの考えられる組成物を表記する。表 I I は、4 , 5 - ジヒドロ - N - [ 4 [ [ 4 ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンのクリームまたはゲル状の考えられるビヒクル組成物を表記するが、本明細書において参照される任意の薬物または任意のプロスタノイド I P 受容体アンタゴニストも含まれうる（「活性薬剤」）ことが意図される。

## 【 0 1 4 0 】



【表 2】

表 2

成分	機能	組成物 (% w/w)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
活性薬剤	活性剤	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.01	0.02	0.03	0.04
PEG 400	可溶化剤	20	25	--	15	20	25	20	--	--
ジエチレングリ コールモノエチ ルエーテル	可溶化剤	25	20	15	20	25	--	25	25	25
乳酸	可溶化剤	5	10	--	10	5	10	10	--	5
ジメチルイソソ ルピド	可溶化剤	--	--	--	--	15	--	--	--	--
イソプロピルミ リスチート	可溶化剤	--	--	10	--	--	5	--	10	--
カルボキシメチ ルセルロース	増粘剤	5	--	20	10	15	10	--	5	25
ヒドロキシエチ ルセルロース	増粘剤	20	25	5	10	15	10	20	5	--
グリセリン	保水剤	10	10	-	-	-	10	10	2	--
EDTA ジナトリ ウム	酸化防止剤	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	--
クエン酸	酸化防止剤	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	--
プロピレングリ コール	透過促進剤	10	--	--	20	10	20	--	20	15
オレイルアルコ ール	透過促進剤	5	3	5	--	5	10	15	--	--
ベンジルアルコ ール	防腐剤	1.0	2.0	1.5	--	1.0	2.0	1.5	1.0	--
純水	可溶化剤	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

## 【 0 1 4 1 】

防腐剤は、表 1 および 2 における単位投与量の組成物で必要とされない。

## 【 0 1 4 2 】

表 1 および 2 のビヒクルの防腐剤、および本願全体の化合物中の防腐剤は、% w / v または % w / w で表される以下の防腐剤で置換されることもある：

Na - ホウ酸塩 / ホウ酸 1 . 5 % - 1 . 9 % ；

ポリヘキサメチレンピグアニド ( PHMB ) 0 . 0 0 0 1 % - 0 . 0 2 % ；

パラベン ( パラヒドロキシ安息香酸誘導体 ) ；

フェニル硝酸第二水銀 ；

塩化ベンザルコニウム 0 . 0 0 4 % - 0 . 0 2 % ；

塩化ベンゼトニウム ( benzethonium chloride ) 最大 0 . 0 1 % ；

クロルヘキシジン 0 . 0 0 5 % - 0 . 0 1 % ；

クロルブタノール最大 0 . 5 % ；

メチルパラベン 0 . 0 3 0 . 1 % ；

フェニルエチルアルコール最大 0 . 5 % ；

酢酸フェニル水銀 0 . 0 0 2 0 . 0 0 4 % ；

硝酸フェニル水銀 0 . 0 0 2 0 . 0 0 4 % ；

プロピルパラベン最大 0 . 0 1 % ；

チメロサル ( thimerosal ) 最大 0 . 0 1 % 。

## 【 0 1 4 3 】

本明細書において参照される任意の薬物であってもよい活性薬剤は、パーセントの w / v または w / w からの以下の濃度で存在してもよい。約 0 . 0 1 から約 0 . 1 5 まで、約

0.02～約0.15まで、約0.03～約0.15まで、約0.04～約0.15まで、約0.05～約0.15まで、約0.06～約0.15まで、約0.07～約0.15まで、約0.08～約0.15まで、約0.09から約0.15まで、約0.1から約0.15まで、約0.11から約0.15まで、約0.115から約0.15まで、約0.120から約0.15まで、および約0.125～約0.15まで、約0.125から約0.145まで、約0.125から約0.14まで、約0.02から約0.08まで、約0.03から約0.08まで、約0.04から約0.08まで、約0.05から約0.08まで、約0.06から約0.08まで、約0.07から約0.08まで、約0.02から約0.07まで、約0.03から約0.07まで、約0.04から約0.07まで、約0.05から約0.07まで、約0.06から約0.07まで、約0.02から約0.06まで、約0.03から約0.06まで、約0.04から約0.06まで、約0.05から約0.06まで、約0.02から約0.05まで、約0.03から約0.05まで、約0.04から約0.05まで、約0.02から約0.04まで、約0.03から約0.04まで、または約0.02から約0.03%までのパーセントw/vまたはw/wからの濃度で存在してもよい。他の実施形態において、活性薬剤は、約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、または0.1、0.11、0.12、0.121、0.122、0.125、0.13、0.135、0.140、0.145、0.150、0.155、0.160、0.165、0.170、0.175、0.180、0.185、0.190、0.195、0.2、0.25、0.30、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5および10.0(%w/v)または(%w/w)で存在してもよい。

#### 【0144】

##### <実施例I>

水性1%ポリソルベート80、Tris-HCl中の0.3%w/vの投与量でのプロスタノイドIP受容体アンタゴニスト(4,5-ジヒドロ-N-[4-[(1-メチルエトキシ)フェニル]メチル]フェニル]-1H-イミダゾール-2-アミン RO-1138452, CAY 10441)(点眼薬の試験で使用される標準的な眼のビヒクル)を、12のカニクイザルの眼表面に対して局所的に投与した。サルはヒトに対して最も近い動物モデルである。実際に臨床的に見られる眼の疾病すなわち角膜擦過傷を複製するモデルを使用した。

#### 【0145】

眼の不快感および疼痛の両方を示す動物モデルとして、角膜を軽く乱切り(mild corneal scarification)し結果として生じる増大した瞬き(瞬目)率の測定値を使用した。選択された種はカニクイザルであり、この選択に対する理由が存在する。カニクイザル(Cynomolous monkey)はヒトと同様な視力を有しており、その眼はヒトと構造的に同様であり、系統学的にヒトに最も近い種である。眼の侵害受容性の研究のための共同研究室の動物種より優れているが、サルは知覚された眼の感覚を伝えることができないという欠点を有し、疼痛、刺激、および不快感を示す行動に頼ることが必要である。瞬き(瞬目)率の増大は、不快感および疼痛を示す信頼できるエンドポイントと認められ、したがって、本明細書において記載される研究で使した。ヒトにおける眼表面の感覚性誘発刺激および瞬き率との間に線形相関がある(Wu et al., 2014)。瞬き頻度の増大は、大気中の有害汚染物質(Lang et al., 2008)、酸性溶液(Collejo et al., 2015)、ドライアイ疾病およびコンタクトレンズの着用(Wu et al., 2014)などの、眼の不快感および疼痛を引き起こす多様な疾病に関連する。したがって、瞬き率の増大は、眼表面の侵害受容を結果としてもたらす不快感および疼痛の普遍的な指標(universal indicator)である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 6 】

薬物製剤を、角膜の乱切り後および続く2日間の同一時点で投与した。眼の不快感を、瞬目（瞬き）率としてモニタリングした。瞬きは、角膜の不快感および刺激に対して、確立しているヒトの行動反応である（Lang et al., 2008; Wu et al., 2014; Callejo et al., 2015）。眼表面の不快感のサルのモデルの準備中において、閉眼/斜視、および強膜の発赤がさらなる症状として示される、乱切り幅または局所用のカブサイシンの増大に対する大きい反応の一部である瞬き率は増大したままであることが留意された。侵害受容のこの程度は、予備的な「ねらいを定める」実験（"sighting" experiments）の一部であり、意図的なものではなく、動物をほとんど含まなかった。詳細で最終的な実験プロトコルは以下のように提供され、各日における活性が詳述される。

10

## 【 0 1 4 7 】

合計8匹のナイーブなカニクイザルを使用した。それらを4匹の2つの群へと分けた。不快感の定量化を提供するために瞬目率（瞬き率）を測定した。日々の研究プロトコルは以下のとおりであった。サルは恒久的に傷つけられず、最高水準の倫理学に従って処置された。

## 【 0 1 4 8 】

1日目：

0時間目（例えば、8:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

20

10時間目（例えば、6:00 pm）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

## 【 0 1 4 9 】

2日目：

0時間目（例えば、8:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

10時間目（例えば、6:00 pm）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

## 【 0 1 5 0 】

3日目：

0時間目（例えば、8:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。その後、8匹のサルの各々の左の角膜を乱切りにする。

30

1時間目（例えば、9:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

2時間目（例えば、10:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

4時間目（例えば、12:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

10時間目（例えば、6:00 pm）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

40

## 【 0 1 5 1 】

4日目：

0時間目（例えば、8:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。その後、4匹のサルの各々の左の角膜に、薬物（4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン（0.3 % w / v）を適用する。その後、他の4匹の動物の各々の左の角膜にピヒクルを適用する。

1時間目（例えば、9:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

2時間目（例えば、10:00 am）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および

50

結膜充血を評価する。

4 時間目（例えば、12 : 00 a m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

10 時間目（例えば、6 : 00 p m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

【0152】

5 日目：

0 時間目（例えば、8 : 00 a m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。その後、4 匹のサル（各々の左の角膜に、薬物（4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン、0.3 % w / v）を適用する。その後、他の 4 匹のサル（各々の左の角膜にビヒクルを適用する。

1 時間目（例えば、9 : 00 a m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

2 時間目（例えば、10 : 00 a m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

4 時間目（例えば、12 : 00 a m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

10 時間目（例えば、6 : 00 p m）：瞬目率を測定し、角膜の透明度、流涙、および結膜充血を評価する。

【0153】

図 1 は、軽症の角膜擦過傷に関連する不快感に対する、0.3 % w / v の濃度で、局所的に適用された IP アンタゴニスト薬物（4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンの効果を示す。黒い線は、ビヒクルを受けたサルを表わし、灰色の線は、薬物を受けたサルを表わす。図示される各実験日の 8 : 00 a m に、薬物およびビヒクルを与えた。値は、4 日目の 8 : 00 a m のベースライン（100 %）と比較した、薬物またはビヒクル処置の後の平均 % の瞬き率であり：群当たり n = 4 であり、ビヒクルと薬物で処置された群を比較して P < 0.01 である。

【0154】

軽症の角膜擦過傷に関連する不快感に対する、1 日 1 回 0.3 % w / v の濃度で、局所的に適用された IP アンタゴニスト薬物（4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ 4 - ( 1 - メチルエトキシ ) フェニル ] メチル ] フェニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンの効果を、図 1 に示す。ビヒクルを受けた動物は、2 日間にわたって臨床的に著しい率の瞬目率の増加を示し、その瞬目率は、薬物で処置された眼において統計的に著しく比較的低かった。瞬目率（瞬き）は、眼痛 / 眼の不快感の範囲を実証し、これが動物の眼痛の軽減を示す方法となる。

【0155】

1 - 3 日目の間、対照対 1 - 3 日目において処置された群において、操作 / 処置の観点からの差異はなかった。1 日目および 2 日目の間に、この 2 日で術前の瞬きのベースラインを測定した。

【0156】

3 日目は外科手術の日であり、その後、24 時間待ち、処置の前に瞬き率を安定化させた。1 - 2 日目におけるベースライン（平均 = 83 %）と比較すると、手術後の瞬き率および手術後の瞬きベースライン（= 100 %）が増加した。実際の研究は 4 日目に開始した。

【0157】

4 日目の 8 : 00 a m の瞬目 / 瞬き率 = 100 %、すなわち角膜の乱切り後 24 時間の瞬き率を 100 % と設定し、全ての瞬き率をこの基準点に対して正規化する。動物に対して激痛および可視性の炎症をもたらさない程度で、眼の乱切りを制御したため、病変の不

10

20

30

40

50

快感は、あまり長く続かなかった。このことが、手術の2日後（5日目 - 16：00）で、瞬き率の差異が対照対処置された群において最小である理由である。

【0158】

その結果によって、IPアンタゴニスト薬物（4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 [ [ 4 （1 - メチルエトキシ）フェニル] メチル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン）が乱切りにより誘発された眼表面の侵害受容を著しく減少させ（P 0.01 対応のないt検定）、したがって眼痛を制御することが示される。

【0159】

<実施例 I I >

55歳のコーカサス人の男性は、疼痛を伴う極度な眼の不快感に苦しんでいた。55歳のコーカサス人の男性は、4, 5 - ジヒドロ - N - [ 4 [ [ 4 （1 - メチルエトキシ）フェニル] メチル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - アミンの0.3%のw/v溶液を付与すると、眼痛の早急な低下を経験する。55歳のコーカサス人の男性が0.3% w/v溶液を1日2回付与し続けると、その後、全ての疼痛が軽減され、最終的には無くなる。

【0160】

<実施例 I I I >

36歳のヒスパニックの女性は、酸性物質によるグレード2の化学的な眼熱傷に苦しんでいる。2時間ごとに酢酸ブレドニゾロン1%を投与しているにもかかわらず、激しい眼痛が続く。医師は、1日3回、表Iの組成物3を投与するだろう。投与の12時間以内に、患者は、眼痛の著しい減少を感じ、これにより、瞬目および自身の眼をこすことが少なくなり、速い治癒がもたらされる。7 - 21日後、患者は角膜/結膜上皮および有角赤血球の増殖を経験する。コラーゲン合成が開始される。

【0161】

<実施例 I V >

41歳のアフリカ系アメリカ人の建設作業員は仕事に破片が当たり、そのうちのいくつかは角膜に埋まって角膜異物に苦しむ。不運にも、患者は医師の治療をすぐに受けない。異物は前眼房へと入り、軽微な眼の壊死をもたらし、長期的な疼痛を結果としてもたらし、その患者は眼が治るまで、慢性疼痛の処置のために、1日最大4回、表1の組成物5を投与されるだろう。

【0162】

<実施例 V >

非常に乾燥している乾燥気候で暮らしている78歳のコーカサス人の女性は、すぐに医師の治療を必要とする自己免疫陽性のドライアイを発現する。医者は、自己免疫性ドライアイの処置のために1日4回与えられる表2の組成物3を処方する。数週間以内に、自己免疫性ドライアイの症状は無くなる。

【0163】

<実施例 V I >

60歳のヒスパニックの女性は、中から重度の鋭い眼痛を時折伴う涙液不足によるドライアイに苦しむ。医者が1日2回、表1の製剤7を処方すると、ドライアイおよび眼痛はすぐに改善し、その症状は7日後に完全になくなる。

【0164】

<実施例 V I I >

35歳のコーカサス人の女性は乾燥地帯に住んでおり、人工涙液を使用しても予防できない、時折鋭痛を伴う蒸発性のドライアイ頻繁に苦しむ。表Iの製剤6を1日2回使用するように処方された後、35歳のコーカサス人の患者の眼には、もはや鋭痛が感じられず、ドライアイ症状は改善する。

【0165】

<実施例 V I I I >

62歳のアジアの男性は、近視を修正するためにレーザー角膜切削形成術（「LASIK」）

10

20

30

40

50

K)手術を受け、手術後に、L A Z I K手術による共通の副作用である激しい眼痛およびドライアイに苦しむ。患者の眼科医は、患者の症状が改善するまでT I Dで表2の組成物5を処方し、その後B I Dで投与する。

【0166】

<実施例IX>

81歳のコーカサス人の女性患者は、白内障を取り除くために手術を受ける。手術後、患者は耐えられない眼痛を経験する。患者の眼痛症状が改善するまで、患者の眼科医は、T I Dで表1の製剤8を処方する。

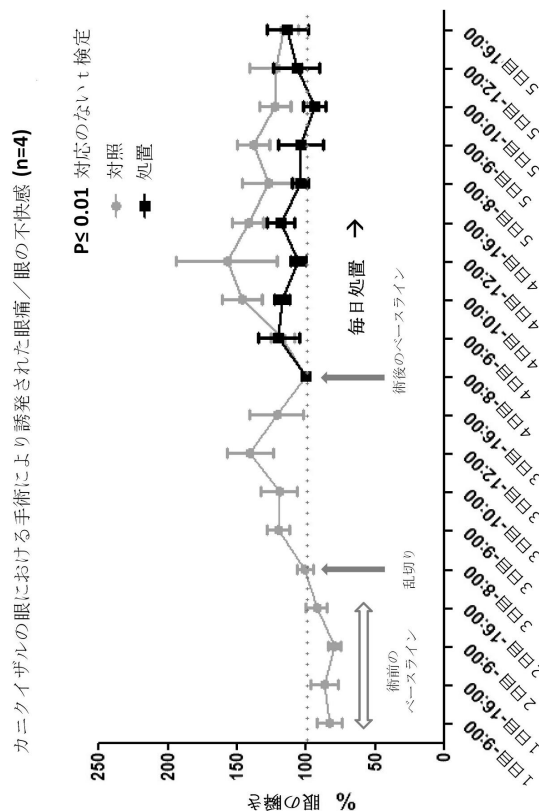
【0167】

<実施例X>

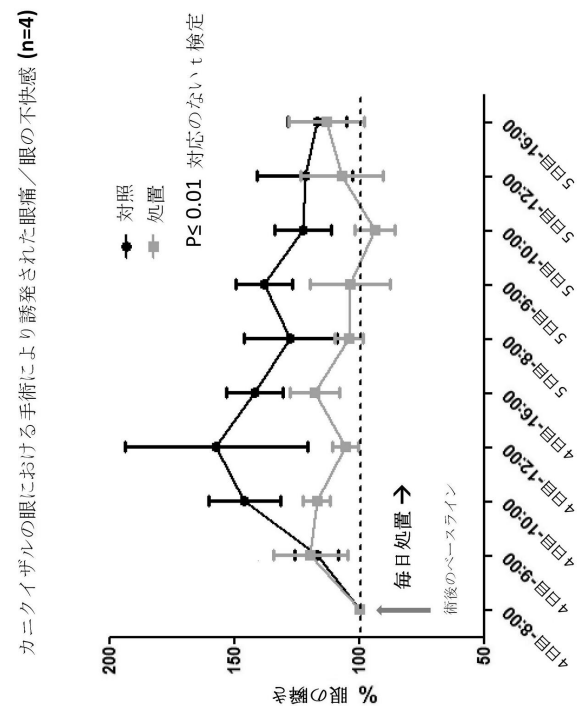
73歳のコーカサス人の男性は角膜移植手術を受ける。手術後、患者は激しい眼痛を経験する。患者の眼痛症状が改善するまで、患者の眼科医は、B I Dで製剤9を処方する。

10

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/343	(2006.01)	A 6 1 K	31/343	
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/404	(2006.01)	A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/27	(2006.01)	A 6 1 K	31/27	

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特開平 1 1 - 1 4 0 0 5 7 ( J P , A )  
 米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 7 5 2 3 8 ( U S , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0  
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
 A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8  
 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 / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S  
 ( S T N )