

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7324566号
(P7324566)

(45)発行日 令和5年8月10日(2023.8.10)

(24)登録日 令和5年8月2日(2023.8.2)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/06 (2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04

請求項の数 4 (全42頁)

(21)出願番号	特願2017-520715(P2017-520715)	(73)特許権者	000115991 ロート製薬株式会社 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(86)(22)出願日	平成28年5月24日(2016.5.24)	(74)代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(86)国際出願番号	PCT/JP2016/065317	(74)代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(87)国際公開番号	WO2016/190306	(74)代理人	100176773 弁理士 坂西 俊明
(87)国際公開日	平成28年12月1日(2016.12.1)	(74)代理人	100165526 弁理士 阿部 寛
審査請求日	平成31年4月24日(2019.4.24)	(74)代理人	100215957 弁理士 田村 明照
審判番号	不服2021-13084(P2021-13084/J 1)	(72)発明者	松村 泰子 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
審判請求日	令和3年9月29日(2021.9.29)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	特願2015-108837(P2015-108837)		
(32)優先日	平成27年5月28日(2015.5.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		
(31)優先権主張番号	特願2015-193310(P2015-193310)		
(32)優先日	平成27年9月30日(2015.9.30)		

(54)【発明の名称】 水性眼科組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(A)ワセリンと、(B)ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びカルボキシビニルポリマーからなる群より選択される1種以上と、を含有し、

(A)ワセリンの含有量が、水性眼科組成物の総量を基準として、0.00001~0.5w/v%であり、

(A)成分の総含有量1質量部に対して、(B)成分の総含有量が1.0~3.000質量部である、水性眼科組成物(但し、レシチンを含有するコンタクトレンズ用眼科組成物を除き、かつ有効成分の表面が軟膏基剤によってコーティングされたナノ粒子が分散しており、ナノ粒子の結晶成長が抑制された水分散液を除く。)

【請求項2】

(C)非イオン界面活性剤を更に含む、請求項1に記載の水性眼科組成物。

【請求項3】

(D)緩衝剤を更に含む、請求項1又は2に記載の水性眼科組成物。

【請求項4】

水性眼科組成物の総量に対して、水を50質量%以上含有する、請求項1~3のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水性眼科組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

眼部における不快感の原因として、ドライアイ、及び異物の侵入、コンタクトレンズ装用者においては、コンタクトレンズへの汚れ、及び花粉、薬効成分などの吸着等による異物感等が考えられており、それらの改善のために、様々な技術が開示されている。

【0003】

例えば、ドライアイに対しては、ヒト血清アルブミンをコードする遺伝子にて酵母を形質転換して得られる組み換え酵母により産生されたヒト血清アルブミンを有効成分とする医薬組成物が開示されている（特許文献1）。また、コンタクトレンズ装用に関しては、イオン性のシリコーンハイドロゲルレンズにおいて、ビタミンB12類とクロルフェニラミン、グリチルリチン酸及びこれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種とを併用したシリコーンハイドロゲルレンズ用眼科組成物が、コンタクトレンズに吸着した花粉タンパク質の蓄積を抑制できることが開示されている（特許文献2）。

【0004】

しかしながら、更に効果的に眼部の不快感を改善できる方法が強く望まれている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特開2014-205705号公報
特開2014-205717号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、眼の不快感及び違和感を改善することのできる水性眼科組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねたところ、眼の不快感に、眼表面における涙液等の液体の流動性が深く関わっており、この流動性を高めることが、眼表面における不快感の低減につながることを初めて見出した。

また、本発明者は、水性眼科組成物の成分としてワセリンを単独で使用すると動的接触角（前進角ともいう）が上昇し、液の流動性が低下することにより、眼の不快感、特に、コンタクトレンズ装用中の不快感が増強されるという新たな課題を見出した。

さらに、本発明者は、意外にも水性眼科組成物の成分として（A）ワセリンと、（B）ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油からなる群より選択される1種以上とを組み合わせることで、動的接触角が改善され、液の流動性が向上して、瞬目時等における眼の不快感が効果的に改善されることを見出した。本発明はこの知見に基づくものである。

【0008】

本発明は、例えば、以下の各発明に関する。

[1]（A）ワセリンと、（B）ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油からなる群より選択される1種以上と、を含有する、水性眼科組成物。

[2]（A）ワセリンが白色ワセリンである、[1]に記載の水性眼科組成物。

[3]（C）非イオン界面活性剤を更に含む、[1]又は[2]に記載の水性眼科組成物。

[4]（D）緩衝剤を更に含む、[1]～[3]のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[5]（A）ワセリンの含有量が、水性眼科組成物の総量を基準として、0.00001

10

20

30

40

50

～ 10 w / v % である、[1] ～ [4] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[6] コンタクトレンズ用である、[1] ～ [5] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[7] 眼の不快感改善用である、[1] ～ [6] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[8] コンタクトレンズ装用中の不快感改善用である、[7] に記載の水性眼科組成物。

[9] 糖類が、メチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、アルギン酸、デキストラン、ジェランガム及びこれらの塩、並びにブドウ糖であり、

ビニル系高分子化合物が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びカルボキシビニルポリマーであり、

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが、ポロクサマー 188 及びポロクサマー 407 であり、

多価アルコールが、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びマンニトールであり、

無機塩類が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛及び硫酸マグネシウムであり、

植物油が、ゴマ油及びヒマシ油であり、

アミノ酸が、アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸及びこれらの塩であり、

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

眼筋調節薬成分が、ネオスチグミン及びその塩であり、

血管収縮剤が、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン及びこれらの塩であり、

防腐剤が、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル及びビグアニド化合物であり、

安定化剤が、ジブチルヒドロキシトルエン、トロメタモール及びモノエタノールアミンであり、かつ

サルファ剤が、スルファメトキサゾール及びスルファメトキサゾールナトリウムである、[1] ～ [8] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[10] (A) 成分の総含有量 1 質量部に対して、(B) 成分の総含有量が 0 . 00001 ～ 50000 質量部である、[1] ～ [9] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[11] 水性眼科組成物の総量に対して、水を 50 質量% 以上含有する、[1] ～ [10] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

[12] プラスチック製容器に収容されてなる、[1] ～ [11] のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

【発明の効果】

【0009】

本発明の水性眼科組成物は、(A) ワセリンと、(B) ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油からなる群より選択される 1 種以上とを組み合わせているため、動的接触角が改善されており、眼表面における液体の流動性が高められていることから、瞬目時等における眼の不快感、特に、コンタクトレンズ装用中の不快感が一層効果的に改善されるという効果を奏する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

10

20

30

40

50

以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

【0011】

本明細書において、水性眼科組成物とは水を含む眼科組成物を意味する。該水性眼科組成物は、水性眼科組成物の総量に対して、水を20質量%以上含有することが好ましく、30質量%以上含有することがより好ましく、50質量%以上含有することが更に好ましく、70質量%以上含有することが更に好ましく、80質量%以上含有することが更に好ましく、85質量%以上含有することが一層好ましく、90質量%以上含有することがより一層好ましく、95質量%以上含有することが更に一層好ましく、97.5質量%以上含有することが特に好ましい。なお、「質量%」は「w/v%」と同義である。

10

【0012】

本明細書において、特に記載のない限り、含有量の単位「%」は「w/v%」を意味し、「g/100mL」と同義である。

【0013】

本明細書において、特に記載のない限り、略号「POE」はポリオキシエチレンを意味する。

【0014】

本明細書において、特に記載のない限り、略号「POP」はポリオキシプロピレンを意味する。

20

【0015】

〔1. 水性眼科組成物〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(A)ワセリン(単に「(A)成分」とも表記する。)と、(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油からなる群より選択される少なくとも1種以上(単に「(B)成分」とも表記する。)を含有する。

【0016】

本明細書において、「ワセリン」には、石油から得た炭化水素類の混合物を精製したものである「黄色ワセリン」、及び脱色して精製したものである「白色ワセリン」の両者が含まれる。

30

【0017】

ワセリンとして、市販されているワセリンを特に制限なく用いることができる。ワセリンの具体例として、例えば、Perfecta、Protopet Alba、Protopet White 1S、White Fonoline、Protopet White 2L、Protopet White 3C、Yellow Fonoline、Protopet Yellow 1E、Protopet Yellow 2A、Protopet Super White(以上、Witco社製)、Penreco Ultima、Penreco Super、Penreco Snow、Penreco Regent、Penreco Lily、Penreco Cream、Penreco Royal、Penreco Blond、Penreco Amber、Penreco 4650、Penreco Snow V、Ointment Base No. 4、No. 6、No. 8(以上、Penreco社製)、Perlatum 330、Perlatum 310/410、Perlatum 320/420、Perlatum 321、Perlatum 325/425、Perlatum 325/415(以上、IGI社製)、Snowwhite Spetial、Snowwhite A4等のSnowwhiteシリーズ、Microwax MA、Sonnecone CM、Sonnecone DM、White Fonoline H、White Protopet 1 SH(以上、Sonneborn社製)、日本薬局方白色ワセリン(丸石製薬社製、日興製薬社製等)、日本薬局方黄色ワセリン(丸石製薬社製、日興製薬社製等)、クロラータムV(クロダジ

40

50

ジャパン社製)、サンホワイトP-1、サンホワイトP-150、サンホワイトP-200、サンホワイトS-200(以上、日興リカ社製)、ノムコートW(日清オイリオグループ社製)、プロペト(丸石製薬社製)、白色ワセリン(Crompton社製)等を挙げることができ、さらに精製したものをを用いてもよい。これらのワセリンは、1種単独で用いてもよく、2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

中でも、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、第十六改正日本薬局方の規格に適合する白色ワセリンが好ましい。

【0018】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(A)成分の含有量は、特に限定されないが、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分の含有量の下限値としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(A)成分の総含有量が、0.00001w/v%以上であってよく、0.0001w/v%以上であることが好ましく、0.0005w/v%以上であることがより好ましく、0.001w/v%以上であることが更に好ましい。(A)成分の含有量の上限値については、特に制限されないが、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(A)成分の総含有量が、5w/v%以下であってよく、1w/v%以下であることが好ましく、0.5w/v%以下であることがより好ましく、0.25w/v%以下であることが更に好ましく、0.1w/v%以下であることが更に好ましく、0.05w/v%以下であることが特に好ましい。これらの上限値及び下限値は任意に組み合わせることができる。

【0019】

(A)成分の具体的な含有量の範囲として、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(A)成分の総含有量が、0.00001~10w/v%であってよく、0.0001~5w/v%であることが好ましく、0.0001~1w/v%であることがより好ましく、0.0005~0.5w/v%であることが更に好ましく、0.0005~0.25w/v%であることが更に好ましく、0.001~0.1w/v%であることが更に好ましく、0.001~0.05w/v%であることが特に好ましい。

【0020】

(B)成分は、ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油からなる群より選択される1種以上である。(B)成分は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

(B)成分の中でも本発明による効果をより一層顕著に奏する観点から、ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、無機塩類、防腐剤が好ましく、ビニル系高分子化合物、糖類がより好ましく、糖類が更に好ましい。

【0021】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の(B)成分の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(B)成分の総含有量が、通常0.0000001~25w/v%であり、0.0000001~10w/v%であることが好ましく、0.000001~8w/v%であることがより好ましく、0.000005~5w/v%であることが更に好ましく、0.00001~3w/v%であることが更に好ましく、0.0001~2w/v%であることが特に好ましく、0.0001~1w/v%であることが最も好ましい。

【0022】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する(B)成分の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び(B)成分の種類等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する(B)成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部

に対して、(B)成分の総含有量が、通常0.00001~50000質量部であり、0.0001~50000重量部であることが好ましく、0.0001~30000重量部であることがより好ましく、0.0001~20000質量部であることが更に好ましく、0.0001~10000質量部であることが更により好ましく、0.0001~5000質量部であることが特に好ましく、0.001~5000質量部であることが最も好ましい。

【0023】

ビニル系高分子化合物としては、例えば、ポリビニルアルコール(完全又は部分ケン化物)等のビニルアルコール系高分子、ポリビニルピロリドン等のビニルピロリドン系高分子及びカルボキシビニルポリマー等が挙げられる。ビニル系高分子化合物は、市販のものを用いることもできる。

10

【0024】

ビニル系高分子化合物の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドンK90、ポリビニルアルコール(部分ケン化物)又はカルボキシビニルポリマーが好ましく、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK90又はカルボキシビニルポリマーがより好ましく、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK90が更に好ましい。

【0025】

ビニル系高分子化合物は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

20

【0026】

本実施形態に係る水性眼科組成物中のビニル系高分子化合物の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。ビニル系高分子化合物の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、ビニル系高分子化合物の総含有量が、通常0.001~25w/v%であり、0.001~10w/v%であることが好ましく、0.005~5w/v%であることがより好ましく、0.01~3w/v%であることが更に好ましい。

【0027】

(B)成分としてポリビニルピロリドンを使用する場合、ポリビニルピロリドンの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.001~25w/v%であり、0.001~10w/v%であることが好ましく、0.01~3w/v%であることが更に好ましい。

30

【0028】

(B)成分としてカルボキシビニルポリマーを使用する場合、カルボキシビニルポリマーの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.001~3w/v%であり、0.001~1w/v%であることが好ましく、0.01~0.5w/v%であることが更に好ましい。

【0029】

糖類としては、例えば、多糖類(例えば、セルロース系高分子化合物、酸性ムコ多糖、デキストラン、ジェランガム及びそれらの塩)、オリゴ糖(例えば、シクロデキストリン)、単糖類(例えば、ブドウ糖)が挙げられる。糖類は、市販のものを用いることもできる。糖類は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

40

(B)成分として糖類を使用する場合、本発明による効果をより一層高める観点から、多糖類、ブドウ糖が好ましく、中でもセルロース系高分子化合物、酸性ムコ多糖、デキストラン、ジェランガム、ブドウ糖がより好ましい。

【0030】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の糖類の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。糖類の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、糖類の総含有量が、通常0.00001

50

～25w/v%であり、0.00005～10w/v%であることが好ましく、0.0001～10w/v%であることがより好ましく、0.0005～7w/v%であることが更に好ましく、0.001～5w/v%であることが更に好ましい。

【0031】

セルロース系高分子化合物としては、セルロースのヒドロキシル基を他の官能基で置き換えることで得られるセルロース系高分子化合物を用いることができる。セルロースのヒドロキシル基を置換する官能基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、カルボキシメトキシ基及びカルボキシエトキシ基が挙げられる。セルロース系高分子化合物は、市販のものを用いることもできる。

10

【0032】

セルロース系高分子化合物としては、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロス）、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース及びこれらの塩が挙げられる。ここで、塩としては医薬上、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであればよく、中でもアルカリ金属塩が好ましく、ナトリウム塩、カリウム塩等がより好ましい。

【0033】

セルロース系高分子化合物の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（2208、2906、2910など）、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はこれらの塩が好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロースナトリウムがより好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムが更に好ましい。また、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910が好ましい。

20

【0034】

セルロース系高分子化合物は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

30

【0035】

本実施形態に係る水性眼科組成物中のセルロース系高分子化合物の含有量は、化合物の種類及び分子量等に応じて適宜設定される。セルロース系高分子化合物の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、セルロース系高分子化合物の総含有量が、通常0.0001～25w/v%であり、0.001～10w/v%であることが好ましく、0.001～5w/v%であることがより好ましく、0.002～4w/v%であることが更に好ましく、0.01～2w/v%であることが更に好ましい。

【0036】

(B)成分としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用する場合、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001～5w/v%であり、0.0005～4w/v%であることが好ましく、0.001～3w/v%であることがより好ましく、0.002～2w/v%であることが更に好ましく、0.01～1.5w/v%であることが更に好ましい。

40

【0037】

(B)成分としてヒドロキシエチルセルロースを使用する場合、ヒドロキシエチルセルロースの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001～3w/v%であり、0.001～1w/v%であることが好ましく、0.01～0.8w/v%であることがより好ま

50

しい。

【0038】

(B)成分としてカルボキシメチルセルロース又はその塩を使用する場合、カルボキシメチルセルロースナトリウムの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~3w/v%であり、0.001~1.5w/v%であることが好ましく、0.01~0.5w/v%であることがより好ましい。

【0039】

酸性ムコ多糖としては、例えば、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸及びアルギン酸が挙げられる。

10

【0040】

酸性ムコ多糖の中でも、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、ヒアルロン酸又はその塩、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩が好ましく、コンドロイチン硫酸又はその塩及びアルギン酸又はその塩がより好ましく、コンドロイチン硫酸又はその塩が更に好ましい。ヒアルロン酸の塩、コンドロイチン硫酸の塩又はアルギン酸の塩としては、医薬上、薬理的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。ヒアルロン酸の塩、コンドロイチン硫酸の塩又はアルギン酸の塩としては、例えば、アルカリ金属塩が好ましく、ナトリウム塩、カリウム塩等がより好ましく、ナトリウム塩が更に好ましい。

【0041】

酸性ムコ多糖は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

20

【0042】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の酸性ムコ多糖の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。酸性ムコ多糖の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、酸性ムコ多糖の総含有量が、通常0.00001~5w/v%であり、0.00005~3w/v%であることが好ましく、0.0001~2w/v%であることがより好ましく、0.0005~1w/v%であることが更に好ましく、0.001~0.6w/v%であることが更に好ましい。

30

【0043】

(B)成分としてヒアルロン酸又はその塩を使用する場合、ヒアルロン酸又はその塩の含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.00001~1w/v%であり、0.00005~0.5w/v%であることが好ましく、0.0001~0.1w/v%であることがより好ましく、0.0005~0.05w/v%であることが更に好ましく、0.001~0.02w/v%であることが更に好ましい。

【0044】

(B)成分としてコンドロイチン硫酸又はその塩を使用する場合、コンドロイチン硫酸又はその塩の含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~5w/v%であり、0.005~3w/v%であることが好ましく、0.05~1w/v%であることがより好ましい。

40

【0045】

(B)成分としてアルギン酸又はその塩を使用する場合、アルギン酸又はその塩の含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~3w/v%であり、0.001~1w/v%であることが好ましく、0.01~0.1w/v%であることがより好ましい。

【0046】

デキストランとしては、例えば、デキストラン40、デキストラン70が挙げられ、デ

50

キストラン70が特に好ましい。

【0047】

(B)成分としてデキストランを使用する場合、デキストランの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~1w/v%であり、0.001~0.1w/v%であることが好ましく、0.005~0.05w/v%であることがより好ましい。

【0048】

(B)成分としてジェランガムを使用する場合、ジェランガムの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~1w/v%であり、0.001~0.6w/v%であることが好ましく、0.005~0.1w/v%であることがより好ましい。

10

【0049】

(B)成分としてブドウ糖を使用する場合、ブドウ糖の含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~3w/v%であり、0.005~0.5w/v%であることが好ましく、0.01~0.1w/v%であることがより好ましい。

【0050】

アミノ酸及びその塩としては、例えば、グリシン、アラニン、 α -アミノ酪酸、 β -アミノ吉草酸等のモノアミノモノカルボン酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等のモノアミノジカルボン酸及びそれらの塩；アルギニン、リジン等のジアミノモノカルボン酸及びそれらの塩；アミノエチルスルホン酸（タウリン）等の誘導體及びそれらの塩等が挙げられる。アミノ酸及びその塩は、市販のものを用いることもできる。アミノ酸及びその塩としては、L体、D体、DL体のいずれであってもよく、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム及びL-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム等量混合物等が例示される。

20

【0051】

アミノ酸の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸、それらの塩が好ましく、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム等量混合物、アミノエチルスルホン酸がより好ましい。

30

【0052】

アミノ酸は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0053】

本実施形態に係る水性眼科組成物中のアミノ酸及びその塩の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。アミノ酸及びその塩の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、アミノ酸及びその塩の総含有量が、通常0.0001~3w/v%であり、0.001~2w/v%であることが好ましく、0.01~1w/v%であることがより好ましい。

【0054】

多価アルコールとしては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール(300、400、4000、6000)等の直鎖アルコール又はラクトース、マルトース、フルクトース、ソルビトール、マルチトール、マンニトール、キシリトール、トレハロース等の糖アルコールなどが挙げられる。多価アルコールは、公知の方法により合成して使用しても、市販品を入手して使用してもよい。多価アルコールは、D体及びL体のいずれであってもよい。

40

【0055】

多価アルコールの中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、直鎖アルコール、糖アルコールが好ましく、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マンニトールがより好ましく、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレン

50

グリコール、D-マンニトールが更により好ましい。また、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、ポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール4000が好ましい。

【0056】

多価アルコールは、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0057】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の多価アルコールの含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。多価アルコールの含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、多価アルコールの総含有量が、通常0.00005~8w/v%であり、0.0001~5w/v%であることが好ましく、0.005~4w/v%であることがより好ましい。

10

【0058】

(B)成分としてポリエチレングリコールを使用する場合、ポリエチレングリコールの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~8w/v%であり、0.001~5w/v%であることが好ましく、0.01~1w/v%であることがより好ましい。

【0059】

(B)成分としてプロピレングリコールを使用する場合、プロピレングリコールの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~8w/v%であり、0.001~5w/v%であることが好ましく、0.01~1w/v%であることがより好ましい。

20

【0060】

(B)成分としてD-マンニトールを使用する場合、D-マンニトールの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~8w/v%であり、0.001~5w/v%であることが好ましく、0.01~3.5w/v%であることがより好ましい。

【0061】

(B)成分としてグリセリンを使用する場合、グリセリンの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~5w/v%であり、0.001~3w/v%であることが好ましく、0.01~1w/v%であることがより好ましい。

30

【0062】

防腐剤としては、例えば、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロールヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、ビグアニド化合物(具体的には、ポリヘキサメチレンビグアニド等)、グローキル(ローディア社製、商品名)等が挙げられる。防腐剤は、市販のものを用いることもできる。

40

【0063】

防腐剤の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロールヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、ビグアニド化合物が好ましく、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロールヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、ビグアニド化合物がより好

50

ましく、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、ビグアニド化合物が更に好ましく、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンビグアニドが更に好ましい。

【0064】

防腐剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0065】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の防腐剤の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。防腐剤の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、防腐剤の総含有量が、通常0.000001~0.5w/v%であり、0.0000001~0.2w/v%であることが好ましく、0.000001~0.05w/v%であることがより好ましく、0.000001~0.01w/v%であることが更に好ましい。

10

【0066】

(B)成分としてポリヘキサメチレンビグアニドを使用する場合、ポリヘキサメチレンビグアニドの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0000001~0.001w/v%であり、0.0000001~0.0005w/v%であることが好ましく、0.000001~0.0001w/v%であることがより好ましい。

【0067】

(B)成分として塩化ベンザルコニウムを使用する場合、塩化ベンザルコニウムの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.000001~0.2w/v%であり、0.00001~0.05w/v%であることが好ましく、0.001~0.01w/v%であることがより好ましい。

20

【0068】

(B)成分としてグルコン酸クロルヘキシジンを使用する場合、グルコン酸クロルヘキシジンの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.000001~0.2w/v%であり、0.00001~0.05w/v%であることが好ましく、0.001~0.01w/v%であることがより好ましい。

30

【0069】

サルファ剤としては、例えば、スルファメトキサゾール又はその塩等が挙げられる。サルファ剤は、市販のものを用いることもできる。

【0070】

サルファ剤の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウムが好ましく、スルファメトキサゾールナトリウムがより好ましい。

【0071】

サルファ剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

40

【0072】

本実施形態に係る水性眼科組成物中のサルファ剤の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。サルファ剤の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、サルファ剤の総含有量が、通常0.01~6w/v%であり、0.1~5w/v%であることが好ましく、1~4w/v%であることがより好ましい。

【0073】

ビタミンとしては、例えば、ビタミンB1、ビタミンB2(フラビンアデニンジヌクレオチド)、ナイアシン(ニコチン酸及びニコチン酸アミド)、パントテン酸、パンテノール、ビタミンB6(ピリドキシン、ピリドキサル及びピリドキサミン)、ビオチン、葉

50

酸及びビタミンB12（シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、メチルコバラミン及びアデノシルコバラミン）並びにそれらの塩等の水溶性ビタミン、ビタミンE類（d- α -トコフェロール、d β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等）及びビタミンA類（レチナール、レチノール、レチノイン酸、カロチン、デヒドロレチナール、リコピン等）並びにそれらの誘導体等の脂溶性ビタミンが挙げられる。これらのビタミンは、塩の形態であってもよく、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウム及びパントテン酸ナトリウム等が例示される。また、これらのビタミンは、誘導体であってもよく、酢酸トコフェロール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等が例示される。ビタミンは、市販のものを用いることもできる。

10

【0074】

ビタミンの中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、パンテノール、パントテン酸ナトリウム、パントテン酸カルシウム、塩酸ピリドキシン、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロールが好ましく、塩酸ピリドキシン、シアノコバラミン、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロールが特に好ましい。

【0075】

また、別の観点から脂溶性ビタミンが好ましく、レチノール、トコフェロール又はそれらの誘導体がより好ましく、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロールがより好ましく、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロールが更により好ましい。

20

【0076】

ビタミンは、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0077】

本実施形態に係る水性眼科組成物中のビタミンの含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。ビタミンの含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、ビタミンの総含有量が、通常0.00001~1w/v%であり、0.00005~0.5%であることが好ましく、0.0001~0.1w/v%であることがより好ましい。

【0078】

(B)成分として水溶性ビタミンを使用する場合、水溶性ビタミンの含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、水溶性ビタミンの総含有量が、通常0.0001~1w/v%であり、0.0002~0.5w/v%であることが好ましく、0.0005~0.1w/v%であることがより好ましく、0.001~0.1w/v%であることが更に好ましい。

30

【0079】

(B)成分として塩酸ピリドキシンを使用する場合、塩酸ピリドキシンの含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、塩酸ピリドキシンの総含有量が、通常0.0001~1w/v%であり、0.0005~0.1w/v%であることが好ましく、0.001~0.1w/v%であることがより好ましい。

40

【0080】

(B)成分として脂溶性ビタミンを使用する場合、脂溶性ビタミンの含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、脂溶性ビタミンの総含有量が、通常0.00001~0.5w/v%であり、0.00005~0.15w/v%であることが好ましく、0.0005~0.05w/v%であることがより好ましい。

【0081】

(B)成分としてトコフェロールを使用する場合、トコフェロールの含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、トコフェロールの総含有量が、通常0.0001~0.5w/v%であり、0.0005~0.15w/v%であることが好ましく、0.0005~0.05w/v%であることがより好ましい。

50

【 0 0 8 2 】

(B) 成分としてレチノールを使用する場合、レチノールの含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、レチノールの総含有量が、通常 $1 \sim 20$ 万 I . U . / 100 mL であり、 $500 \sim 10$ 万 I . U . / 100 mL であることが好ましく、 $5000 \sim 5$ 万 I . U . / 100 mL であることがより好ましい。

【 0 0 8 3 】

ビタミン A 類としては、例えば、 $0.550 \mu\text{g}$ がビタミン A 1 I . U . である、D S M 社製のレチノールパルミチン酸エステル等を挙げることができる。なお、I . U . とは、第十六改正日本薬局方ビタミン A 定量法等に記載の手法により求められる国際単位を意味する。

10

【 0 0 8 4 】

(B) 成分としてシアノコバラミンを使用する場合、シアノコバラミンの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常 $0.0001 \sim 0.1$ w / v % であり、 $0.0002 \sim 0.05$ / v % であることが好ましく、 $0.001 \sim 0.02$ w / v % であることがより好ましい。

【 0 0 8 5 】

無機塩類としては、例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、塩化亜鉛等の金属の塩化物、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸アンモニウム等の金属の硫酸塩が挙げられ、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、塩化亜鉛が好ましい。無機塩類は、市販のものを用いることもできる。

20

【 0 0 8 6 】

無機塩類の中でも本発明による効果をより一層高める観点から、金属の塩化物、金属の硫酸塩が好ましく、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛、硫酸マグネシウムが好ましく、塩化ナトリウム、塩化亜鉛、硫酸マグネシウムが特に好ましい。

【 0 0 8 7 】

無機塩類は、1 種を単独で使用してもよく、又は 2 種以上を組み合わせ使用してもよい。

【 0 0 8 8 】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の無機塩類の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。無機塩類の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、無機塩類の総含有量が、通常 $0.00001 \sim 8$ w / v % であり、 $0.0001 \sim 5$ w / v % であることが好ましく、 $0.0001 \sim 1$ w / v % であることがより好ましい。

30

【 0 0 8 9 】

(B) 成分として塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸アンモニウムを使用する場合、通常 $0.0001 \sim 8$ w / v % であり、 $0.0005 \sim 5$ w / v % であることが好ましく、 $0.001 \sim 1$ w / v % であることがより好ましい。

40

【 0 0 9 0 】

(B) 成分として塩化亜鉛を使用する場合、通常 $0.00001 \sim 0.1$ w / v % であり、 $0.0001 \sim 0.03$ w / v % であることが好ましく、 $0.0001 \sim 0.003$ w / v % であることがより好ましい。

【 0 0 9 1 】

眼筋調節薬成分としては、例えば、アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、具体的にはメチル硫酸ネオスチグミン、トロピカミド、ヘレニエン、硫酸アトロピン等が挙げられる。眼筋調節薬成分は、市販のものを用いることもできる。

【 0 0 9 2 】

眼筋調節薬成分の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、ネオスチグミ

50

ン又はその塩が好ましく、メチル硫酸ネオスチグミンがより好ましい。

【0093】

眼筋調節薬成分は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0094】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の眼筋調節薬成分の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。眼筋調節薬成分の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、眼筋調節薬成分の総含有量が、通常0.0001~0.05w/v%であり、0.0005~0.01w/v%であることが好ましく、0.001~0.005w/v%であることがより好ましい。

10

【0095】

血管収縮剤（充血除去剤）としては、例えば、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、エピネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリン、フェニレフリン及びそれらの塩等が挙げられる。血管収縮剤は、市販のものを用いることもできる。

【0096】

血管収縮剤の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン又はそれらの塩が好ましく、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリンがより好ましく、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリンが更により好ましく、塩酸ナファゾリンが特に好ましい。

【0097】

血管収縮剤（充血除去剤）は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

20

【0098】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の血管収縮剤の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。血管収縮剤の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、血管収縮剤の総含有量が、通常0.0001~0.1w/v%であり、0.0005~0.05w/v%であることが好ましく、0.0005~0.005w/v%であることがより好ましい。

【0099】

安定化剤としては、例えば、ジブチルヒドロキシルエン（BHT）、トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロンガリット）、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。安定化剤は市販のものを用いることもできる。

30

【0100】

安定化剤の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、ジブチルヒドロキシルエン、トロメタモール、モノエタノールアミンが好ましく、ジブチルヒドロキシルエンがより好ましい。

【0101】

安定化剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

40

【0102】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の安定化剤の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。安定化剤の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、安定化剤の総含有量が、通常0.000001~3w/v%であり、0.000001~2w/v%であることが好ましく、0.00001~1.5w/v%であることがより好ましく、0.0001~1w/v%であることが更に好ましく、0.0001~0.05w/v%であることが更により好ましい。

【0103】

50

(B)成分としてジブチルヒドロキシルエンを使用する場合、ジブチルヒドロキシルエンの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.000001~0.1w/v%であり、0.00001~0.01w/v%であることが好ましく、0.0001~0.005w/v%であることがより好ましい。

【0104】

(B)成分としてトロメタモールを使用する場合、トロメタモールの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~3w/v%であり、0.001~2w/v%であることが好ましく、0.01~1w/v%であることがより好ましい。

10

【0105】

(B)成分としてモノエタノールアミンを使用する場合、モノエタノールアミンの含有量としては、本発明による効果をより一層顕著に発揮することから、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、通常0.0001~2w/v%であり、0.001~1.5w/v%であることが好ましく、0.01~0.5w/v%であることがより好ましい。

【0106】

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、例えば、POE(196)POP(67)グリコール(ポロクサマー407、プルロニックF-127)、POE(200)POP(70)グリコール、POE(120)POP(40)グリコール(プルロニックF-87)、POE(160)POP(30)グリコール(プルロニックF-68、ポロクサマー188)、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール(プルロニックP-85、ポロクサマー235)、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール(プルロニックL-44、ポロクサマー124)、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール(プルロニックP123、ポロクサマー403)等が挙げられる。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールは市販のものを用いることもできる。

20

【0107】

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの中でも、POE(160)POP(30)グリコール(プルロニックF-68、ポロクサマー188)、POE(196)POP(67)グリコール(ポロクサマー407、プルロニックF127)が好ましい。

30

【0108】

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールは、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0109】

本実施形態に係る水性眼科組成物中のポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの総含有量が、通常0.00001~10w/v%であり、0.0001~8w/v%であることが好ましく、0.001~5w/v%であることがより好ましく、0.01~0.1w/v%であることが更に好ましい。

40

【0110】

植物油としては、ゴマ油、ヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ラッカセイ油、アルモンド油、小麦胚芽油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ヒマワリ油、綿実油及びヤシ油等が挙げられる。植物油は、市販品を用いてもよい。

【0111】

植物油の中でも、本発明による効果をより一層高める観点から、ゴマ油、ヒマシ油が好ましく、ゴマ油がより好ましい。

【0112】

植物油は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

50

【0113】

本実施形態に係る水性眼科組成物中の植物油の含有量は、化合物の種類及び分子量に応じて適宜設定される。植物油の含有量としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、植物油の総含有量が、通常0.0001~3w/v%であり、0.0001~1w/v%であることが好ましく、0.001~0.1w/v%であることがより好ましい。

【0114】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(C)非イオン界面活性剤(単に「(C)成分」とも表記する。)を更に含んでいることが好ましい。(C)成分を更に含むことによって、本発明による効果がより顕著に奏される。

10

【0115】

(C)非イオン界面活性剤としては、医薬上、薬理的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。(C)非イオン界面活性剤として、具体的には、例えば、モノラウリル酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート20)、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート80)、POEソルビタンモノステアレート(ポリソルベート60)、POEソルビタントリステアレート(ポリソルベート65)等のPOEソルビタン脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油5、POE硬化ヒマシ油10、POE硬化ヒマシ油20、POE硬化ヒマシ油40、POE硬化ヒマシ油50、POE硬化ヒマシ油60、POE硬化ヒマシ油100等のPOE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油3、POEヒマシ油4、POEヒマシ油6、POEヒマシ油7、POEヒマシ油10、POEヒマシ油13.5、POEヒマシ油17、POEヒマシ油20、POEヒマシ油25、POEヒマシ油30、POEヒマシ油35、POEヒマシ油50等のPOEヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(2E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(4E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(9E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(23E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(25E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(32E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(40E.O.)、ステアリン酸ポリオキシル40)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(45E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(55E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(75E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(140E.O.)等のモノステアリン酸ポリエチレングリコールポロキサミン等のエチレンジアミンのPOE-POPブロックコポリマー付加物、POE(9)ラウリルエーテル等のPOEアルキルエーテル、POE(20)POP(4)セチルエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル、POE(10)ノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル、チロキサポール等が挙げられる。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

20

30

【0116】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(C)非イオン界面活性剤を2種以上含有することがより好ましい。(C)非イオン界面活性剤の組み合わせは、特に制限されないが、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、(C-1)HLB値が10以上の非イオン界面活性剤(単に「(C-1)成分」とも表記する。)を1種以上、(C-2)HLB値が10未満の非イオン界面活性剤(単に「(C-2)成分」とも表記する。)を1種以上組み合わせることが好ましい。この場合において、(C-1)成分としては、HLB値が11以上であることが好ましく、HLB値が13以上であることがより好ましい。(C-2)成分としては、HLB値が8以下であることが好ましく、HLB値が6以下であることがより好ましい。

40

【0117】

(C-1)成分としては、例えば、モノラウリル酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート20)、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート80)、POEソルビタンモノステアレート(ポリソルベート60)、POEソルビタントリステア

50

レート（ポリソルベート65）等のPOEソルビタン脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油20、POE硬化ヒマシ油40、POE硬化ヒマシ油50、POE硬化ヒマシ油60、POE硬化ヒマシ油100等の酸化エチレンの平均付加モル数が20以上であるPOE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油25、POEヒマシ油30、POEヒマシ油35、POEヒマシ油50等の酸化エチレンの平均付加モル数が23以上であるPOEヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（9E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（10E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（23E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（25E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（32E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（40E.O.）、ステアリン酸ポリオキシル40）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（45E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（55E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（75E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（140E.O.）等の酸化エチレンの平均付加モル数が7以上であるモノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポロキサミン、POE（20）POP（4）セチルエーテル、POE（10）ノニルフェニルエーテルを挙げることができ、中でも、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、モノオレイン酸POE（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、POE硬化ヒマシ油40、POE硬化ヒマシ油60、POEヒマシ油35、ステアリン酸ポリオキシル40が好ましく、モノオレイン酸POE（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、POE硬化ヒマシ油60がより好ましい。

10

【0118】

（C-2）成分としては、例えば、POE硬化ヒマシ油5、POE硬化ヒマシ油10等の酸化エチレンの平均付加モル数が20未満であるPOE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油3、POEヒマシ油4、POEヒマシ油6、POEヒマシ油7、POEヒマシ油10、POEヒマシ油13.5、POEヒマシ油17、POEヒマシ油20等の酸化エチレンの平均付加モル数が23未満であるPOEヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（2E.O.）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（4E.O.）等の酸化エチレンの平均付加モル数が7未満であるモノステアリン酸ポリエチレングリコールを挙げることができ、中でも、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、酸化エチレンの平均付加モル数が20未満であるPOE硬化ヒマシ油、酸化エチレンの平均付加モル数が23未満であるPOEヒマシ油が好ましく、酸化エチレンの平均付加モル数が23未満であるPOEヒマシ油がより好ましく、POEヒマシ油3、POEヒマシ油10が更に好ましく、POEヒマシ油3が特に好ましい。

20

30

【0119】

（C）成分を用いる場合、本実施形態に係る水性眼科組成物における（C）成分の含有量は、特に限定されないが、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。（C）成分の含有量の下限値としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、（C）成分の総含有量が、0.0001w/v%以上であってよく、0.001w/v%以上であることが好ましく、0.01w/v%以上であることがより好ましく、0.1w/v%以上であることが更に好ましい。（C）成分の含有量の上限値については、特に制限されないが、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、（C）成分の総含有量が、20w/v%以下であってよく、10w/v%以下であることが好ましく、5w/v%以下であることがより好ましく、1w/v%以下であることが更に好ましく、0.5w/v%以下であることが特に好ましい。

40

【0120】

（C）成分の具体的な含有量の範囲として、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、（C）成分の総含有量が、0.0001~20w/v%であってよく、0.001~10w/v%であることが好ましく、0.01~5w/v%であることがより好ましく、0.1~1w/v%であることが更に好ましい。

【0121】

50

(C - 1)成分と(C - 2)成分を組み合わせる場合においては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、(C - 1)成分及び(C - 2)成分の含有量として、以下の含有量が例示される。

【0122】

(C - 1)成分：水性眼科組成物の総量を基準として、(C - 1)成分の総含有量が、0.0001~10w/v%であってよく、0.001~7w/v%であることが好ましく、0.01~4w/v%であることがより好ましく、0.01~1w/v%であることが更に好ましく、0.01~0.5%が特に好ましい。

【0123】

(C - 2)成分：水性眼科組成物の総量を基準として、(C - 2)成分の総含有量が、0.0001~10w/v%であってよく、0.001~8w/v%であることが好ましく、0.005~5w/v%であることがより好ましく、0.01~0.5w/v%であることが更に好ましい。

10

【0124】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(A)成分及び(C)成分の比率は、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、(A)成分の総量1質量部に対して、(C)成分が総量で0.0001~1000000質量部であってよく、0.001~100000質量部であることが好ましく、0.001~50000重量部であることがより好ましく、0.01~10000質量部であることが更に好ましい。

【0125】

(C - 1)成分と(C - 2)成分を組み合わせる場合においては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、(A)成分及び(C)成分の比率として、以下の比率が例示される。

20

【0126】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(C - 1)成分及び(C - 2)成分の比率は、例えば、(C - 1)成分の総量1質量部に対して、(C - 2)成分が総量で0.001~1000質量部であってよく、0.01~100質量部であることが好ましく、0.1~10質量部であることがより好ましい。

【0127】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(A)成分及び(C - 1)成分の比率は、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、(A)成分の総量1質量部に対して、(C - 1)成分が総量で0.0001~1000000質量部であってよく、0.001~100000質量部であることが好ましく、0.001~50000重量部であることがより好ましく、0.01~10000質量部であることが更に好ましい。

30

【0128】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(A)成分及び(C - 2)成分の比率は、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、(A)成分の総量1質量部に対して、(C - 2)成分が総量で0.0001~1000000質量部であってよく、0.001~100000質量部であることが好ましく、0.001~50000質量部であることがより好ましく、0.01~10000であることが更に好ましい。

40

【0129】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(D)緩衝剤(単に「(D)成分」とも表記する。)を更に含んでいることが好ましい。(D)成分を更に含むことによって、本発明による効果がより顕著に奏される。

【0130】

(D)緩衝剤としては、医薬上、薬理的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。(D)緩衝剤として、具体的には、例えば、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤等が挙げられる。これらの中でも、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、及びクエン酸緩衝剤が好ましい。

【0131】

50

ホウ酸緩衝剤としては、例えば、ホウ酸、ホウ酸アルカリ金属塩、ホウ酸アルカリ土類金属塩等のホウ酸塩が挙げられる。リン酸緩衝剤としては、例えば、リン酸、リン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩等のリン酸塩が挙げられる。炭酸緩衝剤としては、例えば、炭酸、炭酸アルカリ金属塩、炭酸アルカリ土類金属塩等の炭酸塩が挙げられる。クエン酸緩衝剤としては、例えば、クエン酸、クエン酸アルカリ金属塩、クエン酸アルカリ土類金属塩等が挙げられる。ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン酸塩の水和物を用いてもよい。より具体的な例として、ホウ酸緩衝剤として、例えば、ホウ酸又はその塩（ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム、ホウ酸アンモニウム、ホウ砂等）、リン酸緩衝剤として、例えば、リン酸又はその塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム等）、炭酸緩衝剤として、例えば、炭酸又はその塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム等）、クエン酸緩衝剤として、例えば、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等）、酢酸緩衝剤として、例えば、酢酸又はその塩（酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム等）等が例示できる。これらの緩衝剤は1種単独で用いてもよく、2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

10

【0132】

上記緩衝剤の中でも、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、ホウ酸緩衝剤及びリン酸緩衝剤が特に好ましい。ホウ酸緩衝剤としては、ホウ酸とその塩との組合せが好ましく、ホウ酸とホウ酸のアルカリ金属塩及び/又はアルカリ土類金属塩との組合せがより好ましく、ホウ酸とホウ酸のアルカリ金属塩との組合せが更に好ましく、ホウ酸とホウ砂との組合せが更に好ましい。リン酸緩衝剤としては、第一リン酸塩と第二リン酸塩との組合せが好ましく、第一リン酸のアルカリ金属塩と第二リン酸のアルカリ金属塩との組合せがより好ましく、リン酸二水素ナトリウムとリン酸水素二ナトリウムとの組合せが更に好ましい。

20

【0133】

(D)成分を用いる場合、本実施形態に係る水性眼科組成物における(D)成分の含有量は、特に限定されないが、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(D)成分の含有量の下限値としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(D)成分の総含有量が、 $0.001w/v\%$ 以上であってよく、 $0.01w/v\%$ 以上であることが好ましく、 $0.1w/v\%$ 以上であることがより好ましい。(D)成分の含有量の上限値については、特に制限されないが、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(D)成分の総含有量が、 $10w/v\%$ 以下であってよく、 $5w/v\%$ 以下であることが好ましく、 $3w/v\%$ 以下であることがより好ましい。

30

【0134】

(D)成分の具体的な含有量の範囲として、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(D)成分の総含有量が、 $0.001\sim 10w/v\%$ であってよく、 $0.01\sim 5w/v\%$ であることが好ましく、 $0.1\sim 3w/v\%$ であることがより好ましい。

40

【0135】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(A)成分及び(D)成分の比率は、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、(A)成分の総量1質量部に対して、(D)成分が総量で $0.0001\sim 30000$ 質量部であってよく、 $0.001\sim 30000$ 質量部であることが好ましく、 $0.01\sim 20000$ 重量部であることがより好ましい。

【0136】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(E)テルペノイド化合物(単に「(E)成分」

50

とも表記する。)を更に含んでいることが好ましい。(E)成分としては、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。(E)成分として、具体的には、例えば、メントール、カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、シネオール、シトロネロール、メントン、カルボン、アネトール、オイゲノール、リモネン、リナロール、酢酸リナリル、及びこれらの誘導体等が挙げられる。(E)成分はd体、l体又はdl体のいずれであってもよい。また、(E)成分として、(E)成分を含有する精油を用いてもよい。このような精油としては、例えば、ユーカリ油、ベルガモット油、ペパーミント油、クールミント油、スピアミント油、ハッカ油、ウイキョウ油、ケイヒ油及びローズ油等が挙げられる。これらの(E)成分は、1種単独で用いてもよく、2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

10

【0137】

(E)成分の中でも、本発明による効果がより顕著に奏されることから、dl-メントール、l-メントール、dl-カンフル、d-カンフル、d-ボルネオール又はゲラニオールが好ましい。これら含有する精油としては、例えば、クールミント油、ペパーミント油、ハッカ油及び樟脳油等が挙げられる。(E)成分としては、dl-メントール、l-メントール、dl-カンフル、d-カンフル、d-ボルネオール、ゲラニオールがより好ましく、l-メントール、d-カンフル、dl-カンフルが更に好ましく、l-メントールが更に好ましい。

【0138】

(E)成分を用いる場合、本実施形態に係る水性眼科組成物における(E)成分の含有量は、使用する(E)成分の種類、他の成分の種類及び量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて異なり、一律に規定することはできないが、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(E)成分の総含有量が、0.00001~10w/v%であってよく、0.0001~10w/v%であることが好ましく、0.0005~5w/v%であることがより好ましく、0.001~3w/v%であることが更に好ましく、0.001~1w/v%であることが更に好ましい。

20

【0139】

本実施形態に係る水性眼科組成物のpHは、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容される範囲内であれば特に限定されるものではない。本実施形態に係る水性眼科組成物のpHとしては、例えば、4.0~9.5であってよく、4.0~9.0であることが好ましく、4.5~9.0であることがより好ましく、4.5~8.5あることが更に好ましく、5.0~8.5であることが更に好ましい。

30

【0140】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧比に調節することができる。適切な浸透圧比は適用部位、剤型等により異なるが、例えば、0.4~5.0とすることができ、0.6~3.0とすることが好ましく、0.8~2.0とすることがより好ましい。浸透圧の調整は無機塩、多価アルコール等を用いて、当該技術分野で既知の方法で行うことができる。浸透圧比は、第十六改正日本薬局方に基づき、286mOsm(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液の浸透圧)に対する試料の浸透圧の比とし、浸透圧は日本薬局方記載の浸透圧測定法(凝固点降下法)を参考にして測定する。なお、浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)は、塩化ナトリウム(日本薬局方標準試薬)を500~650で40~50分間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その0.900gを正確に量り、精製水に溶かし正確に100mLとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)を用いることができる。

40

【0141】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明の効果を損なわない範囲であれば、上記成分の他に種々の薬理活性成分及び生理活性成分から選択される成分を組み合わせ適量含有していてもよい。当該成分は特に制限されず、例えば、一般用医薬品製造販売承認基準2012年版(一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会監修)に記載された眼科

50

用薬における有効成分が例示できる。眼科用薬において用いられる成分として、具体的には、例えば、次のような成分が挙げられる。

抗ヒスタミン剤：例えば、イプロヘプチン、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、塩酸オロパタジン、塩酸レボカバステチン等。

抗アレルギー剤：例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、ベミロラストカリウム等。

ステロイド剤：例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸フルチカゾン、フランカルボン酸モメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド等。

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

収斂剤：例えば、亜鉛華、乳酸亜鉛、硫酸亜鉛等。

局所麻酔剤：例えば、リドカイン等。

その他：例えば、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン及びそれらの塩等。

【0142】

本実施形態に係る水性眼科組成物には、本発明の効果を損なわない範囲であれば、その用途及び製剤形態に応じて、常法に従い、様々な添加物を適宜選択し、1種又はそれ以上を併用して適量含有させてもよい。このような添加物として、例えば、医薬品添加物事典2007（日本医薬品添加剤協会編集）に記載された各種添加物が例示できる。代表的な成分として次の添加物が挙げられる。

担体：例えば、水、含水エタノール等の水性溶媒。

キレート剤：例えば、エチレンジアミン二酢酸（EDDA）、エチレンジアミン三酢酸、エチレンジアミン四酢酸（エドト酸、EDTA）、N-（2-ヒドロキシエチル）エチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）等。

基剤：例えば、オクチルドデカノール、酸化チタン、臭化カリウム、プラスチックベース、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、精製ラノリン等。

なお、本実施形態に係る水性眼科組成物は、添加物としてレシチンを実質的に含有しないことが好ましく、レシチン含有しないことがより好ましい。これにより、レシチン特有の不快臭がない水性眼科組成物となり、本発明による効果をより一層顕著に奏することができる。

【0143】

本実施形態に係る水性眼科組成物に用いられる水は、医薬上、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであればよい。このような水として、例えば、蒸留水、常水、精製水、滅菌精製水、注射用水及び注射用蒸留水等を挙げることができる。これらの定義は第十六改正日本薬局方に基づく。

【0144】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、所望量の（A）成分、（B）成分、及び必要に応じて他の成分を所望の濃度となるように添加及び混和することにより調製することができる。例えば、精製水でこれらの成分を溶解又は分散させ、所定のpH及び浸透圧に調整し、濾過滅菌等により滅菌処理することで調製できる。（A）成分及びその他疎水性の高い成分の溶解に関しては、予め（C）成分、（D）成分又は溶解補助作用のある成分と合わせて攪拌を行ってから、さらに精製水を加えて溶解させてもよい。

【0145】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、目的に応じて種々の製剤形態をとることができる。製剤形態として、例えば、液剤、ゲル剤、半固形剤（軟膏等）等が挙げられる。本実施形態に係る水性眼科組成物は、液剤であることが好ましい。

【0146】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、例えば、点眼剤（点眼液又は点眼薬ともいう。また、点眼剤にはコンタクトレンズ装用中に点眼可能な点眼剤を含む）、人工涙液、洗眼剤（洗眼液又は洗眼薬ともいう。また、洗眼剤にはコンタクトレンズ装用中に洗眼可能な洗

10

20

30

40

50

眼剤を含む)、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用剤(コンタクトレンズ消毒剤、コンタクトレンズ用保存剤、コンタクトレンズ用洗浄剤、コンタクトレンズ用洗浄保存剤等が含まれる)等として用いることができる。なお、「コンタクトレンズ」は、ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ(イオン性及び非イオン性の双方を包含し、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ及び非シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズの双方を包含する)を含む。

【0147】

これらの中でも、点眼剤は、使用が簡便であることから、瞬目時等における眼の不快症状を感じた際には、その使用方法において許容される範囲で、速やかに服用することが可能である。この効果に鑑みれば、本実施形態に係る水性眼科組成物は、点眼剤として好適に用いることができる。

10

【0148】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、任意の容器に収容して提供される。本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器については特に制限されず、例えば、ガラス製であってもよく、またプラスチック製であってもよい。好ましくはプラスチック製である。プラスチックとしては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリアリレート、ポリエチレンナフタレート、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイミド及びこれらを構成するモノマーの共重合体、並びにこれら2種以上を混合したものが挙げられる。好ましくは、ポリエチレンテレフタレートである。また、本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器は、容器内部を視認できる透明容器であってもよく、容器内部の視認が困難な不透明容器であってもよい。好ましくは透明容器である。ここで、「透明容器」とは、無色透明容器及び有色透明容器の双方が含まれる。

20

【0149】

上記容器には、ノズルが装着されてもよい。ノズルの材質については特に制限されず、例えば、ガラス製であってもよく、またプラスチック製であってもよい。好ましくはプラスチック製である。プラスチックとしては、例えば、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン及びこれらを構成するモノマーの共重合体、並びにこれら2種以上を混合したものが挙げられる。好ましくは、ポリエチレンである。

【0150】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、ワセリンが乳化されていても、溶解されていてもよい。本実施形態に係る水性眼科組成物は、ワセリンが分離していないことが好ましい。なお、「分離していない」とは1時間静置した場合にもワセリンを含む油相と水相が分離しないことを示す。また、本実施形態に係る水性眼科組成物は、高い光の透過率を示していることが好ましい。したがって、光の透過率が高い製剤であることが目視で確認できるように本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器として、透明容器が好適に用いられる。製剤の光の透過率が高く、透明容器に収容されることによって、異物検査等が目視で容易に実施することができる。そのため、本発明の水性眼科組成物の使用形態としては、特に異物検査が必要とされる、点眼剤、洗眼剤が更に好ましく、点眼剤が特に好ましい。

30

【0151】

本実施形態に係る水性眼科組成物における光の透過率としては、例えば、波長660nmの光の透過率が70%以上であってもよく、75%以上であることが好ましく、80%以上であることがより好ましく、85%以上であることが更に好ましく、90%以上であることが更に好ましく、95%以上であることが特に好ましい。

40

【0152】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、動的接触角が低下し、液の流動性が高まっていることから、瞬目のしやすさの改善効果、視界のクリアさの改善効果(目のかすみの改善効果)、感染症の予防効果、視機能の改善効果が期待できる。

【0153】

〔2. 眼の不快感の抑制〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、動的接触角(前進角)が改善されているため、眼

50

表面における液体の流動性が向上しており、例えば、瞬目又は涙液交換等による運動時に、眼瞼、角膜又はコンタクトレンズ等の固体に対して濡れが広がりやすい。このため、本実施形態に係る水性眼科組成物は、眼の不快感、特に、コンタクトレンズ装用中の不快感を改善するという効果を奏する。

【0154】

したがって、本発明の一実施形態として、(A)ワセリンと、(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上と、を含む水性眼科組成物からなる、眼の不快感改善剤（好ましくは、コンタクトレンズ装用中の不快感改善剤）が提供される。本発明の一実施形態として、(A)ワセリンと、(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上と、を含む、眼の不快感改善に使用するための（好ましくは、コンタクトレンズ装用中の不快感改善に使用するための）水性眼科組成物が提供される。また、本発明の一実施形態として、眼の不快感改善用（好ましくは、コンタクトレンズ装用中の不快感改善用）である水性眼科組成物の製造のための、(A)ワセリン並びに(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上、の使用が提供される。さらに、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に、(A)ワセリン並びに(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上を含むことを含む、水性眼科組成物に眼の不快感改善作用（好ましくは、コンタクトレンズ装用中の不快感改善作用）を付与する方法が提供される。さらにまた、本発明の一実施形態として、コンタクトレンズ装用中の不快感改善方法であって、(A)ワセリン並びに(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上を含む水性眼科組成物をコンタクトレンズに適用するステップを含む方法が提供される。なお、当該方法において、水性眼科組成物のコンタクトレンズへの適用は、コンタクトレンズ装用中であってもよく、コンタクトレンズ装着時であってもよい。

【0155】

なお、上記各実施形態における、(A)成分及び(B)成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1.水性眼科組成物〕で説明したとおりである。また、本実施形態においては、コンタクトレンズ装用中の不快感改善効果がより一層顕著に奏されることから、水性眼科組成物はコンタクトレンズ用であることが好ましい。

【0156】

〔3.眼の渇き、疲れ眼の改善〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、眼の渇き（蒸発亢進型ドライアイを含む）、疲れ眼を改善するという効果を奏する。

【0157】

したがって、本発明の一実施形態として、(A)ワセリンと、(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上と、を含む水性眼科組成物からなる、眼の渇き（蒸発亢進型ドライアイ等）及び/又は疲れ眼の改善剤（好ましくは、コンタクトレンズ装用中の眼の渇き（蒸発亢進型ドライアイ等）及び/又は疲れ眼の改善剤）が提

10

20

30

40

50

供される。本発明の一実施形態として、(A)ワセリンと、(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上と、を含む、眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善(好ましくは、コンタクトレンズ装用中の眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善剤)に使用するための、水性眼科組成物が提供される。また、本発明の一実施形態として、眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善用(好ましくは、コンタクトレンズ装用中の眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善用)である水性眼科組成物の製造のための、(A)ワセリン並びに(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上、の使用が提供される。さらに、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に、(A)ワセリン並びに(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上を含有させることを含む、水性眼科組成物に眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善作用(好ましくは、コンタクトレンズ装着中の眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善作用)を付与する方法が提供される。さらにまた、本発明の一実施形態として、コンタクトレンズ装用中の眼の渇き(蒸発亢進型ドライアイ等)及び/又は疲れ眼の改善方法であって、(A)ワセリン並びに(B)ビニル系高分子化合物、糖類、アミノ酸、多価アルコール、防腐剤、サルファ剤、ビタミン、無機塩類、眼筋調節薬成分、血管収縮剤、安定化剤、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及び植物油から選択される少なくとも1種以上を含有する水性眼科組成物をコンタクトレンズに適用するステップを含む方法が提供される。なお、当該方法において、水性眼科組成物のコンタクトレンズへの適用は、コンタクトレンズ装用中であってもよく、コンタクトレンズ装着時であってもよい。

10

20

【0158】

なお、上記各実施形態における、(A)成分及び(B)成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1.水性眼科組成物〕で説明したとおりである。また、本実施形態においては、コンタクトレンズ装用中の不快感改善効果がより一層顕著に奏されることから、水性眼科組成物はコンタクトレンズ用であることが好ましい。

30

【実施例】

【0159】

以下、試験例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、実施例で使用した水性眼科組成物の波長660nmの光の透過率は、全て99.0%以上であった。

【0160】

40

[試験例1：動的接触角(前進角)の評価1]

表1~3に記載の処方に従い、各水性眼科組成物(点眼剤)を調製した(表1~3における各成分量の単位はw/v%である)。接触角計DM-501(協和界面科学株式会社製)を用い、各点眼剤の動的接触角を測定した。動的接触角は、固体と液体の界面が運動する際の接触角である。

【0161】

同接触角計の拡張/収縮法による動的接触角(前進角)の測定手順に従った。まず、新品のハードコンタクトレンズ(クリアブルー(グループI、PMA素材)、アルファコーポレーション社製)を精製水で十分にすすぎ、表面の水分を拭き取った後、接触角計のステージの上に置いた。接触角計のディスペンサに試験液(点眼剤)をセットした。室温

50

下で試験液の液滴 1 μL をハードコンタクトレンズ上に滴下して半球状に着滴させた。次に、速やかに、試験液の半球上部にディスペンサの液吐出部の先端を着液させた。その状態で、試験液を吐出速度 6 μL / 秒で連続的に吐出し、液滴の形状を側面から 0.1 秒毎に 15 回撮影した。撮影した画像を接触角計の解析ソフト F A M A S で解析し、各画像から接触角を求めた。ここで、接触角は、ハードコンタクトレンズの表面、試験液及び空気の接触点 P から試験液に引いた接線と、ハードコンタクトレンズの表面に引いた接線のなす角のうち、試験液を含む側の角を意味する。接触点 P は、各液滴について左右の 2 点存在しており、2 点の接触角の平均値を算出した。次に、画像を撮影した順番に接触角 (2 点の平均値) を並べて連続した 5 つの接触角を選択し、標準偏差を算出した。すなわち、1 回の測定で 11 の標準偏差が算出される。連続した 5 つの接触角の標準偏差が最初に 2.5 ° 以下になった最初の接触角を、動的接触角とした。全ての試験液について、標準偏差が最初に 2.5 ° 以下となった以降に、2.5 ° より大きい標準偏差は認められなかった。

10

【0162】

各試験液について、上記測定と算出を 3 回繰り返し行い、測定された動的接触角の標準偏差と平均値を求めた。全ての試験液で、3 つの動的接触角の標準偏差は 5.0 ° 未満であった。次いで、対応する比較例に対する各試験例の動的接触角の改善率を下記式により算出した。算出した結果を表 1 ~ 3 に示す。

改善率 (%) = { 1 - (各試験例の動的接触角の平均値 / 対応する比較例の動的接触角の平均値) } × 100

20

【0163】

対応する比較例とは、(A)成分と(B)成分の両方を含有しない水性眼科組成物を意味する。具体的には、比較例 1-1-2 ~ 比較例 1-1-5、及び実施例 1-1-1 ~ 実施例 1-1-3 については比較例 1-1-1、比較例 1-2-2、比較例 1-2-3 及び実施例 1-2-1 については比較例 1-2-1、比較例 1-3-2、比較例 1-3-3 及び実施例 1-3-1 については比較例 1-3-1 である。

また、比較例 1-3-1 ~ 比較例 1-3-3、及び実施例 1-3-1 については、試験例の製剤を調製後に 10 mL 容量ガラス製ヘッドスペースバイアルに 5 mL ずつ充填し、50 ° で 6 日間静置したもの、すなわち、熱エージングを行ったものを用いた。

【0164】

30

【表 1】

	比較例 1-1-1	比較例 1-1-2	比較例 1-1-3	実施例 1-1-1	比較例 1-1-4	実施例 1-1-2	比較例 1-1-5	実施例 1-1-3
白色ワセリン	-	0.001	-	0.001	-	0.001	-	0.001
ポリビニルピロリドンK90	-	-	0.1	0.1	-	-	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	-	-	-	-	0.1	0.1	-	-
ヒアルロン酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	0.002	0.002
ホウ酸	1	1	1	1	1	1	1	1
ホウ砂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7	7	7	7	7
改善率(%)	-	-2.7	-9.8	2.9	-1.1	6	-9.2	0.5

40

【0165】

50

【表 2】

	比較例 1-2-1	比較例 1-2-2	比較例 1-2-3	実施例 1-2-1
白色ワセリン	-	0.001	-	0.001
ポリビニルピロリドンK25	-	-	3	3
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	1	1	1	1
リン酸二水素ナトリウム・2水和物	0.06	0.06	0.06	0.06
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7
改善率(%)	-	-11.2	-5.3	2.5

10

【 0 1 6 6 】

【表 3】

	比較例 1-3-1	比較例 1-3-2	比較例 1-3-3	実施例 1-3-1
白色ワセリン	-	0.001	-	0.001
コンドロイチン硫酸ナトリウム	-	-	0.5	0.5
ホウ酸	1	1	1	1
ホウ砂	0.08	0.08	0.08	0.08
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7
改善率(%)	-	-10.4	-2.9	8.2

20

30

【 0 1 6 7 】

(A)成分及び(B)成分(ポリビニルピロリドンK90、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンK25、コンドロイチン硫酸ナトリウム)をそれぞれ単独で使用した場合には、試験例の製剤の熱エージングを行った場合もそうでない場合も共通して、(A)成分及び(B)成分共に含まない点眼剤と比べて、動的接触角の改善率が低下する、すなわち、(A)成分又は(B)成分を単独で使用することは、点眼剤に不快感を悪化させる作用を付与してしまう場合があるという新たな課題があることを見出した。

40

一方、全く意外なことに、(A)成分及び(B)成分を組み合わせ使用した場合には、(A)成分及び(B)成分共に含まない点眼剤と比べて、動的接触角の改善率が向上する、すなわち、液体の流動性が改善され、点眼による不快感改善効果が向上することが確認された。

【 0 1 6 8 】

[試験例 2 : 動的接触角 (前進角) の評価 2]

試験液として表 4 ~ 9 に記載の水性眼科組成物 (点眼剤) を使用したこと以外は全て試験例 1 と同様に、動的接触角の評価を行った (表 4 ~ 9 における各成分量の単位は w / v

50

%である)。

対応する比較例とは、実施例 2 - 1 - 1 ~ 実施例 2 - 1 - 9 については比較例 2 - 1 - 1、実施例 2 - 2 - 1 ~ 実施例 2 - 2 - 4 については比較例 2 - 2 - 1、実施例 2 - 3 - 1 ~ 実施例 2 - 3 - 4 については比較例 2 - 3 - 1、実施例 2 - 4 - 1 については比較例 2 - 4 - 1、実施例 2 - 5 - 1 ~ 実施例 2 - 5 - 2 については比較例 2 - 5 - 1、実施例 2 - 6 - 1 ~ 実施例 2 - 6 - 2 については比較例 2 - 6 - 1 である。

また、比較例 2 - 5 - 1 及び実施例 2 - 5 - 1 ~ 実施例 2 - 5 - 2 については、試験例の製剤を調製後に 10 mL 容量ガラス製ヘッドスペースバイアルに 5 mL ずつ充填し、50 で 23 日間静置したものをを用いた。比較例 2 - 6 - 1 及び実施例 2 - 6 - 1 ~ 実施例 2 - 6 - 2 については、試験例の製剤を調製後に 10 mL 容量ガラス製ヘッドスペースバイアルに 5 mL ずつ充填し、75 で 5 日間静置したものをを用いた。

【 0 1 6 9 】

【 表 4 】

	比較例 2-1-1	実施例 2-1-1	実施例 2-1-2	実施例 2-1-3	実施例 2-1-4	実施例 2-1-5	実施例 2-1-6	実施例 2-1-7	実施例 2-1-8	実施例 2-1-9
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
カルボキシビニルポリ リマー	—	0.01	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセル ロース	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—
アルギン酸	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—
塩化ベンザルコニウ ム	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	—
ポリヘキサメチレン ビグアニド	—	—	—	—	—	0.0001	—	—	—	—
塩酸ピリドキシン	—	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—
メチル硫酸ネオスチ グミン	—	—	—	—	—	—	—	0.005	—	—
塩酸ナファゾリン	—	—	—	—	—	—	—	—	0.003	—
ポロクサマー407										0.1
ホウ酸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ホウ砂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
改善率(%)	—	2	2.3	2.4	2.3	2.7	1.6	3	2.9	2.4

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 5】

	比較例 2-2-1	実施例 2-2-1	実施例 2-2-2	実施例 2-2-3	実施例 2-2-4
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001
パルミチン酸レチ ノール	—	5万IU	—	—	—
酢酸トコフェロール	—	—	0.05	—	—
ジブチルヒドロキシト ルエン	—	—	—	0.005	—
ゴマ油	—	—	—	—	0.05
ホウ酸	1	1	1	1	1
ホウ砂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油60	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7	7
改善率(%)	—	2.2	5	2.6	3.8

10

【 0 1 7 1 】

【表 6】

	比較例 2-3-1	実施例 2-3-1	実施例 2-3-2	実施例 2-3-3	実施例 2-3-4
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001
塩化ナトリウム	—	0.6	—	—	—
塩化カリウム	—	—	0.1	—	—
塩化カルシウム	—	—	—	0.05	—
塩化亜鉛	—	—	—	—	0.0025
ポリオキシエチレン硬 化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7	7
改善率(%)	—	6.2	1.8	3.4	6.3

20

30

【 0 1 7 2 】

【表 7】

	比較例 2-4-1	実施例 2-4-1
白色ワセリン	—	0.001
L-アスパラギン酸カリ ウム	—	1
リン酸水素ナトリウム	1	1
リン酸2水素ナトリウム	0.08	0.08
ポリオキシエチレン硬 化ヒマシ油60	0.2	0.2
塩酸	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量
精製水	残部	残部
pH	7	7
改善率(%)	—	1.5

40

50

【 0 1 7 3 】

なお、比較例 2 - 4 - 1 及び実施例 2 - 4 - 1 において、リン酸水素ナトリウムとしては、リン酸水素二ナトリウム 12 水和物を、リン酸 2 水素ナトリウムとしては、リン酸二水素ナトリウム 2 水和物を使用した。

【 0 1 7 4 】

【表 8】

	比較例 2-5-1	実施例 2-5-1	実施例 2-5-2
白色ワセリン	—	0.001	0.001
ブドウ糖	—	0.05	—
タウリン	—	—	1
ホウ酸	1	1	1
ホウ砂	0.08	0.08	0.08
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部
pH	7	7	7
改善率(%)	—	3.9	5.6

10

【 0 1 7 5 】

【表 9】

	比較例 2-6-1	実施例 2-6-1	実施例 2-6-2
白色ワセリン	—	0.001	0.001
プロピレングリコ ール	—	0.5	—
ポリエチレングリ コール4000	—	—	0.5
ホウ酸	1	1	1
ホウ砂	0.08	0.08	0.08
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部
pH	7	7	7
改善率(%)	—	2.3	2

20

30

【 0 1 7 6 】

(B) 成分として、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸、塩化ベンザルコニウム、ポリヘキサメチレンピグアニド、塩酸ピリドキシン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩酸ナファゾリン、ポロクサマー 407、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシルエン、ゴマ油、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛、L - アスパラギン酸カリウム、ブドウ糖、タウリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 4000 を使用した場合にも、試験例 1 と同様に、(A) 成分及び (B) 成分をそれぞれ単独で使用した場合には、(A) 成分及び (B) 成分共に含まない点眼剤と比べて、動的接触角の改善率が低下するにも関わらず、(A) 成分及び (B) 成分を組み合わせ使用した場合には、(A) 成分及び (B) 成分共に含まない点眼剤と比べて、動的接触角の改善率が向上する、すなわち、液体の流動性が改善され、点眼による不快感改善効果が向上することが確認された。

40

なお、ハードコンタクトレンズの代わりに培養した角膜細胞を使用したこと以外は、試

50

験例 1、試験例 2 と同様の試験をした場合にも、同様の結果が得られた。

【 0 1 7 7 】

[試験例 3 : ヒト点眼試験]

表 1 0 及び表 1 1 に記載の処方に従い、各水性眼科組成物 (点眼剤) を調製し、内容積 1 4 . 2 m L のポリエチレンテレフタレート製点眼容器に 1 3 m L 充填した (表 1 0 及び表 1 1 における各成分量の単位は w / v % である) 。充填後、点眼容器にポリエチレン製ノズルを装着した。被験者 6 名に各点眼剤を、それぞれ左右の眼に 1 滴ずつ点眼させ、表 1 0 及び表 1 1 に記載の症状に関する点眼後の実行感を V A S (V i s u a l a n a l o g s c a l e : 視覚的評価スケール) によって評価した。被験者 6 名のうち、3 名はソフトコンタクトレンズ (S C L) (2 名は、アキュビューオアシス (グループ I、s e n o f i l c o n A) ジョンソンアンドジョンソン製、1 名はエアオプティクスアクア (グループ I、l o t r a f i l c o n B) 日本アルコン製) を装着しており、3 名は裸眼であった。

10

【 0 1 7 8 】

V A S による評価は次のように行った。1 0 0 m m の線が引いてある自覚症状調査シート上に、表 1 0 及び表 1 1 に記載の官能に関する項目が全く感じられない場合を 0 m m、強く感じる場合を 1 0 0 m m として、被験者が感じた項目の程度のところに印を付けた。この長さ (m m) を V A S 値とした。すなわち、V A S 値が高いほど、各官能の自覚スコアが高いということになる。

【 0 1 7 9 】

20

【 表 1 0 】

		比較例3-1	実施例3-1	
白色ワセリン		-	0.001	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906		0.1	0.1	
塩化ナトリウム		0.4	0.4	
ホウ酸		1	1	
ホウ砂		0.08	0.08	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60		0.2	0.2	
塩酸		適量	適量	
水酸化ナトリウム		適量	適量	
精製水		残部	残部	
pH		7.2	7.2	
VAS値(比較例3-1との差)	点眼直後	不快感が改善したと感じる	-	59.5
		瞬目しやすいと感じる	-	76.7
		瞬目時になめらかさを感じる	-	77.5
		視界がクリアであると感じる	-	65.1
	点眼15分後	不快感が改善したと感じる	-	55.1
		瞬目しやすいと感じる	-	53
		瞬目時になめらかさを感じる	-	56.6
		視界がクリアであると感じる	-	52.3
	乾燥感を感じる	-	-42.2	
	目の疲れを感じる	-	-43.9	

30

40

【 0 1 8 0 】

50

【表 1 1】

		実施例3-2	実施例3-3	
白色ワセリン		0.001	0.001	
塩酸トラヒドロゾリン		—	0.05	
メチル硫酸ネオスチグミン		—	0.005	
イプシロン-アミノカプロン酸		—	1	
グリチルリチン酸二カリウム		—	0.2	
L-アスパラギン酸カリウム		—	1	
タウリン		1	—	
コンドロイチン硫酸ナトリウム		0.5	—	
塩酸ピロキシン		—	0.1	
塩化ベンザルコニウム		—	0.01	
デキストラン70		0.1	—	
プロピレングリコール		—	0.2	
塩化ナトリウム		0.3	—	
塩化カリウム		0.1	—	
塩化カルシウム		0.015	—	
ホウ酸		0.5	0.5	
ホウ砂		0.07	0.03	
クエン酸		—	0.05	
エデト酸ナトリウム		0.1	0.05	
L-メントール		—	0.02	
d-カンフル		—	0.01	
d-ホルネオール		—	0.005	
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60		0.2	0.2	
ホリソルベート80		—	0.2	
クロプロタノール		—	0.2	
精製水		残部	残部	
pH		6.9	5.4	
浸透圧比		1	1.2	
VAS値	点眼直後	不快感が改善されたと感じる	91.2	91
		瞬目しやすと感じる	88.4	90.5
		瞬目時になめらかさを感じる	89	87.1
		視界がクリアであると感じる	81.5	91.6
	点眼15分後	不快感が改善されたと感じる	90.3	89.5
		瞬目しやすと感じる	83.9	82.7
		瞬目時になめらかさを感じる	75.6	79.1
		視界がクリアであると感じる	73.9	86.6
		乾燥感を感じる	9.8	13
		目の疲れを感じる	10.8	7.5

【0181】

表10及び表11の結果から、(A)成分及び(B)成分を組み合わせ使用した場合には、(B)成分のみを含む点眼剤と比べて、点眼直後における眼の不快感、瞬目のしやすさ、瞬目時の滑らかさ、視界のクリアさ、点眼15分後における眼の不快感、瞬目のしやすさ、瞬目時の滑らかさ、視界のクリアさ、乾燥感、眼の疲れの指標が顕著に改善する傾向が確認された。

なお、SCL装用者のみでは、より効果が顕著に奏される傾向が確認された。具体的には、SCL装用者のみでは、VAS値(比較例3-1との差)は、実施例3-1で、「不快感が改善したと感じる」は86.4、「点眼15分後に不快感が改善したと感じる」は70.5、VAS値は、実施例3-2で「不快感が改善したと感じる」は95.9、「点眼15分後に不快感が改善したと感じる」は95.9、実施例3-3で、「不快感が改善したと感じる」は98.4、「点眼15分後に不快感が改善したと感じる」は95.1であった。

【0182】

[試験例 4 : 動的接触角 (前進角) の評価 3]

表 1 2 及び表 1 3 に記載の処方に従い、各水性眼科組成物 (点眼剤) を調製した (表 1 2 及び表 1 3 における各成分量の単位は w / v % である) 。接触角計 DM - 5 0 1 (協和界面科学株式会社製) を用い、細胞に対する各点眼剤の動的接触角を測定した。動的接触角は、固体と液体の界面が運動する際の接触角である。

【 0 1 8 3 】

細胞は、培養した角膜細胞を用いた。ヒト角膜上皮細胞株 H C E - T (理化学研究所バイオリソースセンター、No . R C B 2 2 8 0) を 2 ウェルカルチャースライド (サーマフィッシャーサイエンティフィック社製、L A B - T E K I I R S G l a s s) に 1 . 0 × 1 0 ⁵ 個 / ウェルになるよう播種し、37 °C、5 % C O ₂、湿度 9 0 % 条件下で 7 2 時間培養した。培養液は、5 容量 % F C S (牛胎児血清) を含む D M E M / F - 1 2 培地 (G I B C O) を使用した。培養後、細胞が浸水するように各ウェルに精製水を入れ (2 m L / ウェル)、すぐに精製水を吸引除去する操作を 2 回繰り返し、洗浄を行った。洗浄後、2 ウェルカルチャースライドのチェンバーを外し、3 0 分間室温に静置した後、接触角の評価に用いた。

10

【 0 1 8 4 】

同接触角計の液滴法の測定手順に従った。まず、細胞を培養したカルチャースライドを接触角計のステージの上に置いた。接触角計のディスペンサに試験液 (点眼剤) をセットした。室温下で試験液の液滴 1 μ L を細胞上に滴下して半球状に着滴させた。細胞上の液滴は、時間の経過とともに広がり、形状及び接触角は変化した。着滴直後から 0 . 1 秒毎に液滴の形状を側面から 1 5 回撮影した。撮影した画像を接触角計の解析ソフト F A M A S で解析し、各画像から接触角を求めた。ここで、接触角は、細胞の表面、試験液及び空気の接触点 P から試験液に引いた接線と、細胞の表面に引いた接線のなす角のうち、試験液を含む側の角を意味する。接触点 P は、各液滴について左右の 2 点存在しており、2 点の接触角の平均値を算出した。次に、画像を撮影した順番に接触角 (2 点の平均値) を並べて連続した 5 つの接触角を選択し、標準偏差を算出した。すなわち、1 回の測定で 1 1 の標準偏差が算出される。連続した 5 つの接触角の標準偏差が最初に 1 . 0 ° 以下になった最初の接触角を、動的接触角とした。全ての試験液について、標準偏差が最初に 1 . 0 ° 以下となった以降に、1 . 0 ° より大きい標準偏差は認められなかった。

20

【 0 1 8 5 】

各試験液について、上記測定と算出を 3 回繰り返し行い、測定された動的接触角の標準偏差と平均値を求めた。全ての試験液で、3 つの動的接触角の標準偏差は 1 . 5 ° 未満であった。次いで、対応する比較例に対する各試験例の動的接触角の改善率を下記式により算出した。算出した結果を表 1 2 及び表 1 3 に示す。

30

改善率 (%) = { 1 - (各試験例の動的接触角の平均値 / 対応する比較例の動的接触角の平均値) } × 1 0 0

【 0 1 8 6 】

対応する比較例とは、(A) 成分と (B) 成分の両方を含有しない水性眼科組成物を意味する。具体的には、比較例 4 - 1 - 2 及び実施例 4 - 1 - 1 ~ 実施例 4 - 1 - 7 については比較例 4 - 1 - 1、実施例 4 - 2 - 1 については比較例 4 - 2 - 1 である。

40

【 0 1 8 7 】

【表 1 2】

	比較例	比較例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例
	4-1-1	4-1-2	4-1-1	4-1-2	4-1-3	4-1-4	4-1-5	4-1-6	4-1-7
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン K25	—	—	—	1	—	—	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—
プロピレングリコール	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—
ポリヘキサメチレンピグアニド	—	—	—	—	—	—	0.00008	—	—
塩化ベンザルコニウム	—	—	—	—	—	—	—	0.01	—
ポロクサマー407	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7	7	7	7	7	7
改善率(%)	—	-2.5	9.8	3.5	3.7	9.3	8.6	3.1	9.9

10

20

【 0 1 8 8 】

【表 1 3】

	比較例	実施例
	4-2-1	4-2-1
白色ワセリン	—	0.001
メチル硫酸ネオスチグミン	—	0.005
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2	0.2
塩酸	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量
精製水	残部	残部
pH	5	5
改善率(%)	—	3.5

30

【 0 1 8 9 】

(A)成分及び(B)成分(ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ポリビニルピロリドンK25、コンドロイチン硫酸ナトリウム、プロピレングリコール、ポリヘキサメチレンピグアニド、塩化ベンザルコニウム、ポロクサマー407)をそれぞれ単独で使用した場合には、(A)成分及び(B)成分共に含まない点眼剤と比べて、角膜細胞に対しても動的接触角の改善率が低下した。一方、(A)成分及び(B)成分を組み合わせで使用した場合には、(A)成分及び(B)成分共に含まない点眼剤と比べて、角膜細胞に対しても動的接触角の改善率が向上する、すなわち、液体の流動性が改善され、点眼(裸眼時)による不快感改善効果が向上することが確認された。

40

【 0 1 9 0 】

[試験例 5 : 動的接触角 (前進角) の評価 4]

試験液として表 1 4 ~ 1 8 に記載の水性眼科組成物 (点眼剤) を使用したこと以外は全

50

て試験例 1 と同様に、動的接触角の評価を行った（表 1 4 ~ 1 8 における各成分量の単位は w / v % である）。なお、全ての試験液で、3 つの動的接触角の標準偏差は 2 . 0 ° 未満であった。

【 0 1 9 1 】

対応する比較例とは、比較例 5 - 1 - 2 及び実施例 5 - 1 - 1 ~ 実施例 5 - 1 - 5 については比較例 5 - 1 - 1、比較例 5 - 2 - 2 及び実施例 5 - 2 - 1 ~ 実施例 5 - 2 - 3 については比較例 5 - 2 - 1、比較例 5 - 3 - 2 及び実施例 5 - 3 - 1 については比較例 5 - 3 - 1、比較例 5 - 4 - 2 及び実施例 5 - 4 - 1 ~ 実施例 5 - 4 - 3 については比較例 5 - 4 - 1、実施例 5 - 5 - 1 及び実施例 5 - 5 - 2 については比較例 5 - 5 - 1、実施例 5 - 6 - 1 及び実施例 5 - 6 - 2 については比較例 5 - 6 - 1、実施例 5 - 7 - 1 及び実施例 5 - 7 - 2 については比較例 5 - 7 - 1、実施例 5 - 8 - 1 及び実施例 5 - 8 - 2 については比較例 5 - 8 - 1、実施例 5 - 9 - 1 については比較例 5 - 9 - 1、実施例 5 - 1 0 - 1 については比較例 5 - 1 0 - 1 である。

【 0 1 9 2 】

【 表 1 4 】

	比較例 5-1-1	比較例 5-1-2	実施例 5-1-1	実施例 5-1-2	実施例 5-1-3	実施例 5-1-4	実施例 5-1-5
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
グルコン酸クロルヘキシジン	—	—	0.01	—	—	—	—
D-マンニトール	—	—	—	3.5	—	—	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	—	—	—	0.1	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	—	—	—	—	—	1.5	—
シアノバロミン	—	—	—	—	—	—	0.02
ホウ酸	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
ホウ砂	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
ホリソルベート 80	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ステアリン酸ポリオキシル 40	—	—	—	—	—	0.05	—
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7	7	7	7
改善率 (%)	—	-10.7	4.4	4.2	10.1	8.9	17.1

カルボキシメチルセルロースナトリウム: AGガムM(第一工業製薬(株))

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910: メトローズTC-5E(信越化学工業(株))

【 0 1 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

	比較例 5-2-1	比較例 5-2-2	実施例 5-2-1	実施例 5-2-2	実施例 5-2-3	比較例 5-3-1	比較例 5-3-2	実施例 5-3-1
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001	—	0.001	0.001
スルファトキサゾールナトリウム	—	—	4	—	—	—	—	—
ゼランガム	—	—	—	0.08	—	—	—	—
ポリエチレングリコール 400	—	—	—	—	0.4	—	—	—
モノエタノールアミン	—	—	—	—	—	—	—	0.5
ホウ酸	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
ホウ砂	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
ポリソルベート 80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5
エデト酸ナトリウム	—	—	—	0.08	—	—	—	—
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	8	8	8	8	8	6.2	6.2	6.2
改善率(%)	—	-6.5	5.9	2.8	8.4	—	-6.0	3.7

10

20

【 0 1 9 4 】

【表 1 6】

	比較例 5-4-1	比較例 5-4-2	実施例 5-4-1	実施例 5-4-2	実施例 5-4-3	比較例 5-5-1	実施例 5-5-1	実施例 5-5-2
白色ワセリン	—	0.001	0.001	0.001	0.001	—	0.001	0.001
デキストラン 70	—	—	0.05	—	—	—	—	—
タウリン	—	—	—	0.1	—	—	—	—
塩化ベンザルコニウム	—	—	—	—	0.0001	—	—	—
ホロクサマ- 188	—	—	—	—	—	—	5	—
トロメタモール	—	—	—	—	—	—	—	1
ホウ酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—	—
ホウ砂	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	—	—	—
ポリソルベート 80	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1	1	1
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	7	7	7
改善率(%)	—	-2.5	4.3	9.2	10.1	—	8.1	9.1

30

40

【 0 1 9 5 】

50

【表 1 7】

	比較例 5-6-1	実施例 5-6-1	実施例 5-6-2	比較例 5-7-1	実施例 5-7-1	実施例 5-7-2	比較例 5-8-1	実施例 5-8-1	実施例 5-8-2
白色ワセリン	—	0.05	0.05	—	0.1	0.1	—	0.25	0.25
ゴマ油	—	0.25	0.25	—	0.5	0.5	—	1.25	1.25
コトロイチン硫酸ナトリウム	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	—	—	—	—	0.05	—	—	—
塩酸ナフゾリン	—	—	—	—	—	—	—	—	0.03
ホウ酸	0.7	0.7	0.7	0.4	0.4	0.4	2	2	2
ホウ砂	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ポリソルベート 80	1	1	1	2	2	2	5	5	5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	—	—	—	0.5	0.5	0.5	—	—	—
ポリオキシエチレンヒマシ油 10	1	1	1	2	2	2	5	5	5
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	8	8	8	5.2	5.2	5.2
改善率(%)	—	2.3	7.7	—	5.6	9.0	—	6.5	10.4

10

20

【 0 1 9 6 】

【表 1 8】

	比較例 5-9-1	実施例 5-9-1	比較例 5-10-1	実施例 5-10-1
白色ワセリン	—	0.001	—	0.001
グリセリン	—	0.5	—	—
硫酸マグネシウム				0.015
ホウ酸	1	1	—	—
ホウ砂	0.08	0.08	—	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部
pH	7	7	7	7
改善率(%)	—	8.2	—	3.9

30

40

【 0 1 9 7 】

(B)成分として、グルコン酸クロルヘキシジン、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、シアノコバラミン、スルファメトキサゾールナトリウム、ジェランガム、ポリエチレングリコール 400、モノエタノールアミン、デキストラン 70、タウリン、塩化ベンザルコニウム、ポロキサマー 188、トロメタモール、グリセリン、硫酸マグネシウムを使用した場合にも、

50

試験例 1 と同様に、(A) 成分及び (B) 成分をそれぞれ単独で使用した場合には、(A) 成分及び (B) 成分共に含まない点眼剤と比べて、動的接触角の改善率が低下するにも関わらず、(A) 成分及び (B) 成分を組み合わせで使用した場合には、(A) 成分及び (B) 成分共に含まない点眼剤と比べて、動的接触角の改善率が向上する、すなわち、液体の流動性が改善され、点眼による不快感改善効果が向上することが確認された。

【 0 1 9 8 】

[試験例 6 : ヒト点眼試験 2]

試験液として表 1 9 及び表 2 0 に記載の水性眼科組成物 (点眼剤) を使用したこと以外は全て試験例 3 と同様に、VAS による評価を行った (表 1 9 及び表 2 0 における各成分量の単位は w / v % である) 。なお、対応する比較例とは、各実施例の処方から (A) 成分を除き、塩酸及び水酸化ナトリウムにより pH を調整した処方である (残部は精製水) 。

【 0 1 9 9 】

【 表 1 9 】

		実施例 6-1	実施例 6-2	
白色ワセリン		0.005	0.005	
ホリビニルピロリドンk25		2	—	
プロピレングリコール		—	1	
ホウ酸		0.8	0.6	
ホウ砂		0.01	0.01	
ホリソルベート 80		1	1	
塩化ナトリウム		0.5	—	
塩酸		適量	適量	
水酸化ナトリウム		適量	適量	
精製水		残部	残部	
pH		8	6.1	
VAS値(対応する 比較例との差)	点眼直後	不快感が改善したと感じる	58.6	56.9
		瞬目しやすいと感じる	55.8	50.8
		瞬目時になめらかさを感じる	51.1	42.8
		視界がクリアであると感じる	51.7	41.3
	点眼 15 分後	不快感が改善したと感じる	57.4	58.2
		瞬目しやすいと感じる	51.5	43.6
		瞬目時になめらかさを感じる	48.7	48.0
		視界がクリアであると感じる	48.1	43.9
		乾燥感を感じる	-42.6	-38.0
		目の疲れを感じる	-39.2	-32.0

【 0 2 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

		実施例 6-3	実施例 6-4	
白色ワセリン		0.005	0.005	
シアノコバミン		0.02	—	
メチル硫酸ネオスチグミン		—	0.005	
ホウ酸		—	0.8	
ホウ砂		—	0.01	
リン酸水素二ナトリウム・12 水和物		1.3	—	
リン酸二水素ナトリウム・2 水和物		0.1	—	
ポリソルベート 80		1	1	
塩化ナトリウム		0.6	0.2	
塩酸		適量	適量	
水酸化ナトリウム		適量	適量	
精製水		残部	残部	
pH		6.2	5.2	
VAS値(対応する 比較例との差)	点眼直後	不快感が改善したと感じる	45.9	39.2
		瞬目しやすいと感じる	33.9	25.4
	点眼 15 分後	不快感が改善したと感じる	45.4	40.2
		瞬目しやすいと感じる	39.1	35.4
		乾燥感を感じる	-37.9	-35.1
		目の疲れを感じる	-41.7	-42.8

10

20

【0201】

表 19 及び表 20 の結果から、(A) 成分及び (B) 成分を組み合わせて使用した場合には、(B) 成分のみを含む点眼剤と比べて、点眼直後における眼の不快感、瞬目のしやすさ、瞬目時の滑らかさ、視界のクリアさ、点眼 15 分後における眼の不快感、瞬目のしやすさ、瞬目時の滑らかさ、視界のクリアさ、乾燥感、眼の疲れの指標が顕著に改善する傾向が確認された。

30

【0202】

〔製剤例〕

表 21 ~ 23 に記載の処方で、点眼剤が調製される。表中の単位は全て (w/v%) である。製剤例 1 ~ 24 で処方された点眼剤はポリエチレンテレフタレート製容器に充填され、ポリエチレン製のノズルを装着された。

40

【0203】

50

【表 2 1】

	製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4	製剤例5	製剤例6	製剤例7	製剤例8
白色ワセリン	0.1	1	0.005	0.001	0.001	0.001	0.01	0.01
塩酸トリアソリン	-	-	-	0.05	0.03	-	0.05	-
塩酸ナゾリン	-	0.003	-	-	-	-	-	-
メチル硫酸ネオステグミン	-	-	-	-	-	0.005	0.005	-
クロログリ酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	1
クロルフェニルメチン酸塩	-	-	-	0.03	0.03	0.01	0.03	0.015
アラノプロフェン	-	-	-	-	-	-	-	0.05
イブプロフェン	-	1	0.9	0.9	1.5	0.7	0.8	-
アラントイン	-	-	-	-	-	-	0.3	-
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.004	-	-	-	0.02	-	-	-
グリチルリチン酸2K	0.05	-	-	-	0.2	0.1	0.1	-
硫酸亜鉛	-	-	-	0.1	-	-	0.05	-
フクロゲンチン酸ナトリウム	-	0.005	-	-	-	-	-	-
シアノハラム	-	-	-	0.02	-	-	0.01	-
ピリドキシン塩酸塩	-	-	-	0.05	0.1	0.1	0.1	-
酢酸α-α-トコフェロール	-	-	-	-	-	-	0.05	-
パンテール	-	-	-	-	0.1	0.1	-	-
アスハラキニン酸カリウム	-	-	-	1	-	-	1	-
アスハラキニン酸マグネシウム	0.5	0.01	-	-	-	-	-	-
アミノエチルスルホン酸	-	-	-	1	0.1	1	0.5	-
コトロイニン酸ナトリウム	-	3	-	0.5	-	0.5	0.1	0.5
ホリビニルアルコール	-	1	-	-	-	-	-	-
ホリビニルピロリドンK25	-	-	-	-	-	-	-	1
ホリビニルピロリドンK90	0.05	-	-	-	-	-	-	-
ホリエチレングリコール6000	-	-	-	-	-	-	0.5	-
ホリエチレングリコール4000	0.5	-	-	-	-	-	-	-
ホリエチレングリコール400	-	1	-	-	-	-	-	-
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	-	-	0.2	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	-	-	0.01	-	-	-	0.2
カルボキシナトリウム	-	0.01	-	-	-	-	-	-
トメントール	-	-	-	0.002	-	0.001	0.04	-
α-カンフル	-	-	-	0.008	-	-	-	-
β-カンフル	-	-	-	-	-	0.015	0.02	-
α-ボルネオール	-	-	-	-	-	0.01	-	0.02
γ-ラネオール	-	-	-	0.005	-	0.005	-	-
ユウカリ油	-	-	-	-	-	0.005	-	-
ベルガモット油	-	-	-	0.002	-	-	-	-
ケールミント油	-	-	-	-	0.01	-	-	-
ハッカ油	-	-	-	-	-	0.016	-	-
ヒアルロン酸ナトリウム	-	-	0.3	0.001	-	-	-	-
アルキル酸	-	-	-	-	0.1	-	-	-
水尿酸	-	-	0.15	-	2	0.5	0.7	1.6
赤い砂	-	-	0.005	-	0.4	0.01	0.03	0.28
リン酸二水素ナトリウム2水和物	0.5	-	0.05	-	-	-	-	-
リン酸水素ナトリウム12水和物	-	0.2	0.5	-	-	-	-	-
ジエタノール	-	-	-	-	-	-	-	0.02
プロピレングリコール	2	1	0.3	-	-	-	0.8	-
塩化ナトリウム	-	-	0.2	0.5	0.2	0.1	-	-
塩化カリウム	-	-	0.01	-	0.02	-	-	-
炭酸水素ナトリウム	0.2	-	-	-	-	-	-	-
硫酸マグネシウム	0.001	-	-	-	-	-	-	-
アルキルホリアミエチルグリシジン液10%	-	-	-	-	-	-	-	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.01	0.003	0.01	-	0.01	0.0001	0.001
グルコン酸カルベキシン	-	-	0.002	-	-	-	-	-
ソルビン酸カリウム	-	-	-	-	-	-	-	0.01
クロロブタノール	-	-	-	0.2	-	-	0.3	-
エデト酸ナトリウム	-	-	0.005	0.08	0.05	0.008	0.08	0.06
ジブチルヒドロキシトルエン	-	-	-	-	-	-	-	0.005
フェニルアルコール	-	-	-	0.05	-	-	-	-
エタノール	-	-	0.5	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレン(20)ソルビタンオレイン酸エステル	0.5	0.5	-	0.2	-	0.2	0.5	0.3
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.5	0.5	-	-	0.5	-	0.8	0.4
ホリオキシエチレンヒマシ油10	-	-	-	-	-	-	1	-
ホリオキシエチレンヒマシ油35	-	-	1	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレン(200)ホリオキシプロピレン(70)ブロッコホリマー	-	-	-	-	-	-	-	0.1
モノステアリン酸ホリエチレングリコール4	0.8	-	-	-	-	-	-	-
モノステアリン酸ホリエチレングリコール140	-	0.05	2	-	-	-	-	-
ゴマ油	-	-	-	-	-	0.08	-	-
ヒマシ油	0.001	-	-	-	-	-	-	-
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	8.8	4.5	7	6	8.8	5.5	5.2	7

10

20

30

40

【 0 2 0 4 】

50

【表 2 2】

	製剤例9	製剤例10	製剤例11	製剤例12	製剤例13	製剤例14	製剤例15	製剤例16
白色ワセリン	0.005	0.05	0.01	0.1	0.003	0.01	0.005	0.01
塩酸テトラヒドロゾリン	-	-	0.01	-	-	-	-	-
メチル硫酸ネオステグミン	-	-	0.005	-	-	-	-	-
クロモグリク酸ナトリウム	2	-	-	-	-	-	-	-
クロルフェニラミンマレイン酸塩	0.03	-	0.03	-	0.003	-	-	-
フラノロフェン	0.05	-	-	-	-	-	-	-
イソシロアミカプロン酸	0.5	-	3	-	-	-	-	-
グリチルリチン酸2K	-	-	-	-	0.025	0.25	-	-
硫酸ヘルペリン	-	-	-	-	0.01	-	-	-
シアノバラミン	-	-	-	-	0.006	-	-	-
ヒトキシリン塩酸塩	-	-	0.03	-	0.01	-	-	-
酢酸 α -トコフェノール	-	-	0.05	-	0.005	-	-	-
ハルミチン酸レチノール	-	-	35000単位	-	-	-	-	-
アスハラキシン酸カリウム	0.1	-	0.2	-	0.1	-	-	-
アミエチルスルホン酸	-	0.5	0.1	0.1	0.1	1	-	-
コトロイチン硫酸ナトリウム	0.5	0.5	0.05	-	0.01	-	-	-
ホリビニルピロリドンK25	-	-	-	1.8	-	-	2.5	-
ホリエチレングリコール400	-	-	-	1	-	-	-	-
ヒドロキシエチルセルロース	0.01	-	-	-	-	-	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	0.02	-	-	0.2	-	-	-
カルボキシニルホリマー	0.01	-	-	-	-	-	-	-
カルメロースナトリウム	-	-	-	0.4	-	-	-	-
l-メントール	-	0.01	0.005	-	0.004	0.01	-	-
d-カンフル	-	-	-	-	0.004	-	-	-
dl-カンフル	-	-	0.005	-	0.008	0.005	-	-
d-ホルネオール	-	-	0.005	-	0.005	0.005	-	-
ユーカリ油	-	-	0.005	-	-	-	-	-
ベルガモット油	0.002	-	-	-	0.001	-	-	-
ヒアルロン酸ナトリウム	-	0.005	-	-	0.005	-	-	-
アルキン酸	-	-	-	1	-	-	-	-
ホウ酸	0.8	0.1	1.4	0.4	1.6	1	0.9	-
ホウ砂	-	0.1	-	0.03	0.04	0.03	0.5	-
リン酸二水素ナトリウム2水和物	-	-	-	-	-	-	-	0.1
リン酸水素ナトリウム12水和物	-	0.3	-	-	-	-	-	1.5
クエン酸ナトリウム水和物	-	0.5	-	-	-	-	-	-
無水クエン酸	-	0.01	-	-	-	-	-	-
トロメタモール	0.01	-	0.1	-	-	1	-	0.5
ブドウ糖	-	0.001	-	-	-	-	-	-
アロピレングリコール	1.5	-	0.3	2.4	0.1	0.5	-	-
グリセリン	-	-	-	-	0.1	2.1	0.8	0.1
D-ソルビトール	-	-	-	0.5	-	-	-	-
塩化ナトリウム	-	0.4	0.2	-	-	-	-	-
塩化カリウム	-	0.1	-	-	-	-	-	-
塩化カルシウム	-	0.016	-	-	-	-	-	-
硫酸マグネシウム	-	0.01	-	-	-	-	-	-
アルキルホリアミエチルグリシシ液10%	-	-	0.05	-	-	-	-	-
塩酸ホリヘキサメチレンピグアニド	-	0.00002	-	0.00008	-	-	-	-
塩化ベンザルコニウム	-	-	0.01	-	-	0.01	0.005	0.01
ソルビン酸カリウム	-	0.01	-	-	-	-	-	-
クロロブタノール	-	-	0.3	-	-	0.2	-	-
塩化亜鉛	-	-	-	0.0004	-	-	-	-
エデト酸ナトリウム	0.08	0.13	0.1	-	0.01	0.1	0.05	-
ジブチルヒドロキソトルエン	0.005	-	0.005	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレン(20)ソルビタンオレイン酸エステル	0.6	0.2	0.05	0.3	0.01	1	0.3	1
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	-	0.4	0.5	-	0.4	-	-	-
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油40	-	0.2	-	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレンヒマシ油3	-	-	-	0.1	-	-	-	-
ホリオキシエチレンヒマシ油35	-	-	-	-	-	0.6	-	-
ホリオキシエチレン(196)ホリオキシプロピレン(67)ブロッコホリマー	-	0.01	-	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレン(200)ホリオキシプロピレン(70)ブロッコホリマー	-	-	3	-	-	-	-	-
モルステアリン酸ホリエチレングリコール40	-	-	-	1	-	-	-	-
ゲチラフェンマル酸塩	-	-	-	-	-	0.069	-	-
トランラト	-	-	-	-	-	-	0.5	-
ヘミロラトカリウム	-	-	-	-	-	-	-	0.1
シクロデキストリン	-	-	0.1	-	-	-	-	-
D-マンニトール	-	-	-	-	-	1	-	-
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.2	7.5	6.5	6.5	6	5.3	7.5	7.8

10

20

30

40

【 0 2 0 5 】

50

【表 2 3】

	製剤例17	製剤例18	製剤例19	製剤例20	製剤例21	製剤例22	製剤例23	製剤例24
白色ワセリン	0.05	0.01	0.05	0.1	0.01	0.005	0.1	0.05
イブシロンアミノカプロン酸	-	-	3	-	-	-	-	-
ホリビニルピロトロンK25	1.2	-	-	-	-	-	-	-
ホリビニルピロトロンK30	-	-	-	-	-	-	0.5	-
ヒドロキシエチルセルロース	-	0.8	-	0.4	-	-	-	-
カルボキシビニルホリマー	-	-	-	-	-	-	-	0.1
ホウ酸	1.7	-	-	0.4	-	1	1.4	-
ホウ砂	0.2	-	-	-	-	-	0.3	-
リン酸二水素ナトリウム2水和物	-	-	-	0.01	0.2	0.06	-	-
リン酸水素ナトリウム12水和物	-	-	-	0.1	0.8	0.7	-	-
クエン酸ナトリウム水和物	-	-	-	1	-	-	-	-
無水クエン酸	-	-	-	0.1	-	-	-	-
トロマモール	-	-	-	2.5	-	-	-	-
プロピレングリコール	-	-	0.3	1	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	1.5	-	-	-	-
塩化ナトリウム	-	0.9	-	0.2	0.5	0.1	-	0.2
塩化ベンザルコニウム	-	0.01	-	0.005	0.01	-	0.01	0.01
クロロブタノール	-	-	0.4	-	-	-	-	-
エデト酸ナトリウム	-	-	-	0.1	-	0.05	0.01	0.1
モノエタノールアミン	-	-	1	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレン(20)ソルビタンオレイン酸エステル	0.5	1	0.5	0.5	1	1	1	1
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	1	-	0.5	1	-	-	-	1
ホリオキシエチレンヒマシ油10	0.1	-	-	-	-	-	-	-
ホリオキシエチレンヒマシ油35	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-
アンキシサノクス	0.25	-	-	-	-	-	-	-
イブジラスト	-	0.01	-	-	-	-	-	-
アシタザノラスト	-	-	0.1	-	-	-	-	-
レボカバチン塩酸塩	-	-	-	0.025	-	-	-	-
オロパチン塩酸塩	-	-	-	-	0.7	-	-	-
エピナスチン塩酸塩	-	-	-	-	-	0.05	-	-
プロムフェナクナトリウム	-	-	-	-	-	-	0.1	-
ネパフェナク	-	-	-	-	-	-	-	0.1
D-マンニトール	-	-	-	2	-	-	-	4
チロキサポール	-	-	-	-	-	-	-	0.05
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.3	6.2	5.3	7	7	7	8.3	7.4

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

ロート製薬株式会社内

合議体

審判長 原田 隆興

審判官 前田 佳与子

審判官 田中 耕一郎

(56)参考文献 国際公開第2013/161778(WO, A1)

特開2014-237722(JP, A)

特開2010-507566(JP, A)

特開2008-273959(JP, A)

国際公開第2006/022291(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K47/00

A61K9/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)