

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 9 月 6 日(06.09.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/129318 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/121 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61K 47/46 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/054780
- (22) 国際出願日: 2013 年 2 月 25 日(25.02.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-040548 2012 年 2 月 27 日(27.02.2012) JP
- (71) 出願人: ロート製薬株式会社(ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 宮野 貴之(MIYANO, Takayuki); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 黒瀬 孝弘(KUROSE, Takahiro); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 岩谷 龍(IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 3 1 号 京阪堂島ビル 3 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITION KIT

(54) 発明の名称: 眼科用組成物キット

(57) Abstract: An ophthalmic composition kit in which an ophthalmic composition containing a geranylgeranylacetone is stored in an ophthalmic container, wherein at least a portion of or the entire surface of the ophthalmic container that comes into contact with the ophthalmic composition is configured from a container material selected from among a polyolefin, an acrylic acid resin, a terephthalic acid ester, a polycarbonate, a polymethyl terpene, a fluorine resin, or glass. In said ophthalmic composition kit, the decline in the content or concentration of the geranylgeranylacetone within the ophthalmic composition is extremely small.

(57) 要約: ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物が眼科用容器に収容された眼科用組成物キットであって、眼科用容器は、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる容器材料で構成されている眼科用組成物キットは、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率ないしは濃度の低下が極めて少ない。



WO 2013/129318 A1

明 細 書

発明の名称：眼科用組成物キット

技術分野

[0001] 本発明は、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物が眼科用容器に収容された眼科用組成物キットに関する。

背景技術

[0002] テプレノン（エーザイ社）は、5E, 9E, 13Eゲラニルゲラニルアセトン（以下、「オールトランス体」ということがある）と5Z, 9E, 13Eゲラニルゲラニルアセトン（以下、「5Zモノシス体」ということがある）とを、重量比3：2で含む混合物である。テプレノンは、経口投与用の消化性潰瘍治療剤として広く使用されている。

[0003] また、テプレノンを、眼科領域で使用することも提案されている。例えば、特許文献1は、テプレノンをドライアイ、疲れ目、又は乾き目の予防若しくは治療剤の有効成分として使用することを教えている。

また、特許文献2は、テプレノン、リン脂質、合成界面活性剤、及び水からなる澄明な点眼剤を開示している。

[0004] しかし、ゲラニルゲラニルアセトンは、容器内壁に吸着し易いため、保存により含有率が低下し易いという難点がある。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開平8－133967

特許文献2：特開2000－319170

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物が眼科用容器に収容された眼科用組成物キットであって、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下が抑制されたキットを提供することを課題とする

。

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に研究を重ね、ゲラニルゲラニルアセトン（以下、「GGA」ということがある）を含有する眼科用組成物を収容する眼科用容器として、眼科用組成物との接触部分が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ABS樹脂、AS樹脂、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素、アルミニウム、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の材料で構成されている容器を採用することにより、眼科用組成物中のGGAの含有率の低下が著しく抑制されることを見出した。

[0008] 本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記の眼科用組成物キットなどを提供する。

項1. ゲラニルゲラニルアセトン含有眼科用組成物が眼科用容器に収容された眼科用組成物キットであって、眼科用容器は、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の容器材料で構成されている眼科用組成物キット。

項2. 容器材料が、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメタクリル酸メチル、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、ポリテトラフルオロエチレン、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種である項1に記載の眼科用組成物キット。

項3. 眼科用組成物のゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.00001～10重量%である項1又は2に記載の眼科用組成物キット。

項 4. 眼科用組成物の pH が 6 ～ 8 である項 1 ～ 3 の何れかに記載の眼科用組成物キット。

項 5. 眼科用組成物が、さらにリン酸緩衝剤を含む項 1 ～ 4 の何れかに記載の眼科用組成物キット。

項 6. 眼科用組成物が、さらに脂溶性抗酸化剤を含む項 1 ～ 5 の何れかに記載の眼科用組成物キット。

項 7. 眼科用組成物が、液体状、流動状、又は半固形状である項 1 ～ 6 の何れかに記載の眼科用組成物キット。

項 8. 眼科用組成物が点眼剤であり、眼科用容器が点眼容器である項 1 ～ 6 の何れかに記載の眼科用組成物キット。

項 9. ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物を眼科用容器に収容する工程を含み、眼科用容器として、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の容器材料で構成されている容器を用いることにより、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下を抑制する、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下抑制方法。

項 10. ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物を眼科用容器に収容する工程を含み、眼科用容器として、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の容器材料で構成されている容器を用いることにより、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着を抑制する、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着抑制方法。

発明の効果

[0009] 本発明の眼科用組成物キットは、眼科用容器の眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が特定の材料で構成されているので、眼科用組成物中の G G

Aの含有率ないしは濃度の低下が極めて少ない。容器材質によって、含有率の変化に差があることから、特定の容器材料を採用することにより、GGAの容器壁への吸着が著しく抑制されていると考えられる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1] GGAの残存率試験No. 2で使用した点眼容器の外観を示す図である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の眼科用組成物キットは、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物が眼科用容器に収容されたキットであって、眼科用容器は、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、2, 6-ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ABS樹脂、AS樹脂、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素、アルミニウム、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の容器材料で構成されているキットである。

[0012] ゲラニルゲラニルアセトン

(1)幾何異性体の種類

GGAには、8種類の幾何異性体が存在する。具体的には、(5E, 9E, 13E)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン (5E, 9E, 13E GGA) (オールトランス体)、
(5Z, 9E, 13E)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン (5Z, 9E, 13E GGA) (5Zモノシス体)、
(5Z, 9Z, 13E)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン (5Z, 9Z, 13E GGA) (13Eモノトランス体)
(5Z, 9Z, 13Z)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オ

ン (5Z, 9Z, 13Z G G A) (オールシス体)、
(5E, 9Z, 13E)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン
(5E, 9Z, 13E G G A) (9Zモノシス体)、
(5E, 9Z, 13Z)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン
(5E, 9Z, 13Z G G A) (5Eモノトランス体)
(5E, 9E, 13Z)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン
(5E, 9E, 13Z G G A) (13Zモノシス体)、及び
(5Z, 9E, 13Z)-6, 10, 14, 18-テトラメチル-5, 9, 13, 17-ノナデカテトラエン-2-オン
(5Z, 9E, 13Z G G A) (9Eモノトランス体) の8種である。

[0013] 本発明において、G G Aはこれらの1種、又は任意の2種以上の組み合わせとすることができる。2種以上の組み合わせの場合、混合比率は特に限定されない。

中でも、オールトランス体、モノシス体（特に、5Zモノシス体）、及びこれらの混合物が好ましい。

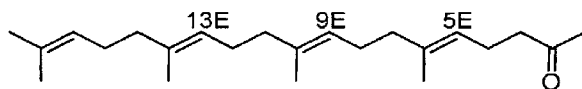
オールトランス体とモノシス体（特に、5Zモノシス体）との混合物である場合、オールトランス体の比率が80重量%以上が好ましく、82重量%以上がより好ましく、84重量%以上がさらにより好ましく、86重量%以上がさらにより好ましく、88重量%以上がさらにより好ましく、90重量%以上がさらにより好ましく、92重量%以上がさらにより好ましく、94重量%以上がさらにより好ましく、96重量%以上がさらにより好ましく、98重量%以上がさらにより好ましく、オールトランス体のみからなるのがさらにより好ましい。上記範囲であれば、低温下での白濁が抑制される。

また、オールトランス体とモノシス体（特に、5Zモノシス体）との混合物である場合、モノシス体（特に、5Zモノシス体）の比率が非常に高いG G Aも好ましい。

[0014] (2) オールトランス体・5Zモノシス体

5E, 9E, 13Eゲラニルゲラニルアセトン（オールトランス体）は、以下の構造式

[化1]



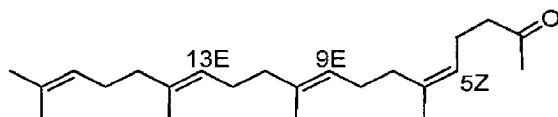
で表される化合物である。

オールトランス体は、例えば、R i o n l o n社から購入できる。

また、市販テプレノン（エーザイ社、和光純薬、陽進堂）を、例えば、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1の移動相を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより5Zモノシス体と分離することによっても得られる。市販テプレノンの5Zモノシス体とオールトランス体との分離は、例えば、神戸天然物化学社に依頼して行うこともできる。

市販テプレノンの分離により5Z, 9E, 13Eゲラニルゲラニルアセトン（5Zモノシス体）も得られる。5Zモノシス体は、以下の構造式

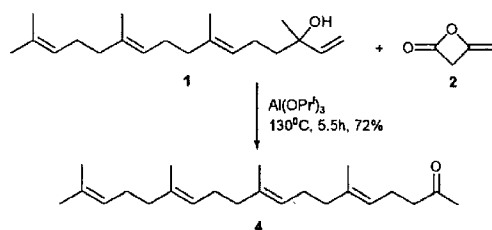
[化2]



で表される化合物である。

[0015] さらに、オールトランス体は、例えば、Bull. Korean Chem. Soc., 2009, Vol. 30, No. 9, 215-217に記載の方法で合成できる。同文献には、例えば、下記合成スキームに示す方法が記載されている。

[化3]



具体的には、上記の反応式において、ゲラニルリナロール1と化合物2とアルミニウムイソプロポキシドとを混合し、この混合物を徐々に130℃まで昇温

して反応させる。反応終了後、残渣の化合物2を除去し、反応混合物を5%炭酸ナトリウムで希釈して、残渣のアルミニウムプロポキシドをクエンチングする。これにより、オールトランス体を得られる。さらに、ジクロロメタンを溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィー等でオールトランス体を精製すればよい。

[0016] (3)オールトランス体と5Zモノシス体との混合物

オールトランス体と5Zモノシス体との混合物は、市販テプレノンに、オールトランス体、又は5Zモノシス体を添加することにより得られる。

[0017] GGAの含有量

眼科用組成物中のGGAの含有量は、組成物の全量に対して、0.00001重量%以上が好ましく、0.0001重量%以上がより好ましく、0.001重量%以上がさらにより好ましい。また、0.01重量%以上であってもよく、0.1重量%以上であってもよく、1重量%以上であってもよい。上記範囲であれば、GGAの薬理作用が十分に得られる。

また、眼科用組成物中のGGAの含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、5重量%以下がより好ましく、3重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、より澄明で、霧視がおきにくい。

眼科用組成物中のGGAの含有量としては、組成物の全体量に対して、約0.00001～10重量%、約0.00001～5重量%、約0.00001～3重量%、約0.0001～10重量%、約0.0001～5重量%、約0.0001～3重量%、約0.001～10重量%、約0.001～5重量%、約0.001～3重量%、約0.01～10重量%、約0.01～5重量%、約0.01～3重量%、約0.1～10重量%、約0.1～5重量%、約0.1～3重量%、約1～10重量%、約1～5重量%、約1～3重量%が挙げられる。

[0018] 製剤

眼科用組成物は、液体状、流動状、ゲル状、又は半固形状の組成物であればよい。一般には、液体状、又は流動状の組成物で容器壁への成分の吸着が

起こり易いので、本発明では、液体状、又は流動状の眼科用組成物が好適な対象となる。また、水性組成物でGGAの容器壁への吸着が起こり易いと考えられるので、水性組成物が好適な対象となる。

[0019] 眼科用組成物の種類は特に限定されない。例えば、点眼剤、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用液（洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション、パッケージソリューション）、移植用の角膜等の摘出眼組織の保存剤、手術時灌流液、眼軟膏（水溶性眼軟膏、油溶性眼軟膏）、及び眼内注射剤（例えば、硝子体内注射剤）などが挙げられる。中でも、点眼剤、洗眼剤、眼軟膏、及び眼内注射剤が好ましい。

[0020] 眼科用製剤の調製方法は良く知られている。GGAを、薬学的に許容される基剤又は担体、必要に応じて、薬学的に許容される眼科用製剤用の添加剤、及びその他の有効成分（GGA以外の生理活性成分又は薬理活性成分）と混合することにより調製できる。

<基剤又は担体>

基剤又は担体として、例えば、水；極性溶媒のような水性溶媒；多価アルコール；植物油；油性基剤などが挙げられる。眼内注射剤の基剤又は担体としては、注射用蒸留水または生理用食塩水が挙げられる。

基剤又は担体は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0021] <添加剤>

添加剤としては、例えば、界面活性剤、香料又は清涼化剤、防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤、pH調節剤、等張化剤、キレート剤、緩衝剤、安定化剤、抗酸化剤、及び粘稠化剤などが挙げられる。眼内注射剤には、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、安定化剤、及び防腐剤などが含まれていてもよい。

添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0022] 添加剤の具体例を以下に例示する。

界面活性剤：例えば、ポリオキシエチレン（以下、「POE」ということ

もある)ーポリオキシプロピレン(以下、「POP」ということもある)ブロックコポリマー(例えば、ポロクサマー407、ポロクサマー235、ポロクサマー188)、エチレンジアミンのPOE-POPブロックコポリマー付加物(例えば、ポロキサミン)、POEソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80(TO-10等))、POE硬化ヒマシ油(例えば、POE(60)硬化ヒマシ油(HCO-60等))、POEヒマシ油、POEアルキルエーテル(例えば、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル)、及びステアリン酸ポリオキシルのような非イオン性界面活性剤；

グリシン型両性界面活性剤(例えば、アルキルジアミノエチルグリシン、アルキルポリアミノエチルグリシン)、及びベタイン型両性界面活性剤(例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、イミダゾリニウムベタイン)のような両性界面活性剤；並びに

アルキル4級アンモニウム塩(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム)のような陽イオン界面活性剤など。

なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

香料又は清涼化剤：例えば、カンフル、ボルネオール、テルペン類(これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい)、ハッカ水、ユーカリ油、ベルガモット油、アネトール、オイゲノール、ゲラニオール、メントール、リモネンのようなハッカ油、ペパーミント油、及びローズ油のような精油など。

[0023] 防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、塩化ポリドロニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアル

コール、ベンジルアルコール、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又はその塩酸塩など）、及びグローキル（ローディア社製）など。

[0024] pH調節剤：例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、硫酸、及びリン酸など。

[0025] 等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、及びプロピレングリコールなど。

[0026] キレート剤：例えば、アスコルビン酸、エデト酸四ナトリウム、エデト酸ナトリウム、及びクエン酸など。

[0027] 緩衝剤：例えば、リン酸緩衝剤；クエン酸、クエン酸ナトリウムのようなクエン酸緩衝剤；酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムのような酢酸緩衝剤；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸緩衝剤；ホウ酸、ホウ砂のようなホウ酸緩衝剤；タウリン、アスパラギン酸及びその塩類（カリウム塩など）、イプシロン-アミノカプロン酸のようなアミノ酸緩衝剤など。

[0028] 中でも、リン酸緩衝剤を用いてpHを調整するのが好ましく、それにより、容器壁へのGGAの吸着、ひいては組成物中のGGAの含有率の低下が一層効果的に抑制される。また、低温保存時の白濁が抑制され、コンタクトレンズへのGGAの吸着が抑制され、熱及び光に対する安定性が良好なものとなるという効果も得られる。

リン酸緩衝剤は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

リン酸緩衝剤は、特に限定されないが、例えば、リン酸；リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、及びリン酸三カリウムのようなリン酸のアルカリ金属塩；リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カ

ルシウム、リン酸一マグネシウム、リン酸二マグネシウム（リン酸水素マグネシウム）、リン酸三マグネシウムのようなリン酸のアルカリ土類金属塩；リン酸水素二アンモニウム、リン酸二水素アンモニウムのようなリン酸のアンモニウム塩などが挙げられる。リン酸緩衝剤は、無水物又は水和物のいずれでもよい。

[0029] 中でも、リン酸、及びリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる少なくとも一種を使用するのが好ましく、リン酸、及びリン酸のナトリウム塩からなる群より選ばれる少なくとも一種を使用するのがより好ましい。

リン酸緩衝剤の好ましい組み合わせとして、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせが挙げられる。

中でも、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせが好ましく、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせがより好ましい。

[0030] リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、組成物の全量に対して、0.001重量%以上が好ましく、0.005重量%以上がより好ましく、0.01重量%以上がさらにより好ましく、0.05重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、リン酸緩衝剤添加による、GGAの安定化効

果、低温白濁抑制効果、GGAの容器壁及びコンタクトレンズへの吸着抑制効果が十分に得られる。

また、リン酸緩衝剤の含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、7重量%以下がより好ましく、5重量%以下がさらにより好ましく、3重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が少ない。

[0031] リン酸緩衝剤の含有量としては、無水物に換算して、眼科用組成物の全量に対して、約0.001～10重量%、約0.001～7重量%、約0.001～5重量%、約0.001～3重量%、約0.005～10重量%、約0.005～7重量%、約0.005～5重量%、約0.005～3重量%、約0.01～10重量%、約0.01～7重量%、約0.01～5重量%、約0.01～3重量%、約0.05～10重量%、約0.05～7重量%、約0.05～5重量%、約0.05～3重量%が挙げられる。

[0032] また、リン酸緩衝剤の含有量は、GGAの1重量部に対して、0.0005重量部以上が好ましく、0.001重量部以上がより好ましく、0.005重量部以上がさらにより好ましく、0.01重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、リン酸緩衝剤添加による、GGAの安定化効果、低温白濁抑制効果、GGAの容器壁及びコンタクトレンズへの吸着抑制効果が十分に得られる。

また、リン酸緩衝剤の含有量は、GGAの1重量部に対して、5000重量部以下が好ましく、1000重量部以下がより好ましく、500重量部以下がさらにより好ましく、200重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が少ない。

[0033] リン酸緩衝剤の含有量としては、無水物に換算して、GGAの1重量部に対して、約0.0005～5000重量部、約0.0005～1000重量部、約0.0005～500重量部、約0.0005～200重量部、約0.001～5000重量部、約0.001～1000重量部、約0.001～500重量部、約0.001～200重量部、約0.005～5000重量

部、約0.005～1000重量部、約0.005～500重量部、約0.005～200重量部、約0.01～5000重量部、約0.01～1000重量部、約0.01～500重量部、約0.01～200重量部が挙げられる。

[0034] 安定化剤：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）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、及びモノステアリン酸グリセリンなど。

[0035] 抗酸化剤：アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体（アスコルビン酸-2-硫酸2ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム、アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムなど）、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤。

[0036] 本発明で使用する眼科用組成物には、脂溶性抗酸化剤が含まれていてもよく、これにより、容器壁への眼科用組成物の吸着、ひいては組成物中のGGAの含有率の低下が一層効果的に抑制される。また、コンタクトレンズへのGGAの吸着が一層効果的に抑制され、GGAの熱及び光に対する安定性も一層効果的に向上する。

脂溶性抗酸化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）のようなブチル基含有フェノール；ノルジヒドログアヤレチック酸（NDGA）；アスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ステアレート、アスコルビン酸リン酸アミノプロピル、アスコルビン酸リン酸トコフェロール、アスコルビン酸トリリン酸、アスコルビン酸リン酸パルミテートのようなアスコルビン酸エステル； α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロールのようなトコフェロール；酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールのようなトコフェロール誘導体；没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ドデシルのような没食子酸エステル；プロピルガラート；3-ブチル-4-ヒドロキシキノリン-2オン；大

豆油、菜種油、オリーブ油、ゴマ油のような植物油；ルテイン、アスタキサンチンのようなカロテノイド類；アントシアニン類、カテキン、タンニン、クルクミンなどのポリフェノール類；レチノール、レチノールエステル（酢酸レチノール、プロピオン酸レチノール、酪酸レチノール、オクチル酸レチノール、ラウリル酸レチノール、ステアリン酸レチノール、ミリスチン酸レチノール、オレイン酸レチノール、リノレン酸レチノール、リノール酸レチノール、パルミチン酸レチノールなど）、レチナール、レチナールエステル（酢酸レチナール、プロピオン酸レチナール、パルミチン酸レチナールなど）、レチノイン酸、レチノイン酸エステル（レチノイン酸メチル、レチノイン酸エチル、レチノイン酸レチノール、レチノイン酸トコフェロールなど）、レチノールデヒドロ体、レチナールデヒドロ体、レチノイン酸デヒドロ体、プロビタミンA（ α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、 δ -カロチン、リコピン、ゼアキサンチン、 β -クリプトキサンチン、エキネノンなど）、ビタミンAなどのビタミンA類；C o Q 1 0などが挙げられる。これらの化合物は市販されている。

中でも、ブチル基含有フェノール、NDGA、アスコルビン酸エステル、トコフェロール、トコフェロール誘導体、没食子酸エステル、プロピルガラート、及び3-ブチル-4-ヒドロキシキノリン-2オン、植物油、ビタミンA類が好ましい。中でも、ブチル基含有フェノール、トコフェロール、トコフェロール誘導体、植物油、ビタミンA類が好ましく、ブチル基含有フェノール、植物油、レチノール又はレチノールエステルがより好ましく、BHT、BHA、ゴマ油、パルミチン酸レチノールがさらにより好ましい。

脂溶性抗酸化剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

[0037] 眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、組成物の全量に対して、0.00001重量%以上が好ましく、0.00005重量%以上がより好ましく、0.0001重量%以上がさらにより好ましく、0.0005重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、脂溶性抗酸化剤の添加によ

る容器壁へのGGAの吸着抑制効果（GGAの含有率低下の抑制効果）、コンタクトレンズへのGGAの吸着抑制効果、並びにGGAの熱及び光に対する安定性向上効果が十分に得られる。

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、5重量%以下がより好ましく、2重量%以下がさらにより好ましく、1重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼の刺激も少ない。

[0038] 眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量としては、眼科用組成物の全量に対して、約0.00001～10重量%、約0.00001～5重量%、約0.00001～2重量%、約0.00001～1重量%、約0.00005～10重量%、約0.00005～5重量%、約0.00005～2重量%、約0.00005～1重量%、約0.0001～10重量%、約0.0001～5重量%、約0.0001～2重量%、約0.0001～1重量%、約0.0005～10重量%、約0.0005～5重量%、約0.0005～2重量%、約0.0005～1重量%が挙げられる。

[0039] また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、GGAの1重量部に対して、0.0001重量部以上が好ましく、0.001重量部以上がより好ましく、0.005重量部以上がさらにより好ましく、0.01重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、脂溶性抗酸化剤の添加による容器壁へのGGAの吸着抑制効果（GGAの含有率低下の抑制効果）、コンタクトレンズへのGGAの吸着抑制効果、並びにGGAの熱及び光に対する安定性向上効果が十分に得られる。

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、GGAの1重量部に対して、100重量部以下が好ましく、50重量部以下がより好ましく、10重量部以下がさらにより好ましく、5重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激も少ない。

[0040] 眼科用剤中の脂溶性抗酸化剤の含有量としては、GGAの1重量部に対して、約0.0001～100重量部、約0.0001～50重量部、約0.

0.0001～10重量部、約0.0001～5重量部、約0.001～100重量部、約0.001～50重量部、約0.001～10重量部、約0.001～5重量部、約0.005～100重量部、約0.005～50重量部、約0.005～10重量部、約0.005～5重量部、約0.01～100重量部、約0.01～50重量部、約0.01～10重量部、約0.01～5重量部が挙げられる。

[0041] 粘稠化剤：グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、メチルセルロース、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、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のようなセルロース系高分子化合物、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、寒天、アルギン酸、 α -シクロデキストリン、デキストリン、デキストラン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩（ナトリウム塩など）、コンドロイチン硫酸ナトリウム、デンプン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、カラギーナン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメタクリレートのようなポリビニル系高分子化合物、ポリアクリル酸のアルカリ金属塩（ナトリウム塩、及びカリウム塩など）、ポリアクリル酸のアミン塩（モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩など）、ポリアクリル酸のアンモニウム塩のようなカルボキシビニルポリマー、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、エラスチン、セラミド、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ポリエチレンイミンアルギン酸塩（ナトリウム塩など）、アルギン酸エステル（プロピレングリコールエステルなど）、トラガント末、並びにトリエソプロパノールアミンなど。

[0042] <その他の薬理活性成分又は生理活性成分>

GGA以外の薬理活性成分又は生理活性成分は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

薬理活性成分又は生理活性成分として、例えば、網膜疾患の予防又は治療

成分、神経栄養因子、充血除去成分、眼筋調節薬成分、抗炎症薬成分又は収斂薬成分、抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分、ビタミン類、アミノ酸類、抗菌薬成分又は殺菌薬成分、糖類、高分子化合物、セルロース又はその誘導体、及び局所麻酔薬成分などが挙げられる。これらの成分の具体例を以下に例示する。

[0043] 網膜疾患の予防又は治療成分：例えば、プロスト系薬剤（ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロストなど）、プロスタマイド系薬剤（ビマトプロストなど）、プロストン系薬剤（イソプロピルウノプロストン）のようなプロスタグランジン $F_2\alpha$ 誘導体； β 遮断薬（マレイン酸チモロール、ゲル化チモロール、塩酸カルテオロール、ゲル化カルテオロールなど）、 β_1 遮断薬（塩酸ベタキソロールなど）、 $\alpha\beta$ 遮断薬（塩酸レボブノロール、ニプラジロール、塩酸ブナゾシンなど）、 α_2 遮断薬（ブリモニジン酒石酸塩）のような交感神経遮断薬；塩酸ピロカルピン、臭化ジスチグミンのような副交感神経作動薬；エピネフリン、酒石酸水素エピネフリン、塩酸ジピペフリンのような交感神経作動薬；ドルゾラミド塩酸塩、布林ゾラミドのような炭酸脱水素酵素阻害剤；SNJ-1656、K-115のようなROCK(Rho-associated coiled coil forming protein kinase)の特異的阻害剤；ロメリジン塩酸塩のようなカルシウム拮抗剤；DE-117のようなEP2アゴニスト；OPA-6566のようなアデノシンA2a受容体作動薬；VEGFアプタマー（ペガプタニブナトリウム）、VEGF阻害剤（ラニビズマブ、ベバシズマブ）のような加齢黄斑変性症治療剤など。

[0044] 神経栄養因子：例えば、神経栄養因子（NGF：Nerve growth factor）、脳由来神経栄養因子（BDNF：brain-derived nerve growth factor）、及びグリア細胞由来神経栄養因子（GDNF：glial cell line-derived neurotrophic factor）など。

また、血清は神経栄養因子を始めとする栄養因子を含むため、患者から採取した血清を添加してその患者に用いる製剤にすることもできる。

[0045] 充血除去成分：例えば、 α -アドレナリン作動薬、具体的にはエピネフリ

ン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン、酒石酸水素エピネフリン、及び硝酸ナファゾリンなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

[0046] 眼筋調節薬成分：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、及び硫酸アトロピンなど。

[0047] 抗炎症薬成分又は収斂薬成分：例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、アラントイン、イプシロン-アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、硝酸銀、プラノプロフェン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム、塩化ベルベリン、及び硫酸ベルベリンなど。

[0048] 抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分：例えば、アシタザノラスト、ジフェンヒドラミン又はその塩酸塩などの塩、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、レボカバスチン又はその塩酸塩など、アンレキサノクス、イブジラスト、タザノラスト、トラニラスト、オキサトミド、スプラタスト又はそのトシル酸塩などの塩、クロモグリク酸ナトリウム、及びペミロラストカリウムなど。

[0049] ビタミン類：例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リン酸ピリドキサル、シアノコバラミン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウム、及びユビキノン誘導体など。

[0050] アミノ酸類：例えば、アミノエチルスルホン酸（タウリン）、グルタミン酸、クレアチニン、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム・カリウム混合

物、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸マグネシウム、イプシロンーアミノカプロン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、リジン、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ吉草酸、及びコンドロイチン硫酸ナトリウムなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

[0051] 抗菌薬成分又は殺菌薬成分：例えば、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロラムフェニコール、スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソキサゾールジエタノールアミン、スルフイソキサゾールモノエタノールアミン、スルフイソメゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウム、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、及びアシクロビルなど。

[0052] 糖類：例えば、単糖類、二糖類、具体的にはグルコース、マルトース、トレハロース、スクロース、シクロデキストリン、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。

[0053] 高分子化合物：例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、デキストラン、ペクチン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール(完全、または部分ケン化物)、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、マクロゴールおよびその薬学的に許容される塩類など。

[0054] セルロース又はその誘導体：例えば、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシエチルセルロース、ニトロセルロースなど。

[0055] 局所麻酔薬成分：例えば、クロロブタノール、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなど。

[0056] pH

眼科用製剤のpHは、4以上が好ましく、5.5以上がより好ましく、6以上がさらにより好ましく、6.5以上がさらにより好ましい。上記範囲で

あれば、GGAの熱及び光に対する安定性が良好な製剤になる。

また、9以下が好ましく、8.5以下がより好ましく、8以下がさらにより好ましく、7.5以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が抑えられる。

[0057] 眼科用容器

本発明では、少なくとも、眼科用組成物との接触面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ABS樹脂、AS樹脂、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素、アルミニウム、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の材料で構成されている眼科用容器を採用する。

[0058] ポリオレフィンとしては、ポリエチレン（高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、超低密度ポリエチレン、直鎖状低密度ポリエチレン、超高分子量ポリエチレンなどを含む）、ポリプロピレン（アイソタクチックポリプロピレン、シンジオタクチックポリプロピレン、アタクチックポリプロピレンなどを含む）、及びエチレン・プロピレンコポリマーなどが挙げられる。

[0059] アクリル酸樹脂としては、アクリル酸メチルのようなアクリル酸エステル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸シクロヘキシル、メタクリル酸t-ブチルシクロヘキシルのようなメタクリル酸エステルなどが挙げられる。

[0060] テレフタル酸エステルとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリトリメチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートなどが挙げられる。

[0061] 2,6-ナフタレンジカルボン酸エステルとしては、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレートなどが挙げられる。

[0062] フッ素樹脂としては、フッ素置換ポリエチレン（ポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレンなど）、ポリフッ化ビニリデン、ポリフッ化ビニル、パーフルオロアルコキシフッ素樹脂、四フッ化エチレン・

六フッ化プロピレンコポリマー、エチレン・四フッ化エチレンコポリマー、エチレン・クロロトリフルオロエチレンコポリマーなどが挙げられる。

[0063] ポリアミドとしては、ナイロンなどが挙げられる。

[0064] ポリアセタールとしては、オキシメチレン単位のみからなるものの他、一部にオキシエチレン単位を含むものが挙げられる。

[0065] 変性ポリフェニレンエテルとしては、ポリスチレン変性ポリフェニレンエテルなどが挙げられる。

[0066] ポリアリレートとしては、非晶質ポリアリレートなどが挙げられる。

[0067] ポリイミドとしては、芳香族ポリイミド、例えばピロメリット酸二無水物と4, 4'-ジアミノジフェニルエーテルとを重合させたものが挙げられる。

[0068] セルロースアセテートとしては、セルロースジアセテート、セルローストリアセテートなどが挙げられる。

[0069] ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素としては、メタン、エタン、プロパン、ブタン、エチレン、プロピレン、1-ブテン、2-ブテン、1,3-ブタジエン等の炭化水素；フルオロメタン、ジフルオロメタン、フルオロホルム、テトラフルオロメタン、1,1-ジフルオロエタン、1,2-ジフルオロエタン、1-フルオロプロパン、2-フルオロプロパン、1,2-フルオロプロパン、1,3-フルオロプロパン、1-フルオロブタン、2-フルオロブタン、フッ化ビニル、1,1-ジフルオロエチレン、1,2-ジフルオロエチレン、トリフルオロエチレン、テトラフルオロエチレン、3-フルオロプロペン、1,3-フルオロプロペン、1,1,4,4-テトラフルオロブタジエン、ペルフルオロブタジエン等のフッ素原子で置換された炭化水素；クロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1-クロロプロパン、2-クロロプロパン、1,2-クロロプロパン、1,3-クロロプロパン、1-クロロブタン、2-クロロブタン、塩化ビニル、1,1-ジクロロエチレン、1,2-ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、3-クロロプロペン、1,3-クロロプロペン、1,1,4,4-テトラ

クロロブタジエン、ペルクロロブタジエン等の塩素原子で置換された炭化水素；ブロモメタン、ジブロモメタン、ブロモホルム、テトラブロモメタン、1,1-ジブロモエタン、1,2-ジブロモエタン、1-ブロモプロパン、2-ブロモプロパン、1,2-ブロモプロパン、1,3-ブロモプロパン、1-ブロモブタン、2-ブロモブタン、臭化ビニル、1,1-ジブロモエチレン、1,2-ジブロモエチレン、トリブロモエチレン、テトラブロモエチレン、3-ブロモプロペン、1,3-ブロモプロペン、1,1,4,4-テトラブロモブタジエン、ペルブロモブタジエン等の臭素原子で置換された炭化水素；ヨードメタン、ジヨードメタン、ヨードホルム、テトラヨードメタン、1,1-ジヨードエタン、1,2-ジヨードエタン、1-ヨードプロパン、2-ヨードプロパン、1,2-ヨードプロパン、1,3-ヨードプロパン、1-ヨードブタン、2-ヨードブタン、ヨウ化ビニル、1,1-ジヨードエチレン、1,2-ジヨードエチレン、トリヨードエチレン、テトラヨードエチレン、3-ヨードプロペン、1,3-ヨードプロペン、1,1,4,4-テトラヨードブタジエン、ペルヨードブタジエン等のヨウ素原子で置換された炭化水素等が例示される。

中でも、炭化水素、又はフッ素原子で置換された炭化水素が好ましく、フッ素原子で置換された炭化水素がより好ましく、フルオロメタン、ジフルオロメタン、フルオロホルム、又はテトラフルオロメタンがさらにより好ましい。

[0070] ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素は、眼科用組成物との接触面の一部又は全部に形成された重合膜であるのが好ましい。

上記重合膜は、連続剛性測定法による硬度が0.01～5 Gpaであることが好ましく、0.1～1 Gpaであることがより好ましい。このような硬度を充足することにより、GGAの吸着抑制効果と柔軟性を併せ持たせることができ、眼科用容器として使用し易くなる。

[0071] 連続剛性測定法による硬度の測定方法は公知であるが、具体的には、以下の方法で測定される。

(1) 測定対象の容器の重合膜形成部分を切り出して、5×5mmの小片を得、

これを試料とする。なお、測定対象の容器の場合と同条件で重合膜を表面に形成させたシリコンウェハには、測定対象の容器と同様の膜厚及び硬度の重合膜が形成されているので、その小片を試料としてもよい。

(2) 次いで、上記試料の重合膜の反対側をアルミ製の試料台に接着剤を使用して固定する。

(3) Nano Indenter XP (MTS Nano Instruments社製) を用いて、下記条件で測定する。

圧子：曲率半径50～100 nmのダイヤモンドチップからなるバーコビッチ型の圧子を用いる。

圧子荷重：2gfに設定する。

押し込み深さの設定値：500 nmに設定する。

測定点の深さ：押し込み深さが20～40 nmのポイントについての硬度を測定する。

重合膜表面の位置決定：圧子を5 nm／秒の速度で重合膜に降下させ、スチフネス（剛性パラメータ）が125 N/mとなるところを重合膜表面とする。

(4) 上記条件で、10以上の測定点で硬度(Gpa)を測定する。なお、測定点は、100 μm以上の間隔を空けるものとする。斯くして測定された硬度の平均値を、重合膜の硬度（Gpa）とする。

[0072] 上記の重合膜の膜厚については、特に制限されないが、例えば0.02～0.5 μm、好ましくは0.04～0.4 μm、更に好ましくは0.06～0.3 μmが例示される。膜厚は、例えば、株式会社溝尻光学工業社製のエリプソメータ（DVA-36L3）を用いて測定することができる。

[0073] 上記重合膜を容器の表面に形成させる方法は、特に制限されず、重合膜を形成させる公知の方法を使用できる。好ましくは、前述する炭化水素をモノマーガスとして使用して容器表面でプラズマ重合させる方法が挙げられる。プラズマ重合によって上記重合膜を形成させることにより、GGAの吸着抑制効果や柔軟性が一層優れた重合膜の成膜が可能になると共に、低温で成膜が可能になる、ピンホールのない緻密な薄膜が形成できる、重合膜と容器の

密着性が良好になる等の利点を得られる。

[0074] 容器材料は、ポリオレフィン（特に、ポリエチレン、ポリプロピレン）、メタクリル酸エステル（特に、メタクリル酸メチル）、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、及びフッ素置換ポリエチレン（特に、ポリテトラフルオロエチレン）からなる群より選ばれる少なくとも1種であるのが好ましい。

[0075] 眼科用容器は、容器内面に上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよく、容器自体が上記材料で成型されていてもよい。また、眼科用組成物と接触する面の少なくとも一部が上記材料で構成されていればよいが、接触面の全部が上記材料で構成されているのが好ましい。

[0076] 例えば点眼剤容器、洗眼剤容器、軟膏剤容器のように、注出口又はノズルを有する容器では、注出口又はノズルを含む全部分が上記材料で成型されていてもよく、注出口又はノズル以外の本体部分だけ上記材料で成型されていてもよい。また、全部分の内面に上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよく、本体部分の内面にだけ上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよい。

また、例えばコンタクトレンズのパッケージソリューション容器のように、周縁部が圧着されている容器では、圧着部分を含めて全部分が上記材料で構成されていてもよく、圧着部分を除く本体部分だけ上記材料で構成されていてもよい。また、圧着部分を含めて全部分の内面に上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよく、本体部分の内面にだけ上記材料で構成された層又はフィルムが形成されていてもよい。

[0077] 容器の形状、容量、容器壁の厚みなどは特に限定されない。容器の種類に応じて、通常使用されている形状、容量、容器壁の厚みを採用できる。

また、容器内壁に上記材料からなる層又はフィルムが形成されている場合、成型された層又はフィルムを本体に積層したものであってもよく、蒸着、プラズマCVD、プラズマ重合、スパッタリング等により層又はフィルムが形成されたものであってもよい。上記材料からなる層又はフィルムの厚みは

、特に限定されず、例えば、約10nm～5mmとすることができる。

[0078] 眼科用容器の種類は、眼科用組成物に応じて選択できる。例えば、点眼剤では点眼容器、洗眼剤では洗眼容器、コンタクトレンズ装着液ではコンタクトレンズ装着液容器、コンタクトレンズ洗浄液ではコンタクトレンズ洗浄容器、コンタクトレンズ保存液ではコンタクトレンズ保存容器、コンタクトレンズ消毒液ではコンタクトレンズ消毒容器、コンタクトレンズマルチパーパスソリューションではコンタクトレンズマルチパーパスソリューション容器、コンタクトレンズパッケージソリューションではコンタクトレンズパッケージソリューション容器、摘出眼組織の保存剤では摘出眼組織の保存容器、手術時灌流液では、手術時灌流液収容容器又は手術時灌流液の送液チューブ、眼軟膏では眼軟膏容器、眼内注射剤では注射剤容器又はシリンジなどである。中でも、点眼容器、洗眼容器、手術時灌流液収容容器又は手術時灌流液の送液チューブ、眼軟膏容器、注射剤容器又はシリンジが好ましく、点眼容器、眼軟膏容器、注射剤容器又はシリンジがより好ましい。

[0079] 眼科用組成物は、眼科用容器に収容、内包、ないしは充填されている。ここで、充填には、容器内が眼科用組成物で完全に満されている場合の他、一部空隙が残っている場合も含まれる。

[0080] 本発明の容器材料は、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ABS樹脂、AS樹脂、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素、アルミニウム、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種であるが、例えば、可塑剤、架橋剤、離型剤、増粘剤、強化剤、難燃剤、遮光剤、紫外線吸収剤、着色剤、防曇剤、帯電防止剤、重合開始剤、酸化防止剤、防かび剤、滑剤、充填剤などの、容器又はフィルム製造に使用される添加剤が含まれていてもよい。

[0081] 使用方法

本発明のキットの使用方法は、剤型により異なり、眼科用組成物の剤型に応じた投与経路とすればよい。

例えば、本発明の組成物が点眼剤である場合、上記濃度でGGAを含む点眼剤を、例えば、1回当たり、約1～2滴、1日約1～5回、好ましくは約1～3回点眼すればよい。

また、本発明の組成物が洗眼剤である場合、上記濃度でGGAを含む洗眼剤を、例えば、1回当たり、約1～20mL用いて、1日約1～10回、好ましくは約1～5回洗眼すればよい。

また、本発明の組成物が眼軟膏である場合、上記濃度でGGAを含む眼軟膏を、例えば、1回当たり、約0.001～5g、1日約1～5回、好ましくは約1～3回眼に塗布すればよい。

また、本発明の組成物が眼内注射剤である場合、上記濃度でGGAを含む注射剤を、1回当たり、約0.005～1mL、1～14日に約1～3回、好ましくは1回注入すればよい。

また、本発明の組成物が、コンタクトレンズ用液（洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション、パッケージソリューション）、移植用の角膜等の摘出眼組織の保存剤、又は手術時灌流液である場合、上記濃度でGGAを含む組成物を、これらの製剤の通常の用法用量で使用すればよい。

[0082] 投与期間は、疾患の種類やステージ、年齢、体重、性別、投与経路などによって異なるが、例えば、約1日～30年の範囲で適宜選択できる。本発明の眼科用組成物が、網膜保護作用により網膜疾患の進行を抑制するときは、投与し続ける場合もある。

[0083] その他

本発明は、GGAを含有する眼科用組成物を眼科用容器に収容する方法において、眼科用容器として、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ABS樹脂、AS樹脂

、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素、アルミニウム、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の容器材料で構成されている容器を用いる、眼科用組成物中のGGAの含有率の低下抑制方法、及び眼科用容器へのGGAの吸着抑制方法を包含する。

本発明方法において、眼科用組成物の成分、その使用量、組成物の性状、容器材料の具体例、容器の形状、容器の性状などは、本発明の眼科用組成物キットについて説明した通りである。

実施例

[0084] 以下、本発明を、実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(1) ゲラニルゲラニルアセトンの調製

市販のテプレノン（和光純薬社）（オールトランス体：5Zモノシス体（重量比）＝6：4）を入手して、シリカゲルクロマトグラフィーによりオールトランス体、及び5Zモノシス体を精製した。

具体的な条件としては、シリカゲル（PSQ60B 富士シリシア化学製）をガラス製管に充てんして、移動相（n-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）により分取精製を行った。分取後、各フラクションを濃縮及び減圧乾燥して、さらにオールトランス体、及び5Zモノシス体の精製度及び構造をそれぞれGC及び¹H-NMR（溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン）で確認した（収率約20％）。

[0085] <GC測定条件>

カラム：DB-1（J&W Scientific、0.53mm×30m、膜厚1.5μm）

カラム温度：200℃→5℃/min→300℃（10分間）

気化室温度：280℃

検出器温度：280℃

キャリアーガス：ヘリウム

水素圧：60 kPa

Air 圧：50 kPa

メイクアップガス圧：75 kPa（窒素ガス）

全流量：41 mL/min

カラム流量：6.52 mL/min

線速度：58.3 cm/sec

スプリット比：5：1

注入量：0.1 g/100 mL（エタノール溶液）の試料を1 μ L 注入

[0086] （2）GGA濃度の測定方法

後述するGGAの残存率試験において、GGAの濃度は以下の方法で測定した。

日本薬局方「テプレノン標準品（オールトランス体：5Zモノシス体＝重量比約6：4、一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団製）」、又はテプレノン（和光純薬社）を標準品として、薬食審査発第0412007号「テプレノン100 mg/g 細粒」に記載された溶出試験の測定条件に準じて、以下のHPLC測定条件にて、5Zモノシス体の面積値（Ac）、及びオールトランス体の面積値（At）から、各点眼剤に含まれるGGAの濃度を測定した。なお、テプレノン（オールトランス体：5Zモノシス体＝重量比3：2）についてはオールトランス体及び5Zモノシス体の総量をGGA含量として計算した。

[0087] ＜HPLC測定条件＞

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：YMC-Pack ODS-A（内径4.6 mm、長さ15 cm、粒径3 μ m）

カラム温度：30℃

移動相：90%アセトニトリル溶液

流量：1.2～1.3 mL/min（5Zモノシス体、オールトランス体の順

に溶出される)

注入量：0.05 g / 100 mL の試料を 5 μ L 注入

[0088] (3) GGA の残存率試験 No. 1

市販のテプレノン、及び上記の方法により精製したオールトランス体を、それぞれ含んだ点眼剤を、以下のようにして調製した。各点眼剤の組成を後掲の表 1～表 3 に示す。

具体的には、65℃に加温した界面活性剤（ポリソルベート 80 及び／又は P O E ヒマシ油）に、テプレノン、又はオールトランス体、又はさらにパルミチン酸レチノール、若しくはゴマ油を投入して 65℃の湯浴中で 2 分間攪拌溶解させ、さらに 65℃の水を加えた後、各緩衝液を混和攪拌して均一溶液とし、塩酸又は水酸化ナトリウムにより pH 及び浸透圧を調整した。この液を孔径 0.2 μ m のメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエントフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、澄明な無菌点眼剤とした。なお、各操作において、GGA が器具などに吸着して含量低下しないことを、後述する H P L C により予め確認した後に無菌点眼剤を調製した。

各点眼剤を 10 mL～15 mL 容量のプラスチック製容器又はガラス製容器に 5 mL ずつガラス製ホールピペットで分注し、密栓した。容器材質及び容量については、後掲の表 3 に示す。これらを試験管立てに正立静置させた状態で、40℃75%RH で、2 時間、8 時間、及び 24 時間で安定性試験を実施した。前述する H P L C 条件により、製造直後及び所定時間静置後、それぞれの点眼剤中のテプレノンもしくはオールトランス体含量（g / 100 mL）を定量して、それぞれの残存率（%）を算出した。

[0089]

[表1]

g/100mL	処方 1	処方 2	処方 3
オルトランス体	0.05	0.05	0.05
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.00	0.30	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.40	3.20	—
酢酸	—	—	1.30
酢酸	—	—	0.40
ポリリルヘート80	0.35	0.35	0.35
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	適量	適量	適量
pH	5.7	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	270	260	240

[0090] [表2]

g/100mL	処方 4	処方 5	処方 6	処方 7
オルトランス体	0.05	—	0.05	—
オルトランス体:5Z モノス体 重量比 (6:4)	—	0.05	—	0.05
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.000	2.000	—	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.400	0.400	—	—
酢酸	—	—	1.300	1.300
酢酸	—	—	0.400	0.400
POEヒマシ油	0.020	0.020	0.020	0.020
ポリリルヘート80	0.500	0.500	0.500	0.500
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	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	5.7	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	270	270	240	240

[0091]

[表3]

g/100mL	処方 8	処方 9	処方 10	処方 11	処方 12	処方 13
オールトランス体	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	0.30	—	0.30	—	0.30	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	3.20	—	3.20	—	3.20	—
ホウ酸	—	1.30	—	1.30	—	1.30
ホウ砂	—	0.40	—	0.40	—	0.40
POEヒマシ油	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ポリソルベート80	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
ゴマ油	—	—	0.05	0.05	—	—
パルミチン酸レチノール	—	—	—	—	0.05	0.05
塩酸	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
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	260	240	260	240	260	240

(パルミチン酸レチノール：170万IU/g)

[0092] [表4]

材質	略称	容量及び名称	製造元	型番
ガラス	GLS	10mL 遠沈管	IWAKI	8084CTF10
ポリメチルペンテン	TPX	15mL 遠沈管	住友ベークライト	MS-56150
ポリカーボネート	PC	10mL V底遠沈管	Thermo Scientific	3105-0015
ポリエチレンテレフタレート	PET	15mL 遠沈管	CORNING	430053
ポリプロピレン	PP	15mL コニカルチューブ	ベクトン・ディッキンソン	352196
ポリメタクリル酸メチル樹脂	PMMA	10mL スピッツ管 P	日水製薬	06470
低密度ポリエチレン	LDPE	10mL スピッチ	アズワン	2-467-01
ポリテトラフルオロエチレン	PTFE	13mL スピッツ底試験管	テフロン	FW12413
ポリスチレン	PS	15mL 遠沈管	IWAKI	2324-015
ポリブチレンサクシネート	PBS	15mL 遠沈管	Thermo Scientific	366079

なお、いずれの容器もV底形状容器を使用した。また、PC製容器については付属キャップがないために、PP製容器付属のキャップで密栓した。

[0093] 残存率 (%) = 100 × [所定時間静置後のテブレノン含量又はオールトランス体含量 (g/100mL) / 調製直後のテブレノン含量又はオールトランス体含量 (g/100mL)]

[0094] 結果を、表5～表7に示す。

[表5]

残存率(%)		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	比較例 1	比較例 2
容器材質		GLS	TPX	PC	PET	PP	PMMA	PS	PBS
40℃ 2h	処方 1	100.2	98.1	100.3	100.2	95.4	95.0	86.8	87.8
	処方 2	100.1	97.7	99.4	99.7	95.0	93.3	87.3	86.4
	処方 3	99.5	97.2	99.2	99.7	93.4	91.6	82.0	81.8
40℃ 8h	処方 1	100.1	94.3	99.6	99.9	82.3	79.2	55.7	56.4
	処方 2	98.9	92.9	98.6	98.9	79.2	78.0	56.2	56.9
	処方 3	98.8	92.6	99.0	98.9	76.6	74.6	46.1	46.0
40℃ 24h	処方 1	99.4	87.0	99.4	99.6	51.1	49.6	11.2	11.4
	処方 2	98.4	85.9	98.2	98.9	50.0	48.5	11.7	11.7
	処方 3	98.6	85.0	98.9	98.7	45.4	43.6	7.5	7.4

[0095] [表6]

残存率(%)		実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	比較例 3	比較例 4
容器材質		GLS	TPX	PC	PET	PP	PMMA	LDPE	PTFE	PS	PBS
40℃ 2h	処方 4	99.3	97.8	99.2	99.1	95.3	93.3	88.9	98.6	84.9	85.5
	処方 5	100.1	97.8	99.1	100.9	95.8	94.6	89.6	99.8	85.9	86.9
	処方 6	98.6	99.0	97.3	99.2	95.0	93.3	88.7	99.0	84.1	84.7
	処方 7	100.8	99.2	100.1	100.5	96.7	95.2	91.2	98.8	86.1	86.9
40℃ 8h	処方 4	98.0	94.4	98.1	97.7	81.9	81.0	67.6	97.7	58.3	57.8
	処方 5	99.7	95.9	99.0	99.2	83.9	82.2	68.0	99.6	58.5	58.8
	処方 6	98.4	93.3	98.1	98.3	80.4	79.0	62.3	97.3	50.8	51.8
	処方 7	100.7	96.4	100.4	99.4	82.6	82.1	64.1	98.7	51.0	52.6
40℃ 24h	処方 4	100.5	92.1	100.2	100.7	59.6	59.4	35.8	100.7	16.1	16.5
	処方 5	99.6	90.8	99.7	100.4	60.5	60.4	35.5	100.4	15.6	16.8
	処方 6	100.1	89.3	100.4	99.7	53.9	54.1	26.8	100.3	8.8	9.5
	処方 7	100.3	91.0	99.9	98.9	54.5	54.4	26.8	100.6	9.0	10.5

[0096] [表7]

残存率(%)		実施例 15	実施例 16	実施例 17
容器材質		GLS	PP	LDPE
40℃ 2h	処方 8	99.6	94.7	89.6
	処方 9	99.4	93.9	86.5
	処方 10	99.7	96.4	92.3
	処方 11	99.8	96.0	90.1
	処方 12	99.5	96.1	92.3
	処方 13	100.0	95.5	90.6

[0097] 表5～7から明らかなように、GGAを含む点眼剤を、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメタクリル酸メチル、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、ポリテトラフルオロエチレン、又は

ガラス製の容器中に保存した場合、GGAの残存率は非常に高かった。これに対して、ポリスチレン、又はポリブチレンサクシネート製の容器に保存した場合は、GGAの残存率は低かった。

[0098] また、表5の処方2と処方3との対比、表7の処方8と処方9との対比、表7の処方10と処方11との対比、及び表7の処方12と処方13との対比から明らかなように、ホウ酸緩衝剤に比べてリン酸緩衝剤を含む方が、GGAの残存率は高かった。

また、表5の処方8と処方10との対比、及び表5の処方9と処方11との対比から明らかなように、ゴマ油を含むことによりGGAの残存率が向上した。

また、表5の処方8と処方12との対比、及び表5の処方9と処方13との対比から明らかなように、パルミチン酸レチノールを含むことによりGGAの残存率が向上した。

[0099] (4) GGAの残存率試験No. 2

市販のテプレノン、並びに上記の方法により精製したオールトランス体、及び5Zモノシス体を、それぞれ含んだ点眼剤を、以下のようにして調製した。各点眼剤の組成を後掲の表8に示す。

具体的には、65℃に加温した界面活性剤（POEヒマシ油60、及び／又はPOE硬化ヒマシ油、ポリソルベート80）に、オールトランス体、テプレノン、又は5Zモノシス体を投入して65℃の湯浴中で2分間攪拌溶解させ、さらに65℃の水を加えた後、各緩衝液を混和攪拌して均一溶液とし、塩酸又は水酸化ナトリウムによりpH及び浸透圧を調整した（処方14～19）。

処方14及び15を10mL～15mL容量のプラスチック製容器（遠沈管）に5mLずつガラス製ホールピペットで分注し、密栓した。

また、処方16、17、18、及び19を13mL容量の点眼容器（形状は、ロート製薬 なみだロートドライアイ（商品名）用容器と同じ）に上記と同じように10mLずつガラス製ホールピペットで分注し、密栓した。それ

それぞれの容器材質及び容量については、後掲の表 9 に示す。

[0100] これらを正立静置させた状態で、40℃75%RHで、2時間、4時間、8時間、及び24時間で安定性試験を実施した。前述したHPLC条件により、製造直後及び所定時間静置後、それぞれの点眼剤中のオールトランス体、テプレノン、又は5Zモノシス体含量（g/100mL）を定量して、それぞれの残存率（%）を算出した。

[0101] 使用した点眼容器の外観を図 1 に示す。

[0102] [表8]

g/100mL	処方 14	処方 15	処方 16	処方 17	処方 18	処方 19
オールトランス体	—	—	1.000	—	0.005	—
オールトランス体:5Zモノシス体 重量比(6:4)	—	—	—	1.000	—	0.005
5Zモノシス体	0.050	0.050	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	0.300	—	—	—	—	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	3.200	—	—	—	—	—
杓酸	—	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300
杓砂	—	0.400	0.400	0.400	0.400	0.400
POE ヒマシ油	0.020	0.020	0.100	0.100	0.0005	0.0005
POE 硬化ヒマシ油 60	—	—	2.000	2.000	0.010	0.010
ポリリルベート 80	0.500	0.500	2.000	2.000	0.010	0.010
塩酸	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
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.47	7.69	7.59	7.55	7.54	7.55
浸透圧 mOsm	248	236	255	253	236	235

[0103] [表9]

材質	略称	容量及び名称	製造元	型番
ポリカーボネート	PC	10mL V底遠沈管	Thermo Scientific	3105-0015
ポリエチレンテレフタレート	PET	15mL 遠沈管	CORNING	430053
ポリスチレン	PS	15mL 遠沈管	IWAKI	2324-015
ポリブチレンサキシネート	PBS	15mL 遠沈管	Thermo Scientific	366079
ポリカーボネート	PC-ED	13mL 点眼容器*	—	—
ポリエチレンテレフタレート	PET-ED	13mL 点眼容器*	—	—
低密度ポリエチレン	LDPE-ED	13mL 点眼容器*	—	—
高密度ポリエチレン	HDPE-ED	13mL 点眼容器*	—	—
ポリエチレンナフタレート	PEN-ED	13mL 点眼容器*	—	—

*PET以外の点眼容器は、何れも、本試験のために、作製したものである。

PET点眼容器は、ロート製薬 なみだロートドライアイ（商品名）用容器

[0104] 結果を表 10、及び表 11 に示す

[表10]

残存率 (%)		実施例 18	実施例 19	比較例 5	比較例 6
容器材質		PC	PET	PS	PBS
40℃ 2h	処方 14	100.0	100.4	89.6	89.9
	処方 15	99.9	100.2	86.8	86.6
40℃ 8h	処方 14	99.4	99.6	57.1	56.5
	処方 15	100.4	100.6	49.1	49.0
40℃ 24h	処方 14	99.0	99.3	15.2	15.9
	処方 15	99.9	99.8	12.3	12.6

[0105] [表11]

残存率 (%)		実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
容器材質		PC -ED	PET -ED	LDPE -ED	HDPE -ED	PEN -ED
40℃ 2h	処方 16	100.2	100.3	100.5	100.8	100.1
	処方 17	98.5	100.8	98.8	98.9	99.4
	処方 18	96.1	98.6	—	—	98.8
	処方 19	97.2	97.7	—	—	98.9
40℃ 4h	処方 16	100.3	99.5	98.4	98.6	100.3
	処方 17	101.0	100.6	98.9	100.9	100.7
	処方 18	95.2	98.4	—	—	96.2
	処方 19	95.8	97.7	—	—	98.4
40℃ 8h	処方 16	101.2	102.2	98.5	99.9	101.0
	処方 17	99.9	99.5	96.0	97.2	99.2
	処方 18	94.6	95.7	—	—	98.2
	処方 19	96.3	96.2	—	—	96.3
40℃ 24h	処方 16	101.0	101.1	95.6	97.9	101.0
	処方 17	98.7	99.2	92.9	95.2	97.6
	処方 18	94.8	98.2	—	—	97.3
	処方 19	93.9	97.7	—	—	97.3

[0106] 表 10 から明らかなように、GGA を含む点眼剤を、ポリカーボネート、又はポリエチレンテレフタレータの容器中に保存した場合、GGA の残存率は非常に高かった。これに対して、ポリスチレン、又はポリブチレンサクシネート製の容器に保存した場合は、GGA の残存率は低かった。

表 11 から明らかなように、GGA を含む点眼剤を、ポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレータ、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、又はポリエチレンナフタレータの点眼容器形状に作製した容器中に保存した場合、GGA の残存率は非常に高かった。

産業上の利用可能性

[0107] 本発明の眼科用組成物キットは、組成物中のGGAの含有率の低下が著しく抑えられており、実用上極めて有用である。

請求の範囲

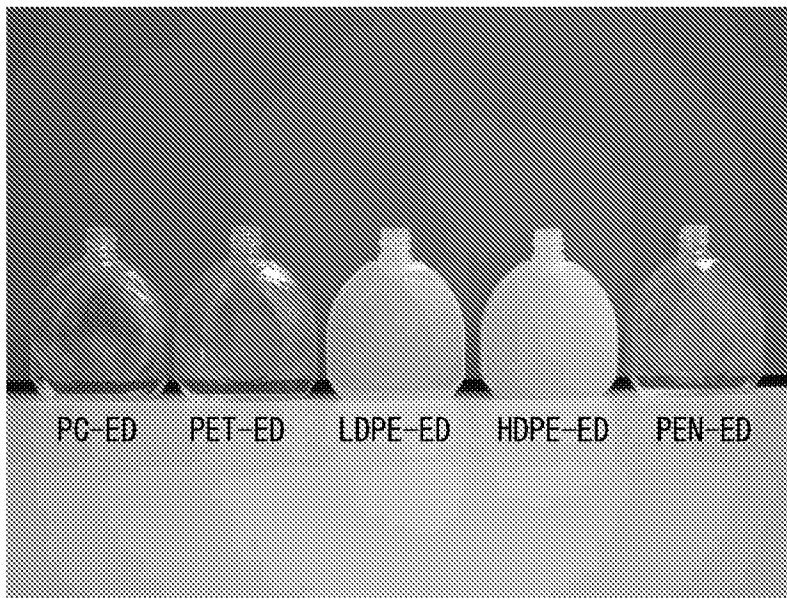
- [請求項1] ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物が眼科用容器に収容された眼科用組成物キットであって、眼科用容器は、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の容器材料で構成されている眼科用組成物キット。
- [請求項2] 容器材料が、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメタクリル酸メチル、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、ポリテトラフルオロエチレン、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の眼科用組成物キット。
- [請求項3] 眼科用組成物のゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.00001～10重量%である請求項1又は2に記載の眼科用組成物キット。
- [請求項4] 眼科用組成物のpHが6～8である請求項1～3の何れかに記載の眼科用組成物キット。
- [請求項5] 眼科用組成物が、さらにリン酸緩衝剤を含む請求項1～4の何れかに記載の眼科用組成物キット。
- [請求項6] 眼科用組成物が、さらに脂溶性抗酸化剤を含む請求項1～5の何れかに記載の眼科用組成物キット。
- [請求項7] 眼科用組成物が、液体状、流動状、又は半固形状である請求項1～6の何れかに記載の眼科用組成物キット。
- [請求項8] 眼科用組成物が点眼剤であり、眼科用容器が点眼容器である請求項1～6の何れかに記載の眼科用組成物キット。
- [請求項9] ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物を眼科用容器に収容する工程を含み、眼科用容器として、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、

テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の容器材料で構成されている容器を用いることにより、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下を抑制する、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下抑制方法。

[請求項10]

ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物を眼科用容器に収容する工程を含み、眼科用容器として、少なくとも、眼科用組成物と接触する面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の容器材料で構成されている容器を用いることにより、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着を抑制する、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着抑制方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/054780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/121(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/121, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/10, A61K47/04, A61K47/46, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-133967 A (Eisai Co., Ltd.), 28 May 1996 (28.05.1996), claims 1 to 3; paragraphs [0015], [0016], [0019] (Family: none)	1-10
Y	JP 2000-319170 A (Eisai Co., Ltd.), 21 November 2000 (21.11.2000), claims 1 to 6; paragraphs [0007], [0010] (Family: none)	1-10
Y	WO 2010/100656 A2 (MICRO LABS LTD.), 10 September 2010 (10.09.2010), page 2, lines 1 to 6 & JP 2012-516187 A & US 2010/0216877 A1 & EP 2398443 A	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 April, 2013 (18.04.13)

Date of mailing of the international search report
07 May, 2013 (07.05.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/054780

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Microfilm of the specification and drawings annexed to the request of Japanese Utility Model Application No. 24537/1988 (Laid-open No. 130346/1989) (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 September 1989 (05.09.1989), claims; "Effects of the Device" (Family: none)	1-10
Y	JP 5-4918 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 January 1993 (14.01.1993), claims 1 to 8; paragraph [0019] & US 5185372 A & EP 473159 A1	1-10
Y	JP 8-266587 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 October 1996 (15.10.1996), claims 1 to 3; paragraph [0002] (Family: none)	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/121(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i,
A61K47/04(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/121, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/10, A61K47/04, A61K47/46, A61P27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 8-133967 A (エーザイ株式会社) 1996.05.28 請求項 1-3, [0015], [0016], [0019] (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2000-319170 A (エーザイ株式会社) 2000.11.21 請求項 1-6, [0007], [0010] (ファミリーなし)	1-10

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 8 . 0 4 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 7 . 0 5 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高橋 樹理

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

4 4 9 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/100656 A2 (MICRO LABS LIMITED) 2010.09.10 第2頁第1-6行 & JP 2012-516187 A & US 2010/0216877 A1 & EP 2398443 A	1-10
Y	日本国実用新案登録出願 63-24537 号(日本国実用新案登録出願公開 1-130346 号)の願書に添付した明細書及び図面の内容を撮影したマ イクロフィルム (大正製薬株式会社) 1989.09.05 実用新案登録請求の範囲, [考案の効果] (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 5-4918 A (千寿製薬株式会社) 1993.01.14 請求項 1-8, [0019] & US 5185372 A & EP 473159 A1	1-10
Y	JP 8-266587 A (大正製薬株式会社) 1996.10.15 請求項 1-3, [0002] (ファミリーなし)	1-10