

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-200411

(P2005-200411A)

(43) 公開日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 31/7004

A 6 1 P 27/02

C 0 7 H 3/02

F I

A 6 1 K 31/7004

A 6 1 P 27/02

C 0 7 H 3/02

テーマコード (参考)

4 C 0 5 7

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2004-365179 (P2004-365179)
 (22) 出願日 平成16年12月17日 (2004.12.17)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-420418 (P2003-420418)
 (32) 優先日 平成15年12月18日 (2003.12.18)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000177634
 参天製薬株式会社
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1
 9号
 (74) 代理人 100083149
 弁理士 日比 紀彦
 (74) 代理人 100060874
 弁理士 岸本 瑛之助
 (74) 代理人 100079038
 弁理士 渡邊 彰
 (74) 代理人 100069338
 弁理士 清末 康子
 (72) 発明者 中村 雅胤
 奈良県生駒市高山町8916-16 参天
 製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 涙液層安定化剤

(57) 【要約】

【課題】 ドライアイまたはドライアイに起因する角結膜上皮障害の治療剤を探索すること。

【解決手段】 マンノースを含有する点眼剤は、涙液層を安定化することにより、ドライアイまたはドライアイに起因する角結膜上皮障害に対して優れた改善効果を発揮する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

マンノースを有効成分として含有する涙液層の安定化剤。

【請求項 2】

マンノースの濃度が 0.01 ~ 20% (w/v) である請求項 1 記載の涙液層の安定化剤。

【請求項 3】

マンノースを有効成分として含有するドライアイまたはドライアイに起因する角結膜上皮障害の治療剤。

【請求項 4】

ドライアイに起因する角結膜上皮障害が、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項 3 記載の角結膜上皮障害の治療剤。

【請求項 5】

剤型が点眼剤である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の涙液層の安定化剤または角結膜上皮障害の治療剤。

【請求項 6】

マンノースを含有する点眼剤を点眼することにより、眼球表面の涙液層を安定化するシステム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、マンノースを有効成分として含有することを特徴とする涙液層の安定化剤に関する。また、本発明は、マンノースを有効成分として含有するドライアイまたはドライアイに起因する角結膜上皮障害の治療剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

角膜は、直径約 1 cm、厚さ約 1 mm の透明な無血管の組織であり、また、結膜は、角膜縁より後方の眼球表面と眼瞼の裏面を覆っている粘膜であるが、これらは視機能に重要な影響を及ぼすことが知られている。

【0003】

ところで、眼球の表面を覆っている涙液層は極めて薄く、滑らかに保たれているが、涙液層が不安定になるとその表面が滑らかでなくなる結果、まばたきをするまでの短時間のあいだにドライスポットという乾燥部分が生じ、角膜の一部が露出することがある。このように、眼球表面の涙液層が不安定化すれば、眼部に乾燥感や不快感を伴い、さらに角膜の露出が頻繁に生じると、ドライアイなどの症状を引き起こすことがある。

【0004】

ドライアイは、涙液が減少したり、涙液の働きが悪くなったりすることによって、眼の表面に傷ができる症状であり、結果として眼の疲れ、痛み、充血などを起こし、角結膜上皮障害の原因にもなっている（非特許文献 1）。また、近年では、コンタクトレンズの装用に伴い、ドライアイを原因とする角膜上皮障害が増加傾向にある。

【0005】

一方、マンノース (mannose) は、植物界に広く分布しているマンナンなどの多糖の加水分解物（単糖類）として知られているが、医薬品の添加物としても使用されていて、人体に対する安全性も確認されている。特許文献 1 は、糖、カリウム及び殺菌消毒剤（抗生物質・抗菌剤）からなる重度の火傷、熱傷、褥傷などの創傷治療剤に関する発明を記載し、糖としてブドウ糖、マンノース、麦芽糖などが列挙されている。また、特許文献 2 は、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などの皮膚または粘膜疾患の治療用医薬組成物に関する発明を記載し、その医薬組成物の 1 つとしてグルコース、ガラクトース、マンノースなどの糖が挙げられている。

10

20

30

40

50

【0006】

しかしながら、マンノースが眼球表面の涙液層を安定化する知見は全くなく、また、ドライアイに対する薬理作用を検討する報告もない。

【特許文献1】特開昭63-215631号公報

【特許文献2】特開2002-308783号公報

【非特許文献1】臨眼, 46, 738-743 (1992)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、ドライアイやドライアイに起因する角結膜上皮障害に対して優れた治療効果のある安全な点眼剤を提供することを課題とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、まず、角膜表面不正指数変化試験を実施して、マンノースを含有する点眼剤を点眼した後に眼球表面の球面不正（なお、球面不正は、角膜表面の涙液層の形状が不正になるほど大きくなる。）を経時的に測定したところ、驚くべきことに、入手が容易で、かつ、人体に対する安全性にも優れているマンノースが、涙液層の安定化効果を有することを見い出した。さらに、ドライアイモデルによる角膜上皮障害の治療効力試験を実施することによって、マンノースが角膜上皮障害に対して優れた改善効果を発揮することを見い出し、本発明に至った。

20

【0009】

すなわち、本発明は、

(1) マンノースを有効成分として含有する涙液層の安定化剤、

(2) マンノースの濃度が0.01~20% (w/v)である前(1)記載の涙液層の安定化剤、

(3) マンノースを有効成分として含有するドライアイまたはドライアイに起因する角結膜上皮障害の治療剤、

(4) ドライアイに起因する角結膜上皮障害が、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である前(3)記載の角結膜上皮障害の治療剤、

30

(5) 剤型が点眼剤である前(1)~(4)のいずれかに記載の涙液層の安定化剤または角結膜上皮障害の治療剤、

(6) マンノースを含有する点眼剤を点眼することにより、眼球表面の涙液層を安定化するシステム、

に関する。

【0010】

本発明のマンノースを含有する点眼剤は、涙液層を安定化して、ドライアイまたはドライアイに起因する角結膜上皮障害を治療することを目的とするものであるが、コンタクトレンズの装用に伴う角膜上皮障害の治療も当然に本発明の目的に含まれる。本発明のマンノースを含有する点眼剤がドライアイモデルによる角膜上皮障害に対して治療効果を発揮するのは、マンノースによる涙液層の安定化作用に基づくものであると推察される。

40

【0011】

本発明で用いられるマンノースは、特に制限はなく、市販のマンノースをそのまま使用しても差し支えない。マンノースは、動植物の糖タンパク質の構成成分であり、また、医薬品の添加物として使用されているので、人体に対する安全性が高い。

【0012】

本発明の涙液層安定化剤または角結膜上皮障害治療剤の好ましい投与剤型としては、例えば点眼剤が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

【0013】

本発明の点眼剤中のマンノースの濃度は、特に制限されないが、点眼剤の特性や効果等

50

の観点から、マンノースの濃度は0.01~20% (w/v)、好ましくは0.1~15% (w/v)、より好ましくは1~10% (w/v)である。

【0014】

本発明のマンノースを含有する点眼剤には、本発明の目的を損なわない範囲で他の薬物を配合することもできる。その様な薬物としては、抗菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗緑内障剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤などが挙げられる。

【0015】

本発明の点眼剤には、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合することができる。

【0016】

等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

【0017】

緩衝剤としては例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 α -アミノカプロン酸、トロメタモール等を挙げることができる。

【0018】

pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

【0019】

薬物や他の添加物が水難溶性の場合などに添加される可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等を挙げることができる。

【0020】

安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

【0021】

保存剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせ使用することもできる。

【0022】

本発明の点眼剤のpHは4.0~8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

【0023】

本発明の点眼剤の点眼回数は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、好ましくは1日1回~6回程度である。マンノースの投与量は好ましくは1日2 μ g~約100mgである。

【発明の効果】

【0024】

後述する角膜表面不正指数変化試験の項で詳述するが、本発明のマンノースを含有する点眼剤を点眼した後に眼球表面の球面不正を経時的に測定したところ、マンノースを含有する点眼剤は、眼球表面の涙液層を安定に保持する。また、角膜上皮障害の治癒効力試験の結果より、マンノースを含有する点眼剤はドライアイモデルにおいて優れた治癒効果を発揮し、ドライアイに起因する角結膜上皮障害の治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

以下に、実施例を掲げて本発明を詳しく説明するが、これは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0026】

[角膜表面不正指数変化試験]

本試験は、角膜形状測定装置を用いて、被験点眼剤を点眼した後の角膜表面の不正度(

10

20

30

40

50

涙液層の不正度)を測定することによって、各被験点眼剤の涙液安定化作用を評価するものである。

【0027】

(実験方法)

5%マンノース(w/v)水溶液20 μ lを雄性日本白色ウサギの眼に全身麻酔下で点眼した後、強制開眼下で0(点眼直後)、10分後の角膜表面形状を角膜形状測定装置(トーマー社製「TMS-2N」)を用いて測定した。

【0028】

マンノース水溶液の代わりにコントロールとして生理食塩水20 μ lを用い、上記と同じ操作を行った。

10

【0029】

(結果)

測定した球面不正指数(球面不正指数は角膜表面の涙液層の形状が不正になるほど大きな値となる。)に基づいて、球面不正指数変化(点眼直後の球面不正指数を10分後における球面不正指数から減じた値をいう。)を算出した。これらの結果を表1に示す。なお、各被験溶液の球面不正指数変化は、3例または5例の平均値を示す。

【表1】

点眼剤	10分後の球面不正指数変化
5%マンノース水溶液	0.09
生理食塩水	0.81

20

【0030】

(考察)

表1から明らかなように、マンノース含有水溶液はマンノースを配合しない生理食塩水と比較して顕著な涙液安定化効果を示す。

30

【0031】

[角膜上皮障害の治癒効力試験]

雄性SDラットを用い、Fujiharaらの方法(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 42(1):96-100(2001))に準じ、ドライアイモデルを作製した。ドライアイモデル作成後、宮田らの方法(眼科臨床医報 48(2):183-188(1994))に修飾を加えた手法で、角膜上皮障害の改善率を判定した。

【0032】

(実験方法)

雄性SDラットにネンブタールを投与して全身麻酔を施した。ついで眼窩外涙腺を摘出し、2ヶ月かけて角膜上皮障害を誘発させた。

40

【0033】

つぎに、5%マンノース(w/v)水溶液を1日6回、7日間点眼した。

【0034】

点眼開始7日後、角膜上皮の障害部分をフルオレセインにて染色した。角膜上皮の上部、中間部および下部のそれぞれについて、フルオレセインによる染色の程度を下記の基準に従ってスコア判定し、上記各部のスコアの合計の平均値から角膜上皮障害の改善率を算出した。

【0035】

マンノース水溶液の代わりにコントロールとして生理食塩水を用い、上記と同じ操作を行った。

50

【0036】

さらに、正常眼についても上記各部のスコアの合計の平均値を求めた。

【0037】

(判定基準)

0：染色されていない。

【0038】

1：染色が疎であり、各点状の染色部分は離れている。

【0039】

2：染色が中程度であり、点状の染色部分の一部が隣接している。

【0040】

3：染色が密であり、各点状の染色部分は隣接している。

10

【0041】

(結果)

生理食塩水点眼群(コントロール)における上記各部のスコアの合計の平均値を基準(改善率：0%)にして5%マンノース(w/v)点眼群の改善率を算出した。これを表2に示す。なお、スコアの平均値は各8例の平均である。改善率は以下の計算式により算出した。

【0042】

$$\text{改善率}(\%) = \{ (\text{コントロール}) - (\text{マンノース}) \} / \text{障害度} \times 100$$

$$\text{障害度} = (\text{コントロール}) - (\text{正常眼})$$

20

【表2】

群	スコア合計の平均値	改善率(%)
正常眼	3.2	
生理食塩水	5.6	0
5%マンノース水溶液	4.3	54.2

30

【0043】

(考察)

上記のラットを用いた角膜上皮障害の治癒効力試験の結果から明らかなように、マンノースは角膜上皮障害を顕著に改善する。

【0044】

[製剤例]

マンノースを用いた代表的な製剤例を以下に示す。

【0045】

処方例(点眼剤)

100ml中

マンノース	5g
濃グリセリン	500mg
ポリソルベート80	200mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	適量
1N水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

40

【0046】

上記処方例と同様にして、マンノースを100ml中に100mg、1g、3g、10g含有する点眼剤を調製することができる。

50

フロントページの続き

(72)発明者 平井 慎一郎

奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内

(72)発明者 木村 章男

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 参天製薬株式会社内

(72)発明者 坂本 佳代子

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 参天製薬株式会社内

(72)発明者 杉原 由起子

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 参天製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C057 BB02

4C086 AA01 AA02 EA01 MA01 MA04 MA58 NA14 ZA33