

(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
2019年12月26日(26.12.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/245015 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 17/04* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61P 27/16* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61P 37/08* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

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, ST, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/024644

(22) 国際出願日: 2019年6月21日(21.06.2019)

(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 2018-119006 2018年6月22日(22.06.2018) JP

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(71) 出願人: 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 稲垣 孝司(INAGAKI, Koji); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 森本 隆司(MORIMOTO, Takashi); 〒5220314 滋賀県犬上郡多賀町大字四手字諏訪348-3 参天製薬株式会社内 Shiga (JP). 梶原 悠(KAJIWARA, Yu); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING DESLORATADINE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition for topical administration that comprises desloratadine or a salt thereof and is characterized by containing no benzalkonium chloride.

(57) 要約: 本発明は、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、局所投与用医薬組成物を提供する。

WO 2019/245015 A1

明 細 書

発明の名称： デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物 技術分野

[0001] 本発明は、有効成分としてデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、局所投与用医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」ともいう）に関する。

背景技術

[0002] 繰り返しの使用を想定した、水等の溶媒を含む医薬組成物は、菌類等の繁殖を防止するため、一定以上の防腐対策が要求される。そのため、そのような医薬組成物には通常、防腐剤が配合されている。例えば、点眼剤であれば、多くの場合、防腐剤として塩化ベンザルコニウムが使用される。塩化ベンザルコニウムは水溶性であり、化学的に安定で、他の防腐剤と比較しても防腐効力が高いために防腐剤として汎用されている。しかし、塩化ベンザルコニウムには細胞障害作用があり、曝露量が増えると角膜上皮障害を引き起こす可能性が増大する。そのため、特に塩化ベンザルコニウムに過敏な反応を示す患者や重度の角膜上皮障害を有する患者には使用することができない。

[0003] 一方で、防腐剤が添加されていない点眼剤で、上市されているほとんどの点眼剤は、ユニットドーズ型（1回使い切りタイプ）のもの、または防腐剤フリー容器（防腐効力を発揮するための特別な構造を有する容器）に保存されているものが一般的である。

[0004] ところで、H1ヒスタミン受容体拮抗薬の一つであるデスロラタジンは、アレルギー性疾患治療剤「デザレックス（登録商標）錠5mg」の有効成分であり、その有効量を1日1回経口投与することにより、アレルギー性鼻炎、じんましん、皮膚疾患に伴うそう痒の症状の治療効果を奏することが知られている（非特許文献1）。また、デスロラタジンは、点眼剤および点鼻剤といった局所投与用製剤として使用できることは報告されているが、それらの製剤にはいずれも塩化ベンザルコニウムが添加されている（特許文献1お

よび特許文献2)。特に、特許文献1には、塩化ベンザルコニウムの濃度が高いほど点眼剤のpHや活性が安定するため、医薬品添加物一覧表に記載されている最高濃度(0.127%)で保存剤として含有させるのが好ましいとも記載されている。一方で、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、塩化ベンザルコニウムが添加されていない局所投与用医薬組成物は一切知られていない。さらに、デスロラタジン又はその塩自身が防腐効力を有するとの報告もない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開WO98/48803号公報

特許文献2：特開第2005-53825号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：「デザレックス（登録商標）錠5mg」添付文書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 塩化ベンザルコニウムを含有しない、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物を提供することは興味深い課題である。さらに、本発明は、塩化ベンザルコニウムに限らず防腐剤が添加されていなくても防腐効力を奏する、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬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

[0008] 本発明者らは、鋭意研究を行ったところ、有効成分としてデスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物が塩化ベンザルコニウムを含む防腐剤を含有することなく、十分な防腐効力を有することを見出し、本発明に至った。具体的に、本発明は以下を提供する。

(1) 有効成分としてデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、局所投与用医

薬組成物。

(2) 0.001% (w/v) 以上の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する、(1)に記載の医薬組成物。

(3) 0.01%～5% (w/v) の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する、(1)に記載の医薬組成物。

(4) 眼科用組成物、耳鼻科用組成物、吸入用組成物又は経皮吸収用組成物である、(1)～(3)に記載の医薬組成物。

(5) 点眼剤である、(1)～(4)に記載の医薬組成物。

(6) 点眼剤用容器がマルチドーズ型容器である、(5)に記載の医薬組成物。

(7) 添加剤として緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び安定化剤からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、(1)～(6)のいずれかに記載の医薬組成物。

(8) 緩衝剤、等張化剤及びpH調節剤を含有する、(7)に記載の医薬組成物。

(9) さらに安定化剤を含有する、(8)に記載の医薬組成物。

(10) pHが、4.0～8.5である、(1)～(9)のいずれかに記載の医薬組成物。

(11) pHが、6.0～8.0である、(1)～(10)のいずれかに記載の医薬組成物。

(12) 防腐剤を含有しない、(1)～(11)のいずれかに記載の医薬組成物。

(13) 投与経路が、眼の近傍への投与である、(1)～(12)のいずれかに記載の医薬組成物。

(14) 眼の近傍への投与が、眼瞼皮膚への塗布である、(13)に記載の医薬組成物。

(15) 投与経路が、皮膚上投与又は経皮投与である、(1)～(4)および(7)～(12)のいずれかに記載の医薬組成物。

(16) 投与剤形が、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、リニメント剤、経皮吸収型製剤、貼付剤、スプレー剤および注射剤よりなる群から選択される、(1)～(4)および(7)～(15)のいずれかに記載の医薬組成物。

(17) 有効成分として0.01% (w/v) 以上の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、添加剤として緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び安定化剤からなる群より選択される少なくとも1種を含有し、かつ塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、医薬組成物。

(18) 有効成分として0.01% (w/v) 以上の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、添加剤として緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び安定化剤からなる群より選択される少なくとも1種を含有し、かつ防腐剤を含有しないことを特徴とする、医薬組成物。

(19) デスロラタジン又はその塩を0.01% (w/v) 以上の濃度で配合することで、添加剤として防腐剤を含有せずに、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物に防腐効力を付与する方法。

(20) デスロラタジン又はその塩を0.01% (w/v) 以上の濃度で配合することで、添加剤として防腐剤を含有せずに、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物に防腐効力を維持する方法。

なお、前記(1)から(20)の各構成は、任意に2以上を選択して組み合わせることができる。

[0009] さらに、本発明は以下も提供する。

(21) 治療が必要な患者に、治療上の有効量の(1)～(18)のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを特徴とする、アレルギー性疾患を治療および／または予防する方法。

(22) アレルギー性疾患の治療および／または予防に使用する、(1)～(18)のいずれかに記載の医薬組成物。

(23) アレルギー性疾患を治療および／または予防するための医薬を製造

するための、(1)～(18)のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

発明の効果

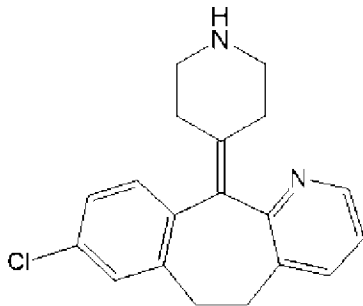
[0010] 本発明は、塩化ベンザルコニウムを含有しない、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物を得ることができる。また、本発明は、塩化ベンザルコニウムに限らず防腐剤を添加しなくても防腐効力を奏する、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物を得ることもできる。

発明を実施するための形態

[0011] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0012] 本発明において、「デスロラタジン」とは、化学名 8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine で表される化合物であり、また下記式：

[化1]



で表される化合物である。

[0013] 本発明の医薬組成物において、含有されるデスロラタジンは塩であってもよく、医薬として許容される塩であれば特に制限されるものではない。塩としては、例えば無機酸との塩、有機酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト

酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。

本発明において、含有されるデスロラタジン又はその塩は、水和物又は溶媒和物の形態をとってもよい。

[0014] 本発明において、含有されるデスロラタジン又はその塩は、製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、可溶媒分解によりまたは生理学的条件下により、アミノ基などに変換される基を有する化合物である。例えば、デスロラタジンのプロドラッグ体として知られるロラタジンは、本発明におけるデスロラタジン又はその塩に包含される。

[0015] 本発明において、デスロラタジン又はその塩の含有量は、0.001% (w/v) 以上であり、好ましくは0.01% (w/v) 以上であり、より好ましくは0.03% (w/v) 以上であり、さらに好ましくは0.06% (w/v) 以上であり、さらにより好ましくは0.08% (w/v) 以上であり、特に好ましくは0.12% (w/v) 以上であり、0.24% (w/v) 以上であってもよい。その上限は、医薬品の有効成分として用いられる量であればよく、例えば5% (w/v) であり、好ましくは3% (w/v) であり、より好ましくは2% (w/v) である。デスロラタジン又はその塩の含有量としては、0.001~5% (w/v) であり、0.01~5% (w/v) が好ましく、0.03~5% (w/v) がより好ましく、0.06~3% (w/v) がさらに好ましく、0.08~3% (w/v) がさらにより好ましく、0.12~2% (w/v) が特に好ましい。より具体的には、その含有量は、好ましくは0.001% (w/v)、0.01% (w/v)、0.03% (w/v)、0.06% (w/v)、0.08% (w/v)、0

、 1 % (w / v) 、 0. 1 2 % (w / v) 、 0. 2 4 % (w / v) 、 0. 5 % (w / v) 、 1 % (w / v) 、 1. 5 % (w / v) 、 2 % (w / v) 、 3 % (w / v) 又は 5 % (w / v) である。

なお、本発明においてデスロラタジンの塩が含有される場合、これらの値はデスロラタジンの塩の含有量である。「% (w / v)」は、本発明の医薬組成物 1 0 0 m L 中に含まれる対象成分（ここでは、デスロラタジン又はその塩）の質量 (g) を意味する。以下、特に断りがない限り同様とする。

[0016] 本発明において、防腐剤とは、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン又はその塩、ソルビン酸又はその塩、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又はクロロブタノール等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

クロルヘキシジン又はその塩は、クロルヘキシジン、クロルヘキシジングルコン酸塩、クロルヘキシジン塩酸塩又はクロルヘキシジン酢酸塩である。

ソルビン酸又はその塩は、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム又はソルビン酸カリウムである。

[0017] 本発明において、「塩化ベンザルコニウムを含有しない」とは、医薬組成物に塩化ベンザルコニウムを実質的に含有しないことを指し、「防腐剤を含有しない」とは、医薬組成物に上記防腐剤を実質的に含有しないことを指す。なお、ここで用いる、塩化ベンザルコニウムを「実質的に含有しない」とは、塩化ベンザルコニウムを含まないこと、又は塩化ベンザルコニウムが医薬組成物に求められる防腐効力を発揮しない量の範囲で含有することを意図するものであり、防腐剤を「実質的に含有しない」とは、防腐剤として広く知られた成分を含まないこと、又は防腐剤として広く知られた成分が医薬組成物に求められる防腐効力を発揮しない量の範囲で含有することを意図するものであり、また、別の用途で用いる成分で、防腐作用も併せ持つような成分をすべて排除することを意図するものでもない。

[0018] 本発明において、「防腐効力」とは、細菌、真菌等の微生物の発育、増殖を防止する作用を指し、「防腐剤を含有することなく防腐効力を有する」と

は、医薬組成物に上記防腐剤を含有していなくても防腐効力を発揮することを指す。なお、医薬組成物の防腐効力は、例えば第17改正日本薬局方に記載の保存効力試験法に準じた試験を行うことにより、その程度を確認することができ、好ましくは、第17改正日本薬局方に記載の保存効力試験法に基づく試験に適合する防腐効力を指す。

[0019] 本発明の医薬組成物は、例えば、眼科用組成物、耳鼻科用組成物、吸入用組成物又は経皮吸収用組成物であり、それぞれ眼科用製剤、耳鼻科用製剤、吸入用製剤、経皮吸収用製剤として用いることができる。

[0020] 本発明の医薬組成物の投与経路は、医薬品として許容される局所投与経路であれば特に制限されるものではない。投与経路としては、例えば、眼への局所投与（例えば、点眼投与）、点鼻（経鼻）投与、耳への局所投与（例えば、点耳投与）、吸入投与、噴霧投与、経皮投与、皮膚上投与、注射投与等が挙げられる。

[0021] 本発明の医薬組成物の剤形は、医薬品として局所的に使用可能なものであれば特に制限されるものではない。剤形としては、例えば、点眼剤、点鼻剤（点鼻粉末剤、点鼻液剤）、点耳剤、吸入剤（吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤）、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、経皮吸収型製剤、貼付剤（テープ剤、パップ剤）、外用液剤（ローション剤、リニメント剤）、外用固形剤（外用散剤）、スプレー剤（ポンプスプレー剤、外用エアゾール剤）、注射剤（輸液剤、埋め込み注射剤、持続性注射剤）等が挙げられる。好ましくは点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、クリーム剤、ローション剤、貼付剤、眼科用経皮吸収型製剤又は眼科用注射剤である。これらは当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0022] 本発明の医薬組成物は、好ましくは眼科用組成物である。本発明の医薬組成物が眼科用組成物である場合、その剤形は、点眼剤、眼軟膏剤、眼科用経皮吸収型製剤又は眼科用注射剤が好ましく、点眼剤又は眼科用経皮吸収型製剤がより好ましく、点眼剤が最も好ましく、その投与経路は、点眼、眼粘膜への塗布、眼の近傍への塗布又は眼内もしくは眼の近傍への注射が好ましく

、点眼又は眼の近傍への塗布がより好ましく、点眼が最も好ましい。本発明において、「眼の近傍」とは、眼瞼及びその近傍を指し、眼瞼皮膚及びその近傍の皮膚も含まれる。眼の近傍は、好ましくは眼瞼皮膚である。例えば、眼の近傍への塗布とは、好ましくは眼瞼皮膚への塗布である。

[0023] 本発明の医薬組成物は、必要に応じて医薬品の添加剤を含んでいてもよい。例えば、眼科用組成物、耳鼻科用組成物、吸入用組成物又は経皮吸収用組成物としての要件を満たすために、緩衝剤、等張化剤、粘稠化剤、界面活性化剤、安定化剤、抗酸化剤、pH調節剤等を加えることができる。これらは、それぞれ単独で用いてもよく、また、2種以上を適宜組み合わせ用いてもよく、適量を配合することができる。

[0024] 本発明の医薬組成物に配合することができる緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。これらは、水和物又は溶媒和物の形態であってもよい。

リン酸又はその塩としては、リン酸、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、これらは水和物であってもよい。

ホウ酸又はその塩としては、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、これらは水和物であってもよい。

クエン酸又はその塩としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等が挙げられ、これらは水和物であってもよい。

酢酸又はその塩としては、酢酸、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、これらは水和物であってもよい。

炭酸又はその塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、これらは水和物であってもよい。

酒石酸又はその塩としては、酒石酸、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられ、これらは水和物であってもよい。

[0025] 本発明の医薬組成物に緩衝剤を配合する場合、緩衝剤は、1種単独で用い

てもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。これらの緩衝剤の中でも、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩がより好ましく、リン酸又はその塩がさらに好ましく、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムまたはこれらの水和物が特に好ましい。

[0026] 本発明の医薬組成物に緩衝剤を配合する場合の緩衝剤の含有量は、緩衝剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましく、0.1～3% (w/v) がさらに好ましく、0.2～1.5% (w/v) が最も好ましい。

[0027] 本発明の医薬組成物に配合することができる等張化剤の例としては、イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤等が挙げられる。

イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられる。

非イオン性等張化剤としては、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、ソルビトール、マンニトール、トレハロース、マルトース、スクロース等が挙げられる。

[0028] 本発明の医薬組成物に等張化剤を配合する場合、等張化剤は、1種単独で用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。これらの等張化剤の中でも、イオン性等張化剤がより好ましく、塩化ナトリウムが特に好ましい。

[0029] 本発明の医薬組成物に等張化剤を配合する場合の等張化剤の含有量は、等張化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましく、0.1～2% (w/v) がさらに好ましく、0.2～1% (w/v) が最も好ましい。

[0030] 本発明の医薬組成物に配合することができる粘稠化剤の例としては、メチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメ

チルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0031] 本発明の医薬組成物に粘稠化剤を配合する場合、粘稠化剤は、1種単独で用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

[0032] 本発明の医薬組成物に粘稠化剤を配合する場合の粘稠化剤の含有量は、粘稠化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5% (w/v) が好ましく、0.01～3% (w/v) がより好ましく、0.1～2% (w/v) がさらに好ましい。

[0033] 本発明の医薬組成物に配合することができる界面活性化剤の例としては、カチオン性界面活性化剤、アニオン性界面活性化剤、非イオン性界面活性化剤等が挙げられる。

カチオン性界面活性化剤としては、アルキルアミン塩、アルキルアミンポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物、アルキルイミダゾリン、1-アシルアミノエチル-2-アルキルイミダゾリン、1-ヒドロキシエチル-2-アルキルイミダゾリン等が挙げられる。ただし、塩化ベンザルコニウムはカチオン性界面活性化剤の性質を有しているが、これには含まれない。

アニオン性界面活性化剤としては、レシチン等のリン酸脂質等が挙げられる。

非イオン性界面活性化剤としては、ステアリン酸ポリオキシシル40等のポリオキシエチレン脂肪酸エステル；ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、

ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート 65 等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；ポリオキシシル 5 ヒマシ油、ポリオキシシル 9 ヒマシ油、ポリオキシシル 15 ヒマシ油、ポリオキシシル 35 ヒマシ油、ポリオキシシル 40 ヒマシ油等のポリオキシシルヒマシ油；ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、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、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、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール等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；ショ糖ステアリン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル；トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（ビタミン E TPGS）等が挙げられる。

[0034] 本発明の医薬組成物に界面活性化剤を配合する場合、界面活性化剤は、1 種単独で用いてもよく、また、2 種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

[0035] 本発明の医薬組成物に界面活性化剤を配合する場合の界面活性化剤の含有量は、界面活性化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.01～10%（w/v）が好ましく、0.05～5%（w/v）がより好ましく、0.05～3%（w/v）がさらに好ましく、0.05～1%（w/v）が特に好ましい。

[0036] 本発明の医薬組成物に配合することができる安定化剤の例としては、エデト酸又はその塩等が挙げられる。

エデト酸又はその塩としては、エデト酸、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム等が挙げられる。

[0037] 本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合、安定化剤は、1 種単独で

用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

[0038] 本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合の安定化剤の含有量は、安定化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5% (w/v) が好ましく、0.01～3% (w/v) がより好ましく、0.1～2% (w/v) がさらに好ましい。

[0039] 本発明の医薬組成物に配合することができる抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシルエン、亜硫酸ナトリウム、2-メルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。

[0040] 本発明の医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合、抗酸化剤は、1種単独で用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

[0041] 本発明の医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合の抗酸化剤の含有量は、抗酸化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5% (w/v) が好ましく、0.01～3% (w/v) がより好ましく、0.1～2% (w/v) がさらに好ましい。

[0042] 本発明の医薬組成物に配合することができるpH調節剤としては、酸又は塩基がある。酸の例としては、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸等が挙げられ、塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0043] 本発明の医薬組成物にpH調節剤を配合する場合、pH調節剤は、1種単独で用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

[0044] 本発明の医薬組成物のpHは、4.0～8.5の範囲内が好ましく、6.0～8.0がより好ましい。本発明の医薬組成物が眼科用組成物である場合、医薬組成物のpHは、眼科用製剤として許容される範囲内にあればよく、例えば4.0～8.5が好ましく、6.0～8.0がより好ましく、6.5～7.5がさらに好ましく、6.7～7.3が特に好ましい。より具体的には、そのpHは、好ましくは6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2又は7.3である。

[0045] 本発明の医薬組成物の浸透圧比は、0.5～2.0の範囲内が好ましい。

本発明の医薬組成物が眼科用組成物である場合、医薬組成物の浸透圧比は、眼科用製剤として許容される範囲内にあればよく、例えば0.5～2.0が好ましく、0.7～1.6がより好ましく、0.8～1.4がさらに好ましく、0.9～1.2が特に好ましい。

[0046] 本発明の医薬組成物は、水等の溶媒を含む医薬組成物が好ましい。本発明の医薬組成物は、構成成分が全て溶解または一部懸濁していてもよく、またエマルション、半固体状の形態であってもよい。本発明の医薬組成物は、構成成分が全て溶解している溶液状態であることがより好ましく、水溶液であることが最も好ましい。溶媒又は分散媒は、限定されるものではないが、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）であり、好ましくは水である。

[0047] 本発明の医薬組成物がエマルションである場合は、水中油型エマルション（水相を連続相として、水相と分散した油性液滴から構成されるエマルション）であっても油中水型エマルション（油相を連続相として、油と分散した水性液滴から構成されるエマルション）であってもよい。油性液滴または水性液滴の平均サイズは、20～3000nmであり、好ましくは30～1000nmであり、より好ましくは50～600nmであり、さらに好ましくは100～300nmである。

[0048] 本発明の医薬組成物がエマルションである場合、用いられる油相の例としては、皮膚外用剤または皮膚化粧料として許容されるものであれば特に制限されるものではなく、例えば、動物系、植物系、石油系、鉱物系及び合成系由来の油分、油脂、高級脂肪酸、高級アルコール等が挙げられ、具体的にはワセリン、白色ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、スクワラン、スクワレン、セレシン、ミツロウ、サラシミツロウ、オリーブ油、ゴマ油、ヒマシ油、シリコン油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ラウリン酸又はそのエステル、ミリスチン酸又はそのエステル、パルミチン酸又はそのエステル、ステアリン酸又はそのエステル、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、ステアリルアルコール、オク

チルドデカノール等が挙げられる。これらは、1種単独で用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

また、用いられる水相の例としては、皮膚外用剤または皮膚化粧料として許容されるものであれば特に制限されるものではなく、例えば、多価アルコール等が挙げられ、具体的にはグリセリン、濃グリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリブチレングリコール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。これらは、1種単独で用いてもよく、また、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよい。

エマルション中の油相の量は、例えば水中油型エマルションであれば、組成物全量に対して0.1～50% (w/v) であり、好ましくは5～30% (w/v) である。

[0049] 本発明において、上記の油相成分及び水相成分は、それぞれの物理化学的性質を利用して、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、リニメント剤、経皮吸収型製剤、テープ剤、パップ剤、外用散剤、ポンプスプレー剤、外用エアゾール剤等に用いられてもよい。

[0050] 本発明において、医薬組成物を収容する容器は、容器本体の大きさや形状に特に制限されるものではない。本発明の医薬組成物が眼科用組成物である場合、医薬組成物を収容する容器は、点眼剤用容器が好ましく、その点眼剤用容器はマルチドーズ型容器、1回使い切りのユニットドーズ型容器又はPFMD (Preservative Free Multi Dose) 容器のいずれであってもよいが、本発明の医薬組成物は防腐効力を有することから、マルチドーズ型容器が特に好ましい。マルチドーズ型容器とは、複数回使用することを目的にキャップ等の開閉を自由に行えるようにした容器であり、開封後一定期間に渡って使用することができ、持ち運びも容易である。

[0051] 本発明において、医薬組成物を収容する容器の素材は、容器の形態に沿ったものであれば特に制限されるものではなく、樹脂製容器、アルミ製容器、

ガラス製容器等が挙げられるが、特に、本発明の医薬組成物を収容する容器が点眼容器である場合は、樹脂製容器が好ましい。樹脂製容器の材質は、例えば、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリブチレンテレフタレート、ポリプロピレンーポリエチレンコポリマー、ポリ塩化ビニル、アクリル樹脂、ポリスチレン、環状オレフィンポリマー、環状オレフィンコポリマー等が挙げられる。さらにポリエチレンは、その密度によって分類され、低密度ポリエチレン（LDPE）、中密度ポリエチレン（MDPE）、高密度ポリエチレン（HDPE）等が挙げられる。

[0052] 本発明の医薬組成物は、デスロラタジン又はその塩を唯一の有効成分として含有してもよい。また、本発明の医薬組成物は、本発明の効果を妨げない範囲であれば、デスロラタジン又はその塩以外の他の医薬活性成分を含んでもよい。特に、本発明の医薬組成物が眼科用組成物である場合は、デスロラタジン又はその塩以外の点眼剤に用いられる他の医薬活性成分を含んでもよい。他の医薬活性成分として、例えば、抗炎症剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、ビタミン剤、血管収縮剤、散瞳剤、縮瞳剤、眼圧降下剤、ドライアイ治療剤、局所麻酔剤等の有効成分が挙げられる。他の医薬活性成分は、医薬組成物の総重量に対して、例えば0.001～5%（w/v）の量で配合してもよい。また、これらは2種以上組み合わせて用いてもよい。

[0053] 本発明の医薬組成物は、アレルギー性疾患の治療剤として有用である。本発明において、「アレルギー性疾患」とは、外部からの抗原に対する免疫反応によって引き起こされる疾患またはその症状を指す。アレルギー性疾患の例として、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんましん等が挙げられるが、それらに限定されるものではない。本発明において、アレルギー性疾患の治療とは、アレルギー性疾患又はその症状のあらゆる治療（例えば、治癒、改善、軽減、進行の抑制等）及びその予防を指す。また、アレルギー性疾患の再発の阻止も含まれる。

本発明において、「患者」とは、ヒトのみに限らずその他の動物、例えば

、イヌ、ネコ、ウマなども意味する。患者は、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。本発明において、「治療上の有効量」とは、未治療対象と比べて、疾患およびその症状の治療効果をもたらす量、または疾患およびその症状の進行の遅延をもたらす量などを指す。

[0054] 本発明の医薬組成物は、眼科用のアレルギー性疾患の治療剤として用いることがより好ましく、特にアレルギー性結膜炎の治療剤として有用である。アレルギー性結膜炎の治療には、アレルギー性結膜炎及びその症状のあらゆる治療（例えば、治癒、改善、軽減、進行の抑制等）及びその予防が含まれる。

[0055] 本発明の医薬組成物を投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば用法用量は特に制限されるものではない。本発明の医薬組成物が眼科用組成物である場合は、1回1滴、1日1～6回、好ましくは1日1～4回、より好ましくは1日1～2回に分けて投与することができる。さらに、本発明の医薬組成物が点眼剤である場合には、ハードコンタクトレンズ装用時においても、ソフトコンタクトレンズ装用時においても使用することができる。

ソフトコンタクトレンズとしては、例えば、ヒドロキシエチルメタクリレートを主成分とするコンタクトレンズ又はシリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ等が挙げられる。なお、本発明の適用対象となるソフトコンタクトレンズの種類については、特に限定されるものではなく、イオン性または非イオン性、含水性または非含水性のいずれであってもよい。例えば、繰り返し使用されるレンズの他、1日使い捨て用レンズ、1週間使い捨て用レンズ、2週間使い捨て用レンズなどの市販されるすべてのソフトコンタクトレンズに適用可能である。

[0056] 本発明の医薬組成物が点鼻用組成物である場合は、1回1滴～数滴、又は1回1噴霧～数噴霧、1日1～6回、好ましくは1日1～4回、より好ましくは1日1～3回に分けて点鼻することができる。

[0057] 本発明の医薬組成物が点耳用組成物である場合は、1回1滴～数滴、1日1～6回、好ましくは1日1～4回、より好ましくは1日1～3回に分けて

点耳することができる。

[0058] 本発明の医薬組成物が吸入用組成物である場合は、1回1噴霧～数噴霧、1日1～6回、好ましくは1日1～4回、より好ましくは1日1～3回に分けて吸入することができる。

[0059] 本発明の医薬組成物が眼科用経皮吸収型製剤である場合は、1回1mg～1gを1日1～4回、好ましくは1日2回、より好ましくは1日1回眼瞼皮膚に塗布することができる。

[0060] 本発明の医薬組成物に防腐効力を付与する方法は、医薬組成物にデスロラタジン又はその塩を配合することを含む。

[0061] 本発明の医薬組成物の防腐効力を維持する方法は、医薬組成物にデスロラタジン又はその塩を配合することを含む。

実施例

[0062] 以下に、製剤例および試験例を示すが、これらは本発明をより良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。

[0063] [製剤例]

以下に本発明の代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は製剤1mL中の含量である。

[0064] 製剤例 1

デスロラタジン	0.5mg
リン酸二水素ナトリウム	10mg
塩化ナトリウム	10mg
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0065] 製剤例 2

デスロラタジン	5mg
リン酸二水素ナトリウム	5mg
塩化ナトリウム	5mg

希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0066] 製剤例 3

デスロラタジン	2. 5 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
エデト酸二ナトリウム	0. 1 m g
塩化ナトリウム	5 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0067] 製剤例 4

デスロラタジン	5 m g
ホウ酸	1 m g
塩化ナトリウム	5 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0068] 製剤例 5

デスロラタジン	2. 5 m g
ポリソルベート 80	1 m g
ポリエチレングリコール	1 m g
グリセリン	適量
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0069] 製剤例 6

デスロラタジン	10 m g
---------	--------

グリセリン	1 0 0 m g
ワセリン	3 0 m g
パラフィン	3 0 m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	3 0 m g
エデト酸ナトリウム	1 m g
塩化ナトリウム	5 m g
精製水	適量

[0070] [試験例]

(1) 防腐効力試験

本試験は、第 1 7 改正日本薬局方に記載の保存効力試験法に準じて実施した。

1. 被験製剤の調製

デスロラタジン (0. 2 4 g)、リン酸二水素ナトリウム (0. 5 g)、塩化ナトリウム (0. 5 g) を水に溶解して、p H 調節剤と水を加えて全量を 1 0 0 m L とし、濾過滅菌を行うことにより、実施例 1 の製剤を調製した。

[0071] 実施例 1

1 m L 中

デスロラタジン	2. 4 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	5 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	7. 0

[0072] 実施例 1 の調製方法と同様の方法にて、実施例 2 ～ 4 および比較例 1 ～ 2 の製剤を調製した。なお、比較例 1 で用いたレボセチリジン塩酸塩は「ザイザル (登録商標) 錠 5 m g」の有効成分、比較例 2 で用いたベポタスチンベ

シル酸塩は「タリオン（登録商標）錠 5 m g」の有効成分である。これらはいずれもアレルギー性疾患治療剤として上市されている。

[0073] 実施例 2

1 m L 中

デスロラタジン	1. 2 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	5 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	7. 0

[0074] 実施例 3

1 m L 中

デスロラタジン	0. 6 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	5 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	7. 0

[0075] 実施例 4

1 m L 中

デスロラタジン	0. 3 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	5 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

p H 7. 0

[0076] 比較例 1

1 m L 中

レボセチリジン塩酸塩 2. 8 5 m g

(レボセチリジンのフリー体 2. 4 m g 相当)

リン酸二水素ナトリウム 5 m g

塩化ナトリウム 5 m g

希塩酸 適量

水酸化ナトリウム 適量

精製水 適量

p H 7. 0

[0077] 比較例 2

1 m L 中

ベポタスチンベシル酸塩 2 1. 1 m g

(ベポタスチンのフリー体 1 5 m g 相当)

リン酸二水素ナトリウム 5 m g

塩化ナトリウム 5 m g

希塩酸 適量

水酸化ナトリウム 適量

精製水 適量

p H 7. 0

[0078] 2. 試験方法

接種菌として以下の菌株を使用した。

細菌：

大腸菌, *Escherichia Coli* ATCC 8739 (*E.coli*ともいう)

緑膿菌, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (*P.aeruginosa*ともいう

)

黄色ブドウ球菌, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (*S.aureus*ともい

う)

酵母菌およびカビ類：

カンジダ, *Candida albicans* ATCC 10231 (*C.albicans*ともいう)

クロコウジカビ, *Aspergillus brasiliensis* ATCC16404 (*A.brasiliensis*ともいう)

[0079] 各製剤からなる試験試料中の菌液濃度が $10^5 \sim 10^6$ 個/mL (5 菌種共) となるように、接種菌液を試験試料に接種した。具体的には、 $10^7 \sim 10^8$ cfu/mL となるように接種菌液を調製し、この接種菌液を $10^5 \sim 10^6$ cfu/mL となるように、実施例 1～4 及び比較例 1～2 の製剤からなる試験試料に各接種菌液を接種し、均一に混合し試料とした。これらの試料を遮光下 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に保存し、各サンプリングポイント (7 日後、14 日後、又は 28 日後) において、各試料からマイクロピペットで 0.5 mL を採取し、生菌数を測定した。各サンプリングポイントでは、試料溶液の蓋を空けてサンプリングを実施し、蓋を閉める操作を行った。

[0080] 3. 試験結果及び考察

試験結果を表 1 に示す。表 1 の試験結果は、生菌数を測定したときの菌数 (A) に対する接種時の菌数 (B) の比 (B/A) の常用対数値で示しており、例えば、値が「1」の場合には、検査時の生菌数が接種菌数の 10% に減少したことを示している。

[0081] 試験の合否判定について、細菌種 (*E.coli*、*P.aeruginosa*、*S.aureus*) に対しては、播種 7 日後に 1.0 以上、かつ 14 日後または 28 日後に 3.0 以上であること、および真菌種 (*C.albicans*、*A.brasiliensis*) に対しては、播種 7 日後と比較して播種 14 日後または 28 日後の数値が減少していないこと、をいずれも満たす時に適合とした。

[表1]

菌種	測定時間	比較例 1	比較例 2	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
E.Coli	7日後	0.5	-0.3	>4.7	>4.6	>4.6	>4.6
	14日後	0.9	-0.3	>4.7	>4.6	>4.6	>4.6
	28日後	0.7	-0.2	>4.7	>4.6	>4.6	>4.6
P.aeruginosa	7日後	-0.3	-0.6	>4.8	>4.7	>4.7	>4.7
	14日後	-0.1	-0.7	>4.8	>4.7	>4.7	>4.7
	28日後	0.3	-0.9	>4.8	>4.7	>4.7	>4.7
S.aureus	7日後	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6	4.1
	14日後	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6
	28日後	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6	>4.6
C.albicans	7日後	0.8	0.7	>4.6	4.0	3.4	2.0
	14日後	0.8	0.7	>4.6	>4.5	>4.5	3.7
	28日後	1.1	0.6	>4.6	>4.5	>4.5	>4.5
A.brasiliensis	7日後	0.2	0.2	1.3	1.3	1.2	1.2
	14日後	0.2	0.3	1.6	1.6	1.6	1.5
	28日後	0.2	0.2	1.9	1.9	1.9	2.0
合否判定		不適合	不適合	適合	適合	適合	適合

[0082] 表1に示されるように、デスロラタジン又はその塩を含有する実施例1～4の製剤は、防腐剤を含有しないにもかかわらず、いずれの菌に対しても十分な防腐効力を示し、その防腐効力はデスロラタジン又はその塩がごく低濃度（0.03%）であっても発揮された。それに対して、比較例1及び比較例2の製剤は、十分な防腐効力を有さず、特に比較例2は高濃度（有効成分量1.5%換算）であるにもかかわらず、防腐効力を有さないことが示された。デスロラタジン、レボセチリジン及びベポタスチンはいずれもアレルギー性疾患治療作用を発揮する有効成分であるにもかかわらず、デスロラタジンのみが化合物自体に防腐効力を特異的に有することが示された。

これにより、デスロラタジン又はその塩を含有する本発明の医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムのみならず、あらゆる防腐剤を含有しなくても十分な防腐効力を有することが示唆された。

[0083] （2）アレルギー性結膜炎モデルを用いた薬効評価試験 本試験では、モルモット能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおいて、結膜炎症状スコアを判定し、本発明の製剤の治療効果を検討した。

[0084] 1. 被験製剤の調製

実施例1の調製方法と同様の方法にて、実施例5～7の製剤および比較例3の基剤を調製した。

[0085] 実施例5

1 mL 中

デスロラタジン	0. 1 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	7 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	6. 5

[0086] 実施例6

1 mL 中

デスロラタジン	0. 3 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	7 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	6. 5

[0087] 実施例7

1 mL 中

デスロラタジン	1 m g
リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	7 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

精製水	適量
p H	6. 5

[0088] 比較例 3

1 m L 中

リン酸二水素ナトリウム	5 m g
塩化ナトリウム	7 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	6. 5

[0089] 2. 試験方法

(感作液の調製)

OVA (鶏由来卵白アルブミン) 溶液 (S i g m a 社) 及び水酸化アルミニウムゲルを含有する生理食塩液を調製して、感作液とした。なお、前記感作液中のOVA及び水酸化アルミニウムゲルの濃度は、それぞれ、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $20\text{mg}/\text{mL}$ とした。

[0090] (OVA能動感作アレルギー性結膜炎モデルの作製及びアレルギー反応の確認)

イソフルラン吸入による全身麻酔下のモルモットを用いて、そのモルモットの両眼球結膜下に感作液を注射することにより、能動感作を行った。

感作14日以降に、生理食塩液で希釈して調製した0.05%OVA溶液 $10\mu\text{L}$ をモルモットの両眼に点眼することで結膜炎を惹起した。惹起30分後に、モルモットの両眼の結膜炎症状について下記の基準に従ってスコア判定を行った。1群を6匹12眼とし、群間で平均スコアに偏りがないように4群に群分けを行った。

<判定基準>

0 : 所見なし

1 : 眼球結膜の一部に浮腫又は充血が認められる状態 (眼瞼には所見なし)

。

2：眼球結膜全体に浮腫及び充血が認められるが、浮腫が角膜にかかっていない状態（眼瞼には所見なし）。

3：眼球結膜全体に浮腫及び充血が認められる状態。加えて、浮腫が角膜輪部の一部を覆っている状態、又は、眼瞼縁が眼球からわずかに浮いている状態のいずれか一方が認められる場合。

4：眼球結膜全体に浮腫及び充血が認められる状態。加えて、浮腫が角膜輪部の一部を覆っており、上下いずれかの眼瞼縁が眼球から明らかに浮いている場合、又は、浮腫が角膜の半分以上を覆っているが、眼瞼縁は眼球からわずかに浮いている場合。

5：眼球結膜全体に浮腫及び充血が認められる状態。加えて、浮腫が角膜の半分以上を覆っており、上下いずれかの眼瞼縁が眼球から明らかに浮いている場合、又は、浮腫が角膜にかかっており、上下両方の眼瞼縁が眼球から明らかに浮いている場合。

[0091] （薬効評価）

アレルギー反応の確認から7日後に、薬効評価を行うため、結膜炎惹起の15分前及び5分前に各被験製剤および基剤をモルモットの両眼にそれぞれ10 μ Lずつ点眼投与を行った。さらに、生理食塩液で希釈して調製した0.1%OVA溶液をモルモットの両眼に10 μ Lずつ点眼することで結膜炎を惹起した。

惹起30分後に、モルモットの両眼の結膜炎症状について上記の判定基準に従ってスコア判定を行った。さらに、汎用的なデータ処理ソフトを用いて、各群における結膜炎症状スコアの平均値及び標準誤差を算出した。

[0092] 3. 試験結果及び考察

試験結果を表2に示す。スコアの平均値は、各12眼（6匹）である。

[表2]

被験製剤	スコア
比較例 3	2. 3 3 ± 0. 3 1
実施例 5	1. 4 2 ± 0. 3 6
実施例 6	1. 5 0 ± 0. 3 6
実施例 7	1. 1 7 ± 0. 3 4

[0093] 表 2 に示されるように、デスロラタジン又はその塩を含有する実施例 5 ～ 7 の製剤は、アレルギー性結膜炎の治療作用を有することが示された。

[0094] 試験例の結果より、塩化ベンザルコニウムおよびその他の防腐剤を添加しなくても、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物が、防腐効力及びアレルギー性結膜炎の治療効果を奏することが示された。そのため、塩化ベンザルコニウムを含有しない、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物を得ることができる。また、塩化ベンザルコニウムに限らず防腐剤を添加しなくても防腐効力を奏する、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物を得ることもできる。

産業上の利用可能性

[0095] 本発明は、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、局所投与用医薬組成物を提供する。さらに、本発明は、防腐剤を添加しなくても防腐効力を奏する、デスロラタジン又はその塩を含有する局所投与用医薬組成物を提供する。

請求の範囲

- [請求項1] 有効成分としてデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、局所投与用医薬組成物。
- [請求項2] 0.001% (w/v) 以上の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 0.01%～5% (w/v) の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 眼科用組成物、耳鼻科用組成物、吸入用組成物又は経皮吸収組成物である、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 点眼剤である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 点眼剤用容器がマルチドーズ型容器である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 添加剤として緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び安定化剤からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 緩衝剤、等張化剤及びpH調節剤を含有する、請求項7に記載の医薬組成物。
- [請求項9] さらに安定化剤を含有する、請求項8に記載の医薬組成物。
- [請求項10] pHが、4.0～8.5である、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] pHが、6.0～8.0である、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 防腐剤を含有しない、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 有効成分として0.01% (w/v) 以上の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、添加剤として緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び安定化剤からなる群より選択される少なくと

も1種を含有し、かつ塩化ベンザルコニウムを含有しないことを特徴とする、医薬組成物。

[請求項14] 有効成分として0.01% (w/v) 以上の濃度のデスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物であって、添加剤として緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び安定化剤からなる群より選択される少なくとも1種を含有し、かつ防腐剤を含有しないことを特徴とする、医薬組成物。

[請求項15] デスロラタジン又はその塩を0.01% (w/v) 以上の濃度で配合することで、添加剤として防腐剤を含有せずに、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物に防腐効力を付与する方法。

[請求項16] デスロラタジン又はその塩を0.01% (w/v) 以上の濃度で配合することで、添加剤として防腐剤を含有せずに、デスロラタジン又はその塩を含有する医薬組成物の防腐効力を維持する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/4545 (2006.01) i, A61K9/08 (2006.01) i,
A61K47/02 (2006.01) i, A61K47/18 (2006.01) i, A61P11/02 (2006.01) i,
A61P17/04 (2006.01) i, A61P27/02 (2006.01) i, A61P27/16 (2006.01) i,
A61P37/08 (2006.01) i, A61P43/00 (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)

Int.Cl. A61K31/4545, A61K9/08, A61K47/02, A61K47/18, A61P11/02,
A61P17/04, A61P27/02, A61P27/16, A61P37/08, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
Japio-GPG/FX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-106777 A (SCHERING CORPORATION) 26 April 2007, claim 1, example 2 & WO 2001/026658 A2, claim 1, example 2 & EP 1227812 A2	1-4, 12, 15-16
X	CN 101991574 A (HANGZHOU SHARPLY PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT INSTITUTE CO., LTD.) 30 March 2011, claim 1, examples 1, 2, 6 (Family: none)	1-4, 7-16



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
05 September 2019 (05.09.2019)

Date of mailing of the international search report
17 September 2019 (17.09.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024644

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101766617 A (BEIJING HUAXI UNITED TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 07 July 2010, claims 1, 5, 10, example 5, paragraphs [0011], [0013] (Family: none)	1-16
X	JP 2010-523695 A (ALCON RESEARCH LTD.) 15 July 2010, claims 1, 3, example 1, paragraphs [0064], [0065] & US 2008/0254029 A1, claims 1, 3, example 1, paragraphs [0077], [0078] & EP 2131834 A2 & CN 101641094 A & KR 10-2010-0014565 A	1-16
A	JP 2005-53825 A (NIDEK CO., LTD.) 03 March 2005 (Family: none)	1-16
A	KR 10-2010-0112293 A (MA SANG KYU) 19 October 2010 (Family: none)	1-16
A	WO 2010/021607 A2 (BILGIC, Mahmut) 25 February 2010 & EP 2331079 A1	1-16
A	US 2002/0183344 A1 (SCHLEIMER, Robert P.) 05 December 2002 (Family: none)	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4545(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4545, A61K9/08, A61K47/02, A61K47/18, A61P11/02, A61P17/04, A61P27/02, A61P27/16, A61P37/08,
A61P43/00

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), Japio-GPG/FX

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
X	JP 2007-106777 A (シェーリング コーポレイション) 2007.04.26, 請求項 1, 実施例 2 & WO 2001/026658 A2 Claim 1, Example 2 & EP 1227812 A2	1-4, 12, 15-16
X	CN 101991574 A (杭州賽利薬物研究所有限公司) 2011.03.30, 請求項 1, 実施例 1, 2, 6 (ファミリーなし)	1-4, 7-16

☑ 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

05.09.2019

国際調査報告の発送日

17.09.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
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)

大西 隆史

4 C

1149

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
X	CN 101766617 A (北京華禧聯合科技發展有限公司) 2010.07.07, 請求項 1, 5, 10, 実施例 5, 段落 0011, 0013 (ファミリーなし)	1-16
X	JP 2010-523695 A (アルコン リサーチ, リミテッド) 2010.07.15, 請求項 1, 3, 実施例 1, 段落 0064, 0065 & US 2008/0254029 A1 Claims 1, 3, Example 1, Paragraphs 0077, 0078 & EP 2131834 A2 & CN 101641094 A & KR 10-2010-0014565 A	1-16
A	JP 2005-53825 A (株式会社ニデック) 2005.03.03, (ファミリーなし)	1-16
A	KR 10-2010-0112293 A (MA SANG KYU) 2010.10.19, (ファミリーなし)	1-16
A	WO 2010/021607 A2 (BILGIC, Mahmut) 2010.02.25, & EP 2331079 A1	1-16
A	US 2002/0183344 A1 (SCHLEIMER, Robert P.) 2002.12.05, (ファミリーなし)	1-16