

(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2016-190879

(P2016-190879A)

(43) 公開日 平成28年11月10日 (2016. 11. 10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4174 (2006.01)	A 6 1 K 31/4174	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-158651 (P2016-158651)	(71) 出願人	508221866
(22) 出願日	平成28年8月12日 (2016. 8. 12)		ナイコックス オフサルミクス, インコ
(62) 分割の表示	特願2012-500851 (P2012-500851)		ーボレイテッド
原出願日	平成22年3月15日 (2010. 3. 15)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
(31) 優先権主張番号	61/174, 850		5 8 1, ウェストバラ, フランダース
(32) 優先日	平成21年5月1日 (2009. 5. 1)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/161, 006	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成21年3月17日 (2009. 3. 17)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セチリジンの眼科用製剤および使用方法

(57) 【要約】

【課題】眼科において投与して、アレルギー性結膜炎（すなわち、急性相、炎症の遅発相または両方）、およびアレルギー性鼻結膜炎を治療するための、有効、安定であり、にもかかわらず快適であり、安全であるセチリジン製剤を提供する。

【解決手段】本発明は、セチリジンを、単独で、または1つ以上の追加の活性薬剤、例として、ステロイドおよび/もしくは血管収縮剤と組み合わせて含む組成物、ならびにそれらの組成物を使用して、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性鼻結膜炎を治療するための方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、2009年3月17日に出願された米国仮特許出願第61/161,006号、および2009年5月1日に出願された米国仮特許出願第61/174,850号の利益を主張し、これらの米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

10

【0002】

(発明の分野)

本発明は、セチリジンを、単独で、または1つ以上の追加の活性薬剤、例として、ステロイドおよび/もしくは血管収縮剤と組み合わせて含む組成物、ならびにそれらの組成物を使用して、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性鼻結膜炎を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

20

アレルギー性結膜炎、急性アレルギー症状(すなわち、季節性アレルギー)および遅発相の炎症反応(すなわち、慢性、難治性または持続性のアレルギー)の両方で提示される障害、ならびにアレルギー性鼻結膜炎を有効に治療するための局所眼科用医薬品が必要とされている。米国では、成人アレルギー患者のうち、46%(約7000万人)が、アレルギー性結膜炎の急性相および遅発相の両方の状態に苦しみ、一方、急性相アレルギーまたは遅発相のアレルギーのいずれか一方のみに苦しむのは19%に過ぎないと推定されている。アレルギー性鼻結膜炎(眼の症状と鼻の症状が組み合わさった場合)が、最大90%のアレルギーを有する患者において発症し得ると推定される。アレルギーに苦しむ人の平均年齢は、20歳と40歳との間であり、労働人口の平均年齢とも、個人の生涯のうちの最も生産的な期間とも一致する。

30

【0004】

季節性および通年性の両方のアレルギー性結膜炎(眼アレルギー)の特徴は、眼の痒み、発赤、腫脹および流涙である。アレルギー性鼻炎(鼻アレルギー)は、鼻水、くしゃみ、うっ血および類似の症状としてあらわれる。両方のアレルギー反応が同時におこる場合または同じ型の刺激物によって誘発される場合があるので、医師が、アレルギー性結膜炎とアレルギー性鼻結膜炎とを区別するのが困難であることがある。アレルギー性結膜炎の急性アレルギー症状と遅発相症状とを区別するのは、これらの状態のそれぞれが、任意の所与の個体において、同時に持続する場合または幾度も姿を変える場合があるのでさらに困難である。アレルギー性結膜炎およびアレルギー性鼻結膜炎の徴候および症状は、患者の生活の質に、社会的相互作用、職場および学校における生産性に、視覚的タスク、例として、コンピュータでの作業または読書を行う能力に対して、顕著な影響を及ぼす恐れがある。

40

【0005】

アレルギー性結膜炎の急性症状は、眼の痒み、発赤および腫脹の臨床的な徴候および症状によって特徴付けられる。アレルギー性結膜炎の遅発相またはアレルギー性の炎症反応は、発赤、瞼腫脹および流涙、ならびに場合によっては痒み、さらに、顕著な鼻うっ血を含む。急性アレルギー症状は主に、肥満細胞の活性化によって引き起こされ、肥満細胞は、アレルゲン(花粉、ほこり、フケ)により刺激されると、アレルギー性結膜炎の徴候および症状(痒み、発赤、腫脹および流涙)を発生させる多くの物質を放出する。ヒスタミンが、放出される主要メディエーターであり、神経終末および血管の受容体を刺激して、

50

痒みおよび発赤を発生させる。眼表面で同定されている、2つのヒスタミン受容体がある。神経終末上のH1受容体が痒みをもたらす、血管のH1受容体およびH2受容体が血管拡張を起こして、発赤、および腫脹を発生させる、血管から周囲組織中への体液の漏出をもたらす。遅発相の炎症反応は、炎症細胞の活性化により媒介される。

【0006】

アレルギー性結膜炎と同様に、アレルギー性鼻結膜炎は、アレルゲン誘導型、肥満細胞媒介型応答である。この反応は、空気伝搬アレルゲンが、眼および/または鼻の肥満細胞表面に結合している抗体に結合すると誘発される。それに続いて、肥満細胞は、ケミカルメディエーターを放出し、これらのメディエーターが、アレルゲンに曝露された、感作個体における即時反応の原因となる。これらのメディエーターのうちのいくつか、例として、ヒスタミンが、血管および神経に直接影響を及ぼして、アレルギー性疾患の徴候および症状をもたらす。その他の放出されたメディエーターが、そうした部位への白血球の流入を引き起こし、これらの白血球が、重症例においては症状の持続、特に、鼻うっ血を起こす。

10

【0007】

また、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性鼻結膜炎は、その他の外部の眼の状態および疾患、例として、眼乾燥、または汚染物質もしくはその他の原因により引き起こされた過敏と共存する場合もある。こうした共存する症状により、アレルゲンから眼表面を保護するように働く涙液膜が損なわれる。

20

【0008】

眼アレルギーのための現時点で利用可能な治療薬は、眼表面からアレルゲンを洗い流し、眼のためのバリアとして作用することができる滴剤（例えば、人工涙液）、ヒスタミンのヒスタミン受容体への結合を遮断する薬物（例えば、抗ヒスタミン剤）、肥満細胞からのヒスタミンおよびその他の物質の放出を遮断する薬物（例えば、肥満細胞安定化剤）、複数の作用機序を有する薬物（例えば、抗ヒスタミン剤/肥満細胞安定化剤）、ならびに血管を能動的に収縮させ、したがって、発赤および腫脹を低下させることができる薬物（例えば、血管収縮剤）を含む。患者のために薬剤の適切性を評価する際に考慮することができる判定基準は、作用開始のときの有効性、作用の持続期間、薬剤がアレルギー性結膜炎の個々の徴候および症状を制御する良好さの程度、眼へ点眼した場合の製剤の快適さ、ならびに眼へ点眼した場合の製剤の安全性を含む。眼科用製品の快適さは、薬学的活性成分自体にも、その製品を構成する製剤およびビヒクルの性質にも依存する。経口抗ヒスタミン剤は、涙液産生の減少を誘発し、眼表面の乾燥を起こすことが示されており、涙液の減少および眼の乾燥は、眼の不快感を増悪する恐れおよび眼科用製品による刺激に対して眼を感受性にさせる恐れがある。

30

【0009】

単一の活性薬剤、例として、抗ヒスタミン剤または肥満細胞安定化剤を含有する現時点で利用可能な治療は典型的には、急性アレルギー性結膜炎に限って緩和をもたらすに過ぎず、遅発相の炎症反応（すなわち、慢性、難治性または持続性のアレルギー）の徴候および症状には対処しない。

【0010】

アレルギー性鼻結膜炎のための現時点で利用可能な治療薬は、点眼剤、鼻スプレーおよび全身性の経口薬剤を含む。現時点で承認されている抗アレルギー点眼剤は、眼アレルギーに適応であり、鼻スプレーは、鼻アレルギーを標的とする。全身性薬剤は、鼻および眼の両方の症状の治療に適応であるが、眼科の標準に従って実施され、良好に対照をおいた（well controlled）臨床試験のいくつかを示すところによれば、全身性抗ヒスタミン剤は、眼の徴候および症状の治療においては点眼剤に劣り（非特許文献1、実際に、眼アレルギーに対しては臨床的に有効ではなく、実際、客観的な尺度により、眼上の涙液産生を50%低下させて、眼の乾燥を引き起こすことが示されている（非特許文献2）。さらなる試験から、点眼剤と鼻からのステロイドとの組合せ物が、アレルギーの眼および鼻の徴候および症状の治療においては全身性薬剤よりも有効であることが示され

40

50

ている（非特許文献3）。

【0011】

セチリジン塩酸塩は、抗ヒスタミン剤として機能する、ラセミ体の選択的H1受容体インバーサゴニストである。セチリジンは、ヒドロキシジンの主要な代謝産物であり、ピペラジンの誘導体である。セチリジンの左旋性鏡像異性体は、レボセチリジンとして公知である。セチリジン塩酸塩は、経口使用のために、FDAにより承認されており、アレルギー、枯草熱、血管性浮腫および蕁麻疹の治療のための全身性抗ヒスタミン剤として使用されている。セチリジンを、満足な安全性および安定性のプロファイルを有する眼科用液剤として調製するのが歴史的に困難であった。セチリジンは、溶液中、低い濃度（典型的には、1%（w/v）未満）で凝集体を形成し、それによって、水溶液としての安定性が減少するという不都合を有する。さらに、より高い濃度のセチリジン（1%以上）は、刺激性が強く、したがって、直接的な眼または鼻への投与には適さない。特許文献1は、眼科における使用のために、シクロデキストリン化合物を使用して、セチリジンの溶解性および安定性を増加させることによって、これらの課題に対処している。しかし、セチリジンを唯一の活性成分として含有する、シクロデキストリンを含有しない安定な眼科用製剤であって、眼に入れて快適でもあり、アレルギー性結膜炎の症状を緩和するのに有効でもある眼科用製剤は、以前に達成されたことがない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

20

【特許文献1】米国特許第5,419,898号明細書

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Spanglerら、Clin. Ther. 25巻（8号）、2245～2267頁（2003年）

【非特許文献2】Ouslerら、Ann Allergy Asthma Immunol. 11月；93巻（5号）：460～4頁（2004年）

【非特許文献3】Lanierら、Clin. Ther. 24巻（7号）、1161～1174頁（2002年）

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

したがって、眼科において投与して、アレルギー性結膜炎（すなわち、急性相、炎症の遅発相または両方）、およびアレルギー性鼻結膜炎を治療するための、有効、安定であり、にもかかわらず快適であり、安全であるセチリジン製剤を開発する必要がある。眼に直接投与するためのそのような製剤は、速い作用および全身性投与に伴う副作用の回避に起因して、全身性経口製剤および鼻スプレーよりも好都合である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、例えば、以下を提供する：

40

（項目1）

有効量のセチリジンまたはその薬学的に許容される塩を含む局所眼科用製剤であって、セチリジンが、前記製剤における唯一の活性薬剤であり、そして0.05%と0.24%（w/v）との間の濃度で存在し、前記製剤が、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない眼科用製剤。

（項目2）

前記セチリジンが、セチリジン塩酸塩またはセチリジン二塩酸塩として存在する、項目1に記載の眼科用製剤。

（項目3）

セチリジンの濃度が0.1%である、項目1に記載の眼科用製剤。

50

(項目4)

グリセリンをさらに含む、項目1に記載の眼科用製剤。

(項目5)

前記グリセリンが、0.1%~3%(v/v)の濃度である、項目4に記載の眼科用製剤。

(項目6)

保存剤をさらに含む、項目1に記載の眼科用製剤。

(項目7)

前記保存剤が、塩化ベンザルコニウムもしくはその誘導体、または安定化オキシクロロ錯体である、項目6に記載の眼科用製剤。

(項目8)

前記保存剤が、0.005%~0.02%(v/v)の範囲の量で存在する塩化ベンザルコニウムである、項目7に記載の眼科用製剤。

(項目9)

組成物が、保存剤を含まない、項目1に記載の眼科用製剤。

(項目10)

ステロイドまたは血管収縮剤をさらに含む、項目1に記載の眼科用製剤。

(項目11)

前記ステロイドがフルチカゾンであり、前記血管収縮剤がナファゾリンまたはオキシメタゾリンである、項目10に記載の眼科用製剤。

(項目12)

フルチカゾンが、前記製剤において0.001%~0.2%(w/v)の濃度で存在する、項目11に記載の眼科用製剤。

(項目13)

フルチカゾンの前記濃度が0.005%(w/v)である、項目12に記載の眼科用製剤。

(項目14)

前記組成物のpHが、5~7.0である、項目1に記載の眼科用製剤。

(項目15)

水性製剤、軟膏剤、油剤、懸濁剤、乳剤であるか、または薬物送達デバイスに組み込まれている、項目1に記載の眼科用製剤。

(項目16)

水性製剤である、項目15に記載の眼科用製剤。

(項目17)

0.1%セチリジン(w/v)、0.005%フルチカゾン(w/v)、1%ポリエチレングリコール400、NF、0.2%リン酸二ナトリウム、無水、USP、0.25%ヒプロメロース、USP、0.1%ポリソルベート80、NF、1.8%グリセリン、USP、0.025%エデト酸二ナトリウム、USP、0.01%塩化ベンザルコニウム、NFを含み、pH7.0を有する局所眼科用製剤。

(項目18)

有効量のセチリジンまたはその薬学的に許容される塩を含む眼科用製剤を、アレルギー性結膜炎の治療を必要とする被験体の眼に局所投与することによって、アレルギー性結膜炎を治療するための方法であって、セチリジンが、前記製剤における唯一の活性成分であり、0.05%と0.24%(w/v)と間の濃度で存在し、前記製剤が、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない方法。

(項目19)

有効量のセチリジンまたはその薬学的に許容される塩を含む眼科用製剤を、アレルギー性鼻結膜炎(rhinoconjunctivitis)の治療を必要とする被験体の眼に局所投与することによって、アレルギー性鼻結膜炎を治療するための方法であって、セチリジンが、前記製剤における唯一の活性成分であり、0.05%と0.24%(w/v)

10

20

30

40

50

と間の濃度で存在し、前記製剤が、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない方法。

(項目20)

前記眼科用製剤が、ナファゾリン、オキシメタゾリンまたはフルチカゾンからなる群から選択される追加の活性薬剤を含む、項目18または19に記載の方法。

(項目21)

前記追加の活性薬剤が、フルチカゾンであり、前記製剤に0.001%~1.0%(w/v)の濃度で存在する、項目20に記載の方法。

(項目22)

フルチカゾンの前記濃度が0.005%(w/v)である、項目21に記載の眼科用製剤。

10

(項目23)

前記眼科用製剤を1日1回投与する、項目18または19に記載の方法。

(発明の要旨)

本発明は、アレルギー性結膜炎の急性相および遅発相の両方の徴候、ならびに鼻結膜炎を治療するための、快適な局所眼科用製剤を提供し、これらの製剤は、相乗的に作用して、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の徴候および症状、特に眼の痒みおよび/または鼻の症状(例えば、鼻の痒み、鼻水、くしゃみ、鼻/副鼻腔うっ血)を和らげる成分の組合せ物を含有する。特に、本明細書に記載する製剤は、低い濃度のセチリジンを含む安定な製剤をもたらし、これらの製剤は、眼科における使用に適しており、眼へ点眼した場合に快適な眼科用製剤をなす。

20

【0016】

本発明は、低い濃度のセチリジンを含む安定な局所眼科用製剤を、シクロデキストリンまたはその他の可溶化剤化合物を使用しなくても調製でき、それらの製剤は、眼へ点眼した場合に快適であり、かつアレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の症状、特に、眼の痒みおよび/または鼻の症状(例えば、鼻の痒み、鼻水、くしゃみ、鼻/副鼻腔うっ血)を緩和するのに有効であるという驚くべき発見に基づく。また、本発明は、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の治療を必要とする被験体の、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎を治療するための方法も提供し、これらの方法は、本発明のセチリジン製剤を被験体の眼に直接投与することによって行う。驚くべきことに、本発明の低い濃度のセチリジン製剤の1日1回の投薬が、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の症状、特に、眼の痒みおよび/または鼻の症状(例えば、鼻の痒み、鼻水、くしゃみ、鼻/副鼻腔うっ血)を緩和するのに有効である。

30

【0017】

また、本発明は、1つ以上の活性成分と組み合わせたセチリジンの安定な眼科用製剤も提供し、それらの活性成分として、これらに限定されないが、ナファゾリンもしくはオキシメタゾリン等の血管収縮剤、および/またはフルチカゾン等のステロイド、あるいはそれらの組合せ物が挙げられる。セチリジンの組合せ製剤は、急性相および遅発相の両方のアレルギー性結膜炎の徴候および症状、例として、眼の痒み、発赤、結膜浮腫および瞼腫脹、ならびに鼻の症状、さらに、アレルギー性鼻結膜炎の徴候および症状を緩和するのに有効である。

40

【0018】

より具体的には、本発明の組合せ製剤(例えば、セチリジンとフルチカゾン)は、アレルギー性結膜炎の急性相および遅発相の両方の反応について、包括的な治療の利益をもたらす、その利益は、単一の抗アレルギー剤およびその他の活性薬剤単独の使用によっては達成することができない。抗ヒスタミン剤および肥満細胞安定化剤、例として、セチリジンは、肥満細胞由来のアレルギー性および炎症性のメディエーターを全て、有効に遮断するわけではない。セチリジン、ならびにその他の抗ヒスタミン剤および肥満細胞安定化剤は、痒みを有効に遮蔽するが、発赤、流涙、腫脹および炎症に対しては最小の効果しか示さない。しかし、セチリジンを、炎症性メディエーターの転写および産生を停止させ、抗

50

炎症性メディエーターの産生を下方制御することができる別の活性薬剤、例として、ステロイド（例えば、フルチカゾン）と組み合わせると、急性相および遅発相のアレルギー性結膜炎（すなわち、複合疾患（aggregate disease））の徴候および症状の治療が達成される。同様に、これらの同じ理由により、そのような組合せ製剤は、鼻結膜炎についても包括的な治療の利益をもたらす、その利益は、単一の抗アレルギー剤およびその他の活性薬剤単独の使用によっては達成することができない。

【0019】

一つの特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、セチリジンの安定な眼科用製剤を含み、この場合、セチリジンは、0.01%～1.0%（w/v）、好ましくは、0.05%～0.5%（w/v）、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度の唯一の活性成分である。好ましくは、セチリジンは、セチリジンの塩酸塩または二塩酸塩の形態をとる。驚くべきことに、この安定なセチリジン製剤は、米国特許第5,419,898号には必要であると記載されているシクロデキストリンまたはその他の可溶化用化合物を使用しなくても達成される。

10

【0020】

別の特定の実施形態では、本発明は、フルチカゾンと組み合わせたセチリジンの安定な眼科用製剤を提供する。好ましくは、セチリジンは、セチリジンの塩酸塩または二塩酸塩の形態をとる。特定の実施形態では、セチリジンは、この製剤において、0.05%～1.0%（w/v）、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度で存在する。例えば、セチリジンを、0.050%～0.075%、0.075%～0.1%、0.1%～0.25%、0.25%～0.50%、0.50%～0.75%もしくは0.75%～1.0%（w/v）、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度で製剤化する。特定の実施形態では、セチリジンを、0.05%、0.1%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%または1.0%（w/v）の濃度で製剤化する。特定の実施形態では、フルチカゾンは、この製剤において、0.001%～1.0%（w/v）、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度で存在する。好ましくは、フルチカゾンは、この製剤において、0.001%および0.2%（w/v）、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度で存在する。例えば、フルチカゾンを、0.001%、0.005%、0.01%、0.015%、0.025%または0.2%（w/v）の濃度で製剤化する。特定の実施形態では、セチリジンは、この製剤において、0.1%（w/v）の濃度で存在し、フルチカゾンは、この製剤において、0.005%（w/v）の濃度で存在する。別の特定の実施形態では、セチリジンは、この製剤において、0.25%（w/v）の濃度で存在し、フルチカゾンは、この製剤において、0.01%（w/v）の濃度で存在する。この安定なセチリジン/フルチカゾンの製剤は、シクロデキストリンまたはその他の可溶化用化合物を使用しなくても達成される。セチリジン単独および本発明の組合せ製剤（例えば、セチリジン/フルチカゾン）は、眼へ点眼しても安定かつ快適である。驚くべきことに、本発明のセチリジン/フルチカゾンの製剤は、反復使用後（例えば、14日後）の眼において、眼内圧を増加させない。したがって、本発明のセチリジンの組合せ製剤は、眼への使用に安全である。

20

30

40

【0021】

特定の実施形態では、本発明のセチリジン単独およびセチリジンの組合せ製剤は、1%ポリエチレングリコール400、NF；0.2%リン酸二ナトリウム、無水、USP；0.25%ヒプロメロース、USP；0.1%ポリソルベート80、NF；1.2%～1.8%グリセリン（または前記範囲に属する任意の特定の値）、USP；0.025%エデト酸二ナトリウム、USP；0.01%塩化ベンザルコニウム、NFを含むビヒクル（pH7.0）中に製剤化する。

【0022】

いくつかの実施形態では、本発明の安定な眼科用セチリジン製剤は、代用涙液を含む。特定の実施形態では、代用涙液は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロー

50

スもしくはHPMC)である。いくつかの実施形態によれば、HPMCの濃度は、約0.1%~約2%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。いくつかの実施形態によれば、HPMCの濃度は、約0.5%~約1%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。好ましい実施形態では、HPMCの濃度は、約0.1%~約1.0%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値(例えば、0.1~0.2%、0.2~0.3%、0.3~0.4%、0.4~0.5%、0.5~0.6%、0.6~0.7%、0.7~0.8%、0.8~0.9%、0.9~1.0%、約0.2%、約0.21%、約0.22%、約0.23%、約0.24%、約0.25%、約0.26%、約0.27%、約0.28%、約0.29%、約0.30%、約0.70%、約0.71%、約0.72%、約0.73%、約0.74%、約0.75%、約0.76%、約0.77%、約0.78%、約0.79%、約0.80%、約0.81%、約0.82%、約0.83%、約0.84%、約0.85%、約0.86%、約0.87%、約0.88%、約0.89%または約0.90%)をとる。

10

【0023】

別の特定の実施形態では、代用涙液は、カルボキシメチルセルロース(CMC)である。いくつかの実施形態によれば、CMCの濃度は、約0.1%~約2%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。いくつかの実施形態によれば、CMCの濃度は、約0.1%~約1%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。好ましい実施形態では、CMCの濃度は、約0.7%~約0.9%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値(すなわち、約0.70%、約0.71%、約0.72%、約0.73%、約0.74%、約0.75%、約0.76%、約0.77%、約0.78%、約0.79%、約0.80%、約0.81%、約0.82%、約0.83%、約0.84%、約0.85%、約0.86%、約0.87%、約0.88%、約0.89%または約0.90%)をとる。

20

【0024】

さらに別の特定の実施形態では、本発明の安定な眼科用セチリジン製剤は、ポリマーの粘膜接着性ビヒクルを含む。本発明の方法または製剤において使用するのに適した粘膜接着性ビヒクルの例として、これらに限定されないが、非限定的に、デキストラン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン(polyvinylpyrrolidone)、多糖ゲル、Gelrite(登録商標)、セルロース誘導体のポリマーを含めた、1つ以上のポリマー懸濁化剤を含む水性のポリマー懸濁液、およびカルボキシ含有ポリマー系が挙げられる。特定の実施形態では、ポリマー懸濁化剤は、架橋結合したカルボキシ含有ポリマー(例えば、ポリカルボフィル)を含む。別の特定の実施形態では、ポリマー懸濁化剤は、ポリエチレングリコール(PEG)を含む。本発明の局所の安定な眼科用セチリジン製剤において使用するのに適した架橋結合したカルボキシ含有ポリマー系の例として、これらに限定されないが、Novelon AA-1、Carbopol(登録商標)および/もしくはDurasite(登録商標)(InSite Vision)が挙げられる。

30

【0025】

必要に応じて、本発明の製剤は、保存剤を含有する。特定の実施形態では、保存剤は、塩化ベンザルコニウムもしくはその誘導体(例えば、Polyquad(登録商標))、または安定化オキシクロロ錯体(oxychloro complex)(例えば、Purite(登録商標))である。

40

【0026】

いくつかの実施形態によれば、本発明の眼科用製剤は、約30~約150センチポアズ(cpi)、好ましくは、約50~約120cpi、さらにより好ましくは、約60~約115cpiの範囲の(または前記範囲に属する任意の特定の値をとる)粘度を有する。好ましい実施形態によれば、本発明の眼科用製剤は、約60~約80cpiの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値(すなわち、約60cpi、約61cpi、約62cpi、約63cpi、約64cpi、約65cpi、約66cpi、約67cpi、約68cpi、約69cpi、約70cpi、約71cpi、約72cpi、約73cpi、約74cpi、約75cpi、約76cpi、約77cpi、約78cpi、約79cpi、約80cpi、約81cpi、約82cpi、約83cpi、約84cpi、約85cpi、約86cpi、約87cpi、約88cpi、約89cpiまたは約90cpi)をとる。

50

i、約68cpi、約69cpi、約70cpi、約71cpi、約72cpi、約73cpi、約74cpi、約75cpi、約76cpi、約77cpi、約78cpi、約79cpiまたは約80cpi)をとる粘度を有する。

【0027】

また、本発明は、アレルギー性結膜炎の症状を治療および予防する方法も提供し、この方法は、本発明の安定なセチリジン製剤(すなわち、単独の、あるいは追加の活性薬剤、例として、ステロイド(例えば、フルチカゾン)または血管収縮剤(例えば、ナファゾリンもしくはオキシメタゾリン)と組み合わせたセチリジン)を、そのような治療または予防を必要とする被験体の眼に直接投与することによって行う。好ましくは、本発明の製剤を、1日1回(q.d.)投与する。また、特定の実施形態では、本発明の方法(すなわち、本発明の製剤の、眼への直接投与)は、アレルギー性結膜炎に伴う鼻の症状を治療するのにも有効である。また、本発明は、アレルギー性鼻結膜炎の症状を治療および予防する方法も提供し、この方法は、本発明の安定なセチリジン製剤(すなわち、単独の、あるいは追加の活性薬剤、例として、ステロイド(例えば、フルチカゾン)または血管収縮剤(例えば、ナファゾリンもしくはオキシメタゾリン)と組み合わせたセチリジン)を、そのような治療または予防を必要とする被験体の眼に直接投与することによって行う。点眼剤の剤形をとる治療の選択肢を提供することにより、本発明は、アレルギー性の鼻結膜炎/鼻炎を有する患者の生活の質を改善する(例えば、Bergerら、Ann. Allergy Asthma Immunol. 10月 95巻(4号)、361~71頁(2005年)を参照されたい)。

10

20

【0028】

本発明は、眼科において使用するために製剤化した、セチリジンの医薬組成物およびそのような使用のための指示を含むキットをさらに提供する。本発明のその他の特色および利点が、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1A】図1Aは、ビヒクル対照と比較した場合の、眼の痒みを低下させる0.1%セチリジン製剤の有効性を描写する線グラフである。アレルゲンを用いた結膜の誘発の0、3、5および7分後における、平均眼の痒みスコア(0~4のスケール)を示す。

【図1B】図1Bは、ビヒクル対照と比較した場合の、結膜発赤を低下させる0.1%セチリジン製剤の有効性を描写する線グラフである。

30

【図2】図2は、ビヒクル対照と比較した場合の、眼への点眼時の0.1%セチリジン製剤の快適さプロファイルを描写する線グラフである。製剤の快適さを、0~10(0=非常に快適、10=非常に不快)の主観的スケールで示す。1滴の本発明のセチリジン製剤の添加の0、1、2分後における平均滴の快適さスコアを示す。

【図3A】図3Aは、アレルギー性結膜炎モデルにおいて、ビヒクルと比較した場合の、眼アレルギーの眼および鼻の症状を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を試験するための試験デザイン(スクリーニングおよび評価)を描写する。

【図3B】図3Bは、アレルギー性結膜炎モデルにおいて、ビヒクルと比較した場合の、眼アレルギーの眼および鼻の症状を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を試験するための試験デザイン(スクリーニングおよび評価)を描写する。

40

【図4】図4は、ビヒクルと比較した場合の、眼の痒みを低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0(痒みなし)~4(重度の痒み)のスケールで経時的に評価した。

【図5】図5は、ビヒクルと比較した場合の、結膜発赤を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0(発赤なし)~4(重度の発赤)のスケールで経時的に評価した。

【図6】図6は、ビヒクルと比較した場合の、瞼腫脹を低下させるフルチカゾン0.00

50

1%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（腫脹なし）～3（重度の腫脹）のスケールで経時的に評価した。

【図7】図7は、ビヒクルと比較した場合の、鼻うっ血を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（うっ血なし）～4（重度のうっ血）のスケールで経時的に評価した。

【図8】図8は、図3～7に示した結果を要約した棒グラフである。

【図9】図9は、ビヒクルと比較した場合の、毛様体発赤を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（発赤なし）～4（重度の発赤）のスケールで経時的に評価した。

【図10】図10は、ビヒクルと比較した場合の、上強膜発赤を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（発赤なし）～4（重度の発赤）のスケールで経時的に評価した。

【図11】図11は、ビヒクルと比較した場合の、結膜浮腫を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（なし）～4（重度）のスケールで経時的に評価した。

【図12】図12は、ビヒクルと比較した場合の、流涙を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（なし）～4（重度）のスケールで経時的に評価した。

【図13】図13は、図9～11に示した結果を要約した棒グラフである。

【図14】図14は、ビヒクルと比較した場合の、鼻漏を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（なし）～4（重度）のスケールで経時的に評価した。

【図15】図15は、ビヒクルと比較した場合の、耳または口蓋そう痒を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（なし）～4（重度）のスケールで経時的に評価した。

【図16】図16は、ビヒクルと比較した場合の、鼻そう痒を低下させるフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（なし）～4（重度）のスケールで経時的に評価した。

【図17】図17は、ビヒクルと比較した場合の、鼻の総スコアに関するフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフであり、有効性を、0（鼻の症状なし）～16（複数の鼻の症状）のスケールで経時的に評価した。

【図18】図18は、図14～17に示した結果を要約した棒グラフである。

【図19】図19は、ビヒクルと比較した場合の、最大の鼻の吸気流（PNIF）に関するフルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の有効性を比較する線グラフである。

【図20】図20は、ビヒクルと比較した場合の、フルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の滴の快適さを比較する線グラフであり、快適さを、訪問2において、0（極めて快適）～10（極めて不快）のスケールで経時的に評価した。

【図21】図21は、ビヒクルと比較した場合の、フルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の滴の快適さを比較する線グラフであり、快適さを、訪問3において、0（極めて快適）～10（極めて不快）のスケールで経時的に評価した。

【図22】図22は、眼における、フルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の点眼に伴う有害事象の発生数を要約したチャートである。

【図23】図23は、ビヒクルと比較した場合の、フルチカゾン0.001%、0.005%および0.01%の眼内圧に対する効果を要約した棒グラフである。

【図24】図24は、0.1%セチリジン単独、0.005%フルチカゾン単独、アレルギー性結膜炎の治療のための主要な市販されている抗ヒスタミン剤（Pataday（登録商標）、オロパタジン0.2%）、市販されているステロイド（Pred Forte（登録商標）、酢酸プレドニゾロン1%）およびビヒクル対照と比較した場合の、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの製剤（低用量）および0.25%セチリジン

10

20

30

40

50

／ 0.01%フルチカゾンの製剤（高用量）の、結膜充血、結膜浮腫、放出物および瞼腫脹に対する、3日間の投薬の後の効果を要約した棒グラフである。

【図25】図25は、0.1%セチリジン単独、0.005%フルチカゾン単独およびビヒクル対照と比較した場合の、0.1%セチリジン／0.005%フルチカゾンの製剤（低用量）および0.25%セチリジン／0.01%フルチカゾンの製剤（高用量）の、結膜充血、結膜浮腫、放出物および瞼腫脹に対する、3日間の投薬の後の効果を要約した棒グラフである。

【図26】図26は、0.1%セチリジン単独、0.005%フルチカゾン単独およびビヒクル対照と比較した場合の、0.1%セチリジン／0.005%フルチカゾンの製剤（低用量）の、結膜充血、結膜浮腫、放出物および瞼腫脹に対する、3日間の投薬の後の効果を要約した棒グラフである。

【図27】図27は、0.1%セチリジン／0.005%フルチカゾンの製剤（低用量）および0.25%セチリジン／0.01%フルチカゾンの製剤（高用量）、0.1%セチリジン単独製剤、0.005%フルチカゾン単独製剤、オロパタジン0.2%製剤、酢酸プレドニゾロン1%製剤ならびにビヒクル対照について、臨床検査スコアの和を要約した棒グラフである。

【図28】図28は、0.1%セチリジン／0.005%フルチカゾンの製剤（低用量）および0.25%セチリジン／0.01%フルチカゾンの製剤（高用量）、0.1%セチリジン単独製剤、0.005%フルチカゾン単独製剤ならびにビヒクル対照について、臨床検査スコアの和を要約した棒グラフである。

【図29】図29は、対照と比較した場合の、0.1%セチリジン／0.005%フルチカゾンの製剤（低用量）および0.25%セチリジン／0.01%フルチカゾンの製剤（高用量）の眼への点眼時の快適さプロファイルを描写する線グラフである。製剤の快適さを、0～10（0＝非常に快適、10＝非常に不快）の主観的スケールで示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

（発明の詳細な説明）

本発明は、低い濃度のセチリジン（すなわち、1%未満）を、シクロデキストリンまたはその他の可溶化用化合物を使用しなくても、安定な眼科用製剤として調製することができるという発見に部分的に基づく。そのような製剤は、眼への使用に快適かつ安全であり、アレルギー性結膜炎および／またはアレルギー性鼻結膜炎の症状、特に眼の痒みおよび／または鼻の症状（例えば、鼻の痒み、鼻水、くしゃみ、鼻／副鼻腔うっ血）を低下させるのに有効である。

【0031】

セチリジンを、満足な安全性および安定性のプロファイルを有する眼科用液剤として調製するのが歴史的に困難であったことは、当技術分野では十分に認識されており、この困難は、セチリジンが、溶液中、低い濃度で凝集し、高い濃度では、強力な酸となり、眼表面に対する刺激性が高まるという事実起因する。いずれの理論にも縛られる意図はないが、安定な製剤に達するためには、塩形成および金属に基づく分解の可能性を低下させることが必要であると考えられた。したがって、塩形成、沈殿または金属に基づく分解を促す恐れがある対イオンまたは金属に基づくバッファの添加を、本発明のセチリジン製剤では最小限に留めるかまたは除外した。さらに、pHをおよそ7.0に調節して、安定性に対する有害作用を起こすことなく、処方 of 快適さを改善することができることも発見した。

【0032】

本発明の特徴は、有効量のセチリジンまたはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるキャリア中に含む新規の局所眼科用製剤である。薬学的に許容されるセチリジン塩は、セチリジン塩酸塩またはセチリジン二塩酸塩を含む。特定の実施形態では、本発明は、セチリジンの安定な眼科用製剤をもたらす、この場合、セチリジンは、この製剤における唯一の活性薬剤である。また、本発明の特徴は、オキシメタゾリン、ナファゾリンお

よびフルチカゾンから選択される 1 つ以上の追加の活性成分と組み合わせたセチリジンの眼科用製剤でもある。そのような組合せ製剤は、アレルギー性結膜炎の急性相および遅発相の徴候および症状、例として、眼の痒み、発赤、結膜浮腫、瞼腫脹および鼻の症状をさらに緩和するのに有効である。また、そのような製剤は、鼻結膜炎の徴候および症状、例として、鼻水、くしゃみ、鼻 / 副鼻腔うっ血、ならびに赤目、流涙および / または眼の痒みを緩和するのに有効である。

【 0 0 3 3 】

当業者は、本発明の眼科用製剤の快適さ、安全性、有効性、溶解性および安定性を予測し得ないでいた。多くの抗ヒスタミン剤が長年、異なる適応のために、種々の会社により開発されてきた。しかし、これらの全てが、点眼剤として、製剤化することができるとも限らず、有効であるとも限らない。同様に、全ての抗ヒスタミン剤が、同じ作用の持続期間を有するわけでもない。例えば、強力な抗ヒスタミン剤レボカバスチンは、2 ~ 4 時間の持続期間を有し、最近承認されたベポスタチン (B e p r e v e (登録商標) - I S T A) は、1 日 2 回投薬の適応であり、8 時間の持続期間を有し、オロパタジン 0 . 1 % (P a t a n o l (登録商標)) は、1 日 2 回投薬の適応であり、8 時間の持続期間を有し、オロパタジン 0 . 2 % (P a t a d a y (登録商標)) は、1 日 1 回投薬の適応であり、1 6 時間の作用の持続期間を有する。したがって、有効性は予測可能ではない。1 つの試験 (B e r d y ら、1 9 9 0 年) では、一連の抗ヒスタミン剤をスクリーニングしたにもかかわらず、2 ~ 3 つの抗ヒスタミン剤が、快適さ、製剤性、過敏および有効性に基づいて眼に適切であったに過ぎない。B e r d y らが証拠立てたように、当業者は、抗ヒスタミン剤のうちのどれが眼への使用または眼アレルギーの治療に理想的であるかを予測し得ないでいた。本発明は、抗ヒスタミン剤とステロイドとが組み合わせると、相乗的に作用して、アレルギー性結膜炎の急性相および遅発相の両方の反応、ならびにアレルギー性鼻結膜炎を治療するという驚くべきかつ予測不可能な発見に部分的に基づく。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、1 つ以上の代用涙液構成成分を含む。セチリジン構成成分は、アレルギー性結膜炎の症状の緩和をもたらし、1 つ以上の代用涙液構成成分は、(涙液膜の崩壊時間の増加により明らかであるように) 涙液膜の増強を介して眼表面の保護をもたらし、これらの構成成分は、眼表面の滞留時間を増強するように作用することができ、したがって、活性の持続期間が増加する。有効量のそのような製剤を使用して、急性相および / もしくは遅発相のアレルギー性結膜炎に伴う徴候および症状、ならびに / または一般的な眼の過敏を、治療ならびに / または予防することができ、また、そうした製剤が、別の眼障害のための薬物を含む場合には、そうした製剤を使用して、その障害も治療することができる。また、有効量のそのような製剤を使用して、アレルギー性鼻結膜炎の徴候および症状を治療および / または予防することもできる。そのような製剤は、眼へ点眼した場合、快適な眼科用製剤をもたらし、そのようなその他の薬剤と組み合わせないセチリジン製剤を上回る有効性および / または作用の持続期間の増強を有する。

【 0 0 3 5 】

この組合せセチリジン / 代用涙液製剤の優れた有効性は、とりわけ、それらの製剤における成分の組合せの相乗的な効果に起因する。セチリジンと代用涙液との組合せ物は相乗的に作用して、眼表面におけるセチリジンのより長い滞留時間をもたらし、したがって、作用の持続期間および有効性を増加させ、涙液膜の完全性を延長し、それによって、(例えば、涙液膜の崩壊時間および / または眼の保護指数を増加させることによって) 眼表面の保護をもたらす。したがって、本発明の組成物は、眼へ点眼しても快適であり、急性または慢性のアレルギー性結膜炎の緩和のために使用することができ、特に、断続的使用および長期使用の両方に適している。

【 0 0 3 6 】

製剤

本特許の文脈では、全ての濃度を、セチリジンの遊離塩基について示す。セチリジン塩

(例えば、セチリジン塩酸塩または二塩酸塩(dihydrochloride))の濃度は、遊離塩基の濃度に1.188を掛けることによって計算することができる。例えば、0.1%セチリジンの遊離塩基は、0.1188%セチリジン塩酸塩と同等である(0.1% \times 1.188=0.11881%)。

【0037】

好ましくは、本発明による眼科用製剤を、局所投与のために、液剤、懸濁剤、軟膏剤、ジェル剤、乳剤、油剤およびその他の剤形として製剤化する。水溶液が一般に好ましく、これは、製剤化の簡便性、および患者が、そのような組成物を冒されている眼に1~2滴の液剤を点眼することにより容易に投与することができることに基づく。しかしまた、組成物は、懸濁剤、粘ちょう性もしくは半粘ちょう性のジェル剤であってもよく、あるいはその他の型の固体もしくは半固体の組成物、または眼の中もしくは周りに置かれる持続性放出のデバイスもしくは構造物(mechanisms)であってもよい。一実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、水性製剤である。本発明の水性製剤は典型的には、50重量%超、好ましくは、75重量%超、最も好ましくは、90重量%超が水である。好ましくは、この水性製剤は、シクロデキストリンも、その他の可溶化剤化合物も含有しない。セチリジンの安定な水性製剤は、塩形成、沈殿または金属に基づく分解を促す恐れがある対イオンまたは金属に基づくバッファの添加を最低限に留める/除外することによって達成される。別の実施形態では、このセチリジン製剤は、凍結乾燥製剤である。

【0038】

活性薬剤

セチリジンは、本発明の眼科用製剤における主要な活性薬剤であり、特定の実施形態では、本発明の製剤における唯一の活性薬剤である。本発明の特定の実施形態では、セチリジンまたはその薬学的に許容される塩を、0.01%~1.0%(w/v)の濃度で製剤化する。好ましくは、セチリジンは、セチリジンの塩酸塩または二塩酸塩の形態をとる。特定の実施形態では、セチリジンを、0.05%~0.075%、0.075%~0.1%、0.1%~0.25%、0.25%~0.50%、0.50%~0.75%、または0.75%~1.0%(w/v)の濃度で製剤化する。特定の実施形態では、セチリジンを、0.05%~1.0%(w/v)、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度で製剤化する。例えば、セチリジンを、0.05%、0.1%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%または1.0%(w/v)の濃度で製剤化する。(w/v)。一実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、セチリジンの塩酸塩または二塩酸塩を、唯一の活性成分として、0.01%~1.0%(w/v)、好ましくは、0.05%~0.5%(w/v)、より好ましくは0.1%~0.25%(w/v)(または前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度で含む。

【0039】

セチリジンを、本明細書に記載するその他の活性薬剤と共に製剤化することができる。例えば、セチリジンを、1つ以上の追加の抗アレルギー剤と共に製剤化することができる。用語「抗アレルギー性剤(anti-allergenic agent)」は、アレルギー性結膜炎および/もしくはアレルギー性鼻結膜炎を治療するか、またはアレルギー性結膜炎および/もしくはアレルギー性鼻結膜炎の症状を低下させる分子または組成物を指す。用語「アレルギー性結膜炎」は、眼の任意のアレルギー性疾患、例えば、季節性/通年性アレルギー性結膜炎、春季角結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、通年性アレルギー性結膜炎、およびアトピー性角結膜炎を指す。眼アレルギーの徴候および症状は、結膜浮腫、眼の痒み、流涙、発赤および腫脹を含み、また、鼻の総体症状と共存する場合もある。用語「アレルギー性鼻結膜炎」は、鼻症状と眼症状との組合せを指し、それらの症状は、アレルギーまたは感染に起因する眼および鼻の組織の層の炎症によって特徴付けられ、鼻汁、粘液、くしゃみ、過敏、および赤目、流涙、眼の痒みを引き起こす。抗アレルギー剤の非限定的な例として、「抗ヒスタミン剤」つまりヒスタミンのヒスタミン受容体への結合を遮断する薬物、「肥満細胞安定化剤」つまり肥満細胞からのヒスタミンおよびその他の物

質の放出を遮断する薬物、「複数の作用機序を有する薬物」つまり複数の作用機序を有する抗アレルギー性剤である薬物（例えば、抗ヒスタミン剤かつ肥満細胞安定化剤である薬物、抗ヒスタミン活性、肥満細胞安定化活性および抗炎症活性を示す薬物等）、ステロイド、ならびに非ステロイド性抗炎症薬つまり「NSAID」が挙げられる。

【0040】

特定の実施形態では、セチリジンを、肥満細胞安定化剤、例として、ネドクロミル、ロドキサミド (iodoxamide)、クロモリンもしくはクロモリンナトリウム；非ステロイド性抗炎症薬（「NSAID」）、例として、ジクロフェナクもしくはケトロラクトロメタミン、プロムフェナクもしくはネパフェナク；血管収縮剤、例として、ナファゾリン、アントラジン (antolazine)、テトラヒドロゾリン (tetrahydrozoline) もしくはオキシメタゾリン；外用ステロイド (steriod)、例として、フルチカゾン、ベクロメタゾン、ブデソニド、ジフロラゾン、トリアムシノロン (triaminocinolone)、クロベタゾール、ジフルプレドナート、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ハロベタゾールもしくはモメタゾン；抗ヒスタミン剤 (antihistamine)、例として、アンタゾリン、アステミゾール、アゼラスチン、ベポタスチン、ピラスチン、プロムフェニラミン、クロルフェニラミン、クレマスチン、デスロラタジン (desloratidine)、デクスプロムフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、エバスチン、エメダスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバスチン、レボセチリジン、ロラタジン (loratidine)、メキタジン、ミゾラスチン、オロパタジン、オキサトミド、フェニンジミン、フェニラミン、ピリラミン、テルフェナジン (terfenidine) およびトリプロリジン；またはアルファ - アドレナリン作動性アゴニスト、例として、エビネフリン、フェノキサゾリン、インダナゾリン (indanazoline)、ナファゾリン、オキシドリン、フェニレフリン、テファゾリン (tefazoline)、テトリゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリンもしくはキシロメタゾリンから選択される1つ以上の追加の活性薬剤と共に製剤化する。

【0041】

特定の実施形態では、セチリジンを、1つ以上の追加の活性薬剤、例として、血管収縮剤（例えば、ナファゾリンもしくはオキシメタゾリン）、またはステロイド（例えば、フルチカゾン）と共に製剤化する。

【0042】

ナファゾリン（塩酸塩の形態をとる）は、2 - (1 - ナフチルメチル) - 2 - イミダゾリン塩酸塩の一般名である。ナファゾリンは、著しいアルファアドレナリン作動活性を示す交感神経様作用剤である。ナファゾリンは、粘膜に適用すると、腫脹の低下における迅速な作用を示す血管収縮剤である。ナファゾリンは、結膜の細動脈のアルファ受容体に作用して、収縮を発生させ、その結果、うっ血の減少をもたらす。オキシメタゾリンは、選択的アルファ - 1 アゴニストおよび部分アルファ - 2 アゴニストの局所うっ血除去薬であり、市販されている鼻スプレー中でオキシメタゾリン塩酸塩の形態で使用されている。オキシメタゾリンは、交感神経様作用特性を示し、したがって、鼻および副鼻腔の血管を、アルファ - 2 アドレナリン作動性受容体の活性化を介して収縮させる。フルチカゾンは、強力な合成副腎皮質ステロイドであり、喘息およびアレルギー性鼻炎のための治療としてしばしば処方される。

【0043】

特定の実施形態では、0.05% ~ 0.50% (w/v) の濃度のセチリジンを、0.01% ~ 0.5% (w/v)、好ましくは、0.01% ~ 0.1% (w/v)、好ましくは、0.05% ~ 0.1% (w/v)、より好ましくは、0.09% ~ 0.1% (w/v) の濃度のナファゾリンと組み合わせて製剤化する。特定の実施形態では、0.01%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.15%、0.20%、0.25%、0.30%、0.35%、0.45% または 0.50% (w/v) の濃度のセチリジンを、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0

． 0 5 %、 0 . 0 6 % 0 . 0 7 %、 0 . 0 8 %、 0 . 0 9 % または 0 . 1 0 % (w / v) の濃度のナファゾリンと組み合わせて製剤化する。

【 0 0 4 4 】

特定の実施形態では、 0 . 0 5 % ~ 0 . 5 0 % (w / v) の濃度のセチリジンを、 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 2 % (w / v)、好ましくは、 0 . 0 1 % ~ 0 . 1 % (w / v)、より好ましくは、 0 . 0 3 % ~ 0 . 0 5 % (w / v) の濃度のオキシメタゾリンと組み合わせて製剤化する。特定の実施形態では、 0 . 0 5 %、 0 . 0 6 %、 0 . 0 7 %、 0 . 0 8 %、 0 . 0 9 %、 0 . 1 0 %、 0 . 1 5 %、 0 . 2 0 %、 0 . 2 5 %、 0 . 3 0 %、 0 . 3 5 %、 0 . 4 5 % または 0 . 5 0 % (w / v) の濃度のセチリジンを、 0 . 0 1 %、 0 . 0 2 %、 0 . 0 3 %、 0 . 0 4 %、 0 . 0 5 %、 0 . 0 6 %、 0 . 0 7 % 0 . 0 9 % または 0 . 1 0 % (w / v) の濃度のオキシメタゾリンと組み合わせて製剤化する。

10

【 0 0 4 5 】

特定の実施形態では、 0 . 0 5 % ~ 0 . 5 0 % (w / v) の濃度のセチリジンを、 0 . 0 0 1 % ~ 1 . 0 % (w / v)、好ましくは、 0 . 0 0 1 % ~ 0 . 2 % (w / v)、または前記範囲に属する任意の特定の値の濃度のフルチカゾンと組み合わせて製剤化する。特定の実施形態では、 0 . 0 5 %、 0 . 0 6 %、 0 . 0 7 %、 0 . 0 8 %、 0 . 0 9 %、 0 . 1 0 %、 0 . 1 5 %、 0 . 2 0 %、 0 . 2 5 %、 0 . 3 0 %、 0 . 3 5 %、 0 . 4 5 % または 0 . 5 0 % (w / v) の濃度のセチリジンを、 0 . 0 0 1 %、 0 . 0 0 2 %、 0 . 0 0 3 %、 0 . 0 0 4 %、 0 . 0 0 5 %、 0 . 0 1 %、 0 . 0 1 5 %、 0 . 0 5 %、 0 . 1 %、 0 . 2 %、 0 . 5 % または 1 % (w / v) の濃度のフルチカゾンと組み合わせて製剤化する。特定の実施形態では、セチリジンは、この製剤において、 0 . 2 5 % (w / v) の濃度で存在し、フルチカゾンは、この製剤において、 0 . 0 1 % (w / v) の濃度で存在する。別の特定の実施形態では、セチリジンは、この製剤において、 0 . 1 % (w / v) の濃度で存在し、フルチカゾンは、この製剤において、 0 . 0 0 5 % (w / v) の濃度で存在する。

20

【 0 0 4 6 】

特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤（すなわち、単独の、または追加の活性薬剤と組み合わせたセチリジン）の粘度は、 1 ~ 5 0 センチポアズ (c p i) の範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤の粘度は、 5 ~ 3 0 c p i、好ましくは、 1 0 ~ 2 0 c p i の範囲である。

30

【 0 0 4 7 】

添加剤

いくつかの実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、 1 つ以上の薬学的に許容される添加剤を含む。添加剤という用語は、本明細書で使用する場合には広く、製剤の活性薬剤と組み合わせて使用する生物学的に不活性な物質を指す。添加剤を、例えば、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、粘滑剤、増粘剤 (v i s c o s i t y a g e n t)、賦形剤 (d i l u e n t)、不活性なキャリア、保存剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、香味剤または着色剤として使用することができる。好ましくは、少なくとも 1 つの添加剤を選んで、 1 つ以上の有益な物性、例として、活性薬剤（複数可）の安定性および/または溶解性の増加を製剤にもたらす。「薬学的に許容される」添加剤は、州もしくは連邦の規制当局により、動物においての使用に関し、好ましくは、ヒトにおいての使用に関し承認されているか、または米国薬局方、欧州薬局方または別の一般に認識されている薬局方に、動物においての使用に関し、好ましくは、ヒトにおいての使用に関し収載されている添加剤である。

40

【 0 0 4 8 】

添加剤のさらなる例として、特定の不活性なタンパク質、例として、アルブミン；親水性ポリマー、例として、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例として、アスパラギン酸（あるいは、これは、アスパルテートとも呼ばれる場合がある）、グルタミン酸（あるいは、これは、グルタメートとも呼ばれる場合がある）、リジン、アルギニン、グリシンおよびヒスチジン；脂肪酸およびリン脂質、例として、アルキルスルホネートおよびカプリレ

50

ート；界面活性剤、例として、ドデシル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート；非イオン性界面活性剤、例として、T W E E N（登録商標）、P L U R O N I C S（登録商標）、またはポリエチレングリコール（P E G）、200、300、400もしくは600と指定されるもの；C a r b o w a x、1000、1500、4000、6000および10000と指定されるもの；炭水化物、例として、グルコース、スクロース、マンノース、マルトース、トレハロース、およびシクロデキストリンを含めたデキストリン；ポリオール、例として、マンニトールおよびソルビトール；キレート化剤、例として、E D T A；ならびに塩形成対イオン、例として、ナトリウムが挙げられる。

【0049】

本発明の製剤で 사용할 ことができるキャリアの例として、水、水とC₁-アルカノール～C₇-アルカノール等の水混和性の溶媒との混合物、0.5～5%無毒性の水溶性ポリマーを含む植物油または鉱油、天然物、例として、ゼラチン、アルギネート、ペクチン、トラガント、カラヤガム、キサントガム、カラゲニン、寒天およびアラビアゴム、デンプン誘導体、例として、酢酸デンプンおよびヒドロキシプロピルデンプン、ならびにまた、その他の合成産物、例として、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、好ましくは、架橋結合したポリアクリル酸、例として、中性C a r b o p o l、またはそれらのポリマーの混合物が挙げられる。キャリアの濃度は典型的には、活性成分の濃度の1～100000倍である。

【0050】

特定の実施形態では、キャリアは、ポリマーの、粘膜接着性ビヒクルである。本発明の方法または製剤において使用するのに適した粘膜接着性ビヒクルの例として、これらに限定されないが、デキストラン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、多糖ゲル、G e l r i t e（登録商標）、セルロース誘導体のポリマーおよびカルボキシ含有ポリマー系を非限定的に含めた、1つ以上のポリマー懸濁化剤（p o l y m e r i c s u s p e n d i n g a g e n t）を含む水性のポリマー懸濁液が挙げられる。特定の実施形態では、ポリマー懸濁化剤は、架橋結合したカルボキシ含有ポリマー（例えば、ポリカルボフィル）を含む。別の特定の実施形態では、ポリマー懸濁化剤は、ポリエチレングリコール（P E G）を含む。本発明の局所の安定な眼科用セチリジン製剤において使用するのに適した架橋結合したカルボキシ含有ポリマー系の例として、これらに限定されないが、N o v e o n A A - 1、C a r b o p o l（登録商標）および/またはD u r a S i t e（登録商標）（I n S i t e V i s i o n）が挙げられる。

【0051】

特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、以下のうちから選択される1つ以上の添加剤を含む：代用涙液、張度増強剤、保存剤、可溶化剤、粘度増強剤、粘滑剤、乳化剤、湿潤剤、金属イオン封鎖剤および増量剤。添加する添加剤の量および型は、製剤の特定の要件に従い、一般に、約0.0001重量%～90重量%の範囲である。

【0052】

代用涙液

用語「代用涙液」は、眼に投与すると、潤滑し、「湿らせ」、内因性の涙の粘稠度に近づけ、自然の涙液の増強を援助するか、または別の場合には、眼乾燥の徴候もしくは症状および状態の一時的な緩和をもたらす分子または組成物を指す。多様な代用涙液が、当技術分野で公知であり、それらとして、これらに限定されないが、単量体ポリオール、例として、グリセロール、プロピレングリコールおよびエチレングリコール；ポリマーポリオール、例として、ポリエチレングリコール；セルロースエステル、例として、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ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロース；デキストラン、例として、デキストラン70；水溶性タンパク質、例として、ゼラチン；ビニルポリマー、例として、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポビドン、ならびにカルボマー、例として、カルボマー934P、カルボマー941、カルボマー940およびカルボマー974Pが挙げられる。多くのそのような代用涙液が市販されており、それらとして、これらに限定されないが、セルロースエステ

10

20

30

40

50

ル、例として、Bion Tears（登録商標）、Celluvisc（登録商標）、Gentleal（登録商標）、OccuCoat（登録商標）、Refresh（登録商標）、Systane（登録商標）、Teargen II（登録商標）、Tears Naturale（登録商標）、Tears Natural II（登録商標）、Tears Naturale Free（登録商標）、およびTheraTears（登録商標）；ならびにポリビニルアルコール、例として、Akwa Tears（登録商標）、HypoTears（登録商標）、Moisture Eyes（登録商標）、Murine Lubricating（登録商標）、およびVisine Tears（登録商標）、Soothe（登録商標）が挙げられる。また、代用涙液は、パラフィンから構成されてもよく、例として、Lacri-Lube（登録商標）軟膏剤が市販されている。代用涙液として使用されるその他の市販されている軟膏剤には、Lubrifresh PM（登録商標）、Moisture Eyes PM（登録商標）およびRefresh PM（登録商標）がある。

10

20

30

【0053】

本発明の1つの好ましい実施形態では、代用涙液は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースまたはHPMC）を含む。いくつかの実施形態によれば、HPMCの濃度は、約0.1%～約2%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。いくつかの実施形態によれば、HPMCの濃度は、約0.5%～約1.5%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。いくつかの実施形態によれば、HPMCの濃度は、約0.1%～約1%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。いくつかの実施形態によれば、HPMCの濃度は、約0.6%～約1%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値をとる。好ましい実施形態では、HPMCの濃度は、約0.1%～約1.0%w/vの範囲であるか、または前記範囲に属する任意の特定の値（すなわち、0.1～0.2%、0.2～0.3%、0.3～0.4%、0.4～0.5%、0.5～0.6%、0.6～0.7%、0.7～0.8%、0.8～0.9%、0.9～1.0%、約0.2%、約0.21%、約0.22%、約0.23%、約0.24%、約0.25%、約0.26%、約0.27%、約0.28%、約0.29%、約0.30%、約0.70%、約0.71%、約0.72%、約0.73%、約0.74%、約0.75%、約0.76%、約0.77%、約0.78%、約0.79%、約0.80%、約0.81%、約0.82%、約0.83%、約0.84%、約0.85%、約0.86%、約0.87%、約0.88%、約0.89%または約0.90%）をとる。

【0054】

例えば、非限定的に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む代用涙液は、Gentleal（登録商標）潤滑性点眼剤である。Gentleal（登録商標）（Ciba Vision - Novartis）は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース3mg/gを含有し、過ホウ酸ナトリウムを用いて保存されている無菌の潤滑性点眼剤である。HPMCに基づいた涙液のその他の例を示す。

【0055】

別の好ましい実施形態では、代用涙液は、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む。例えば、非限定的に、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む代用涙液は、Refresh（登録商標）Tearsである。Refresh（登録商標）Tearsは、正常な涙に類似する潤滑性製剤であり、軽度、非感作性の保存剤である安定化オキシクロコ錯体（Purite（登録商標））を含有し、使用時に自然の涙の構成成分に最終的に変化する。

40

【0056】

好ましい実施形態では、代用涙液、または1つ以上のその構成成分は、涙液膜を維持するという有効性を最適化し、かつばやけ、眼瞼に固化すること（lid caking）等を最低限に留める範囲の粘度を有する水溶液である。好ましくは、代用涙液、または1つ以上のその構成成分の粘度は、1～150センチポアズ（cpi）、例えば、5～15

50

0 c p i、5 ~ 1 3 0 c p i、3 0 ~ 1 3 0 c p i、5 0 ~ 1 2 0 c p i、6 0 ~ 1 1 5 c p i の範囲である（または前記範囲に属する任意の特定の値をとる）。特定の実施形態では、代用涙液、または1つ以上のその構成成分の粘度は、約70 ~ 90 c p i、または前記範囲に属する任意の特定の値（例えば非限定的に、85 c p i）である。

【0057】

ブルックフィールド・コーンおよびプレート粘度計 モデルVDV - III Ultra⁺を使用して、CP40もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ22.50 ± およそ10（1/秒）のずり速度で、またはブルックフィールド粘度計 モデルLVDV - Eを使用して、SC4 - 18もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ26 ± およそ10（1/秒）のずり速度で、粘度を20 ± 1 の温度で測定することができる。あるいは、ブルックフィールド・コーンおよびプレート粘度計 モデルVDV - III Ultra⁺を使用して、CP40もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ22.50 ± およそ10（1/秒）のずり速度で、またはブルックフィールド粘度計 モデルLVDV - Eを使用して、SC4 - 18もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ26 ± およそ10（1/秒）のずり速度で、粘度を25 ± 1 で測定することができる。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、代用涙液、または1つ以上のその構成成分を、適切な塩（例えば、リン酸塩）を用いて、pH 5.0 ~ 9.0、好ましくは、pH 5.5 ~ 7.5、より好ましくは、pH 6.0 ~ 7.0（または前記範囲に属する任意の特定の値）に緩衝する。いくつかの実施形態では、代用涙液は、1つ以上の成分をさらに含み、これらの成分として、非限定的に、グリセロール、プロピレングリセロール、グリシン、ホウ酸ナトリウム、塩化マグネシウムおよび塩化亜鉛が挙げられる。

20

【0059】

塩、バッファーおよび保存剤

また、本発明の製剤は、薬学的に許容される塩、緩衝剤または保存剤を含有することもできる。そのような塩の例として、以下の酸から調製された塩が挙げられる：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、クエン酸、ホウ酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸等。また、そのような塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類の塩、例として、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩として調製することもできる。緩衝剤の例として、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、および2 - (N - モルホリノ) エタンスルホン酸 (MES) が挙げられる。

30

【0060】

pHの、好ましくは、生理学的pHへの調節のために、バッファーは、とりわけ有用であり得る。本液剤のpHは、4.0 ~ 8.0、より好ましくは、約5.5 ~ 7.5、より好ましくは、約6.0 ~ 7.0の範囲内に維持すべきである。適切なバッファー、例として、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、炭酸水素ナトリウム、TRISおよび(Na₂HPO₄とNaH₂PO₄とKH₂PO₄との組合せを含めた)種々の混合性リン酸緩衝剤、ならびにそれらの混合物を添加することができる。ホウ酸バッファーが好ましい。一般に、バッファーは、約0.05 ~ 2.5重量パーセント、好ましくは、0.1 ~ 1.5重量パーセントの範囲の量で使用する。

40

【0061】

特定の実施形態では、これらの局所製剤は、保存剤をさらに含む。保存剤は典型的には、四級のアニモニウム化合物、例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾキソニウム等から選択することができる。塩化ベンザルコニウムは、塩化N - ベンジル - N - (C₈ ~ C₁₈アルキル) - N, N - ジメチルアニモニウムとしてより十分に記載される。保存剤のさらなる例として、抗酸化剤、例として、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニルおよびセレンウム；アミノ酸のシステインおよびメチオニン；クエン酸およびクエン酸ナトリウム；さらに、合成保存剤、例として、チメロサル、ならびに例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベンを含めた、アルキルパラベンが挙げられる。その他の保存剤として、塩化オクタデシルジメチルベンジルアニモニウム、塩化ヘキ

50

サメトニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、m-クレゾール、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀またはホウ酸フェニル水銀、過ホウ酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、アルコール、例として、クロロブタノール、ブチルアルコールまたはベンジルアルコールまたはフェニルエタノール、グアニジン誘導体、例として、クロルヘキシジン (chlorohexidine) またはポリヘキサメチレンピグアナイド、過ホウ酸ナトリウム、Polyquad (登録商標)、Germa1 (登録商標) II、ソルビン酸、および安定化オキシクロロ錯体 (例えば、Purite (登録商標)) が挙げられる。好ましい保存剤は、四級アンモニウム化合物、特に、塩化ベンザルコニウムまたはその誘導体、例として、Polyquad (米国特許第4,407,791号を参照されたい)、アルキル水銀塩、パラベンおよび安定化オキシクロロ錯体 (例えば、Purite (登録商標)) である。適切な場合には、十分な量の保存剤をこの眼科用組成物に添加して、細菌および真菌が引き起こす使用の間の二次汚染に対する保護を確保する。

10

20

30

40

50

【0062】

特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、以下のうちから選択される保存剤を含む：塩化ベンザルコニウム、0.001%~0.05%；塩化ベンゼトニウム、最大0.02%；ソルビン酸、0.01%~0.5%；ポリヘキサメチレンピグアナイド、0.1ppm~300ppm；ポリクオタニウム-1 (Omamer M)-0.1ppm~200ppm；次亜塩素酸塩化合物、過塩素酸塩 (perchlorite) 化合物または亜塩素酸塩化合物、500ppm以下、好ましくは、10ppmと200ppmとの間；安定化過酸化水素溶液、すなわち、重量%として0.0001~0.1%の過酸化水素を生じる適切な安定化剤と一緒にした過酸化水素供給源；p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルおよびそれらの混合物、好ましくは、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、0.01%~0.5%；クロルヘキシジン、0.005%~0.01%；クロロブタノール、最大0.5%；ならびに安定化オキシクロロ錯体 (Purite (登録商標)) 0.001%~0.5%。

【0063】

別の実施形態では、本発明の局所製剤は、保存剤を含まない。そのような製剤は、コンタクトレンズを装用する患者、またはいくつかの局所眼科用点眼剤を使用している患者および/もしくは眼表面がすでに損なわれており (例えば、眼乾燥)、保存剤への曝露を制限するのがより望ましい患者に有用である。

粘度増強剤および粘滑剤

特定の実施形態では、粘度増強剤を、本発明のセチリジン製剤に添加することができる。そのような薬剤の例として、多糖、例として、ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩、デキストラン、セルロースファミリーの種々のポリマー、ビニルポリマー、ならびにアクリル酸ポリマーが挙げられる。

【0064】

特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、以下のうちの1つ以上から選択される眼科用の粘滑剤および/または粘度増強性ポリマーを含む：セルロース誘導体、例として、カルボキシメチルセルロース (carboxymethylulose) (0.01~5%)、ヒドロキシエチルセルロース (0.01%~5%)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒプロメロース (0.01%~5%)、およびメチルセルロース (0.02%~5%)；デキストラン40/70 (0.01%~1%)；ゼラチン (0.01%~0.1%)；ポリオール、例として、グリセリン (0.01%~5%)、ポリエチレングリコール300 (0.02%~5%)、ポリエチレングリコール400 (0.02%~5%)、ポリソルベート80 (0.02%~3%)、プロピレングリコール (0.02%~3%)、ポリビニルアルコール (0.02%~5%)、およびポビドン (0.02%~3%)；ヒアルロン酸 (0.01%~2%)、ならびにコンドロイチン硫酸 (0.01%~2%)。

【0065】

本発明の安定な眼科用セチリジン製剤の粘度は、当技術分野で公知の標準的な方法に従って、例として、粘度計またはレオメーターを使用して測定することができる。当業者であれば、温度および速度等の因子が粘度測定に影響を及ぼす場合があることを認識する。特定の実施形態では、ブルックフィールド・コーンおよびプレート粘度計 モデルVDV - III Ultra⁺を使用して、CP40もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ22.50 ± およそ10 (1/秒) のずり速度で、またはブルックフィールド粘度計 モデルLDV - Eを使用して、SC4 - 18もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ26 ± およそ10 (1/秒) のずり速度で、粘度を20 ± 1 で測定する。別の実施形態では、ブルックフィールド・コーンおよびプレート粘度計 モデルVDV - III Ultra⁺を使用して、CP40もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ22.50 ± およそ10 (1/秒) のずり速度で、またはブルックフィールド粘度計 モデルLDV - Eを使用して、SC4 - 18もしくは同等のスピンダルを用いて、およそ26 ± およそ10 (1/秒) のずり速度で、本発明の眼科用製剤の粘度を25 ± 1 で測定する。

10

20

30

40

50

【0066】

張度増強剤

張度を必要に応じて、典型的には張度増強剤により調節する。そのような薬剤は、例えば、イオン性および/または非イオン性のタイプであり得る。イオン性の張度増強剤の例は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化物、例えば、CaCl₂、KBr、KCl、LiCl、NaI、NaBrもしくはNaCl、Na₂SO₄、またはホウ酸等である。非イオン性の張度増強剤は、例えば、尿素、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコールまたはデキストロースである。本発明の水溶性液剤は典型的には、等張化剤を用いて調節して、塩化ナトリウムの0.9%溶液またはグリセロールの2.5%溶液と同等である正常な涙液の浸透圧に近づける。約225 ~ 400 mOsm/kgの重量オスモル濃度が、好ましく、より好ましくは、280 ~ 320 mOsmである。

【0067】

可溶化剤

この局所製剤は、可溶化剤の存在を、特に、成分のうちの1つ以上が、懸濁液または乳濁液を形成する傾向がある場合には、さらに必要とすることがある。適切な可溶化剤として、例えば、チロキサポール、脂肪酸グリセロールポリエチレングリコールエステル、脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレングリコール、グリセロールエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート80、またはそれらの化合物の混合物が挙げられる。好ましい実施形態では、可溶化剤は、ヒマシ油とエチレンオキシドとの反応生成物、例えば、市販されている製品Cremophor EL (登録商標) またはCremophor RH40 (登録商標) である。ヒマシ油とエチレンオキシドとの反応生成物は、眼に極めて良好に忍容される、特に良好な可溶化剤であることが証明されている。別の実施形態では、可溶化剤は、チロキサポールまたはシクロデキストリンである。使用する濃度はとりわけ、活性成分の濃度に依存する。添加する量は典型的には、活性成分を可溶化するのに十分な量である。例えば、可溶化剤の濃度は、活性成分の濃度の0.1 ~ 5000倍である。好ましくは、可溶化剤は、シクロデキストリン化合物 (例えばアルファ - 、ベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、例えば、アルキル化、ヒドロキシアルキル化、カルボキシアルキル化もしくはアルキルオキシカルボニル - アルキル化された誘導体、またはモノ - もしくはジ - グリコシル - アルファ - 、ベータ - もしくはガンマ - シクロデキストリン、またはモノ - もしくはジ - マルトシル - アルファ - 、ベータ - もしくはガンマ - シクロデキストリン、またはパノシル (panosyl) - シクロデキストリン) ではない。

【0068】

製剤の例

好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、0.05% ~ 0.25% (w/v) の

セチリジン、0.1%~5%(v/v)(例えば、0.1%~3%(v/v)または前記範囲に属する任意の特定の値)のグリセリン、および水を含む。特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。また必要に応じて、この製剤は、保存剤、例として、0.005%~0.02%(w/v)の塩化ベンザルコニウムもしくはその誘導体(例えば、Polyquad(登録商標))、または安定化オキシクロロ錯体、例として、Purite(登録商標)を含む。特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、0.1%(w/v)のセチリジン、1.2%~3%(v/v)のグリセリン、および水を含む。また別の特定の実施形態では、このセチリジン0.1%(w/v)、グリセリン1.2%~3%(v/v)および水の製剤はまた、0.01%(w/v)の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体(例えば、Purite(登録商標))も含む。この製剤のpHは、5.0と7.5との間である。例えば、この製剤のpHは、5.5、6.0、6.5または7.0である。

10

【0069】

特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、0.1%(w/v)のセチリジン、2.125%(v/v)のグリセリン、0.01%(w/v)の塩化ベンザルコニウム(benzalkonium chloride)、および適量の水を含む。一実施形態では、このセチリジン製剤は、セチリジンを、唯一の活性成分として0.05%~0.25%(w/v)で含み、必要に応じて、1つ以上の代用涙液または粘膜接着性のポリマー化合物(例えば、Durasite(登録商標))も含む。好ましくは、このセチリジン製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。

20

【0070】

この製剤が、1つ以上の代用涙液を含む場合、そうした代用涙液は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース、または両方を含有する。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.5%~1%(w/v)(または前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度で存在し、その結果得られる溶液の粘度は、60~80cpiである。特定の実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.7%~0.9%の濃度で存在する。別の特定の実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.1%~0.7%の濃度で存在し、その結果得られる溶液の粘度は、10~30cpiである。また必要に応じて、この製剤は、保存剤、好ましくは、塩化ベンザルコニウムを0.005%~0.02%(w/v)(もしくは前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度で、またはその誘導体(例えば、Polyquad(登録商標))を、あるいは安定化オキシクロロ錯体(例えば、Purite(登録商標))も含む。この製剤のpHは、5.0と7.5との間である。例えば、この製剤のpHは、5.5、6.0、6.5または7.0である。

30

【0071】

別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、0.05%~0.25%(w/v)のセチリジン、0.01%~0.2%(w/v)のナファゾリン、0.1%~5%(v/v)(例えば、0.1%~3%(v/v)または前記範囲に属する任意の特定の値)のグリセリン、および水を含む。好ましくは、このセチリジン/ナファゾリンの製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。また必要に応じて、この製剤は、塩化ベンザルコニウムを0.005%~0.02%(w/v)で、もしくはその誘導体(例えば、Polyquad(登録商標))を、または安定化オキシクロロ錯体、例として、Purite(登録商標)を含む。特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、0.1%(w/v)のセチリジン、0.09%(w/v)のナファゾリン、1.2%~3%(v/v)のグリセリン、および水を含む。別の特定の実施形態では、このセチリジン0.1%(w/v)、ナファゾリン0.09%(w/v)、1.2%~3%(v/v)のグリセリンおよび水の製剤はまた、0.01%(w/v)の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体、例として、Purite(登録商標)も含む。この製剤のpHは、5.0と7.5との間である。例えば、この製剤のpHは、5.5、6.0、6.5または7.0である。

40

50

0、6.5または7.0である。

【0072】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、0.05%~0.25%(w/v)のセチリジン、0.01%~0.2%(w/v)のナファゾリン、および1つ以上の代用涙液または粘膜接着性のポリマー化合物(例えば、Durassite(登録商標))を含む。特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。この製剤が1つ以上の代用涙液を含む場合、こうした代用涙液は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース、または両方を含有する。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.5%~1%(w/v)(または前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度で存在し、その結果得られる溶液の粘度は、60~80cpiである。特定の実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.7%~0.9%の濃度で存在する。また必要に応じて、この製剤は、保存剤、好ましくは、0.005%~0.02%(w/v)(もしくは前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体(Purite(登録商標))も含む。この製剤のpHは、5.0と7.5との間である。例えば、この製剤のpHは、5.5、6.0、6.5または7.0である。

10

【0073】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、0.05%~0.25%(w/v)のセチリジン、0.01%~0.1%(w/v)のオキシメタゾリン、0.1%~5%(v/v)(例えば、0.1%~3%(v/v)または前記範囲に属する任意の特定の値)のグリセリン、および水を含む。好ましくは、このセチリジン/オキシメタゾリンの製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。また必要に応じて、この製剤は、塩化ベンザルコニウムを0.005%~0.02%(w/v)で、もしくはその誘導体(例えば、Polyquad(登録商標))を、または安定化オキシクロロ錯体(例えば、Purite(登録商標))も含む。特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、0.1%(w/v)のセチリジン、0.05%(w/v)のオキシメタゾリン、1.2%~3%(v/v)のグリセリン、および水を含む。また別の特定の実施形態では、このセチリジン0.1%(w/v)、オキシメタゾリン0.05%(w/v)、グリセリン1.2%~3%(v/v)および水の製剤はまた、0.01%(w/v)の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体(例えば、Purite(登録商標))も含む。特定の実施形態では、この製剤のpHは、5.0と7.5との間である。例えば、この製剤のpHは、5.5、6.0、6.5または7.0である。

20

30

【0074】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、0.05%~0.25%(w/v)のセチリジン、0.01%~0.1%(w/v)のオキシメタゾリン、および1つ以上の代用涙液または粘膜接着性のポリマー化合物(例えば、Durassite(登録商標))を含む。好ましくは、このセチリジン/オキシメタゾリンの製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。この製剤が、1つ以上の代用涙液を含む場合、そうした代用涙液は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース、または両方を含有する。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.5%~1%(w/v)(または前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度で存在し、その結果得られる溶液の粘度は、60~80cpiである。特定の実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、0.7%~0.9%の濃度で存在する。また必要に応じて、この製剤は、保存剤、好ましくは、0.005%~0.02%(w/v)(もしくは前記範囲に属する任意の特定の値)の濃度の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体(Purite(登録商標))も含む。この製剤のpHは、5.0と7.5との間である。例えば、この製剤のpHは、5.5、6.0

40

50

、 6 . 5 または 7 . 0 である。

【 0 0 7 5 】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、 0 . 0 5 % ~ 0 . 5 % (w / v) のセチリジン、 0 . 0 0 1 % ~ 1 . 0 % (w / v) のフルチカゾン、 0 . 1 % ~ 5 % (v / v) (例えば、 0 . 1 % ~ 3 % (v / v) または前記範囲に属する任意の特定の値) のグリセリン、および水を含む。好ましくは、このセチリジン / フルチカゾンの製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。また必要に応じて、この製剤は、塩化ベンザルコニウムを 0 . 0 0 5 % ~ 0 . 0 2 % (w / v) で、もしくはその誘導体 (例えば、 P o l y q u a d (登録商標)) を、または安定化オキシクロロ錯体 (例えば、 P u r i t e (登録商標)) を含む。特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、 0 . 1 % (w / v) のセチリジン、 0 . 0 0 5 % のフルチカゾン、 1 . 2 % ~ 3 % (v / v) のグリセリン、および水を含む。別の特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、 0 . 2 5 % (w / v) のセチリジン、 0 . 0 1 % (w / v) のフルチカゾン、 1 . 2 % ~ 3 % (v / v) のグリセリン、および水を含む。また必要に応じて、このセチリジン / フルチカゾンの製剤は、 0 . 0 1 % (w / v) の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体 (例えば、 P u r i t e (登録商標)) も含む。この製剤の p H は、 5 . 0 と 7 . 5 との間である。例えば、この製剤の p H は、 5 . 5、 6 . 0、 6 . 5 または 7 . 0 である。

10

【 0 0 7 6 】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、 0 . 0 5 % ~ 0 . 5 % (w / v) のセチリジン、 0 . 0 0 1 % ~ 1 . 0 % (w / v) のフルチカゾン、好ましくは、 0 . 0 0 5 % のフルチカゾン、および 1 つ以上の代用涙液または粘膜接着性のポリマー化合物 (例えば、 D u r a s i t e (登録商標)) を含む。好ましくは、このセチリジン / フルチカゾンの製剤は、シクロデキストリンおよびその他の可溶化用化合物を含有しない。この製剤が、 1 つ以上の代用涙液を含む場合、こうした代用涙液は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース、または両方を含有する。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、 0 . 5 % ~ 1 % (w / v) (または前記範囲に属する任意の特定の値) の濃度で存在し、その結果得られる溶液の粘度は、 6 0 ~ 8 0 c p i である。特定の実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースは、 0 . 7 % ~ 0 . 9 % の濃度で存在する。また必要に応じて、この製剤は、保存剤、好ましくは、 0 . 0 0 5 % ~ 0 . 0 2 % (w / v) (もしくは前記範囲に属する任意の特定の値) の濃度の塩化ベンザルコニウム、または安定化オキシクロロ錯体 (P u r i t e (登録商標)) も含む。この製剤の p H は、 5 . 0 と 7 . 5 との間である。例えば、この製剤の p H は、 5 . 5、 6 . 0、 6 . 5 または 7 . 0 である。

20

30

【 0 0 7 7 】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、 0 . 1 % セチリジン、 0 . 0 0 5 % フルチカゾン、 1 % ポリエチレングリコール 4 0 0、 N F、 0 . 2 % リン酸二ナトリウム、無水、 U S P、 0 . 2 5 % ヒプロメロース、 U S P、 0 . 1 % ポリソルベート 8 0、 N F、 1 . 8 % グリセリン、 U S P、 0 . 0 2 5 % エデト酸二ナトリウム、 U S P、 および 0 . 0 1 % 塩化ベンザルコニウム、 N F を含む (p H 7 . 0) 。

40

【 0 0 7 8 】

さらに別の好ましい実施形態では、このセチリジン製剤は、 0 . 2 5 % セチリジン、 0 . 0 1 % フルチカゾン、 1 % ポリエチレングリコール 4 0 0、 N F、 0 . 2 % リン酸二ナトリウム、無水、 U S P、 0 . 2 5 % ヒプロメロース、 U S P、 0 . 1 % ポリソルベート 8 0、 N F、 1 . 2 % グリセリン、 U S P、 0 . 0 2 5 % エデト酸二ナトリウム、 U S P、 および 0 . 0 1 % 塩化ベンザルコニウム、 N F を含む (p H 7 . 0) 。

【 0 0 7 9 】

本発明の製剤は、シクロデキストリンまたはその他の可溶化用化合物を使用しなくても、製剤化したセチリジンおよびこの製剤のその他の任意選択の活性薬剤 (例えば、ナファ

50

ゾリン (napahzoline)、オキシメタゾリン、フルチカゾンまたはそれらの組合せ物)の化学的安定性をもたらす。「安定性」および「安定な」は、この文脈においては、所与の製造、調製、輸送および保存の条件下でのセチリジンおよびその他の任意選択の活性薬剤の、化学的分解に対する耐性を指す。また、本発明の「安定な」製剤は、好ましくは、所与の製造、調製、輸送および/または保存の条件下でも、出発量または参照量の少なくとも90%、95%、98%、99%または99.5%を保持する。セチリジンおよびその他の任意選択の活性薬剤の量を、任意の当技術で認識されている方法、例えば、UV-Vis分光光度法および高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)等を使用して決定することができる。

【0080】

特定の実施形態では、このセチリジン製剤は、約20~30の範囲の温度で、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、または少なくとも7週間安定である。その他の実施形態では、このセチリジン製剤は、約20~30の範囲の温度で、少なくとも1ヵ月間、少なくとも2ヵ月間、少なくとも3ヵ月間、少なくとも4ヵ月間、少なくとも5ヵ月間、少なくとも6ヵ月間、少なくとも7ヵ月間、少なくとも8ヵ月間、少なくとも9ヵ月間、少なくとも10ヵ月間、少なくとも11ヵ月間、または少なくとも12ヵ月間安定である。一実施形態では、この製剤は、20~25で、少なくとも3ヵ月間安定である。

【0081】

その他の実施形態では、このセチリジン製剤は、約2~8の範囲の温度で、少なくとも1ヵ月間、少なくとも2ヵ月間、少なくとも4ヵ月間、少なくとも6ヵ月間、少なくとも8ヵ月間、少なくとも10ヵ月間、少なくとも12ヵ月間、少なくとも14ヵ月間、少なくとも16ヵ月間、少なくとも18ヵ月間、少なくとも20ヵ月間、少なくとも22ヵ月間、または少なくとも24ヵ月間安定である。一実施形態では、この製剤は、2~8で、少なくとも2ヵ月間安定である。

【0082】

その他の実施形態では、このセチリジン製剤は、約-20の温度で、少なくとも1ヵ月間、少なくとも2ヵ月間、少なくとも4ヵ月間、少なくとも6ヵ月間、少なくとも8ヵ月間、少なくとも10ヵ月間、少なくとも12ヵ月間、少なくとも14ヵ月間、少なくとも16ヵ月間、少なくとも18ヵ月間、少なくとも20ヵ月間、少なくとも22ヵ月間、または少なくとも24ヵ月間安定である。一実施形態では、この製剤は、-20で、少なくとも6~12ヵ月間安定である。

【0083】

特定の実施形態では、本発明のセチリジン製剤は、0.10%までの濃度で、約20~30の温度で、少なくとも3ヵ月間安定である。別の実施形態では、この製剤は、0.10%までの濃度で、約2~8の温度で、少なくとも6ヵ月間安定である。

【0084】

使用方法

本発明のセチリジン製剤は、アレルギー性結膜炎の急性相の炎症反応(すなわち、季節性)および遅発相の炎症反応(すなわち、慢性、持続性または難治性)の両方の徴候および症状、例として、眼の痒み、発赤および眼瞼腫脹、ならびに、関連の鼻の症状を治療および予防するのに有用である。また、本発明の製剤は、アレルギー性鼻結膜炎の徴候および症状、例として、鼻の痒み、鼻水、くしゃみ、鼻/副鼻腔うっ血、ならびに赤目、流涙および/または眼の痒みを治療および予防するのに有用である。

【0085】

本発明は、アレルギー性結膜炎および/またはアレルギー性鼻結膜炎の治療または予防を必要とする被験体の、アレルギー性結膜炎および/またはアレルギー性鼻結膜炎を治療または予防するための方法も提供し、この方法は、有効量のセチリジンを含む眼科用製剤を被験体の眼表面に局所投与するステップを含む。また特定の実施形態では、セチリジンアレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の治療または予防を必要とする被験体の眼

10

20

30

40

50

に投与することは、それらいずれかのアレルギーに伴う1つ以上の鼻の症状（例えば、鼻の痒み、鼻水、くしゃみおよび/または鼻/副鼻腔うっ血）を緩和するまたは低下させるのにも有効である。眼科用製剤を、被験体の眼に直接局所投与すると、眼表面から鼻涙管を通る鼻腔内への排出を介して、鼻の徴候および症状を顕著に低下させる（例えば、Abelsonら、Clin. Ther. 25巻（3号）、931～947頁（2003年）；Spanglerら、Clin. Ther. 25巻（8号）、2245～2267頁（2003年）；およびCramptonら、Clin. Ther. 11月；24巻（11号）：1800～8頁（2002年）を参照されたい）。さらに、被験体の眼を通して点眼する場合には、被験体の鼻を通して投与する場合と比較して、著しくより少ない活性薬剤を、鼻の症状を治療するのに必要とする。例えば、アレルギー性鼻炎およびアレルギー性鼻結膜炎を治療するために、Flonase（登録商標）（フルチカゾンを含む市販されている鼻のスプレー）はスプレーする度に、50マイクログラムのフルチカゾンを鼻腔に送達する。対照的に、1滴の0.005%フルチカゾン眼科用製剤（すなわち、500マイクロリットル液滴中の2.5マイクログラム）は、眼に直接局所投与すると、眼アレルギーに伴う鼻の症状を顕著に低下させることが示されている（本明細書の実施例2を参照されたい）。したがって、本発明の方法は、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性鼻結膜炎の鼻の症状のための現時点で利用可能な治療選択肢よりも有効である。

10

【0086】

被験体は、好ましくは、ヒトであるが、別の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウサギ、マウス、ラットであっても、または非ヒト霊長類であってもよい。

20

【0087】

本発明の製剤は、ある量のセチリジン、および必要に応じて、1つ以上の追加の活性成分（例えば、非限定的に、血管収縮剤、例として、ナファゾリンもしくはオキシメタゾリン、またはステロイド、例として、フルチカゾン）を含有し、これら追加の活性成分は、意図する使用（すなわち、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の徴候および症状の緩和）に有効である。特定の実施形態では、本発明の製剤の1日1回の投与が、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の症状を緩和するのに有効である。しかしまた、特定の投与量を、被験体の年齢、性別、種および状態を含めた、いくつかの因子に基づいて選択する。また、有効量は、*in vitro*における試験系または動物モデルから誘導された用量反応曲線から外挿することもできる。用語「有効量」は、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の症状を排除するまたは低下させるのに十分であるセチリジンの量を意味する。特定の実施形態では、有効量は、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎を治療または予防するのに十分な量である。「治療」は、この文脈においては、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の少なくとも1つの症状を低下または寛解させることを指す。「予防」は、この文脈においては、組成物を投与されない被験体と比べて、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎に伴う症状の頻度を低下させること、またはそれらの症状の開始を遅延させることを指す。製剤におけるセチリジンおよびその他の活性薬剤の有効量は、薬物の吸収速度、不活化速度および排泄速度、ならびに製剤からの化合物の送達速度に依存する。また、特定の投与量は、軽減させようとする状態の重症度によっても変化する可能性がある。任意の特定の被験体のために、特定の投薬計画を、個体の必要性および組成物を投与するまたは組成物の投与を監督する人の専門的な判断に従って経時的に調節すべきであることをさらに理解されたい。典型的には、投薬計画は、当業者に公知の技法を使用して決定する。

30

40

【0088】

本発明の方法において使用することができる投薬計画の例として、これらに限定されないが、1日1回、1日2回、1日3回および1日4回が挙げられる。特定の実施形態では、この方法は、本発明のセチリジン製剤を被験体の眼に1日1回投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、投与は、1日2～4回である。

【0089】

特定の実施形態では、1日1回の投与（q.d.）が、眼アレルギーおよび/または鼻

50

アレルギーの症状を緩和するのに有効である。しかしまた、特定の投与量を、被験体の年齢、性別、種および状態を含めた、いくつかの因子に基づいて選択することもできる。また、有効量は、*in vitro*における試験系または動物モデルから誘導された用量反応曲線から外挿することもできる。

【0090】

いくつかの活性薬剤を本発明の組成物中に製剤化して組み合わせると、任意の個々の構成成分の必要投与量を低下させることができる。これは、異なる構成成分の効果の開始および持続期間が補完的であり得るからである。そのような組合せ療法においては、異なる活性薬剤を、一緒または別個にも、同時または1日のうちの異なる時間にも送達することができる。

10

【0091】

特定の実施形態では、製剤においてセチリジンを唯一の活性薬剤として含む製剤を、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の治療または予防を必要とする被験体の眼に1日1回(q.d.)投与する。特定の実施形態では、この組合せ製剤を、1日2~4回投与する。

【0092】

別の特定の実施形態では、セチリジンを、ナファゾリン、オキシメタゾリンまたはフルチカゾンのうちの1つ以上と共に製剤化して、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の治療または予防を必要とする被験体の眼に1日1回(q.d.)投与する。特定の実施形態では、この組合せ製剤を、1日2~4回投与する。

20

【0093】

好ましい実施形態では、セチリジンを、フルチカゾンと共に製剤化し、アレルギー性結膜炎および/または鼻結膜炎の治療または予防を必要とする被験体の眼に投与する。驚くべきことに、本明細書に記載するセチリジンとフルチカゾンとの組合せ製剤は、痒みを、各構成成分の有効性から個別に予測し得るよりも有効に和らげた。さらにより驚くべきことには、セチリジンおよびフルチカゾンのより低い用量が、個々の構成成分の単独または組合せのより高い用量よりも、アレルギー性結膜炎の眼の痒みおよび関連の鼻の症状をより有効に和らげることを見出した。例えば、実施例に記載するように、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの製剤(低用量)は、0.25%セチリジン/0.01%フルチカゾンの製剤(高用量)よりも有効であった。同様に、本明細書に記載する臨床試験においても、0.005%フルチカゾンの有効性は、より高い用量の0.01%フルチカゾンよりも優れていた。

30

【0094】

包装物

本発明の製剤を、単回用量製品または複数回用量製品のいずれかとして包装することができる。単回用量製品は、包装物を開封するまでは無菌であり、包装物中の組成物は全てが、患者の一方または両方の眼への単回の適用において消費されることを意図する。包装物の開封後に組成物の無菌性を維持するための抗菌性保存剤の使用は、一般に不必要である。

【0095】

また、複数回用量製品も、包装物を開封するまで無菌である。しかし、容器中の組成物を全て消費するまでに、組成物のための容器を何回も開く場合があることから、複数回用量製品は、容器の反復開封および取扱いの結果として、組成物が微生物に汚染されてしまわないことを確実にするのに十分な抗菌活性を有さなければならない。この目的に必要な抗菌活性レベルは、当業者には周知であり、公式刊行物、例として、米国薬局方(「USP」)およびその他の国の対応する刊行物に特定されている。眼科用医薬品の微生物汚染に対する保存についての仕様、および特定の製剤の保存剤の有効性を評価するための手順の詳細な記載が、それらの刊行物に提供されている。米国では、保存剤の有効性の標準は一般に、「USP PET」要件と呼ばれている。(頭字語「PET」は、「保存剤有効試験(preservative efficacy testing)」を表す)。

40

50

【0096】

単回用量包装物構成の使用により、組成物中の抗菌性保存剤の必要性が排除され、このことは、医学的な視点では、重要な利点となる。これは、眼科用組成物を保存するために活用されている従来の抗菌剤（例えば、塩化ベンザルコニウム）は、眼の過敏を、特に、眼乾燥状態または先在する眼の過敏に苦しむ患者において引き起こす場合があるからである。しかし、現時点で利用可能な単回用量包装物構成、例として、「形成充填密封（*form, fill and seal*）」として公知のプロセスにより調製された小さな体積のプラスチックバイアルには、製造者および消費者にとっていくつかの欠点がある。これらの単回用量包装物システムの主要な欠点は、はるかにより多くの量の包装材料を必要とすることであり、このことは、無駄が多く費用がかかり、かつ消費者にとっても不都合である。また、消費者が、1または2滴を眼に適用した後、指示に従ってその単回用量容器を廃棄することなく、それに代わって、開封した容器およびその中に残っているいくつかの組成物をとってにおいて、後に使用するリスクもある。単回用量製品のこの不適切な使用は、単回用量製品の微生物汚染のリスク、およびそれに伴って、汚染された組成物を眼に適用した場合の眼感染のリスクを生み出す。

10

【0097】

本発明の製剤は、好ましくは、「即時使用」水溶液として製剤化するが、本発明の範囲に属する代替の製剤も企図する。したがって、例えば、この眼科用液剤の活性成分、界面活性剤、塩、キレート化剤もしくはその他の構成成分、またはそれらの混合物を、凍結乾燥してもよく、あるいは別の場合には、乾燥粉末または錠剤として提供して、（例えば、脱イオンまたは蒸留）水に用時溶解してもよい。この溶液は自己保存性（*self-preserving nature*）であることから、滅菌水を必要としない。

20

【0098】

キット

本発明は、本発明の液体のまたは凍結乾燥したセチリジン製剤（すなわち、セチリジンを、単独で、または本明細書に記載する追加の活性薬剤と組み合わせて含む製剤）を充填した1つ以上の容器を含む医薬のパックまたはキットを提供する。一実施形態では、この製剤は、セチリジンの水性製剤である。一実施形態では、この製剤は、凍結乾燥されている。好ましい実施形態では、この液体のまたは凍結乾燥した製剤は、無菌である。一実施形態では、このキットは、1つ以上の容器中の本発明の液体のまたは凍結乾燥した製剤、および1つ以上のその他の予防剤または治療剤を含み（例えば、追加の活性薬剤、例として、フルチカゾン、オキシメタゾリンまたはナファゾリンと組み合わせたセチリジン）、このキットは、アレルギー性結膜炎および/またはアレルギー性鼻結膜炎の治療に有用である。これらの1つ以上のその他の予防剤または治療剤は、セチリジンと同じ容器中にあってよく、または1つ以上のその他の容器中にあってよい。好ましくは、セチリジンは、約0.05%（w/v）～約1.0%（w/v）の濃度で製剤化し、局所眼投与に適している。特定の実施形態では、本明細書に記載するように、セチリジンを、追加の活性薬剤、例として、フルチカゾン、オキシメタゾリンまたはナファゾリンと共に製剤化する。特定の実施形態では、このキットは、単位剤形のセチリジンを含む。

30

【0099】

特定の実施形態では、このキットは、アレルギー性結膜炎および/またはアレルギー性鼻結膜炎の治療において使用する（例えば、本発明のセチリジン製剤を、単独で、または別の予防剤または治療剤と組み合わせて使用する）ための指示、ならびに副作用情報および1つ以上の投与経路についての投薬情報をさらに含む。必要に応じて、そのような容器（複数可）には、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関が規定する書式の通知が伴い、この通知は、その機関による、ヒト投与のための製造、使用または販売の承認を示している。これらの指示材料は典型的には、書面によるまたは印刷された材料を含むが、そのようなものに限定されない。本発明は、そのような指示を保存し、最終使用者にそれらを伝えることができる任意の媒体を企図する。そのような媒体として、これらに限定されないが、電子保存媒体（例えば、磁気ディスク、テープ、カー

40

50

トリッジ、チップ)、光学媒体(例えば、CD ROM)等が挙げられる。そのような媒体は、そのような指示材料を提供するインターネットサイトへのアドレスを含むことができる。

【0100】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載する製剤を包装および/または保存および/または使用するためのキット、ならびに本明細書に記載する方法を実行するためのキットを提供する。これらのキットは、輸送、使用および保存のうちの1つ以上の態様を促進するようにデザインすることができる。

【0101】

本明細書において言及する刊行物および特許は全て、それぞれの個々の刊行物または特許が、特異的かつ個々に参照により組み込まれていることを示すかのごとく、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【実施例】

【0102】

本発明を、以下の実施例を参照することによりさらに定義するが、これらの実施例には、本発明の範囲を限定する意味はない。材料および方法の両方に対する多くの改変形態を、本発明の目的および関心から逸脱することなく実行することができることが当業者には明らかとなる。

【0103】

(実施例1)

セチリジン(0.1%)は、アレルギー性結膜炎に伴う眼の痒みを予防する

プラセボ対照、二重盲検試験を実施して、ビヒクル(N=16)と比較して、セチリジン0.1%(N=15)の有効性を評価した。被験体は、スクリーニングのための2回の訪問(アレルゲンの滴定および確認)をし、それに続いて、薬物評価のための訪問をした。薬物評価のための訪問では、1滴の盲検試験医薬品を各眼に点眼し、快適さ評価を行った。16時間後に、被験体を、アレルゲンを用いて誘発し、アレルギーの評価を行った。それらの結果を、表1および2、ならびに図1~2に示す。眼の痒みスコアは、0(痒みなし)~4(重度の痒み)の範囲である。快適さスコアは、0(非常に快適)~10(非常に不快)の範囲である(注記:最も不快な、市販されているアレルギー滴(allergy drop)=4)。これらの結果から、単一滴のセチリジン(0.1%)眼科用液剤(q.d.)が、結膜のアレルゲン誘発(CAC)の16時間前に投与した場合、アレルギー性結膜炎に伴う眼の痒みを予防するのに有効であるが、結膜発赤の低下に対してはほとんど効果を示さなかったことが実証されている(図1Aおよび1B)。セチリジン群とビヒクル群との間の差は、臨床的(1単位の差)にも、統計的にも有意($P < 0.05$)であった。さらに、表2および図2に示すように、このセチリジン製剤は、被験体にとって快適であった(すなわち、十分に許容された)。

【0104】

【表1】

表1:投薬から16時間後のCACに続く、平均眼の痒みスコア(0~4のスケール)

統計	時点	セチリジン 0.1% HCl(N=15)	ビヒクル(N=16)	平均差(セチリジン-ビヒクル)	p値
平均値 (SD)	CAC前	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00	1.0000
	3分	1.67 (1.12)	2.36 (0.58)	-0.69	0.0191
	5分	1.52 (1.12)	2.56 (0.60)	-1.04	0.0051
	7分	1.45 (1.02)	2.47 (0.72)	-1.02	0.0031

【0105】

【表 2】

表2:平均滴の快適さスコア(0~10のスケール)

統計	時点	セチリジン0.1%HCl(N=15)	ビヒクル(N=16)	平均差(セチリジン-ビヒクル)	p値
平均値 (SD)	点眼時	0.47 (0.68)	0.72 (1.49)	-0.25	0.3908
	1分	0.37 (0.49)	0.84 (1.80)	-0.47	0.1572
	2分	0.47 (0.63)	0.81 (1.53)	-0.34	0.2467
	5分	0.20 (0.41)	0.13 (0.34)	0.07	0.5981
	10分	0.27 (0.46)	0.31 (0.70)	-0.04	0.7864

10

(実施例 2)

フルチカゾンは、アレルギー性結膜炎に伴う眼および鼻の症状を予防する

プラセボ対照、二重盲検試験を実施して、ビヒクル単独 (N = 15) と比較して、フルチカゾン 0.001% (N = 16)、フルチカゾン 0.005% (N = 16)、フルチカゾン 0.01% (N = 15) の有効性を評価した。図 3 A および 3 B に示す試験デザインに示すように、被験体は、スクリーニングのための 2 回の訪問 (アレルギーの滴定および確認) をし、それに続いて、薬物評価のための 2 回の訪問をした。薬物評価のための訪問では、1 滴の盲検試験医薬品 (masked study medication) を各眼に点眼し、眼アレルギーの評価を行った。8 時間後に、被験体を、アレルギーを用いて誘発し、眼および鼻の主要および二次エンドポイント、ならびに製剤の安全性を評価した。これらの結果を、図 4 ~ 23 に示す。

20

【0106】

眼の主要エンドポイント

眼の痒み、結膜発赤、瞼腫脹および鼻うっ血を、訪問 4 B の間に、各被験体において評価した。

【0107】

眼の痒みを主観的に、0 (痒みなし) ~ 4 (重度の痒み) のスケールで評価した。図 4 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005% および 0.01% は、7 分間の期間にわたり眼の痒みを低下させるのにほぼ等しく有効であった。

30

【0108】

また、結膜発赤も主観的に、0 (発赤なし) ~ 4 (重度の発赤) のスケールで評価した。図 5 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005% および 0.01% は、20 分間の期間にわたり結膜発赤を低下させるのにほぼ等しく有効であった。

【0109】

瞼腫脹を主観的に、0 (腫脹なし) ~ 3 (重度の腫脹) のスケールで評価した。図 6 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001% および 0.005% はそれぞれ、フルチカゾン 0.01% よりも、20 分間の期間にわたり瞼腫脹を低下させるのに有効であった。

40

【0110】

鼻うっ血を主観的に、0 (うっ血なし) ~ 4 (重度のうっ血) のスケールで評価した。図 7 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005% および 0.01% は、30 分間の期間にわたり鼻うっ血を低下させるのにほぼ等しく有効であった。

【0111】

眼の主要エンドポイントの評価結果の概要を、図 8 に示す。図 8 に示すように、フルチカゾン 0.005% および 0.01% による結膜発赤の低下、ならびにフルチカゾン 0.001% による瞼腫脹の低下はそれぞれ、統計的に有意であった ($p < 0.05$)。

【0112】

50

眼の二次エンドポイント

毛様体発赤、上強膜発赤、結膜浮腫および流涙を、訪問 4 B で、各被験体において評価した。

【0113】

毛様体発赤を、0（発赤なし）～4（重度の発赤）のスケールで評価した。図 9 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005%および 0.01%はそれぞれ、20 分間の期間にわたり毛様体発赤を低下させるのに有意に有効であった（各フルチカゾン濃度について、 $p < 0.05$ ）。

【0114】

上強膜発赤を、0（発赤なし）～4（重度の発赤）のスケールで評価した。図 10 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005%および 0.01%はそれぞれ、20 分間の期間にわたり上強膜発赤を低下させる。

【0115】

結膜浮腫を、0（なし）～4（極度）のスケールで評価した。図 11 に示すように、フルチカゾン 0.001%、0.005%および 0.01%はそれぞれ、20 分間の期間にわたり結膜浮腫を低下させるのに有意に有効であった。

【0116】

また、流涙も主観的に、0（流涙なし）～4（極度の流涙）のスケールで評価した。図 12 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%および 0.05%はそれぞれ、フルチカゾン 0.01%よりも、20 分間の期間にわたり流涙を低下させるのに有効であった。

【0117】

評価した眼の二次エンドポイントの概要を、図 13 に示す。図 13 に示すように、全 3 つの濃度のフルチカゾンによる毛様体発赤の低下、フルチカゾン 0.005%による上強膜発赤の低下、およびフルチカゾン 0.05%による流涙の低下はそれぞれ、統計的に有意であった（ $p < 0.05$ ）。

鼻の二次エンドポイント

鼻漏、耳または口蓋そう痒、鼻そう痒を、訪問 4 B で、各被験体において、各エンドポイントについて 0（なし）～4（極度）のスケールを使用して評価した。

【0118】

図 14 および 16 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005%および 0.01%はそれぞれ、20 分間の期間にわたり鼻漏および鼻そう痒をそれぞれ低下させるのに臨床的に有意な効果を有した。図 15 に示すように、ビヒクル単独と比較した場合、フルチカゾン 0.001%、0.005%および 0.01%はそれぞれ、耳および口蓋そう痒を低下させるのに効果を有した。

【0119】

鼻の総スコアを、0～16 のスケールで評価した。図 17 に示すように、フルチカゾン 0.001%、0.005%および 0.01%はそれぞれ、驚くべきことに、各被験体の眼に直接投与した場合、鼻の総スコアに対して臨床的に有意な効果を有した。評価した鼻のエンドポイントの概要を、図 18 および 19 に示す。

【0120】

安全性

眼内圧、滴の快適さ、さらに、有害事象、例として、不鮮明な視覚、結膜出血、眼乾燥、部位の疼痛および/または過敏、ならびに頭痛を、各被験体について評価した。

【0121】

滴の快適さを主観的に、訪問 2 および訪問 3 の間に、0（極めて快適）～10（極めて不快）のスケールで評価した。図 20 および 21 に示すように、点眼すると、フルチカゾン 0.01%は、フルチカゾン 0.001%および 0.005%と比較した場合、ならびにビヒクル単独と比較した場合、非常に不快であった。フルチカゾン 0.001%および 0.005%の快適さは、ビヒクル対照の快適さに匹敵した。

【 0 1 2 2 】

有害事象、例として、不鮮明な視覚、結膜出血、眼乾燥、部位の疼痛および / または過敏、ならびに頭痛を経験した被験体の総パーセントの概要を、図 2 2 に示す。

【 0 1 2 3 】

ビヒクル単独と比較した場合の、各濃度のフルチカゾンの、眼内圧 (I O P) に対する効果を、図 2 3 に示す。

【 0 1 2 4 】

これらの結果から、フルチカゾン 0 . 0 0 1 %、0 . 0 0 5 % または 0 . 0 1 % のいずれかの単一滴が、アレルギー性結膜炎に伴う眼の症状および鼻の症状の両方を予防するのに有効であったことが実証されている。しかし、全ての主要および二次エンドポイントを考慮すると、フルチカゾン 0 . 0 0 5 % が、眼の症状および鼻の症状の両方を和らげるのに最も有効であり、フルチカゾン 0 . 0 0 1 % およびフルチカゾン 0 . 0 1 % よりも快適であり、眼内圧に対する有害作用を生じないことが示された。

【 0 1 2 5 】

(実施例 3)

ブタクサ属誘発型能動アナフィラキシーのマウスモデルを使用した、局所セチリジン / フルチカゾンの眼科用製剤のアレルギー性結膜炎の徴候に対する効果の評価

季節性のアレルギー性結膜炎 (枯草熱結膜炎) は、アトピー性の個体 (アレルゲンに対する過敏症の遺伝素因を有する個体) のサブセットにおいて発症する。この状態の徴候および症状は、空気伝搬アレルゲン (例えば、ブタクサ属、樹木および草の花粉、動物フケ) により惹起される。季節性のアレルギー性結膜炎は、眼アレルギー疾患の最も一般的な形態であり、発生するアレルギー性障害の最大 9 0 % の原因となり得る。

【 0 1 2 6 】

アレルギー性結膜炎に伴う眼の徴候および症状の最も一般的なかつ苦痛を伴うものは、痒みおよび発赤である。腫脹、粘液性の放出物および過剰な流涙を伴うことが多い。アレルギー性結膜炎においては、空気伝搬アレルゲンがおそらく、涙液膜中に溶解し、結膜を横切り、次いで、結膜の肥満細胞の表面に結合している I g E 抗体と結合して、アレルギー性の応答を引き起こす。この結合の結果、肥満細胞の脱顆粒が生じ、アレルギー性疾患の徴候および症状を起こすケミカルメディエーターが放出される。これらの物質には、血管および神経を直接冒すもの、例えば、ヒスタミンおよびプロスタグランジンもあれば、一方、炎症細胞、例として、好中球、好酸球およびマクロファージの遊走に影響を及ぼして、炎症を引き起こすものもある。

【 0 1 2 7 】

眼の症状の発生に関与する主要なケミカルメディエーターは、ヒスタミンである。いくつかの型のヒスタミンが、ヒト結膜において同定されている。H 1 受容体が刺激されると、主として痒みが生じ、一方、H 2 受容体が刺激されると、概して血管拡張 (発赤) が生じる。しかし、H 1 受容体に非常に特異的であることが公知の抗ヒスタミン剤を用いた試験から、H 1 受容体もまた、発赤に対して二次的な効果を有し得ることが示唆されている。

【 0 1 2 8 】

この試験の目的は、マウスの能動アナフィラキシーモデルにおいて、アレルギー性結膜炎の徴候の予防におけるセチリジン / フルチカゾンの組合せ製剤の能力を調べることであった。このモデルにおいて、マウスを、短種のブタクサ (s h o r t r a g w e e d) アレルゲン (S R W) に対して全身性に感作させ、次いで、眼に S R W を点眼することによって誘発する。治療処置を与えるのは、感作の後であるが、局所誘発の前である。S R W 調製物中に存在するアレルゲンが、結膜の肥満細胞に結合している I g E 抗体に架橋結合して、脱顆粒、ならびにヒスタミンおよびその他のアレルギー性のメディエーターの放出を引き起こし、それに続いて、それら物質が、アレルギー性結膜炎に特徴的な徴候および症状を発生させる。

【 0 1 2 9 】

0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物(「低用量」)、0.25%セチリジン/0.01%フルチカゾンの組合せ物(「高用量」)、0.1%セチリジン、または0.005%フルチカゾンを含有する4つの試験製剤を、ビヒクル単独(1%ポリエチレングリコール400、NF; 0.2%リン酸二ナトリウム、無水、USP; 0.25%ヒプロメロース、USP; 0.1%ポリソルベート80、NF; 1.8%グリセリン、USP; 0.025%エデト酸二ナトリウム、USP; 0.01%塩化ベンザルコニウム、NF(pH7.0))、ならびに2つの市販されている陽性対照、Pred Forte(登録商標)(酢酸プレドニゾロン1%)およびPataday(登録商標)(オロパタジン0.2%)と比較した。

【0130】

短種のブタクサアレルギー(SRW)に対する全身性感作を、SRWおよびミョウバンアジュバントをBalb/cマウスに全身性に注射することによって引き起こし(第1日)、第19~21日には、局所SRW点眼剤を投与した。SRW注射後、局所眼薬物治療を、第19~21日に毎日施行した。3日間の治療の後、動物を、局所SRW投与を用いた誘発に应答したアレルギー性結膜炎(conjunctivitis)の徴候について評価した。臨床評価は、結膜充血、結膜浮腫、放出物および瞼腫脹を含み、それぞれ、生体顕微鏡検査法により0~4の重症度スケールで段階付けた。

【0131】

3日間の薬物治療の後、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物を用いて治療した動物が、セチリジンもしくはフルチカゾンの単独と比較した場合、またはほとんどのその他の治療薬群と比較した場合、3つの臨床徴候(結膜充血、結膜浮腫および瞼腫脹)において、最も低い重症度であることを実証した。セチリジンまたはフルチカゾンの単独からは、有意な治療効果が生じなかった。

【0132】

3日間の0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物を用いた治療の後、SRW誘発に应答した臨床徴候の低下は、充血(p=0.001)、結膜浮腫(p=0.01)、瞼腫脹(p=0.03)および総臨床スコア(p=0.01)については、フルチカゾン単独よりも統計的に有意に低く、結膜浮腫(p=0.05)については、セチリジン単独よりも統計的に有意に低かった。ボーダーライン さらに、総臨床スコア(p=0.06)についても、セチリジン単独に対して、統計的有意性がほぼ達成された。驚くべきことに、この組合せ物に伴う低下は、個々の構成成分の有効性から予想し得る低下を超えるものであった。

【0133】

さらに、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物は、ステロイド(Pred Forte(登録商標))または抗ヒスタミン剤(Pataday(登録商標))のいずれよりも良好に機能した。Pred Forte(登録商標)およびPataday(登録商標)は、この試験において、陽性対照として使用した市販されている製品である。さらに、より高い濃度の組合せ物(0.25%セチリジン/0.01%フルチカゾン)は、この投薬計画および状態の下でのこのモデルにおいては、わずかに有効であったに過ぎない。

【0134】

この試験の結果は、低用量のセチリジン/フルチカゾンの組合せ物を用いて、実質的な臨床上の利益を達成することができ、そうした利益は、その組合せ物の個々の構成成分を上回り、高用量の組合せ物を上回り、現存する主要な市販されている製品を上回することを示している。

実験デザイン：

【0135】

10

20

30

40

【表 3】

表3:手順のスケジュール

手順	第0 日	第19 日	第20 日	第21 日	第26 日
眼の検査	X			X	
SRW注射	X				
局所SRW		X	X	X	
投薬		X	X	X	
誘発				X	
行動観察				X	
写真撮影				X	
安楽死					X
眼球摘出					X

10

感作

第0日に、動物に、25 μ L のミョウバン（水酸化アルミニウムゲル）中の50 μ g の短種のブタクサアレルゲン（SRW、Greer、Lenoir、NC、米国）の懸濁液を含有する注射剤を投与した。注射後、第19および20日に、追加の感作を、5 μ L のPBS中の1mgのSRWを局所投与することによって達成した。

20

【0136】

投薬

第19～21日に、局所治療薬を、1日1回投薬した。マウスの中心角膜に、校正したマイクロピペットを使用して、5 μ L の治療点眼剤を各眼に局所投薬した。投薬群の概要を、以下の表に記載する。

【0137】

誘発

第21日、眼の治療薬投薬から20分後、動物を、5 μ L のPBS中の1000 μ g のSRW懸濁液を各眼に局所投与して誘発させた。SRWを用時調製し、混合の3時間以内に使用し、投与前には十分混合して、均一性を確保した。

30

【0138】

【表 4】

表4:試験物品/対照物品

群番号	動物の数	試験物品	容量/用量
1	8	0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾン	5 μ L
2	8	0.25%セチリジン/0.01%フルチカゾン	5 μ L
3	8	0.1%セチリジン	5 μ L
4	8	0.005%フルチカゾン	5 μ L
5	8	オロパタジンHCl 0.2% (Pataday(登録商標))	5 μ L
6	8	酢酸プレドニゾロン1% (Pred Forte(登録商標))	5 μ L
7	8	ビビクル対照	5 μ L

10

実験手順：

ベースライン（試験開始）において、眼科検査を、Ocular Irritation Grading Scale（別表1）に従って実施して、眼の過敏の任意の徴候が、それらの眼には認められないことを確かめた。

20

【0139】

また、眼科検査を、第21日のアレルゲン誘発の15分後にも実施した。検査を、手術用顕微鏡下で実施し、検査は、結膜充血、結膜浮腫（chemoosis）、涙液/放出物および瞼腫脹を含み、それぞれ、0～4のスケールで段階付けた（いずれの眼のスコアについても、0.5単位を許容した）。

【0140】

この試験に使用したいずれの動物においても、異常な眼科的所見は認められず、この試験の間に、予定外の死亡は発生しなかった。

30

【0141】

組織の採取/保存、および統計解析

安楽死（CO₂吸入および頸部脱臼）させた直後に、眼および周囲の眼瞼組織を、採取し、直ちに、4%パラホルムアルデヒド中に24時間置き、その後、それらの組織を70%エタノールに移して、組織学的検査（histology）のためのパラフィン包埋および切片作製まで保存した。

【0142】

各動物の両眼の平均をとり、群内の全ての動物の平均をとって、各測定パラメータについて、各治療薬群の平均スコアを得た。群間の統計的に有意な差を、両側二標本t検定を使用して決定した。

40

【0143】

結果

第0日のベースライン検査により、全てのマウスに、いずれの発赤、腫脹および流涙もないことを保証した。

【0144】

3日間の薬物治療の後、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物を用いて治療した動物が、セチリジン（Cetirizine）またはフルチカゾンの単独と比較した場合、およびほとんどのその他の治療薬群と比較した場合、4つの臨床徴候のうちの3つ（結膜充血、結膜浮腫および眼瞼の腫脹）において、最も低い重症度を示した。0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物群における総臨床スコア（両眼の臨床徴候全てのスコアの和）が、全てのその他の治療薬群と比較した場合、最も低か

50

った。セチリジンまたはフルチカゾンの単独では、有意な治療効果は生じなかった。

【 0 1 4 5 】

3日間の0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物を用いた治療の後、SRW誘発に应答した臨床徴候の低下は、充血($p=0.001$)、結膜浮腫($p=0.01$)、瞼腫脹($p=0.03$)および総臨床スコア($p=0.01$)については、フルチカゾン単独よりも統計的に有意に低く、結膜浮腫($p=0.05$)については、セチリジン単独よりも統計的に有意に低かった。総臨床スコアについては、セチリジン単独に対して、ボーダーラインの有意性が達成された($p=0.06$)。

【 0 1 4 6 】

驚くべきことに、このモデルにおいては、結膜浮腫に対する効果を除く全ての臨床徴候について、高用量の0.25%セチリジン/0.01%フルチカゾンの組合せ物は、低用量の組合せ物よりも有効性が劣った。フルチカゾン単独と比較した場合、高用量の組合せ物による治療の後の全ての臨床徴候のうち、唯一の統計的に有意な減少は、結膜浮腫についてであった($p=0.05$)。

【 0 1 4 7 】

これらの治療条件(3日間の1日1回の投薬)下では、いずれの陽性対照の試験物品、すなわち、市販されているPred Forte(酢酸プレドニゾン1%)、ステロイドからも、Pataday(オロパタジン0.2%)、主要な抗ヒスタミン剤からも、オロパタジンにより生じた結膜浮腫の減少を除いて、有意な治療効果は生じなかった。この結膜浮腫の減少は、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物に関して見られた効果に匹敵した。この結膜浮腫の効果は、フルチカゾン単独とは統計的に有意差があった($p=0.05$)。

【 0 1 4 8 】

これらの結果を、以下の表5、および図24~28に要約する。

【 0 1 4 9 】

【表5】

表5:結果の概要

治療薬群	結膜充血		結膜浮腫		放出物		眼瞼の浮腫		総臨床スコア	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
0.1%セチリジン/ 0.005%フルチカゾン	1.00	0.11	1.22	0.11	1.38	0.12	1.56	0.09	10.31	0.66
0.25%セチリジン/ 0.01%フルチカゾン	1.53	0.14	1.28	0.15	1.41	0.18	1.69	0.27	11.63	1.09
0.1%セチリジン	1.34	0.17	1.59	0.14	1.66	0.21	1.78	0.15	12.75	1.00
0.005%フルチカゾン	1.78	0.15	1.66	0.09	1.34	0.15	1.97	0.14	13.50	0.80
オロパタジンHCl 0.2%(Pataday(登録商標))	1.47	0.25	1.19	0.19	1.53	0.15	1.63	0.16	11.63	1.34
酢酸プレドニゾン1% (Pred Forte(登録商標))	1.61	0.14	1.50	0.12	1.79	0.26	1.93	0.28	12.86	1.43
ビヒクル対照	1.53	0.20	1.38	0.13	1.56	0.24	1.94	0.18	12.81	1.19

結論：

マウスのブタクサ属感作モデルにおいては、低用量の0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾンの組合せ物が、アレルギー性結膜炎の徴候を予防するのに最も有効であった。組合せ物のうちの構成成分を単独で使用情况、同じ濃度では、いずれの構成成分からも、実質的な治療効果は生じなかった。この低用量の組合せ物を、3日間の治療の後、ブタクサ属により誘発した15分後に評価したところ、結膜充血、結膜浮腫および瞼腫脹が低下し、その結果、セチリジンまたはフルチカゾンの単独、ならびに市販されている眼科用薬剤のPataday(登録商標)およびPred Forte(登録商標)を含めた、全治療薬群のうち、この低用量の組合せ物から最も低い臨床サマリースコアが得られた。

【 0 1 5 0 】

驚くべきことに、より高い濃度の組合せ物（ 0 . 2 5 %セチリジン / 0 . 0 1 %フルチカゾン）は、この投薬計画および条件の下でのこのモデルにおいては、わずかに有効であったに過ぎない。これらの結果から、 0 . 1 %セチリジン / 0 . 0 0 5 %フルチカゾン製剤には、アレルギー性結膜炎の予防および治療についての優れた能力があり、セチリジン / フルチカゾンの組合せ物を用いて、いずれかの医薬品を単独で使用した場合を上回る、実質的な臨床上の利益を達成することができることが示されている。

【 0 1 5 1 】

要約すると、これらの結果は一貫して、個々の構成成分の単独、および高用量の組合せ物（ 0 . 2 5 %セチリジン / 0 . 0 1 %フルチカゾン）の両方を上回って、 0 . 1 %セチリジン / 0 . 0 0 5 %フルチカゾンの組合せ物（低用量）を奨励した。当業者であれば、より高い用量の製剤が、低用量の製剤と比べて、より良好ではないにしろ、少なくとも等しく良好には働くことを予想し得ることから、この低用量からの結果は、驚くべきことである。また、この低用量の組合せ物は、個々の構成成分の結果から予想される働きよりも良好に働き、したがって、セチリジンとフルチカゾンとの間には相乗的な効果があることが示された。

10

【 0 1 5 2 】

さらに、この低用量の組合せ物は、周知の主要な眼用抗ヒスタミン剤および眼用ステロイドよりも良好に働いた。これらの結果から、好ましい低用量濃度のセチリジン / フルチカゾンの特定の組合せ物の有効性が確認されている。

20

【 0 1 5 3 】

最後に、この低用量の組合せ物は、その比較群よりも、眼の総複合スコアを含めた、全てのエンドポイントにわたって有効であった。

【 0 1 5 4 】

（実施例 4）

セチリジン / フルチカゾン製剤の快適さプロファイル

この試験の目的は、 0 . 1 %セチリジン / 0 . 0 0 5 %フルチカゾン（低用量）製剤および 0 . 2 5 %セチリジン / 0 . 0 1 %フルチカゾン（高用量）製剤のヒト眼への点眼時の快適さを評価することであった（ N = 5 ）。低用量の組合せ物および高用量の組合せ物をそれぞれ、以下の表 6 および 6 に示すように、 1 %ポリエチレングリコール 4 0 0、 N F ; 0 . 2 %リン酸二ナトリウム、無水、 U S P ; 0 . 2 5 %ヒプロメロース、 U S P ; 0 . 1 %ポリソルベート 8 0、 N F ; 1 . 8 %グリセリン、 U S P ; 0 . 0 2 5 %エドト酸二ナトリウム、 U S P ; 0 . 0 1 %塩化ベンザルコニウム、 N F 中に製剤化した。

30

【 0 1 5 5 】

【表 6】

表6:0.005%プロピオン酸フルチカゾン/0.1%セチリジンの眼科用懸濁剤

濃度	成分	目的
0.005%	プロピオン酸フルチカゾン、USP	活性薬剤、ステロイド
1%	ポリエチレングリコール400、NF	キャリア
0.2%	リン酸二ナトリウム、無水、USP	バッファー
0.1188%	セチリジン二塩酸塩、Ph.Eur.	活性薬剤、抗ヒスタミン剤
0.25%	ヒプロメロース、USP	増粘剤
0.1%	ポリソルベート80、NF	界面活性剤
1.8%	グリセリン、USP	等張化剤
0.025%	エドト酸二ナトリウム、USP	キレート化剤
0.01%	塩化ベンザルコニウム、N.F.	保存剤
q.s.	滅菌精製水	ビヒクル

40

【 0 1 5 6 】

【表 7】

表 7:0.01%プロピオン酸フルチカゾン/0.25%セチリジンの眼科用懸濁剤

濃度	成分	目的
0.01%	プロピオン酸フルチカゾン、USP	活性薬剤、ステロイド
2%	ポリエチレングリコール400、NF	キャリア
0.2%	リン酸二ナトリウム、無水、USP	緩衝剤
0.297%	セチリジン二塩酸塩、Ph.Eur.	活性薬剤、抗ヒスタミン剤
0.25%	ヒプロメロース、USP	増粘剤
0.1%	ポリソルベート80、NF	界面活性剤
1.2%	グリセリン、USP	等張化剤
0.025%	エデト酸二ナトリウム、USP	キレート化剤
0.01%	塩化ベンザルコニウム、N.F.	保存剤
q.s.	滅菌精製水	ビヒクル

10

表 5 および 6 のそれぞれの製剤は、pH 7.0 および 300 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有した。

【0157】

1 滴の盲検試験医薬品を、各眼に点眼し、滴の快適さを、0～10（0＝快適、10＝非常に不快な（注記：最も不快な市販されているアレルギー滴＝4））の主観的スケールで評価するのを被験体に依頼した。これらの結果を、図 29 に示す。低用量製剤および高用量製剤の両方が、忍容性良好であり（平均快適さスコア＜3）、0.005%フルチカゾン単独を唯一の活性薬剤として含む製剤（900 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有する）よりも快適であることが見出された（平均快適さスコア、約 3；図 20～21、実施例 2 を参照されたい）。

20

【0158】

（実施例 5）

セチリジン/フルチカゾン製剤の臨床における有効性

プラセボ対照、二重盲検試験を実施して、セチリジン 0.1% / フルチカゾン 0.005% 製剤（低用量）の、個々の治療薬群（すなわち、セチリジン単独およびフルチカゾン単独）、ならびにビヒクル対照と比較した有効性を評価する。

【0159】

被験体は、スクリーニングのための 2 回の訪問（アレルゲンの滴定ならびに確認）をし、それに続いて、薬物評価のための訪問をする。薬物評価のための訪問では、1 滴の盲検試験医薬品を、両眼に点眼し、快適さ評価を行う。16 時間後に、被験体を、アレルゲンを用いて誘発し（結膜のアレルゲン誘発；「CAC」）、アレルギーの評価を行う。眼の痒みを、0～4（0＝痒みが、ほとんどない～ない、4＝極度の痒み）のスケールで主観的に評価するのを被験体に依頼する。また、（CAC 後の）結膜の（Conjunctival）発赤も評価する。2 週間にわたり日記をつけて、眼の痒みおよび結膜発赤を評価するのを被験体にさらに依頼する。眼内圧（「IOP」）の測定および任意の有害事象を、14 日間の投薬にわたり測定 / 収集する。

30

【0160】

上記の実施例 3 に記載した *in vivo* における動物試験の驚くべき結果に基づくと、低用量セチリジン/フルチカゾン製剤が、個々の構成成分（すなわち、セチリジン単独およびフルチカゾン単独）ならびにビヒクル対照の両方よりも、（CAC 後の）眼の痒みおよび結膜発赤を低下させるのに有効であることが予期される。0.1%セチリジン単独製剤（実施例 1 を参照されたい）の臨床における有効性に基づくと、セチリジン単独と比較した場合、低い 0.1%セチリジン / 0.005%フルチカゾン製剤が、アレルギー性結膜炎の徴候および症状を少なくとも 16 時間以上低下させるのになおもより有効であり、遅発相のアレルギー性炎症応答を治療するのにより良好な有効性を示すことが予期される。

40

【0161】

50

(実施例 6)

0.10%セチリジン製剤およびセチリジン/フルチカゾンの組合せ製剤の安定性

以下の表 8 ~ 9 は、セチリジンの 0.1%製剤が、室温(表 6)およびより高い温度(表 7)の両方で、少なくとも 3 ヶ月間安定であったことを示す。

【0162】

以下の表 10 ~ 11 は、0.1%セチリジン/0.005%フルチカゾン製剤(1%ポリエチレングリコール 400、NF; 0.2%リン酸二ナトリウム、無水、USP; 0.25%ヒプロメロース、USP; 0.1%ポリソルベート 80、NF; 1.8%グリセリン、USP; 0.025%エデト酸二ナトリウム、USP; 0.01%塩化ベンザルコニウム、NF(pH 7.0)中; すなわち、表 5 に列挙した製剤)は、直立状態で保存した場合、室温(表 8)およびより高い温度(表 9)の両方で、少なくとも 1 ヶ月間安定であったことを示す。

10

【0163】

表 12 および 13 は、0.25%セチリジン/0.01%フルチカゾン製剤(1%ポリエチレングリコール 400、NF; 0.2%リン酸二ナトリウム、無水、USP; 0.25%ヒプロメロース、USP; 0.1%ポリソルベート 80、NF; 1.8%グリセリン、USP; 0.025%エデト酸二ナトリウム、USP; 0.01%塩化ベンザルコニウム、NF(pH 7.0)中; すなわち、表 6 に列挙した製剤)は、直立状態で保存した場合、室温(表 10)およびより高い温度(表 11)で少なくとも 1 ヶ月間安定であったことを示す。

20

【0164】

セチリジンおよびフルチカゾンの濃度は、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)により定量化した。不純物を、表中、「相対保持時間」すなわち RRT として示し、この時間によって、不明なピークが、親ピーク、すなわち、セチリジン(またはフルチカゾン)の溶出時間と関係付けられる。総不純物が、1%を上回ることにはなかった。無菌性、微粒子状物質および保存剤の有効性は、最初の時点においてのみ決定した。これは、これらの状態は、密封容器が損なわれることがないならば、変わらないままで留まるからである。

【0165】

本明細書のデータは、シクロデキストリンまたはその他の可溶化用化合物を含まなくても安定であるセチリジン製剤およびセチリジン/フルチカゾン製剤を実証している。いかなる理論にも縛られる意図はないが、塩形成、沈殿または金属に基づく分解を促進し得る対イオンまたは金属に基づくバッファの添加を最低限に留める/除外することによって、安定性を達成した。

30

【0166】

【表 8】

表8:セチリジン0.10%/塩化ベンザルコニウム0.01%(w/v)の眼科用液剤の安定性試験:25°C/60%RH(QA2008年/10月/13日)
ロット番号:04262008@18

試験	限界/仕様	開始時			1ヵ月		2ヵ月		3ヵ月	
		2008年6月9日			2008年7月9日		2008年8月11日		2008年9月10日	
外観(内容物)	透明および無色～やや黄色の溶液	適合する透明、無色の溶液			適合する透明、無色の溶液		適合する透明、無色の溶液		適合する透明、無色の溶液	
外観(容器の完全性)	漏出は観察されず、容器は無傷	適合する漏出なし、容器は無傷			適合する漏出なし、容器は無傷		適合する漏出なし、容器は無傷		適合する漏出なし、容器は無傷	
アッセイ:セチリジン ラベルの記載:0.10% (w/v)(セチリジン二塩酸 塩0.1188%と同等)	ラベル記載(LC)のNLT90.0%およびNMT110.0%	99.2% LC			99.5% LC		99.7% LC		99.4% LC	
ケトチフェンのアッセイ	活性なし	検出されない			検出されない		検出されない		検出されない	
不純物(総量、ケトチフェン不純物、セチリジン不純物)	個々に記録≥ 0.05% 総量を記録	RRT @ 0.93: 0.06% RRT @ 1.1: 0.15% 総量: 0.2%			RRT @ 0.90: 0.06% RRT @ 1.60: 0.06% RRT @ 2.11: 0.06% 総量: 0.2%		RRT @ 0.67: 0.07% RRT @ 0.91: 0.06% RRT @ 1.10: 0.05% RRT @ 1.11: 0.09% RRT @ 2.33: 0.06% 総量: 0.30%		RRT @ 0.63: 0.09% RRT @ 0.92: 0.05% RRT @ 1.08: 0.05% RRT @ 1.10: 0.09% RRT @ 1.56: 0.08% 総量: 0.40%	
アッセイ:塩化ベンザルコニウム ラベルの記載:0.01% (w/v)	ラベルの記載のNLT85.0%およびNMT115%	99.4% LC			94.6% LC		100.0% LC		94.7% LC	
pH	5.5 ± 0.5	5.7			6.0		6.0		5.9	
重量オスモル濃度	記録	253 mOsm/Kg.H ₂ O			253 mOsm/Kg.H ₂ O		253 mOsm/Kg.H ₂ O		252 mOsm/Kg.H ₂ O	
無菌性	USP判定基準に合致する	合格			合格		合格		合格	
微粒子状物質	以下の直径を有する粒子の数: ≥ 10 μm: NMT 50/mL ≥ 25 μm: NMT 5/mL ≥ 50 μm: NMT 2/mL	合格			合格		合格		合格	
抗菌性保存剤の有効性	記録	合格			合格		合格		合格	

10

20

30

40

【 0 1 6 7 】

【表 9】

表9:セチリジン0.10%/塩化ベンザルコニウム0.01%(w/v)の眼科用液剤の安定性試験-40℃/75%RH(QA2008年/10月/13日)
(ロット番号:04262008@18)

試験	限界/仕様	開始時				1ヵ月		2ヵ月		3ヵ月	
		2008年6月9日				2008年7月9日		2008年8月11日		2008年9月10日	
外観(内容物)	透明および無色〜やや黄色の溶液	適合する透明、無色の溶液				適合する透明、無色の溶液		適合する透明、無色の溶液		適合する透明、無色の溶液	
外観(容器の完全性)	漏出は観察されず、容器は無傷	適合する漏出なし、容器は無傷				適合する漏出なし、容器は無傷		適合する漏出なし、容器は無傷		適合する漏出なし、容器は無傷	
アッセイ:セチリジン ラベルの記載:0.10% (w/v)(セチリジン二塩酸塩0.1188%と同等)	ラベル記載(LC)のNLT90.0%およびNMT110.0%	99.2% LC				99.6% LC		100.1% LC		99.4% LC	
ケトチフェンのアッセイ	活性なし	検出されない				検出されない		検出されない		検出されない	
不純物(総量、ケトチフェン不純物、セチリジン不純物)	個々に記録≥ 0.05% 総量を記録	RRT @ 0.93: 0.06% RRT @ 1.1: 0.15% 総量: 0.2%				RRT @ 0.90: 0.06% RRT @ 2.11: 0.06% 総量: 0.1%		RRT @ 0.67: 0.34% RRT @ 0.78: 0.05% RRT @ 0.91: 0.06% RRT @ 1.10: 0.05% RRT @ 1.11: 0.09% RRT @ 2.33: 0.06% 総量: 0.70%		RRT @ 0.63: 0.44% RRT @ 0.92: 0.05% RRT @ 1.10: 0.09% 総量: 0.6%	
アッセイ:塩化ベンザルコニウム ラベルの記載:0.01% (w/v)	ラベルの記載のNLT85.0%およびNMT115%	99.4% LC				92.9% LC		99.1% LC		96.8% LC	
pH	5.5 ± 0.5	5.7				6.0		5.9		5.7	
重量オスモル濃度	記録	253 mOsm/Kg.H ₂ O				254 mOsm/Kg.H ₂ O		254 mOsm/Kg.H ₂ O		255 mOsm/Kg.H ₂ O	
無菌性	USP判定基準に合致する	合格									
微粒子状物質	以下の直径を有する粒子の数: ≥ 10 μm: NMT 50/mL ≥ 25 μm: NMT 5/mL ≥ 50 μm: NMT 2/mL	合格									
抗菌性保存剤の有効性	記録	合格									

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

【表 10】

表10:0.005%プロピオン酸フルチカゾン/0.1%セチリジンの眼科用懸濁剤の安定性試験:25°C/40%RH
(ロット番号:Ora091202.V1)

試験	採取した日	仕様	開始時 12/15/09 倒立配置	1週間 12/21/09 倒立配置	2週間 12/28/09 倒立配置	2週間 01/04/10 直立配置	1ヵ月 01/13/10 直立配置
外観(溶液)		結果を記録する	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	NT	やや混濁した溶液
外観(容器)		漏出は観察されず、容器は無傷	NT	漏出は観察されず、容器は無傷	漏出は観察されず、容器は無傷	NT	漏出は観察されず、容器は無傷
プロピオン酸フルチカゾンアッセイ		ラベルの記載の90%~110%	95.1% LC	98.6% LC	89.4% LC*	102.4% LC	99.6% LC
フルチカゾン関連物質		個々に記録、%AUC、総量を記録、%AUC 総量: 1.07% AUC	RRT 0.19: 0.75% AUC RRT 0.36: 0.35% AUC 総量: 1.07% AUC	RRT 0.19: 0.50% AUC RRT 0.36: 0.40% AUC RRT 0.66: 0.24% AUC RRT 0.93: 0.07% AUC 総量: 1.21%	RRT 0.09: 0.06% AUC RRT 0.10: 0.14% AUC RRT 0.12: 0.72% AUC RRT 0.27: 0.49% AUC RRT 0.33: 0.18% AUC RRT 0.52: 0.05% AUC RRT 0.61: 0.29% AUC RRT 0.76: 0.23% AUC RRT 0.88: 0.27% AUC 総量: 2.43%	RRT 0.07: 0.25% AUC RRT 0.09: 0.06% AUC RRT 0.10: 0.16% AUC RRT 0.12: 0.53% AUC RRT 0.27: 0.46% AUC RRT 0.33: 0.14% AUC 総量: 1.6%	RRT 0.12: 0.39% AUC RRT 0.14: 0.63% AUC RRT 0.29: 0.41% AUC RRT 0.34: 0.10% AUC 総量: 1.53% AUC
セチリジンアッセイ		ラベルの記載の90%~110%	98.6% LC	97.2% LC	98.0% LC	NT	96.5% LC
セチリジン関連物質		個々に記録、%AUC、総量を記録、%AUC 総量: 0.13%	RRT 0.96: 0.5% AUC RRT 1.13: 0.08% AUC 総量: 0.13%	RRT 0.96: 0.05% AUC RRT 1.13: 0.18% AUC 総量: 0.23%	RRT 0.96: 0.05% AUC RRT 1.13: 0.19% AUC 総量: 0.24%	NT	RRT 1.13: 0.53% AUC 総量: 0.53% AUC
塩化ベンザルコニウムアッセイ		ラベルの記載の50%~150%	99.5% LC	NT	NT	NT	101.0% LC
エデト酸二ナトリウム		ラベルの記載の70%~120%	95.8% LC	NT	NT	NT	91.2% LC
pH		6.5~7.8	7.1	7.0	7.0	NT	7.0
重量オスモル濃度		結果を記録する	291 mOsm/Kg	290 mOsm/Kg	291 mOsm/Kg	NT	290 mOsm/Kg

RH = 相対湿度、LC = ラベルの記載、AUC = 曲線下面積、NT = 未試験。

* 低いアッセイの値は、安定性のための試料を保存した倒立配置に起因した。直立配置で保存した試料は、表示するデータに示すように、2週間の時点およびそれに続く時点で試験した。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 9 】

【 表 1 1 】

表 11:0.005%プロピオン酸フルチカゾン/0.1%セチリジンの眼科用懸濁剤の安定性試験 40°C/NMT25%RH
(ロット番号:Ora091202.V1)

試験 採取した日	仕様	開始時	1週間		2週間		1ヵ月	
			12/15/09 倒立配置	12/21/09 倒立配置	12/28/09 倒立配置	01/04/10 直立配置	01/13/10 直立配置	
外観(溶液)	結果を記録する	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	透明、無色、沈殿なし	
外観(容器)	漏出は観察されず、 容器は無傷	NT	漏出は観察されず、 容器は無傷	漏出は観察されず、 容器は無傷	漏出は観察されず、 容器は無傷	漏出は観察されず、 容器は無傷	漏出は観察されず、 容器は無傷	やや混濁した溶液 漏出は観察されず、容器 は無傷
プロピオン酸フルチカ ゾンアッセイ	ラベルの記載の90% ～110%	95.1% LC	82.2% LC*	82.2% LC*	58.4% LC*	103.2% LC	101.4% LC	
フルチカゾン関連物質	個々に記録、%AUC、 総量を記録、%AUC	RRT 0.19: 0.75% AUC RRT 0.36: 0.35% AUC 総量: 1.07% AUC	RRT 0.19: 0.42% AUC RRT 0.36: 0.48% AUC RRT 0.66: 0.32% AUC RRT 0.93: 0.18% AUC 総量: 1.40%	RRT 0.09: 0.66% AUC RRT 0.10: 0.59% AUC RRT 0.12: 0.72% AUC RRT 0.28: 0.72% AUC RRT 0.33: 1.12% AUC RRT 0.45: 0.20% AUC RRT 0.49: 0.11% AUC RRT 0.53: 0.14% AUC RRT 0.60: 0.14% AUC RRT 0.76: 0.31% AUC RRT 0.88: 0.49% AUC 総量: 5.20%	RRT 0.07: 0.26% AUC RRT 0.09: 0.52% AUC RRT 0.10: 0.13% AUC RRT 0.12: 0.35% AUC RRT 0.27: 0.43% AUC RRT 0.33: 0.19% AUC RRT 0.76: 0.06% AUC 総量: 2.02%	RRT 0.11: 0.69% AUC RRT 0.14: 0.59% AUC RRT 0.29: 0.35% AUC RRT 0.34: 0.60% AUC 総量: 2.23% AUC		
セチリジンアッセイ	ラベルの記載の 90%～110%	98.6% LC	97.2% LC	97.2% LC	97.9% LC	NT	96.8% LC	
セチリジン関連物質	個々に記録、%AUC、 総量を記録、%AUC	RRT 0.96: 0.5% AUC RRT 1.13: 0.08% AUC 総量: 0.13%	RRT 1.13: 0.47% AUC 総量: 0.47%	RRT 1.13: 0.48% AUC 総量: 0.48%	RRT 1.13: 0.48% AUC 総量: 0.48%	NT	RRT 1.13: 0.82% AUC 総量: 0.82% AUC	
塩化ベンザルコニウム アッセイ	ラベルの記載の 50%～150%	99.5% LC	NT	NT	NT	NT	101.3% LC	
エデト酸二ナトリウム	ラベルの記載の 70%～120%	95.8% LC	NT	NT	NT	NT	91.0% LC	
pH	6.5 ～ 7.8	7.1	7.0	7.0	7.0	NT	7.0	
重量オスモル濃度	結果を記録する	291 mOsm/Kg	292 mOsm/Kg	292 mOsm/Kg	293 mOsm/Kg	NT	291 mOsm/Kg	

10

20

30

40

50

R H = 相対湿度、L C = ラベルの記載、A U C = 曲線下面積、N T = 未試験。

* 低いアッセイの値は、安定性のための試料を保存した倒立配置に起因した。直立配置で保存した試料は、表示するデータに示すように、2週間の時点およびそれに続く時点で試験した。

【 0 1 7 0 】

【 表 1 2 】

表 12.0.01%プロピオン酸フルチカゾン/0.25%セチリジンの眼科用懸濁剤の安定性試験:25℃/40%RH
(ロット番号:Ora091130.V1)

試験	仕様	開始時	1週間	2週間	2週間	1ヵ月
採取した日		12/15/09	12/21/09	12/28/09	01/04/10	01/13/10
外観(溶液)	結果を記録する	倒立配置	倒立配置	倒立配置	直立配置	直立配置
外観(容器)	漏出は観察されず、 容器は無傷	透明、無色、沈殿なし NT	透明、無色、沈殿なし 漏出は観察されず、 容器は無傷	透明、無色、沈殿なし 漏出は観察されず、 容器は無傷	NT	やや混濁した溶液 漏出は観察されず、 容器は無傷
プロピオン酸フルチカ ゾンアッセイ	ラベルの記載の 90%~110%	96.9% LC	98.9% LC	79.0% LC*	99.6% LC	99.2% LC
フルチカゾン関連物 質	個々に記録、%AUC、 総量を記録、%AUC	RRT 0.18: 0.82% AUC RRT 0.35: 0.40% AUC 総量: 1.22%	RRT 0.19: 0.61% AUC RRT 0.35: 0.47% AUC RRT 0.67: 0.43% AUC 総量: 1.51%	RRT 0.06: 0.36% AUC RRT 0.09: 0.38% AUC RRT 0.12: 0.82% AUC RRT 0.27: 0.67% AUC RRT 0.33: 0.20% AUC RRT 0.44: 0.31% AUC RRT 0.51: 0.42% AUC RRT 0.60: 0.27% AUC RRT 0.76: 1.04% AUC RRT 0.88: 1.48% AUC 総量: 6.14%	RRT 0.06: 0.49% AUC RRT 0.09: 0.38% AUC RRT 0.12: 0.66% AUC RRT 0.27: 0.53% AUC RRT 0.36: 0.20% AUC RRT 0.52: 0.09% AUC 総量: 2.35%	RRT 0.11: 0.46% AUC RRT 0.13: 0.74% AUC RRT 0.29: 0.50% AUC 総量: 1.17% AUC
セチリジンアッセイ	ラベルの記載の90% ~110%	99.3% LC	97.3% LC	98.7% LC	NT	97.2% LC
セチリジン関連物質	個々に記録、%AUC、 総量を記録、%AUC	RRT 0.96: 0.05% AUC RRT 1.13: 0.14% AUC 総量: 0.19%	RRT 0.96: 0.05% AUC RRT 1.13: 0.31% AUC 総量: 0.36%	RRT 0.96: 0.05% AUC RRT 1.13: 0.32% AUC 総量: 0.37%	NT	RRT 1.13: 0.75% AUC 総量: 0.75% AUC
塩化ベンザルコニウ ムアッセイ	ラベルの記載の50% ~150%	96.7% LC	NT	NT	NT	100.6% LC
エデト酸二ナトリウム	ラベルの記載の70% ~120%	92.9% LC	NT	NT	NT	89.7% LC
pH	6.5 ~ 7.8	7.1	7.1	7.1	NT	7.1
重量オスモル濃度	結果を記録する	272 mOsm/Kg	273 mOsm/Kg	274 mosm/Kg	NT	273 mOsm/Kg

R H = 相対湿度、L C = ラベルの記載、A U C = 曲線下面積、N T = 未試験。

* 低いアッセイの値は、安定性のための試料を保存した倒立配置に起因した。直立配置で保存した試料は、表示するデータに示すように、2週間の時点およびそれに続く時点で試

10

20

30

40

50

験した。

【 0 1 7 1 】

【 表 1 3 】

表13:0.01%プロピオン酸フルチカゾン/0.25%セチリジンの眼科用懸濁剤の安定性試験:40℃/NMT25%RH
(ロット番号:Ora091130.V1)

試験 採取した日	仕様	開始時		1週間		2週間		2週間		1ヵ月	
		12/15/09	倒立配置	12/21/09	倒立配置	12/28/09	倒立配置	01/04/10	直立配置	01/13/10	直立配置
外観(溶液)	結果を記録する	透明、無色、沈殿なし		透明、無色、沈殿なし		透明、無色、沈殿なし		NT		やや混濁した溶液	
外観(容器)	漏出は観察されず、容器は無傷	NT		漏出は観察されず、容器は無傷		漏出は観察されず、容器は無傷		NT		漏出は観察されず、容器は無傷	
プロピオン酸フルチカゾンアッセイ	ラベルの記載の90%～110%	96.9% LC		98.5% LC		51.4% LC*		100.4% LC		98.9% LC	
フルチカゾン関連物質	個々に記録、%AUC、総量を記録、%AUC	RRT 0.18: 0.82% AUC RRT 0.35: 0.40% AUC 総量: 1.22%		RRT 0.19: 0.47% AUC RRT 0.35: 0.49% AUC RRT 0.66: 0.38% AUC 総量: 1.34%		RRT 0.09: 1.09% AUC RRT 0.10: 0.43% AUC RRT 0.12: 0.73% AUC RRT 0.27: 0.97% AUC RRT 0.32: 0.56% AUC RRT 0.44: 0.24% AUC RRT 0.51: 0.67% AUC RRT 0.60: 0.30% AUC RRT 0.76: 0.99% AUC RRT 0.88: 1.32% AUC 総量: 7.54%		RRT 0.06: 0.44% AUC RRT 0.09: 0.93% AUC RRT 0.12: 0.53% AUC RRT 0.27: 0.52% AUC RRT 0.31: 0.07% AUC RRT 0.36: 0.17% AUC 総量: 2.66%		RRT 0.11: 0.94% AUC RRT 0.13: 0.71% AUC RRT 0.28: 0.08% AUC 総量: 1.73% AUC	
セチリジンアッセイ	ラベルの記載の90%～110%	99.3% LC		97.1% LC		98.6% LC		NT		96.7% LC	
セチリジン関連物質	個々に記録、%AUC、総量を記録、%AUC	RRT 0.96: 0.05% AUC RRT 1.13: 0.14% AUC 総量: 0.19%		RRT 0.46: 0.08% AUC RRT 1.13: 0.69% AUC 総量: 0.77%		RRT 0.46: 0.08% AUC RRT 1.13: 0.70% AUC 総量: 0.78%		NT		RRT 1.13: 0.96% AUC 総量: 0.96% AUC	
塩化ベンザルコニウムアッセイ	ラベルの記載の50%～150%	96.7% LC		NT		NT		NT		98.7% LC	
エデト酸二ナトリウム	ラベルの記載の70%～120%	92.9% LC		NT		NT		NT		90.4% LC	
pH	6.5～7.8	7.1		7.1		7.1		NT		7.0	
重量オスモル濃度	結果を記録する	272 mOsm/Kg		273 mOsm/Kg		272 mOsm/Kg		NT		274 mOsm/Kg	

10

20

30

40

50

R H = 相対湿度、L C = ラベルの記載、A U C = 曲線下面積、N T = 未試験。

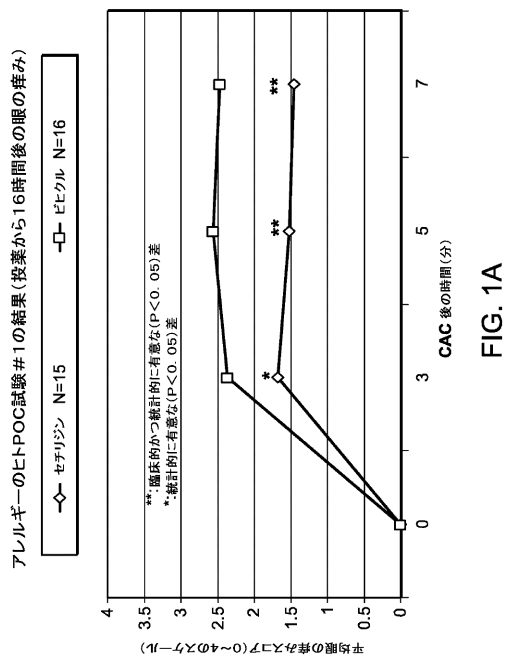
* 低いアッセイの値は、安定性のための試料を保存した倒立配置に起因した。直立配置で保存した試料は、表示するデータに示すように、2週間の時点およびそれに続く時点で試験した。

【 0 1 7 2 】

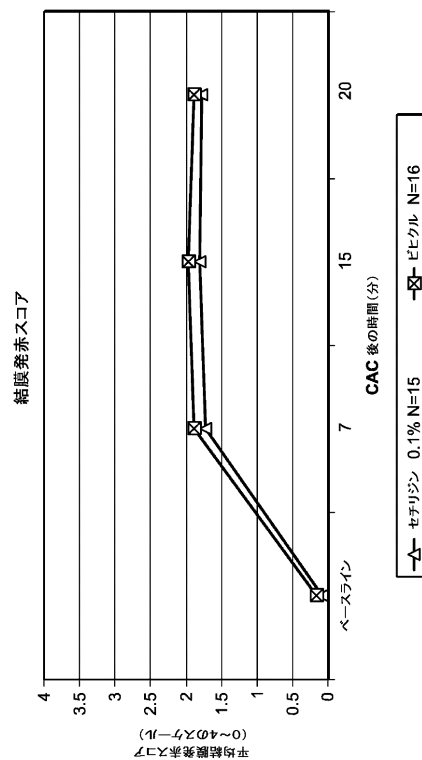
均等物

当業者であれば、本明細書に記載する本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を、認識し、または日常的な実験だけを使用して確認することができる。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲により包含されるものとする。

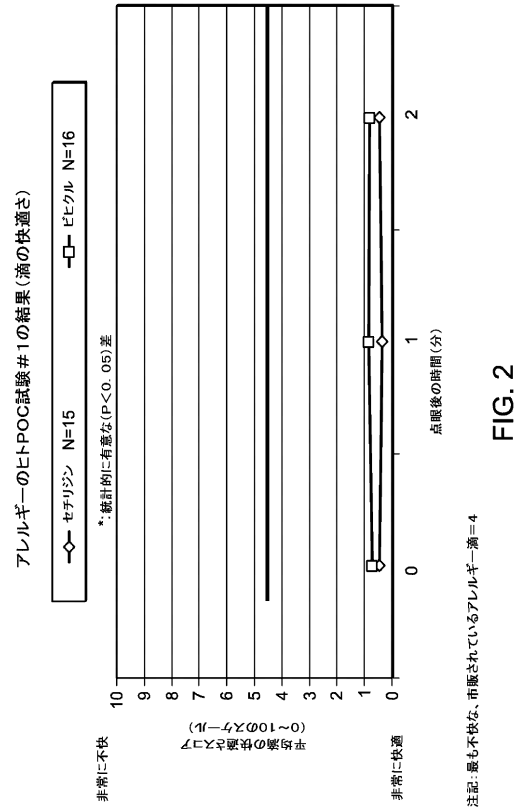
【 図 1 A 】



【 図 1 B 】



【 図 2 】



【 図 3 A 】

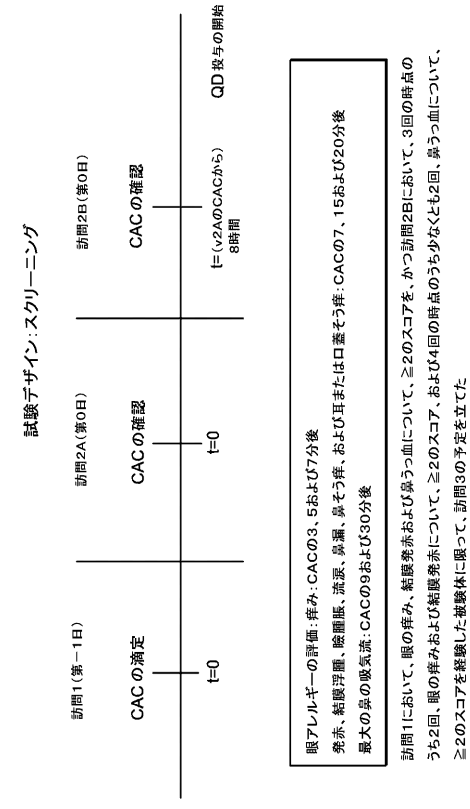


FIG. 3A

【 図 3 B 】

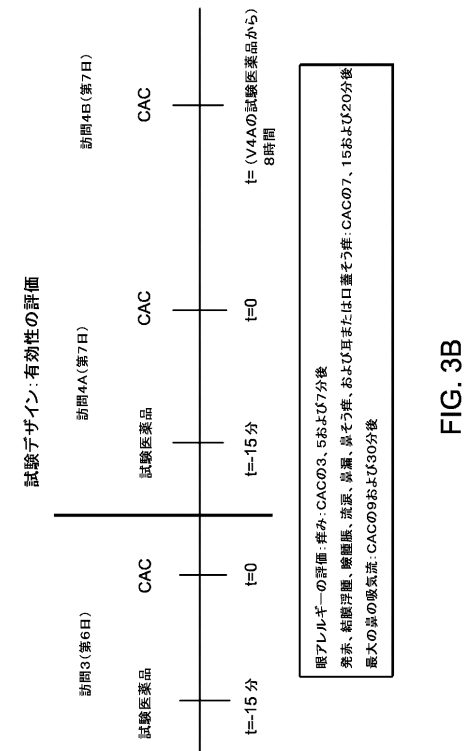
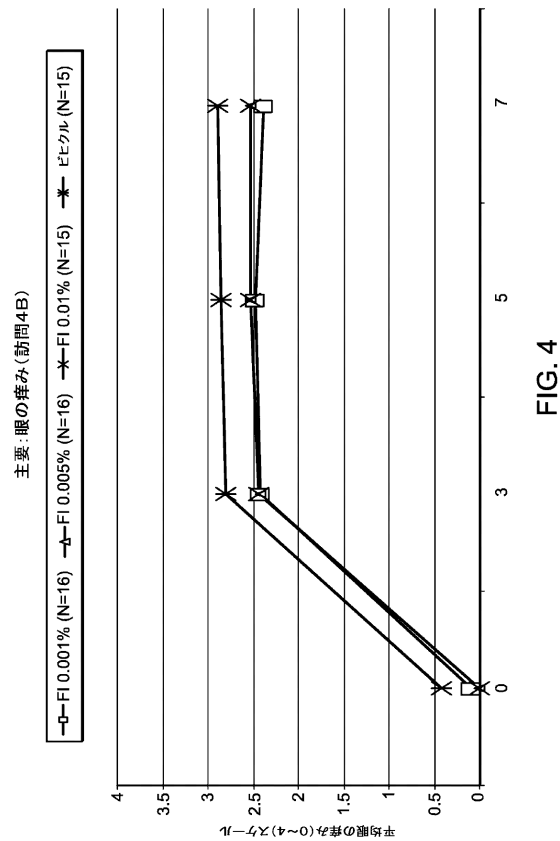


FIG. 3B

【 図 4 】



【 図 5 】

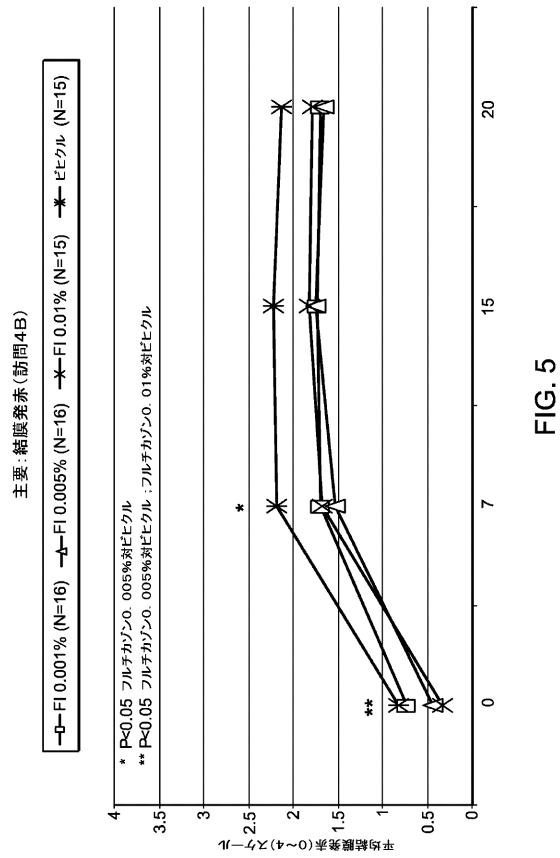


FIG. 5

【 図 6 】

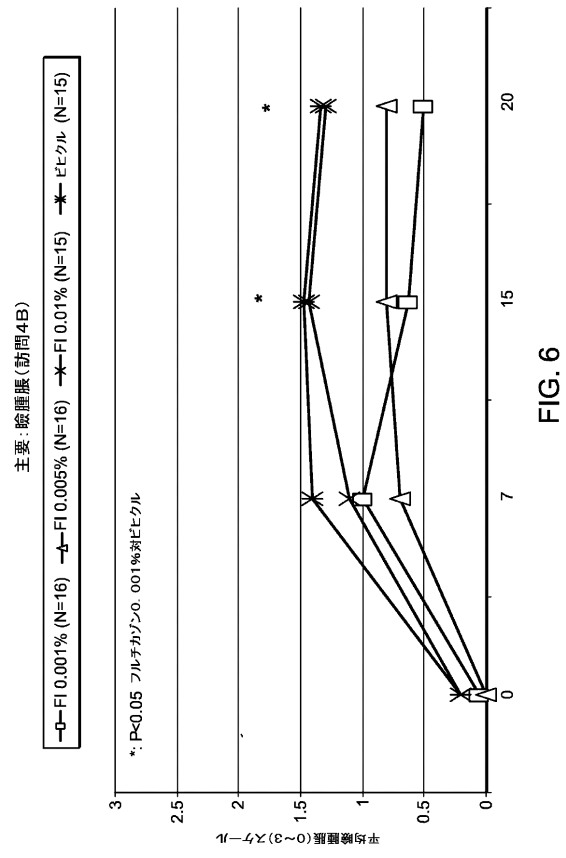


FIG. 6

【 図 7 】

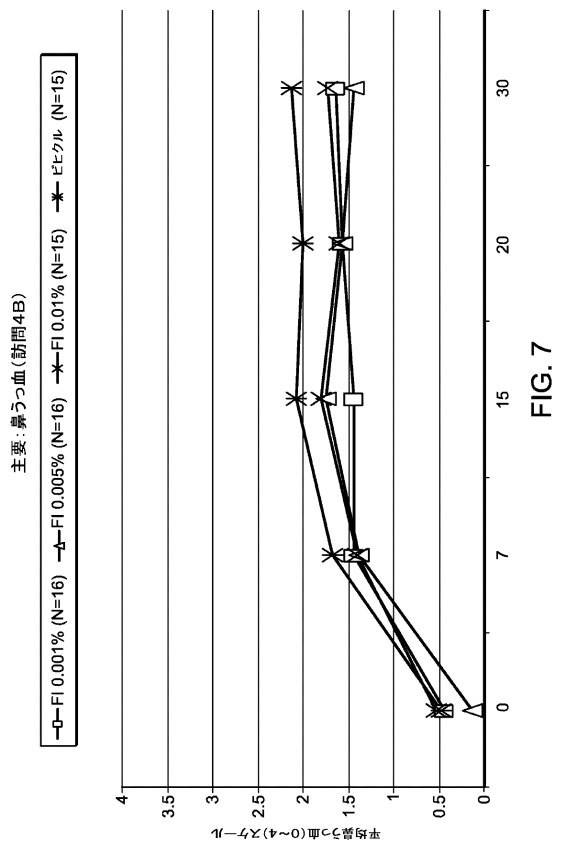


FIG. 7

【 図 8 】

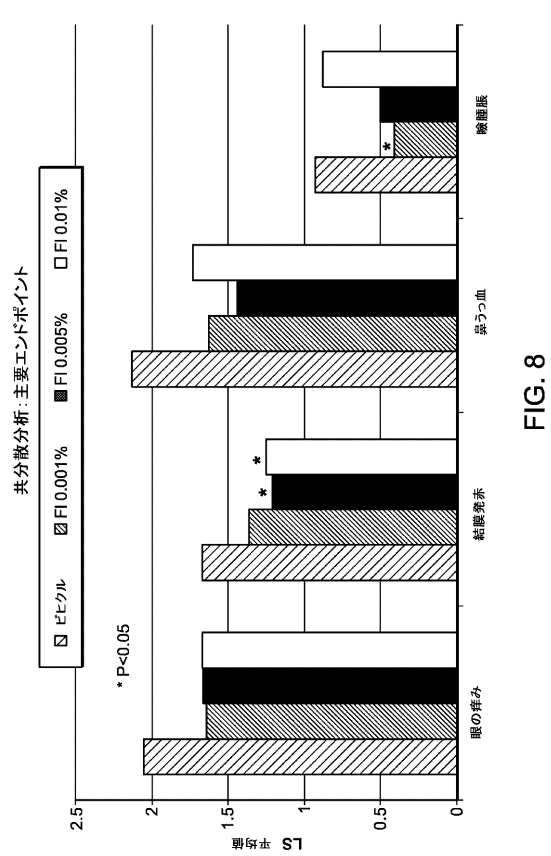


FIG. 8

【図 9】

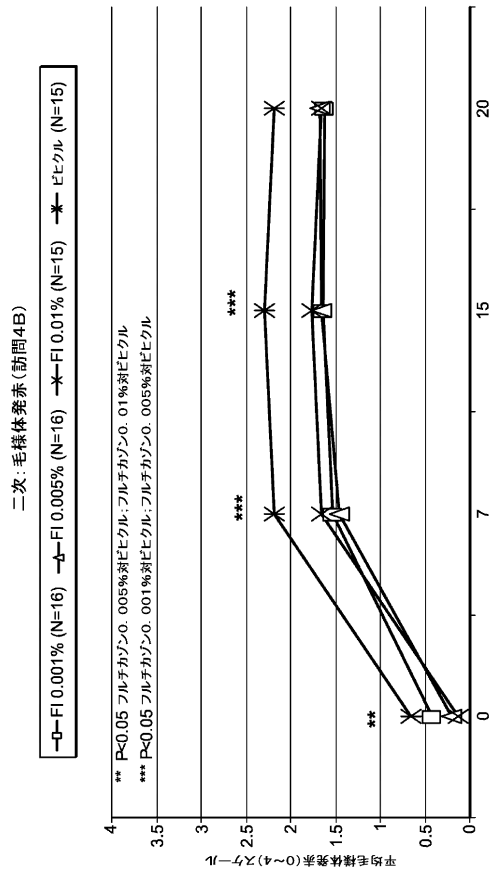


FIG. 9

【図 10】

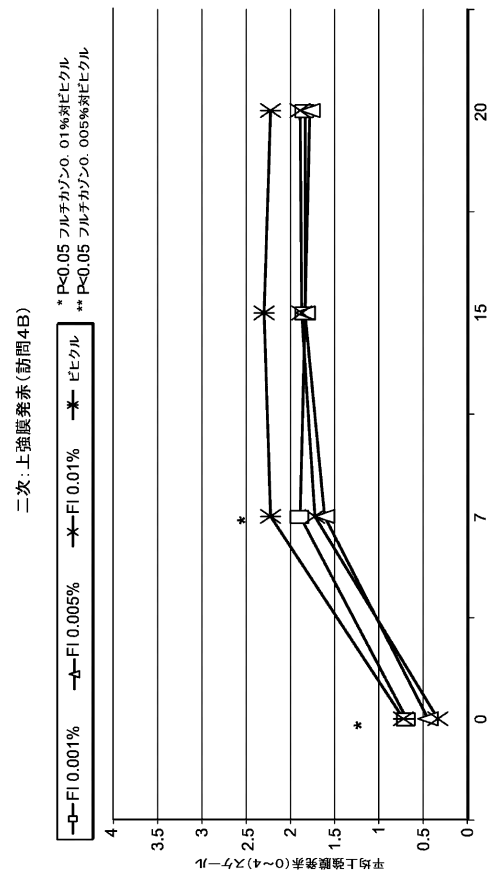


FIG. 10

【図 11】

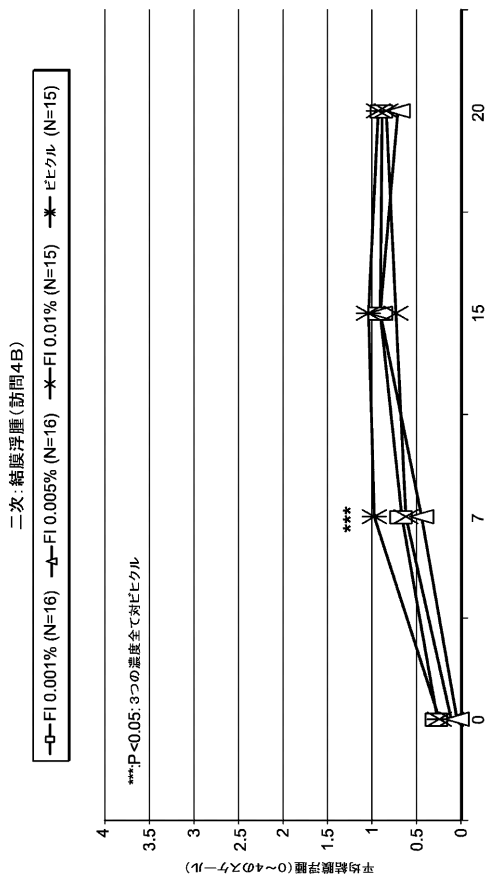


FIG. 11

【図 12】

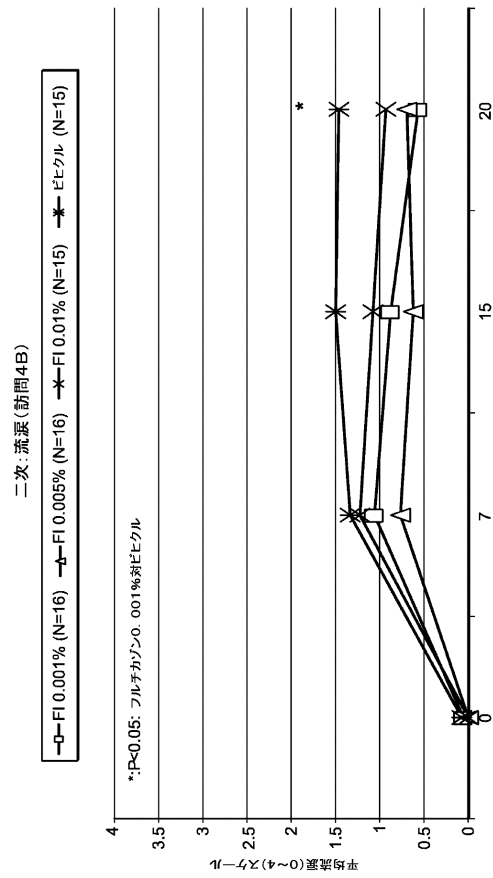


FIG. 12

【図 13】

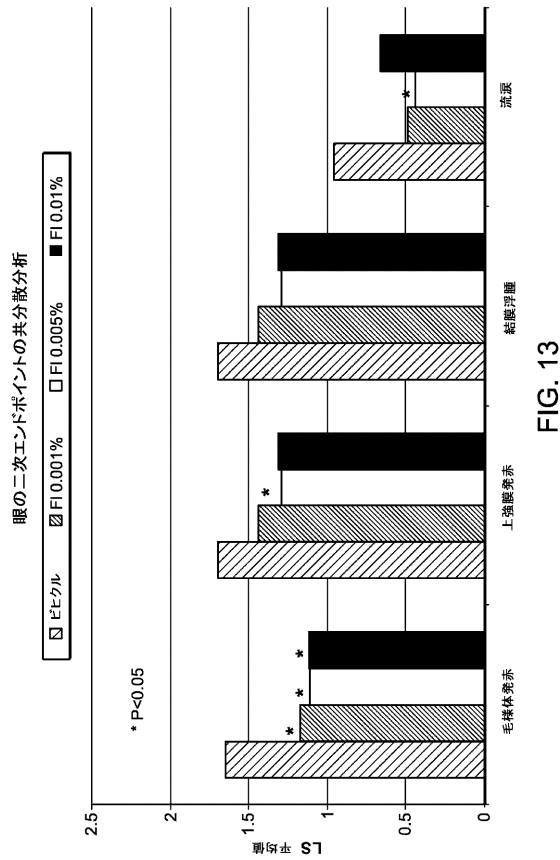


FIG. 13

【図 14】

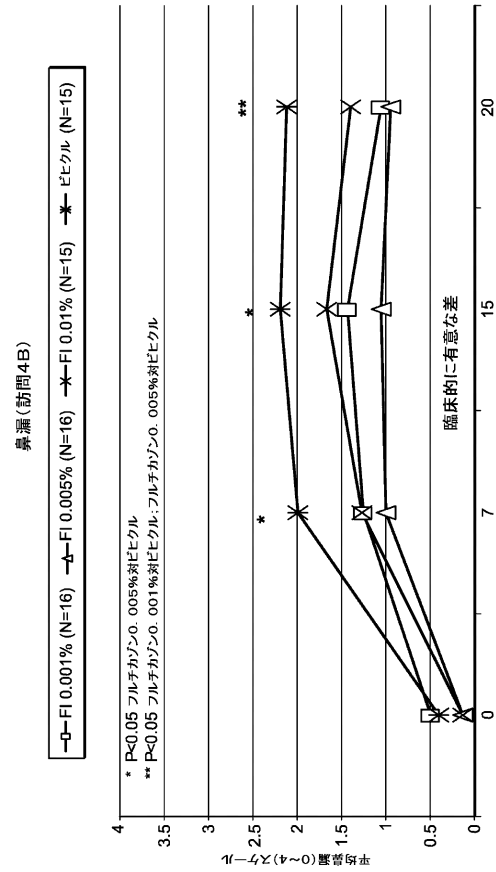


FIG. 14

【図 15】

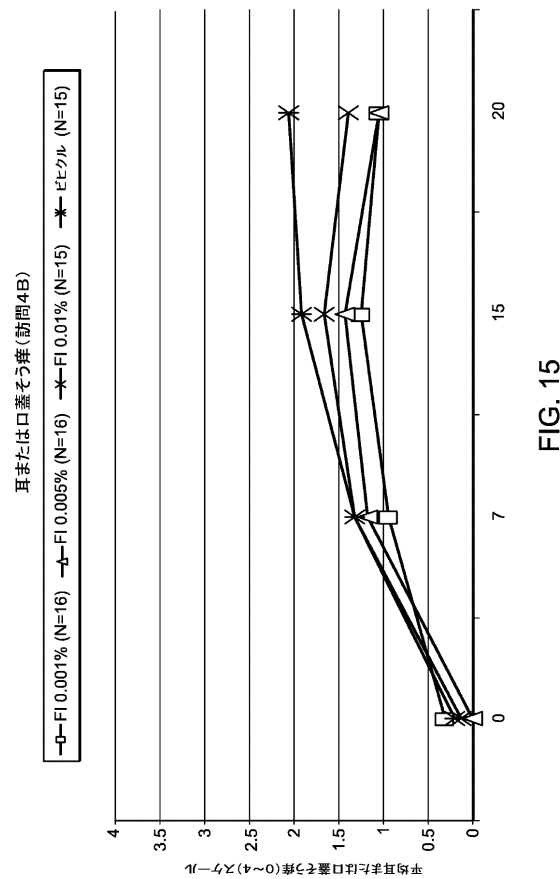


FIG. 15

【図 16】

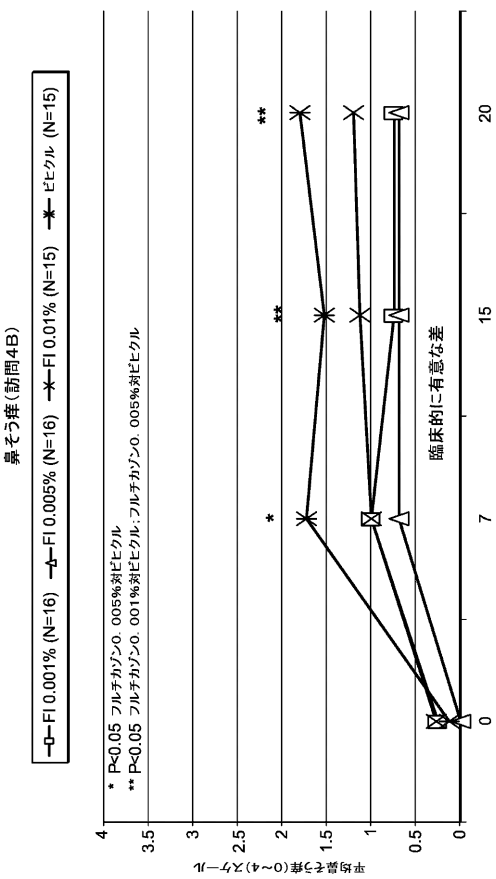


FIG. 16

【図 17】

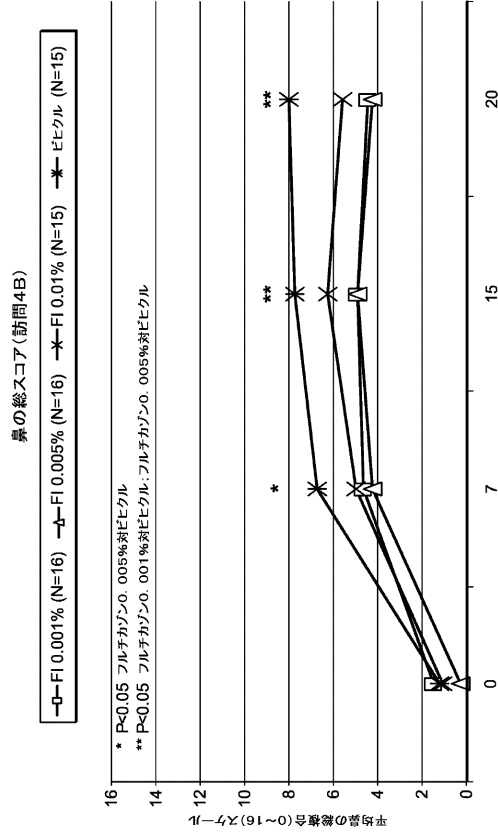


FIG. 17

【図 18】

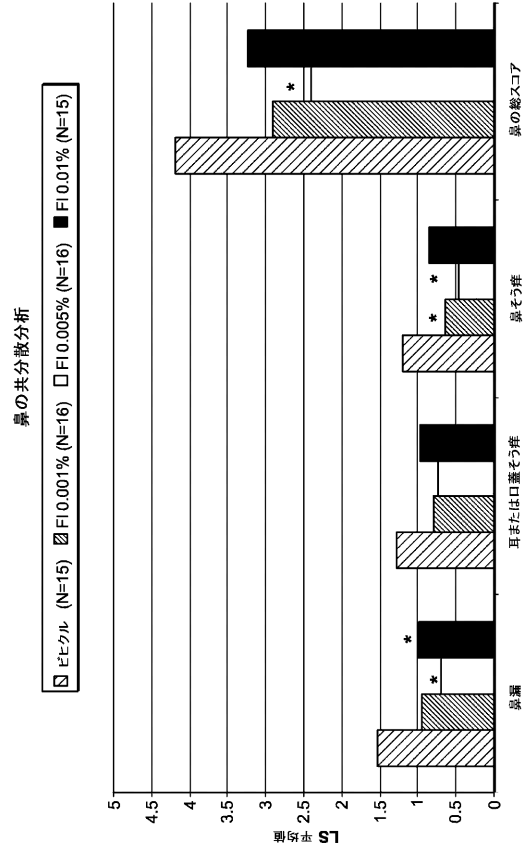


FIG. 18

【図 19】

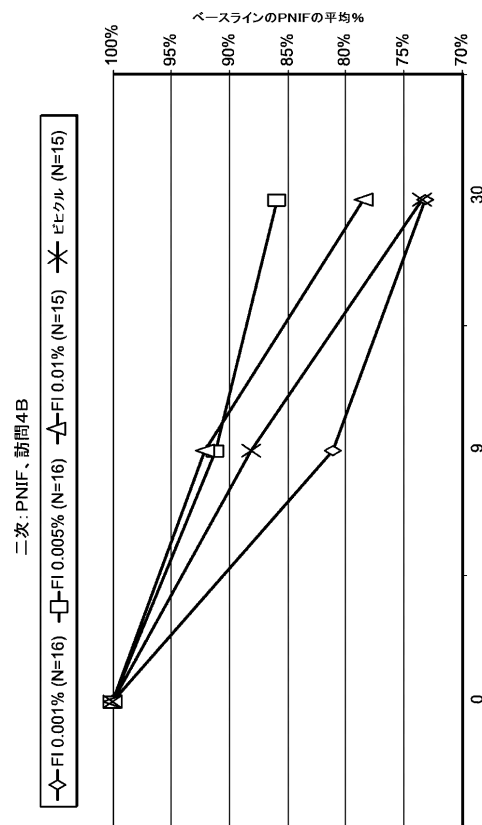


FIG. 19

【図 20】

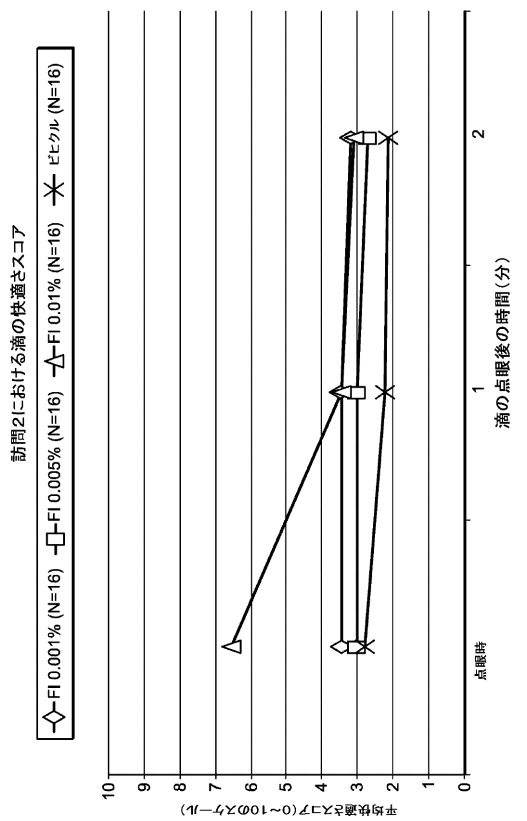


FIG. 20

【図 2 1】

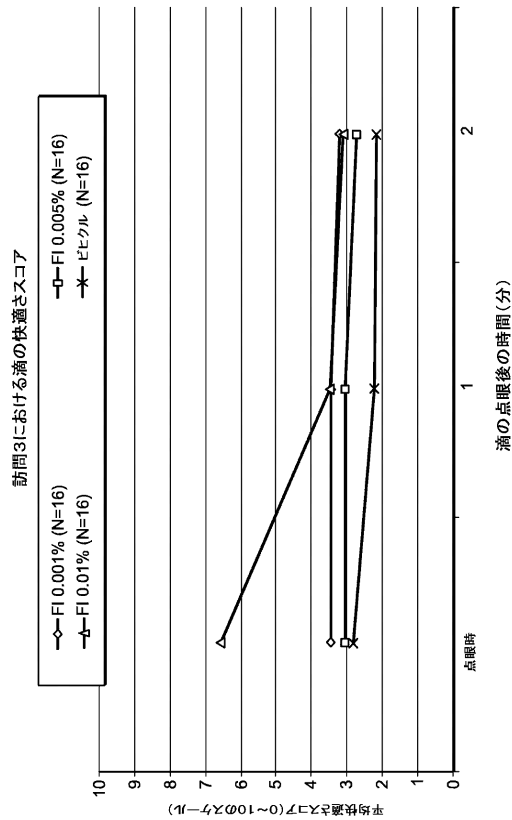


FIG. 21

【図 2 2】

安全性・有害事象

- フルチカゾン0.001%—1つの事象—被験体の6.3%
—不鮮明な視覚
- フルチカゾン0.005%—2つの事象—被験体の12.5%
—結膜出血
—眼乾燥
- フルチカゾン0.01%—5つの事象—被験体の18.8%
—3つの点眼部位の疼痛
—1つの点眼部位の過敏
—1つの頭痛
- ビヒクル—1つの事象—被験体の6.3%
—1つのウイルス性胃腸炎

FIG. 22

【図 2 3】

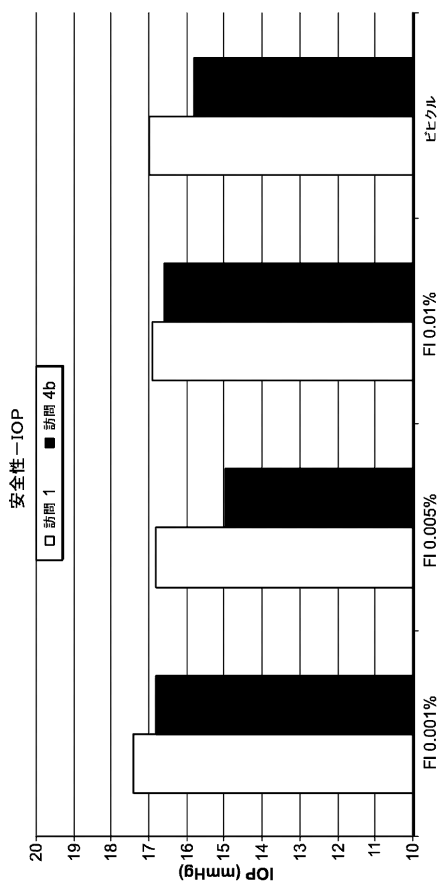


FIG. 23

【図 2 4】

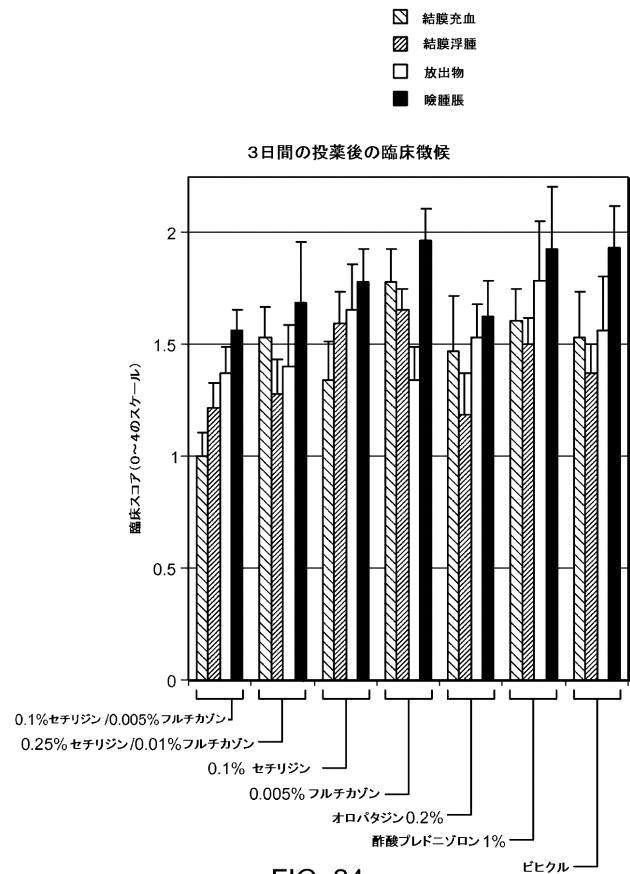


FIG. 24

【図 25】

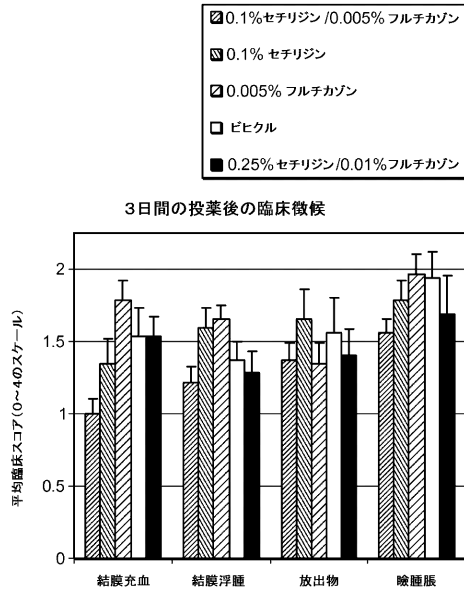


FIG. 25

【図 26】

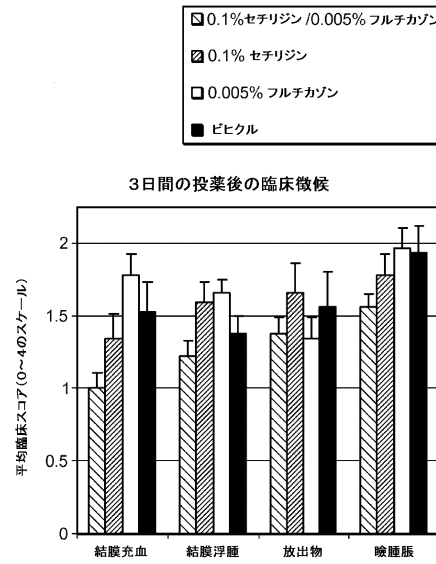


FIG. 26

【図 27】

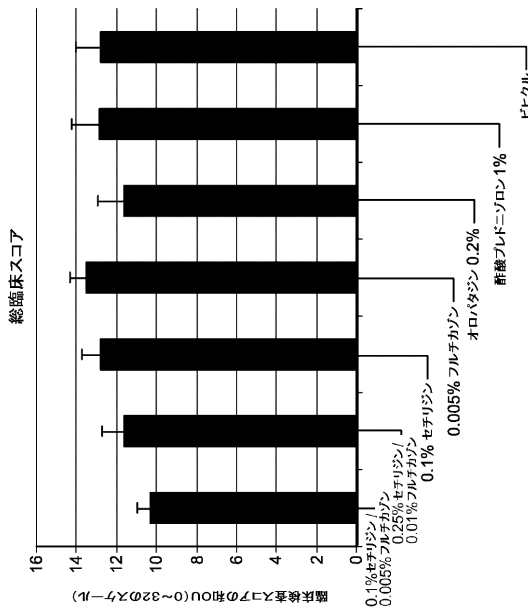


FIG. 27

【図 28】

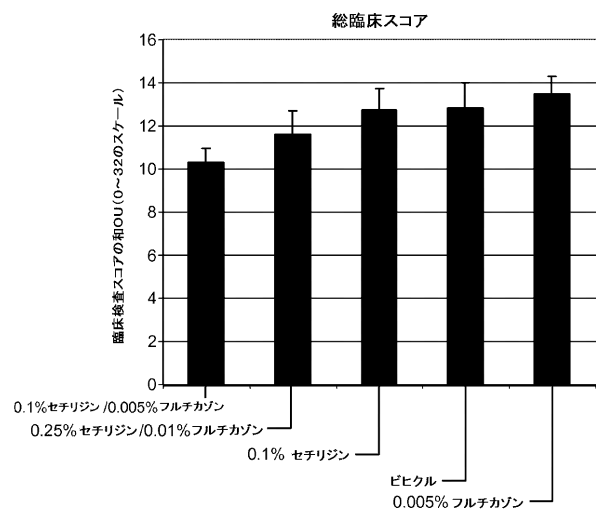


FIG. 28

【図 29】

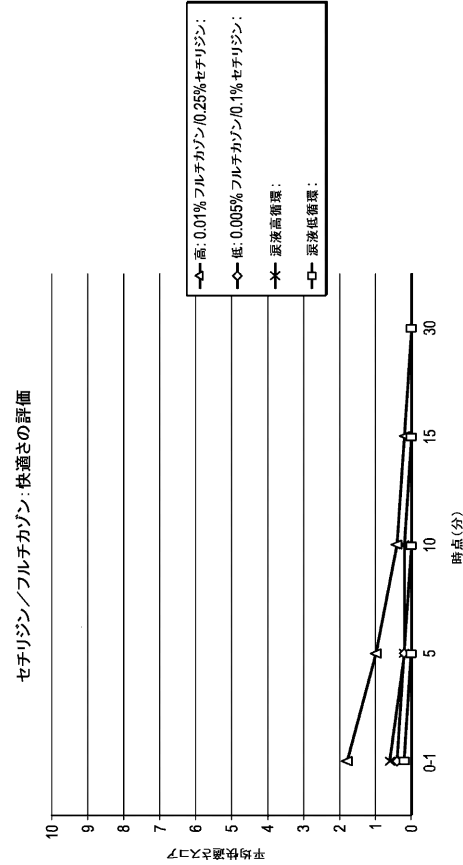


FIG. 29

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/107 (2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46	
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K	47/14	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 マーク バリー アベルソン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 1 0 , アンドーバー , フィリップス ストリート
2 6

(72)発明者 マシュー ジョナサン チャピン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 1 3 , エイムズベリー , プレザント バレー ロ
ード 5 4

(72)発明者 ポール ゴメス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 3 0 , ヘーバリル , ブリケット ヒル サークル
3 3

(72)発明者 ジョージ ミノ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 2 4 , サワニー , ハイランド ゲート サークル 3 5
5

(72)発明者 ジャッキー ナイス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5 , メドフォード , ヒューム アベニュー 7
5

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA12 AA14 AA17 AA22 AA95 BB24 CC03 CC10 DD09
DD19R DD26 DD38 DD49 DD49R EE23 EE32 EE56R FF39
4C084 AA19 MA17 MA22 MA23 MA28 MA58 NA03 NA05 NA10 ZA331
ZA341 ZA412 ZB131 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC38 BC50 DA08 GA13 MA01 MA02 MA03 MA04
MA05 MA17 MA22 MA23 MA28 MA58 NA03 NA05 NA10 ZA33
ZA34 ZB13 ZC75

【外国語明細書】
2016190879000001.pdf