

(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
2014年10月9日(09.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/163142 A1

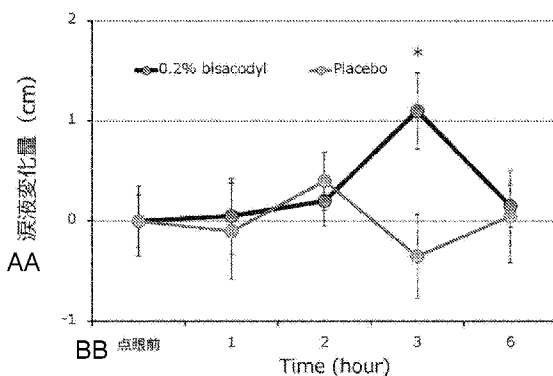
- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059838
- (22) 国際出願日: 2014年4月3日(03.04.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-077862 2013年4月3日(03.04.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人愛媛大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION EHIME UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7908577 愛媛県松山市道後樋又10番13号 Ehime (JP).
- (72) 発明者: 大橋 裕一(OHASHI, Yuichi); 〒7910295 愛媛県東温市志津川 国立大学法人愛媛大学大学院医学系研究科内 Ehime (JP). 白石 敦(SHIRAISHI, Atsushi); 〒7910295 愛媛県東温市志津川 国立大学法人愛媛大学大学院医学系研究科内 Ehime (JP). 小林 剛(KOBAYASHI, Takeshi); 〒7910295 愛媛県東温市志津川 国立大学法人愛媛大学大学院医学系研究科内 Ehime (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITION

(54) 発明の名称: 眼科用組成物

[図2]



AA Change in tear volume (cm)

BB Before instillation

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an ophthalmic composition that holds promise for having a long-lasting effect and therapeutic effect on serious cases and is efficacious in treating dry eye. The ophthalmic composition comprises as an active ingredient a compound having a moisture adjusting effect in a digestive tract. A preferable example of the compound having a moisture adjusting effect in a digestive tract is a member selected from among bisacodyl, picosulfate and pharmaceutically acceptable salts thereof. The active ingredient of the ophthalmic composition according to the present invention can increase tear volume in an eye to be treated. When bisacodyl or picosulfate is used as the active ingredient of the ophthalmic composition according to the present invention, an increase in tear volume can be observed several minutes to several hours, for example 3 hours, after instillation.

(57) 要約: 持続効果や重症例での効果が期待できるドライアイの処

置のために有効な眼科用組成物を提供することを課題とする。消化管において水分調整作用を有する化合物を有効成分とする。消化管において水分調整作用を有する化合物の好ましい例は、ピサコジル、ピコスルファートおよび製薬上許容されるその塩から選択されるいずれかである。本発明の眼科用組成物の有効成分は、対象の眼において、涙液量を増加させることができる。本発明の眼科用組成物の有効成分として、ピサコジルまたはピコスルファートを用いた場合、点眼後、数分から数時間後、例えば3時間後に、涙量の増加が観察される。

WO 2014/163142 A1

規則 4.17 に規定する申立て:

添付公開書類:

- 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v))
- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：眼科用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、消化管において水分調整作用を有する化合物を有効成分とする、眼科用組成物に関する。より詳細には、ドライアイの処置に有効な医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 涙の減少・変化によって、目の表面、角膜、または結膜の健康が損なわれる状態をドライアイという。涙の分泌の減少による涙不足、涙の蒸発の過多による目の乾き、涙の安定性が悪くなることにより、角膜や結膜の表面が荒れ、目の不快感、疲れ等の症状が現れる。

[0003] 原因は複合的であるとも言われている。加齢により、またコンタクトレンズの長時間・長期使用、レーシックなどの目の手術後に、ドライアイを発症する例も報告されている。シェーグレン症候群などの自己免疫疾患や、ステーブンスジョンソン症候群などの病気により涙がほとんどでない重篤なドライアイもある。加えて、コンピュータ、テレビ、携帯電話、タブレット端末の画面を見続ける生活により、まばたきが減少して涙が蒸発しやすくなる。また、空調の効いた室内は、概して乾燥しがちである。さらに涙の分泌は副交感神経に支配されていることから、交感神経優位のストレスの多い状態では分泌が減少すると考えられる。花粉症でおこる目の症状がドライアイと関係があるという報告もある。

[0004] 現在、ドライアイは、浸透圧の等しい人工涙液（有効成分：塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、ホウ酸）の点眼、ヒアルロン酸液の点眼により処置されているほか、ムチン産生促進作用を有するレバミピドを有効成分とする点眼剤、ジクアホソルナトリウムを有効成分とする点眼剤が用いられている。ジクアホソルナトリウムは、結膜上皮および結膜杯細胞膜上のP2Y2受容体に作用し、細胞内のカルシウム

イオン濃度を上昇させることにより、水分およびムチンの分泌を促進し、眼表面の環境をより正常な状態に近づけ、ドライアイの症状および角結膜上皮障害を改善すると考えられている。

[0005] 一方、ピサコジルは、一般用医薬品では、便秘とそれにもなう頭重、腹部の膨満感、食欲不振（食欲減退）、腸内異常発酵などの不快な症状を改善する目的で、便秘薬に配合されている。ピサコジルは、大腸の副交感神経末端に作用してぜん動を高めるほか、腸粘膜に直接作用して排便反射を刺激し、排便を促進する。ピサコジルと同様に、大腸のぜん動運動亢進作用と水分吸収抑制作用により緩下作用を便秘薬に配合される成分として、ピコスルファートナトリウムが知られている。消化管への作用を目的として、これらを有効成分とする種々の剤形が開発されてきている（例えば、特許文献1および2）。

[0006] ピサコジルの作用として、大腸粘膜上皮細胞のAQP3の発現量を減少させることにより、腸管側から血管側への水の移動を抑制し、瀉下作用を示している可能性が示唆されており、また、このメカニズムとして、ピサコジルはまず大腸のマクロファージからのCOX2およびPGE₂の分泌を亢進させ、次いで、PGE₂が大腸粘膜上皮細胞のAQP3の発現を低下させているとの報告がある（非特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2012-224619

特許文献2：特開2002-003377

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Ikarashi, et al., 2011, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 301: G887-G895

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] ドライアイの処置のために現在用いられている医薬はいずれも、持続効果や重症例での効果が十分とは考えられない。ドライアイをより有効に処置することのできる手段があれば、望ましいことは言うまでもない。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、永年ドライアイの治療方法を鋭意研究してきた。眼の結膜は消化管と同様に水分の分泌・吸収を行っていることから、消化管の水分吸収を抑制する作用のある薬剤を点服薬として投与することについて検討した。その結果、一般に市販されている便秘薬の成分であるピサコジルまたはピコスルファートナトリウムの水溶液をドライアイモデルマウスに点眼したところ、点眼後3時間で有意に涙液量を増加させる作用があることを見出し、本発明を完成した。

[0011] 本発明は、以下を提供する。

[1] 消化管において水分調整作用を有する化合物を有効成分として含む、眼科用組成物。

[2] 涙量に関連した疾患または状態を処置するための、[1]に記載の眼科用組成物。

[3] 涙量に関連した疾患または状態が、ドライアイである、[2]に記載の眼科用組成物。

[4] 点眼液である、[1]～[3]のいずれかーに記載の眼科用組成物。

[5] 消化管において水分調整作用を有する化合物が、ピサコジル、ピコスルファートおよび製薬上許容されるその塩から選択されるいずれかである、[1]～[4]のいずれかーに記載の眼科用組成物。

[6] 有効成分を0.05～3%含有する、[1]～[5]のいずれかーに記載の眼科用組成物。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]正常マウスに対する0.2%bisacodyl点眼実験。正常マウスでは0.2%bisacodyl点眼3時間後に涙液量増加の傾向を認めた。

[図2]ドライアイモデルマウスに対する0.2%bisacodyl点眼実験。ドライアイ

モデルマウスでは0.2%bisacodyl点眼3時間後に涙液量の有意な増加を認めた。
*: $p < 0.05$ (Wilcoxonの順位和検定)、 $n=10$

[図3]点眼3時間後の涙液変化量 (正常マウス)。正常マウスにおいてbisacodyl濃度依存的な涙液量の増加傾向を認めた。正常マウスではplacebo群との有意差は認められなかった。*: $p < 0.05$ (Wilcoxonの順位和検定)、 $n=10$

[図4]点眼3時間後の涙液変化量 (ドライアイモデルマウス)。ドライアイモデルマウスにおいてBisacodyl濃度依存的な涙液量の増加を認めた。*: $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Wilcoxonの符号付き順位検定)、 $n=10$

[図5]相対発現量 (placebo処置対照に対する)。Bisacodyl点眼によりIL-1 β 、IL-6発現量の増加を認めたがAQP3の減少は認めなかった。*: $p < 0.05$ (Mann-WhitneyのU検定) $n=10$

[図6]正常マウスに対する0.75%ラキソベロン点眼実験。正常マウスではラキソベロン点眼2~3時間後に涙液量の増加を認めた。*: $p < 0.05$ (Wilcoxonの符号付き順位検定)、 $n=22$

[図7]Bisacodyl点眼後結膜のプロスタグランジンE₂ (PGE₂) の定量。Bisacodyl点眼により、正常マウスまたはドライアイモデルマウスの両方で、結膜中PGE₂の増加を認めた。*: $p < 0.05$ 、* *: $p < 0.01$ (WilcoxonのU検定)、 $n=12$ (正常マウス)、 $n=6$ (ドライアイモデルマウス)

[図8]Bisacodyl点眼後結膜におけるPGE₂合成酵素遺伝子の発現。正常マウスに、1% bisacodyl (10% DMSO含む)またはプラセボ(10% DMSO)を点眼した後、点眼1時間後、2時間後、3時間後に結膜を採取した。bisacodyl点眼によりPtgs2 mRNA 発現量の増加を認めた。*: $p < 0.05$ 、* *: $p < 0.01$ (WilcoxonのU検定)、 $n=8$

[図9]ドライアイモデル眼に対するbisacodyl点眼の効果。ドライアイモデルマウスに、bisacodylまたはプラセボの1日3回の点眼を1週間行った。点眼開始前1週間と点眼開始直前でBUTに差は認められなかったが、1週間の点眼を行った結果、BUTの延長が認められ、涙液層の安定性が向上した。BUTの延長は点眼終了後1週間を経過した時点においても認められた。*: $p < 0.05$ 、* *:

$p < 0.01$ (WilcoxonのU検定)、 $n=8$

[図10]ドライアイモデル眼の角膜フルオレセイン染色の一例。点眼開始前1週間と点眼開始直前では、角膜上皮障害を示す染色部位が、角膜の広い範囲に見られた。一方で、1日3回、1週間の点眼を行った結果、染色範囲は小さくなり、角膜上皮障害が軽減したことが分かった。

発明を実施するための形態

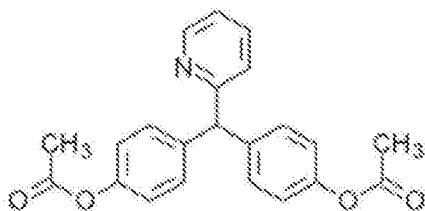
[0013] 本発明において数値範囲を「 $n \sim m$ 」を用いて表すときは、特に記載した場合を除き、その範囲は両端の値 n および m を含む。

[0014] 本発明で「眼科用組成物」というときは、特に記載した場合を除き、眼に適用するのに適した形態の医薬組成物をいう。眼科用組成物は、必要に応じ眼に適用するのに適したようにpHおよび/または浸透圧が調整されており、粘性が調節されていてもよく、無菌であり得る。眼科用組成物には、点眼液、眼灌流液、眼軟膏、眼粘弾剤、コンタクトレンズ装着液およびコンタクトレンズケア用剤が含まれる。

[0015] 本発明は、消化管において水分調整作用を有する化合物を有効成分として含む、眼科用組成物を提供する。本発明の眼科用組成物の有効成分として特に好ましい例は、ピサコジル、ピコスルファートおよび製薬上許容されるその塩である。本発明者らの検討によると、ピサコジル点眼により、正常マウスまたはドライアイモデルマウスの両方で、結膜中 PGE_2 の増加を認めた(本願明細書の実施例の項参照)。これは、結腸粘膜で報告されているピサコジルの作用と同様である。

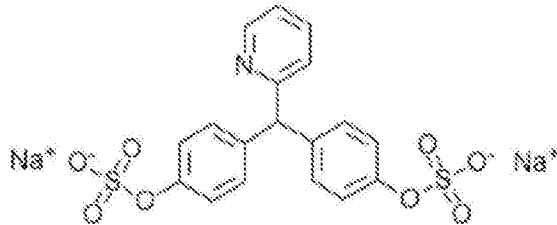
[0016] ピサコジル (bisacodyl、化学名 4,4'-(Pyridin-2-ylmethylene)bis(phenyl acetate)) は、下記の構造を有する。

[0017] [化1]



[0018] ピコスルファート (picosulfate、化学名4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)bis(phenyl sulfate)) は、市販薬では、下式のピコスルファートナトリウムとして含まれている。

[0019] [化2]



[0020] 本発明の眼科用組成物に用いるピコスルファートの塩としては、製薬上許容されるものであれば特に制限されないが、例えば、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩、カルシウム塩）、アンモニウム塩、モノー、ジーまたはトリー低級（アルキルまたはヒドロキシアルキル）アンモニウム塩（例えばエタノールアンモニウム塩、ジエタノールアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、トロメタミン塩）、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩およびナフタレンスルホン酸塩を挙げることができる。また、本発明化合物またはその塩についていうときは、無水物または溶媒和物であってよく、溶媒和物には、水和物、メタノール和物、エタノール和物、プロパノール和物、および2-プロパノール和物が含まれる。

[0021] 本発明の眼科用組成物においては、有効成分は1つであってもよく、複数の組み合わせであってもよい。有効成分の含有量は（複数の有効成分を用いる場合は総量として）、0.0001～5%、好ましくは0.001～3%、より好ましくは0.05～3%、特に好ましくは0.1～1%程度である。

- [0022] 本発明の眼科用組成物の用量は、当業者であれば適宜設計することができる、例えば点眼液であれば、数時間ごと、または一日に1～数回、適用することができる。
- [0023] 本発明の眼科用組成物の投与期間は、当業者であれば適宜設計することができる、例えば点眼液であれば、一日に1～数回の投与を、数日間～数週間、例えば3日間、7日間、または14日間、継続して用いることができる。
- [0024] 本発明の眼科用組成物は、涙量に関連した疾患または状態を処置するために用いることができる。本発明で「処置」というときは、特に記載した場合を除き、予防および治療を含む。予防は、発症リスクの低減を含む。本発明の眼科用組成物は、特にドライアイの処置のために用いるのに適している。ドライアイとは、一般に、様々な要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴うものをいうが、本発明においてもこの意味で用いている。
- [0025] ドライアイの原因や状態は種々あるが、本発明の眼科用組成物は、そのいずれにも好適に用いることができる。例えば、本発明の眼科用組成物は、涙液の基礎分泌が減少しているドライアイ（通常、刺激性分泌は正常である。）であっても、シェーグレン症候群のような重症なドライアイであり、涙液の刺激性分泌も減少している場合であっても、適用することができる。また、蒸散型のドライアイ（パソコンのモニター等を凝視することで瞬きが減少する、老化等の原因により油分が適切に供給されずに目の表面に水分を保てなくなる、乾燥した環境による乾き、アレルギーまたはコンタクトレンズの長期装用で角結膜の表面が傷んでいたり、目の表面が荒れた状態であると涙液が目の表面に定着しにくくなる）であっても、減少型のドライアイであっても、ウェットタイプのドライアイ（主に涙の排出機能が正しく働かない結果、目の表面が刺激を受けやすくなっている状態。）であっても適用することができる。
- [0026] 本発明の眼科用組成物はまた、ドライアイに関連した角膜上皮障害にも有用である。

[0027] 本発明の眼科用組成物の有効成分は、対象の眼において、涙液量を増加させることができる。本発明の眼科用組成物の有効成分として、ピサコジルまたはピコスルファートを用いた場合、点眼後、数分から数時間後、例えば3時間後に、涙量の増加が観察されうる。従来技術のドライアイの処置のための点眼剤は、持続効果や重症例での効果が十分とは言えなかったが、本発明の眼科用組成物により、持続性および／または重症例における効果が期待できる。持続性に関しては、本発明らの検討によると、ドライアイモデルマウスに、本発明にしたがって処方された眼科用組成物の1日3回の点眼を1週間行ったところ、BUT（涙液層破壊時間）の延長が認められ、涙液層の安定性が向上し、またBUTの延長は点眼終了後1週間を経過した時点においても認められた（本願明細書の実施例の項参照）。

[0028] ドライアイであるか否か、並びに本発明の眼科用組成物を適用することによる涙量の増加の有無およびその程度は、公知の検査方法により、確認することができる。公知の検査方法の例としては、スリットランプによる検診、染色検査、シルマーテスト（ろ紙またはフェノールレッド糸を用いる）、BUT測定（涙液層破壊時間測定）、クリアランステスト等を挙げることができる。

[0029] 本発明の眼科用組成物には、本発明の効果を損なわない限り、種々の製薬上許容される添加物を配合することができる。

[0030] 本発明の眼科用組成物には等張化剤を配合することができる。本発明に用いることができる等張化剤の例として、無機塩類、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム等が挙げられる。無機塩類は、用いるものに拠るが、通常0.001～5%、好ましくは0.001～1%、より好ましくは0.005～0.5%程度で用いられる。

[0031] 本発明の眼科用組成物は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧に調整して用いる。浸透圧は、100～1200mOsm、好ましくは100～600mOsm、特に好ましくは150～400mOsm程度であり、生理食塩液に対する浸透圧比は、通常、0.4～4.1、好ましくは0.3～2.1、特に好ましくは0.5～1.4程度である。

- [0032] 本発明の眼科用組成物には、pH調製のための添加剤（緩衝剤）を配合することができる。本発明に用いることができる緩衝剤の例として、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、HEPES緩衝剤、MOPS緩衝剤等が挙げられる。より具体的な例として、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウムなど、リン酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、炭酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、HEPES、MOPSなどの化合物や、これらの群から選ばれる2種以上の化合物の組み合わせ等が挙げられる。
- [0033] 本発明の眼科用組成物は、必要に応じて、生体に適用可能な範囲内のpHに調整して用いる。pHは、例えばpH4.0~9.0、好ましくは5.0~8.5、より好ましくは5.5~8.5である。
- [0034] 本発明の眼科用組成物は、所望の効果をj得るために適切な粘度に設定することができる。眼科用組成物の粘度は、眼粘膜に適用した時の差し心地（使用感）、薬物滞留能等に影響を与えることから、適切な粘度を設計し、設計した粘度が長期的に安定に保持されるようにするとよい。適切な粘度とは、例えば20℃における粘度が1.5mPa・s以上であり、典型的には1.5~300mPa・s、好ましくは、2~200mPa・s、特に好ましくは5~100mPa・s、更に好ましくは10~80mPa・s程度に設計することができる。粘度の調整は、前記緩衝剤、pH調整剤、粘稠剤（例えば、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）などを用いて行うことができる。
- [0035] 本発明の眼科用組成物に用いることのできる添加剤の他の例としては、溶解補助剤（例えば、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン）、安定剤（例えば、無水亜硫酸ナトリウム）、懸濁化剤・乳化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート80）界面活性剤、保存剤（例えば、パラベン類）、殺菌剤または抗菌剤、香料または清涼化剤、糖類などの各種添加剤を挙げることができる。
- [0036] 本発明の眼科用組成物は、他の有効成分を組み合わせるjて配合することがで

きる。本発明に用いることができる他の有効成分の例としては、眼科用組成物に通常用いられる充血除去成分、眼筋調節薬成分、抗炎症薬成分または収斂薬成分、抗ヒスタミン薬成分または抗アレルギー薬成分、ビタミン類、アミノ酸、局所麻酔成分、ステロイド成分等を挙げることができる。

[0037] 本発明の眼科用組成物は、公知の方法により製造できる。ろ過滅菌処理工程、容器への無菌充填工程等を加えることができる。

[0038] 本発明の眼科用組成物を点眼液とする場合、適切であれば、有効成分以外の成分は、既存の点眼液に類似した構成とすることができる。いくつかの例を以下に示す。

[0039] 例1 (pH5.0)

ホウ酸 20.0

パラオキシ安息香酸メチル 0.26

パラオキシ安息香酸プロピル 0.14

滅菌精製水 ad 1000.0

[0040] 例2 (pH6.5)

パラオキシ安息香酸メチル 0.26

パラオキシ安息香酸プロピル 0.14

滅菌精製水 ad 1000.0

[0041] 例4 (粘性点眼液とする場合)

メチルセルロース (4000CPS) 0.3

塩化ナトリウム 0.9

塩化ベンゼトニウム 0.02

滅菌精製水 ad 100.0

[0042] 例5 (点眼油とする場合。有効成分は、油に溶解または懸濁させることができる。)

アルミニウムモノステアレート 2g

精製植物油 ad 100g

[0043] また本発明の眼科用組成物を点眼液とする場合、適切であれば、用時溶解

型の剤形（例えば、溶解液と、溶解液とは別の容器に格納された有効成分とのセット）としてもよい。

[0044] 以下、本発明を実施例を用いて説明する。

実施例

[0045] [実験1: Bisacodyl点眼実験]

正常マウスまたはドライアイモデルマウス(涙腺切除)を用いてbisacodyl点眼実験を行った。C57BL/6 12週令のマウス、各5匹(10眼)で実験した。ドライアイモデルマウスは8週齢のメスC57BL/6マウスを4%トリクロロアセトアルデヒド0.2ml腹腔内注射にて麻酔後、外眼角耳側1mmの部位を2mm皮膚切開、涙腺を周囲組織から剥離し、外眼角に開口する涙腺の導管を開口部近傍で切除して涙腺を摘出することにより作成した。本実験では涙腺切除後4週経過後のものを対象とした。

[0046] Bisacodyl (Sigma-Aldrich Co. LLC.) をジメチルスルホキサイド (DMSO) に溶解し、10% (w/v) の溶液を調製した。BisacodylのDMSO溶液(10%) 20 μ lを980 μ lの生理食塩水に加え、0.2% bisacodyl点眼液(2% DMSO含む)を調製した。また、20 μ lのDMSOを980 μ lの生理食塩水に加えた溶液をプラセボ点眼液(2% DMSO)とした。

[0047] 0.2% bisacodyl (2% DMSO含む)溶液、またはプラセボ(2% DMSO)を準備し、一回一眼に25 μ L、5分間隔で3回点眼した。第一日目はプラセボを適用し、第二日目は0.2%bisacodyl点眼液を投与した。点眼前、点眼1時間後、2時間後、3時間後および6時間後の涙液量をフェノールレッド糸(ゾーンクイック(登録商標)昭和薬品化工株式会社、測定時間30秒)により測定した。

[0048] 結果を図1および2に示した。ドライアイマウスでは0.2% bisacodyl点眼3時間後に涙液量の有意な増加を認めた。

[0049] [実験2: Bisacodyl濃度の検討]

正常マウスまたはドライアイモデルマウスを用いてbisacodylの濃度について検討した。

実験1と同様に、bisacodylのDMSO溶液(10%)を調製し、20 μ l、50 μ l、ま

たは100 μ lを、それぞれ980 μ l、950 μ l、900 μ lの生理食塩水に加えて各濃度のbisacodyl点眼液（0.2%、0.5%、1%）を調製した。0.2% bisacodyl（2% DMSO）、0.5% bisacodyl（5% DMSO）、1% bisacodyl（10% DMSO）、またはプラセボ（DMSO）を点眼した。点眼前および点眼3時間後の涙液量をフェノールレッド系（ゾーンクイック（登録商標）昭和薬品化工株式会社、測定時間30秒）により測定した。

[0050] 正常マウスにおいてbisacodyl濃度依存的な涙液量の増加傾向を認め、placebo群との有意差は認められなかった（図3）。ドライアイモデルマウスにおいてはbisacodyl濃度依存的な涙液量の有意な増加を認めた（図4）。

[0051] [実験3: 遺伝子発現量の検討]

C57BL/6 12週令の正常マウスに、0.2% bisacodyl（2% DMSO含む）またはプラセボ（2% DMSO）を一回一眼に25 μ L、5分間隔で3回点眼した後、点眼1時間後、2時間後、3時間後に結膜を採取した。RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit（株式会社キアゲン）を用いて結膜から全RNAを抽出、SuperScript（登録商標）VILO™ cDNA Synthesis Kit（Life Technologies Corporation）を用いて逆転写を行い、cDNAを合成した。cDNAを鋳型としてReal-time PCRを行い、AQP1、AQP3、IL-1 β 、IL-6、TNF α のmRNAを定量した。Real-time PCRによるmRNA定量には、StepOnePlus™ Real-Time PCR System（Life Technologies Corporation）およびTaqMan（登録商標）遺伝子発現アッセイ（Life Technologies Corporation）を用いた。解析に使用したTaqMan（登録商標）遺伝子発現アッセイのIDは、Mm00431834#m1（Aqp1）、Mm01208559#m1（AQP3）、Mm00434228#m1（IL-1 β ）、Mm00446190#m1（IL-6）、Mm00443260#g1（TNF α ）である。

[0052] 結果を図5に示した。bisacodyl点眼によりIL-1 β 、IL-6発現量の増加を認めた。一方、この実験においては、AQP3の減少は認めなかった。

[0053] [実験4: ピコスルファート点眼実験]

正常マウスを用いてピコスルファート点眼実験を行った。C57BL/6 12週令のマウス、11匹（22眼）を対象とした。

[0054] 0.75% ピコスルファートナトリウム（ラキソベロン）を準備し、一回一眼

に25 μ L、5分間隔で3回点眼した。点眼前、点眼1時間後、2時間後、3時間後および4時間後の涙液量をフェノールレッド糸（ゾーンクイック（登録商標）昭和薬品化工株式会社、測定時間30秒）により測定した。

[0055] 結果を図6に示した。点眼2～3時間後に涙液量の有意な増加を認めた。

[0056] [実験5: Bisacodyl点眼後結膜のプロスタグランジンE₂ (PGE₂) の定量]

C57BL/6 12週令の正常マウスまたはドライアイモデルマウス（対線切除後4週）に、1% bisacodyl（10% DMSO含む）またはプラセボ（10% DMSO）を一回一眼に25 μ L、5分間隔で3回点眼した後、3時間後に結膜を採取した。PGE₂の定量にはProstaglandin E2 Parameter Assay Kit（R&D）を用いた。

[0057] 結果を図7に示した。Bisacodyl点眼により、正常マウスまたはドライアイモデルマウスの両方で、結膜中PGE₂の増加を認めた。これは、結腸粘膜で報告されているピサコジルの作用と同様であり、PGE₂を介したイオンポンプまたはイオンチャネルの調節による水分の吸収阻害または分泌促進がある可能性が期待できる。

[0058] [実験6: Bisacodyl点眼後結膜におけるPGE₂合成酵素（Cyclooxygenase）遺伝子の発現]

C57BL/6 12週令の正常マウスに、1% bisacodyl（10% DMSO含む）またはプラセボ（10% DMSO）を一回一眼に25 μ L、5分間隔で3回点眼した後、点眼1時間後、2時間後、3時間後に結膜を採取した。RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit（株式会社キアゲン）を用いて結膜から全RNAを抽出、SuperScript（登録商標）VILO™cDNA Synthesis Kit（Life Technologies Corporation）を用いて逆転写を行い、cDNAを合成した。cDNAを鋳型としてReal-time PCRを行い、Ptgs1（Cyclooxygenase-1, COX-1）、Ptgs2（Cyclooxygenase-2, COX-2）のmRNAを定量した。Real-time PCRによるmRNA定量には、StepOnePlus™Real-Time PCR System（Life Technologies Corporation）およびTaqMan（登録商標）遺伝子発現アッセイ（Life Technologies Corporation）を用いた。解析に使用したTaqMan（登録商標）遺伝子発現アッセイのIDは、Mm00477214#m1（Ptgs1）、Mm00478374#m1（Ptgs2）、である。

[0059] 結果を図8に示した。bisacodyl点眼によりPtgs2 mRNA 発現量の増加を認めた。

[0060] [実験7: ドライアイモデル眼に対するbisacodyl点眼の効果]

C57BL/6 6ヶ月齢のドライアイモデルマウス（涙腺切除後4ヶ月）に、1% bisacodyl（10% DMSO含む）またはプラセボ（10% DMSO）を一回一眼に25 μ L、1日3回の点眼を1週間行った。涙液層の安定性および角膜上皮障害の程度を評価するため、涙液層破壊時間（BUT）の測定および角膜のフルオレセイン染色を行った。BUT測定と角膜のフルオレセイン染色は点眼開始前1週間、点眼開始直前、点眼終了時、点眼終了後1週目に行った。

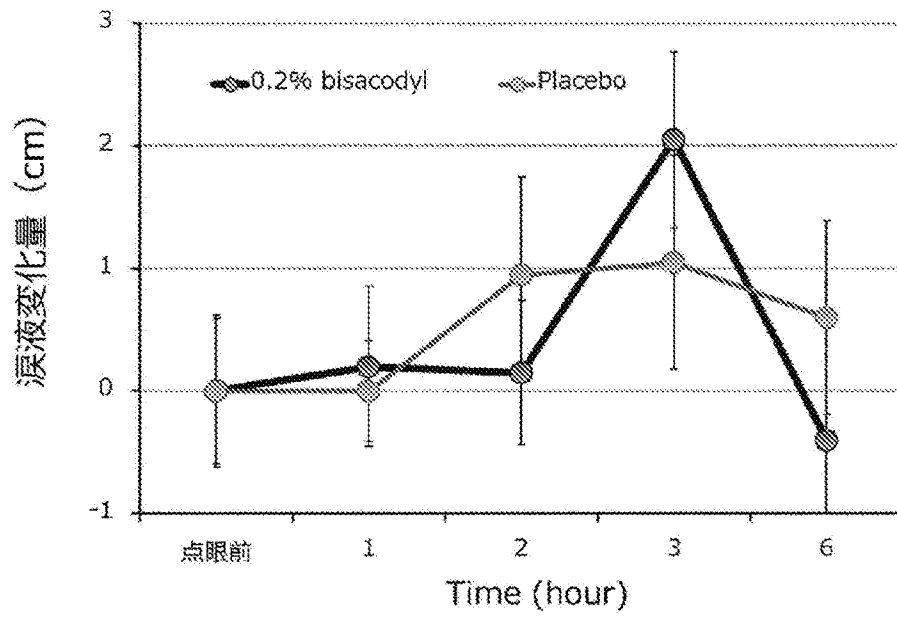
[0061] BUT測定の結果を図9に示した。点眼開始前1週間と点眼開始直前でBUTに差は認められなかった。一方で、1日3回、1週間の点眼を行った結果、BUTの延長が認められ、涙液層の安定性が向上したことが分かった。BUTの延長は点眼終了後1週間を経過した時点においても認められることが分かった。

[0062] ドライアイモデル眼の角膜フルオレセイン染色の一例を図10に示した。点眼開始前1週間と点眼開始直前では、角膜上皮障害を示す染色部位が、角膜の広い範囲に見られた。一方で、1日3回、1週間の点眼を行った結果、染色範囲は小さくなり、角膜上皮障害が軽減したことが分かった。

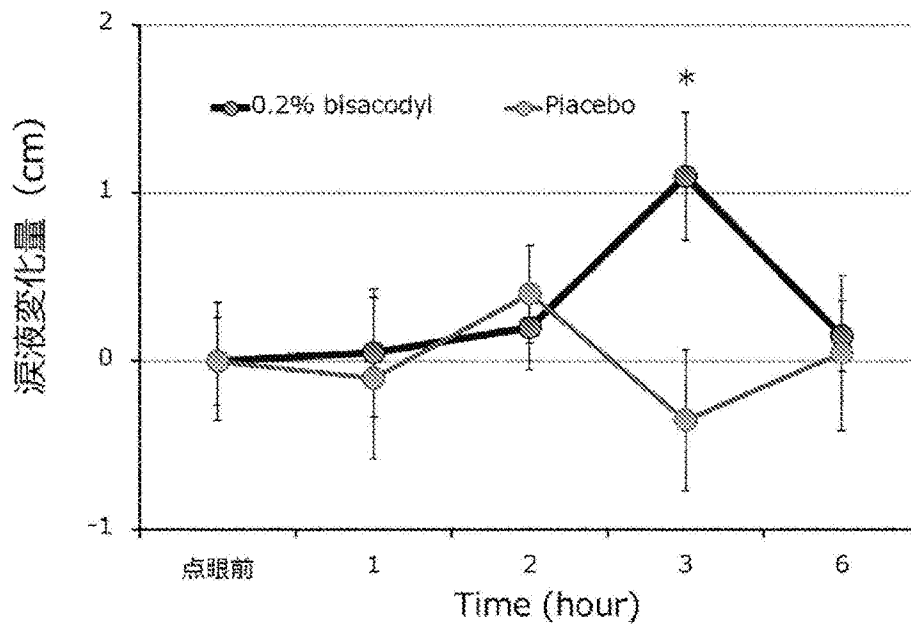
請求の範囲

- [請求項1] 消化管において水分調整作用を有する化合物を有効成分として含む、眼科用組成物。
- [請求項2] 涙量に関連した疾患または状態を処置するための、請求項1に記載の眼科用組成物。
- [請求項3] 涙量に関連した疾患または状態が、ドライアイである、請求項2に記載の眼科用組成物。
- [請求項4] 点眼液である、請求項1～3のいずれか1項に記載の眼科用組成物。
- [請求項5] 消化管において水分調整作用を有する化合物が、ピサコジル、ピコスルファートおよび製薬上許容されるその塩から選択されるいずれかである、請求項1～4のいずれか1項に記載の眼科用組成物。
- [請求項6] 有効成分を0.05～3%含有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の眼科用組成物。

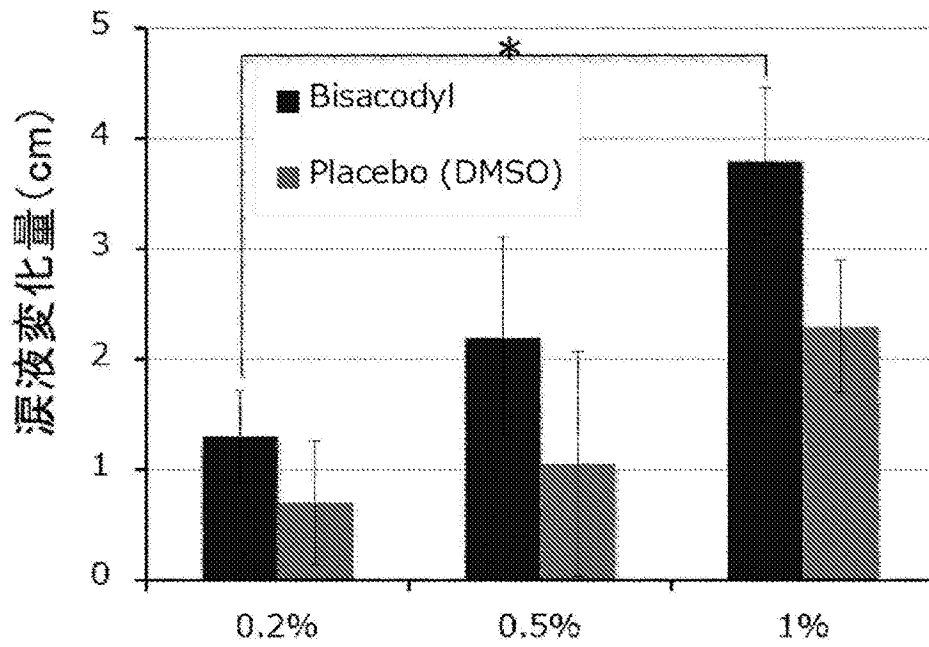
[図1]



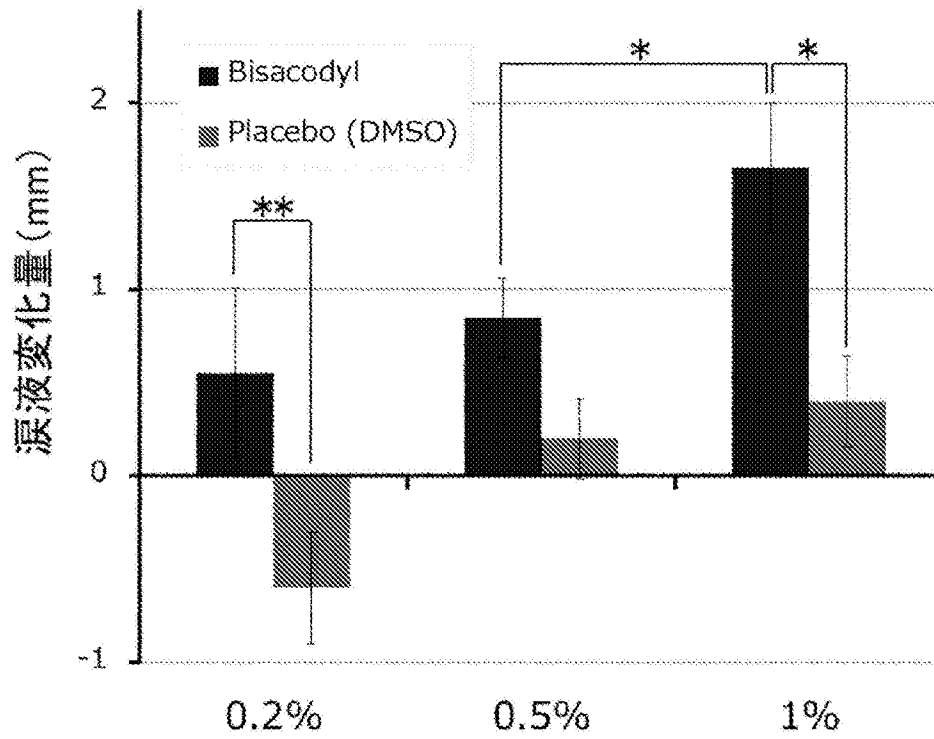
[図2]



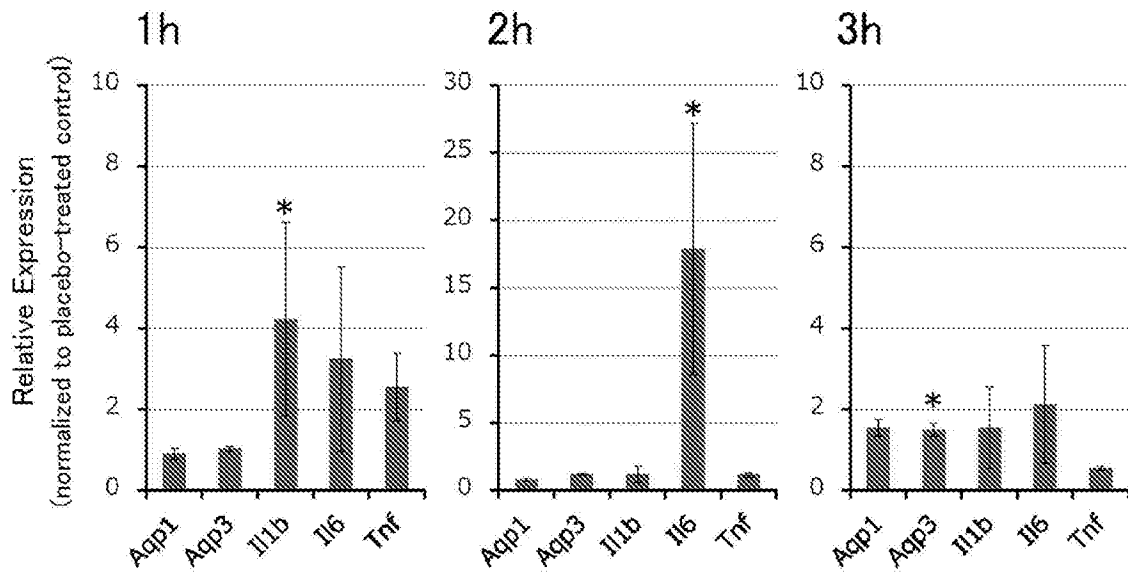
[図3]



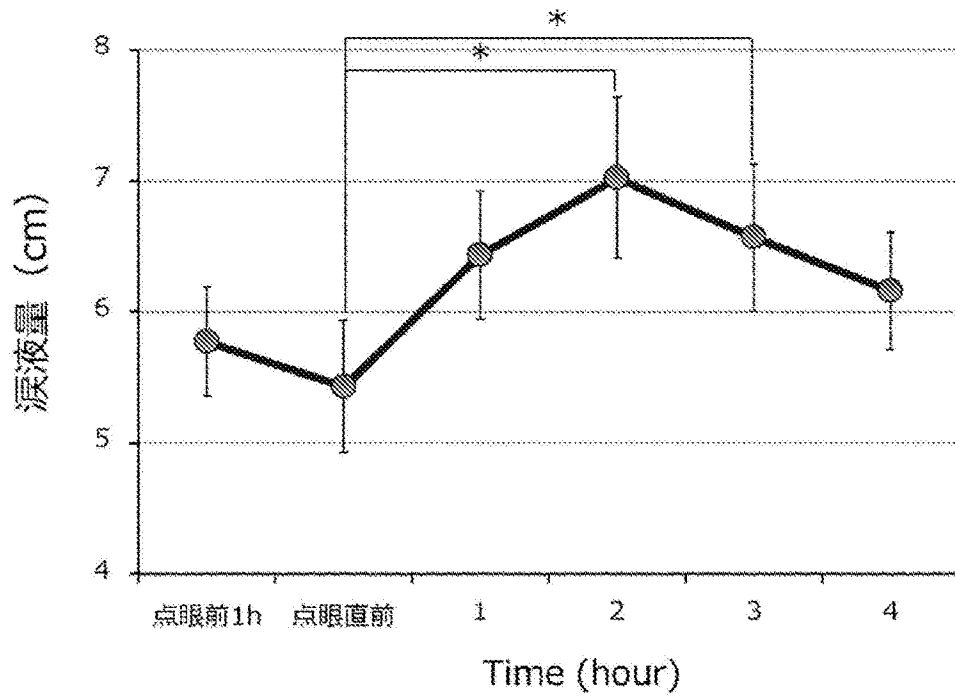
[図4]



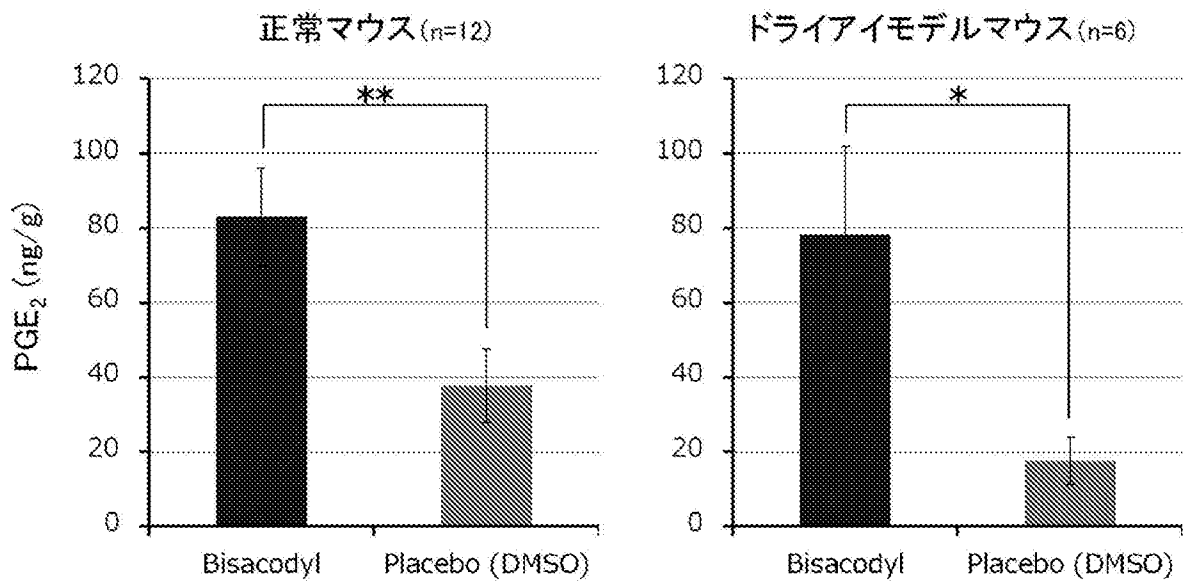
[図5]



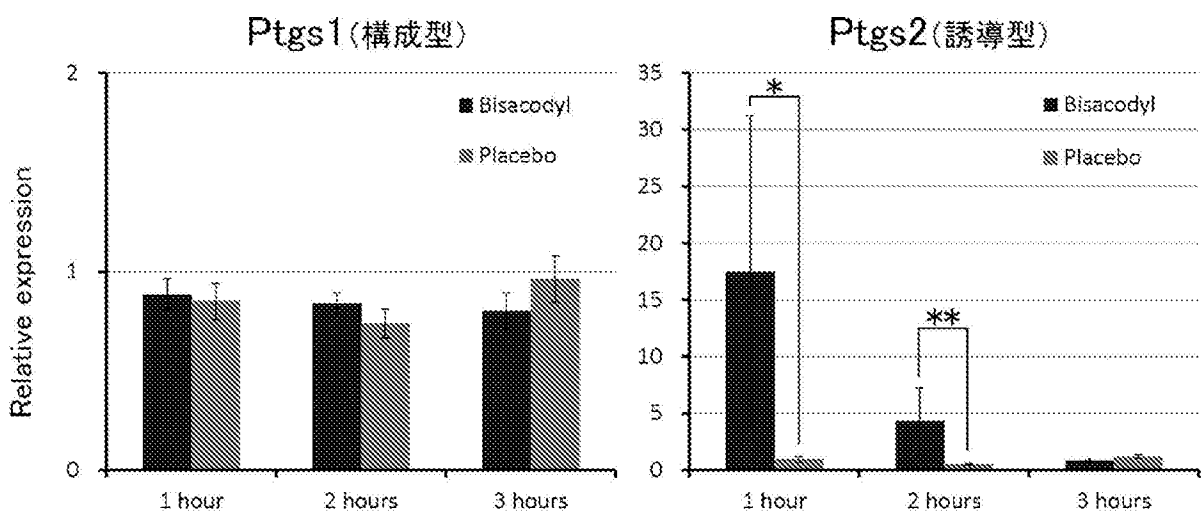
[図6]



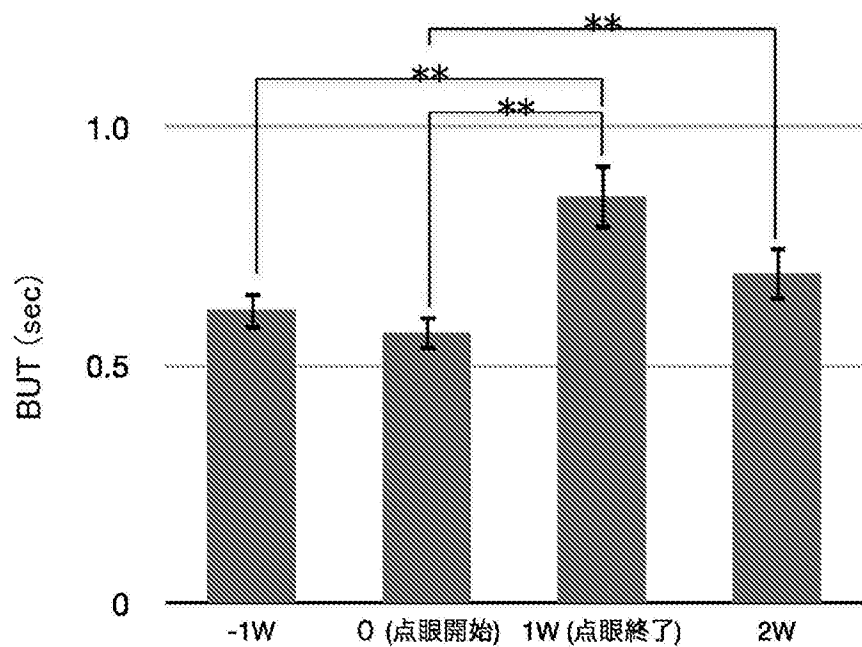
[図7]



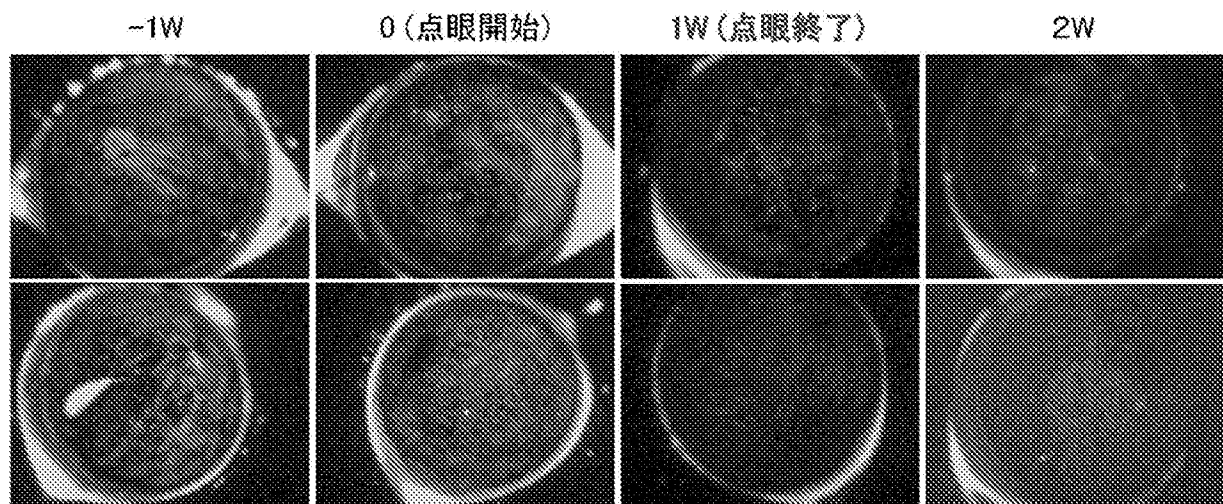
[図8]



[図9]



[図10]



	BUT (sec)			
L	0.46	0.44	1.18	0.86
R	0.64	0.53	1.51	1.05

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01) i, A61K9/08(2006.01) i, A61K31/4402(2006.01) i, A61P27/04(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)

A61K45/00, A61K9/08, A61K31/4402, A61P27/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-224619 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 November 2012 (15.11.2012), entire text (Family: none)	1-6
A	JP 2002-003377 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 January 2002 (09.01.2002), entire text (Family: none)	1-6

 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

20 May, 2014 (20.05.14)

Date of mailing of the international search report

27 May, 2014 (27.05.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059838

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	N.Ikarashi et al., The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE2 secretion from macrophages., American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, Vol. 301, 2011, G887-G895	1-6
A	JP 2005-538110 A (Nitromed, Inc.), 15 December 2005 (15.12.2005), entire text & US 2004/0072883 A1 & US 2007/0238735 A1 & EP 1542972 A2 & WO 2004/010945 A2 & CA 2493156 A & AU 2003261281 A	1-6
P,X	Takeshi KOBAYASHI et al., "Dry Eye Model Mouse no Ketsumakunonai Ruieki Choryuryo ni Oyobosu Bisacodyl Tengan no Eikyo", Japan Cornea Society Sokai·Keratoplasty Society of Japan Program·Shorokushu, 31 January 2014 (31.01.2014), page 79, 027	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059838

Claims 1-4 and 6 describe an ophthalmic composition which contains "a compound that has a water regulation action in the digestive tract" as an active ingredient.

However, the modes disclosed in the meaning of PCT Article 5 are limited to ones containing bisacodyl and picosulfates (experiments 1-7, fig. 1-10). With respect to the "compound that has a water regulation action in the digestive tract" other than the above, it is unclear as to what compound is included, and a technically intended range cannot be specified. Therefore, claims 1-4 and 6 do not comply with the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

Of the "compounds that have a water regulation action in the digestive tract" according to this application, the compounds other than bisacodyl and picosulfates are considered to lack a support by the description in the meaning of PCT Article 6.

Therefore, a search was made for the composition in which the "compound that has a water regulation action in the digestive tract" is bisacodyl or a picosulfate.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i, A61P27/04(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. A61K45/00, A61K9/08, A61K31/4402, A61P27/04		
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 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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) CPlus/REGISTRY (STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
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
A	JP 2012-224619 A (大正製薬株式会社) 2012.11.15, 文献全体 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2002-003377 A (大正製薬株式会社) 2002.01.09, 文献全体 (ファミリーなし)	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	20.05.2014	国際調査報告の発送日
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) 田中 耕一郎	4U 9636
		電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
A	N. Ikarashi et al., The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE2 secretion from macrophages., American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, Vol. 301, 2011, G887-G895	1-6
A	JP 2005-538110 A (ニトロメッド インコーポレーテッド) 2005. 12. 15, 文献全体 & US 2004/0072883 A1 & US 2007/0238735 A1 & EP 1542972 A2 & WO 2004/010945 A2 & CA 2493156 A & AU 2003261281 A	1-6
P X	小林剛ら、ドライアイモデルマウスの結膜嚢内涙液貯留量に及ぼす ピサコジル点眼の影響, 日本角膜学会総会・日本角膜移植学会プロ グラム・抄録集, 2014. 01. 31, 79 頁の 0 2 7	1-6

請求項1-4、6には、「消化管において水分調整作用を有する化合物」を有効成分として含む眼科用組成物が記載されている。

しかしながら、PCT 第5条の意味において開示されているのは、ビスコジル及びピコスルファートのみであり（実験1-7、図1-10）、上記以外の「消化管において水分調整作用を有する化合物」については、いかなる化合物が包含されるのかが明らかでなく、技術的にみてその意図する範囲を特定することができないから、請求項1-4、6は、PCT 第6条における明確性の要件を欠いている。

また、本願所定の「消化管において水分調整作用を有する化合物」のうち、ビスコジル及びピコスルファート以外のものについては、PCT 第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

よって、調査は、「消化管において水分調整作用を有する化合物」がビスコジル及びピコスルファートであるものについて行った。