

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年11月8日 (08.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/125731 A1

- (51) 国際特許分類:  
G02C 13/00 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)  
A61K 31/235 (2006.01) G02C 7/04 (2006.01)  
A61K 31/353 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/057431
- (22) 国際出願日: 2007年4月3日 (03.04.2007)
- (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2006-125311 2006年4月28日 (28.04.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社メニコン (MENICON CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4600006 愛知県名古屋市中区葵三丁目2番19号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 水谷 有里 (MIZUTANI, Yuri) [JP/JP]; 〒4870032 愛知県春日井市高森台五丁目1番地10 株式会社メニコン 総合研究所内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 中島 三千雄, 外 (NAKASHIMA, Michio et al.); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅三丁目1番22号 名古屋ダイヤビルディング1号館 中島国際特許事務所 Aichi (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOFT CONTACT LENS SOLUTION, DRUG-SUSTAINED RELEASE SOFT CONTACT LENS PREPARED BY USING THE SOLUTION

(54) 発明の名称: ソフトコンタクトレンズ用溶液及びそれを用いて得られる薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズ並びにその製造方法

(57) Abstract: Disclosed is a soft contact lens solution which can alleviate an allergic condition without the need of administering a medicinal agent frequently in the form of an eye drop. Also disclosed is a method for production of the solution. A soft contact lens is contacted with a soft contact lens solution comprising an aqueous medium and polyphenol as an allergen-deactivating component contained in the aqueous medium, so that the allergen-deactivating component can be incorporated into the soft contact lens.

(57) 要約: 薬剤を頻繁に点眼することなくアレルギー症状を低減化させることが出来るソフトコンタクトレンズ用溶液及びその製造方法を提供すること。アレルギー失活成分として、ポリフェノールを、水性媒体中に含有せしめてなるソフトコンタクトレンズ用溶液に、ソフトコンタクトレンズを接触せしめ、かかるソフトコンタクトレンズ中に、アレルギー失活成分を取り込ませるように構成した。

WO 2007/125731 A1

## 明 細 書

ソフトコンタクトレンズ用溶液及びそれを用いて得られる薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズ並びにその製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、ソフトコンタクトレンズ用溶液及びそれを用いて得られる薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズ並びにその製造方法に係り、特に、アレルギー低減化成分乃至はアレルギー失活成分として、ポリフェノールを含有するソフトコンタクトレンズ用溶液に関するものである。

### 背景技術

[0002] 従来から、コンタクトレンズを日常的に装用している人においては、アレルギー性結膜炎等のアレルギー性の眼疾患の発症率が、花粉等のアレルギーがコンタクトレンズに付着し、レンズ上に留まることにより、コンタクトレンズを日常的に装用していない人と比べて、高くなると考えられてきている。

[0003] ところで、近年、ポリフェノールは、花粉、ハウスダスト、ダニ、真菌、ペットの毛等の環境中のアレルギーに対して、アレルギー低減化効果乃至はアレルギー失活効果を有することが知られてきている。

[0004] このような、ポリフェノールのアレルギー失活効果を利用した技術としては、例えば、特許文献1には、環境からダニ等のアレルギーを除去するために、ポリフェノールの一種であるタンニン酸と特定の溶剤を含有した組成物を、液体、スプレー、エアゾル等の形態で壁、床、衣類等に対して使用することが明らかにされている。また、特許文献2には、有機溶剤、タンニン酸などのポリフェノール類、ヒドロキシアパタイト、カチオン性界面活性剤からなる群より選ばれる少なくとも1種以上の成分を有効成分とするアレルギー除去剤、及び、このアレルギー除去剤を、空間に微粒子状に噴霧するか、アレルギー付着物に直接噴霧・塗布するか、容器内で単体に保持させ、アレルギーを含有する空気を通過させて捕集することにより、アレルギーを除去する方法が、明らかにされている。さらに、特許文献3には、タンニン酸、カテキン等の芳香族ヒドロキシ化合物をアレルギー失活成分として使用する畳用清拭シートが、明らかにされ

ている。

[0005] しかしながら、上述の特許文献1～3等のように、従来からのポリフェノールのアレルゲン失活効果を利用した薬剤は、かかる薬剤を布や紙に浸透させたものを用いてアレルゲンを拭き取る形態のものや、かかる薬剤をスプレーにて衣服等に噴霧して使用する形態のものであるところから、それをそのまま眼用には適用出来ないものであった。

[0006] 一方、そのようなアレルギー症状を低減化乃至は緩和させるための、抗アレルギー薬としては、例えば、特許文献4に、コンタクトレンズ装用中の眼に対しても適用可能なものとして、トラニラスト等の抗アレルギー薬が、明らかにされている。

[0007] しかしながら、かかるトラニラスト等の抗アレルギー薬は、一般に、刺激が強く(眼にしみる)、また、その殆どが、1日に4～6回程度もの点眼を要するものであり、点眼回数が多く、非常に面倒なものであったのである。更に、そのような抗アレルギー薬は、かかる薬剤が体内に吸収されて、その作用を発揮するものであるため、人によってその効果が異なるものであり、更に、副作用等の問題もあるものであった。

[0008] 特許文献1:特開昭61-44821号公報

特許文献2:特開2000-264837号公報

特許文献3:特開2003-79554号公報

特許文献4:特開2003-81840号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] ここにおいて、本発明は、かくの如き事情を背景にして為されたものであって、その解決課題とするところは、眼に対する刺激の少ないソフトコンタクトレンズ用溶液を提供することにある。また、薬剤を頻繁に点眼することなくアレルギー症状を低減化させることが出来るソフトコンタクトレンズの製造方法を提供することをも、その解決課題としている。

課題を解決するための手段

[0010] そして、本発明者等は、そのような課題を解決すべく、鋭意検討を重ねた結果、アレルゲン失活成分として、ポリフェノールを使用することにより、眼に刺激を与えず、

眼にしみることのない、アレルギー失活成分を含有するソフトコンタクトレンズ用溶液を得ることが出来ることを見いだしたのである。また、ソフトコンタクトレンズを適当に選択して、かかるコンタクトレンズ中に前記アレルギー失活成分を取り込ませることにより、かかるアレルギー失活成分を徐放するソフトコンタクトレンズを有利に得ることが出来ることを見いだしたのである。

- [0011] 従って、本発明は、かかる知見に基づいて完成されたものであって、上記した課題又は明細書全体の記載から把握される課題を解決するために、以下に列挙せる如き各種の態様において、好適に実施され得るものであるが、また、以下に記載の各態様は、任意の組み合わせにおいても、採用可能である。なお、本発明の態様乃至は技術的特徴は、以下に記載のものに何等限定されることなく、明細書全体の記載乃至はそこに開示の発明思想に基づいて、認識され得るものであることが、理解されるべきである。
- [0012] (1) アレルギー失活成分として、ポリフェノールを、水性媒体中に含有せしめてなることを特徴とするソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [0013] (2) 前記ポリフェノールが、カテキン類又はタンニン酸であることを特徴とする上記態様(1)に記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [0014] (3) 前記ポリフェノールの含有量が、0.001～10%であることを特徴とする上記態様(1)又は(2)に記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [0015] (4) 前記ソフトコンタクトレンズが、イオン性ソフトコンタクトレンズであることを特徴とする上記態様(1)乃至(3)の何れか一つに記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [0016] (5) マルチパーパスソリューション、保存液又は流通保存液として、用いられることを特徴とする上記態様(1)乃至(4)の何れか一つに記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [0017] (6) 薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズを製造する方法にして、  
a) アレルギー失活成分としてポリフェノールを含有する水性液剤を準備する工程と、  
b) 該水性液剤にソフトコンタクトレンズを接触せしめ、該ソフトコンタクトレンズ中に、前記アレルギー失活成分を取り込ませる工程とを、

含むことを特徴とする製造方法。

- [0018] (7) 前記ポリフェノールが、カテキン類又はタンニン酸であることを特徴とする上記態様(6)に記載の薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの製造方法。
- [0019] (8) 前記ポリフェノールの含有量が、0.001～10%であることを特徴とする上記態様(6)又は(7)に記載の薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの製造方法。
- [0020] (9) 前記ソフトコンタクトレンズが、イオン性ソフトコンタクトレンズであることを特徴とする上記態様(6)乃至(8)の何れか一つに記載の薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの製造方法。
- [0021] (10) 上記態様(6)乃至(9)の何れか一つに記載の製造方法によって製造された、ソフトコンタクトレンズ内にアレルギー失活成分としてのポリフェノールが含浸せしめられていることを特徴とする薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズ。

#### 発明の効果

- [0022] 従って、このような本発明に従うソフトコンタクトレンズ用溶液によれば、アレルギー失活成分として、ポリフェノールを用いていることにより、点眼時に薬剤が眼にしみる等、眼に対しての刺激の少ないソフトコンタクトレンズ用溶液を、有利に得ることが出来るのである。
- [0023] また、適用するコンタクトレンズとしてソフトコンタクトレンズを選択し、かかるソフトコンタクトレンズ中にアレルギー失活成分を取り込ませるようにすることにより、かかるアレルギー失活成分を眼の中で少しずつ連続的に放出せしめることが出来、以て、薬剤を頻繁に点眼することなく、少ない点眼回数で有利にアレルギー症状を低減化し得ることとなる。

#### 発明を実施するための最良の形態

- [0024] ところで、本発明に従うソフトコンタクトレンズ用溶液は、アレルギー低減化成分乃至はアレルギー失活成分として、ポリフェノールを、水性媒体中に含有せしめてなるものであるが、そこで用いられるポリフェノールとしては、従来より公知のものが何れも採用可能であって、例えば、フラボノイド系のポリフェノールとして、フラボン類、フラボノール類、イソフラボン類、フラバン類、フラバノール類、フラバノン類、フラバノール類、カルコン類、アントシアニン類等、フェニルカルボン酸系のポリフェノール等を、

例示することが出来る。そして、それらの中でも、特に、フラボノイド系ポリフェノールの一種である、フラバノール類のうち、カテキン類及びフェニルカルボン酸系ポリフェノールの一種であるタンニン酸が、好ましく用いられることとなる。

[0025] また、上で指摘のカテキン類として、更に具体的には、カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキンガレート及びこれらのメチル化誘導体、茶抽出物(甜茶も含む)、また茶以外の植物抽出成分として、柿(実、葉、木)、竹、くま笹、シソ、バラ、クチナシ実、イチョウ、アロエ、ローズマリー等を挙げることが出来るが、これら例示のものに、何等限定されるものでないことは言うまでもないところである。なお、それら化合物は、それぞれ単独で、或いは二種以上を組み合わせ、用いることが可能である。

[0026] そして、上述したようなポリフェノールを、アレルギー失活成分として使用することによって、かかるアレルギー失活成分を点眼したときに、レンズ上の花粉等のアレルギーを有利に低減化乃至は失活せしめることが出来、また点眼時に、薬剤が眼にしみる等、眼に対しての刺激を有利に抑えることの出来るコンタクトレンズ用溶液とすることが出来るのである。なお、かかるポリフェノールは、比較的入手が容易であり、また安全性及び安定性にも優れているといった利点をも有している。

[0027] ここで、かかるポリフェノールは、アレルギーの失活に有効な量において適宜に用いられ得るものであるが、一般には、重量基準にて、0.001~10%の含有量において、好ましくは0.1~5%の含有量にて用いられることとなる。かかる含有量よりも少なくなると、ポリフェノールを含有せしめることによるアレルギーの失活化効果が十分に発揮され得なくなる恐れがあるからであり、また上記した範囲よりも多くなると、特にポリフェノールとしてカテキンを用いた場合に、かかるソフトコンタクトレンズ用溶液に接触せしめられるレンズに着色等の問題が惹起される恐れがあるからである。

[0028] そして、本発明に従うコンタクトレンズ用溶液は、上述の如き成分を、従来と同様にして、適当な水性媒体中に、添加、含有せしめることにより、調製されることとなるのであるが、それに際して用いられる水性媒体としては、水道水や精製水、蒸留水等の水そのものの他にも、水を主体とする溶液であれば、生体への安全性が高く、尚且つ眼科的に十分に許容され得るものである限りにおいて、何れも、利用することが可能で

ある。

- [0029] また、本発明においては、上述のようなアレルギー失活成分として、ポリフェノールが、水性媒体中に含有せしめられてなる溶液を、ソフトコンタクトレンズ用溶液として用いるものであるが、そのような溶液の適用対象となるソフトコンタクトレンズは、公知の各種のソフトコンタクトレンズであって、例えば、非イオン性ソフトコンタクトレンズとしては、酢酸ビニル系、DMAA系等のソフトコンタクトレンズを挙げることが出来、またイオン性ソフトコンタクトレンズとしては、カルボキシル基の如きイオン性基が導入された、HEMA系、N-VP系、MAA系等のものを挙げることが出来る。
- [0030] 特に、それらソフトコンタクトレンズの中でも、有利には、イオン性ソフトコンタクトレンズが、対象とされることとなる。そのようなイオン性ソフトコンタクトレンズとしては、上述したような、例えば、HEMA(ヒドロキシエチルメタクリレート)系やN-VP(N-ビニル-2-ピロリドン)系、MAA(メタクリル酸)系のものを挙げることが出来る。更に、それらの中でも、含水率が50%以上のイオン性高含水ソフトコンタクトレンズが、有利に対象とされるのである。
- [0031] このように、アレルギー失活成分を含有してなる溶液を、ソフトコンタクトレンズ用の溶液とすることによって、そのようなアレルギー失活成分が、レンズに接触した際に、かかるレンズ内に有利に取り込まれることとなり、従って、その取り込まれたアレルギー失活成分が、眼上で少しずつ連続的に長時間に亘って放出されるようになり、以て、新たにアレルギーがレンズ上に付着したりした場合にあっても、新たにアレルギー失活成分を点眼する必要がないところから、少ない点眼回数で、有利にアレルギー症状を低減化乃至は緩和し得ることとなるのである。
- [0032] さらに、本発明においては、かかるソフトコンタクトレンズとして、イオン性ソフトコンタクトレンズを適用することにより、アレルギー失活成分含有溶液がイオン性ソフトコンタクトレンズに接触したときに、かかるレンズのポリフェノール(特に、カテキン類)による着色、及びサイズの変化等の影響を、有利に回避することが出来るのである。この理由は未だ十分に明らかではないが、カテキン(ポリフェノール)はわずかに水に溶けるが、基本的には疎水性の高い物質であるために、非イオン性のソフトコンタクトレンズの場合、かかる非イオン性のレンズとカテキン(ポリフェノール)が疎水性相互作用す

ることにより、レンズにカテキン(ポリフェノール)が凝集し、かかるレンズの着色及びサイズの変化等が惹起されるためであると考えられている。

[0033] 加えて、本発明に従うソフトコンタクトレンズ用溶液においては、上述の如き成分の他にも、更に必要に応じて、従来より、コンタクトレンズ用溶液に用いられている各種の添加成分、例えば、粘稠化剤、pH緩衝剤、キレート化剤、清涼化剤、界面活性剤、浸透圧調整剤、血管収縮剤、ビタミン類、消炎剤及び矯味剤等のうちの1種乃至は2種以上が適宜に選択されて、通常の含有割合において含有せしめられていても、何等、差支えない。尤も、そのような添加成分(添加剤)としては、生体への安全性が高く、尚且つ眼科的に許容され、しかもコンタクトレンズの形状や物性に対して影響のないものが、有利に選択されることとなる。

[0034] なお、本発明におけるソフトコンタクトレンズ用溶液は、従来から公知の各種の態様においてソフトコンタクトレンズに対して適用され得るものであるが、一般に、ソフトコンタクトレンズを装用した眼に対する点眼液として用いられる他、装着液、洗眼液、マルチパーパスソリューション、保存液又は流通保存液としても、用いられ、それら液剤中に、ソフトコンタクトレンズが浸漬せしめられることによって、より一層有利に、本発明の効果が奏され得ることとなる。なお、ここで、マルチパーパスソリューションとは、コンタクトレンズの洗浄、すすぎ、消毒、保存のうち少なくとも2つ以上を1液で行なうことが出来る液剤を意味している。また、本発明のソフトコンタクトレンズ用溶液を流通保存液として、使い捨てコンタクトレンズに対して用いることによって、清潔な状態の薬剤徐放可能な使い捨てソフトコンタクトレンズが容易に得られることとなり、以て、有利に、本発明の効果が奏され得ることとなる。

[0035] そして、本発明においては、上記したソフトコンタクトレンズ用溶液を用いて、薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズを製造するために、アレルギー失活成分としてポリフェノールを含有する水性液剤を準備する工程と、かかる水性液剤にソフトコンタクトレンズを接触せしめ、かかるソフトコンタクトレンズ中にアレルギー失活成分を取り込ませる工程とを含む製造方法が、採用されるのである。

[0036] ここで、上記のソフトコンタクトレンズ中にアレルギー失活成分を取り込ませる工程においては、ソフトコンタクトレンズが、水性液剤中に浸漬されたり、水性液剤を付着せ



しめたりすることによって、水性液剤に接触させられることとなるが、そのような工程は、有利には、30分～16時間程度を要して実施されることとなる。かかる時間よりも短くなると、そのようにして製造された薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズのアレルゲン失活成分の取り込み量が充分でなくなる恐れがあり、従って、ソフトコンタクトレンズの徐放性の効果が有利に享受出来ない恐れがある。また、上記した時間よりも長い場合には、アレルゲン失活成分のレンズへの取り込み量が飽和に達し、かかる時間以上浸漬することによる効果が得られない恐れがある。

[0037] また、上述した理由と同様な理由により、有利には、かかるポリフェノールとして、カテキン類又はタンニン酸が用いられ、更に、かかるポリフェノールの含有量は、一般に0.001～10%であり、加えて、かかるソフトコンタクトレンズとしては、有利には、イオン性ソフトコンタクトレンズが対象とされるのである。

[0038] このように、アレルゲン失活成分としてポリフェノールを含有する水性液剤にソフトコンタクトレンズを接触せしめ、かかるソフトコンタクトレンズ中にアレルゲン失活成分を取り込ませるようにすることによって、薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズを有利に得ることが可能となるのである。

[0039] そして、上述のような方法に従って製造された、ソフトコンタクトレンズ内にアレルゲン失活成分としてのポリフェノールが含浸せしめられてなるものは、薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズとして、有利に機能するのである。

[0040] すなわち、そこでは、アレルゲン失活成分として、ポリフェノールが用いられているところから、点眼時に眼にしみる等、眼に対しての刺激を有利に抑えることが可能なソフトコンタクトレンズ用溶液を有利に得ることが出来ることとなる。また、ソフトコンタクトレンズ内にアレルゲン失活成分が含浸せしめられている薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズとすることによって、かかるレンズを眼に装着したときに、眼上において、レンズ中に取り込まれたアレルゲン失活成分を徐放することが出来、換言すればかかるアレルゲン失活成分を少しずつ連続的に放出せしめることが出来るのである。

[0041] 従って、アレルゲン失活成分が、かかるソフトコンタクトレンズから、連続的に、長時間、眼上で放出されることから、アレルゲン低減化効果乃至は失活化効果を有利に長く享受することが可能となるのであり、以て、薬剤を頻繁に点眼することなく、少

ない点眼回数で、有利にアレルギー症状を低減化乃至は緩和せしめることが可能となるのである。

## 実施例

[0042] 以下に、本発明の幾つかの実施例を示し、本発明を更に具体的に明らかにすることとするが、本発明が、そのような実施例の記載によって、何等の制約をも受けるものでないことは、言うまでもないところである。また、本発明には、以下の実施例の他にも、本発明の趣旨を逸脱しない限りにおいて、当業者の知識に基づいて、種々なる変更、修正、改良等を加え得るものであることが、理解されるべきである。

[0043] 先ず、本発明で用いられるアレルゲン失活成分の、スギ花粉抗原に対する有効性及びスギ花粉に対する有効性を、ELISA法(実施例1～30、比較例1～5)によって評価し、その結果を、下記表1～9に示した。さらに、フローサイトメトリー(FCM)法(実施例31～35、比較例6～11)によって評価した結果を、下記表10に示した。なお、評価は、蛍光発光率(活性率)が0%以上45%以下の場合を○、45%超のものを×として、行った。

[0044] ー実施例1ー

96穴プレートに、スギ花粉抗原Cryj1に対する固相用抗体を固定化し、そこに、エピカテキン(EC):約7%、エピカテキンガレート(ECG):約12%、エピガロカテキン(EGC):約25%、エピガロカテキンガレート(EGCG):残部からなるカテキン混合物(以下、同じ)の0.1w/v%ウシ血清アルブミン含有 Phosphate-Buffered Salts 溶液(以下、0.1%BSA含有PBS溶液と略称する)とスギ花粉抗原Cryj1の0.1%BSA含有PBS溶液との混合溶液を添加した後、蛍光標識抗体としてペルオキシダーゼラベル化抗Cryj1抗体を添加して、490nmにおける吸光度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表1に示す。

[0045] ー実施例2, 3ー

カテキン混合物の濃度を、下記表1に示す濃度とした以外は、実施例1と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表1に併せて示す。

。

## [0046] ー比較例1ー

96穴プレートに、スギ花粉抗原Cryj1に対する固相用抗体を固定化し、そこに、0.1%BSA含有PBS溶液を添加した後、蛍光標識抗体としてペルオキシダーゼラベル化抗Cryj1抗体を添加して、490nmにおける吸光度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表1に示す。

## [0047] ー比較例2ー

96穴プレートに、スギ花粉抗原Cryj1に対する固相用抗体を固定化し、そこに、スギ花粉抗原Cryj1の0.1%BSA含有PBS溶液を添加した後、蛍光標識抗体としてペルオキシダーゼラベル化抗Cryj1抗体を添加して、490nmにおける吸光度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表1に示す。

## [0048] ー実施例4, 5ー

カテキン混合物の濃度及びスギ花粉抗原Cryj1濃度を、下記表1に示す濃度とした以外は、実施例1と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表1に併せて示す。

## [0049] ー比較例3ー

スギ花粉抗原Cryj1濃度を、下記表1に示す濃度とした以外は、比較例2と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表1に併せて示す。

## [0050] [表1]

	カテキン混合物 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj1)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj1) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj1 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例 1	1	10	2	500	0	○
実施例 2	0.5	10	2	500	0	○
実施例 3	0.1	10	2	500	45	○
比較例 1	0	10	0	500	0	×
比較例 2	0	10	2	500	100	×
実施例 4	0.1	10	0.5	500	27	○
実施例 5	0.01	10	0.5	500	40	○
比較例 3	0	10	0.5	500	100	×

## [0051] ー実施例6ー

カテキン混合物に代えて、タンニン酸を用いた以外は、実施例1と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。タンニン酸及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表2に示す。

## [0052] ー実施例7, 8ー

タンニン酸濃度を、下記表2に示す濃度とした以外は、実施例6と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表2に併せて示す。

## [0053] [表2]

	タンニン酸 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj1)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj1) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj1 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例 6	1	10	2	500	0	○
実施例 7	0.5	10	2	500	0	○
実施例 8	0.1	10	2	500	0	○
比較例 1	0	10	0	500	0	×
比較例 2	0	10	2	500	100	×

## [0054] ー実施例9ー

カテキン混合物に代えて、エピガロカテキン-3''-O-メチル(以下、EGCG-Meと略称する)を用いた以外は、実施例2と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。EGCG-Me及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表3に示す。

[0055] ー実施例10ー

EGCG-Me濃度を、下記表3に示す濃度とした以外は、実施例9と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表3に併せて示す。

[0056] [表3]

	EGCG-Me 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj1)濃度 (μg/mL)	抗原(Cryj1) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj1 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例 9	0.5	10	2	500	0	○
実施例 10	0.1	10	2	500	0	○
比較例 1	0	10	0	500	0	×
比較例 2	0	10	2	500	100	×

[0057] ー実施例11ー

カテキン混合物に代えて、エピガロカテキンガレート(以下、EGCGと略称する)を用いた以外は、実施例1と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。EGCG及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表4に示す。

[0058] ー実施例12, 13ー

EGCG濃度を、下記表4に示す濃度とした以外は、実施例11と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表4に併せて示す。

[0059] [表4]

	EGCG 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj1)濃度 (μg/mL)	抗原(Cryj1) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj1 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例 11	1	10	2	500	0	○
実施例 12	0.5	10	2	500	0	○
実施例 13	0.1	10	2	500	31	○
比較例 1	0	10	0	500	0	×
比較例 2	0	10	2	500	100	×

[0060] ー実施例14ー

カテキン混合物に代えて、カテキンガレート(以下、CGと略称する)を用いた以外は、実施例1と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。CG及びELIS

A試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表5に示す。

[0061] ー実施例15, 16ー

CG濃度を、下記表5に示す濃度とした以外は、実施例14と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表5に併せて示す。

[0062] [表5]

	CG濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj1)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj1) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj1 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例14	1	10	2	500	0	○
実施例15	0.5	10	2	500	0	○
実施例16	0.1	10	2	500	15	○
比較例1	0	10	0	500	0	×
比較例2	0	10	2	500	100	×

[0063] ー実施例17ー

カテキン混合物に代えて、エピカテキンガラート(以下、ECGと略称する)を用いた以外は、実施例1と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。ECG及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表6に示す。

[0064] ー実施例18ー

ECG濃度を、下記表6に示す濃度とした以外は、実施例17と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表6に併せて示す。

[0065] [表6]

	ECG濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj1)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj1) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj1 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例17	1	10	2	500	3	○
実施例18	0.5	10	2	500	20	○
比較例1	0	10	0	500	0	×
比較例2	0	10	2	500	100	×

[0066] ー実施例19ー

96穴プレートに、スギ花粉抗原Cryj2に対する固相用抗体を固定化し、そこに、カ

テキン混合物の0.1%BSA含有PBS溶液とスギ花粉抗原Cryj2の0.1%BSA含有PBS溶液との混合溶液を添加した後、蛍光標識抗体としてペルオキシダーゼラベル化抗Cryj2抗体を添加して、490nmにおける吸光度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表7に示す。

[0067] ー実施例20～22ー

カテキン混合物の濃度を、下記表7に示す濃度とした以外は、実施例19と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表7に併せて示す。

[0068] ー比較例4ー

96穴プレートに、スギ花粉抗原Cryj2に対する固相用抗体を固定化し、そこに、0.1%BSA含有PBS溶液を添加した後、蛍光標識抗体としてペルオキシダーゼラベル化抗Cryj2抗体を添加して、490nmにおける吸光度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表7に示す。

[0069] ー比較例5ー

96穴プレートに、スギ花粉抗原Cryj2に対する固相用抗体を固定化し、そこに、スギ花粉抗原Cryj2の0.1%BSA含有PBS溶液を添加した後、蛍光標識抗体としてペルオキシダーゼラベル化抗Cryj2抗体を添加して、490nmにおける吸光度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表7に示す。

[0070] [表7]

	カテキン混合物 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj2)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj2) 濃度 ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	HRP-抗Cryj2 抗体濃度 ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例19	1	10	5	250	0	○
実施例20	0.5	10	5	250	0	○
実施例21	0.1	10	5	250	0	○
実施例22	0.01	10	5	250	3	○
比較例4	0	10	0	250	0	×
比較例5	0	10	5	250	100	×

[0071] ー実施例23ー

カテキン混合物に代えて、エピガロカテキンガレート(EGCG)を用いた以外は、実施例19と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。EGCG及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表8に示す。

[0072] ー実施例24～26ー

EGCG濃度を、下記表8に示す濃度とした以外は、実施例23と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表8に併せて示す。

[0073] [表8]

	EGCG 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj2)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj2) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj2 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例23	1	10	5	250	0	○
実施例24	0.5	10	5	250	0	○
実施例25	0.1	10	5	250	0	○
実施例26	0.01	10	5	250	30	○
比較例4	0	10	0	250	0	×
比較例5	0	10	5	250	100	×

[0074] ー実施例27ー

カテキン混合物に代えて、タンニン酸を用いた以外は、実施例19と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。タンニン酸及びELISA試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表9に示す。

[0075] ー実施例28～30ー

EGCG濃度を、下記表9に示す濃度とした以外は、実施例27と同様にして、ELISA試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表9に併せて示す。

[0076] [表9]



	タンニン酸 濃度 (w/v%)	固相用抗体 (抗Cryj2)濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	抗原(Cryj2) 濃度 (ng/mL)	HRP-抗Cryj2 抗体濃度 (ng/mL)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例27	1	10	5	250	0	○
実施例28	0.5	10	5	250	0	○
実施例29	0.1	10	5	250	0	○
実施例30	0.01	10	5	250	31	○
比較例4	0	10	0	250	0	×
比較例5	0	10	5	250	100	×

## [0077] ー実施例31ー

スギ花粉に、カテキン混合物の0.1%BSA含有Pollen-Sorting Buffer と抗Cryj1抗体との混合物を添加した後、抗体を認識する蛍光標識抗体(FITCラベル抗体)として、FITCラベル抗マウスIgG抗体を添加して、488nmのアルゴンレーザーを照射し、蛍光波長:525nm(励起波長:495nm)における蛍光強度を測定し、蛍光発光率を求めた。カテキン混合物及びフローサイトメトリー試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表10に示す。

## [0078] ー実施例32ー

カテキン混合物の濃度を、下記表10に示す濃度とした以外は、実施例31と同様にして、フローサイトメトリー試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表10に併せて示す。

## [0079] ー比較例6ー

スギ花粉に、バッファ溶液を添加した後、抗体を認識する蛍光標識抗体(FITCラベル抗体)として、FITCラベル抗マウスIgG抗体を添加して、488nmのアルゴンレーザーを照射し、蛍光波長:525nm(励起波長:495nm)における蛍光強度を測定し、蛍光発光率を求めた。フローサイトメトリー試験に用いた試薬の濃度並びに求めた蛍光発光効率を、下記表10に示す。

## [0080] ー比較例7ー

スギ花粉に、抗Cryj1抗体を添加した後、抗体を認識する蛍光標識抗体(FITCラベル抗体)として、FITCラベル抗マウスIgG抗体を添加して、525nmにおける蛍光強度を測定し、蛍光発光率を求めた。フローサイトメトリー試験に用いた試薬の濃度

並びに求めた蛍光発光効率を、下記表10に示す。

[0081] ー実施例33, 34、比較例8, 9ー

抗Cryj1抗体に代えて、抗Cryj2抗体を使用した以外は、実施例31, 32、比較例6, 7と同様にして、フローサイトメトリー試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表10に併せて示す。

[0082] ー実施例35ー

カテキン混合物の濃度及びスギ花粉量を、下記表10に示す濃度とした以外は、実施例31と同様にして、フローサイトメトリー試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表10に併せて示す。

[0083] ー比較例10, 11ー

スギ花粉量を、下記表10に示す濃度とした以外は、比較例6, 7と同様にして、フローサイトメトリー試験を行い、蛍光発光率を求めた。その結果を、下記表10に併せて示す。

[表10]

	ポリフェノール濃度 (w/v%)	1次抗体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	スギ花粉量 (mg)	蛍光発光率 (活性率) (%)	抑制 効果
実施例31	1	10	5	3	○
実施例32	0.5	10	5	25	○
比較例6	0	10	5	3	×
比較例7	0	10	5	100	×
実施例33	1	10	5	1	○
実施例34	0.5	10	5	2	○
比較例8	0	10	5	2	×
比較例9	0	10	5	100	×
実施例35	0.1	10	1	37	○
比較例10	0	10	1	0	×
比較例11	0	10	1	100	×

[0084] 上記表1～表10の結果から明らかな如く、本発明に従うソフトコンタクトレンズ用溶液において、アレルギー失活成分として用いられるポリフェノールは、スギ花粉抗原Cryj1及びスギ花粉のアレルゲンを効果的に失活せしめ、以て、そのような花粉等のア

レルゲンが、レンズに付着した場合であっても、有利にそれを失活せしめ、以て、そのようなアレルギーによって惹起されるアレルギー症状を、効果的に低減化乃至は緩和せしめることが可能となるのである。

[0085] また、本発明で用いられるアレルギー失活成分の放出試験を行い(実施例36~40)、その結果を、下記表11に示した。更に、アレルギー失活成分としてのポリフェノールによるレンズの着色性及びサイズ変化についての検討も併せて行った。

[0086] ー実施例36ー

ヒドロキシル基を有するHEMA系イオン性高含水ソフトコンタクトレンズ(含水率:55%)を、下記表11に示す各種濃度のカテキン混合物の水溶液中に16時間浸漬した後、0.9重量%の生理食塩水に浸漬して、放出されるカテキン混合物の量を、経時的に測定した。そして、得られた4時間後の放出されたカテキン混合物の濃度及び放出率を、下記表11に併せて示す。また、各種濃度におけるカテキン混合物によるレンズの着色性及びレンズのサイズ変化についても、確認した。

[0087] ー実施例37ー

HEMA系イオン性高含水ソフトコンタクトレンズに代えて、DMAA(N,N-ジメチルアクリルアミド)系の非イオン性高含水ソフトコンタクトレンズ(含水率:72%)を用いる以外は、実施例36と同様にして、放出されるカテキン混合物の量を、経時的に測定した。そして、得られた4時間後の放出カテキン混合物の濃度及び放出率を、下記表11に併せて示す。また、各種濃度におけるカテキン混合物によるレンズの着色性及びレンズのサイズ変化についても、確認した。

[0088] ー実施例38ー

カテキン混合物の水溶液に代えて、エピガロカテキンガレート(EGCG)水溶液を用いる以外は、実施例36と同様にして、放出されるEGCG量を、経時的に測定した。得られた4時間後の放出EGCG濃度及び放出率を、下記表11に併せて示す。また、各種濃度におけるEGCGによるレンズの着色性及びレンズのサイズ変化についても、確認した。

[0089] ー実施例39ー

HEMA系イオン性高含水ソフトコンタクトレンズに代えて、DMAA(N,N-ジメ

チルアクリルアミド)系の非イオン性高含水ソフトコンタクトレンズ(含水率:72%)を用いる以外は、実施例38と同様にして、放出されるEGCG量を、経時的に測定した。そして、得られた4時間後の放出EGCG濃度及び放出率を、下記表11に併せて示す。また、各種濃度におけるEGCGによるレンズの着色性及びレンズのサイズ変化についても、確認した。

[0090] -実施例40-

HEMA系イオン性高含水ソフトコンタクトレンズに代えて、シリコン成分を有するシリコンハイドロゲルソフトコンタクトレンズ(含水率:24%)を用いる以外は、実施例38と同様にして、放出されるEGCG量を、経時的に測定した。そして、得られた4時間後の放出EGCG濃度及び放出率を、下記表11に併せて示す。また、各種濃度におけるEGCGによるレンズの着色性及びレンズのサイズ変化についても、確認した。

[0091] [表11]

	レンズ種	ポリフェノール種	ポリフェノール濃度 (w/v%)	4時間後	
				放出ポリフェノール濃度 (w/v%)	ポリフェノール放出率 (%)
実施例36	イオン性	カテキン 混合物	0.5	0.3	60
			0.1	0.05	50
			0.01	0.002	20
			0.001	0.0002	20
実施例37	非イオン性	カテキン 混合物	0.5	0.1	20
			0.1	0.01	10
			0.01	0.0007	7
実施例38	イオン性	EGCG	0.25	0.21	84
			0.05	0.02	40
実施例39	非イオン性	EGCG	0.25	0.02	8
			0.05	0.02	40
実施例40	シリコン ハイドロゲル	EGCG	0.25	0.012	5
			0.05	0.008	16

[0092] 上記表11の結果から明らかな如く、何れのソフトコンタクトレンズにあっても、ポリフェノールが有効に保持され、そして経時的に漸次放出されるものであることが認められたが、その中でも、特に、イオン性ソフトコンタクトレンズは、非イオン性ソフトコンタクトレンズに比べて、4時間後の放出ポリフェノール濃度(放出率)が高く、ポリフェノール

ールの徐放が、より長い時間に亘って行われることが分かった。また、ポリフェノールとしては、エピガロカテキンガレート(EGCG)を用いた場合に、有利に、長時間に亘る徐放が行われることが分かった。

[0093] また、ポリフェノールによるレンズの着色性については、HEMA系イオン性高含水ソフトコンタクトレンズにおいては、ポリフェノール濃度が0.5%以上で黄緑色に呈色するが、透明性は高いことが認められた。一方、DMAA系非イオン性高含水ソフトコンタクトレンズにおいては、ポリフェノール濃度が0.5%以上で茶褐色(暗色)に呈色することが認められた。

[0094] さらに、ポリフェノールによるレンズのサイズ変化については、HEMA系イオン性高含水ソフトコンタクトレンズにおいては、高いポリフェノール濃度においても、レンズのサイズ変化は認められなかった。一方、DMAA系非イオン性高含水ソフトコンタクトレンズにおいては、ポリフェノール濃度が0.1%以上でレンズサイズが小さくなり、ポリフェノール濃度が0.5%以上では約2割程度のレンズサイズの縮小が認められた。

## 請求の範囲

- [1] アレルゲン失活成分として、ポリフェノールを、水性媒体中に含有せしめてなることを特徴とするソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [2] 前記ポリフェノールが、カテキン類又はタンニン酸であることを特徴とする請求項1に記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [3] 前記ポリフェノールの含有量が、0.001～10%であることを特徴とする請求項1又は請求項2に記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [4] 前記ソフトコンタクトレンズが、イオン性ソフトコンタクトレンズであることを特徴とする請求項1乃至請求項3の何れか一つに記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [5] マルチパーパスソリューション、保存液又は流通保存液として、用いられることを特徴とする請求項1乃至請求項4の何れか一つに記載のソフトコンタクトレンズ用溶液。
- [6] 薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズを製造する方法にして、  
a) アレルゲン失活成分としてポリフェノールを含有する水性液剤を準備する工程と、  
、  
b) 該水性液剤にソフトコンタクトレンズを接触せしめ、該ソフトコンタクトレンズ中に、前記アレルゲン失活成分を取り込ませる工程とを、  
含むことを特徴とする製造方法。
- [7] 前記ポリフェノールが、カテキン類又はタンニン酸であることを特徴とする請求項6に記載の薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの製造方法。
- [8] 前記ポリフェノールの含有量が、0.001～10%であることを特徴とする請求項6又は請求項7に記載の薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの製造方法。
- [9] 前記ソフトコンタクトレンズが、イオン性ソフトコンタクトレンズであることを特徴とする請求項6乃至請求項8の何れか一つに記載の薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの製造方法。
- [10] 請求項6乃至請求項9の何れか一つに記載の製造方法によって製造された、ソフトコンタクトレンズ内にアレルゲン失活成分としてのポリフェノールが含浸せしめられていることを特徴とする薬剤徐放性ソフトコンタクトレンズ。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G02C13/00(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/235(2006.01)i, A61K31/353(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, G02C7/04(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) G02C13/00, A61K9/08, A61K31/235, A61K31/353, A61K47/22, A61P27/14, G02C7/04		
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 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/060495 A1 (WAGENAAR, Louis, Johan), 08 August, 2002 (08.08.02), Claims 1 to 15; page 2, line 23 to page 4, line 4; page 5, lines 14 to 21; page 7, line 13 to page 8, line 10 & JP 2004-521682 A & US 2004/0057980 A1 & EP 1347787 A & CA 2434242 A & CN 1489480 A	1-10
X	JP 2003-81840 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 March, 2003 (19.03.03), Par. Nos. [0078], [0083], [0131] (Family: none)	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 04 June, 2007 (04.06.07)		Date of mailing of the international search report 19 June, 2007 (19.06.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. G02C13/00(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/235(2006.01)i, A61K31/353(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, G02C7/04(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. G02C13/00, A61K9/08, A61K31/235, A61K31/353, A61K47/22, A61P27/14, G02C7/04</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2007年											
日本国実用新案登録公報	1996-2007年											
日本国登録実用新案公報	1994-2007年											
<p>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)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2002/060495 A1 (ルーイ・ヨハン・ワヘナール) 2002.08.08、請求項1-15、第2頁第23行~第4頁第4行、第5頁第14行~第21行、第7頁第13行~第8頁第10行 &amp; JP 2004-521682 A &amp; US 2004/0057980 A1 &amp; EP 1347787 A &amp; CA 2434242 A &amp; CN 1489480 A</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2003-81840 A (ロート製薬株式会社) 2003.3.19、段落【0078】、【0083】、【0131】</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求の範囲の番号	X	WO 2002/060495 A1 (ルーイ・ヨハン・ワヘナール) 2002.08.08、請求項1-15、第2頁第23行~第4頁第4行、第5頁第14行~第21行、第7頁第13行~第8頁第10行 & JP 2004-521682 A & US 2004/0057980 A1 & EP 1347787 A & CA 2434242 A & CN 1489480 A	1-10	X	JP 2003-81840 A (ロート製薬株式会社) 2003.3.19、段落【0078】、【0083】、【0131】	1-2	
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 請求の範囲の番号										
X	WO 2002/060495 A1 (ルーイ・ヨハン・ワヘナール) 2002.08.08、請求項1-15、第2頁第23行~第4頁第4行、第5頁第14行~第21行、第7頁第13行~第8頁第10行 & JP 2004-521682 A & US 2004/0057980 A1 & EP 1347787 A & CA 2434242 A & CN 1489480 A	1-10										
X	JP 2003-81840 A (ロート製薬株式会社) 2003.3.19、段落【0078】、【0083】、【0131】	1-2										
<p><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。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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											
「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	「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											
「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)	「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											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>04.06.2007</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>19.06.2007</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>井上 信</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3271</p>	<p>20 3909</p>										



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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 請求の範囲の番号
	(ファミリーなし)	