

明 細 書

発明の名称：

ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有する水性医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有する水性医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ウルソデオキシコール酸は、胆汁分泌の促進作用やサイトカイン・ケモカイン産生抑制作用などを有する化合物であり、そのため肝疾患の治療薬に用いられている（非特許文献1）。また、ウルソデオキシコール酸は、水晶体の弾性を向上させることから、老視の治療または予防薬としても期待される（特許文献1）。さらに、水可溶性澱粉転化物を加えることによりウルソデオキシコール酸を水可溶化して、経口投与などし得る組成物も知られている（特許文献2）。

[0003] 有効成分の組織移行性はその薬物が効能を発揮するのに重要なファクターである。ウルソデオキシコール酸またはその塩を有効成分として含有する水性医薬製剤においても、当該有効成分の組織移行性が向上した製剤の開発が望まれる。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2020/129964号パンフレット

特許文献2：日本公表特許公報第2019-532082号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：ウルソ（登録商標）錠 50mg ウルソ（登録商標）錠 100mg 添付文書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有する水性医薬組成物であって、ウルソデオキシコール酸の組織移行性が向上した水性医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本願発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、驚くべきことに、ウルソデオキシコール酸またはその塩および水を含有する医薬組成物が防腐剤を含有することで、優れたウルソデオキシコール酸の組織移行性を示すことを見出し、本願発明に至った。医薬製剤に使用できる添加物の種類、その含有量、投与量等は厳しく制限されており、そのような制限の中、特殊な成分を添加せずとも、通常使用される添加物である防腐剤を使用することでウルソデオキシコール酸の組織移行性が向上することを見出したことは、医薬製剤の開発において非常に有利な利点であり、驚くべきことである。

加えて、溶液状態のウルソデオキシコール酸含有水性組成物を開発する段階で、非イオン性界面活性剤を添加することで、意外にも該医薬組成物の溶解安定性は向上することを見出した。特に、防腐剤としてカチオン性防腐剤を使用したとき、良好な溶解性を示す組成物を得るのは困難であるという問題に直面し、この問題を解決すべく検討したところ、ウルソデオキシコール酸含有水性組成物において、カチオン性防腐剤としてベンザルコニウムハロゲン化物を選択し、非イオン性界面活性剤を添加することで、意外にも、良好な溶解安定性を示す組成物が得られうることを見出した。

さらに、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物に緩衝剤を添加することで、驚くべきことに該医薬組成物の防腐効力が向上することを見出した。また、非イオン性界面活性剤、および水を含有する医薬組成物において、ウルソデオキシコール酸またはその塩を添加することで、該医薬組成物の性状変化を抑制することを見出した。

[0008] 具体的に、本発明は以下の態様を含む。

[項 1]

ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物。

[項 2]

該防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物、ホウ酸またはその塩、およびこれらの組み合わせから選択される、項 1 に記載の医薬組成物。

[項 3]

該防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物を含み、かつ、ホウ酸またはその塩を任意に含む、項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

[項 4]

該防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物およびホウ酸またはその塩を含む、項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5]

該ベンザルコニウムハロゲン化物が、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、およびこれらの組み合わせから選択される、項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 6]

該ベンザルコニウムハロゲン化物が、ベンザルコニウム塩化物である、項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 7]

該ホウ酸またはその塩が、ホウ酸、ホウ砂、およびその組み合わせから選択される、項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 8]

pH が 8.0 以上である、項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 9]

pH が 8.3 ～ 9.3 である、項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 10]

非イオン性界面活性剤をさらに含有する、項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 1]

該非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、項 1 0 に記載の医薬組成物。

[項 1 2]

該ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリソルベート 8 0 である、項 1 1 に記載の医薬組成物。

[項 1 3]

緩衝剤をさらに含有する、項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 4]

該緩衝剤がリン酸またはその塩、クエン酸またはその塩、酢酸またはその塩、炭酸またはその塩、酒石酸またはその塩、 ε -アミノカプロン酸またはその塩、トロメタモールまたはその塩、およびこれらの組み合わせから選択される、項 1 3 に記載の医薬組成物。

[項 1 5]

該緩衝剤がトロメタモールまたはその塩である、項 1 3 に記載の医薬組成物。

[項 1 6]

該ウルソデオキシコール酸またはその塩の該医薬組成物中の含有量が 0.00001 ～ 5% (w/v) である、項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 7]

該ウルソデオキシコール酸またはその塩の該医薬組成物中の含有量が 0.0003 ～ 0.9% (w/v) である、項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 8]

該防腐剤の該医薬組成物中の含有量が0.0001～3.5% (w/v) である、項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項19]

該ベンザルコニウムハロゲン化物の該医薬組成物中の含有量が0.0001～0.05% (w/v) である、項2～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項20]

該ホウ酸またはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.001～3% (w/v) である、項2～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項21]

該非イオン性界面活性剤の該医薬組成物中の含有量が、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して0.001～30質量部である、項10～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項22]

該非イオン性界面活性剤の該医薬組成物中の含有量が、0.001～0.3% (w/v) である、項10～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項23]

該非イオン性界面活性剤の該医薬組成物中の含有量が、0.03～0.09% (w/v) である、項10～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項24]

該緩衝剤の該医薬組成物中の含有量が0.001～5% (w/v) である、項13～23のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項25]

該トロメタモールまたはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.001～2% (w/v) である、項14～24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項26]

該トロメタモールまたはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.05～0.9% (w/v) である、項14～25のいずれか一項に記載の医薬組成物。

。

[項 27]

グリセリンをさらに含有する、項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 28]

溶液である、項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 29]

眼投与用である、項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 30]

点眼剤である、項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 31]

老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または眼の調節力の低下を伴う眼疾患の治療および／または予防のための、項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 32]

老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または眼の調節力の低下を伴う眼疾患を治療および／または予防するための薬剤の製造における、項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

[項 33]

項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物の治療および／または予防上の有効量を患者に投与することを含む、老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または眼の調節力の低下を伴う眼疾患の治療および／または予防方法。

[項 34]

ウルソデオキシコール酸またはその塩および水を含有する医薬組成物において、さらに防腐剤を含有することにより、ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性を向上する方法。

[項 35]

ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに非イオン性界面活性剤を含有することにより、該医薬組成物の溶解安定性を向上する方法。

[項 3 6]

非イオン性界面活性剤、および水を含有する医薬組成物において、ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有することにより、該医薬組成物の性状変化を抑制する方法。

[項 3 7]

非イオン性界面活性剤、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有することにより、該医薬組成物の性状変化を抑制する方法。

[項 3 8]

防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物を含む、項 3 5 または 3 7 に記載の方法。

[項 3 9]

ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに緩衝剤を含有することにより、該医薬組成物の防腐効力を向上する方法。

[0009] 上記 [項 1] から [項 3 9] の各構成は、任意に 2 以上を選択して組み合わせることができる。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性が優れた、水性医薬組成物が提供される。

発明を実施するための形態

[0011] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0012] 1 つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸（以下、「UDCA」とすることもある）またはその塩（以下、「本発明有効成分」と称することがある）、防腐剤、および水を含有する、医薬組成物（以下「本開示の

医薬組成物」と称することがある）を提供する。本開示の医薬組成物は本発明有効成分の優れた組織移行性を示しうる。

[0013] 1つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩および水を含有する医薬組成物において、さらに防腐剤を含有することにより、ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性を向上する方法を提供する。

[0014] 本開示の医薬組成物は、老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または眼の調節力の低下を伴う眼疾患を治療および／または予防するために使用されうる。

[0015] 1つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有し、さらに非イオン性界面活性剤を含有する医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は本発明有効成分の優れた組織移行性を有し得、かつ、向上した溶解安定性を有しうる。

[0016] 1つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに非イオン性界面活性剤を含有することにより、該医薬組成物の溶解安定性を向上する方法を提供する。

[0017] 1つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有し、さらに緩衝剤を含有する医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は本発明有効成分の優れた組織移行性を有し得、かつ、向上した防腐効力を有しうる。

[0018] 1つの態様において、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに緩衝剤を含有することにより、該医薬組成物の防腐効力を向上する方法を提供する。

[0019] 1つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有し、さらに非イオン性界面活性剤および緩衝剤を含有する医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は本発明有効成分の優れた組織移行性を有し得、向上した溶解安定性を有し得、かつ、向上した防腐効力を

有しうる。

[0020] 1つの態様として、本開示は、ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに非イオン性界面活性剤および緩衝剤を含有することにより、該医薬組成物の溶解安定性を向上し、かつ、該医薬組成物の防腐効力を向上する方法を提供する。1つの実施形態において該防腐剤はベンザルコニウムハロゲン化物を含む。

[0021] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物において、該防腐剤はベンザルコニウムハロゲン化物、ホウ酸またはその塩、またはこれらの組み合わせを含む。

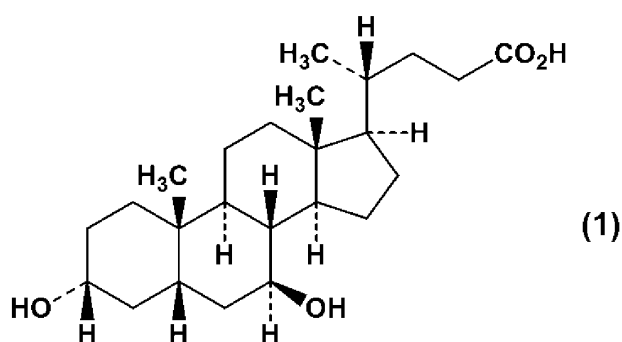
[0022] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物において、該防腐剤はベンザルコニウムハロゲン化物を含む。

[0023] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物において、該非イオン性界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む。

[0024] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物において、該防腐剤はベンザルコニウムハロゲン化物を含み、該非イオン性界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む。

[0025] 本開示において、「ウルソデオキシコール酸」または「UDCA」は、下式：

[化1]



で表される化合物（CAS登録番号：128-13-2）であり、ウルソジオールや $3\alpha, 7\beta$ -ジヒドロキシ- 5β -コラン-24-酸（ $3\alpha, 7\beta$ -Dihydroxy- 5β -cholan-24-oic acid）とも呼ばれる。

- [0026] 本開示において、ウルソデオキシコール酸は、塩形態であってもよく、その塩形態は医薬的に許容される塩であれば特に制限されない。その塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロ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、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；およびトリエチルアミン塩、グアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられ、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。
- [0027] 本開示の医薬組成物中に含有されるウルソデオキシコール酸またはその塩は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよい。
- [0028] 本開示において、ウルソデオキシコール酸またはその塩は、有機化学の分野における通常の方法にしたがって製造してもよく、また、市販品として入手してもよい。
- [0029] 本開示の医薬組成物中のウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.00001% (w/v) が好ましく、0.0001% (w/v) がより好ましく、0.0003% (w/v) がさらに好ましく、0.001% (w/v) がさらにより好ましく、0.003% (w/v) が特に好ましく、0.01% (w/v) が特により好ましく、0.03% (w/v) が特にさらに好ましく、0.07% (w/v) が最も好ましい。含有量の上限は、5% (w/v) が好ましく、3% (w/v) がより好ましく、2% (w/v) がさらに好ましく、1% (w/v) がさらにより好ましく、0.9% (w/v) が特に好ましく、0.7% (w/v) が特により好ましく、0.5% (w/v) が特にさらに好ましく、0.35% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、ウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量の上限は、1% (w/v)

が好ましく、0.9% (w/v) がより好ましく、0.7% (w/v) がさらに好ましく、0.5% (w/v) が特に好ましく、0.35% (w/v) が最も好ましい。ウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.00001~5% (w/v) が好ましく、0.0001~3% (w/v) がより好ましく、0.0003~2% (w/v) がさらに好ましく、0.001~1% (w/v) がさらにより好ましく、0.003~0.9% (w/v) が特に好ましく、0.01~0.7% (w/v) が特により好ましく、0.03~0.5% (w/v) が特にさらに好ましく、0.07~0.35% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、ウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量は、0.0001~1% (w/v) が好ましく、0.0003~0.9% (w/v) がより好ましく、0.001~0.7% (w/v) がさらに好ましく、0.003~0.5% (w/v) が特に好ましく、0.01~0.35% (w/v) が特により好ましく、0.03~0.35% (w/v) が特にさらに好ましく、0.07~0.35% (w/v) が最も好ましい。また、ウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量は0.1~0.3% (w/v) であってもよい。また、医薬組成物の溶解安定性の観点から、ウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量は、0.01% (w/v) 以上、例えば0.03% (w/v) 以上であることが好ましい。

[0030] 本開示において、「% (w/v)」は、医薬組成物100mL中に含まれる対象成分の質量(g)を意味する。例えば、ウルソデオキシコール酸0.01% (w/v) とは、医薬組成物100mL中に含まれるウルソデオキシコール酸が0.01gであることを意味する。

[0031] 本開示において、ウルソデオキシコール酸の塩が配合される場合、医薬組成物中のウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量はウルソデオキシコール酸の塩の含有量であっても、ウルソデオキシコール酸に換算された含有量であってもよいが、ウルソデオキシコール酸に換算された含有量であるこ

とが好ましい。また、本発明において、ウルソデオキシコール酸またはその塩が、水和物または溶媒和物の形態をとって配合される場合、その値はウルソデオキシコール酸またはその塩の水和物または溶媒和物の含有量であっても、ウルソデオキシコール酸またはその塩に換算された含有量であってもよいが、ウルソデオキシコール酸に換算された含有量であることが好ましい。以下、特に断りがない限り同様とする。

[0032] 本開示の医薬組成物中に含まれる防腐剤は、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤であれば特に制限はない。1種単独で用いてもよく、2種以上の防腐剤を組み合わせ使用してもよい。

本開示の医薬組成物中に含まれる防腐剤の例には、

ベンザルコニウムハロゲン化物（ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物など）、ベンゼトニウムハロゲン化物（ベンゼトニウム塩化物、ベンゼトニウム臭化物など）、クロルヘキシジン、クロルヘキシジングルコン酸塩、ポリクォータニウム-1、ポリヘキサメチレンピグアナイドなどのカチオン性防腐剤；

ホウ酸またはその塩、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどのアニオン性防腐剤；

クロロブタノールなどの中性防腐剤等が挙げられる。

ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性が特に優れる観点から、ベンザルコニウム塩化物および／またはベンザルコニウム臭化物が特に好ましく、ベンザルコニウム塩化物が最も好ましい。

[0033] 本発明の1つの実施形態において、組織移行性の観点から、本開示の医薬組成物中に含まれる防腐剤は、ベンザルコニウムハロゲン化物、ホウ酸またはその塩、およびこれらの組み合わせから選択される。この場合、本開示の医薬組成物の防腐効力を担保するために、本開示の医薬組成物には、ベンザルコニウムハロゲン化物および／またはホウ酸またはその塩以外に防腐剤として機能する成分が含有されていてもよい。あるいは、本開示の医薬組成物には防腐剤として機能する他の成分が防腐効力を奏する量は含まれてい

なくてもよい。

[0034] 本発明の1つの実施形態において、組織移行性の観点から、本開示の医薬組成物中に含まれる防腐剤は、ベンザルコニウムハロゲン化物を含み、かつ、ホウ酸またはその塩を任意に含む。この場合、本開示の医薬組成物の防腐効力を担保するために、本開示の医薬組成物には、ベンザルコニウムハロゲン化物および／またはホウ酸またはその塩以外に防腐剤として機能しうる他の成分が含有されていてもよい。あるいは、本開示の医薬組成物には防腐剤として機能しうる他の成分が防腐効力を奏する量は含まれていなくてもよい。

[0035] 本発明の1つの実施形態において、組織移行性および防腐効力の観点から、本開示の医薬組成物中に含まれる防腐剤は、ベンザルコニウムハロゲン化物およびホウ酸またはその塩を含む。この場合、本開示の医薬組成物の防腐効力を担保するために、本開示の医薬組成物には、ベンザルコニウムハロゲン化物およびホウ酸またはその塩以外に防腐剤として機能しうる成分が含有されていてもよい。あるいは、本開示の医薬組成物には防腐剤として機能しうる他の成分が防腐効力を奏する量は含まれていなくてもよい。

[0036] 本開示において、用語「ベンザルコニウムハロゲン化物」の例として、ベンザルコニウム塩化物およびベンザルコニウム臭化物が挙げられる。「ベンザルコニウムハロゲン化物」の好ましい例はベンザルコニウム塩化物である。

[0037] 本開示において、ホウ酸またはその塩の例として、テトラホウ酸カリウム、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム、ホウ砂、メタホウ酸カリウムなどのホウ酸のアルカリ金属塩、ホウ酸のアルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩）、ホウ酸塩の水和物、ホウ酸およびホウ酸塩の組み合わせなどが挙げられる。好ましいホウ酸またはその塩の例として、ホウ酸、ホウ砂、およびその組み合わせが挙げられる。

[0038] 本開示において、医薬組成物中の防腐剤の含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.0001% (w/v) が好ましく、0.001% (w

／v) がより好ましく、0.003% (w/v) がさらに好ましく、0.004% (w/v) がさらにより好ましく、0.005% (w/v) が特に好ましく、0.006% (w/v) が特により好ましく、0.00675% (w/v) が特にさらに好ましく、0.0075% (w/v) が最も好ましい。

含有量の上限は、3.5% (w/v) が好ましく、2% (w/v) がより好ましく、1.5% (w/v) がさらに好ましく、1.2% (w/v) がさらにより好ましく、1% (w/v) が特に好ましく、0.8% (w/v) が特により好ましく、0.6% (w/v) が特にさらに好ましく、0.5% (w/v) が最も好ましい。

防腐剤の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.0001～3.5% (w/v) が好ましく、0.001～2% (w/v) がより好ましく、0.003～1.5% (w/v) がさらに好ましく、0.004～1.2% (w/v) がさらにより好ましく、0.005～1% (w/v) が特に好ましく、0.006～0.8% (w/v) が特により好ましく、0.00675～0.6% (w/v) が特にさらに好ましく、0.0075～0.5% (w/v) が最も好ましい。

本開示の医薬組成物に2種以上の防腐剤が含まれる場合、これら防腐剤の含有量は、防腐剤の合計の含有量を示しうる。

[0039] 本開示において、医薬組成物中にベンザルコニウムハロゲン化物が含まれる場合、その含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.0001% (w/v) が好ましく、0.001% (w/v) がより好ましく、0.003% (w/v) がさらに好ましく、0.004% (w/v) がさらにより好ましく、0.005% (w/v) が特に好ましく、0.006% (w/v) が特により好ましく、0.00675% (w/v) が特にさらに好ましく、0.0075% (w/v) が最も好ましい。含有量の上限は、0.05% (w/v) が好ましく、0.04% (w/v) がより好ましく、0.035

% (w/v) がさらに好ましく、0.03% (w/v) がさらにより好ましく、0.025% (w/v) が特に好ましく、0.02% (w/v) が特により好ましく、0.015% (w/v) が特にさらに好ましく、0.01% (w/v) が最も好ましい。

特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、ベンザルコニウムハロゲン化物の含有量の下限は、0.005% (w/v) が好ましく、0.006% (w/v) がより好ましく、0.00675% (w/v) がさらに好ましく、0.0075% (w/v) が最も好ましい。

ベンザルコニウムハロゲン化物の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.0001~0.05% (w/v) が好ましく、0.001~0.04% (w/v) がより好ましく、0.003~0.035% (w/v) がさらに好ましく、0.004~0.03% (w/v) がさらにより好ましく、0.005~0.025% (w/v) が特に好ましく、0.006~0.02% (w/v) が特により好ましく、0.00675~0.015% (w/v) が特にさらに好ましく、0.0075~0.01% (w/v) が最も好ましい。

特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、ベンザルコニウムハロゲン化物の含有量は、0.005~0.025% (w/v) が好ましく、0.006~0.02% (w/v) がより好ましく、0.00675~0.015% (w/v) がさらに好ましく、0.0075~0.01% (w/v) が最も好ましい。

また、本開示の医薬組成物中のベンザルコニウムハロゲン化物の含有量の下限は、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して、0.001質量部が好ましく、0.002質量部がより好ましく、0.005質量部がさらに好ましく、0.01質量部がさらにより好ましく、0.02質量部が特に好ましく、0.03質量部が最も好ましい。

本開示の医薬組成物中のベンザルコニウムハロゲン化物の含有量の上限は、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して、例えば、1質量

部であり、0.5質量部が好ましく、0.2質量部がより好ましく、0.1質量部がさらに好ましく、0.09質量部がさらにより好ましく、0.08質量部が特に好ましく、0.075質量部が最も好ましい。

ベンザルコニウムハロゲン化物の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して、例えば、0.001～1質量部であり、0.001～0.5質量部が好ましく、0.002～0.2質量部がより好ましく、0.005～0.1質量部がさらに好ましく、0.01～0.09質量部がさらにより好ましく、0.02～0.08質量部が特に好ましく、0.03～0.075質量部が最も好ましい。

本開示の医薬組成物に2種以上のベンザルコニウムハロゲン化物が含まれる場合、ベンザルコニウムハロゲン化物の含有量は、ベンザルコニウムハロゲン化物の合計の含有量を示す。

[0040] 本開示において、医薬組成物中にホウ酸またはその塩が含まれる場合、その含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.001% (w/v) が好ましく、0.005% (w/v) がより好ましく、0.01% (w/v) がさらに好ましく、0.05% (w/v) がさらにより好ましく、0.1% (w/v) が特に好ましく、0.2% (w/v) が特により好ましく、0.25% (w/v) が特にさらに好ましく、0.3% (w/v) が最も好ましい。含有量の上限は、3% (w/v) が好ましく、1.5% (w/v) がより好ましく、1.2% (w/v) がさらに好ましく、1% (w/v) がさらにより好ましく、0.8% (w/v) が特に好ましく、0.5% (w/v) が特により好ましく、0.4% (w/v) が特にさらに好ましく、0.35% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点からホウ酸またはその塩の含有量の下限は、0.05% (w/v) が好ましく、0.1% (w/v) がより好ましく、0.15% (w/v) がさらに好ましく、0.2% (w/v) が特に好ましく、0.25% (w/v) が特により好ましく、0.3% (w/v) が最も好ましく、ホウ酸またはその塩の含有量

の上限は、1.2% (w/v) が好ましく、1% (w/v) がより好ましく、0.8% (w/v) がさらに好ましく、0.5% (w/v) が特に好ましく、0.4% (w/v) が特により好ましく、0.35% (w/v) が最も好ましい。ホウ酸またはその塩の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.001~3% (w/v) が好ましく、0.005~1.5% (w/v) がより好ましく、0.01~1.2% (w/v) がさらに好ましく、0.05~1% (w/v) がさらにより好ましく、0.1~0.8% (w/v) が特に好ましく、0.2~0.5% (w/v) が特により好ましく、0.25~0.4% (w/v) が特にさらに好ましく、0.3~0.35% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、ホウ酸またはその塩の含有量は、0.05~1.2% (w/v) が好ましく、0.1~1% (w/v) がより好ましく、0.15~0.8% (w/v) がさらに好ましく、0.2~0.5% (w/v) が特に好ましく、0.25~0.4% (w/v) が特により好ましく、0.3~0.35% (w/v) が最も好ましい。

本開示の医薬組成物に2種以上のホウ酸またはその塩が含まれる場合、ホウ酸またはその塩の含有量は、ホウ酸またはその塩の合計の含有量を示す。また、ホウ酸またはその塩は、防腐剤以外に例えば緩衝剤などとしても機能し得るが、上記のホウ酸またはその塩の含有量は、そのような防腐剤以外の目的で本開示の医薬組成物に含まれるホウ酸またはその塩の量を含む。つまり、上記のホウ酸またはその塩の含有量は、その用途や目的にかかわらず、本開示の医薬組成物に含まれるホウ酸またはその塩の合計の含有量を示す。

[0041] 本開示において、医薬組成物のpHは、特に限定されないが、ウルソデオキシコール酸またはその塩を溶解させる場合には医薬組成物のpHはアルカリ性であることが好ましい。本開示の医薬組成物のpHは好ましくは8.0以上である。pHの下限は、8.1が好ましく、8.2がより好ましく、8.3がさらに好ましく、8.4が特に好ましく、8.5が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、pHの下限は、8.3が好ましく、

8.4がより好ましい。pHの上限は、10.0が好ましく、9.5がより好ましく、9.3がさらに好ましく、9.1が特にこのましく、9.0が最も好ましい。pHの好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、8.0～10.0が好ましく、8.1～9.5がより好ましく、8.2～9.3がさらに好ましく、8.3～9.3がさらにより好ましく、8.4～9.3が特に好ましく、8.4～9.1が特により好ましく、8.4～9.0が最も好ましい。

[0042] 本開示の医薬組成物の一態様において、本開示の医薬組成物は、緩衝剤をさらに含む。1種単独で用いてもよく、2種以上の緩衝剤を組み合わせ使用してもよい。

本開示において、含有されうる緩衝剤は、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤であれば特に制限はなく、リン酸またはその塩、クエン酸またはその塩、酢酸またはその塩、炭酸またはその塩、酒石酸またはその塩、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモールまたはその塩等が挙げられる。リン酸塩としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられ、トロメタモール塩としては、塩酸塩等が挙げられる。

本開示の医薬組成物の防腐効力の観点から、トロメタモールまたはその塩が好ましい。

[0043] 本発明の1つの実施形態において、防腐効力の観点から、本開示の医薬組成物中に含まれる緩衝剤は、トロメタモールまたはその塩である。この場合、本開示の医薬組成物の緩衝作用を担保するために、本開示の医薬組成物には、トロメタモールおよびその塩以外に緩衝剤として機能しうる成分が含有されていてもよい。あるいは、本開示の医薬組成物には緩衝剤として機能し

うる他の成分が緩衝作用を奏する量は含まれていなくてもよい。

[0044] 本開示において、医薬組成物中に緩衝剤が含有される場合、医薬組成物中の緩衝剤の含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.001% (w/v) が好ましく、0.01% (w/v) がより好ましく、0.05% (w/v) がさらに好ましく、0.1% (w/v) がさらにより好ましく、0.2% (w/v) が特に好ましく、0.4% (w/v) が特により好ましく、0.5% (w/v) が特にさらに好ましく、0.6% (w/v) が最も好ましい。含有量の上限は、5% (w/v) が好ましく、3% (w/v) がより好ましく、2.5% (w/v) がさらに好ましく、2% (w/v) がさらにより好ましく、1.5% (w/v) が特に好ましく、1% (w/v) が特により好ましく、0.8% (w/v) が特にさらに好ましく、0.65% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、緩衝剤の含有量の下限は、0.1% (w/v) が好ましく、0.2% (w/v) がより好ましく、0.4% (w/v) がさらに好ましく、0.5% (w/v) が特に好ましく、0.6% (w/v) が最も好ましく、緩衝剤の含有量の上限は、2% (w/v) が好ましく、1.5% (w/v) がより好ましく、1% (w/v) がさらに好ましく、0.8% (w/v) が特に好ましく、0.65% (w/v) が最も好ましい。緩衝剤の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.001~5% (w/v) が好ましく、0.01~3% (w/v) がより好ましく、0.05~2.5% (w/v) がさらに好ましく、0.1~2% (w/v) がさらにより好ましく、0.2~1.5% (w/v) が特に好ましく、0.4~1% (w/v) が特により好ましく、0.5~0.8% (w/v) が特にさらに好ましく、0.6~0.65% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、防腐剤の含有量は、0.1~2% (w/v) が好ましく、0.2~1.5% (w/v) がより好ましく、0.4~1% (w/v) がさらに好ましく、0.5~0.8% (w/v) が特に好ましく、0.6~0.65% (w/v) が最も好ましい。なお、本願発明の医

薬組成物に2種以上の緩衝剤が含まれる場合、これら緩衝剤の含有量は、緩衝剤の合計の含有量をしうる。

- [0045] 本開示において、医薬組成物中の緩衝剤としてトロメタモールまたはその塩を含む場合、トロメタモールまたはその塩の含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.001% (w/v) が好ましく、0.005% (w/v) がより好ましく、0.01% (w/v) がさらに好ましく、0.02% (w/v) がさらにより好ましく、0.05% (w/v) が特に好ましく、0.1% (w/v) が特により好ましく、0.15% (w/v) が特にさらに好ましく、0.2% (w/v) が最も好ましい。含有量の上限は、2% (w/v) が好ましく、1.5% (w/v) がより好ましく、1.2% (w/v) がさらに好ましく、1% (w/v) がさらにより好ましく、0.7% (w/v) が特に好ましく、0.5% (w/v) が特により好ましく、0.4% (w/v) が特にさらに好ましく、0.3% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、トロメタモールまたはその塩の含有量の下限は、0.05% (w/v) が好ましく、0.1% (w/v) がより好ましく、0.12% (w/v) がさらに好ましく、0.15% (w/v) が特に好ましく、0.2% (w/v) が最も好ましく、トロメタモールまたはその塩の含有量の上限は、0.9% (w/v) が好ましく、0.7% (w/v) がより好ましく、0.5% (w/v) がさらに好ましく、0.4% (w/v) が特に好ましく、0.3% (w/v) が最も好ましい。トロメタモールまたはその塩の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.001~2% (w/v) が好ましく、0.005~1.5% (w/v) がより好ましく、0.01~1.2% (w/v) がさらに好ましく、0.02~1% (w/v) がさらにより好ましく、0.05~0.7% (w/v) が特に好ましく、0.1~0.5% (w/v) が特により好ましく、0.15~0.4% (w/v) が特にさらに好ましく、0.2~0.3% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の防腐効力の観点から、トロメタモールまたはその塩の含有量は、

0.05～%0.9 (w/v) が好ましく、0.1～0.7% (w/v) がより好ましく、0.12～0.5% (w/v) がさらに好ましく、0.15～0.4% (w/v) が特に好ましく、0.2～0.3% (w/v) が最も好ましい。

[0046] 本発明の医薬組成物の一態様において、本開示の医薬組成物は、非イオン性界面活性剤をさらに含む。本発明において、含有される非イオン性界面活性剤は、医薬品の添加物として使用可能な非イオン性界面活性剤であれば特に制限はない。1種単独で用いてもよく、2種以上の非イオン性界面活性剤が組み合わせて使用されてもよい。非イオン性界面活性剤の例として、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ビタミンE TPGS、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。医薬組成物の溶解安定性および防腐効力の観点から、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが好ましい。

[0047] ポリオキシエチレンヒマシ油としては、例えば、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレンヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は5～100が好ましく、20～50がより好ましく、30～40が特に好ましく、35が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシシル5ヒマシ油、ポリオキシシル9ヒマシ油、ポリオキシシル15ヒマシ油、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリオキシシル40ヒマシ油等が挙げられる。

[0048] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は10～100が好ましく、20～80がより好ましく、40～70が特に好ましく、60が最も好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の具体例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

[0049] ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベート80、ポリソルベート65、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等が挙げられ、ポリソルベート80が最も好ましい。

[0050] ビタミンE TPGSは、トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルともいう。

[0051] ポリオキシエチレン脂肪酸エステルの例としては、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

[0052] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの例としては、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール等が挙げられる。

[0053] ショ糖脂肪酸エステルの例としては、ショ糖ステアリン酸エステル等が挙げられる。

[0054] 本開示において、医薬組成物中に非イオン性界面活性剤が含まれる場合、その含有量は、特に制限されない。含有量の下限は、0.001% (w/v) が好ましく、0.005% (w/v) がより好ましく、0.01% (w/v) がさらに好ましく、0.02% (w/v) がさらにより好ましく、0.03% (w/v) が特に好ましく、0.04% (w/v) が特により好ましく、0.05% (w/v) が最も好ましい。含有量の上限は、0.3% (w/v) が好ましく、0.2% (w/v) がより好ましく、0.15% (w/v) がさらに好ましく、0.1% (w/v) がさらにより好ましく、0.09% (w/v) が特に好ましく、0.08% (w/v) が特により好ましく

、0.075% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の安定性の観点から、非イオン性界面活性剤の含有量の下限は、0.03% (w/v) が好ましく、0.04% (w/v) がより好ましく、0.05% が最も好ましく、医薬組成物の防腐効力の観点から、非イオン性界面活性剤の含有量の上限は、0.09% (w/v) が好ましく、0.08% (w/v) がより好ましく、0.075% (w/v) が最も好ましい。非イオン性界面活性剤の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、0.001~0.3% (w/v) が好ましく、0.005~0.2% (w/v) がより好ましく、0.01~0.15% (w/v) がさらに好ましく、0.02~0.1% (w/v) がさらにより好ましく、0.03~0.09% (w/v) が特に好ましく、0.04~0.08% (w/v) が特により好ましく、0.05~0.075% (w/v) が最も好ましい。特に、医薬組成物の安定性および防腐効力の観点から、非イオン性界面活性剤の含有量は、0.03~0.09% (w/v) が好ましく、0.04~0.08% (w/v) がより好ましく、0.05~0.075% (w/v) が最も好ましい。

[0055] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物中の非イオン性界面活性剤の含有量の下限は、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して、例えば、0.001質量部であり、0.005質量部が好ましく、0.01質量部がより好ましく、0.03質量部がさらに好ましく、0.05質量部がさらにより好ましく、0.1質量部が特に好ましく、0.15質量部が最も好ましい。本発明の医薬組成物中の非イオン性界面活性剤の含有量の上限は、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して、例えば、30質量部であり、10質量部が好ましく、5質量部がより好ましく、2.5質量部がさらに好ましく、0.9質量部がさらにより好ましく、0.8質量部が特に好ましく、0.75質量部が最も好ましい。非イオン性界面活性剤の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対

して、例えば、0.001～30質量部であり、0.005～10質量部が好ましく、0.01～5質量部がより好ましく、0.03～2.5質量部がさらに好ましく、0.05～0.9質量部がさらにより好ましく、0.1～0.8質量部が特に好ましく、0.15～0.75質量部が最も好ましい。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物中の非イオン性界面活性剤の含有量は、本開示の医薬組成物の長期の溶解安定性／性状変化の抑制の観点から、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して、0.05～5質量部が好ましく、0.1～2.5質量部がより好ましく、0.15～1質量部がさらにより好ましく、0.15～0.75質量部がさらにより好ましい。

[0056] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物にベンザルコニウムハロゲン化物が含まれる場合、本開示の医薬組成物中の非イオン性界面活性剤の含有量の下限は、ベンザルコニウムハロゲン化物1質量部に対して、例えば、0.1質量部であり、1質量部が好ましく、3質量部がより好ましく、5質量部が最も好ましい。本発明の医薬組成物中の非イオン性界面活性剤の含有量の上限は、ベンザルコニウムハロゲン化物1質量部に対して、例えば、30質量部であり、15質量部が好ましく、13質量部がより好ましく、10質量部が最も好ましい。非イオン性界面活性剤の含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうるが、ベンザルコニウムハロゲン化物1質量部に対して、例えば、0.1～30質量部であり、1～15質量部が好ましく、3～13質量部がより好ましく、5～10質量部が最も好ましい。

本開示の医薬組成物に2種以上の非イオン性界面活性剤が含まれる場合、非イオン性界面活性剤の含有量は、非イオン性界面活性剤の合計の含有量を示す。

[0057] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物中のウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量は0.05～0.15% (w/v) (好ましくは0.07～0.13% (w/v)) であり、

非イオン性界面活性剤の含有量はウルソデオキシコール酸またはその塩 1 質量部に対して 0.05～0.95 質量部（好ましくは 0.15～0.9 質量部）であり、かつ、

非イオン性界面活性剤の含有量はベンザルコニウムハロゲン化物 1 質量部に対して、3～16 質量部（好ましくは 6～14 質量部）である。

[0058] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物中の

ウルソデオキシコール酸またはその塩の含有量は 0.25～0.35%（w/v）（好ましくは 0.27～0.33%（w/v））であり、

非イオン性界面活性剤の含有量はウルソデオキシコール酸またはその塩 1 質量部に対して 0.05～0.2 質量部（好ましくは 0.15～0.18 質量部）であり、かつ、

非イオン性界面活性剤の含有量はベンザルコニウムハロゲン化物 1 質量部に対して、3～7 質量部（好ましくは 4～6 質量部）である。

[0059] 本発明の 1つの実施形態において、医薬組成物の溶解安定性および／または防腐効力の観点から、本開示の医薬組成物に含まれる非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。この場合、本開示の医薬組成物には、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル以外に非イオン性界面活性剤が含有されていてもよい。あるいは、本開示の医薬組成物には別の非イオン性界面活性剤は含まれていなくてもよい。本開示の医薬組成物中に含有されるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの好ましい含有量は、上記の非イオン性界面活性剤の含有量の例のとおりである。

[0060] 1つの実施形態として、本開示は、

ウルソデオキシコール酸またはその塩 （好ましくは 0.00001～5%（w/v））、

ベンザルコニウム塩化物 （好ましくは 0.0001～0.05%（w/v））、および

水

を含有する医薬組成物を提供する。

[0061] 1つの実施形態として、本開示は、

ウルソデオキシコール酸またはその塩（好ましくは0.00001～5%（w/v））、

ベンザルコニウム塩化物（好ましくは0.0001～0.05%（w/v））、

ホウ酸またはその塩（好ましくは0.001～3%（w/v））、および

水

を含有する医薬組成物を提供する。

[0062] 1つの実施形態として、本開示は、

ウルソデオキシコール酸またはその塩（好ましくは0.00001～5%（w/v））、

ベンザルコニウム塩化物（好ましくは0.0001～0.05%（w/v））、

ホウ酸またはその塩（好ましくは0.001～3%（w/v））、

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（好ましくは0.001～0.3%（w/v））、および

水

を含有する医薬組成物を提供する。

[0063] 1つの実施形態として、本開示は、

ウルソデオキシコール酸またはその塩（好ましくは0.00001～5%（w/v））、

ベンザルコニウム塩化物（好ましくは0.0001～0.05%（w/v））、

ホウ酸またはその塩（好ましくは0.001～3%（w/v））、

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（好ましくは0.001～0.3%（w/v））、

トロメタモールまたはその塩（好ましくは0.001～2%（w/v））、および

水

を含有する医薬組成物を提供する。

[0064] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて他の添加剤を用いることができる。添加剤の例としては、等張化剤、安定化剤、抗酸化剤、高分子量重合体、pH調整剤、基剤等が挙げられる。

[0065] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。

イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。本発明の医薬組成物の防腐効力の観点で、グリセリンが好ましい。

本開示の医薬組成物に等張化剤を配合する場合の等張化剤の含有量は、等張化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.1～5%（w/v）が好ましく、0.5～4%（w/v）がより好ましく、1～3%（w/v）がさらに好ましく、0.12～2.5%（w/v）が特に好ましく、1.5～2%（w/v）が最も好ましい。

[0066] 1つの実施形態として、本開示は、

ウルソデオキシコール酸またはその塩（好ましくは0.00001～5%（w/v））、

ベンザルコニウム塩化物（好ましくは0.0001～0.05%（w/v））、

ホウ酸またはその塩（好ましくは0.001～3%（w/v））、

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（好ましくは0.001～0.3%（w/v））、

トロメタモールまたはその塩（好ましくは0.001～2%（w/v））

)、

グリセリン（好ましくは0.1～5%（w/v））および

水

を含有し、好ましくはpH 8.0～10.0である医薬組成物を提供する。

[0067] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。

安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸ナトリウム等が挙げられる。

本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合の安定化剤の含有量は、安定化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10%（w/v）が好ましく、0.01～5%（w/v）がより好ましく、0.05～3%（w/v）がさらに好ましく、0.1～2%（w/v）が最も好ましい。

[0068] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。

抗酸化剤の例としては、トコフェノール、ジブチルヒドロキシルエーテル、ブチルヒドロキシアニソール、エリスルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

本発明の医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合の抗酸化剤の含有量は、抗酸化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.0001～1%（w/v）が好ましく、0.0005～0.1%（w/v）がより好ましく、0.001～0.02%（w/v）がさらに好ましく、0.005～0.010%（w/v）が最も好ましい。

[0069] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な高分子量重合体を適宜配合することができる。

高分子量重合体の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、カルボキシメチルセルロース、カル

ボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられる。本発明において、高分子量重合体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）が好ましい。

本発明の医薬組成物に高分子量重合体を配合する場合の高分子量重合体の含有量は、高分子量重合体の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5%（w/v）が好ましく、0.01～1%（w/v）がより好ましく、0.1～0.5%（w/v）が最も好ましい。

[0070] 本開示の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能なpH調整剤を適宜配合することができる。

pH調整剤の例としては、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

本開示の医薬組成物にpH調整剤を配合する場合のpH調整剤の含有量は、pH調整剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5%（w/v）が好ましく、0.01～1%（w/v）がより好ましく、0.1～0.5%（w/v）がさらに好ましい。

[0071] 本開示の医薬組成物には、基剤として水を含有する。その量は特に限定されず、他の成分の量に従って調整して使用することができる。添加される水のグレードは医薬的に許容されるものであれば特に限定されない。例えば精製水が挙げられる。

[0072] 本開示の医薬組成物の形態については、基剤として水を含有する組成物の形態であれば特に限定されない。ペースト、ムース、ジェル、溶液、乳液、懸濁液、クリームを例示することができる。

[0073] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物の形態は、溶液である。本開示において、「溶液」とは、目視で観察したときに、澄明または透明な液体を意味する。

[0074] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、マルトデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなどの水可溶性澱粉転化物を含まない。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、マルトデキストリンを含まない。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含まない。

[0075] 本発明の医薬組成物の一態様は、等張化剤を含まない。本発明の医薬組成物の一態様は、安定化剤を含まない。本発明の医薬組成物の一態様は、抗酸化剤を含まない。本発明の医薬組成物の一態様は、高分子量重合体を含まない。

[0076] 本開示の医薬組成物に含まれるウルソデオキシコール酸またはその塩は、水晶体の弾性を向上することができるため、老視の治療または予防薬として有用である。一つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、ウルソデオキシコール酸またはその塩以外の有効成分を含んでも良い。

一つの実施形態において、ウルソデオキシコール酸またはその塩だけでも十分な薬理効果が発揮されうるため、ウルソデオキシコール酸またはその塩以外の有効成分を含まない。

[0077] 本開示の医薬組成物は、経口または非経口投与することができる。投与経路としては、経口投与、静脈内投与、経皮投与、眼局所投与（例えば、点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与）などが挙げられ、点眼投与が最も好ましい。

[0078] 本開示の医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されるものではなく、例えば、点眼剤、眼ゲル剤、注射剤等が挙げられる。本発明の医薬組成物は、特に点眼剤が好ましい。これらは当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0079] 本開示の医薬組成物は、種々の素材で製造された容器に入れて保存することができる。

- [0080] 本開示において「老視」とは、医師または専門家に用いられる一般的な基準に基づいて老視と判断される症状／疾患を意味する。例えば老視の診断基準として、「両眼検査で近見視力の低下を自覚症状として有しかつ両眼生活視力（日常生活と同じ条件で測定した両眼遠見視力）で40cm視力が0.4未満である」（臨床的老視）および／または「自覚症状の有無に関係なく片眼完全矯正下（片眼の矯正視力（少数視力）が1.0以上）で調節力が2.5ジオプター未満である」（医学的老視）が挙げられる。ただし、アコモドメーター等を有さない場合には簡便法として40cm視力が0.4未満を用いてもよい。
- [0081] 本開示において「水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患」とは、眼科分野において水晶体の弾性の低下を伴うと考えられている眼疾患を意味し、例えば老視（例えば加齢による老視）、および薬剤等により誘発された水晶体硬化が挙げられる。
- [0082] 本開示において「眼の調節力」とは、遠見時および／または近見時に自動的にピントを合わす眼の機能を意味する。「眼の調節力の低下を伴う眼疾患」とは眼科分野において眼の調節力の低下を伴うと考えられている眼疾患を意味し、例えば老視（例えば加齢による老視）、薬剤等により誘発された水晶体硬化、および長時間の近方視により誘発された調節力低下が挙げられる。
- [0083] 本開示において、「患者」とは、ヒトのみに限らずその他の動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマなども意味する。患者は、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。
- [0084] 本開示において「治療」および「予防」には、疾患を治療することおよび疾患を予防することに加え、疾患の症状を緩和する、疾患の進行を遅らせる、疾患の症状を抑制する、および疾患の症状の改善を誘発することを含み得る。
- [0085] 本開示において、「治療および／または予防上の有効量」とは、疾患およびその症状の治療および／または予防効果およびをもたらす量、または疾患

およびその症状の進行の遅延をもたらす量などを指す。

[0086] 本開示において、「ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性」とは、組織、特に眼組織（例えば、角膜、結膜、ブドウ膜、眼瞼、前房、毛様体、虹彩、水晶体、硝子体、網膜、脈絡膜等）へのウルソデオキシコール酸またはその塩の移行を意味する。ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性が向上したかどうかは、例えば、防腐剤不含の組成物を投与した時と比べてウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行量が増加することを意味する。ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性は、例えば本願の試験例1の方法により評価されうる。

[0087] 本開示において、「医薬組成物の溶解安定性の向上」とは、少なくとも溶液の医薬組成物が得られることを意味し、溶液状態が継続されることをさらに含みうる。さらに、溶液状態であっても、目視で確認できないような粒子の数が組成物中に増加することがあり、このような粒子数の増加を抑制することも「医薬組成物の溶解安定性の向上」に含まれる。そもそもウルソデオキシコール酸は水に難溶性の化合物であり、使用する防腐剤等、条件によっては医薬組成物は白濁／析出を生じる場合がある。本開示において、非イオン性界面活性剤を添加することで、医薬組成物は溶解状態となり得、また、医薬組成物が溶解状態を維持する。特にカチオン性防腐剤を使用する場合には組成物中に白濁／析出等が生じうるが、カチオン性防腐剤としてベンザルコニウムハロゲン化物を選択し、非イオン性界面活性剤を添加することで、溶液状態のウルソデオキシコール酸含有水性組成物が得られうる。この時、当該組成物にはベンザルコニウムハロゲン化物以外のカチオン性防腐剤は含まれないことが好ましいが、溶解安定性の観点から許容される範囲において他のカチオン性防腐剤が含まれてもよい。

[0088] 本開示において、「医薬組成物の性状変化の抑制」とは、医薬組成物の色などの性状の経時的な変化を抑制することを意味する。医薬組成物は、例えば、調製時に無色澄明の液であったとしても、条件によっては経時的に白濁化等する場合もあり、そのような白濁化等の性状変化を抑制することも「医薬

組成物の性状変化の抑制」に含まれる。本開示において、非イオン性界面活性剤、および水を含有する医薬組成物に、さらにウルソデオキシコール酸またはその塩を添加することで、医薬組成物の経時的な性状変化、特に白濁化が抑制され、調製時の状態を維持しうる。当該組成物にはベンザルコニウムハロゲン化物などの防腐剤が含まれてもよく、また、含まなくてもよい。

[0089] 本開示の医薬組成物の溶解安定性を向上させる方法によれば、白濁や析出物を生じることなく、長期（例えば、室温で1ヶ月、好ましくは3ヶ月、より好ましくは6ヶ月、さらに好ましくは1年、特に好ましくは2年、最も好ましくは3年）にわたって、医薬組成物が溶解状態を維持することができる。

[0090] 本開示において、「医薬組成物の防腐効力」の評価方法は特に限定されないが、例えば、欧州薬局方（EP）、日本薬局方（JP）、米国薬局方（USP）ならびに中国薬局方（CP）などの保存効力試験や本願試験例の防腐効力評価試験の方法により評価することができる。

本開示において、「医薬組成物の防腐効力の向上」は例えば、緩衝剤不含の場合に比べて、防腐効果が向上していることを意味しうる。

本開示の医薬組成物の防腐効力を向上させる方法によれば、優れた防腐効力を発揮し、例えば、欧州薬局方（EP）、日本薬局方（JP）、米国薬局方（USP）ならびに中国薬局方（CP）などの防腐効力試験の基準をクリアすることができる。

[0091] 本開示の医薬組成物の詳細な説明は、本明細書に開示する方法の態様等、他の態様にも適用されうる。

実施例

[0092] 以下に製剤例および試験結果を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0093] 製剤例

以下に本発明の医薬組成物を用いた代表的な製剤例を示す。なお、下記製

剤例において各成分の配合量は組成物 100 mL 中の含量である。

[0094] 〔製剤例 1〕

点眼剤・溶液	(100 mL 中)	pH	8.4
ウルソデオキシコール酸			0.1 g
ベンザルコニウム塩化物			0.0075 g
ポリソルベート 80			0.06 g
ハウ酸			0.3 g
トロメタモール			0.2 g
グリセリン			2.0 g
希塩酸			適量
水酸化ナトリウム			適量
精製水			適量

[0095] 〔製剤例 2〕

点眼剤・溶液	(100 mL 中)	pH	8.5
ウルソデオキシコール酸			0.3 g
ベンザルコニウム塩化物			0.01 g
ポリソルベート 80			0.06 g
ハウ酸			0.4 g
トロメタモール			0.2 g
グリセリン			2.0 g
希塩酸			適量
水酸化ナトリウム			適量
精製水			適量

[0096] 〔製剤例 3〕

点眼剤・溶液	(100 mL 中)	pH	8.6
ウルソデオキシコール酸			0.3 g
ベンザルコニウム塩化物			0.0075 g
ポリソルベート 80			0.075 g

ホウ酸	0.5 g
トロメタモール	0.2 g
グリセリン	1.5 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0097] ベンザルコニウム塩化物、ポリソルベート80、ホウ酸、トロメタモール、グリセリンに精製水80 mLを加え攪拌溶解する。さらにウルソデオキシコール酸を添加し攪拌する。水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加えpHを調整し、これに精製水を適量加えて全量を100 mLとし、上記製剤例1～3の溶液を調製する。

[0098] 1. 移行性評価試験

本発明有効成分の房水への移行性を評価した。

[0099] 1-1. 被験製剤の調製

ウルソデオキシコール酸試料の調製

ホウ砂0.7 g、ウルソデオキシコール酸0.1 gに精製水80 mLを加え攪拌した。水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加えpHを調整し、これに精製水を適量加えて全量を100 mLとし、実施例1の製剤を調製し、調製後の製剤の外観を目視で確認した。また、同様の方法にて、実施例2～7の製剤を調製した。

[0100] 1-2. 試験方法

ウサギ（雄性日本白色種）に各被験試料（実施例1～7）をそれぞれ50 μ Lで1回点眼した。点眼1、2、4時間後にウサギ眼球へ局所麻酔を施した後、房水を採取した（各時点2～9眼）。高速液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトロメーター（LC-MS/MS）を用いて、房水中ウルソデオキシコール酸濃度を測定した。

[0101] 1-3. 試験結果および考察

試験結果を下表1-1～1-2に示す。

表 1-1				
% (w/v)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
UDCA	0.1	0.1	0.1	0.1
ベンザルコニウム塩化物	—	—	0.01	—
ホウ酸	—	1.4	0.5	0.5
ホウ砂	0.7	1.0	1.0	1.0
EDTA	—	0.05	—	—
トロメタモール	—	—	1.0	—
ポリソルベート80	—	—	0.1	0.5
ポリクォータニウム-1	—	—	—	0.01
グリセリン	—	—	—	0.6
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8.5	8.5	8.5	8.5
外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
房水移行量 (Cmax:ng/mL)	47.8	39.4	81.1	25.6

表 1-2			
% (w/v)	実施例5	実施例6	実施例7
UDCA	0.1	0.1	0.1
ベンザルコニウム塩化物	0.01	0.005	—
ホウ酸	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	1.0	1.0	1.0
トロメタモール	1.0	1.0	1.0
ポリソルベート80	0.1	0.1	0.1
精製水	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8.5	8.5	8.5
外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
房水移行量 (Cmax:ng/mL)	72.6	53.1	42.3

[0102] 表 1-1 ~ 1-2 から明らかなように、防腐剤（ベンザルコニウム塩化物、ホウ酸、ホウ砂、ポリクォータニウム-1）を少なくとも 1 種含有する実施例 1 ~ 7 は優れたウルソデオキシコール酸の組織移行性（房水移行性）を示した。特にベンザルコニウム塩化物を含有する場合、より優れた組織移行性が示された。

[0103] 2. 外観評価試験

2-1. 外観評価試験（1）

本発明有効成分を含む組成物の外観を評価した。

[0104] 2-1-1. 被験製剤の調製

実施例1の調製方法と同様の方法にて、表2または表3に示す実施例8～15を調製した。

[0105] 2-1-2. 試験方法

調製直後の試料の外観を目視にて確認した。

実施例8および実施例9については、保存開始前、60℃2週間および60℃1カ月週間保存後の各試料に対して、目視による外観観察に加え、光遮蔽型微粒子測定装置（ベックマン・コールター ライフサイエンス社製）を用いて、5 μm以上の微粒子数を測定した。

[0106] 2-1-3. 試験結果および考察

試験結果を表2および表3に示す。

表2			
% (w/v)		実施例8	実施例9
UDCA		0.1	0.1
ホウ酸		0.5	0.5
ホウ砂		1.0	1.0
EDTA		0.01	0.01
ベンザルコニウム塩化物		0.01	—
ポリソルベート80		0.1	—
トロメタモール		1.0	1.0
濃グリセリン		0.6	0.6
水酸化ナトリウム		q.s.	q.s.
希塩酸		q.s.	q.s.
精製水		q.s.	q.s.
pH		8.5	8.5
外観	Initial	無色澄明の溶液	無色澄明の溶液
	60℃2W	無色澄明の溶液	無色澄明の溶液
	60℃1M	無色澄明の溶液	無色澄明の溶液
5 μm以上の微粒子数 (個/5 mL)	Initial	76	58
	60℃2W	75	919
	60℃1M	85	814

[0107] 表2に示されるとおり、実施例8および実施例9の60℃で1カ月間保存後の外観は、試験開始時から変化なく無色澄明溶液であった。

微粒子測定結果に関しては、UDCA、ホウ酸、ホウ砂、EDTA、トロ

メタモール、濃グリセリンを含有する実施例 9 では、微粒子の増加が認められた。一方、ベンザルコニウム塩化物とポリソルベート 80 をさらに含有する実施例 8 では、微粒子の増加は認められなかった。

[0108]

表 3						
% (w/v)	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15
UDCA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ベンザルコニウム塩化物	0.01	0.01	—	—	—	—
クロルヘキシジングルコン酸塩	—	—	0.01	—	—	—
ポリクォータニウム-1	—	—	—	0.01	—	—
ポリヘキサメチレンピグアナイド	—	—	—	—	0.01	0.01
ポリソルベート80	—	0.1	—	—	—	1
水砂	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
塩化ナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
外観	白濁	無色澄 明の液	析出物 発生	白濁	析出物 発生	析出物 発生

[0109] 表 3 に示されるとおり、UDCA とカチオン性防腐剤（ベンザルコニウム塩化物、クロルヘキシジングルコン酸塩、ポリクォータニウム-1、またはポリヘキサメチレンピグアナイド）を含有し、ポリソルベート 80 不含である実施例 10、12～14 では、いずれも、白濁または析出物の発生が認められた。

UDCA、ベンザルコニウム塩化物、ポリソルベート 80 を含有する実施例 11 は無色澄明溶液であった。

UDCA、ポリヘキサメチレンピグアナイド、ポリソルベート 80 を含有する実施例 15 では、析出物の発生が認められた。

[0110] 2-2-1. 外観評価試験（2）

本発明有効成分を含む組成物の外観を評価した。

[0111] 2-2-1. 被験製剤の調製

実施例 1 の調製方法と同様の方法にて、表 4 に示す実施例 39～42 及び

比較例 1 を調製した。

[0112] 2-2-2. 試験方法

調製直後の試料の外観を目視にて確認した。

保存開始前、25℃で1カ月、3カ月、6カ月、8カ月間保存後、40℃で1カ月、3カ月、6カ月間保存後の各試料に対して、目視による外観観察を行った。判断基準を下記に示す。

- : 無色澄明の液 (無色澄明である)
- ＋ : 僅かに白濁した液 (僅かに白濁しており、無色澄明でない)

[0113] 2-2-3. 試験結果および考察

試験結果を表 4 に示す。

表 4			比較例 1	実施例 39	実施例 40	実施例 41	実施例 42
% (w/v)							
UDCA			—	0.01	0.03	0.1	0.3
砂			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ベンザルコニウム塩化物			0.01	0.0075	0.0075	0.0075	0.01
ポリソルベート80			0.075	0.075	0.075	0.075	0.05
トコメチル			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
濃グリセリン			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
水酸化ナトリウム			q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸			q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水			q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH			8.7	8.7	8.7	8.7	8.7
外観	25℃	Initial	—	—	—	—	—
		1M	—	—	—	—	—
		3M	—	—	—	—	—
		6M	—	—	—	—	—
		8M	+	—	—	—	—
	40℃	Initial	—	—	—	—	—
		1M	—	—	—	—	—
		3M	+	—	—	—	—
		6M	+	+	—	—	—

[0114] 表 4 に示されるとおり、ベンザルコニウム塩化物とポリソルベート 80 を含有し UDCA を含まない比較例 1 では、溶液の白濁化が認められた。一方、ベンザルコニウム塩化物とポリソルベート 80 を含有し、さらに UDCA を含有する実施例 39 では溶液の白濁化は抑制され、UDCA をより多く含有する実施例 40～42 では、試験開始時から変化なく無色澄明の液であった。

[0115] 3. 防腐効力評価試験

本発明有効成分を含む組成物の防腐効力を評価した。

[0116] 3-1. 被験製剤の調製

ウルソデオキシコール酸試料の調製

実施例1の調製方法と同様の方法にて、下表に示す実施例16～38を調製した。調製後に外観の観察を行った。

[0117] 3-2. 試験方法

(菌種)

接種菌として以下の菌株を使用した。

細菌：

Escherichia Coli

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

酵母菌およびカビ類：

Candida albicans

Aspergillus brasiliensis

[0118] (試験手順)

欧州薬局方 (EP) に規定されたEfficacy of antimicrobial preservation に準じて試験を行った。即ち、 $10^7 \sim 10^8 \text{ cfu/mL}$ となるように接種菌液を調製し、この接種菌液を $10^5 \sim 10^6 \text{ cfu/mL}$ となるように、実施例16～38の製剤に各接種菌液を無菌的に接種し、均一に混合し試料とした。これらの試料を遮光下 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に保存し、細菌においては6時間、24時間および28日目に各試料から1 mLを採取し、酵母菌およびカビ類においては、7日目および28日目に各試料から1 mLを採取し、生菌数を測定した。

[0119] 細菌、酵母菌およびカビ類の生菌数の測定は、第17改正日本薬局方の微生物限度試験法に規定された最確数法に準じて実施した。

[0120] (判定方法)

EPの判定基準 (The A criteria) に準じて、細菌においては6時間、24時間および28日目に、酵母菌およびカビ類においては、7日目および28

日目における生菌数が、下表の基準を満たす場合、「適」とした。また、各サンプリングポイントにおける結果がいずれも「適」の場合、防腐効力の総合判定を「適」と判定した。

	菌接種後6時間	菌接種後24時間	菌接種後7日	菌接種後28日
細菌	生菌数が初期菌数より2log以上の減少	生菌数が初期菌数より3log以上の減少	—	菌が検出されない（検出限界以下）
酵母菌およびカビ類	—	—	生菌数が初期菌数より2log以上の減少	生菌数が7日後の生菌数と同等又はそれ以下

[0121] 3－3．試験結果および考察

試験結果を表5－1～5－5に示す。なお、実施例36～38のCandida albicansの菌接種後7日の結果のみ、生菌数の初期菌数からの減少をログリダクションで表示した。

表 5-1							
% (w/v)		実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20	実施例 21
UDCA		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ベンザルニウム塩化物		0.006	0.00675	0.006	0.006	0.01	0.01
ポリヘクト80		0.075	0.075	0.075	0.075	0.1	0.1
砂酸		—	—	—	—	—	0.5
砂砂		0.3	0.3	0.3	0.3	—	1
トコメー		0.3	0.3	0.3	0.3	1	1
濃グリセリン		2	2	2	2	1.5	0.6
水酸化ナトリウム		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		8.3	8.4	8.5	9.0	8.3	8.3
外観		無色澄明 の溶液	無色澄明 の溶液	無色澄明 の溶液	無色澄明 の溶液	無色澄明 の溶液	無色澄明 の溶液
<i>E. coli</i>	6 hr	適	適	適	適	適	適
	24 hr	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	適	適
<i>P. aeruginosa</i>	6 hr	適	適	適	適	適	適
	24 hr	適	適	適	適	適	適
	28 day	不適	適	適	適	適	適
<i>S. aureus</i>	6 hr	適	適	適	適	適	不適
	24 hr	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	適	適
<i>C. arbutus</i>	7 day	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	適	適
<i>A. brasilensis</i>	7 day	適	適	適	適	不適	適
	28 day	適	適	適	適	適	適
総合判定		不適	適	適	適	不適	不適

表 5-2				
% (w/v)		実施例 22	実施例 23	実施例 24
UDCA		0.3	0.3	0.3
ベンザルコニウム塩化物		0.01	0.01	0.01
ポリリベート80		0.05	0.05	0.05
ホウ砂		0.3	0.3	0.3
トリエタノール		0.3	0.3	0.3
濃グリセリン		2	2	2
水酸化ナトリウム		q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸		q.s.	q.s.	q.s.
精製水		q.s.	q.s.	q.s.
pH		8.3	8.5	9.0
外観		無色澄 明の溶 液	無色澄 明の溶 液	無色澄 明の溶 液
<i>E. coli</i>	6 hr	適	適	適
	24 hr	適	適	適
	28 day	NA	適	適
<i>P. aeruginosa</i>	6 hr	適	適	適
	24 hr	適	適	適
	28 day	NA	適	適
<i>S. aureus</i>	6 hr	適	適	適
	24 hr	適	適	適
	28 day	NA	適	適
<i>C. albicans</i>	7 day	不適	適	適
	28 day	NA	適	適
<i>A. brasiliensis</i>	7 day	適	適	適
	28 day	NA	適	適
総合判定		不適	適	適

NA ; not assayed

[0122] 表 5-1 および 5-2 から明らかなように、実施例 16~24 は、少なくとも細菌、酵母菌およびカビ類のいずれかに対して防腐効力を示し、特に、実施例 17~19 および 23~24 は実用上十分な防腐効力を示した。

表 5-1 および 5-2 の結果から、pH 8.3 の組成物よりも、pH 8.4、pH 8.5 および pH 9.0 の方が防腐効力が高いことが示唆された。

実施例 20 と実施例 21 の結果の比較から、防腐剤をベンザルコニウム塩化物単独で含むよりもホウ酸／ホウ砂を併用した方が酵母菌およびカビ類に

対する防腐効力が高いことが示唆された。

[0123]

表 5-3		実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29
% (w/v)						
UDCA		0.1	0.1	0.3	0.3	1
ベンザルコニウム塩化物		0.0075	0.01	0.01	0.01	0.01
ポリソルベート80		0.075	0.075	0.05	0.075	0.05
粉砂		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
トコメチル		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
濃グリセリン		2	2	2	2	2
水酸化ナトリウム		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
p H		8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
<i>E. coli</i>	6 hr	適	適	適	不適	不適
	24 hr	適	適	適	適	不適
	28 day	適	適	適	適	NA
<i>P. aeruginosa</i>	6 hr	適	適	適	適	不適
	24 hr	適	適	適	不適	不適
	28 day	適	適	適	不適	NA
<i>S. aureus</i>	6 hr	適	適	適	適	不適
	24 hr	適	適	適	適	不適
	28 day	適	適	適	適	NA
<i>C. albicans</i>	7 day	適	適	適	不適	不適
	28 day	適	適	適	適	NA
<i>A. brasiliensis</i>	7 day	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	NA
総合判定		適	適	適	不適	不適

[0124] 表 5-3 から明らかなように、実施例 25～29 は、少なくとも細菌、酵母菌およびカビ類のいずれかに対して防腐効力を示した。特に、実施例 25～27 は実用上十分な防腐効力を示した。

[0125]

表 5-4							
% (w/v)		実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34	実施例 35
UDCA		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3
ベンザルモニウム塩化物		0.006	0.00675	0.00675	0.00675	0.006	0.01
ポリリネート80		0.05	0.075	0.08	0.09	0.1	0.05
砂		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
トコメチル		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
濃グリセリン		2	2	2	2	2	2
水酸化ナトリウム		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
<i>E. coli</i>	6 hr	適	適	適	適	適	適
	24 hr	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	適	適
<i>P. aeruginosa</i>	6 hr	適	適	適	適	適	適
	24 hr	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	適	適
<i>S. aureus</i>	6 hr	適	適	適	適	不適	適
	24 hr	適	適	適	適	不適	適
	28 day	適	適	適	適	不適	適
<i>C. arbutans</i>	7 day	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	NA	適
<i>A. brasiliensis</i>	7 day	適	適	適	適	適	適
	28 day	適	適	適	適	NA	適
総合判定		適	適	適	適	不適	適

[0126] 表 5-4 から明らかなように、実施例 30～35 は、少なくとも細菌、酵母菌およびカビ類のいずれかに対して防腐効力を示し、特に、実施例 30～33 および 35 は実用上十分な防腐効力を示した。

[0127]

表 5-5				
% (w/v)		実施例 36	実施例 37	実施例 38
UDCA		0.1	0.1	0.1
ベンザルコニウム塩化物		0.01	0.01	0.01
ポリソルベート80		0.075	0.075	0.075
赤砂		0.3	0.3	0.3
トロメタモール		—	0.05	0.3
濃グリセリン		2	2	2
水酸化ナトリウム		q.s.	q.s.	q.s.
希塩酸		q.s.	q.s.	q.s.
精製水		q.s.	q.s.	q.s.
pH		8.5	8.5	8.5
<i>E. coli</i>	6 hr	適	適	適
	24 hr	適	適	適
	28 day	適	適	適
<i>P. aeruginosa</i>	6 hr	適	適	適
	24 hr	適	適	適
	28 day	適	適	適
<i>S. aureus</i>	6 hr	適	適	適
	24 hr	適	適	適
	28 day	適	適	適
<i>C. arbutus</i>	7 day	2.5 (適)	4.3 (適)	4.3 (適)
	28 day	適	適	適
<i>A. brasiliensis</i>	7 day	適	適	適
	28 day	適	適	適
総合判定		適	適	適

[0128] 表 5-5 から明らかなように、実施例 36～38 は強い防腐効力を示した。

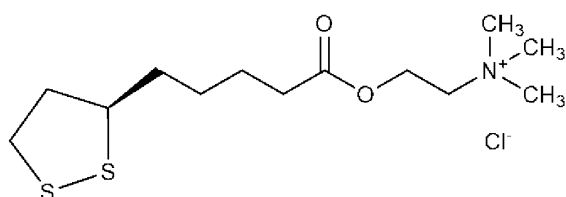
ただし、トロメタモールを含有しない実施例 36 では、トロメタモールを含有する実施例 37 および実施例 38 と比べて *C. arbutus* に対する防腐効力が弱かった。この結果はトロメタモールが防腐効力の向上に寄与することを示唆する。

[0129] 4. 薬効評価試験 (1)

UDCA を含む懸濁組成物の水晶体の弾性に対する作用を評価した。EVO6 の水晶体の弾性に対する作用を評価した *Invest Ophthalmol*

o l V i s S c i、57、2851-2863、2016に記載の方法を参考に、ウルソデオキシコール酸の評価試験を行った。EVO6は、リポ酸コリンエステル（別名、UNR844）であり老視の治療に有用であることが開示され、リポ酸コリンエステルを含有する点眼剤は米国で臨床開発が進められている。下記式：

[化2]



で表される化合物で、ウルソデオキシコール酸の試験の比較に用いた。

[0130] 4-1. 被験製剤の調製

1) 基剤の調製

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、および精製水（適量）を含有する基剤を調製した (pH 6.7)。

[0131] 2) ウルソデオキシコール酸試料の調製

ウルソデオキシコール酸に基剤を加えてソニケートし、3.0% (w/v) の懸濁液を調製した (pH 6.7)。調製した3.0% (w/v) 懸濁液を基剤で希釈して1.0% (w/v) 懸濁液を調製した (pH 6.7)。さらに、調製した1.0% (w/v) 懸濁液を基剤で希釈して0.3% (w/v) 懸濁液を調製した (pH 6.7)。それぞれ1日分を用時調製した。

[0132] 3) EVO6 試料の調製

EVO6に基剤を加えてソニケートし、1.5% (w/v) 溶液を調製した (1日分を用時調製した)。

[0133] 4-2. 試験方法

- 1) 8ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日1回(QD)、2回(BID)あるいは3回(TID)(1回は9:00を目安、2回は9:00、17:00を目安、3回は9:00、13:00、17:00を目安)、14日間、2.5 μ L/eyeずつピペットマンを用いて右眼に点眼した。
- 2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。
- 3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。
- 4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000(キーエンス)を用いて水晶体の画像を取り込んだ(画像a)。
- 5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス(Corning (登録商標) 22 $\times$ 22 mm Square)を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ(画像b)。
- 6) 画像bの水晶体直径から画像aの水晶体直径を引き、水晶体直径の変化量を下記計算式1より算出した。ついで、基剤群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式2より算出した。なお、平均値は、基剤群は5例、各ウルソデオキシコール酸試料群およびEVO6試料群は10例の平均である。

[0134] (計算式1)

水晶体直径の変化量 = 各被験試料の画像bの水晶体直径 - 各被験試料の画像aの水晶体直径

[0135] (計算式2)

各試料群の水晶体弾性向上量 = 各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値 - 基剤群の水晶体直径の変化量の平均値

[0136] 4-3. 試験結果および考察

試験結果を下表6に示す。

表6	
	水晶体弾性向上量 (μm)
0.3% ウルソデオキシコール酸試料 (QD)	2.8
1% ウルソデオキシコール酸試料 (QD)	28.1
3% ウルソデオキシコール酸試料 (QD)	30.4
1.5% EV06試料 (QD)	-3.6
1.5% EV06試料 (BID)	15.7
1.5% EV06試料 (TID)	29.5

[0137] 表6から明らかなように、UDCAを含む懸濁組成物は、1%から強力な水晶体弾性改善作用を示した。

[0138] 5. 薬効評価試験 (2)

UDCAを含む溶液組成物の水晶体の弾性に対する作用を評価した。

[0139] 5-1. 被験製剤の調製

1) 基剤の調製

基剤A

0.3% (w/v) ホウ砂、0.0075% (w/v) ベンザルコニウム塩化物、0.075% (w/v) ポリソルベート80、0.3% (w/v) トロメタモール、2.0% (w/v) 濃グリセリン、水酸化ナトリウム (適量)、希塩酸 (適量) および精製水 (適量) を含有する基剤Aを調製した (pH 8.5)。

基剤B

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、および精製水 (適量) を含有する基剤Bを調製した (pH 6.7)。

2) ウルソデオキシコール酸溶液の調製

0.3% (w/v) ホウ砂、0.0075% (w/v) ベンザルコニウム塩化物、0.075% (w/v) ポリソルベート80、0.3% (w/v) トロメタモール、2.0% (w/v) 濃グリセリンにウルソデオキシコール

酸を加え、攪拌した。水酸化ナトリウム（適量）、希塩酸（適量）でpH調整後、精製水（適量）で定容することで、0.003%（w/v）、0.01%（w/v）、0.03%（w/v）、0.1%（w/v）のウルソデオキシコール酸溶液を調製した（pH 8.5）。

0.3%（w/v）ホウ砂、0.01%（w/v）ベンザルコニウム塩化物、0.05%（w/v）ポリソルベート80、0.3%（w/v）トロメタモール、2.0%（w/v）濃グリセリンにウルソデオキシコール酸を加え、攪拌した。水酸化ナトリウム（適量）、希塩酸（適量）でpH調整後、精製水（適量）で定容することで、0.3%（w/v）のウルソデオキシコール酸溶液を調製した（pH 8.5）。

3) EV06 試料の調製

EV06に基剤Bを加えてソニケートし、1.5%（w/v）溶液を調製した（1日分を用時調製した）。

[0140] 5-2. 試験方法

1) 8ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日1回（QD）、2回（BID）あるいは3回（TID）（1回は9:00を目安、2回は9:00、17:00を目安、3回は9:00、13:00、17:00を目安）、14日間、2.5 μ L/eyeずつピペットマンを用いて右眼に点眼した。

2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution（HBSS）でリンスした。

3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。

4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BX9000（キーエンス）を用いて水晶体の画像を取り込んだ（画像a）。

5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス（Corning（登録商標） 22 x 22 mm Square）を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ（画像b）。

6) 画像 b の水晶体直径から画像 a の水晶体直径を引き、水晶体直径の変化量を下記計算式 1 より算出した。ついで、基剤群 A と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式 2 より算出した。なお、平均値は、基剤 A 群は 5 例、各ウルソデオキシコール酸試料群および E V O 6 試料群は 10 例の平均である。

(計算式 1)

水晶体直径の変化量 = 各被験試料の画像 b の水晶体直径 - 各被験試料の画像 a の水晶体直径

(計算式 2)

各試料群の水晶体弾性向上量 = 各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値 - 基剤 A 群の水晶体直径の変化量の平均値

[0141] 5 - 3. 試験結果および考察

試験結果を下表 7 に示す。

表 7	
	水晶体弾性向上量 (μm)
0.003%UDCA溶液 (QD)	15.6
0.01%UDCA溶液 (QD)	21.5
0.03%UDCA溶液 (QD)	40.8
0.1%UDCA溶液 (QD)	52.3
0.3%UDCA溶液 (QD)	60.4
1.5% EVO6試料 (BID)	13.1
1.5% EVO6試料 (TID)	27.4

[0142] 表 7 から明らかなように、UDCA を含む溶液組成物は、0.01% から水晶体弾性改善作用を示し、0.03% 以上では強力な水晶体弾性改善作用を示した。UDCA を含む溶液組成物は、UDCA を含む懸濁医薬組成物よりも低濃度から水晶体弾性改善作用を示すことが明らかとなった。

[0143] 6. 薬効評価試験 (3)

UDCA を含む水可溶性澱粉転化物溶液の水晶体の弾性に対する作用を評価した。

[0144] 6 - 1. 被験製剤の調製

1) 基剤の調製

基剤C

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.27% (w/v) リン酸二水素ナトリウム一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.43% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、5% (w/v) ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、水酸化ナトリウム (適量)、希塩酸 (適量) および精製水 (適量) を含有する基剤Cを調製した (pH 7.0)。

基剤D

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.27% (w/v) リン酸二水素ナトリウム一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.43% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、0.2% (w/v) ポリオキシル35ひまし油 (以下、CO35ともいう)、水酸化ナトリウム (適量)、希塩酸 (適量) および精製水 (適量) を含有する基剤Dを調製した (pH 7.0)。

[0145] 2) ウルソデオキシコール酸試料の調製

ウルソデオキシコール酸に基剤Cを加えて、1% (w/v) 溶液を調製した (pH 7.0)。ウルソデオキシコール酸に基剤Dを加えて、1% (w/v) 懸濁液を調製した (pH 7.0)。

[0146] 6-2. 試験方法

1) 8ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日1回 (13:30を目安)、7日間、2.5 $\mu\text{L}/\text{eye}$ ずつピペットマンを用いて両眼に点眼した。

2) 最終点眼の約24時間後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。

3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はH B S Sに浸した。

4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡B Z - 9 0 0 0 (キーエンス)を用いて水晶体の画像を取り込んだ(画像a)。

5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス(C o r n i n g (登録商標) 2 2 x 2 2 m m S q u a r e)を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ(画像b)。

6) 画像bの水晶体直径から画像aの水晶体直径を引き、水晶体直径の変化量を下記計算式1より算出した。ついで、基剤D群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式2より算出した。なお、平均値は、各群10例の平均である。

[0147] (計算式1)

水晶体直径の変化量 = 各被験試料の画像bの水晶体直径 - 各被験試料の画像aの水晶体直径

[0148] (計算式2)

各試料群の水晶体弾性向上量 = 各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値 - 基剤D群の水晶体直径の変化量の平均値

[0149] 6-3. 試験結果および考察

試験結果を下表8に示す。

表8	
	水晶体弾性向上量 (μm)
1%UDCA水可溶性澱粉転化物溶液(QD)	14.9
1%UDCA懸濁液(QD)	31.0

表8から明らかなように、UDCAを含む水可溶性澱粉転化物溶液の医薬組成物よりも、UDCAを含む懸濁医薬組成物の方が強い水晶体弾性改善作用を示した。

産業上の利用可能性

[0150] 本開示の医薬組成物はウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性

に優れるため、医薬として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物。
- [請求項2] 該防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物、ホウ酸またはその塩、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 該防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物を含み、かつ、ホウ酸またはその塩を任意に含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 該防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物およびホウ酸またはその塩を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 該ベンザルコニウムハロゲン化物が、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項2～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 該ベンザルコニウムハロゲン化物が、ベンザルコニウム塩化物である、請求項2～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 該ホウ酸またはその塩が、ホウ酸、ホウ砂、およびその組み合わせから選択される、請求項2～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] pHが8.0以上である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] pHが8.3～9.3である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 非イオン性界面活性剤をさらに含有する、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] 該非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 該ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリソルベート80である、請求項11に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 緩衝剤をさらに含有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の

医薬組成物。

- [請求項14] 該緩衝剤がリン酸またはその塩、クエン酸またはその塩、酢酸またはその塩、炭酸またはその塩、酒石酸またはその塩、 ε -アミノカプロン酸またはその塩、トロメタモールまたはその塩、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項13に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 該緩衝剤がトロメタモールまたはその塩である、請求項13に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 該ウルソデオキシコール酸またはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.00001～5% (w/v) である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 該ウルソデオキシコール酸またはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.0003～0.9% (w/v) である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 該防腐剤の該医薬組成物中の含有量が0.0001～3.5% (w/v) である、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項19] 該ベンザルコニウムハロゲン化物の該医薬組成物中の含有量が0.0001～0.05% (w/v) である、請求項2～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項20] 該ホウ酸またはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.001～3% (w/v) である、請求項2～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 該非イオン性界面活性剤の該医薬組成物中の含有量が、ウルソデオキシコール酸またはその塩1質量部に対して0.001～30質量部である、請求項10～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項22] 該非イオン性界面活性剤の該医薬組成物中の含有量が、0.001～0.3% (w/v) である、請求項10～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項23] 該非イオン性界面活性剤の該医薬組成物中の含有量が、0.03～

0.09% (w/v) である、請求項10～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項24] 該緩衝剤の該医薬組成物中の含有量が0.001～5% (w/v) である、請求項13～23のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項25] 該トロメタモールまたはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.001～2% (w/v) である、請求項14～24のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項26] 該トロメタモールまたはその塩の該医薬組成物中の含有量が0.05～0.9% (w/v) である、請求項14～25のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項27] グリセリンをさらに含有する、請求項1～26のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項28] 溶液である、請求項1～27のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項29] 眼投与用である、請求項1～28のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項30] 点眼剤である、請求項1～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項31] 老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または目の調節力の低下を伴う眼疾患の治療および／または予防のための、請求項1～30のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項32] 老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または目の調節力の低下を伴う眼疾患を治療および／または予防するための薬剤の製造における、請求項1～30のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
- [請求項33] 請求項1～30のいずれか一項に記載の医薬組成物の治療および／または予防上の有効量を患者に投与することを含む、老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または目の調節力の低下を伴う眼疾患の治療および／または予防方法。
- [請求項34] ウルソデオキシコール酸またはその塩および水を含む医薬組成

物において、さらに防腐剤を含有することにより、ウルソデオキシコール酸またはその塩の組織移行性を向上する方法。

[請求項35] ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに非イオン性界面活性剤を含有することにより、該医薬組成物の溶解安定性を向上する方法。

[請求項36] 非イオン性界面活性剤、および水を含有する医薬組成物において、ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有することにより、該医薬組成物の性状変化を抑制する方法。

[請求項37] 非イオン性界面活性剤、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、ウルソデオキシコール酸またはその塩を含有することにより、該医薬組成物の性状変化を抑制する方法。

[請求項38] 防腐剤がベンザルコニウムハロゲン化物を含む、請求項35または37に記載の方法。

[請求項39] ウルソデオキシコール酸またはその塩、防腐剤、および水を含有する医薬組成物において、さらに緩衝剤を含有することにより、該医薬組成物の防腐効力を向上する方法。