

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008 年 2 月 28 日 (28.02.2008)

PCT

(10) 国
WO 2008/023784 A1

(51) 国際 f 許分類:

A61K 31/5575 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

藤が丘 1—3 0 昭和大学 藤が丘病院内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目 1 4 番 6 号 セルバ人形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/066430

(22) 国際出願日: 2007 年 8 月 24 日 (24.08.2007)

(25) 国際出願の言語: 本語

(26) 国際公開の言語: 本語

(30) 優先権子ータ:
特願 2006-228590 2006 年 8 月 25 日 (25.08.2006) 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, 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.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人昭和大学 (SHOWA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1428555 東京都品川区旗の台 1 丁目 5 番 8 号 Tokyo (JP). 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(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), -X- ラシ T (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).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 綾木 雅彦 (AYAKI, Masahiko) [JP/JP]; 〒2278501 神奈川県横浜市青葉区 添付公開書類: 国際調査報告書

(54) Title: AGENT FOR AMELIORATION OF OPHTHALMIC CIRCULATORY DISORDER

(54) 発明の名称: 眼循環障害改善剤

(57) Abstract: Disclosed is an agent for ameliorating an ophthalmic circulatory disorder for orally administering limaprost to a patient with the ophthalmic circulatory disorder in an amount of 5 to 50 (μg per day for a period of 2 to 72 weeks. The agent can be administered orally to ameliorate the ophthalmic circulatory disorder, and treat a symptom induced by the ophthalmic circulatory disorder and/or prevent the progress of the symptom. Further, the agent can shorten the period required for disappearance of the hemorrhage of the optic fundus associated with the ophthalmic circulatory disorder and also shorten the period required for the recovery of decreased visual acuity and/or the amelioration of a visual field disorder.

(57) 要約: 本発明は眼循環障害患者に、1 日あたり 5 μg から 50 μg のリマプロストを 2 週乃至 72 週間経口投与するための眼循環障害改善剤を提供する。本発明の剤によれば経口投与により、眼循環障害が改善され、眼循環障害に起因する症状の治療および/または進展を抑制することができる。さらに、眼循環障害に起因する疾患に伴う眼底出血の消失期間を短縮し、それに伴う視力低下の回復および/または視野障害改善までの期間を短縮することができる。

WO 2008/023784 A1

明 細 書

眼循環障害改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、眼循環障害改善剤に関する。さらに詳しくは、眼循環障害患者に、1日あたり $5\mu\text{g}$ から $50\mu\text{g}$ のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改善剤に関する。

背景技術

[0002] 眼球の血管には、網膜血管系と毛様体血管系とがある。網膜血管系は、内頸動脈由来の眼動脈の枝が視神経にはいり、網膜に達するもので、視神経乳頭で多数の枝に分かれる。網膜のうち内境界膜から外網状層までの血流は網膜血管が担うが、それより内側の外顆粒層から色素上皮層までは毛様体血管系からくる脈絡膜血管が担う。網膜および脈絡膜に分布する血管はそれぞれ網膜中心動静脈および短後毛様体動静脈の分枝で、神経線維層を走行し、視神経に酸素ならびに栄養を供給する役割を担っている。内頸動脈や眼動脈等の動脈硬化、高血糖による血流障害、網膜脈絡膜血管の痙攣、血栓、栓子等の要因により眼循環に障害を生じると、視神経への酸素ならびに栄養の供給が閉ざされ、種々の症状を呈する。

[0003] 眼循環障害に起因する症状として、網膜血管閉塞症（網膜中心動脈閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症等）、糖尿病網膜症（単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症、増殖停止網膜症等）、高血圧性眼底、動脈硬化性網膜症、血管攣縮性網膜症、高血圧性網膜症、腎性網膜症、高血圧性視神経網膜症、中心性網脈絡膜症（中心性漿液性網脈絡膜症等）、黄斑変性症（加齢黄斑変性等）、網膜色素変性症、虚血性視神経症、一過性黒内障、眼虚血症候群等がある。また、これらに伴って、視神経萎縮、網膜血管炎、眼底出血（網膜出血、硝子体出血等）、網膜浮腫、黄斑浮腫、血管新生、網膜白斑（硬性白斑、軟性白斑等）等が引き起こされ、視力低下や視野障害（視野が暗い、視野狭窄、視野暗点等）、霧視、変視、中心暗点、飛蚊症、頭痛、眼痛等が症状として現れる。さらに、種々の合併症（低循環網膜症、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、網膜剥離等）が

引き起こされる可能性もある。これらに対しては、各症状に応じて、適宜レーザー光凝固、眼球マッサージ、高圧酸素療法、前房穿刺、硝子体手術等の処置や、薬物投与等の治療が施される。しかし、これら治療法では十分に治療することが出来ない場合もある。

[0004] 上記の症状を治療する薬物の一つとして、静注用 PGE_1 製剤が知られている。

これまでに、静注用 PGE_1 製剤を網膜静脈閉塞症患者に毎日あるいは1日毎に4回乃至12回(10はg/回)静脈内投与したところ、眼底周辺部の出血の減少がみられたが、黄斑部の出血や浮腫、および視力に対しては十分な効果がみられなかったことが報告されている(非特許文献1)。

また、網膜静脈閉塞症患者に PGE_1 製剤(1日あたり40はg〜60はg)を7〜19日間点滴静注したところ、60はg〜60はg投与した患者においては、出血の吸収、黄斑浮腫の減少、視力の回復がみられたが、40はg〜60はg投与した患者においては効果がみられないことが報告されており、投与量や投与期間によっては、静注用 PGE_1 製剤は網膜静脈閉塞症に効果がない(非特許文献2)。

[0005] また、 PGE_1 製剤以外の PG 製剤として、 PGF_2 は誘導体が網膜疾患治療剤として有効であることが開示されている(特許文献1)。

[0006] 一方、リマプロストを含有する製剤は、末梢循環改苦作用を有する経口 PGE_1 製剤として既に臨床現場で用いられており、安全な医薬品として知られている。リマプロストを含有する製剤であるリマプロスト アルファデクス錠は、末梢循環障害の予防および/または治療剤として有用であり、特に慢性疾患である閉塞性血栓性血管炎や腰部脊柱管狭窄症等の症状改苦に大変有用な薬剤である。リマプロストは血管拡張作用、血小板凝集抑制作用等を有し、末梢循環を改苦することが知られている。しかしながら、経口 PGE_1 製剤が眼循環障害を改苦するということは報告されておらず、具体的に経口 PGE_1 製剤をどの用量で、どのように用いれば眼循環障害に起因する症状に対して治療効果が得られるのかについては記載も示唆もされていない。

[0007] 非特許文献1: 眼科臨床医報 87(12)、2643—2647頁、1993年

非特許文献2: 日本眼科紀要 37(9)、1366—1371頁、1986年

特許文献1: 特開平8-310955号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明の目的は、経口投与可能で優れた利便性を有する、安全な眼循環障害改苦用剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者は、眼循環障害患者にリマプロストを1日あたり5 μ gから50 μ g、2週乃至72週間経口投与することにより、眼循環障害が改苦され、また網膜血管閉塞症等の眼循環障害に起因する症状の治療および／または進展抑制に効果があることを見出した。

さらに本発明者は、眼循環障害患者に、1日あたり5 μ gから50 μ gのリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改苦用剤を用いれば、眼底周辺部のみならず、黄斑部の出血や浮腫までも改苦し、視力低下等の症状を改苦することができることを見出し、加えて眼循環障害に起因する疾患に伴う眼底出血の消失期間を短縮し、それに伴う視力低下の回復および／または視野障害改苦までの期間を短縮し得ることを見出し、本発明を完成した。

- [0010] 本発明は、以下の構成からなる眼循環障害改苦用剤等に関する。

[1 μ] 眼循環障害患者に、1日あたり5 μ gから50 μ gのリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改苦用剤。

[2 μ] 眼循環障害に起因する症状の治療用および／または進展抑制用である前記1記載の剤。

[3 μ] 眼循環障害に起因する症状が、網膜血管閉塞症または糖尿病網膜症である前記2記載の剤。

[4 μ] 投与期間が4週乃至15週間である前記1記載の剤。

[5 μ] 1日1回乃至3回経口投与するための前記1記載の剤。

[6 μ] 1回あたり5 μ gまたは10 μ gのリマプロストを、1日3回、経口投与するための前記5記載の剤。

[7 μ] 1回あたり5 μ gまたは10 μ gのリマプロストを、1日3回、4週乃至15週間経口投与するための前記6記載の剤。

[8]¹錠剤、カプセル剤または顆粒剤である前記1記載の剤。

[9]血管拡張用、血小板凝集抑制用、赤血球変形能亢進用、活性酸素産生抑制用、出血吸収促進用および／または血管新生抑制用である前記1記載の剤。

[10]¹眼循環障害に起因する症状が、視神経萎縮、網膜血管炎、眼底出血、網膜浮腫、黄斑浮腫、血管新生および／または網膜白斑である前記2記載の剤。

[11]¹眼循環障害に起因する症状が、視力低下、視野障害、霧視、変視、中心暗点、飛蚊症、頭痛および／または眼痛である前記2記載の剤。

[12]¹治療用が眼底出血の消失期間短縮用である前記2記載の剤。

[13]¹治療用が眼底出血に伴う視力低下の回復および／または視野障害改善の期間短縮用である前記2記載の剤。

[14]¹眼循環障害に起因する症状に伴う合併症の治療用および／または予防用である前記1記載の剤。

[15]¹合併症が、低循環網膜症、虹彩ルベオシス、血管新生緑内障および／または網膜剥離である前記14記載の剤。

[16]¹眼底出血が、網膜血管閉塞症または糖尿病網膜症に伴う眼底出血である前記12記載の剤。

[17]¹網膜血管閉塞症患者に、1日あたり5_{mg}から50_{mg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血の消失期間短縮用剤。

[18]1回あたり5_{mg}または10_{mg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための前記17記載の剤。

[19]¹網膜血管閉塞症患者に、1日あたり5_{mg}から50_{mg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血に伴う視力低下の回復および／または視野障害改善の期間短縮用剤。

[20]1回あたり5_{mg}または10_{mg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための前記19記載の剤。

[21]1回あたり5_{mg}または10_{mg}のリマプロストを、1日3回、4週乃至15週間経口投与するための前記18または20記載の剤。

[22]¹糖尿病網膜症患者に、1日あたり5_{mg}から50_{mg}のリマプロストを2週乃至72週

間経口投与するための眼底出血の消失期間短縮用剤。

[23] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための前記22記載の剤。

[24] 糖尿病網膜症患者に、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血に伴う視力低下の回復および／または視野障害改苦の期間短縮用剤。

[25] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための前記24記載の剤。

[26] リマプロストと、循環改苦薬、血栓溶解薬、抗凝固薬、抗血小板薬、血管拡張薬、ビタミン薬、ヨウ素薬、 α ブロッカー、プロスタグランジン製剤、低分子デキストランおよび止血薬から選択される1種以上とを細み合わせて投与するための請求項1記載の剤。

[27] 眼循環障害患者に対し、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与することを特徴とする眼循環障害改苦方法。

[28] 眼循環障害に起因する症状の治療および／または進展抑制方法である前記27記載の方法。

[29] 1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改苦用剤。

[30] 眼循環障害改苦剤が眼循環障害に起因する症状の治療用および／または進展抑制用剤である前記29記載の剤。

発明の効果

[0011] 本発明は、眼循環障害患者にリマプロストを1日あたり5_{はg}から50_{はg}、2週乃至72週間経口投与することで眼循環障害が改苦されることを開示し、経口投与可能で優れた利便性を有する、安全な眼循環障害改苦用剤、すなわち「眼循環障害患者に、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改苦用剤」（以下「本発明の剤」と略記することがある。）を提供するものである。本発明の剤を用いれば、眼循環障害が改苦され、眼循環障害に起因する症状の治療および／または進展を抑制することができる。さらに、眼底周辺部に加え黄

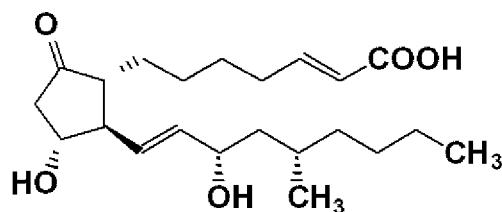
斑部の出血や存腫が改苦されるので視力低下等の症状を改苦することかてき、また眼循環障害に起因する疾中に伴う眼底出血の稍矢期間、およひそれに伴う視力低下の回復およひ／または視野障害改苦までの期間を短縮することかてきる。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本発明の剤は、有効成分としてリマプロストを含有し、眼循環障害申者カリマプロストを1日あたり5はgから50はg、2廻乃至72廻間経口服用するための剤てあれば制限なく、例えば、有効成分であるリマプロストかそのままの形で、あるいはその塩やそのシクロテキストリン包接化合物の形で含まれていれはよい。

リマプロストとは、下記記式、

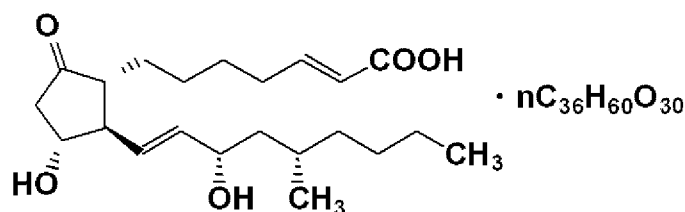
[化1]



て示される化合物であり、化学名は(E)－7－[(1R, 2R, 3R)－3－ヒドロキシ－2－[(3S, 5S)－(E)－3－ヒドロキシ－5－メチル－1－ノネニル]－5－オキソシクロペンチル]－2－ヘプテン酸(Registry No. 74397－12－9)である。

[0013] また、リマプロストのシクロテキストリン包接化合物としては、例えばリマプロストの β －シクロテキストリン包接化合物、 β －シクロテキストリン包接化合物、及び γ －シクロテキストリン包接化合物などか挙げられるか、なかても下記式、

[化2]



て示される、リマプロストを β －シクロテキストリンで包接した化合物が好ましい。化学名は(E)－7－[(1R, 2R, 3R)－3－ヒドロキシ－2－[(3S, 5S)－(E)－3－ヒドロキシ－5－メチル－1－ノネニル]－5－オキソシクロペンチル]－2－ヘプテン酸 β

ーシクロデキストリン包接化合物 (Registry No. 1 00459 — 01 — 6) であり、一般に、リマプロスト アルファデクスとして知られている。これは第十五改正 日本薬局方に収載されている「リマプロスト アルファデクス」と同義である。

[0014] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号
[化3]



は紙面の向こう側(すなわち E —配置)に結合していることを表わし、

[化4]



は紙面の手前側(すなわち H —配置)に結合していることを表わす。

[0015] また、リマプロストの塩は、非毒性の塩、特に薬学的に許容される塩であり、このような塩としてナトリウム塩またはカリウム塩が挙げられる。

本発明の剤においては、リマプロストをリマプロストの E ーシクロデキストリン包接化合物、すなわちリマプロスト アルファデクスの形で含有するものが好ましい。

[0016] 本明細書中、「眼循環障害」とは眼の周辺の血管(例えば、網膜血管、脈絡膜血管)における血液循環に障害が起こることをいう。本発明の剤は眼循環障害を改苦する作用を有し、なかでも網膜または脈絡膜における血液循環障害、すなわち網脈絡膜循環障害を改苦する作用を有する。

また本明細書中、「眼循環障害患者」とは眼循環障害を有する患者をいう。

[0017] 本発明において、「治療」とは症状を治癒の方向へ導くことを意味し、「進展抑制」とは症状の進展・悪化を抑制しまたは症状の進行をとどめることを意味する。本発明の剤は、眼循環障害を改苦するので、眼循環障害に起因する症状を治療および／または進展を抑制する。

[0018] 本発明において、「眼循環障害に起因する症状」とは、眼循環の障害によって引き起こされる疾患、該疾患によって二次的に発生する疾患、およびそれらに伴う症状を意味する。

[0019] 眼循環障害に起因する症状としては、具体的に、網膜血管閉塞症(網膜中心動脈閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症等)、

糖尿病網膜症（単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症、増殖停止網膜症等）、高血圧性眼底、動脈硬化性網膜症、血管攣縮性網膜症、高血圧性網膜症、腎性網膜症、高血圧性視神経網膜症、中心性網脈絡膜症（中心性漿液性網脈絡膜症等）、黄斑変性症（加齢黄斑変性等）、網膜色素変性症、虚血性視神経症、一過性黒内障、眼虚血症候群等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。中でも、本発明の剤は、網膜血管閉塞症または糖尿病網膜症に有効である。

[0020] 本発明において、網膜血管閉塞症とは、網膜血管が閉塞する疾患であり、閉塞部位によって、網膜中心動脈閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症に分類される。本発明の剤は何れの網膜血管閉塞症にも有効であるが、特に、網膜静脈閉塞症（例えば、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症）に有効である。

[0021] 本発明において、糖尿病網膜症としては、糖尿病を原因として網膜に障害が生じた状態であれば全てを包含する。例えば、単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症、増殖停止網膜症等の何れの病期に分類されるものであっても構わない。なお、単純網膜症は網膜血管の異常のみの段階、増殖前網膜症は虚血部分（血液が行き届いていない部分）が確認できるものの新生血管は発生していない段階、増殖網膜症は新生血管が発生しそれが硝子体近傍まで増殖した段階、増殖停止網膜症は治療により病状が安定している段階をいう。本発明の剤は何れの糖尿病網膜症にも有効であるが、特に単純網膜症に有効である。

[0022] また、本発明の剤は、前記の症状に伴う視神経萎縮、網膜血管炎、眼底出血（網膜出血、硝子体出血等）網膜浮腫、黄斑浮腫、血管新生、網膜白斑（硬性白斑、軟性白斑等）等にも有効であり、とりわけ、眼底周辺部のみならず黄斑部の出血を含む眼底出血、および網膜白斑に対して有効である。なかでも、網膜血管閉塞症または糖尿病網膜症に伴う眼底出血に有効である。さらに、これらによって引き起こされる視力低下や視野障害（視野が暗い、視野狭窄、視野暗点等）、霧視、変視、中心暗点、飛蚊症、頭痛、眼痛等の症状を改苦する。

特に、本発明の剤を眼循環障害患者、なかでも眼底出血に伴う患者に投与すると、眼底出血の消失までの期間に短縮傾向が認められる。その期間短縮の程度は標準

的な治療（例えば、循環改苦薬（カリジノゲナーゼ等）、止血薬（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸等）、ビタミンE（酢酸トコフェロール）の投与）と比較して約20乃至30%の短縮であり、例えば、眼底からの出血消失が約3ヶ月と見込まれる患者において、本発明の剤を投与することにより約2ヶ月に短縮された。また、眼底出血の消失に伴って、視力回復、視野障害の改苦までの期間も同様に、標準的な治療と比較して約20乃至30%の短縮が認められた。例えば、本発明の剤を5日乃至2週間投与することで眼底出血、視力回復、視野障害等の症状の改苦が認められ、4週乃至15週間投与することでさらなる効果が認められた。

[0023] さらに、本発明の剤は、前記症状に伴う種々の合併症（低循環網膜症、虹彩ルペオシス、血管新生緑内障、網膜剥離等）等を治療および／または予防することができる。

[0024] 本発明の剤が有する上記の優れた効果は、如何なる作用メカニズムによるものであっても構わないが、有効成分であるリマプロストが有する血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、赤血球変形能亢進作用、活性酸素産生抑制作用、出血吸収促進作用および／または血管新生抑制作用等に因るところが大きい。

リマプロストは血管拡張作用、血小板凝集抑制作用等を有し、末梢循環の改苦が知られていたが、眼循環障害改苦に関しては、これまでに示唆も報告もされていない。本発明の剤の血管拡張作用、血小板凝集抑制作用等によって、眼循環が改苦されることは、本発明で初めて見出された知見である。

[0025] 赤血球は、それ自身よりも細い毛細血管を通過する際、形を変形させ毛細血管を通過する能力がある。これを「赤血球変形能」といふ。赤血球変形能が低下すると、血管が詰まりやすくなり、血液の循環が悪くなる。本発明の剤は赤血球変形能亢進作用を有し、血液循環、とりわけ毛細血管の循環を改苦することができる。

[0026] また、本発明の剤は活性酸素産生抑制作用も有するため、細胞の酸化を抑制し、細胞を保護することができる。

[0027] また、眼循環障害に起因する症状は出血を伴うことがあり、眼底出血や網膜浮腫の原因となる。本発明の剤を、出血がみられる患者に投与すると、眼の血液循環が改苦され、出血の吸収を促進することができる。

- [0028] さらに、眼循環障害によって眼の虚血状態が続くと酸素欠乏を補うために新生血管が出現する。新生血管はもろく出血しやすいため、硝子体出血、網膜剥離、血管新生緑内障等の合併症を引き起こす原因となる。本発明の剤は眼循環を改善することで、眼虚血による血管新生を抑制することができる。
- [0029] 本発明の剤によって、眼循環障害改善効果が得られているか否かは、公知の方法によって判断することができる。例えば、視野測定、視力測定、眼底写真評価（出血の程度を評価）、OCT (optical coherence tomography; 光コヒーレンス断層撮影装置) による網膜構造評価、網膜温度測定（眼球表面の血流量を推測）等によって、眼循環障害改善効果および眼循環障害に伴う種々の症状の治療や進展抑制効果を測定することが可能である。
- [0030] この他、眼循環障害改善作用や眼循環障害に起因する症状の程度を判断できる方法であればどのような方法でもよい。
- [0031] 本発明の剤は眼循環障害患者に適用される。また、なかでも眼循環障害に起因する症状を有する患者に対して投与することが好ましく、とりわけ、網膜血管閉塞症患者または糖尿病網膜症患者に対して投与することが好ましい。
- [0032] 本発明において、本発明の剤に含まれるリマプロストの最としては、有効性を示す呈であればどのような呈でもよいが、大人1日あたりの投与呈は、リマプロスト呈として5はgから50はgが好ましく、15はgまたは30はgがさらに好ましい。また、1回あたりの投与呈は5はgまたは10はgが好ましい。リマプロストを、リマプロストのシクロデキストリン包接化合物（例えば、リマプロスト アルファデクス）として投与する場合は、リマプロストのシクロデキストリン包接化合物中に含まれるリマプロストが1日あたり5はgから50はg、好ましくは15はgまたは30はg投与されるような呈に換算して投与すればよい。投与方法としては、1日1回乃至3回投与することが好ましく、特に1日3回、朝、昼、晩、好ましくは毎食後に投与することが好適である。また、投与期間は、有効性を示す期間であればどのような期間でもよく、また症状の種類および重症度によっても異なるが、例えば、2週乃至72週間が好ましい。さらに好ましくは2週乃至52週間、またさらに好ましくは、4週乃至28週間、またさらに好ましくは4週乃至15週間、特に好ましくは6週乃至15週間である。

[0033] 本発明において、本発明の剤の投与経路は経口投与であり、経口投与する場合の剤型としては、固形製剤（例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等）であることが好ましい。該固形製剤において、リマプロストは、リマプロスト アルファデクスとして含有されていてもかまわない。さらに好ましくは錠剤（例えば、素錠、有核錠、コーティング錠、三層錠等）である。また錠剤は口腔内速崩錠等の徐放性製剤であってもよい。リマプロストを含有する錠剤としては、例えば、オパルモン錠（商品名）、プロレナール錠（商品名）、オパプロスモン錠（商品名）、オブチラン錠（商品名）、ゼフロプト錠（商品名）、リマルモン錠（商品名）、リマプロストアルファデクス錠_{5はg}「F」（商品名）、オルファルミン錠（商品名）、ファデルモン錠（商品名）等の、リマプロストをリマプロスト アルファデクスとして含有するリマプロスト アルファデクス錠が挙げられる。さらに、リマプロストを含有する錠剤としては、リマプロストを含有する錠剤であれば前記の錠剤以外でもよい。また、特開2005-272458号、特開2005-314413号、特開2006-045218号または特許第3646310号に記載された錠剤を用いてもよい。該錠剤中のリマプロストの量は、1錠中、_{5はg}または10はg含まれるものが好ましい。該錠剤において、リマプロストを、リマプロストのシクロデキストリン包接化合物（例えば、リマプロスト アルファデクス）として含有する場合、リマプロストのシクロデキストリン包接化合物中に含まれるリマプロストが、1錠中、_{5はg}または10はgになるよう換算して含まれるものが好ましい。

[0034] 本発明の剤の投与は、前記の好ましい投与量、投与方法、投与期間、投与経路、剤型等を組み合わせて行う。具体的には、1日あたり_{5はg}から_{50はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与することが眼循環障害の改善には特に有効であり、1回あたり_{5はg}または10はgのリマプロストを、1日3回、2週乃至72週間、好ましくは2週乃至52週間、さらに好ましくは4週乃至28週間、さらに好ましくは4週乃至15週間、特に好ましくは6週乃至15週間経口投与することが好ましく、より具体的には、_{5はg}または10はgのリマプロストを含有する錠剤を、1回1錠または2錠を1日3回、2週乃至72週間、好ましくは2週乃至52週間、さらに好ましくは4週乃至28週間、さらに好ましくは4週乃至15週間、特に好ましくは6週乃至15週間、眼循環障害患者に投与することが好ましい。また、リマプロストを含有する錠剤は、リマプロストをリマプロスト アル

ファデクスとして含有するリマプロスト アルファデクス錠が好ましい。

[0035] 本発明の剤に用いられるリマプロストまたはリマプロスト アルファデクスは、公知の方法、例えば特開昭55-100360号公報に記載された方法等によって製造することができる。

[0036] 本発明の剤に用いられるリマプロストおよびリマプロスト アルファデクスの毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[0037] 本発明の剤は、通常眼循環改善のために用いられる薬剤と細み合わせて用いてもよい。

本発明の剤と細み合わせてもよい他の薬剤としては、例えば、循環改善薬（例えば、カリジノゲナーゼ (Kallidinogenase)、アルプロスタジル (alprostadil) 等）、血栓溶解薬、抗凝固薬、抗血小板薬、血管拡張薬（例えば、亜硝酸薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル等）等）、ビタミン薬（ビタミンC（アスコルビン酸 (ascorbic acid)）、ビタミンA（例えば、パルミチン酸レチノール (retinol palmitate) 等）、ビタミンB₂（例えば、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム (Flavin Adenine Dinucleotide Sodium)）、ビタミンB₆（ピリドキシン (pyridoxine)、ピリドキザール (pyridoxal)、ピリドキザミン (pyridoxamine) 等）、ビタミンB₁₂（例えば、コバマミド (cobamamide)、シアノコバラミン (Cyanocobalamin)、コバラミン (Cobalamin)、ヒドロキシコバラミン (hydroxocobalamin)、メコバラミン (mecobalamin) 等）、ビタミンE（酢酸トコフェロール (tocopherol acetate)）、ヨウ素薬（例えば、ヨウ素レシチン等）、mプロロッカー（塩酸トラゾリン (Tolazoline Hydrochloride) 等）、プロスタグランジン製剤、低分子デキストランおよび止血薬（例えば、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム (Carbazochrome Sodium Sulfonate)、トラネキサム酸等）等が挙げられる。

[0038] 血栓溶解薬としては、例えば、t-PA類（t-PA、アルテプラゼ (alteplase)、チソキナーゼ (tisokinase)、ナテプラゼ (nateplase)、パミテプラゼ (pamiteplase)、モンテプラゼ (monteplase)、デスモテプラゼ (desmoteplase) 等）、ウロキナーゼ (urokinase)、プロウロキナーゼ (prourokinase)、ナザルプラゼ (naseplase)、ストレプトキナーゼ (streptokinase) 等が挙げられる。ここで、t-PA類とは、t-PAおよびt-PAに改良を加えたもの（例えば、遺伝子組み換えt-PA、改変型t-PA）が挙げられ

る。

[0039] 抗凝固薬としては、例えば、ヘパリン類(ヘパリンナトリウム(heparin sodium)、ヘパリンカルシウム(heparin calcium)、ヘパリノイド、低分子ヘパリン類(パルナパリン(parnaparin)、ダルテパリン(dalteparin)、ダナパロイド(danaparoid)、エノキサパリン(enoxaparin)、ナドロパリン(nadroparin)、ベミパリン(bemiparin)、レビパリン(leviparin)、チンザパリン(tinzaparin)等)等)、活性化血液凝固第X因子阻害薬(フォンダパリヌックス(fondaparinux)、DX-905a、DU-176b、CS-3030、JTV-803、BMS-561389、BAY-59-7939、YM150、LY-517717、KFA-1982、KFA-1829、イドラパリヌックス(idraparinux)、DPC-423、DPC-602、DPC-A52350、Otamixaban、HMR2096、FXV-673、RpR-130673、MCM16、MCM17、TC-10、RpR-256580、RpR-225430、RpR-247978、RpR-231352、RpR-209685、RpR-209944、RpR-208815、RpR-208707、RpR-208566、RpR-200095、RpR-130338、RpR-130737、RpR-132747、RpR-128515、RpR-120344、M-55113、M-55190、M-55555、M-55529、MLN-1021、EGR-Xa、CI-1031、zD-5227、AX-1826、zK-813039、DE-00684、BIBT-986、BIBT-1011、BM-141248、PD-198961、PD-0313052、PD-313052、PMD-3112、PMD-3833、PMD-3805、PMD-3829、PMD-2612、PMD-2837、PMD-2566、SEL-2711、SSR-122497A、SSR-126517、SSR-128428、SSR-128429、SSR-80670A、SSR-121903A、SSR-122429A、SSR-122574A、Org-42675等)、活性化血液凝固第IX因子阻害薬(TTp-889、224AE₃等)、ビタミンK拮抗薬(ワファリン(warfarin)等)、抗トロンビン薬(アルガトロバン(argatroban)、メシル酸ガベキサート(gabexate mesilate)、メシル酸ナファモスタット(nafamostat mesilate)、キシメラガトラン(ximelagatran)、メラガトラン(melagatran)、ダビガトラン(dabigatran)、ビバリルدين(bivalirudin)、レビレジン(lepirudin)、ヒレジン(hirudin)、デシレジン(desirudin)、SSR-182289A、SR-123781A、S-18326、AZD-0337、LB-30870、L-375378、MCC-977、AT-1362等)、活性化プロテインC製剤(乾燥濃縮人活性化プロテインC(human activated protein C))、アンチトロンビン₁₁₁製剤、組

織因子経路阻害薬、トロンボモジュリン製剤 (ART-123、MR-33等)、カルボキシペプチダーゼU阻害薬 (carboxypeptidase U inhibitor; thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)) (クエン酸ナトリウム、AZD-9684等)等が挙げられる。

[0040] 抗血小板薬としては、例えば、アスピリン (aspirin)、チクロピジン (ticlopidine)、クロピドグレル (clopidogrel)、ジピリダモール (dipyridamole)、シロスタゾール (cilostazol)、オザグレル (ozagrel)、プラスグレル (prasugrel)、イコザペント酸エチル (ethyl icosapentate)、ベラプロスト (beraprost)、サルボグレレート (sarpogrelate)、GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬 (アブシキシマブ (abciximab)、チロフィバン (tirofiban)、エプチフィバチド (eptifibatide)、YM028等)、AZD6140等が挙げられる。

[0041] また、本発明の剤と細み合わせる他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0042] さらに、本発明の剤および／または他の薬剤による薬物治療を、その他の治療法 (レーザー光凝固、眼球マッサージ、高圧酸素療法、前房穿刺、硝子体手術等)と細み合わせて用いてもよい。

[0043] 本発明の剤において、リマプロストを含有する固形製剤は、リマプロストに、必要に応じて、医薬として許容される添加剤を加え、単独製剤または配合製剤として汎用されている技術を用いて製造することができる。製剤化する際、リマプロストをリマプロストアルファデクスとして用いてもよい。

[0044] リマプロストを含有する固形製剤を製造する場合、リマプロストの他に、さらに添加剤を含有していてもよい。添加剤としては、固形製剤を製造する際に一般的に使用されるものであればよく、例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤、香料、着色剤、抗酸化剤、隠蔽剤、静電気防止剤、流動化剤、湿潤剤等を1種または2種以上適宜配合して用いることができる。

[0045] 賦形剤としては、例えば、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、乳糖、異性化乳糖、還元乳糖、ショ糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、パラチノース、トレハロース、ソルビトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、タルク、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、デキストラン (例えば、デキストラン、デキストラン4

0、デキストラン70等)、プルラン、デキストリン、アルファー化デンプン等が挙げられる。結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチン、デキストリン等が挙げられ、これらの1種あるいは2種以上適宜配合して用いてもよい。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸^カレシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、トウモロコシデンプン等が挙げられる。矯味剤としては、例えば白糖、D-ソルビトール、キシリトール、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、ザッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウム等が挙げられる。矯臭剤としては、例えばトレハロース、リンゴ酸、マルトース、グルコン酸カリウム、アニス桔仙、バニラ桔仙、カルダモン桔仙等が挙げられる。界面活性剤としては、例えばポリソルベート(ポリソルベート80など)、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。香料としては、例えばレモン仙、オレンジ仙、メントール、はっか仙等が挙げられる。着色剤としては、例えば酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸ナトリウム、L-システイン、亜硫酸ナトリウム、ビタミンE等が挙げられる。隠蔽剤としては、例えば酸化チタン等が挙げられる。静電気防止剤としては、例えばタルク、酸化チタン等が挙げられる。流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、タルク、含水二酸化ケイ素等が挙げられる。湿潤剤としては、例えばポリソルベート80、ラウリル酸硫酸ナトリウム、シヨ糖脂肪酸エステル、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース(HP C)等が挙げられる。これらの添加剤は、一般的に経口投与製剤に通常用いられる割合で配合される。また、上記以外にも、公知の文献、例えば、薬事日報社2000年刊「

医薬品添加物辞典¹（日本医薬品添加剤協会編集）等に記載されているような添加剤を用いてもよい。

[0046] リマプロストを含有する固形製剤は公知の方法で製造することができ、例えば、伝動造粒機、撈件造粒機、流動造粒機、遠心伝動造粒機、乾式造粒機等を用いて、造粒することにより願粒を製造することができる。

[0047] 該固形製剤は、例えば上記方法で得られる願粒をそのまま願粒剤として用いることができる。また、固形製剤には、上記願粒を含有するカプセル剤も含まれる。カプセル剤は公知の方法で製造することができ、例えば前記願粒、さらに必要に応じて添加剤を添加したものを硬カプセル（例えば、ゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル、プルランカプセル、ポリビニルアルコール（PVA）カプセル等）にカプセル充填機を用いて充填することにより、行なうことができる。また、固形製剤には、上記願粒を含有する錠剤も含まれる。錠剤は公知の方法で製造することができる。例えば上記願粒および必要に応じて添加剤を均等に混合し、回伝式打錠機等によって圧縮成形して素錠を得、該素錠をそのまま錠剤にして使用してもよく、必要に応じてさらにコーティング剤を用いて被覆してもかまわない。また、造粒を行わずに薬物等を含有する混合末を調製し、それを回伝式打錠機等によって錠剤化することもできる。さらに、上記願粒の代わりに、リマプロストおよび賦形剤を溶媒（例えば水、有機溶媒（例えば、エタノール、アセトン等）、またはそれらの混合溶媒等）に溶解し、常法に従って凍結乾燥した凍結乾燥品を用いて錠剤を製造してもよい。すなわち、リマプロストを含有する凍結乾燥品を粉伸した後、必要に応じて添加剤を添加して混合し、打錠することによって錠剤にしてもよい。

実施例

[0048] 以下、臨床薬理試験例および製剤例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また当然ではあるが、本発明の範囲を逸脱しない範囲で種々の条件を変化させてもよい。以下の臨床例では、1日あたり、リマプロスト アルファデクス錠6錠（1回2錠、1日3回）を投与しているが、同様に、1日あたり、リマプロスト アルファデクス錠3錠（1回1錠、1日3回）を投与する場合でも有効である。

[0049] [臨床薬理試験例¹]

臨床例1

全身的または眼科的既往歴がなく、1週間前から左視力低下がみられる網膜血管閉塞症患者(60歳男性)に、1日あたり、リマプロスト アルファデクス錠(商品名:オパールモン錠, リマプロストとして5 μ g/錠)6錠(1回2錠、1日3回)を11ヶ月間経口投与した。併せて、1日あたりプレドニゾロン(商品名:プレドニン)20mgを6日間投与し、さらに、1日あたり柴苓湯(商品名:ツムラ柴苓湯エキス顆粒)9gを5ヶ月間投与した。投与患者の初診時所見は、左眼矯正視力0.4、左眼底は血管の拡張蛇行、網膜出血と網膜白斑が著明であった。治療開始1ヶ月後より眼底所見は改苦し始め、視力も5日後には0.9まで回復し、その後も低下することなく、3ヶ月後には1.0まで回復した。眼底出血や血管異常も投与45日でほとんど消失した。

なお、図面にリマプロスト処置前(図1)と1週間投与後(図2)、3ヶ月投与後(図3)、9ヶ月投与後(図4)の左眼底写真を示した。

上記の試験からも明らかなように、リマプロストを投与することによって眼循環障害に起因する症状が改苦された。なお、プレドニゾロン短期投与は急性期血管炎の抑制、柴苓湯は網膜浮腫軽減目的で投与した。これらそれぞれの単独投与では、眼循環障害の治療効果はみられない。

[0050] [製剤例]

本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

製剤例1

デキストラン40を350g秤量し、精製水1875gに溶解した。これに50gのリマプロスト アルファデクスを溶解した後、常法に従い凍結乾燥した。得られた粉末4gにデキストリンを26g、乳糖を252.9g、トウモロコシデンプンを15g、軽質無水ケイ酸を0.6g、ステアリン酸を1.5g混合し、ロータリー式打錠機を用いて、打錠圧800kg/cm²で打錠および60°C、0.1キロパスカル以下、2時間の条件にて乾燥することにより1錠(100mg、6.5mm ϕ)当りリマプロストを5 μ g含有する錠剤2000錠を得た。錠剤(100mg)1錠中の組成を表1に示す。

[表1]

表 エ

リマプロスト アルファチタス (リマプロストとして5 μ g)	0. 1 6 7 m g
デキストラン 4 0	1. 1 6 7 m g
デキストリン	8. 6 7 m g
乳糖	8 4. 3 m g
トウモロコシデンプン	5. 0 m g
軽質無水ケイ酸	0. 2 0 m g
ステアリン酸	0. 5 0 m g
合計	1 0 0. 0 m g

産業上の利用可能吐

[0051] 眼循環障害患者に、1日あたり5 μ gから50 μ gのリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改苦用剤を用いれば、眼循環障害が改苦され、眼循環障害に起因する症状の治療および／または進展を抑制することができる。さらに、眼底周辺部に加え黄斑部の出血や浮腫が改苦されるので視力低下等の症状を改苦することができ、また眼循環障害に起因する疾患に伴う眼底出血の消失期間、およびそれに伴う視力低下の回復および／または視野障害改苦までの期間を短縮することができる。

また本発明の剤は経口投与可能であるため、優れた利便性を有する安全かつ有効な眼循環障害改苦用剤となりうる。

図面の簡単な説明

- [0052] [図1]本発明の剤の処置前の左眼底写真を示す。
 [図2]本発明の剤の投与1週間後の左眼底写真を示す。
 [図3]本発明の剤の投与3ヶ月後の左眼底写真を示す。
 [図4]本発明の剤の投与9ヶ月後の左眼底写真を示す。

請求の範囲

- [1] 眼循環障害患者に、1日あたり5はgから50はgのリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改苦用剤。
- [2] 眼循環障害に起因する症状の治療用および／または進展抑制用である請求項1記載の剤。
- [3] 眼循環障害に起因する症状が、網膜血管閉塞症または糖尿病網膜症である請求項2記載の剤。
- [4] 投与期間が4週乃至15週間である請求項1記載の剤。
- [5] 1日1回乃至3回経口投与するための請求項1記載の剤。
- [6] 1回あたり5はgまたは10はgのリマプロストを、1日3回、経口投与するための請求項5記載の剤。
- [7] 1回あたり5はgまたは10はgのリマプロストを、1日3回、4週乃至15週間経口投与するための請求項6記載の剤。
- [8] 錠剤、カプセル剤または顆粒剤である請求項1記載の剤。
- [9] 血管拡張用、血小板凝集抑制用、赤血球変形能亢進用、活性酸素産生抑制用、出血吸収促進用および／または血管新生抑制用である請求項1記載の剤。
- [10] 眼循環障害に起因する症状が、視神経萎縮、網膜血管炎、眼底出血、網膜浮腫、黄斑浮腫、血管新生および／または網膜白斑である請求項2記載の剤。
- [11] 眼循環障害に起因する症状が、視力低下、視野障害、霧視、変視、中心暗点、飛蚊症、頭痛および／または眼痛である請求項2記載の剤。
- [12] 治療用が眼底出血の消失期間短縮用である請求項2記載の剤。
- [13] 治療用が眼底出血に伴う視力低下の回復および／または視野障害改苦の期間短縮用である請求項2記載の剤。
- [14] 眼循環障害に起因する症状に伴う合併症の治療用および／または予防用である請求項1記載の剤。
- [15] 合併症が、低循環網膜症、虹彩ルベオシス、血管新生緑内障および／または網膜剥離である請求項14記載の剤。
- [16] 眼底出血が、網膜血管閉塞症または糖尿病網膜症に伴う眼底出血である請求項1

2記載の剤。

- [17] 網膜血管閉塞症患者に、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血の消失期間短縮用剤。
- [18] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための請求項17記載の剤。
- [19] 網膜血管閉塞症患者に、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血に伴う視力低下の回復および／または視野障害改善の期間短縮用剤。
- [20] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための請求項19記載の剤。
- [21] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、4週乃至15週間経口投与するための請求項18または20記載の剤。
- [22] 糖尿病網膜症患者に、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血の消失期間短縮用剤。
- [23] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための請求項22記載の剤。
- [24] 糖尿病網膜症患者に、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼底出血に伴う視力低下の回復および／または視野障害改善の期間短縮用剤。
- [25] 1回あたり5_{はg}または10_{はg}のリマプロストを、1日3回、2週乃至52週間経口投与するための請求項24記載の剤。
- [26] リマプロストと、循環改善薬、血栓溶解薬、抗凝固薬、抗血小板薬、血管拡張薬、ビタミン薬、ヨウ素薬、mブロッカー、プロスタグランジン製剤、低分子デキストランおよび止血薬から選択される1種以上とを細み合わせて投与するための請求項1記載の剤。
- [27] 眼循環障害患者に対し、1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与することを特徴とする眼循環障害改善方法。
- [28] 眼循環障害に起因する症状の治療および／または進展抑制方法である請求項27

記載の方法。

- [29] 1日あたり5_{はg}から50_{はg}のリマプロストを2週乃至72週間経口投与するための眼循環障害改善剤。
- [30] 眼循環障害改善剤が眼循環障害に起因する症状の治療用および／または進展抑制剤である請求項29記載の剤。

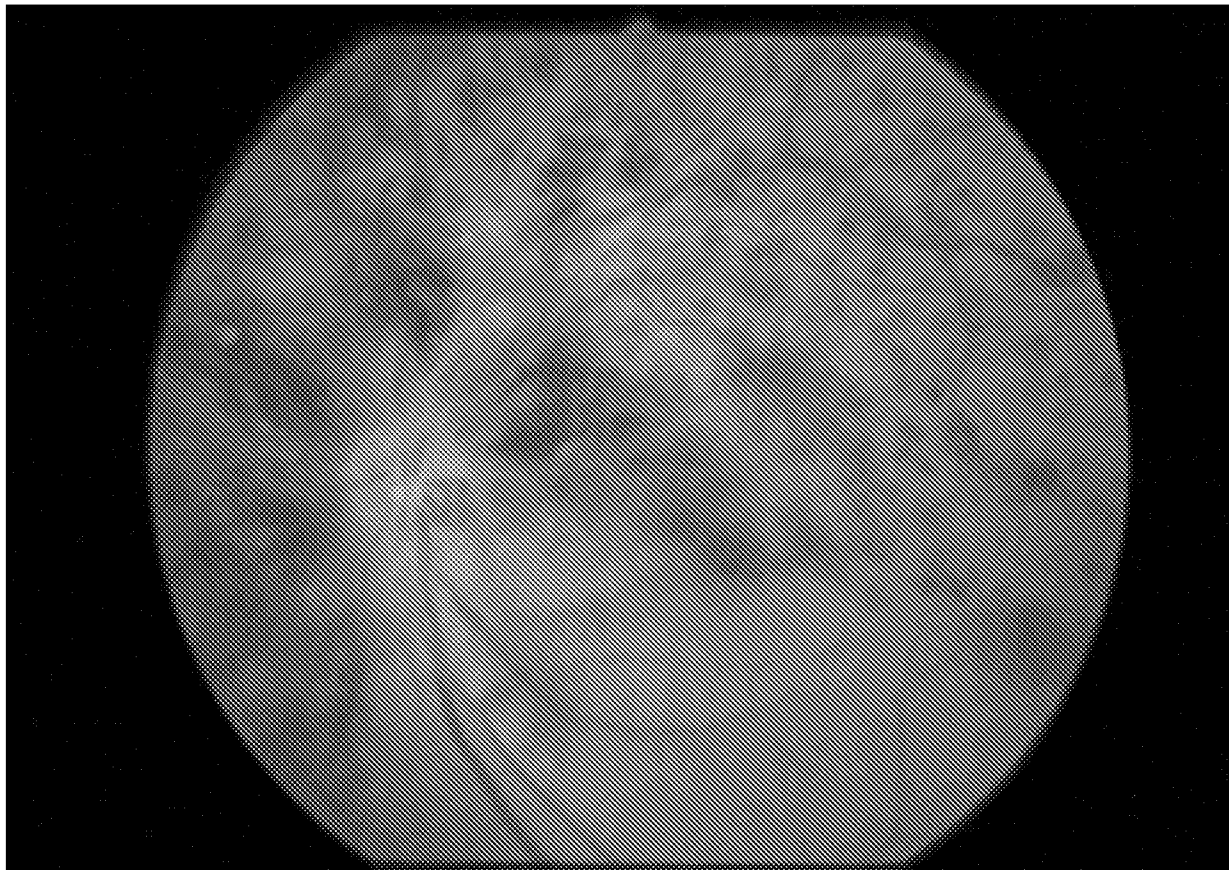
[図1]



[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/066430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/55 75 (2006.01), A61K9/16 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K9/48 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61K47/04 (2006.01), A61K47/36 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P27/02 (2006.01)

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)

A61K31/5575, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K45/00, A61K47/04, A61K47/36, A61P9/00, A61P9/10, A61P27/02

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	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)

CAplus (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPI DS (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7 580 (JDream2),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ryosuke WAKUSAWA et al., "Shinkosei no Gimomaku Shikiso Hensei o Teishita white dot syndrome no 1 Rei", Japanese Journal of Clinical Ophthalmology, 2006 Nen 5 Gatsu, Vol. 60, No. 5, pages 775 to 780	1 - 11, 14, 26, 29, 30
Y	Natsuyo HATA et al., "Jiko Men'eki Momakusho ga Utawareteta 2 Rei", Japanese Journal of Clinical Ophthalmology, 2005 Nen 11 Gatsu, Vol. 52, No. 12, pages 1837 to 1842	12, 13, 15 - 25
Y	Junji KOMABA et al., "Kenko Seijin Dansei o Taisho to shita Opalmon-jo (Limaprost Afladex-jo) no Rinsho Yakubutsu Dotai Shiken", The Journal of Medicine, 25 February, 2005 (25.02.05), Vol. 53, No. 2, pages 265 to 271	1 - 26, 29, 30



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

22 October, 2007 (22.10.07)

Date of mailing of the international search report

30 October, 2007 (30.10.07)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/066430

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Masanori FUKUSHIMA, Merck Manual, 17th edition, Japanese language edition, Nikkei Business Publications, Inc., 10 December, 1999 (10.12.99), pages 728 to 736	10, 12, 13, 15-25
Y	Shigeaki HINOHARA et al., 1997 Kyo no Chiryo Shishin, Igaku-Shoin Ltd., 15 January, 1997 (15.01.97), pages 816 to 818	10, 12, 13, 15-25
Y	WO 2000/10605 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 March, 2000 (02.03.00), Full text; particularly, page 2, lines 10 to 19 & EP 1112749 A2 & CA 2341195 A	10, 12, 13, 15-25
Y	WO 1998/29135 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 09 July, 1998 (09.07.98), Full text; particularly, page 1, line 8 to page 3, line 15 & EP 956866 A1 & AU 7888798 A	10, 12, 13, 15-25
A	Noboru SEKIYA et al., "Opalmon-jo no Kashitsuka deno Anteisei Kaizen I - Dextran Matawa Dextrin no Tenka ni yoru Anteika -", Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, 01 March, 2006 (01.03.06), Vol. 66, No. 2, pages 160 to 166	1-26, 29, 30
A	JP 2005-314413 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 November, 2005 (10.11.05), Full text; particularly, Claims; page 7, Par. No. [0028]; examples (Family: none)	1-26, 29, 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/066430

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

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

JSTPlus (JDream2)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/066430

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

1. ☒ Claims Nos.: 27, 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 27 and 28 relate to a method for treatment of the human body by therapy, and therefore relate to a subject matter which this international searching authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2) (a) (i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明に属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl A61K31/5575 (2006.01)i, A61K9/16 (2006.01)1, A61K9/20(2006.01)1, A61K9/48 (2006.01)1,
A61K45/00 (2006.01)1, A61K47/04(2006.01)1, A61K47/36(2006.01)1, A61P9/00(2006.01)1,
A61P9/10 (2006.01)1, A61P27/02 (2006.01)1

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (H 際特許分類 (IPC))

Int Cl A61K31/5575, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K45/00, A61K47/04, A61K47/36, A61P9/00, A61P9/10,
A61P27/02

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 1971-2007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

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用括)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN),
JMEDPlus (JDream2), JST7580 (jDream2), JSTPlus (Dream2)

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 請求の範囲の番号
X	涌澤亮介 他, 進行性の偽網膜色素変性を呈した white dot syndrome (1例, 臨床眼科, 2006年5月, Vol. 60/No. 5, p. 775-780)	1-11, 14, 26, 29, 30
Y		12, 13, 15-25
Y	畑 奈津代 他, 自己免疫網膜症が疑われた2例, 臨床眼科, 2005年 11月, Vol. 52/No. 12, p. 1837-1842	1-26, 29, 30

訂 C欄の続きにも文献が列挙されている。

訂 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	の日の後に公表された文献
IA」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	IT」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
IE」国際出願日前の出願または特許であるか、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
IL」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
IO」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	I&」同一パテントファミリー文献
rpj 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

22.10.2007

国際調査報告の発送日

30.10.2007

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

富麻 博文

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3543

c (続き) . 関連すると招められる文献		
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 請求の範囲の番号
Y	駒場淳二 他, 健康成人男性を対象としたオパルモノ錠 (リマプロスト アルファデスク錠) の臨床薬物動態試験, 医学と薬学, 2005.02.25, Vol. 53/NO. 2, p. 265-271	1-26, 29, 30
Y	福島雅典, メルクマニユアル, 第 17 版 日本語版, 日経 BP 社, 1999. 12. 10, p. 728-736	10, 12, 13, 15-25
Y	日野原車明 他, 1997 今日の治療指針, 医学書院, 1997.01.15, p. 816-818	10, 12, 13, 15-25
Y	WO 2000/10605 A1 (千寿製薬株式会社) 2000. 03. 02, 全文、特に、第 2 頁第 10-19 行 & EP 1112749 A2 & CA 2341195 A	10, 12, 13, 15-25
Y	WO 1998/29135 A1 (麒麟麦酒株式会社) 1998.07.09, 全文、特に、第 1 頁第 8 行-第 3 頁第 15 行 & EP 956866 A1 & AU 7888798 A	10, 12, 13, 15-25
A	関屋 昇 他, オパルモノ錠の加湿下での安定性改善 I-デキストランまたはデキストリンの添加による安定化-, 薬剤学, 2006. 03. 01, Vol. 66/No. 2, p. 160-166	1-26, 29, 30
A	JP 2005-314413 A (大野薬品工業株式会社) 2005.11.10, 全文、特に、[特許請求の範囲]、第 7 頁 [0028]、実施例 (ファミリーなし)	1-26, 29, 30

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査かてきないときの意見 (第1ページの2の続き)

供第8条第3項 (P C T 17条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 訂 請求の範囲 27, 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲27, 28は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条 (2) (a) (i) 及びPCT規則39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. 訂 請求の範囲 は、有青義な国際調査をすることかてきる程度まで所定の要件を備たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. r 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 訂 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. r 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することかてきたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 亡 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. r 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する任青

r 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

訂 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

r 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。