

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 1 月 16 日(16.01.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/010654 A2

(51) 国際特許分類:

<i>A61K 31/444</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4704</i> (2006.01)
<i>A61K 31/138</i> (2006.01)	<i>A61K 31/496</i> (2006.01)
<i>A61K 31/222</i> (2006.01)	<i>A61K 31/498</i> (2006.01)
<i>A61K 31/343</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
<i>A61K 31/353</i> (2006.01)	<i>A61K 31/542</i> (2006.01)
<i>A61K 31/382</i> (2006.01)	<i>A61K 31/551</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4168</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5575</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4178</i> (2006.01)	<i>A61K 45/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/433</i> (2006.01)	<i>A61P 27/02</i> (2006.01)
<i>A61K 31/437</i> (2006.01)	<i>A61P 27/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/44</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/068927

(22) 国際出願日: 2013 年 7 月 11 日(11.07.2013)

(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 2012-157204 2012 年 7 月 13 日(13.07.2012) JP

(71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 桐原 朋子 (KIRIHARA, Tomoko); 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 島▲崎▼ 敦 (SHIMAZAKI, Atsushi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 中村 雅胤 (NAKAMURA, Masatsugu); 〒

6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 渡邊 彰, 外 (WATANABE, Akira et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナバビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告なし; 国際調査報告を受け取り次第公開される。(規則 48.2(g))

(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUND COMBINATION

(54) 発明の名称: スルホンアミド化合物の組み合わせ

(57) Abstract: A combination of drugs for the prevention or treatment of glaucoma or ocular hypertension, said combination being useful as a prevention or treatment agent for glaucoma or ocular hypertension. Ocular tension lowering effects can be mutually complemented and/or enhanced by combining (6-{[4-(pyrazole-1-yl)benzyl](pyridine-3-ylsulfonyl)aminomethyl}pyridine-2-ylamino) isopropyl acetate and other drugs for the prevention or treatment of glaucoma or ocular hypertension. The drugs can be administered either as a combined administration or as a mixture.

(57) 要約: 緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤として有用な、緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の組み合わせを見出す。(6-{[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸イソプロピルと他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせることで、眼圧下降作用をお互いに補完および/または増強する。投与の形態としては、併用投与しても、合剤として投与してもよい。



WO 2014/010654 A2

明 細 書

発明の名称：スルホンアミド化合物の組み合わせ

技術分野

[0001] 本発明は（６－{〔４－（ピラゾール－１－イル）ベンジル〕（ピリジン－３－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－２－イルアミノ）酢酸イソプロピルと他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせた緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤、または眼圧下降剤に関するものである。

背景技術

[0002] 緑内障は、種々の病因により眼圧が上昇し、眼球の内部組織（網膜、視神経など）が障害を受けることで失明に至る危険性のある難治性の眼疾患である。緑内障の治療方法としては、眼圧下降療法が一般的であり、その代表的なものとして薬物療法、レーザー治療法、手術療法などがある。

[0003] 薬物療法には、交感神経作動薬（ジピペフリンなどの非選択性刺激薬、ブリモニジンなどの α_2 受容体作動薬）、交感神経遮断薬（チモロール、ベフロロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキシソロール、レボブノロール、メチプラノロール（Metipranolol）などの β 受容体遮断薬、塩酸ブナゾシンなどの α_1 受容体遮断薬）、副交感神経作動薬（ピロカルピンなど）、炭酸脱水酵素阻害薬（アセタゾラミドなど）、プロスタグランジン類（イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロストなど）などの薬物が使用されている。また、Rhoキナーゼ阻害剤（SNJ-1656など）、アデノシン作動薬（INO-8875など）、セロトニン遮断薬（BVT-28949）などが新たな薬物として開発中である。また、これらの他にも、プロスタグランジンE₂受容体サブタイプ2アゴニスト（EP₂アゴニスト）に眼圧下降作用があることが知られており、高いEP₂受容体選択性と強力なEP₂アゴニスト作用を有するスルホンアミド化合物が緑内障の治療薬として有望であることが国際公開第2010/113

957号（特許文献1）に報告されている。

[0004] ところで、緑内障を治療する目的で眼圧下降作用を有する薬剤を組み合わせる使用することが複数報告されている。例えば、特許第2726672号公報（特許文献2）には、交感神経遮断薬とプロスタグランジン類の組み合わせの投与が報告されている。また、国際公開第2002/38158号（特許文献3）には、眼圧下降作用を有する薬剤をいくつか組み合わせて眼に投与することによる緑内障の治療方法が開示されている。さらに、国際公開第2004/019951号（特許文献4）には、Rhoキナーゼ阻害剤とプロスタグランジン類の組み合わせの投与が、国際公開第2004/045644号（特許文献5）にはRhoキナーゼ阻害剤および β 受容体遮断薬の組み合わせの投与が報告されている。

[0005] しかしながら、いずれの文献にも高いEP2受容体選択性および強力なEP2アゴニスト作用を有する（6- { [4-（ピラゾール-1-イル）ベンジル]（ピリジン-3-イルスルホニル）アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ）酢酸イソプロピルと他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬との組み合わせを具体的に開示する報告はこれまでになく、当然、これらの組み合わせが眼圧に対してどのような効果を示すかについては一切知られていない。

特許文献1：国際公開第2010/113957号

特許文献2：特許第2726672号公報

特許文献3：国際公開第2002/38158号

特許文献4：国際公開第2004/019951号

特許文献5：国際公開第2004/045644号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤として有用な、緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の組み合わせを見出すことは非常に興味のある課題である。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤との組み合わせによる効果を鋭意研究した結果、(6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルと他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤とを組み合わせることで各薬剤の単独使用時と比較して眼圧下降作用が増強することを見出し、本発明を完成させた。すなわち、本発明は以下に関する。
- [0008] (1) (6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルと1または複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬(ただしタフルプロストを除く)とを組み合わせた緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤。
- [0009] (2) (6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルと1または複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬(ただしタフルプロストを除く)とを組み合わせた眼圧下降剤。
- [0010] (3) 他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬(ただしタフルプロストを除く)が、非選択性交感神経作動薬、 α_2 受容体作動薬、 α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、副交感神経作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類及びRhoキナーゼ阻害剤からなる群より選択される1または複数種の予防または治療剤である、上記(1)または(2)に記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [0011] (4) 非選択性交感神経作動薬がジピペフリンである上記(3)に記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [0012] (5) α_2 受容体作動薬がブリモニジンまたはアプラクロニジンである上記(3)または(4)に記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [0013] (6) α_1 受容体遮断薬がブナゾシンである上記(3)～(5)のいずれかに

記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[0014] (7) β 受容体遮断薬がチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソロール、レボブノロールまたはメチプラノロールである上記 (3) ~ (6) のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[0015] (8) 副交感神経作動薬がピロカルピンである上記 (3) ~ (7) のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[0016] (9) 炭酸脱水酵素阻害剤がドルゾラミド、布林ゾラミドまたはアセタゾラミドである上記 (3) ~ (8) のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[0017] (10) プロスタグランジン類がイソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロストまたはビマトプロストである上記 (3) ~ (9) のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[0018] (11) Rhoキナーゼ阻害剤が (R) - トランス - N - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド、 (R) - (+) - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド、1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジンまたは 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチルピペラジンである上記 (3) ~ (10) のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[0019] 尚、上記 (1) から (11) の各構成は、任意に 1 以上を選択して組み合わせることができる。

[0020] また、明細書の以降において、「他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬」の記載は、タフルプロストを除いた「他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬」を意味するものとする。

発明の効果

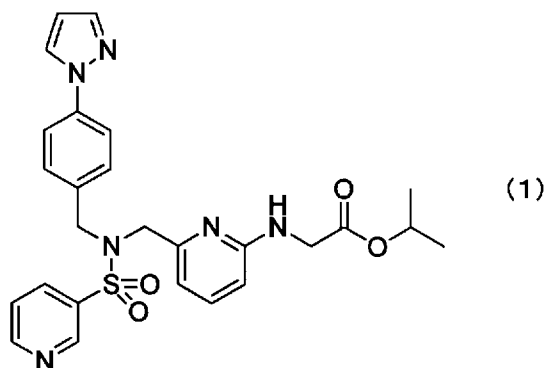
[0021] (6 - { [4 - (ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸イソプロピ

ルと他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせることで、眼圧下降作用が増強する。したがって、本発明は緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤、眼圧下降剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 本発明は、下記式（１）で示される（６－{〔４－（ピラゾール－１－イル）ベンジル〕（ピリジン－３－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－２－イルアミノ）酢酸イソプロピル（以下、本化合物ともいう）と１または複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤、眼圧下降剤であり、お互いにその作用を補完および／または増強するものである。

[0023] [化１]



[0024] 本発明における本化合物は、国際公開第２００９／１１３６００号または国際公開第２０１０／１１３９５７号に記載された方法により合成することができる。

[0025] 本発明は、本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる緑内障若しくは高眼圧症を予防または治療するところに特徴がある。本発明における緑内障としては、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、plateau iris syndromeなどが例示される。

- [0026] 本発明において、本化合物と1または複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬との組み合わせとは、本化合物と1～3種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる場合が好ましく、本化合物と1または2種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる場合がより好ましい。
- [0027] 本発明における他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬は、眼圧下降作用を有して緑内障治療に有用なものであればよく、非選択性交感神経作動薬、 α_2 受容体作動薬、 α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、副交感神経作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、Rhoキナーゼ阻害剤などが挙げられる。本化合物と2種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる場合、2種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬は、 β 受容体遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤及びプロスタグランジン類からなる群より選択される2種の予防または治療剤である場合が好ましく、 β 受容体遮断薬及び炭酸脱水酵素阻害剤である場合、又は β 受容体遮断薬及びプロスタグランジン類である場合がより好ましい。
- [0028] 非選択性交感神経作動薬の具体例としては、ジピペフリンが挙げられ、 α_2 受容体作動薬の具体例としては、ブリモニジン、アプラクロニジンが挙げられ、 α_1 受容体遮断薬の具体例としてはブナゾシンが挙げられ、 β 受容体遮断薬の具体例としては、チモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキシロール、レボブノロール、メチプラノロールが挙げられ、副交感神経作動薬の具体例としてはピロカルピンが挙げられ、炭酸脱水酵素阻害剤の具体例としては、ドルゾラミド、布林ゾラミド、アセタゾラミドが挙げられる。
- [0029] プロスタグランジン類の具体例としては、特開昭59-1418号公報に開示されているプロスタグランジン類（特にプロスタグランジンF 2α のような天然のプロスタグランジン）、特表平3-501025号公報に開示されているラタノプロストなどのプロスタグランジン類、特開平2-108号公報に開示されているイソプロピルウノプロストンなどのプロスタグランジ

ン類、特表平8-501310号公報に開示されているビマトプロストなどのプロスタグランジン類、特開平10-182465号公報に開示されているトラボプロストなどのプロスタグランジン類、Surv Ophthalmol 47(Suppl 1): S13-S33, 2002に開示されているAL-6598などのプロスタグランジン類、Exp Eye Res. 89: 608-17, 2009に開示されているPGF-04475270などのプロスタグランジン類などが挙げられ、中でもPGF2 α またはPGF2 α 誘導体であることが好ましく、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロストまたはビマトプロストであることがより好ましい。

[0030] 本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤とは、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。例えば、ROK α (ROCK-1)、p160ROCK (ROK β 、ROCK-1) およびその他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を阻害する化合物が挙げられる。Rhoキナーゼ阻害剤の具体例としては、国際公開第98/06433号、国際公開第00/09162号に開示されている(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドなどのRhoキナーゼ阻害剤や国際公開第97/23222号、Nature, 389, 990-994(1997)に開示されている1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン、1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンなどのRhoキナーゼ阻害剤が、国際公開第01/56988号に開示されている(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)アミンなどのRhoキナーゼ阻害剤が、国際公開第02/100833号に開示されている(1-ベンジルペリジン-4-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)アミンなどのRhoキナーゼ阻害剤が、国際公開第02/076976号に開示されているN-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-N-(1H-インダ

ゾール-5-イル) アミンなどのR h oキナーゼ阻害剤が、国際公開第02/076977号に開示されているN-4-(1H-インダゾール-5-イル)-6,7-ジメトキシ-N-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-2,4-ジアミンなどのR h oキナーゼ阻害剤が、国際公開第99/64011号に開示されている4-メチル-5-(2-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-スルホニル)イソキノリンなどのR h oキナーゼ阻害剤が例示される。中でも特に、(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンまたは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンが好ましい。

[0031] 本化合物と2種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる場合の2種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の具体例としては、チモロール及びドルゾラミド、チモロール及びラタノプロスト、チモロール及びトラボプロストが挙げられる。

[0032] 本発明における本化合物および他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬は塩の形態も包含する。それらは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、アンモニアとの塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1,2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸

ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられ、アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられ、アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられ、金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2,2-イミノビス(エタノール)、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、プロカイン、N,N-ビス(フェニルメチル)-1,2-エタンジアミン等との塩が挙げられる。

[0033] また、本発明における本化合物および他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬は、エステル、アミドなどの誘導体も包含する。エステルの具体例としては、他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬中のヒドロキシル基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したエステル、他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬中のカルボキシル基とメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコールなどのアルコールが縮合したエステルが例示される。アミドの具体例としては、本化合物および／または他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬中のアミノ基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したアミド、他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬中のカルボキシル基とメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミンなどのアミンが縮合したアミドが例示される。

[0034] さらに、本発明における本化合物および他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよい。

[0035] 投与形態としては、本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または

治療薬とを別々に処方した複数の製剤とした形態で投与（併用投与）してもよく、また、それぞれの成分を配合した1つの製剤とした形態（合剤）で投与してもよい。合剤である場合が好ましい。さらに、本化合物と複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを組み合わせる場合には、それぞれの成分を併用投与してもよく、本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬のうち任意の成分を配合した合剤と残りの成分とを併用投与してもよく、すべての成分を配合した合剤としてもよい。

[0036] 本発明の製剤は経口でも非経口でも投与することができ、これらの製剤化には特別な技術は必要なく、汎用される技術を用いて製剤化をすることができる。投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが挙げられ、点眼剤または眼軟膏が好ましい。

[0037] 本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを別々に製剤化する場合は、それぞれ公知の方法に準じて製剤を調製することができる。例えば、本化合物の製剤は、国際公開第2009/113600号または国際公開第2010/113957号に記載の製剤例を参考にして調製することができる。他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の製剤としては、既に市販されているジピペフリン、ブリモニジン、アプラクロニジン、ブナゾシン、チモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソロール、レボブノロール、メチプラノロール、ピロカルピン、ドルゾラミド、布林ゾラミド、アセタゾラミド、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、コソプト（登録商標）配合点眼液、ザラカム（登録商標）配合点眼液、デュオトラバ（登録商標）配合点眼液などの製剤またはそれに準じたものを使用することもできる。Rhキナーゼ阻害剤の製剤は、上述した国際公開第00/09162号、国際公開第97/23222号などに記載された製剤例を参考にして調製することができる。

[0038] また、本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の任意の組み合わせを配合した1つの製剤を調製する場合も、公知の方法に準じて

調製することができる。

[0039] 点眼剤とする場合は、精製水、緩衝液などに本化合物や他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬を添加・攪拌した後、pH調整剤によりpHを調整することで所望の点眼剤を調製できる。また、必要に応じて点眼剤に汎用されている添加剤を用いることができ、添加剤としては、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、安定化剤、防腐剤などが挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどが挙げられ、緩衝化剤としては、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸などが挙げられ、界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられ、安定化剤としては、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどが挙げられ、防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどの防腐剤などが挙げられる。

[0040] 点眼剤のpHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよく、pH4～8の範囲が好ましく、pH5～7の範囲がより好ましい。

[0041] 眼軟膏とする場合は、汎用される基剤を用いて調製することができ、基剤としては、白色ワセリン、流動パラフィンなどが挙げられる。

[0042] 錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの経口剤とする場合は、増量剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、皮膜剤などを必要に応じて加え調製することができる。増量剤としては、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油などが挙げられ、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが挙げられ、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられ、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられ、コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂などが挙げられ、皮膜剤としては、ゼラチン皮膜などが挙げられる。

[0043] 本化合物および他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の投与量

は、剤型、投与すべき患者の症状の軽重、年齢、体重、投与経路、医師の判断などに応じて適宜変えることができる。点眼投与の場合を主に例にとり以下に説明する。

[0044] 本化合物の投与量は、点眼剤の場合には、通常1日の投与量は0.05～500 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与でき、患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。点眼剤中の本化合物の濃度に特に制限はないが、0.00001～3 w/v %の範囲内、好ましくは0.0001～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.001～0.1 w/v %の範囲内、さらに好ましくは0.003～0.03 w/v %の範囲内の濃度の点眼剤を1日1回又は数回点眼することができる。なお、点眼剤の濃度は、本化合物のフリー体及びその塩のいずれの重さを基準として計算されたものであってもよい（以下、同じ）。また、眼軟膏の場合には、通常、通常1日の投与量は0.0001～30 mgの範囲内、好ましくは0.0003～10 mgの範囲内、より好ましくは0.001～3 mgの範囲内、さらに好ましくは0.003～1 mgの範囲内で1回又は数回に分けて投与することができる。

[0045] 非選択性交感神経作動薬の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は1～5000 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、ジピペフリンの場合には1日量として2～3000 μ gが通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。また、他の非選択性交感神経作動薬についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼液中の非選択性交感神経作動薬の濃度に特に制限はないが、ジピペフリンの場合には、0.001～3 w/v %の範囲内、好ましくは0.04～0.1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.04 w/v %または0.1 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0046] α_2 受容体作動薬の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は2～3000 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる

。より具体的に言えば、ブリモニジンの場合には1日量として2～1000 μg が、アプラクロニジンの場合には、1日量として20～3000 μg が通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。また、他の α_2 受容体作動薬についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼液中の α_2 受容体作動薬の濃度に特に制限はないが、ブリモニジンの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.1～0.5 w/v %の範囲内、より好ましくは0.1 w/v %、0.15 w/v %、0.2 w/v %または0.5 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。またアプラクロニジンの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.5～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.5 w/v %または1 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0047] α_1 受容体遮断薬の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は1～5000 μg の範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、ブナゾシンの場合には1日量として2～3000 μg が通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。また、他の α_1 受容体遮断薬についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼液中の α_1 受容体遮断薬の濃度に特に制限はないが、ブナゾシンの場合には、0.001～0.3 w/v %の範囲内、好ましくは0.003～0.03 w/v %の範囲内、より好ましくは0.01 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0048] β 受容体遮断薬の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は5～5000 μg の範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、チモロールの場合には1日量として5～1500 μg が、ベフノロールの場合には、1日量として10～2000 μg が、カルテオロールの場合には1日量として10～5000 μg が、ニプラジロールの場合には1日量として10～1250 μg が、ベタキシロールの場合には1日量として50～1000 μg が、レボブノロールの場合には1日量とし

て5～5000 μg が、メチプラノロールの場合には1日量として5～5000 μg が通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。また、他の β 受容体遮断薬についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼剤中の β 受容体遮断薬の濃度に特に制限はないが、チモロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.1～0.5 w/v %の範囲内、より好ましくは0.1 w/v %、0.25 w/v %または0.5 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。またベフノロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.25～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.25 w/v %、0.5 w/v %または1 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。カルテオロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは1～2 w/v %の範囲内、より好ましくは1 w/v %または2 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。ニプラジロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.25 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。ベタキシロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.25～0.5 w/v %の範囲内、より好ましくは0.25 w/v %または0.5 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。レボブノロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.25～0.5 w/v %の範囲内、より好ましくは0.25 w/v %または0.5 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。メチプラノロールの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.3 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0049] 副交感神経作動薬の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は5～300000 μg の範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、ピロカルピンの場合には1日量として5～200000 μg が通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などによ

り適宜増減できる。また、他の副交感神経作動薬についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼液中の副交感神経作動薬の濃度に特に制限はないが、ピロカルピンの場合には、0.01～20 w/v %の範囲内、好ましくは0.1～5 w/v %の範囲内、より好ましくは0.5 w/v %、1 w/v %、2 w/v %、3 w/v %または4 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0050] 炭酸脱水酵素阻害剤の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は10～10000 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、ドルゾラミドの場合には1日量として10～10000 μ gが、布林ゾラミドの場合には、1日量として20～5000 μ gが通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。また、他の炭酸脱水酵素阻害剤についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼剤中の炭酸脱水酵素阻害剤の濃度に特に制限はないが、ドルゾラミドの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.5～2 w/v %の範囲内、より好ましくは0.5 w/v %、1 w/v %または2 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。また布林ゾラミドの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.1～2 w/v %の範囲内、より好ましくは1 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。また、アセタゾラミドの場合には、0.01～5 w/v %の範囲内、好ましくは1～5 w/v %の範囲内の濃度の点眼剤を用いることができる。なお、アセタゾラミドを経口投与する場合には、1日量として250～1000 mgを使用することができる。

[0051] プロスタグランジン類の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は0.1～1000 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、ラタノプロストの場合には1日量として1～5 μ gが、イソプロピルウノプロストンの場合には1日量として30～300 μ gが、ビマトプロストの場合には1日量として2～30 μ gが、ト

ラボプロストの場合には1日量として0.5～5 μg が通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状などにより適宜増減できる。また、他のプロスタグランジン類についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。点眼剤中のプロスタグランジン類の濃度に特に制限はないが、ラタノプロストの場合には、0.0001～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.0005～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.001～0.1 w/v %の範囲内、さらに好ましくは0.005 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。イソプロピルウノプロストンの場合には、0.001～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.01～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.12～0.15 w/v %の範囲内、さらに好ましくは0.12 w/v %または0.15 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。ビマトプロストの場合には、0.0001～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.001～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.01～0.03 w/v %の範囲内、さらに好ましくは0.01 w/v %または0.03 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。トラボプロストの場合には、0.0001～5 w/v %の範囲内、好ましくは0.001～1 w/v %の範囲内、より好ましくは0.004 w/v %の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0052] R h oキナーゼ阻害剤の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は0.025～10000 μg の範囲で、1日に1回または数回に分けて投与することができ、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。点眼液中のR h oキナーゼ阻害剤の濃度に特に制限はないが、0.0001～5 w/v %、好ましくは0.001～1 w/v %の範囲内の濃度の点眼剤を1日1回または数回点眼することができる。

[0053] これらの投与量は本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを併用投与するときに適用されるが、本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬の任意の組み合わせの合剤を投与する場合には

、1日の投与量が上記の各成分の投与量の範囲内になるように、配合割合を適宜選択した製剤を調製して、その配合製剤を1日1回または数回に分けて投与できる。

[0054] 以下に製剤例および薬理試験を示すが、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。

[0055] [製剤例]

本発明における本化合物と他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬とを配合した点眼剤と眼軟膏の具体的な製剤例を以下に示す。

[0056] [製剤例1]

点眼剤（100mL中）

本化合物	0.01g
塩酸ジピペフリン	0.04g
リン酸二水素ナトリウム	0.15g
グリセリン	適量
ポリオキシシル35ヒマシ油	1.7g
エデト酸ナトリウム	0.05g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0057] [製剤例2]

点眼剤（100mL中）

本化合物	0.01g
マレイン酸チモロール	0.25g
リン酸二水素ナトリウム	0.15g
グリセリン	適量
ポリオキシシル35ヒマシ油	1.7g
エデト酸ナトリウム	0.05g

塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0058] [製剤例 3]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.01 g
マレイン酸チモロール	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 35 ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0059] [製剤例 4]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.01 g
塩酸ドルゾラミド	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 35 ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0060] [製剤例 5]

点眼剤（100 mL 中）

本化合物	0.01 g
ブリンゾラミド	1 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 35 ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0061] [製剤例 6]

点眼剤（100 mL 中）

本化合物	0.01 g
塩酸ドルゾラミド	1 g
マレイン酸チモロール	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 35 ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0062] [製剤例 7]

点眼剤（100 mL 中）

本化合物	0.01 g
------	--------

イソプロピルウノプロストン	0. 1 2 g
リン酸二水素ナトリウム	0. 1 5 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 3 5 ヒマシ油	1. 7 g
エデト酸ナトリウム	0. 0 5 g
塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0063] [製剤例 8]

点眼剤 (1 0 0 m L 中)

本化合物	0. 0 1 g
ラタノプロスト	0. 0 0 5 g
リン酸二水素ナトリウム	0. 1 5 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 3 5 ヒマシ油	1. 7 g
エデト酸ナトリウム	0. 0 5 g
塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0064] [製剤例 9]

点眼剤 (1 0 0 m L 中)

本化合物	0. 0 1 g
ビマトプロスト	0. 0 1 g
リン酸二水素ナトリウム	0. 1 5 g
グリセリン	適量
ポリオキシル 3 5 ヒマシ油	1. 7 g

エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0065] [製剤例 10]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.01 g
トラボプロスト	0.004 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシシル 35 ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0066] [製剤例 11]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.01 g
ラタノプロスト	0.005 g
マレイン酸チモロール	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシシル 35 ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量

水酸化ナトリウム 適量

精製水 適量

[0067] [製剤例 1 2]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物 0.01 g

酒石酸ブリモニジン 0.1 g

リン酸二水素ナトリウム 0.15 g

グリセリン 適量

ポリオキシル35ヒマシ油 1.7 g

エデト酸ナトリウム 0.05 g

塩化ベンザルコニウム 0.005 g

希塩酸 適量

水酸化ナトリウム 適量

精製水 適量

[0068] [製剤例 1 3]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物 0.01 g

酒石酸ブリモニジン 0.2 g

リン酸二水素ナトリウム 0.15 g

グリセリン 適量

ポリオキシル35ヒマシ油 1.7 g

エデト酸ナトリウム 0.05 g

塩化ベンザルコニウム 0.005 g

希塩酸 適量

水酸化ナトリウム 適量

精製水 適量

[0069] [製剤例 1 4]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.01 g
塩酸ブナゾシン	0.01 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシル35ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0070] [製剤例15]

点眼剤（100 mL 中）

本化合物	0.01 g
塩酸ピロカルピン	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
グリセリン	適量
ポリオキシル35ヒマシ油	1.7 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0071] [製剤例16]

眼軟膏（100 g 中）

本化合物	0.01 g
マレイン酸チモロール	0.5 g
流動パラフィン	10.0 g
白色ワセリン	適量

[0072] [製剤例 17]

眼軟膏（100 g 中）

本化合物	0.01 g
イソプロピルウノプロストン	0.12 g
流動パラフィン	10.0 g
白色ワセリン	適量

[0073] [製剤例 18]

眼軟膏（100 g 中）

本化合物	0.01 g
ラタノプロスト	0.005 g
流動パラフィン	10.0 g
白色ワセリン	適量

[0074] 上記処方において、本化合物の量を 0.001 g、0.003 g、0.03 g、0.1 g などに変えて、また、他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬や添加剤の種類および量を変えて、所望の組み合わせおよび所望の濃度の点眼剤および眼軟膏を調製することができる。

[0075] [薬理試験]

[実施例 1]

本化合物と β 受容体遮断薬との組み合わせの有用性を調べるため、実験動物（正常眼圧ウサギ）に本化合物とチモロールを併用投与したときの眼圧下降効果を検討した。

[0076] （被験化合物溶液の調製）

（1）基剤の調製

ポリオキシル 35 ヒマシ油 1.7 g に 0.5 % エデト酸ナトリウム / 10 % グリセリン溶液 10 mL、1 % 塩化ベンザルコニウム溶液 1 mL、精製水 30 mL、2 % ホウ酸 / 0.2 % ソルビン酸溶液 50 mL を加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤の pH を 6.5 前後とした後、精製水を適量加えて全量を 100 mL とし

た。

[0077] (2) 本化合物溶液の調製

ポリオキシシル 35 ヒマシ油 0.8 g に本化合物 0.001 g を加え、0.5 % エデト酸ナトリウム / 10 % グリセリン溶液 10 mL、1 % 塩化ベンザルコニウム溶液 1 mL、精製水 30 mL、2 % ホウ酸 / 0.2 % ソルビン酸溶液 50 mL を加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤の pH を 6.5 前後とした後、精製水を適量加えて全量を 100 mL とした。

[0078] (3) 生理食塩液の調製

市販の生理食塩液（商品名：大塚生食注、株式会社大塚製薬工場より入手）をそのまま使用した。

[0079] (4) チモロール溶液の調製

市販のチモロール点眼液をそのまま使用した。

[0080] (試験方法)

本化合物とチモロールとを併用投与したときの眼圧下降効果を検討した。比較対象として、本化合物を単独投与またはチモロールを単独投与したときの眼圧下降効果についても検討した。コントロールには基剤および生理食塩水を投与した。

[0081] (試験に使用した薬剤および動物)

本化合物溶液：0.001 w / v % 本化合物溶液（点眼量：50 μ L）

チモロール溶液：チモロール点眼液（商品名：チモプトール（登録商標）点眼液 0.5 %、点眼量：50 μ L）

実験動物：日本白色ウサギ（系統：JW、性別：雄性、一群 6 羽）

[0082] (投与方法および測定方法)

〔1〕本化合物とチモロールとの併用投与

(1) 0.4 % 塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール（登録商標）点眼液 0.4 %）を実験動物の両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

[0083] (2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し、初期眼圧とした。

[0084] (3) 本化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。少し時間をおいてチモロール溶液を同一眼に点眼した。

[0085] (4) 本化合物溶液点眼後 2 時間、4 時間および 6 時間に 0.4% 塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴ずつ眼圧測定眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は各 3 回測定し、その平均値を結果に示す。

[0086] [2] 本化合物の単独投与

チモロール溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0087] [3] チモロールの単独投与

本化合物溶液を基剤に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0088] [4] コントロール

本化合物溶液を基剤に、チモロール溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0089] (結果および考察)

各投与群の点眼後 4 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を表 1 に示す。眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、コントロール群の初期眼圧値からの眼圧値変動幅（ ΔIOP ）の平均値と各個体の ΔIOP の差を各群ともに 6 羽の平均値で示す。

[0090] [表1]

投与群	点眼後 4 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）（mmHg）
コントロール群	0.0
本化合物単独投与群	1.6
チモロール単独投与群	2.3
本化合物とチモロールとの併用投与群	6.4

[0091] 表 1 から明らかなように、本化合物とチモロールの併用投与群の点眼後 4 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、薬剤単独投与群、すなわ

ち、本化合物投与群およびチモロール投与群の点眼後4時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）よりも大きく、かつ、各薬剤単独投与によりひきおこされる点眼後4時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を合算した和よりも大きくなり、本化合物とチモロールの併用効果は相乗的なものであった。

[0092] 以上から、本化合物と β 受容体遮断薬を組み合わせることにより、相乗的な眼圧下降効果が得られることがわかった。

[0093] [実施例2]

本化合物とプロスタグランジン類との組み合わせの有用性を調べるため、実験動物（正常眼圧サル）に本化合物とラタノプロストを併用投与したときの眼圧下降効果を検討した。

[0094] （被験化合物溶液の調製）

（1）基剤の調製

ポリオキシル35ヒマシ油1.7gに0.5%エデト酸ナトリウム／10%グリセリン溶液10mL、1%塩化ベンザルコニウム溶液1mL、精製水30mL、2%ホウ酸／0.2%ソルビン酸溶液50mLを加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤のpHを6.5前後とした後、精製水を適量加えて全量を100mLとした。

[0095] （2）本化合物溶液の調製

ポリオキシル35ヒマシ油0.8gに本化合物0.0006gを加え、0.5%エデト酸ナトリウム／10%グリセリン溶液10mL、1%塩化ベンザルコニウム溶液1mL、精製水30mL、2%ホウ酸／0.2%ソルビン酸溶液50mLを加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤のpHを6.5前後とした後、精製水を適量加えて全量を100mLとした。

[0096] （3）生理食塩液の調製

市販の生理食塩液（商品名：大塚生食注、株式会社大塚製薬工場より入手

)をそのまま使用した。

[0097] (4) ラタノプロスト溶液の調製

市販のラタノプロスト点眼液をそのまま使用した。

[0098] (試験方法)

本化合物とラタノプロストとを併用投与した時の眼圧下降効果を検討した。比較対象として、本化合物を単独投与またはラタノプロストを単独投与した時の眼圧下降効果についても検討した。コントロールには基剤および生理食塩水を投与した。

[0099] (試験に使用した薬剤および動物)

本化合物溶液：0.0006 w/v % 本化合物溶液（点眼量：20 μ L）

ラタノプロスト溶液：ラタノプロスト点眼液（商品名：キサラン（登録商標）点眼液0.005%、点眼量：20 μ L）

実験動物：カニクイザル（性別：雄性、一群6頭）

[0100] (投与方法および測定方法)

〔1〕本化合物とラタノプロストとの併用投与

(1) 0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール（登録商標）点眼液0.4%）を実験動物の両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

[0101] (2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し、初期眼圧とした。

[0102] (3) 本化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。少し時間をおいてラタノプロスト溶液を同一眼に点眼した。

[0103] (4) 本化合物溶液点眼後2時間、4時間、6時間および8時間に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴ずつ眼圧測定眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は各3回測定し、その平均値を結果に示す。

[0104] 〔2〕本化合物の単独投与

ラタノプロスト溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0105] 〔3〕ラタノプロストの単独投与

本化合物溶液を基剤に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0106] 〔４〕コントロール

本化合物溶液を基剤に、ラタノプロスト溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0107] （結果および考察）

各投与群の点眼後８時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を表２に示す。眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、コントロール群の初期眼圧値からの眼圧値変動幅（ Δ I O P）の平均値と各個体の Δ I O Pの差を各群６頭の平均値で示す。

[0108] [表２]

投与群	点眼後８時間の眼圧下降幅 （対コントロール群平均値） （mmHg）
コントロール群	0. 0
本化合物単独投与群	1. 6
ラタノプロスト単独投与群	1. 5
本化合物とラタノプロストとの併用投与群	3. 3

[0109] 表２から明らかなように、本化合物とラタノプロストの併用投与群の点眼後８時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、薬剤単独投与群、すなわち、本化合物投与群およびラタノプロスト投与群の点眼後８時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）よりも大きくかつ、各薬剤単独投与により引き起こされる点眼後８時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を合算した和よりも大きくなり、本化合物とラタノプロストの併用効果は相乗的なものであった。

[0110] 以上から、本化合物とプロスタグランジン類を組み合わせることにより、相乗的な眼圧下降効果が得られることがわかった。

[0111] 〔実施例３〕

本化合物と α_2 受容体作動薬との組み合わせの有用性を調べるため、実験動

物（正常眼圧サル）に本化合物とブリモニジンを併用投与したときの眼圧下降効果を検討した。

[0112] （被験化合物溶液の調製）

（１）基剤の調製

ポリオキシル３５ヒマシ油１．７ｇに０．５％エデト酸ナトリウム／１０％グリセリン溶液１０ｍＬ、１％塩化ベンザルコニウム溶液１ｍＬ、精製水３０ｍＬ、２％ホウ酸／０．２％ソルビン酸溶液５０ｍＬを加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤のｐＨを６．５前後とした後、精製水を適量加えて全量を１００ｍＬとした。

[0113] （２）本化合物溶液の調製

ポリオキシル３５ヒマシ油０．８ｇに本化合物０．０００６ｇを加え、０．５％エデト酸ナトリウム／１０％グリセリン溶液１０ｍＬ、１％塩化ベンザルコニウム溶液１ｍＬ、精製水３０ｍＬ、２％ホウ酸／０．２％ソルビン酸溶液５０ｍＬを加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤のｐＨを６．５前後とした後、精製水を適量加えて全量を１００ｍＬとした。

[0114] （３）生理食塩液の調製

市販の生理食塩液（商品名：大塚生食注、株式会社大塚製薬工場より入手）をそのまま使用した。

[0115] （４）ブリモニジン溶液の調製

市販のブリモニジン点眼液をそのまま使用した。

[0116] （試験方法）

本化合物とブリモニジンとを併用投与した時の眼圧下降効果を検討した。比較対象として、本化合物を単独投与またはブリモニジンを単独投与した時の眼圧下降効果についても検討した。コントロールには基剤および生理食塩水を投与した。

[0117] （試験に使用した薬剤および動物）

本化合物溶液：0.0006 w/v % 本化合物溶液（点眼量：20 μ L）

ブリモニジン溶液：ブリモニジン点眼液（商品名：ALPHAGAN（登録商標）
P 0.15 %、点眼量：20 μ L）

実験動物：カニクイザル（性別：雄性、一群6頭）

[0118] （投与方法および測定方法）

〔1〕本化合物とブリモニジンとの併用投与

（1）0.4 %塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール（登録商標）
点眼液0.4 %）を実験動物の両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

[0119] （2）被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し、初期眼圧とした。

[0120] （3）本化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。少し時間をおいてブリモニジン溶液を同一眼に点眼した。

[0121] （4）本化合物溶液点眼後2時間、4時間、6時間および8時間に0.4 %塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴ずつ眼圧測定眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は各3回測定し、その平均値を結果に示す。

[0122] 〔2〕本化合物の単独投与

ブリモニジン溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0123] 〔3〕ブリモニジンの単独投与

本化合物溶液を基剤に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0124] 〔4〕コントロール

本化合物溶液を基剤に、ブリモニジン溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0125] （結果および考察）

各投与群の点眼後2時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を表3に示す。眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、コントロール群の初期眼圧値からの眼圧値変動幅（ Δ IOP）の平均値と各個体の Δ IOPの差を

各群 6 頭の平均値で示す。

[0126] [表3]

投与群	点眼後 2 時間の眼圧下降幅 (対コントロール群平均値) (mmHg)
コントロール群	0.0
本化合物単独投与群	2.6
ブリモニジン単独投与群	1.8
本化合物とブリモニジンとの併用投与群	5.3

[0127] 表 3 から明らかなように、本化合物とブリモニジンの併用投与群の点眼後 2 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、薬剤単独投与群、すなわち、本化合物投与群およびブリモニジン投与群の点眼後 2 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）よりも大きくかつ、各薬剤単独投与によりひきおこされる点眼後 2 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を合算した和よりも大きくなり、本化合物とブリモニジンの併用効果は相乗的なものであった。

[0128] 以上から、本化合物と α_2 受容体作動薬を組み合わせることにより、相乗的な眼圧下降効果が得られることがわかった。

[0129] [実施例 4]

本化合物と炭酸脱水酵素阻害剤との組み合わせの有用性を調べるため、実験動物（正常眼圧サル）に本化合物と布林ゾラミドを併用投与したときの眼圧下降効果を検討した。

[0130] （被験化合物溶液の調製）

（1）基剤の調製

ポリオキシル 35 ヒマシ油 1.7 g に 0.5% エデト酸ナトリウム / 10% グリセリン溶液 10 mL、1% 塩化ベンザルコニウム溶液 1 mL、精製水 30 mL、2% ホウ酸 / 0.2% ソルビン酸溶液 50 mL を加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤の pH を 6.5 前後とした後、精製水を適量加えて全量を 100 mL とし

た。

[0131] (2) 本化合物溶液の調製

ポリオキシシル 35 ヒマシ油 0.8 g に本化合物 0.0006 g を加え、0.5 % エデト酸ナトリウム / 10 % グリセリン溶液 10 mL、1 % 塩化ベンザルコニウム溶液 1 mL、精製水 30 mL、2 % ホウ酸 / 0.2 % ソルビン酸溶液 50 mL を加え溶解した。溶液を確認後、これに水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え、製剤の pH を 6.5 前後とした後、精製水を適量加えて全量を 100 mL とした。

[0132] (3) 生理食塩液の調製

市販の生理食塩液（商品名：大塚生食注、株式会社大塚製薬工場より入手）をそのまま使用した。

[0133] (4) ブリンゾラミド懸濁液の調製

市販のブリンゾラミド点眼液をそのまま使用した。

[0134] (試験方法)

本化合物とブリンゾラミドとを併用投与した時の眼圧下降効果を検討した。比較対象として、本化合物を単独投与またはブリンゾラミドを単独投与した時の眼圧下降効果についても検討した。コントロールには基剤および生理食塩水を投与した。

[0135] (試験に使用した薬剤および動物)

本化合物溶液：0.0006 w / v % 本化合物溶液（点眼量：20 μ L）

ブリンゾラミド懸濁液：ブリンゾラミド懸濁性点眼液（商品名：エイゾプト（登録商標）懸濁性点眼液 1 %、点眼量：20 μ L）

実験動物：カニクイザル（性別：雄性、一群 5 もしくは 6 頭）

[0136] (投与方法および測定方法)

[1] 本化合物とブリンゾラミドとの併用投与

(1) 0.4 % 塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール（登録商標）点眼液 0.4 %）を実験動物の両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

[0137] (2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し、初期眼圧とした。

[0138] (3) 本化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。少し時間をおいてブリンゾラミド懸濁液を同一眼に点眼した。

[0139] (4) 本化合物溶液点眼後 2 時間、4 時間、6 時間および 8 時間に 0.4 % 塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴ずつ眼圧測定眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は各 3 回測定し、その平均値を結果に示す。

[0140] [2] 本化合物の単独投与

ブリンゾラミド懸濁液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0141] [3] ブリンゾラミドの単独投与

本化合物溶液を基剤に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0142] [4] コントロール

本化合物溶液を基剤に、ブリンゾラミド溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

[0143] (結果および考察)

各投与群の点眼後 4 時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）を表 4 に示す。眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、コントロール群の初期眼圧値からの眼圧値変動幅（ ΔIOP ）の平均値と各個体の ΔIOP の差を各群 5 もしくは 6 頭の平均値で示す。

[0144] [表4]

投与群	点眼後 4 時間の眼圧下降幅 (対コントロール群平均値) (mmHg)
コントロール群	0.0
本化合物単独投与群	2.5
ブリンゾラミド単独投与群	1.6
本化合物とブリンゾラミドとの併用投与群	3.2

- [0145] 表4から明らかなように、本化合物と布林ゾラミドの併用投与群の点眼後4時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）は、薬剤単独投与群、すなわち、本化合物投与群および布林ゾラミド投与群の点眼後4時間の眼圧下降幅（対コントロール群平均値）よりも大きかった。
- [0146] 以上から、本化合物と炭酸脱水酵素阻害剤を組み合わせることにより、強力な眼圧下降効果が得られることが分かった。

請求の範囲

- [請求項1] (6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルと1または複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬(ただしタフルプロストを除く)とを組み合わせた緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療剤。
- [請求項2] (6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルと1または複数種の他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬(ただしタフルプロストを除く)とを組み合わせた眼圧下降剤。
- [請求項3] 他の緑内障若しくは高眼圧症の予防または治療薬が、非選択性交感神経作動薬、 α_2 受容体作動薬、 α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、副交感神経作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類及びRhoキナーゼ阻害剤からなる群より選択される1または複数種の予防または治療剤である、請求項1または2に記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [請求項4] 非選択性交感神経作動薬がジピペフリンである請求項3に記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [請求項5] α_2 受容体作動薬がブリモニジンまたはアブラクロニジンである請求項3または4に記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [請求項6] α_1 受容体遮断薬がブナゾシンである請求項3～5のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [請求項7] β 受容体遮断薬がチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソロール、レボブノロールまたはメチプラノロールである請求項3～6のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。
- [請求項8] 副交感神経作動薬がピロカルピンである請求項3～7のいずれかに

記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[請求項9] 炭酸脱水酵素阻害剤がドルゾラミド、布林ゾラミドまたはアセタゾラミドである請求項3～8のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[請求項10] プロスタグランジン類がイソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロストまたはビマトプロストである請求項3～9のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。

[請求項11] R h oキナーゼ阻害剤が(R) - トランス - N - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド、(R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド、1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジンまたは1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチルピペラジンである請求項3～10のいずれかに記載の予防若しくは治療剤又は眼圧下降剤。