

(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
2020年8月20日(20.08.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/166679 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4545 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/005681

(22) 国際出願日: 2020年2月14日(14.02.2020)

(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 2019-025472 2019年2月15日(15.02.2019) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 林 一己(HAYASHI, Kazumi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号

アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 綿引 智成(WATABIKI, Tomonari); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 谷津雄之(YATSU, Takeyuki); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

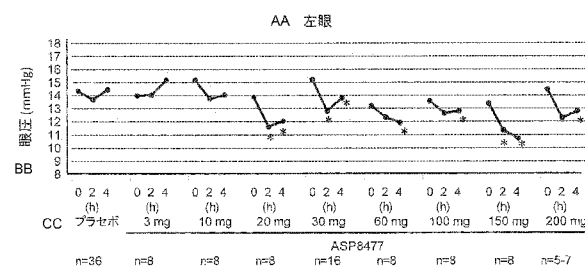
(74) 代理人: 濱井 康丞, 外(HAMAI, Kousuke et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社 イノベーション知財室内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

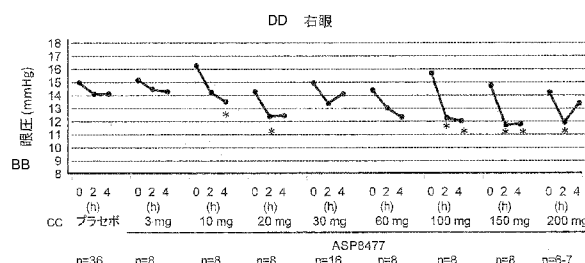
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING INTRAOCULAR PRESSURE

(54) 発明の名称: 眼圧下降用医薬組成物

[図1]
(I)



(II)



AA Left eye
BB Intraocular pressure
CC Placebo
DD Right eye

(57) Abstract: [Problem] To provide a prophylactic or therapeutic agent for glaucoma or ocular hypertension, which has an intraocular pressure lowering effect. [Solution] It has been confirmed that pyridin-3-yl 4-(anilino-carbonyl)piperidine-1-carboxylate or a salt thereof has an intraocular pressure lowering effect. Consequently, the compound or a salt thereof is able to be used for prophylaxis or treatment of glaucoma or ocular hypertension.

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約：【課題】眼圧下降作用を有する、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療剤の提供。
【解決手段】ピリジン-3-イル 4-(アニリノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート又はその塩が、眼圧下降作用を有することが確認された。従って、当該化合物又はその塩は、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療に使用できる。

明 細 書

発明の名称：眼圧下降用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、眼圧下降用医薬、殊に緑内障又は高眼圧症の予防又は治療に有用な医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 緑内障は、日本における失明原因の常に上位を占め、社会的にも非常に重要な疾患である。緑内障とは、視神経が障害され視野が狭くなる病気で、眼圧の上昇がその病因の一つと言われている。緑内障の視神経障害および視野障害は、基本的には進行性であり、非可逆的である。また、緑内障では、患者の自覚なしに障害が徐々に進行するため、その早期発見と早期治療による障害の進行の阻止あるいは抑制が重要課題となっている。

[0003] 高眼圧症とは、視神経に障害はなく視野が正常であるものの、眼圧が正常値（約10～20mmHg）を超えている病態である。眼圧が高いと、視神経が障害されやすくなり、緑内障になるリスクが高くなることが知られている。

[0004] 現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降である。緑内障に対する眼圧下降治療には、薬物治療、レーザー治療、手術治療の選択肢があるが、薬物治療が治療の基本となっている。現在、緑内障治療薬の多くは点眼薬である。眼圧を上げる眼房水の排泄を促進して眼圧を下げるプロスタグランジン関連薬ラタノプロストや、眼房水の産生を抑制して眼圧を下げる交換神経 β 受容体遮断薬カルテオロールなど、10種類以上の点眼薬がある。一種類の点眼薬だけで効果が少ないと判断された場合は、複数の点眼薬を組み合わせで処方される。

[0005] 点眼は、1回に1滴、複数のときは5分以上空けて点眼する方法が、なるべく副作用を少なくして、確実に効果を得る点眼方法である。しかしながら、慢性疾患で自覚症状に乏しい緑内障においては、点眼による治療のアドヒ

アランス（即ち、患者が治療方針を納得して自分の意思で正しく治療を受けること）がきわめて悪いことが判明している。例えば、点眼間隔を守らない、点眼の際に、間を開けず連続点眼してしまう、一度に数滴点眼し期間内の点眼薬切れが起きる、瞬目が多くうまく点眼できていない等、効果減弱や副作用増加につながる恐れがある。このような低い点眼のアドヒアランスが、緑内障の進行に関与することが懸念されている。

[0006] さらに、点眼薬の防腐剤として最も汎用されているベンザルコニウムは、長期にわたって何度も点眼すると角膜障害が起こることが知られている（眼科臨床紀要 2016, Vol.9, No.5, p.423-427、あたらしい眼科 2017, Vol.34, No.9, p.1263-1267）。

[0007] また、唯一の経口眼圧下降薬であるアセタゾラミドは、眼房水の産生を抑制して眼圧を下げる炭酸脱水酵素阻害薬であるが、代謝性アシドーシスや低カリウム血症等の全身性副作用があり（緑内障診療ガイドライン 第4版）、慢性的な使用はされていない。

[0008] 1971年に、少数の健康人において、マリファナの喫煙は眼圧を下降させることが報告された（JAMA 1971, Vol.217, No.5, p.1392）。その報告以降、カンナビジオール、カンナビノール、内因性カンナビノイド、およびいくつかの合成カンナビノイドを含む様々なカンナビノイドの全身投与または局所投与により、眼圧を下降させることが報告されている（Biomed. Pharmacother. 2017, Vol.86, p.620-627、Br. J. Ophthalmol. 2004, Vol.88, No.5, p.708-713）。例えば、大麻の主活性成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^9 -tetrahydrocannabinol:THC）は、緑内障患者において眼圧下降作用が認められたことが報告されている。一方で、カンナビノイド製剤は、経口吸収性が乏しく、さらに依存性や起立性低血圧等の中枢性の副作用の懸念が報告されている（ファルマシア 2016, Vol.52, No.9, p.850-854）。

[0009] さらに、THCの生体内標的分子としてカンナビノイド受容体タイプ1およびタイプ2（cannabinoid receptor type 1 and type 2: CB1 and CB2）が、さらに、当該CB受容体に対する生体内アゴニストとしてアナンダミド（a

nandamide : AEA) および 2-アラキドノイルグリセロール (2-arachidonoylglycerol : 2-AG) が発見され、それらに対する主要分解酵素が、脂肪酸アミド加水分解酵素 (fatty acid amide hydrolase : FAAH) およびモノアシルグリセロールリパーゼ (monoacylglycerol lipase : MAGL) であることが報告されている (Balkan Med. J. 2014, Vol.31, No.2, p.115-120)。

[0010] FAAH活性を阻害するカルバミン酸誘導体が、神経因性疼痛、嘔吐、不安症、摂食行動の変化、運動障害、緑内障、脳損傷、および循環器病を含む FAAH阻害により有効となり得る疾患の処置に有用であると開示されている (国際公開第2003/065989号、及び、国際公開第2004/033422号)。しかしながら、眼圧下降作用、又は緑内障の治療に対する有効性については具体的に開示されていない。

[0011] また、頻尿・尿失禁、過活動膀胱及び／又は疼痛の治療に有用な FAAH阻害作用を有するピリジル 非芳香族含窒素ヘテロ環-1-カルボン酸エステル誘導体が特許文献1に開示され、その実施例173には、ピリジン-3-イル 4-(アニリノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (以下、ASP8477と記載する場合がある) が開示されている。さらに特許文献1には、当該明細書に記載の化合物が優れた FAAH阻害作用を有し、精神性疾患をはじめとする多数の疾患の治療薬として有用であることが記載され、その疾患の一つに緑内障が含まれている。また、特許文献1に開示されるASP8477について鎮痛効果に対する報告 (Eur. J. Pharmacol. 2017, Vol.815, p.42-48、及び、国際公開第2011/136308号) がある。更に、健康成人女性を対象として鎮痛効果を検証した臨床試験 (非特許文献1) や、神経因性疼痛の患者を対象として臨床試験 (非特許文献2) が実施されたことが報告されている。しかしながら、ASP8477の眼圧に対する作用については現在まで報告がない。

[0012] FAAH阻害活性を有する化合物であるURB597 (化学名: シクロヘキシルカルバミン酸 3'-カルバモイル-ビフェニル-3-イルエステル) が、ラットへの腹腔内投与において、網膜細胞の保護作用を示した報告がある (非特許文

献3)。また、F A A H阻害活性を有するURB597と、F A A H阻害活性に加えてメラトニン受容体アゴニスト作用を併せ持つ化合物との、ウサギ点眼における眼圧下降作用を比較した報告がある（非特許文献4）。当該文献では、試験したF A A H阻害活性を有する7化合物中、URB597を含む4化合物で点眼による有意な眼圧下降作用が見られたものの、他の3化合物では有意な作用は見られなかったことが報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開第2006/088075号

非特許文献

[0014] 非特許文献1：Klaus Schaffler et al., Pain Medicine 2018, Vol.19, No.6, p.1206-1218

[0015] 非特許文献2：Daniel Bradford et al., Pain Medicine 2017, Vol.18, No.12, p.2388-2400

[0016] 非特許文献3：Carlo Nucci et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007, Vol.48, No.7, p.2997-3004

[0017] 非特許文献4：Gilberto Spadoni et al., J. Med. Chem. 2018, Vol.61, No.17, p.7902-7916

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0018] 本発明の課題は、カンナビノイド製剤に報告される依存性や中枢性の副作用の懸念が低く、継続的な投与が可能な、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療剤の提供である。

課題を解決するための手段

[0019] 本発明者らは、ASP8477又はその塩が、ヒトにおいて良好な眼圧下降作用を有し、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療に有用であることを知見して本発明を完成した。

[0020] 即ち、本発明は、ASP8477又はその塩を有効成分として含有する、眼圧下降用医薬組成物、具体的には、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療用である前記医薬組成物に関する。ASP8477又はその塩を有効成分として含有する前記医薬組成物は、さらに製薬学的に許容される賦形物を含んでもよい。更に、経口投与用である前記医薬組成物に関する。また更に、投与1回あたり3～2000mgのASP8477又はその塩を経口投与するための、前記医薬組成物にも関する。また更に、投与1回あたり10～1000mgのASP8477又はその塩を経口投与するための、前記医薬組成物にも関する。

[0021] また、本発明は、ASP8477又はその塩の有効量を対象に投与することからなる眼圧下降方法、更に、眼圧下降用医薬組成物の製造のためのASP8477又はその塩の使用、眼圧を下降させるためのASP8477又はその塩の使用、及び、眼圧を下降させるために使用するためのASP8477又はその塩を含有する医薬組成物にも関する。ここに「対象」とは処置を必要とするヒト（患者）又は哺乳類の動物であり、ある態様としてはヒト（患者）である。

[0022] 更にまた、本発明は、ASP8477又はその塩の有効量を対象に投与することからなる緑内障又は高眼圧症の予防又は治療方法、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療用医薬組成物の製造のためのASP8477又はその塩の使用、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療のためのASP8477又はその塩の使用、及び、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療の使用のためのASP8477又はその塩、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療のためのASP8477又はその塩を含有する医薬組成物にも関する。

発明の効果

[0023] ASP8477又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、本発明の眼圧下降用医薬組成物は、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療剤として使用できる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]実施例1において、閉経後健康成人女性の被験者にASP8477を単回経口投与した試験の眼圧の変化を示すグラフである。縦軸に眼圧（mmHg）を、横

軸にプラセボ又はASP8477の投与用量（mg）、例数（n）並びに投与からの経過時間（0, 2及び4h（時間））を示す（左眼：（Ⅰ）、右眼：（ⅠⅠ））。なお、投与前値からの変化量において、統計学的に有意な差（ P 値 <0.05 ）がある場合を*で示す。

発明を実施するための形態

[0025] 以下、本発明の実施の形態について、詳細に説明する。

[0026] 本発明の有効成分であるASP8477又はその塩は、特許文献1の実施例173に記載される公知化合物であり、健康成人女性を対象として鎮痛効果を検証した臨床試験（非特許文献1）や、神経因性疼痛の患者を対象として臨床試験が実施されたことが報告されている（非特許文献2）。

[0027] 本発明者らは、ASP8477の経口投与により行われた第一相臨床試験の結果を詳細に検討した結果、ASP8477が良好な眼圧下降作用を示すことから、ASP8477又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物が眼圧下降用医薬組成物として有用であること、よって、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療に使用できることを見出した。さらに、ASP8477は経口投与においてもカンナビノイド製剤に報告される依存性や中枢性の副作用の懸念が低いことから、経口投与等の全身投与による眼圧下降用医薬組成物、さらに、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療用医薬組成物として有用であることを見出したものである。

[0028] 殊に、本発明者らは、ASP8477の上記作用が、良好なFAAH阻害活性のみならず、ASP8477の良好な眼組織への移行性によるものであることを知見した。このような眼組織への移行性は、他のFAAH阻害活性を有する化合物、例えばASP3652（Urology 2017, Vol.103, p.191-197）では観察されていない。

[0029] 本発明のASP8477又はその塩を有効成分として含む医薬組成物は、その良好なFAAH阻害活性に基づき良好な眼圧下降作用が期待できる。ASP8477又はその塩は良好な眼組織への移行性を有することから、後記実施例に示す様に、経口投与によっても良好な眼圧下降作用が確認されている。慢性疾患で自覚症状に乏しい緑内障においては、点眼による治療のアドヒアランスがきわ

めて悪いことから、継続的な投与に適する経口剤の有用性は高い。さらに、経口剤は、多くの点眼薬に防腐剤として添加されているベンザルコニウムによる角膜障害等の懸念もない。よって、本発明のASP8477又はその塩を有効成分として含む経口投与用である医薬組成物は、継続的な投与が可能であり、防腐剤の影響がない新たな眼圧下降薬となり得ることが期待される。

[0030] 本明細書において、ASP8477の塩とは、ASP8477の製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。ASP8477のある態様としては、塩を形成していない、即ち、フリー体である。

[0031] 更に、本発明に係るASP8477又はその塩には、ASP8477及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。

[0032] ASP8477又はその塩は、特許文献1に記載の方法、或いは当業者に周知の反応を用いて製造することができる。ある態様としては、特許文献1の実施例173に記載の方法により製造することができる。

[0033] ASP8477又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

[0034] 投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。ある態様としては、投与は経口投与又は注射剤による全身投与であり、ある態様としては経口投与である。

[0035] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられ

る。このような固体組成物においては、ASP8477又はその塩を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び／又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0036] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0037] 注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80（局方名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0038] 通常経口投与の場合、1回の投与量は、フリー体のASP8477換算で約0.1～500 mg、好ましくは1～200 mg、更に好ましくは3～200 mg、また更に好ましくは10～150 mg、また好ましくは10～100 mg、また更に好ましくは10～30 mgが適当であり、また別の態様として60 mg～100 mgが適当であり、これを1日1回、あるいは2回～4

回投与する。好ましくは1日1～3回、更に好ましくは1日1～2回、また更に好ましくは1日1回、また好ましくは2回投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

[0039] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である1種又はそれ以上のASP8477又はその塩を含有する。

[0040] ASP8477は、前述のASP8477が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤、例えばラタナプロスト又はブリモニジンと併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。投与製剤は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、注射剤、又は、点眼剤のいずれの形態であってもよい。

実施例

[0041] 実施例 1

閉経後健康成人女性の被験者を用いた単回経口投与臨床試験における眼圧降下作用

(方法)

閉経後健康成人女性の被験者（計36人）に、被験薬物としてフリー体のASP 8477の3, 10, 20, 30, 60, 100, 150及び200 mgの8用量及び有効成分を含まないプラセボ（偽薬）を、同一の被験者に時期を変えて被験薬物とプラセボを投与する3時期クロスオーバー法により、単回経口投与して眼圧を測定した。

眼圧は非接触眼圧計にて測定した。さらに、被験薬物投与後2時間又は4時間における眼圧から、ベースライン（各試験の1日目の投与前測定値）に対す

る変化率 ($100 \times [(\text{被験薬物投与後2又は4時間における値} - \text{ベースライン時の値}) / \text{ベースライン時の値}]$) を計算し、共分散分析法を用いて、各測定時点での眼圧の変化率を統計解析した。眼圧の変化率に統計学的な有意差が認められた値として定めたP値 <0.05 であった群の結果を、図1に*で示した。

[0042] (結果)

ASP8477は、投与後2時間および4時間のいずれにおいても、左右眼の両方で眼圧を下降させた。さらに投与後4時間では、ASP8477の100 mgまたはそれ以上の用量において、左右両眼でプラセボと比較して有意な眼圧下降作用が見られた(200 mgの右眼を除く)。また左眼では、投与後2時間および4時間の両方又は一方で20 mgの用量から、投与前値に対する眼圧の有意な下降が観察された。右眼では、10 mg(投与後4時間)および20 mg(投与後2時間)の用量で、プラセボに対する有意な眼圧下降作用が観察されたが、30および60 mgの用量、及び200 mg(投与後4時間)では統計的に有意な差は観察されなかった。

[0043] なお、本臨床試験において、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。また、重度の有害事象として、本剤200 mgを投与した被験者1例(59歳白人女性)で意識消失を伴う低血圧が認められ、被験薬物との関連性は否定されなかった。その他の有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

[0044] (考察)

β 遮断薬の点眼薬として知られるカルテオロールの臨床試験結果(カルテオロール塩酸塩 LA点眼液1%、カルテオロール塩酸塩 LA点眼液2% 医薬品インタビューフォーム 第4版)によれば、カルテオロール(LA点眼液2%)を健康成人男子に1回1滴点眼した結果、点眼前に比して有意な眼圧下降作用が認められたことが記載されている。その眼圧最大変化値は3.49 mmHgであり、上記ASP8477を右眼に100 mg点眼した際の変化値と比較した結果、ほぼ同等であった。また、プロスタグランジン関連薬の点眼薬として知られるラタノプ

ロストの臨床試験結果（ラタノプロスト点眼液0.005% 医薬品インタビューフォーム 第6版）によれば、ラタノプロスト（点眼液0.005%）を健康成人男子に1回1滴点眼した結果、点眼前に比してその眼圧最大変化値は3.73 mmHgであり、前記ASP8477の変化値とほぼ同等であった。

[0045] これらの比較結果から、上記ASP8477の経口投与による眼圧下降作用は、既存の点眼薬として知られている眼圧下降薬と同等の効果を示しており、臨床的に有用な効果であることが確認された。

[0046] 実施例 2

健康成人女性を被験者とする反復経口投与臨床試験

[0047] 健康成人女性に、フリー体のASP8477の3用量（20, 60, 100 mg）またはプラセボを1日1回、同一の被験者に7日間ごとに用量を20, 60, 100 mgと増量しながら、合計21日間反復経口投与した。本試験において、ASP8477投与群の被験者では投与前値に比して有意な眼圧下降作用が観察された。

[0048] 実施例 3 眼内圧に対するASP8477の有効性評価

1) 8週令、体重約270gのLong-Evans rats (Institute for Animal Reproduction, Ibaraki, Japan)を用い、下記3)の方法にて眼圧を測定し各群の眼圧平均値が均一になるように群分けを行う。

2) 試験は溶媒群および被験化合物投与群で行い、溶媒群には0.5%メチルセルロース水溶液を、被験化合物投与群には0.5%メチルセルロース水溶液に被験化合物を懸濁して経口投与する（投与量：3-30mg/kg）。

3) 試験化合物投与前および投与後1, 2, 3, 4時間目にWangらの眼圧測定方法に従って測定する（Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005, Vol.46, No.12, p.4617-4621、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009, Vol.50, No.6, p.2802-2808）。測定器具としてトノラボ 手持眼圧計（TV02, Icare Finland Oy, Finland）を使用する。測定器具を動物の眼球と水平に保ち、角膜表面と測定器具プローブの距離は約2 mmの条件にて測定する。各ポイントにおいて、右眼の眼圧を2回測定し、この平均値を結果値とし、化合物投与前値からの眼圧変化量にて薬効を判定する。

産業上の利用可能性

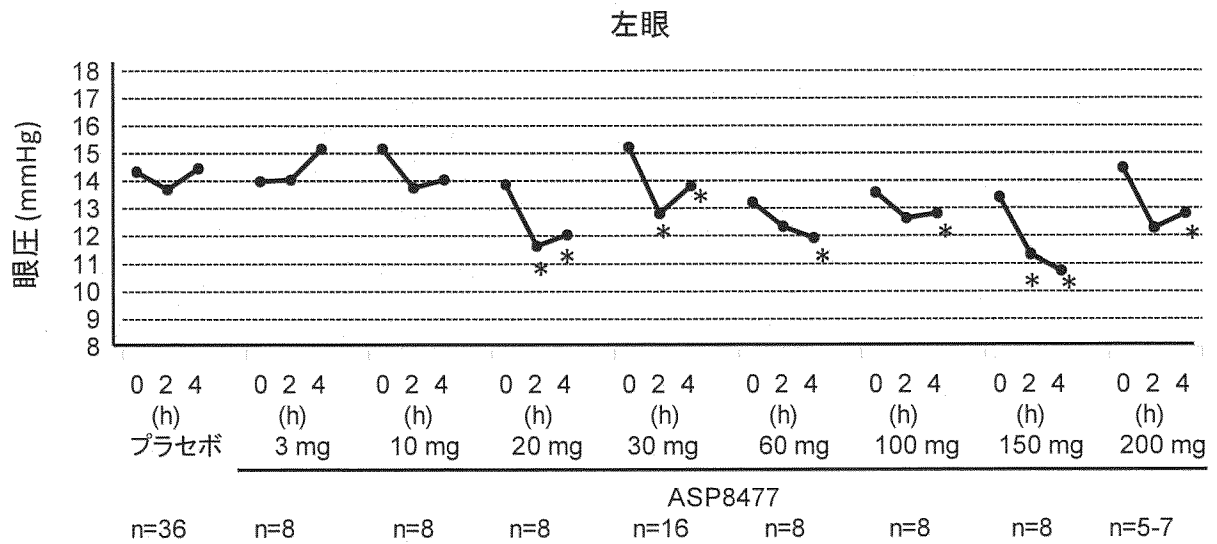
[0049] ピリジン-3-イル 4-（アニリノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラート又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物は、眼圧下降作用を有し、緑内障及び／又は高眼圧症の予防又は治療剤として使用できる。

請求の範囲

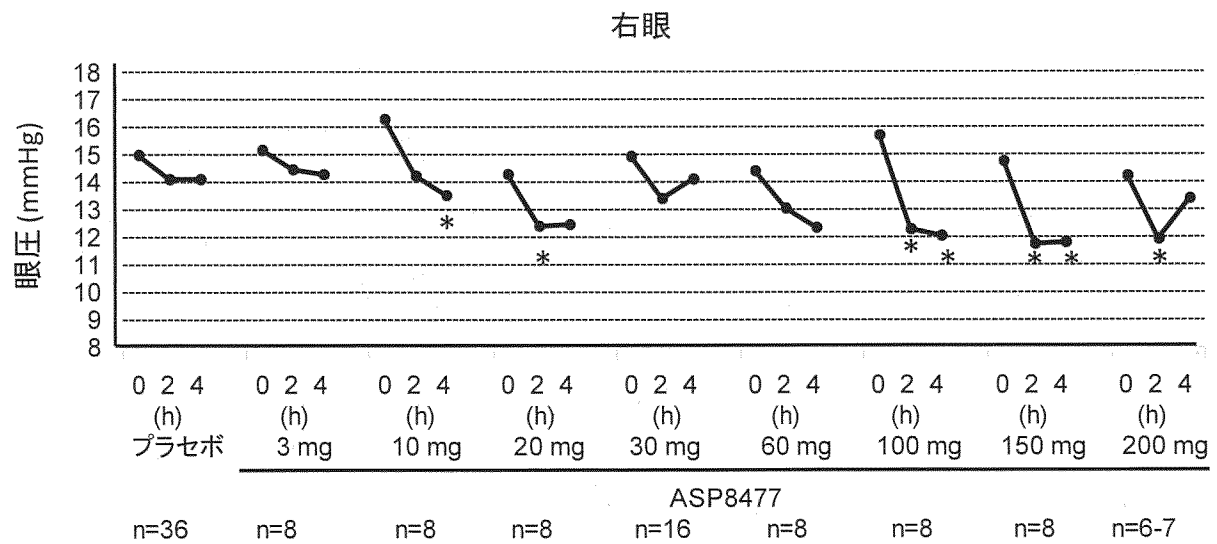
- [請求項1] ピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩を有効成分として含有する、眼圧下降用医薬組成物。
- [請求項2] 緑内障又は高眼圧症の予防又は治療用である請求項１記載の医薬組成物。
- [請求項3] 経口投与用である請求項１又は２記載の医薬組成物。
- [請求項4] 投与１回あたり３～２００ｍｇのピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩を経口投与するための、請求項３記載の医薬組成物。
- [請求項5] 投与１回あたり１０～１００ｍｇのピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩を経口投与するための、請求項３記載の医薬組成物。
- [請求項6] 緑内障又は高眼圧症の予防又は治療用医薬組成物の製造のための、ピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩の使用。
- [請求項7] 緑内障又は高眼圧症の予防又は治療のための、ピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩の使用。
- [請求項8] 緑内障又は高眼圧症の予防又は治療の使用のための、ピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩。
- [請求項9] ピリジン－３－イル ４－（アニリノカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシラート又はその塩の有効量を対象に投与することからなる、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療方法。

[図1]

(I)



(I I)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/005681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i
FI: A61K31/4545; A61P27/02; A61P27/06

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)

A61K31/4545; A61P27/02; A61P27/06

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WATABIKI, Tomonari et al., "In vitro and in vivo pharmacological characterization of ASP8477: A novel highly selective fatty acid amide hydrolase inhibitor", European Journal of Pharmacology, 2017, vol. 815, pp. 42-48, abstract	8 1-7, 9
Y	NUCCI, C. et al., "Involvement of the Endocannabinoid System in Retinal Damage after High Intraocular Pressure-Induced Ischemia in Rats", IOVS, 2007, vol. 48, no. 7, pp. 2997-3004, abstract, page 3002, right column, paragraph [0003]	1-7, 9
Y	SPADONI, Get al., "Identification of Bivalent Ligands with Melatonin Receptor Agonist and Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitory Activity That Exhibit Ocular Hypotensive Effect in the Rabbit", J. Med. Chem., 2018, vol. 61, no. 17, pp. 7902-7916, fig. 5, page 7909, left column, paragraph [0003] to right column, paragraph [0001]	1-7, 9
Y	JP 6-192071 A (NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.) 12.07.1994 (1994-07-12) examples	3-5



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

02 April 2020 (02.04.2020)

Date of mailing of the international search report

14 April 2020 (14.04.2020)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/005681

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-20531 A (MITSUBISHI CHEMICAL CORP.) 23.01.1996 (1996-01-23) examples	3-5
Y	JP 9-316002 A (MITSUBISHI CHEMICAL CORP.) 09.12.1997 (1997-12-09) examples	3-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application no.

PCT/JP2020/005681

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 6-192071 A	12 Jul. 1994	(Family: none)	
JP 8-20531 A	23 Jan. 1996	US 5658950 A	
		examples	
		EP 695545 A1	
		KR 10-1996-0003719 A	
		CA 2152191 A1	
JP 9-316002 A	09 Dec. 1997	US 5998467 A	
		examples	
		EP 771563 A2	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i FI: A61K31/4545; A61P27/02; A61P27/06		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/4545; A61P27/02; A61P27/06		
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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WATABIKI, Tomonari et al., In vitro and in vivo pharmacological characterization of ASP8477: A novel highly selective fatty acid amide hydrolase inhibitor, European Journal of Pharmacology, 2017, Vol. 815, p. 42-48 要約	8
Y		1-7, 9
Y	Nucci, C et al., Involvement of the Endocannabinoid System in Retinal Damage after High Intraocular Pressure-Induced Ischemia in Rats, IOVS, 2007, Vol. 48, No. 7, p. 2997-3004 要約, p. 3002 右欄 第3段落	1-7, 9
Y	SPADONI G et al., Identification of Bivalent Ligands with Melatonin Receptor Agonist and Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitory Activity That Exhibit Ocular Hypotensive Effect in the Rabbit, J. Med. Chem., 2018, Vol. 61, No. 17, p. 7902-7916 図5, p. 7909 左欄 第3段落 - 右欄 第1段落	1-7, 9
Y	JP 6-192071 A (日研化学株式会社) 12.07.1994 (1994-07-12) 実施例	3-5
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02.04.2020		国際調査報告の発送日 14.04.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 深草 亜子 4C 1581 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 8-20531 A (三菱化学株式会社) 23.01.1996 (1996 - 01 - 23) 実施例	3-5
Y	JP 9-316002 A (三菱化学株式会社) 09.12.1997 (1997 - 12 - 09) 実施例	3-5

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/005681

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	6-192071	A	12.07.1994	(ファミリーなし)			
JP	8-20531	A	23.01.1996	US	5658950	A	
				実施例			
				EP	695545	A1	
				KR	10-1996-0003719	A	
				CA	2152191	A1	
JP	9-316002	A	09.12.1997	US	5998467	A	
				実施例			
				EP	771563	A2	