

(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
2016 年 5 月 6 日(06.05.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/068278 A1

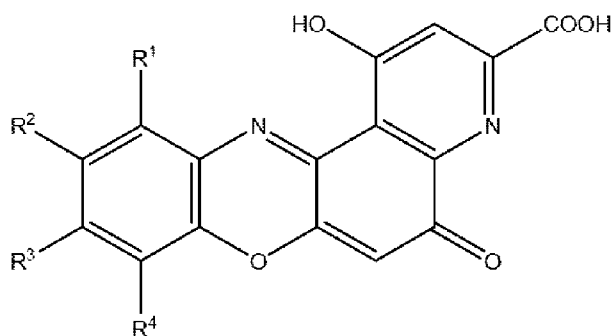
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/5383 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) *A61P 27/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/080673
- (22) 国際出願日: 2015 年 10 月 30 日(30.10.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-223294 2014 年 10 月 31 日(31.10.2014) JP
- (71) 出願人: 学校法人慶應義塾(KEIO UNIVERSITY)
[JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田 2 丁目 1 5 番
4 5 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 坪田 一男(TSUBOTA, Kazuo); 〒1608582
東京都新宿区信濃町 3 5 番地 慶應義塾大学医
学部内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒
5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番
1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 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,
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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, 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:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PHACOSCLEROSIS INHIBITOR

(54) 発明の名称: 水晶体硬化抑制剤



(I)

(57) Abstract: Provided is a phacosclerosis in-
hibitor that comprises a compound represented
by formula (I) or a salt thereof [in formula (I), R¹
to R⁴ are the same or different and represent a
hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy
group, a sulfanyl group, a lower alkyl group, a
lower acyl group, a lower alkoxy group, a
carboxyl group, a carbamoyl group or a carbonyl
amino acid group] and/or a compound represen-
ted by formula (II) or a salt thereof [in formula
(II): R represents a hydrogen atom or a lower al-
kyl group optionally substituted by an amino
group, a hydroxy group, a sulfanyl group or a
carboxyl group; and A represents a lower al-
kylene group].

(57) 要約: 本発明は、式 (I): (式中、R¹-
R⁴は、同一又は異なって、水素原子、
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、スル
ファニル基、低級アルキル基、低級ア
シル基、低級アルコキシ基、カルボキ
シル基、カルバモイル基又はカルボニ
ルアミノ酸基を示す。) で表される化
合物若しくはその塩、及び/又は、式 (II):
(式中、R は水素原子、又はアミノ基、
ヒドロキシ基、スルファニル基若しく
はカルボキシル基で置換されていても
よい低級アルキル基を示し、A は、低

級アルキレン基を示す。) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、水晶体硬化抑制剤を提供す
る。

WO 2016/068278 A1

明 細 書

発明の名称：水晶体硬化抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピレノキシン類若しくはその塩及び/又はチオプロニン類若しくはその塩を含有する、水晶体硬化抑制剤、並びに水晶体硬化が関与する疾患の治療及び/又は予防剤に関する。

背景技術

[0002] 水晶体は、眼球内の前方にあり、外からの光線を屈折して網膜上に像を結ばせる器官である。カメラでいう凸レンズの役割を果たし、近くを見る時は水晶体が厚くなり、遠くを見る時は薄くなることにより、目の焦点を調整する。

ヒトでは、水晶体は、毛様体と呼ばれる筋肉とつながり、チン小帯で支えられており、毛様筋の収縮・弛緩、及びチン小帯の弛緩・収縮により、水晶体の厚さを制御している。

[0003] 加齢に伴い、水晶体の弾力性の低下、水晶体の混濁が生じると、眼疾患となる。例えば、水晶体が弾力を失い硬化すると、水晶体の厚さの調整がうまくいかなくなり、老視が生じる。また、水晶体の混濁が生じると、その部分で光が散乱し、物がかすんだりぼやけて見えたりするようになる（白内障）。

[0004] 加齢性の白内障に対する治療薬としては、ピレノキシン（製品名：カタリン）、グルタチオン（製品名：タチオン）、チオプロニン（製品名：チオラ）、及び唾液腺ホルモン（製品名：パロチン）等が知られている。これらの薬物は、抗酸化作用及び/又はタンパク質不溶化抑制作用により水晶体タンパク質の変性、水晶体の混濁を抑制することで、白内障の進行を遅延させるものである。しかしながら、加齢性白内障の前段階としての老視に対しては、効果的な治療薬及び予防薬はいまだ市販されていない。

その要因の1つとして、加齢による水晶体の弾力性低下の正確な発生機序が

不明であり、そのため、水晶体硬化（老視）のモデル動物が作製されていなかったことが挙げられる。

[0005] 本発明者らは以前、主流煙に曝露したラットにおいて、酸化的DNA損傷を伴う角膜損傷及び涙腺機能障害が発生することを報告したが（非特許文献1）、最近、ある特定の条件下で喫煙処理を施すことにより、実験動物に水晶体硬化を引き起こすことに成功し、さらに当該モデルを用いて、薬物の水晶体の弾力性に及ぼす効果を評価し得ることを示した（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2015-140327号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Free Radic. Biol. Med., 2011, Vol. 51, pages 2210-2216

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 高齢化が進み、加齢に伴い生じる様々な障害に対する治療薬及び予防薬の需要が、今後益々高まることが予想されるが、これまでに、水晶体の硬化に起因して生じる老視等に対する効果的な治療薬及び予防薬はなく、その開発が求められている。従って、本発明の目的は、水晶体硬化抑制作用を有する物質を探索し、以って、老視等の水晶体硬化が関与する疾患に対する、新規且つ有効な治療剤及び/又は予防剤を提供することである。

課題を解決するための手段

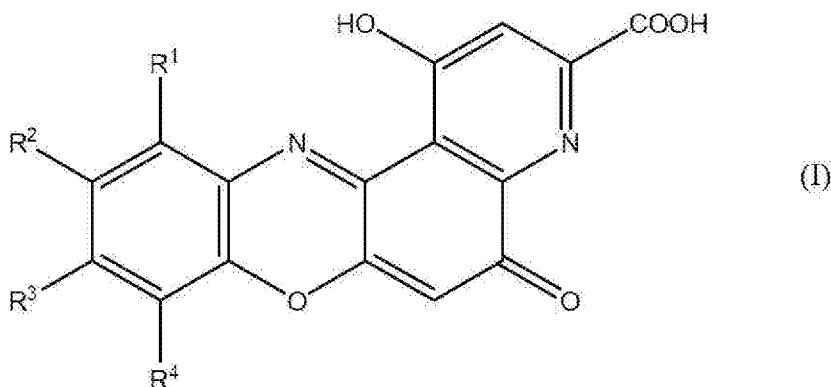
[0009] 本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を行い、その結果、ピレノキシン又はチオプロニンに水晶体の硬化抑制作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明は以下の通りのものである。

[1] 式 (I):

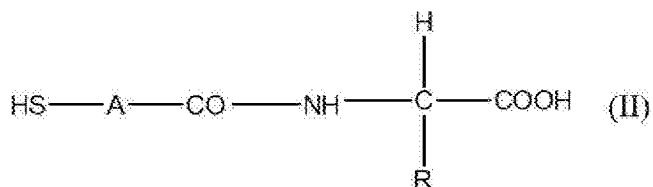
[0011]

[化1]



[0012] (式中、 R^1 - R^4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、スルファニル基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基又はカルボニルアミノ酸基を示す。) で表される化合物若しくはその塩、及び/又は、式 (II):

[0013] [化2]



[0014] (式中、 R は水素原子、又はアミノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基若しくはカルボキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、 A は、低級アルキレン基を示す。) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、水晶体硬化抑制剤。

[2] 式 (I) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、[1] に記載の剤。

[3] 式 (I) で表される化合物が1-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-ピリド[3,2- α]フェノキサジン-3-カルボン酸である、[2] に記載の剤。

[4] 式 (II) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、[1] に記載の剤。

[5] 式 (II) で表される化合物が、N-(2-メルカプトプロピオニル)グリシンである、[4] に記載の剤。

[6] 水晶体硬化が関与する疾患の治療及び/又は予防剤である、[1]-[5] のいずれかに記載の剤。

[7] 水晶体硬化が関与する疾患が老視である、[6] に記載の剤。

[8] 点眼剤又は眼軟膏剤である、[1]-[7] のいずれかに記載の剤。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、これまで効果的な治療及び/又は予防薬が存在しなかった、老視等の水晶体の硬化が関与する疾患に対する治療及び/又は予防が可能となる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、ラットの体重（左グラフ、単位（g））及び涙液量（右グラフ、単位（mm/分））に及ぼす主流煙曝露の影響を示す。図中、NT（右グラフにおいては、各カラムの左棒グラフ）は非喫煙処理群を、Smoking（右グラフにおいては、各カラムの右棒グラフ）は喫煙処理群を、それぞれ示す。*: $p < 0.05$ 。

[図2]図2は、ラットの角膜状態に及ぼす主流煙曝露の影響、並びにピレノキシンの、チオプロニンの薬効を示す。図中、NTは非喫煙処理群を、Smokingは喫煙処理群を、S+Tioproninは喫煙処理+0.1% チオプロニン点眼群を、S+Catalinは喫煙処理+0.005% ピレノキシンの点眼群を、それぞれ示す。

[図3]図3は、主流煙曝露によるラットにおける水晶体の硬化が、ピレノキシン又はチオプロニン投与によって抑制されることを示す。図中、NTは非喫煙処理群を、Smokingは喫煙処理群を、S+0.1% Tioproninは喫煙処理+0.1% チオプロニン点眼群を、S+Catalinは喫煙処理+0.005% ピレノキシンの点眼群を、それぞれ示す。**: $p < 0.01$ 。

発明を実施するための形態

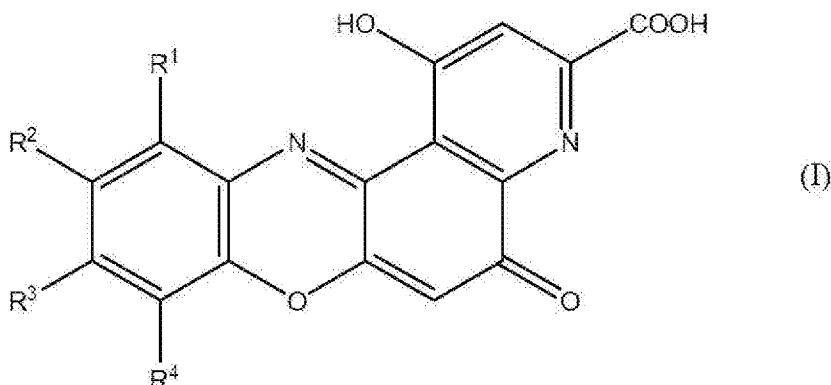
[0017] 以下、本発明を説明する。本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常に用いられる意味を有する。

[0018] 本発明は、ピレノキシン類若しくはその塩及び/又はチオプロニン類若しくはその塩を含有してなる、水晶体硬化抑制剤を提供する。

[0019] 「ピレノキシン類」とは、ピレノキシン(1-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-ピリ

ド[3, 2- α]フェノキサジン-3-カルボン酸) 及びその類似体化合物を意味し、
具体的には、下記式 (I) で表される化合物を意味する。

[0020] [化3]



[0021] (式中、 R^1 - R^4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、スルファニル基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基又はカルボニルアミノ酸基を示す。)

本明細書中では、以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と称する場合がある。

[0022] 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0023] 「低級アルキル基」とは、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1-3のアルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。

[0024] 「低級アシル基」とは、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1-3のアシル基を意味し、ホルミル、アセチル、プロピオニルが挙げられる。

[0025] 「低級アルコキシ基」とは、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1-3のアルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。

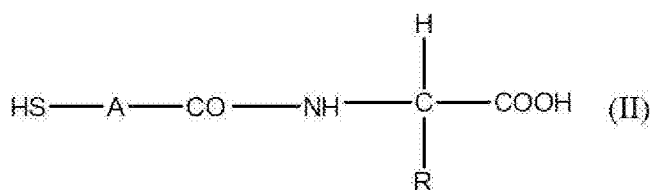
[0026] 「カルボニルアミノ酸基」とは、カルボニル基とアミノ酸のアミノ基とがアミド結合した基を意味し、例えば、カルボニルグリシン、カルボニルアラニン、カルボニルスレオニン、カルボニルグルタミン酸等が挙げられる。

[0027] 式 (I) において、 R^1 - R^4 は、好ましくはいずれも水素原子である。式 (I) において、 R^1 - R^4 がいずれも水素原子である化合物は、ピレノキシシン(1-ヒドロ

キシ-5-オキソ-5H-ピリド[3, 2- α]フェノキサジン-3-カルボン酸) の名で知られる公知化合物であり、抗酸化作用及びタンパク質不溶化抑制作用を有し、水晶体の混濁を防止することから、初期老人性白内障の治療薬として、従来より使用されている [商品名: カリーユニ点眼液0.005% (参天製薬株式会社)、商品名: カタリンK点眼用 (千寿製薬株式会社)、商品名: カタリン点眼液 (千寿製薬株式会社) 等]。しかし、ピレノキシンが水晶体の硬化抑制作用を有することは、これまで全く知られていなかった。

[0028] 「チオプロニン類」とは、チオプロニン(N-(2-メルカプトプロピオニル)グリシン) 及びその類似体化合物を意味し、具体的には、下記式 (II) で表される化合物を意味する。

[0029] [化4]



[0030] (式中、Rは水素原子、又はアミノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、Aは、低級アルキレン基を示す。)

本明細書中では、式 (II) で表される化合物を化合物 (II) と称する場合がある。

[0031] 「アミノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基」とは、アミノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよい直鎖状若しくは分岐状の炭素数1-4のアルキル基を意味し、例えば、メチル、メルカプトメチル、4-アミノブチル、カルボキシメチル、1-ヒドロキシエチル等が挙げられる。好ましくはメルカプトメチルである。

[0032] 「低級アルキレン基」とは、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1-3のアルキレン基を意味し、メチレン、エチリデン、エチレン、プロピリデン、イソプロピリデン、プロピレン、トリメチレン等が挙げられる。好ましくはエチリデ

ンである。

[0033] 式 (II) において、Rは、好ましくは水素原子であり、Aは、好ましくはエチリデンである。式 (II) において、Rが水素原子であり、かつAがエチリデンである化合物は、チオプロニン(N-(2-メルカプトプロピオニル)グリシン)の名で知られる公知化合物であり、肝臓酵素系の活性促進作用、水晶体タンパク質の凝集抑制作用等を有することから、慢性肝疾患に対する肝機能改善薬、初期老人性皮質白内障等の治療薬として、従来より使用されている〔商品名：チオラ錠100 (マイラン製薬株式会社)〕。しかし、チオプロニンが水晶体の硬化抑制作用を有することは、これまで全く知られていなかった。

[0034] 化合物 (I) 又は (II) は、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸等との塩の形態であってもよい。上記無機塩基との塩の例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。上記有機塩基との塩の例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩が挙げられる。上記無機酸との塩の例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸との塩が挙げられる。上記有機酸との塩の例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、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との塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬理学的に許容される塩が好ましい。化合物 (I) がピレノキシンであり、化合物 (II) がチオプロニンである場合、それらの塩としては、好ましくはアルカリ金属塩が挙げられる。

[0035] 化合物 (II) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も、異性体の混合物も化合物 (II) に包含される。例えば、化合物 (II) に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物 (II) に包含される。こ

れらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0036] 化合物（I）又は（II）は、結晶であっても無晶形であってもよい。化合物（I）又は（II）が結晶である場合、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）又は（II）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0037] 化合物（I）又は（II）は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）又は（II）に包含される。

[0038] 化合物（I）又は（II）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）等で標識されていてもよい。

[0039] 化合物（I）は、例えば、特公昭55-10570号公報に記載される方法に準じて製造することができる。また、化合物（II）は、例えば特公昭56-5388号公報に記載される方法に準じて製造することができる。また、化合物（I）がピレノキシンである場合、市販のピレノキシン含有医薬組成物を用いることもでき、化合物（II）がチオプロニンである場合、市販のチオプロニン含有医薬組成物を用いることもできる。

[0040] 化合物（I）又は（II）は、水晶体の硬化を抑制することができるので、水晶体硬化が関与する疾患の治療及び/又は予防に有効である。本明細書中、「水晶体の硬化抑制」とは、水晶体の硬化が進展することを抑制し水晶体の硬度を維持することのみならず、水晶体の硬化を回復させ弾性を持たせることも包含する。本明細書中、「水晶体硬化が関与する疾患」とは、水晶体の硬化がその発症・進展に寄与しているか、あるいはその発症・進展に伴って水晶体の硬化を生じる任意の疾患を意味する。該疾患の例として、老視、遠視、白内障等が挙げられ、好ましい例は、老視、白内障である（但し、化合物（I）がピレノキシンである場合、及び化合物（II）がチオプロニンである場合は、白内障治療剤としての使用を除く）。水晶体はその厚さを変化させることで目の焦点を調節している。従って、水晶体硬化が関与する疾患の病態と

して、水晶体が硬化し弾性を失うことで目の焦点の調節が困難になることが挙げられる。

[0041] 化合物 (I) 又は (II) は毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、医薬上許容される添加物を混合した医薬組成物として、ヒト及び他の哺乳動物（例、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、経口的又は非経口的に安全に投与することができる。特に、ピレノキシン及びチオプロニンは、既に医薬品として上市されており、安全性についての知見が蓄積されている。

[0042] 本発明の水晶体硬化抑制剤あるいは水晶体硬化が関与する疾患の治療及び/又は予防剤（以下、まとめて「本発明の剤」と記載する場合がある）に含有される化合物 (I) 若しくはその塩、又は化合物 (II) 若しくはその塩（以下、包括して「本発明化合物」という場合がある）の量は、水晶体硬化を抑制するのに十分で、かつ細胞毒性を示さない範囲であれば特に制限はなく、通常0.001-100重量%の範囲で適宜選択され得る。本発明化合物の含有量は、使用目的、剤形、病態の程度などに応じて適宜増減することができる。尚、本発明の一実施態様においては、2種以上の化合物 (I) 若しくはその塩、2種以上の化合物 (II) 若しくはその塩、或いは1種以上の化合物 (I) 若しくはその塩及び1種以上の化合物 (II) 若しくはその塩を、組み合わせて用いることもできる。この場合、全ての有効成分を同一製剤中に配合させてもよいし、或いは、各有効成分を2以上の製剤中に別々に配合させてもよい。2以上の有効成分を併用する場合には、有効成分の総含有量が上記の範囲になるように設定すればよい。

[0043] 本発明の剤の剤形は特に制限されず、経口投与若しくは非経口投与に適した各種剤形を適宜選択できる。非経口投与のための製剤としては、例えば、点眼剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、注射剤、坐剤等が用いられ、好ましくは眼局所への投与に適した剤形、例えば、点眼剤（水性点眼剤、非水性点眼剤、懸濁性点眼剤、乳濁性点眼剤等）、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤等が挙げられる。本発明の剤が点眼剤である場合には、適宜基材を用

いることができる。点眼剤に用いられる基材としては、リン酸緩衝液、ハanks緩衝液、生理食塩水、灌流液、人工涙液などが挙げられる。

[0044] 本発明の剤には、有効成分である本発明化合物に加えて、医薬上許容される添加物、例えば眼局所投与用製剤の場合、例えば緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、防腐剤、粘性基剤、キレート剤、清涼化剤、pH調整剤、抗酸化剤などを適宜選択して添加することができる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸などが挙げられる。

等張化剤としては、ソルビトール、グルコース、マンニトールなどの糖類、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール類、塩化ナトリウムなどの塩類、ホウ酸などが挙げられる。

溶解補助剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（例えば、ポリソルベート80）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、チロキサポール、プルロニックなどの非イオン性界面活性剤、グリセリン、マクロゴールなどの多価アルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム塩類、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、ソルビン酸及びその塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）、チメロサル（商品名）、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

粘性基剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールなどの水溶性高分子、ヒドロキシエチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース類などが挙げられる。

キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。

清涼化剤としては、l-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油

などが挙げられる。

pH調整剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸又はその塩（ホウ砂）、塩酸、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム等）、リン酸又はその塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム等）、酢酸又はその塩（酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム等）、酒石酸又はその塩（酒石酸ナトリウム等）等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール等が挙げられる。

[0045] 化合物（I）は、一般に水不溶性又は難溶性である場合が多く、塩の形態又は塩基の存在下で水に可溶性にし、水溶液として使用されるが、一般に水溶液若しくは他の有機溶媒溶液としたときは不安定で分解しやすく、特に熱及び/又は光安定性に劣るため、錠剤、顆粒等の固形製剤として製剤化し、用時、溶媒に溶解して用いることが望ましい。溶媒のpHは、通常、約3.0-約7.0、好ましくは約5.0-約7.0に調整される。あるいは、水に溶解させずに微粒子化した懸濁液剤として調製することもできる。一方、化合物（II）を有効成分として含有する場合、本発明の剤のpHは、通常、約5.0-約8.5、好ましくは約6.0-約8.0に調整され得る。これらの液状製剤は、好ましくは、メンブレンフィルター等を用いた濾過滅菌などの滅菌処理を行う。

[0046] 本発明の剤を眼軟膏剤として調製する場合は、軟膏基剤をさらに含み得る。該軟膏基剤としては、特に限定されるものではないが、一般に疎水性基剤としての油脂類、ロウ、炭化水素化合物等を用いることができる。具体的には、黄色ワセリン、白色ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、プラスチックベース、シリコーン等の鉱物性基剤、ミツロウ、動植物性油脂等の動植物性基剤等が挙げられる。

[0047] 一方、本発明の剤が経口投与のための製剤である場合、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等に製剤化すること

ができる。これらの製剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則に記載された方法で製造することができ、眼局所投与用製剤に使用され得る上記医薬上許容される添加物の他、製剤分野において通常用いられる賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩等を含有していても良い。

[0048] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、でんぷん、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

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、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

崩壊剤としては、(1) クロスポビドン、(2) クロスカルメロースナトリウム (FMC-旭化成)、カルメロースカルシウム (五徳薬品) 等スーパー崩壊剤と称される崩壊剤、(3) カルボキシメチルスターチナトリウム (例、松谷化学 (株) 製)、(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (例、信越化学 (株) 製)、(5) コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスポビドン」としては、ポリビニルポリピロリドン (PVPP)、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エテニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL (BASF社製)、ポリプラスドンXL (ISP社製)、ポリプラスドンXL-10 (ISP社製)、ポリプラスドンINF-10 (ISP社製) 等である。

水溶性高分子としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子 [例えば、ヒドロキシプロピルセルロース (以下、HPCと記載することがある) 等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等]、エタノール不溶性水溶性高分子 [例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (以下、HPMCと記載するこ

とがある)、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等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等]等が挙げられる。

塩基性無機塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及び/又はカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウム及び/又はカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16} \cdot \text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ 及び水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

[0049] 必要に応じて、上記医薬組成物を細胞内に運搬しやすくするために、リポソームに封入することもできる。好ましいリポソームは、正電荷リポソーム、正電荷コレステロール、膜透過性ペプチド結合リポソームなどである（中西守ら、タンパク質核酸酵素、44: 1590-1596 (1999)、二木史朗、化学と生物、43: 649-653 (2005)、Clinical Cancer Research 59: 4325-4333 (1999) など）。

[0050] 本発明の剤は、本発明化合物との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の活性成分、例えば、抗アレルギー又は抗ヒスタミン成分、充血除去成分、局所麻酔薬成分、ビタミン成分、有効アミノ酸以外のアミノ酸成分（例：バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラ

ギン酸、グルタミン酸、リジン、ヒスチジン、シトルリン、オルニチン、シスチン、タウリン、グリシン)などをさらに含有していてもよい。そのような他の活性成分としては、自体公知の各種薬剤を適宜使用することができる。また、他の活性成分は、本発明の剤とは別個に製剤化し、同一対象に対して、同時又は時間差をおいて、また、同一経路又は別経路で投与してもよい。

[0051] 本発明の剤の投与量は、投与対象（動物種）及びその齢や体重、症状、剤型、投与経路等によって異なるが、例えば、ピレノキシン若しくはその塩を有効成分とし、老視の治療剤として点眼剤の形態でヒトに使用する場合、ピレノキシン濃度0.001-0.01重量%の液剤を1回1-2滴、1日1回又は2-6回、好ましくは3-5回に分けて投与することができる。他の非経口投与及び経口投与の場合もこれに準ずる量を投与することができる。なお、症状の程度により、適宜、適用量及び回数を増減できる。また、例えば、チオプロニン若しくはその塩を有効成分とし、老視の治療剤としてヒトに経口投与する場合、チオプロニン量として50-1000 mg、好ましくは100-500 mgを、1日1回又は2-3回に分けて投与することができる。非経口投与の場合もこれに準ずる量を投与することができる。なお、症状の程度により、適宜、適用量及び回数を増減できる。点眼剤として使用する場合は、非酸素透過性ハードコンタクトレンズ、酸素透過性ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズなどのコンタクトレンズの装着時においても使用できる。

[0052] 上記のように、2以上の有効成分を別々に製剤化する場合、各製剤は、同一対象に対して、同時又は時間差をおいて、また、同一経路又は別経路で投与してもよい。

[0053] 以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

実施例

[0054] 実施例1: 主流煙曝露による喫煙処理

雄の6-8週齢のSprague-Dawley (SD) ラットを、各群4匹ずつ4群に分け、そ

れぞれを、非喫煙処理群 (NT)、喫煙処理群 (Smoking)、喫煙処理+0.1% チオプロニン点眼群 (S+0.1% Tiopronin)、喫煙処理+0.005% ピレノキシシン点眼群 (S+Catalin) とした。

チオプロニン (チオラ錠100、マイラン製薬株式会社製) は、有効成分量が 0.1 w/v%となるように調製し、点眼剤を作製した。0.005% ピレノキシシン点眼群には、カタリン点眼用0.005% (千寿製薬株式会社製) を用いた。点眼は、各眼に1回につき5 μ Lずつ点眼を行った。下記の喫煙処理前に1回、処理後に3回の点眼を、12日間行った。

喫煙処理は、Higuchiらの方法 (Free Radic. Biol. Med., 2011, Vol. 51, pages 2210-2216) を参考にして、以下のように行った。ラットを入れた喫煙チャンバー内にシリンジを使用して300 mLの主流煙を添加した。雄の6-8週齢SDラットを、実験用に作製した喫煙チャンバー (60 cm×40 cm×35 cm) 内に入れ (最大12匹まで)、チャンバー内にエアーポンプを用いて新鮮な空気を送り込んだ。タバコ (セブンスター (登録商標)) を50 mLシリンジに付け、主流煙を吸引しチャンバー内に吹き込んだ。この吸引操作を6回繰り返し、主流煙を合計300 mLチャンバー内に入れた後、新鮮な空気をポンプで送りながら30分間放置した。同様の操作をあと5回 (計6回) 繰り返し、ラットは1日当り合計3時間主流煙に曝露させた。その後、ラットを飼育室に戻した。12日間の喫煙処理を施したラット及び非喫煙群は、体重測定後、角膜、涙腺、水晶体の採取を行った。喫煙処理により、体重は低下傾向となり、涙液量も低下した (図1)。次に、採取した角膜の蛍光染色を行い、角膜の状態を確認した (図2)。喫煙処理群では、非喫煙群と比較して、蛍光染色スコアが有意に増大しており、角膜状態の悪化が認められた。喫煙処理されたラットのうち、点眼群 (S+Tiopronin、S+Catalin) と非点眼群 (Smoking) の蛍光スコアを比較した場合には、点眼による角膜状態の悪化は認められず、0.005% ピレノキシシン点眼群 (S+Catalin) では、改善傾向が認められた。

[0055] 実施例2: 喫煙処理後の水晶体硬度測定

実施例1で眼球から摘出した水晶体は、以下の方法によって水晶体硬度を測

定した。水晶体硬度は電子天秤とハイトゲージを組み合わせて測定した。あらかじめ短軸長を測定した水晶体を電子天秤の上に置き、重さを0に合わせた。水晶体の上からハイトゲージのハンドルを操作して、先端部分が水晶体に接するようにした。さらにハンドルを操作して短軸長の5-10%程度先端を下げ、水晶体に圧力をかけた。この時の重さの変化を電子天秤で測定し、重さをハイトゲージに示された移動距離で割り硬度とした。値が大きいほど硬いことを示す。水晶体硬度の統計処理は、喫煙処理群に対する各群の有意差検定を、Dunnett法を用いて行った。

図3に、非喫煙処理群 (NT)、喫煙処理群 (Smoking)、喫煙処理+0.1% チオプロニン点眼群 (S+0.1% Tiopronin)、喫煙処理+0.005% ピレノキシシン点眼群 (S+Catalin) の水晶体硬度の測定結果を示す。主流煙曝露により水晶体硬度は増大し (Smoking)、この硬度の増大はピレノキシシンの投与 (S+Catalin)、又はチオプロニン (S+0.1% Tiopronin) の投与により有意に抑制された。

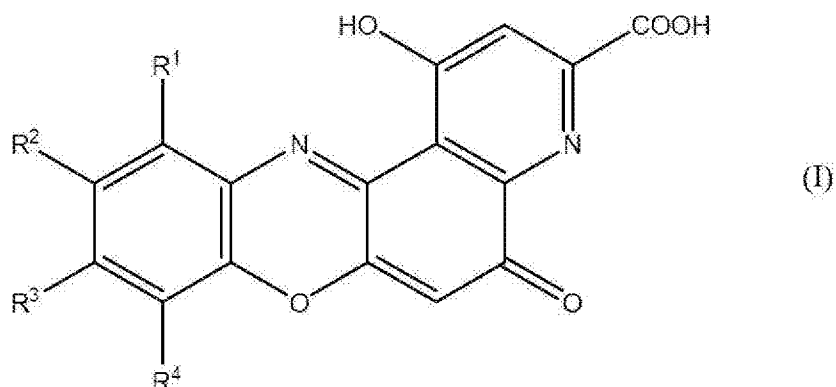
産業上の利用可能性

- [0056] 本発明化合物は優れた水晶体硬化抑制効果を奏するので、これまで効果的な治療及び/又は予防薬が存在しなかった、老視等の水晶体の硬化が関与する疾患に対する有効な治療及び/又は予防手段が提供できる。
- [0057] 本出願は、2014年10月31日付で日本国に出願された特願2014-223294を基礎としており、ここで言及することによって、その内容はすべて本明細書中に包含される。

請求の範囲

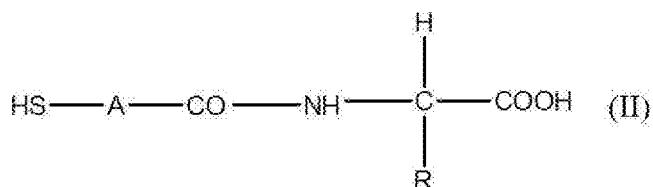
[請求項1] 式 (I):

[化1]



(式中、 R^1 - R^4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、スルファニル基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基又はカルボニルアミノ酸基を示す。) で表される化合物若しくはその塩、及び/又は、式 (I):

[化2]



(式中、 R は水素原子、又はアミノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基若しくはカルボキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、 A は、低級アルキレン基を示す。) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、水晶体硬化抑制剤。

[請求項2] 式 (I) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、請求項1に記載の剤。

[請求項3] 式 (I) で表される化合物が1-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-ピリド[3,2- α]フェノキサジン-3-カルボン酸である、請求項2に記載の剤。

[請求項4] 式 (II) で表される化合物若しくはその塩を含有してなる、請求項

1に記載の剤。

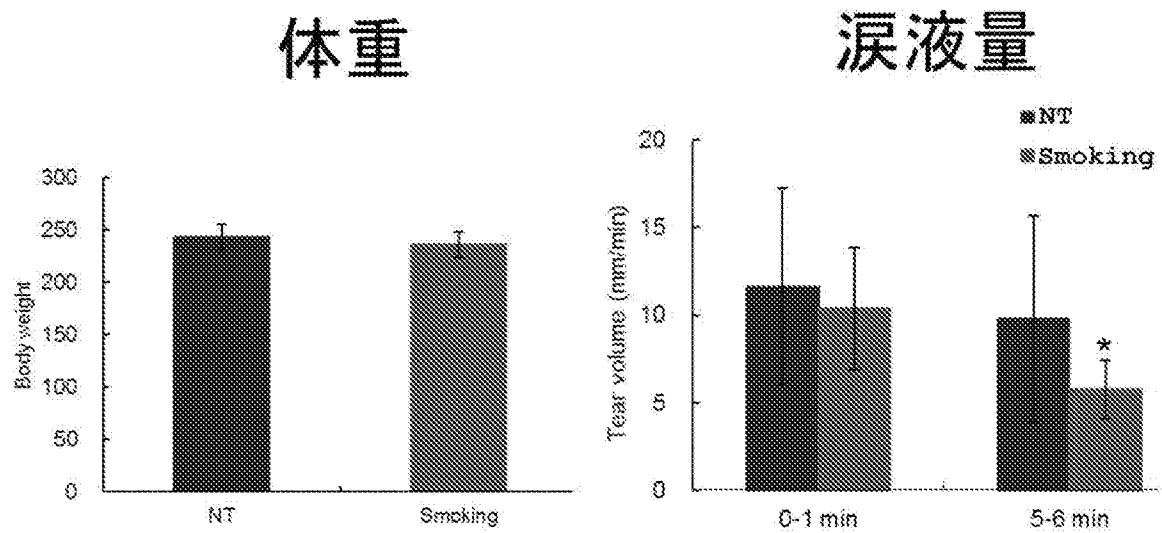
[請求項5] 式 (II) で表される化合物が、N-(2-メルカプトプロピオニル)グリシンである、請求項4に記載の剤。

[請求項6] 水晶体硬化が関与する疾患の治療及び/又は予防剤である、請求項1-5のいずれか1項に記載の剤。

[請求項7] 水晶体硬化が関与する疾患が老視である、請求項6に記載の剤。

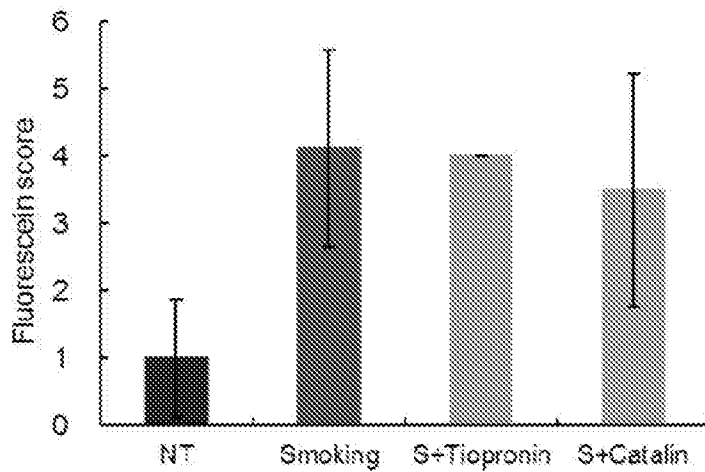
[請求項8] 点眼剤又は眼軟膏剤である、請求項1-7のいずれか1項に記載の剤。

[図1]

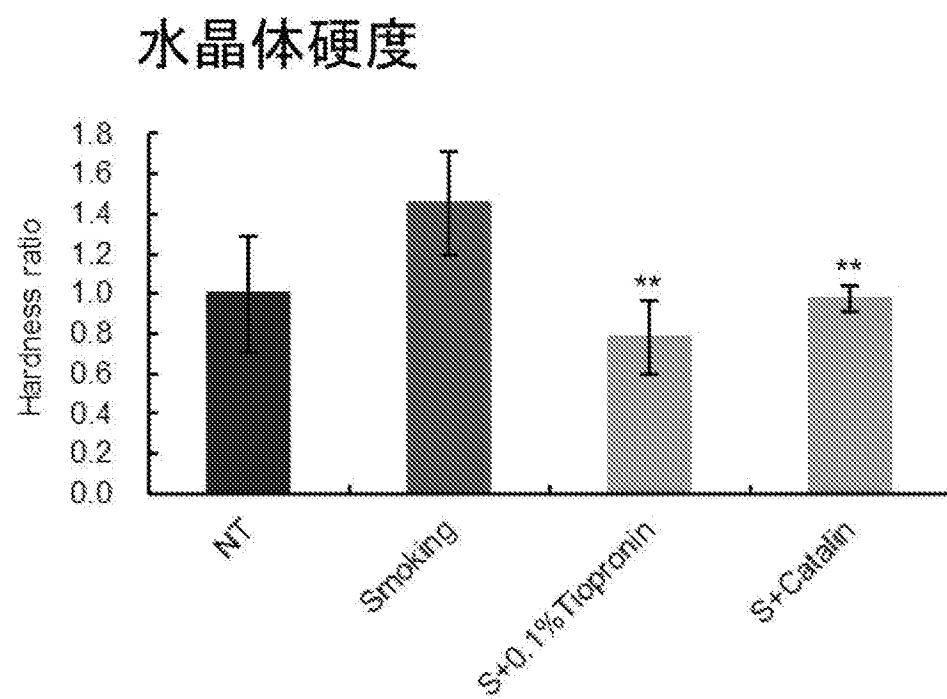


[図2]

蛍光染色スコア



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/080673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/5383(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P27/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/5383, A61K31/198

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2007-512352 A (Othera Pharmaceuticals, Inc.), 17 May 2007 (17.05.2007), claims 1, 11, 15 to 17, 20, 24 & WO 2005051328 A2 claims 1, 11, 15 to 17, 20, 24 & US 2005/0130906 A1 & EP 1689397 A2 & CA 2546042 A1 & CN 1882339 A & KR 10-2006-0109947 A & ZA 2006004403 A & IL 175380 A & AU 2004293105 A1	1, 4-8 2, 3

☒ 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
24 November 2015 (24.11.15)

Date of mailing of the international search report
08 December 2015 (08.12.15)

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/JP2015/080673

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Akihiro HIGUCHI et al., "Research for the Prevention and Treatment of Presbyopia", Journal of the Eye, 30 October 2014 (30.10.2014), vol.31, no.10, pages 1443 to 1448, ISSN 0910-1810, page 1146, right column to page 1147, left column, 'IV Roshi Yobo, Chiryoyaku no Kaihatsu', fig. 6	2,3
A	Katsuhiko NIIMI, "Hakunaisho", Japanese Journal of Clinical Medicine (extra issue), 29 July 1991 (29.07.1991), vol.49, no.624, pages 1199 to 1200, ISSN 0047-1852, page 1200, left column, '3. Hakunaisho Chiryoyaku', right column, 'Owarini'	2,3
A	JP 8-337525 A (Kikkoman Corp.), 24 December 1996 (24.12.1996), paragraph [0002] ('Prior Art') & US 5698585 A column 1, "BACKGROUND OF THE INVENTION" & EP 737476 A2	2,3

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/5383(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K31/5383, A61K31/198

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)

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	JP 2007-512352 A （オセラ・フアーマシユーチカルズ・インコーポレーテッド） 2007.05.17,	1, 4-8
A	請求項 1, 11, 15-17, 20, 24 & WO 2005051328 A2, claim 1, 11, 15-17, 20, 24 & US 2005/0130906 A1 & EP 1689397 A2 & CA 2546042 A1 & CN 1882339 A & KR 10-2006-0109947 A & ZA 2006004403 A & IL 175380 A & AU 2004293105 A1	2, 3

☒ 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

「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

2 4 . 1 1 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

0 8 . 1 2 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

中尾 忍

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

3 9 5 5

C (続き) . 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
A	樋口明弘 外 1 名, “老眼の予防および治療法の探索”, あたらしい眼科, 2014. 10. 30, Vol. 31, No. 10, p. 1443-1448, ISSN 0910-1810 第 1146 頁右欄－第 1147 頁左欄『IV 老視予防、治療薬の開発』欄、 図 6	2, 3
A	新美勝彦, “白内障”, 日本臨床 (増刊), 1991. 07. 29, Vol. 49, No. 624, p. 1199-1200, ISSN 0047-1852 第 1200 頁左欄『3. 白内障治療薬』欄、同頁右欄『おわりに』欄	2, 3
A	JP 8-337525 A (キッコーマン株式会社) 1996. 12. 24, 段落 [0002] ([従来の技術]) & US 5698585 A, column 1 “BACKGROUND OF THE INVENTION” 欄 & EP 737476 A2	2, 3