

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5363123号
(P5363123)

(45) 発行日 平成25年12月11日(2013.12.11)

(24) 登録日 平成25年9月13日(2013.9.13)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4188 (2006.01) A 6 1 K 31/4188
A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06 (2006.01) A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/02 (2006.01) A 6 1 P 25/02 1 O 1

請求項の数 6 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2008-556121 (P2008-556121)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月30日(2008.1.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/051338
 (87) 国際公開番号 W02008/093691
 (87) 国際公開日 平成20年8月7日(2008.8.7)
 審査請求日 平成23年1月27日(2011.1.27)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-21852 (P2007-21852)
 (32) 優先日 平成19年1月31日(2007.1.31)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000144577
 株式会社三和化学研究所
 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100140578
 弁理士 沖田 英樹
 (72) 発明者 スックジャ キム チュング
 中華人民共和国 香港市ビクトリア通り
 350、ロドリゲス コートC9
 (72) 発明者 ステファン チュング
 中華人民共和国 香港市ビクトリア通り
 350、ロドリゲス コートC9
 最終頁に続く

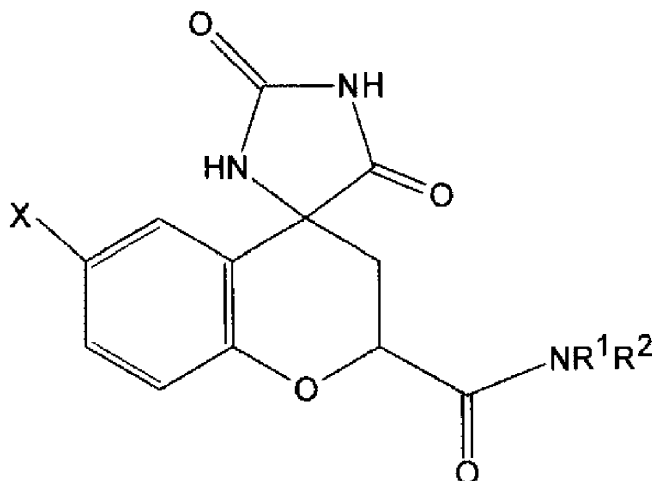
(54) 【発明の名称】 網膜神経又は視神経の保護剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式

【化1】



10

(式中、Xはハロゲン原子又は水素原子を意味し、R¹、R²は、それぞれ独立して水素

20

原子又は置換されていてもよいC 1 - 6 アルキル基を示す。)で示される化合物を有効成分とする、

緑内障、網膜色素変性症、加齢性黄斑変性症、ぶどう膜炎、B R V O (網膜静脈分枝閉塞症)、C R V O (網膜中心静脈閉塞症)、C R A O (網膜中心動脈閉塞症)、及び難治性視神経症からなる群より選択される眼疾患に起因する視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤。

【請求項 2】

前記緑内障が、原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、続発性緑内障、発達緑内障、及び正常眼圧緑内障からなる群より選択される、
請求項 1 に記載の視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤。

10

【請求項 3】

前記加齢性黄斑変性症に起因する視機能の低下若しくは悪化が、加齢性黄斑変性症に対する光凝固術又は硝子体手術の後に起こるものであり、

前記 B R V O (網膜静脈分枝閉塞症) 若しくは前記 C R V O (網膜中心静脈閉塞症) に起因する視機能の低下若しくは悪化が、B R V O (網膜静脈分枝閉塞症) 若しくは C R V O (網膜中心静脈閉塞症)、に対する光凝固術又は硝子体手術の後に起こるものであり、

前記緑内障に起因する視機能の低下若しくは悪化が、原発開放隅角緑内障若しくは正常眼圧緑内障に対するレーザー線維柱帯形成術の後に起こるもの、又は原発閉塞隅角緑内障に対するレーザー的虹彩切開術若しくは手術的虹彩切除術の後に起こるものである、

請求項 1 又は 2 に記載の視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤。

20

【請求項 4】

前記視機能の低下若しくは悪化が、加齢性黄斑変性症に起因するものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤。

【請求項 5】

前記一般式に示す化合物が、(2S, 4S) - 6 - フルオロ - 2', 5' - ジオキソスピロ[クロマン - 4, 4' - イミダゾリジン] - 2 - カルボキサミドである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤。

【請求項 6】

前記視機能の低下若しくは悪化が、前記眼疾患における網膜虚血再灌流障害に起因するものである、請求項 1 ~ 3 及び 5 のいずれか一項に記載の視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルドース還元酵素阻害作用を有する化合物を有効成分とする、網膜神経又は視神経の保護剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

網膜神経細胞死を伴う種々の網膜変性疾患は主要な失明原因である。即ち、視力低下、視野欠損などの視機能障害は、持続的又は急性の高眼圧、虚血、炎症などによって網膜神経や視神経が変性、脱落することによって起こる。また、網膜神経や視神経は、通常、再生しないことから、失われた機能を取り戻すことは極めて困難である。

40

【0003】

中でも、原発開放隅角緑内障は、先進国における失明の主要原因であり、薬物投与やレーザー線維柱帯形成術による眼圧降下療法が行われている。しかし緑内障の進展を遅延させることはできても、進展の阻止や改善は未だ困難な状況にある。また特に、急性原発閉塞隅角緑内障は急激かつ高度の視機能障害を認め失明のリスクが高く、早期の眼圧降下療法が行われるが、現状、満足できる治療成績は得られていない。最近、罹病率の多さから正常眼圧緑内障が注目を浴び、ここでも、眼圧降下療法が有効とされるものの進展阻止には至っていない。緑内障の治療はこのような状況であるため、その原因である眼圧に拠ら

50

ない新規薬物療法の登場が望まれている。

【0004】

また、社会の高齢化により加齢性黄斑変性患者が増加している。滲出型加齢性黄斑変性症の治療においては、レーザー光線で脈絡膜新生血管を破壊するが、黄斑中心部には適用できないため、新規薬物療法の登場が望まれている。

【0005】

更に、網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症に対しては、光凝固療法が行われるが、新生血管の増殖は抑制されるものの、反って網膜に炎症や循環障害を惹起、視力低下を来たしやすきことが問題視されている。また、重症黄斑症や重症増殖網膜症などに対する硝子体手術においても、手術による急激な虚血再灌流状態を招き、視力回復が認められないか視力回復が非常に遅れるとされ、臨床家及び患者を悩ませている。このような理由で、眼科手術療法による視機能悪化を予防する新規薬物療法の登場が望まれている。

10

【0006】

一方、本出願人は、強力なアルドース還元酵素（AR）阻害剤として、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド（一般名：フィダレスタット）を見出した。当該化合物は、長期間にわたる服用でも高い安全性を有する化合物として開発され、現在、糖尿病性神経障害治療薬としての臨床試験が進められている。

【0007】

前記フィダレスタットを含むヒダントイン誘導体については、特開昭61-200991には糖尿病性神経障害に対する用途が、特開平4-173791には循環器系疾患に対する用途が、特開平6-135968には老化に伴う諸疾患に対する用途が、特開平7-242547には糖尿病性単純網膜症に対する用途が、特開平8-231549には糖尿病性角膜炎に対する用途が、WO2005/072066には糖尿病黄斑症に対する用途が、WO2005/079792には重症糖尿病網膜症に対する用途が、更にWO2006/090699には虚血又は虚血再灌流によって起こる心臓機能障害又は心筋障害に対する用途が記載されている。しかしながら、網膜神経又は視神経の保護剤としての用途については全く知られていない。さらに、その他のアルドース還元酵素阻害剤についても、網膜神経又は視神経の保護剤としての用途を示す報告はない。

20

30

【0008】

【特許文献1】特開昭61-200991

【特許文献2】特開平4-173791

【特許文献3】特開平6-135968

【特許文献4】特開平7-242547

【特許文献5】特開平8-231549

【特許文献6】WO2005/072066

【特許文献7】WO2005/079792

【特許文献8】WO2006/090699

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

前述のように、網膜虚血又は虚血再灌流障害に起因する、視機能障害の予防又は治療剤については、医療現場から、有効性かつ安全性の高い治療剤の登場が強く求められている。特に、内科療法及び眼科手術療法の安全性の面から、長期間服用が可能となる安全性の高い薬物療法の登場が強く求められているのが現状である。そこで、本発明の目的は、長期服用が可能、網膜神経又は視神経の保護剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

このような実情に鑑み、本発明者は、網膜神経又は視神経に対する神経保護剤という

50

新しいコンセプトの薬剤を提案した。これは、緑内障の原因である眼圧上昇や眼内炎症の改善により二次的に網膜神経又は視神経を保護する従来の薬剤とは、異なる作用機序の薬剤である。即ち、網膜神経変性の原因となっている高眼圧、炎症又は血栓に対しては殆ど影響を及ぼさずに、網膜神経又は視神経を保護する薬剤である。

【0011】

本発明においては、マウス急性眼動脈梗塞モデル、すなわちマウス眼動脈閉塞モデルを作成し、AR阻害作用を有する化合物の網膜神経又は視神経に対する神経保護効果を評価した。その結果、AR遺伝子欠損又はAR阻害作用を有する化合物の投与が、マウス眼動脈虚血再灌流によって起こる網膜神経節細胞の脱落に対して有効であることが判明した。即ち、本発明はアルドース還元酵素(AR)阻害作用を有する化合物を有効成分とする、網膜神経又は視神経の保護剤である。

10

【0012】

本発明の網膜神経又は視神経の保護剤は、例えば、視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療剤として使用することができる。ここで、視機能の低下又は悪化としては、緑内障、黄斑症、ぶどう膜炎、若しくは眼血管閉塞における網膜虚血又は網膜虚血再灌流障害などに起因するものを例示することができる。

【0013】

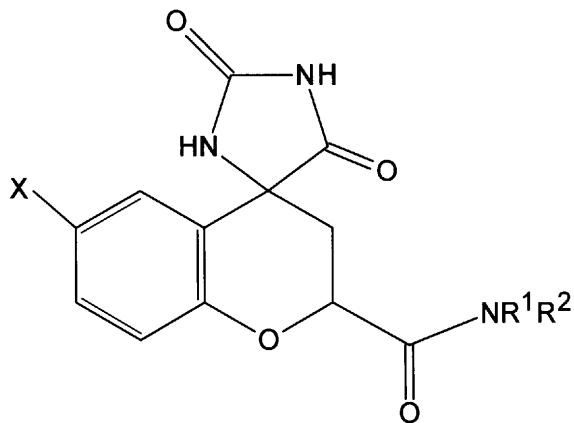
さらに、前記網膜虚血再灌流障害としては、加齢性黄斑変性症、糖尿病黄斑症、糖尿病網膜症、BRVO(網膜静脈分枝閉塞症)、若しくはCRVO(網膜中心静脈閉塞症)に対する光凝固術、硝子体手術、又は薬物療法後に起こるもの、原発開放隅角緑内障若しくは正常眼圧緑内障に対する薬物療法又はレーザー線維柱帯形成術後に起こるもの、原発閉塞隅角緑内障に対する薬物療法、レーザー的虹彩切開術、又は手術的虹彩切除術後に起こるもの、或いは難治性視神経症に対する血栓溶解療法後に起こるものを例示することができる。

20

【0014】

AR阻害作用を有する化合物としては、下記の一般式で記載されるヒダントイン誘導体が挙げられる。ヒダントイン誘導体としては、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレストアット)が好ましい。

【化1】



30

(式中、Xはハロゲン原子又は水素原子を意味し、R¹、R²は、それぞれ独立して水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、或いはR¹とR²と付け根の窒素原子と共に又は更に他の窒素原子若しくは酸素原子と共に形成する5~6員の複素環を示す。)

40

【0015】

他にも、AR阻害作用を有する化合物としては、ラニレストアット(AS-3201)、ARI-809、エパルレストアット、ゾポルレストアット、ゼナレストアット、トルレストアット、イミレストアット、ポナルレストアット、ポグリスタット、タット(WP-921)、M-160209、SG-210、NZ-314等が挙げられる。

50

【0016】

本発明を別の捉え方で表現すると、網膜神経又は視神経の保護剤を製造するためのアルドース還元酵素阻害作用を有する化合物の使用となる。これについても、前記剤の発明と同様に、いくつかの下位概念の発明が成立する。

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、網膜虚血又は網膜虚血再灌流障害に起因する視機能障害に対して有効に作用する、網膜神経又は視神経の保護剤を提供することができる。本発明の網膜神経又は視神経の保護剤は、特にAR阻害剤としてフィダレスタットを使用する場合は、低用量で優れた効果を示し、長期の投与が可能であり、安全性の面からも問題がない。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下に、本発明を更に詳細に説明する。

本発明は、アルドース還元酵素（AR）阻害作用を有する化合物を有効成分とする、網膜神経又は視神経の保護剤である。本発明の網膜神経又は視神経の保護剤は、例えば、視機能の低下若しくは悪化の予防又は治療効果を有している。

【0019】

ここで、視機能の低下又は悪化とは、視力低下又は視野欠損などのことであり、緑内障、黄斑症、ぶどう膜炎、若しくは眼血管閉塞における網膜虚血又は網膜虚血再灌流障害などに起因するものを例示できる。また、緑内障としては、原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、続発性緑内障（血管新生緑内障、ステロイド緑内障）、及び発達緑内障等がある。黄斑症としては、網膜色素変性症、浮腫又は新生血管を伴う黄斑症、及び加齢性黄斑変性症等がある。ぶどう膜炎としては、その原因がベーチェット病、原田病、サルコイドーシス等、及び原因が不明のものがある。眼血管閉塞としては、BRVO（網膜静脈分枝閉塞症）、CRVO（網膜中心静脈閉塞症）、CRAO（網膜中心動脈閉塞症）、及び難治性視神経症（脳梗塞や一過性脳虚血発作などの視神経栄養血管の循環障害による虚血性視神経症）等がある。

20

【0020】

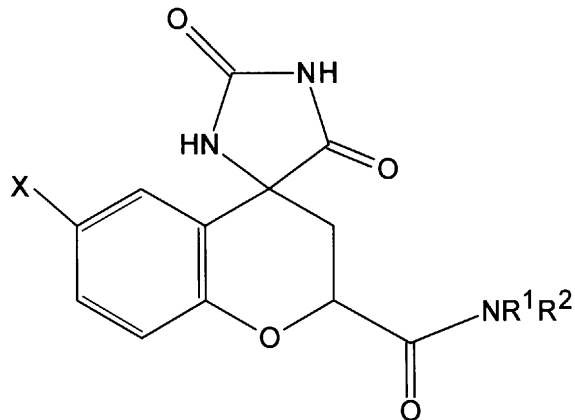
さらに、前記網膜虚血再灌流障害としては、加齢性黄斑変性症、糖尿病黄斑症、糖尿病網膜症、BRVO（網膜静脈分枝閉塞症）、若しくはCRVO（網膜中心静脈閉塞症）に対する光凝固術、硝子体手術、又はVEGF若しくはステロイドなどによる薬物療法の後に起こるもの、原発開放隅角緑内障若しくは正常眼圧緑内障に対する薬物療法又はレーザー線維柱帯形成術の後に起こるもの、原発閉塞隅角緑内障に対する薬物療法、レーザー的虹彩切開術、又は手術的虹彩切除術の後に起こるもの、或いは難治性視神経症に対する血栓溶解療法の後に起こるものを例示することができる。

30

【0021】

AR阻害作用を有する化合物としては、例えば、下記の一般式で記載されるヒダントイン誘導体が挙げられる。

【化2】



10

(式中、Xはハロゲン原子又は水素原子を意味し、R¹、R²は、それぞれ独立して水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、或いはR¹とR²と付け根の窒素原子と共に又は更に他の窒素原子若しくは酸素原子と共に形成する5～6員の複素環を示す。)

【0022】

当該ヒダントイン誘導体においては、Xはフッ素が好ましい。R¹、R²としては、水素原子又は置換されていてもよいC1-3アルキル基が好ましい。中でも、最も好ましい化合物が(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名：フィダレスタット)である。

20

【0023】

AR阻害作用を有する化合物としては、他にも、ラニレスタット(AS-3201)、ARI-809、エパルレスタット、ゾポルレスタット、ゼナレスタット、トルレスタット、イミレスタット、ポナルレスタット、ボグリスタット、タット(WP-921)、M-160209、SG-210、NZ-314等が挙げられる。

【0024】

本発明の網膜神経又は視神経の保護剤は、選択される化合物により異なるところはあるが、通常の製剤技術により、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤若しくはシロップ剤として経口的に、又は、点眼剤、注射剤、若しくは坐剤等として非経口的に投与することができる。製剤化については、固形剤の場合には、製剤化に際して薬理的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、燐酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を配合することができる。また、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。

30

【0025】

投与量は、選択される化合物、症状、年齢、投与方法、及び剤型等により異なるが、通常の場合には、成人に対し本発明化合物として1日当たり0.1～200mgの範囲内、好ましくは1～100mgを1日当たり1回又は数回に分けて連日投与するのが好ましい。以上の説明は、特にAR阻害剤としてフィダレスタットを使用する場合に、最も好適に当てはまる。

40

【実施例】

【0026】

1. 試験方法

実験はマウス急性眼動脈梗塞モデル、すなわちマウス眼動脈閉塞モデルを用いた。実験1として、8-10週齢のC57BL/6N系のノーマルマウス(野生型マウス)を用い、AR阻害作用を有する化合物として、フィダレスタットの治療効果を評価した。ここでは、賦形剤のみを投与するコントロール群とフィダレスタットを投与するフィダレスタット投与群の2群とした。また、実験2として、8-10週齢のC57BL/6N系のノーマルマウス(野生型マウ

50

ス：AR^{+/+}マウス）とAR遺伝子欠損マウス（AR^{-/-}マウス）を用いて、ARの役割について検討した。こちらは薬物投与群はなく、野生型マウス群（AR^{+/+}マウス）とAR遺伝子欠損マウス群（AR^{-/-}マウス）の2群とした。

【0027】

使用するマウス(体重 24-28g)は、ガス麻酔下にナイロンモノフィラメントによる腔内縫合法によって、総頸動脈から中大脳動脈と前大脳動脈の分岐点にある右内頸動脈にナイロンフィラメントを挿入し、右眼に網膜虚血を実施した。虚血2時間後にフィラメントを抜き、22時間に亘り再灌流させた。一方、左眼は正常コントロール眼として評価した。虚血あるいは再灌流を確認するため、実験実施中、中大脳動脈の相対脳血流量(rCBF)をレーザードップラー計でモニターし、rCBFの75%以上の低下を中大脳動脈虚血とした。薬物投与は、再灌流開始15分前に強制胃内投与により実施した。実験終了後、摘出眼を4%パラホルムアルデヒド中に4で一晩固定した。網膜神経節細胞層におけるヘマトキシリン-エオジン染色によって、生存する網膜神経節細胞数(生存網膜神経節細胞数)を観察、計測した。尚、核の濃縮を示す細胞を非生存細胞とし、各網膜切片における網膜神経節層の全ての細胞を計測した。また、全ての測定はブラインド法により実施した。

10

【0028】

2. 結果

(1)網膜神経節細胞の生存についての病理所見

[実験1]

コントロール群では、2時間の網膜虚血に続く22時間の虚血後再灌流によって、網膜虚血側において網膜神経節細胞死()を示す所見が見られた(図1:D2)。しかし、網膜非虚血側では、網膜神経節細胞死を示す所見はみられなかった(図1:D1)。一方、フィダレスタット投与群では、網膜虚血側および網膜非虚血側とも網膜神経節細胞死を示す所見は見られなかった(図1:D3、D4)。

20

【0029】

[実験2]

網膜虚血側においては、野生型マウス群では網膜神経節細胞死を示す所見が見られた(図2:A2)が、AR遺伝子欠損マウス群では見られなかった(図2:A4)。一方、網膜非虚血側では、両マウス群とも網膜神経節細胞死を示す所見は見られなかった(図2:A1、A3)。

30

【0030】

(2)生存網膜神経節細胞数

[実験1]

結果は表1に示す。コントロール群の網膜虚血側における生存網膜神経節細胞数は、網膜非虚血側に比べて有意に減少していた($P < 0.001$)。一方、フィダレスタット投与群では、網膜虚血側における生存網膜神経節細胞数はコントロール群に比べて有意に多かった($P < 0.001$)。網膜非虚血側では、フィダレスタット投与群及びコントロール群とも生存網膜神経節細胞数に差は見られなかった。

【0031】

40

【表 1】

フィダレスタットの生存網膜神経節細胞数に対する効果

	網膜非虚血側	網膜虚血側
コントロール群	24 ± 1	4 ± 1 ^{***}
フィダレスタット投与群	23 ± 1	21 ± 1 ^{†††}

網膜切片 1 μm あたりの生存網膜神経節細胞数 平均±SEM

^{***}P<0.001: コントロール群 の網膜虚血側 vs 網膜非虚血側

^{†††}P<0.001: フィダレスタット投与群の網膜虚血側 vs コントロール群 の網膜虚血側

10

【0032】

[実験 2]

結果は表 2 に示す。野生型マウス群では、網膜虚血側における生存網膜神経節細胞数が網膜非虚血側に比べて有意に減少した (P < 0.001)。一方、AR 遺伝子欠損マウス群では、網膜虚血側における生存網膜神経節細胞数が野生型マウスの場合に比べて有意に多かった (P < 0.01)。網膜非虚血側では、野生型マウス群及び AR 遺伝子欠損マウス群とも、生存網膜神経節細胞数に差は見られなかった。

20

【0033】

【表 2】

AR 遺伝子欠損マウスの生存網膜神経節細胞数に対する効果

	網膜非虚血側	網膜虚血側
野生型マウス	23 ± 1	3 ± 1 ^{***}
AR 遺伝子欠損マウス	21 ± 3	18 ± 2 ^{††}

網膜切片 1 μm あたりの生存網膜神経節細胞数 平均±SEM

^{***}P<0.001: 野生型マウスの網膜虚血側 vs 網膜非虚血側

^{††}P<0.01: 野生型マウスの網膜虚血側 vs AR 遺伝子欠損マウスの網膜虚血側

30

40

【0034】

3. 考察

網膜神経節細胞は網膜内の光受容と神経伝達において重要な役割を果たし、網膜神経節細胞の変性又は脱落は、視力低下、視野欠損などの視機能障害を引き起こすと考えられている。今回、マウス急性眼動脈梗塞モデル、すなわちマウス眼動脈閉塞モデルを用いて、網膜神経節細胞に対するフィダレスタットの効果及び AR 遺伝子欠損の効果を検討した。その結果、フィダレスタットは網膜虚血再灌流後に見られる網膜神経節細胞死や生存網膜神経節細胞数の減少に対して顕著な有効性を示した。また、その効果は、AR 遺伝子欠損による効果とほぼ同等のものであった。

50

【 0 0 3 5 】

これらの結果は、フィダレスタット等のAR阻害剤が、緑内障、黄斑症、ぶどう膜炎、若しくは眼血管閉塞等における慢性若しくは急性の網膜虚血又は網膜虚血再灌流障害によって起こる網膜神経及び/又は視神経の細胞変性や細胞脱落から、網膜神経及び/又は視神経を保護する作用を有することを示している。即ち、フィダレスタット等のAR阻害剤は、網膜神経及び/又は視神経における細胞変性や細胞脱落によって起こる視力低下若しくは視野欠損などの視機能の低下又は悪化に対し、予防又は治療効果を有する可能性を示している。

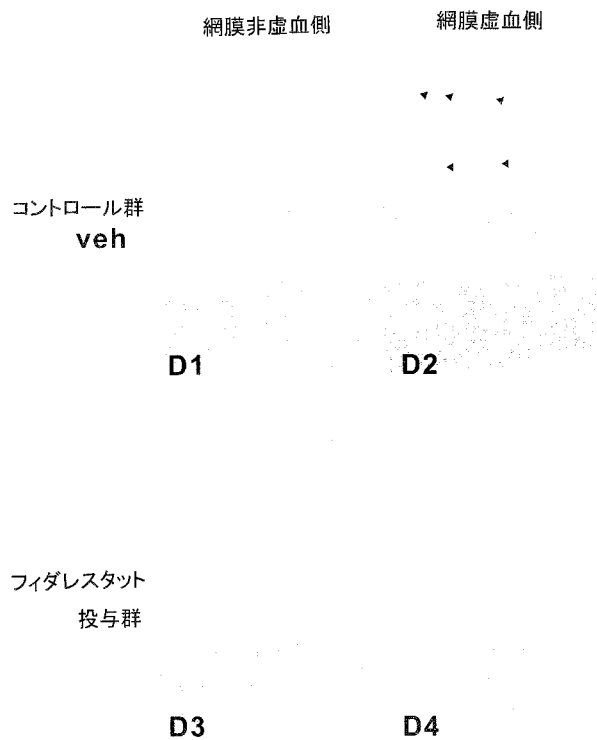
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 6 】

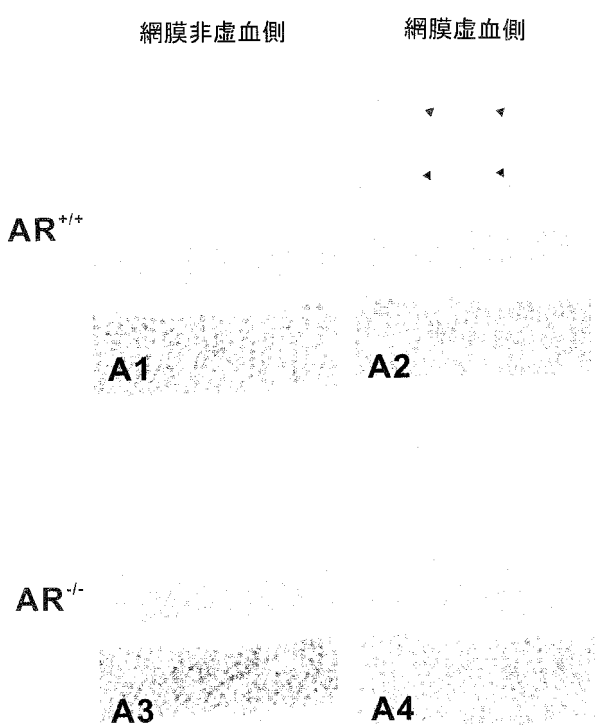
【 図 1 】 マウス眼動脈閉塞モデルにおける、フィダレスタットの網膜神経節細胞死に対する効果を示す。

【 図 2 】 マウス眼動脈閉塞モデルにおける、AR遺伝子欠損マウスの網膜神経節細胞死に対する効果を示す。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 日比 千尋

日本国愛知県名古屋市中区東外堀町3番地 株式会社三和化学研究所内

審査官 渡邊 倫子

(56)参考文献 米国特許第04609663 (US, A)

特開平07-242547 (JP, A)

特開平09-316003 (JP, A)

特開平11-310538 (JP, A)

国際公開第05/079792 (WO, A1)

国際公開第05/072066 (WO, A1)

月刊臨床と研究, Vol.75 No.6 p.1390-1391 (1998)

実践緑内障 Part II, 東京緑内障セミナー編・著, p.85-93 (1999)

現代医療, Vol.25 No.10 p.143-146 (1993)

眼科診療プラクティス, Vol.5 No.8 p.160-162 (2002)

日本眼科学会雑誌, Vol.106 臨時増刊号, p.198(414) (2002)

Diabetes Metab Res Rev., 20 (2004) p.91-113

Expert Opin Emerg Drugs 10[2] (2005) p.441-455

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00 - 38/58

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

PubMed