

(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
2017年5月18日(18.05.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/082393 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/423 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/083543
- (22) 国際出願日: 2016年11月11日(11.11.2016)
- (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 2015-221886 2015年11月12日(12.11.2015) JP
- (71) 出願人: 学校法人 聖マリアンナ医科大学(ST. MARIANNA UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE) [JP/JP]; 〒2168511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 Kanagawa (JP). 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 宗正 泰成(MUNEMASA, Yasunari); 〒2168511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 学校法人 聖マリアンナ医科大学内 Kanagawa (JP). 高木 均(TAKAGI, Hitoshi); 〒2168511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 学校法人 聖マリアンナ医科大学内 Kanagawa (JP). 井上 敬介(INOUE, Keisuke); 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, 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: PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC AGENT FOR GLAUCOMA

(54) 発明の名称: 緑内障予防治療剤

(57) Abstract: Provided is a compound that is useful for preventing and treating glaucoma, in particular, normal-tension glaucoma. A prophylactic and/or therapeutic agent for glaucoma that comprises, as an active ingredient, a PPAR α agonist selected from among (R)-2-[[[3-[N-(benzoxazol-2-yl)-N-3-(4-methoxyphenoxy)propyl]aminomethyl]phenoxy]butyric acid, a salt thereof, a solvate of the same and fenofibrate.

(57) 要約: 緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防、治療に有用な化合物の提供。(R)-2-[[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストを有効成分とする緑内障の予防及び/又は治療剤。



WO 2017/082393 A1

明 細 書

発明の名称：緑内障予防治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防又は治療のための薬剤に関する。

背景技術

[0002] 緑内障は、視神経軸索障害に引き続く網膜神経節細胞の変性による視野欠損を特徴とし、現在日本では中途失明原因の第一位となっている。緑内障の病因として高眼圧があげられるが、高眼圧を伴わない緑内障、すなわち正常眼圧緑内障の患者数は、日本において全緑内障患者の約7割に上り、今後超高齢化社会を迎える本邦にとって社会問題になりつつある。

[0003] 現在の緑内障の主たる治療は、眼圧下降作用を有する抗緑内障点眼薬もしくは観血的手術による眼圧下降に依存している。高眼圧緑内障もしくはベースライン眼圧が高値を示す正常眼圧緑内障は、眼圧下降により治療効果を得ることが充分可能と考えられるが、ベースライン眼圧が低い正常眼圧緑内障では、眼圧下降が得られても視野障害が進行することが頻繁にみられる。正常眼圧緑内障においては、篩状板の脆弱性、酸化ストレス、ミトコンドリア障害、グリア細胞活性に伴うTNFの関与、免疫細胞の関与などが指摘されており、これら眼圧以外の原因によるところが多いと考えられている。現在臨床で行われている治療は眼圧下降のみであり、実際臨床で高頻度にみられる正常眼圧緑内障の治療を考えると、その治療効果は限定的であるものと推測される。

[0004] いくつかの抗緑内障点眼薬には基礎研究レベルでわずかな神経保護効果の報告があるが、その薬理主作用はいずれも眼圧を低下させるものであり、真に神経保護効果があるかは不明である。故に緑内障における臨床では真に有効な神経保護薬の開発が急務であり、神経保護治療こそが今後多くの途中失明者を救うことができると考えられる。

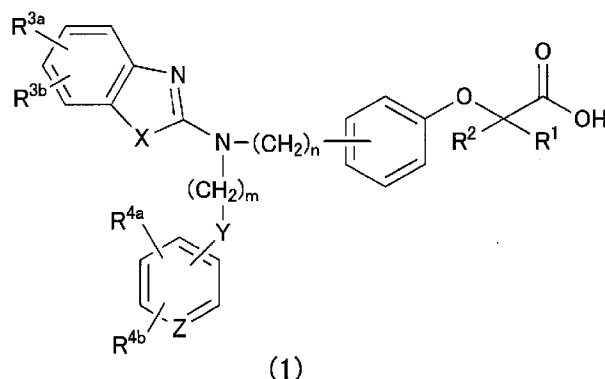
[0005] PPAR α アゴニストは優れた脂質代謝改善作用をもち、高脂血症治療剤として汎用されている（非特許文献1）。眼疾患への効果としては、糖尿病性網膜症あるいは黄斑変性症治療に有用とする報告（非特許文献2、3）がある。

[0006] 一方、PPAR α アゴニストの緑内障に対する作用については、唯一、1967年にフィブレート剤の一つであるクロフィブレートが、少数例の緑内障患者の高眼圧を低下せたと報告（非特許文献4）されている以外に、当該文献中でも、正常眼圧に対しては特に効果が見られなかったとされている。本文献中には閉塞隅角緑内障における血中遊離脂肪酸や血液粘度上昇の関与が示唆されているが、これまでに高脂血症治療にともなう緑内障の視野障害の改善は報告されていない。

[0007] また、特許文献1には、緑内障の診断及び処置における血清アミロイドA遺伝子の使用が開示され、血清アミロイドAタンパク質とそのレセプターとの相互作用を阻害する因子の一つとしてPPAR α アゴニストがあげられている。しかしながら、緑内障に対する具体的な治療効果は何ら示されていない。

[0008] 一方、特許文献2には、次式（1）：

[0009] [化1]



[0010] （式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、メチル基又はエチル基を示し；R^{3ᵃ}、R^{3ᵇ}、R^{4ᵃ}及びR^{4ᵇ}は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコキシ基

、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニルオキシ基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基、 C_{1-4} アルキルスルフィニル基、又は C_{1-4} アルキルチオ基を示すか、 R^{3a} と R^{3b} あるいは R^{4a} と R^{4b} が結合してアルキレンジオキシ基を示し；Xは酸素原子、硫黄原子又は $N-R^5$ （ R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルフォニル基、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基を示す）を示し；Yは酸素原子、 $S(O)_l$ 基（ l は0～2の数を示す）、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルフォニルアミノ基、アミノスルフォニル基、又はNH基を示し；ZはCH又はNを示し； n は1～6の数を示し； m は2～6の数を示す）で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物が、選択的なPPAR α 活性化作用を有しており、ヒトを含む哺乳類における体重増加や肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性腎症等）、炎症、心疾患等の予防及び／又は治療薬として有用であることが開示されている。しかしながら、これらの化合物が緑内障に対してどのような作用をするかについては記載も示唆もない。

[0011] 斯様に、緑内障の予防又は治療剤として実用可能なPPAR α アゴニストは、これまでに知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際特許公開第2005/060542号

特許文献2：国際特許公開第2005/023777号

非特許文献

[0013] 非特許文献1：Atherosclerosis, 210, 35-40 (2010)

非特許文献2：Lancet, 370, 1687-1697 (2007)

非特許文献3：N Engl J Med, 363, 233-244 (2010)

非特許文献4：Lancet, 290, 892 (1967)

発明の概要

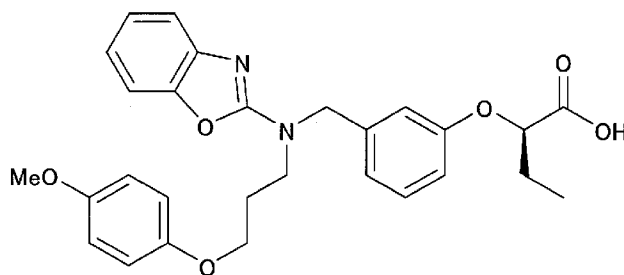
発明が解決しようとする課題

[0014] 緑内障、特に正常眼圧緑内障又は眼圧降下療法に不応性の緑内障を治療する医薬が必要とされている。本発明は、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防又は治療のための新たな薬剤を提供することに関する。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防、治療に有用な化合物を見出すべく、正常眼圧緑内障モデルとしてNMDA (N-methyl-D-aspartate) 誘発網膜障害モデルラットを用いて鋭意研究を重ねた結果、全く意外にも、PPAR α アゴニストとして知られている、次式 (A) :

[0016] [化2]



(A)

[0017] で示される、(R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸（前記特許文献2で実施例85として開示されている化合物）及びフェノフィブラートが、網膜神経節細胞死を抑制することを見出し、本発明を完成させた。

[0018] すなわち、本発明は以下の発明に係るものである。

[1] (R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストを有効成分とする緑内障の予防及び／又は治療

剤。

〔２〕緑内障が、正常眼圧緑内障である上記〔１〕に記載の予防及び／又は治療剤。

〔３〕予防及び／又は治療を必要としている患者に、（Ｒ）－２－〔〔３－〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストの有効用量を投与することを特徴とする緑内障の予防及び／又は治療方法。

〔４〕緑内障が、正常眼圧緑内障である上記〔３〕に記載の予防及び／又は治療方法。

〔５〕緑内障の予防及び／又は治療薬として使用するための、（Ｒ）－２－〔〔３－〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニスト。

〔６〕緑内障が、正常眼圧緑内障である上記〔５〕に記載の（Ｒ）－２－〔〔３－〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニスト。

〔７〕緑内障の予防及び／又は治療用製剤を製造するための、（Ｒ）－２－〔〔３－〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストの使用。

〔８〕緑内障が、正常眼圧緑内障である上記〔７〕に記載の使用。

〔９〕（Ｒ）－２－〔〔３－〔Ｎ－（ベンズオキサゾール－２－イル）－Ｎ－３－（４－メトキシフェノキシ）プロピル〕アミノメチル〕フェノキシ〕

酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニストを有効成分とする網膜神経節細胞死抑制剤。

[10] 予防及び／又は治療を必要としている患者に、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニストの有効用量を投与することを特徴とする網膜神経節細胞死抑制方法。

[11] 網膜神経節細胞死抑制剤として使用するための、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニスト。

[12] 網膜神経節細胞死抑制剤を製造するための、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニストの使用。

発明の効果

[0019] 本発明によれば、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防又は治療のための薬剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1] NMDA 誘発網膜障害モデルに本発明の化合物 A (50 mg/kg) を経口投与 (NMDA 硝子体投与前日投与後 7 日後まで連日投与) した時の網膜神経節細胞及びアマクリン細胞をクレシルバイオレット染色し定量化した結果である。縦軸は生理食塩水硝子体内投与群 (コントロール群) に対する薬物投与群の神経細胞数の割合を示す。数値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表し、* は p 値が 0.05 未満であることを示す。

[図2] NMDA 誘発網膜障害モデルにフェノフィブラート (100 mg/kg

）を内服経口投与した時の網膜神経節細胞及びアマクリン細胞をクレシルバイオレット染色し定量化した結果である。縦軸は生理食塩水硝子体内投与群（コントロール群）に対する薬物投与群の神経細胞数の割合を示す。数値は平均値±標準誤差で表し、*はp値が0.05未満であることを示す。

[図3] NMDA誘発網膜障害モデルに本発明の化合物A（1又は10 μ M）を硝子体内投与した時の網膜神経節細胞及びアマクリン細胞をクレシルバイオレット染色し定量化した結果である。縦軸は生理食塩水硝子体内投与群（コントロール群）に対する薬物投与群の神経細胞数の割合を示す。数値は平均値±標準誤差で表し、*はp値が0.05未満であることを示す。

[図4] NMDA誘発網膜障害モデルにフェノフィブリン酸（1又は10 μ M）を硝子体内投与した時の網膜神経節細胞及びアマクリン細胞をクレシルバイオレット染色し定量化した結果である。縦軸は生理食塩水硝子体内投与群（コントロール群）に対する薬物投与群の神経細胞数の割合を示す。数値は平均値±標準誤差で表し、*はp値が0.05未満であることを示す。

[図5] NMDA誘発網膜障害モデルに本発明のクロフィブラート（10 μ M）を硝子体内投与した時の網膜神経節細胞及びアマクリン細胞をクレシルバイオレット染色し定量化した結果である。縦軸は生理食塩水硝子体内投与群（コントロール群）に対する薬物投与群の神経細胞数の割合を示す。数値は平均値±標準誤差で表し、*はp値が0.05未満であることを示す。

発明を実施するための形態

[0021] 本発明において、PPAR α アゴニストは、(R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選択される。

[0022] (R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸（以下、化合物Aと表記することがある。）は、例えば、前記特許文献2等に記載の方法に従って製造することができる。また、Tetrahedron, 64(35),

8155-8158 (2008)等の文献に記載の方法に準じて製造することもできる。更に常法に従って、製剤化することもできる。

[0023] 化合物Aの塩としては、薬学的に許容できるものであれば特に制限はないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0024] 化合物A又はその塩は、医薬品として許容される溶媒和物の形態であってもよく、当該溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、エタノール和物）等が挙げられる。

上記化合物Aの塩又は溶媒和物は、常法により製造することができる。

[0025] フェノフィブラートは、化学名：2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸（1-メチルエチル）であり、高脂血症治療剤として汎用されている薬剤である。フェノフィブラートは、公知の方法によって合成することができ、また、市販品を使用することもできる。

[0026] 後述する実施例において示されるように、本発明のPPAR α アゴニストは、経口投与あるいは硝子体内投与によりNMDA硝子体内投与により誘発される網膜神経細胞死を抑制することから、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防又は治療剤、又は網膜神経節細胞死抑制剤として有用である。

[0027] 本発明のPPAR α アゴニストは眼圧に非依存的に緑内障を治療しうるが、このことは本発明と眼圧下降療法の併用を除外することを意図するわけではない。本発明と併用することが出来る眼圧下降療法には、緑内障又は高眼圧症の処置用薬物の投与、レーザー又は外科手術などが含まれるが、これらに限定されない。

[0028] 本発明のPPAR α アゴニストを、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防又は治療のために用いる場合、その投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状、投与形態及び投与回数等によって異なるが、通常は成人に対して、化合物A若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、又はフェノフィブラートとして、

1日0.01～10000mg、好ましくは0.05～3000mg、より好ましくは0.1～1000mgの範囲が挙げられる。

[0029] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

実施例

[0030] <試験化合物>

1) (R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸(化合物A): 前記特許文献2の実施例85に記載の方法に準じて製造した。

2) フェノフィブラート: 「フェノフィブラート」(Sigma-Aldrich社)を使用した。

[0031] 実施例1 NMDA誘発網膜障害モデルラットに対する薬物経口投与による効果

<試験方法>

神経節細胞障害抑制効果を、ラット NMDA 投与緑内障モデルを用い検討した。Wistarラットを使用し、ペントバルビタール麻酔下にて、VehicleあるいはNMDA(20nmol)を、30ゲージ針を用いて毛様体扁平部より硝子体内に注射した。生理食塩液あるいはNMDA硝子体注射前日及び注射後一週間、化合物A 50mg/kg(n=6)あるいは対照として生理食塩液(n=4)を胃ゾンデにて一日一回経口投与した。硝子体注射7日後に、ペントバルビタール過剰麻酔により安楽死後、両眼球を摘出し、網膜伸展標本を作製した。クレシルバイオレットにより、網膜神経節細胞及びアマクリン細胞を染色し、顕微鏡下で撮影して、NIH ImageJ softwareにて網膜全体に対する神経細胞領域を算出した。得られた数値は生理食塩水投与群(対照)に対する割合を換算した。統計解析はMann-Whitney U test検定にて行った。また、化合物Aに代わり、フェノフィブラート100mg/kgを同様に投与し、フェノ

フィブラートによるNMDA誘発障害ラットモデルに対する効果を検討した。

[0032] <結果>

NMDA誘発障害に対する化合物Aの神経保護効果の結果を図1に、フェノフィブラート（図中「Feno」と表記）の結果を図2に示した。NMDA硝子体内投与により、網膜神経節細胞及びアマクリン細胞領域は有意に減少し、化合物Aあるいはフェノフィブラート経口投与により、この減少が有意に抑制された。なお、Vehicle硝子体内投与の条件では化合物Aあるいはフェノフィブラート経口投与による神経細胞数に変化はなかった。このため、NMDAにより誘発する網膜神経細胞死に対して、化合物A及びフェノフィブラートは神経保護作用を示し、網膜神経細胞の脱落、変性を呈する緑内障において有効性が示唆された。

[0033] 実施例2 NMDA誘発網膜障害モデルラットに対する薬物硝子体内投与による効果

<試験方法>

神経節細胞障害抑制効果を、ラットNMDA硝子体投与緑内障モデルを用い検討した。Wistarラットを使用し、ペントバルビタール麻酔下にて、VehicleあるいはNMDA（20nmol）を含む、化合物A 1又は10 μ M（n=4又は6）あるいは対照として生理食塩液（n=4）5 μ Lを、30ゲージ針を用いて毛様体扁平部より硝子体内に注射した。硝子体注射7日後に、ペントバルビタール過麻酔により安楽死後、両眼球を摘出し、フラットマウント標本を作製した。クレシルバイオレットにより、網膜神経節細胞及びアマクリン細胞をニッスル染色し、顕微鏡下で撮影して、NIH ImageJ softwareにて網膜全体に対する神経細胞領域を算出した。得られた数値は生理食塩水投与群（対照）に対する割合を換算した。統計解析はMann-Whitney U test検定にて行った。また、化合物Aに代わり、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィリン酸1又は10 μ M（n=4又は6）を同様に硝子体内投与し、フェノ

フィブリン酸によるNMDA誘発障害ラットモデルに対する効果を検討した。さらに、化合物Aに代わり、クロフィブラート1又は10 μ M (n = 4又は6)を同様に硝子体内投与し、クロフィブラートによるNMDA誘発障害ラットモデルに対する効果を検討した。

[0034] <結果>

フラットマウントによる化合物Aの結果を図3に、フェノフィブリン酸の結果を図4に、クロフィブラートの結果を図5に示した。経口投与と同様に、化合物Aは硝子体内投与においても神経細胞の減少を有意に抑制した。フェノフィブラートは血中で速やかに代謝され活性代謝物フェノフィブリン酸が産生する。このため、フェノフィブリン酸を用いて硝子体内投与時の効果を検討したが、フェノフィブリン酸も神経細胞の減少を有意に抑制した。一方、眼圧下降作用の報告のあるクロフィブラートは、硝子体内投与においても神経保護作用を示さなかった。このため、NMDAにより誘発する網膜神経細胞死に対して、クロフィブラートと異なり、化合物A及びフェノフィブラートは保護作用を示し、網膜神経細胞の脱落、変性を示す緑内障において有効性が示唆された。

[0035] 以上、図1～図5の結果から、NMDA誘発網膜障害モデルにおける神経細胞死が化合物A及びフェノフィブラートのPPAR α アゴニストの経口投与により顕著に抑制されることが示された。また、化合物A及びフェノフィブラートの活性代謝物フェノフィブリン酸は硝子体内投与においても網膜細胞死を抑制し、PPAR α 活性化作用が関与することが示唆された。一方、クロフィブラートは硝子体内投与においても網膜細胞死を抑制せず、クロフィブラートの臨床報告から予見し得ない効果がPPAR α アゴニストにあることを新たに見出した。

産業上の利用可能性

[0036] 本発明の(R)-2-[[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートは

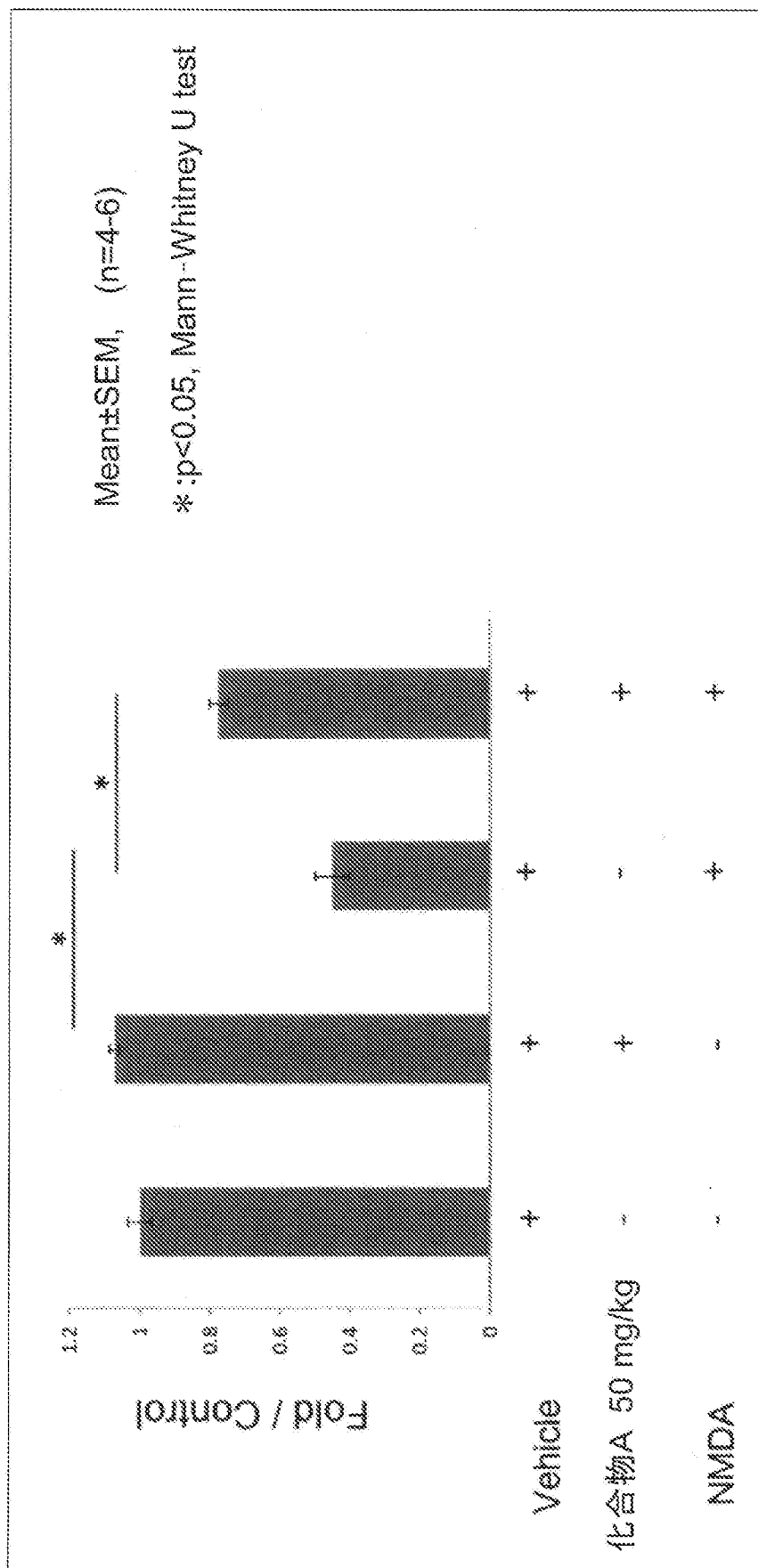
、経口剤として投与可能なPPAR α アゴニストであり、緑内障、特に正常眼圧緑内障の予防又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

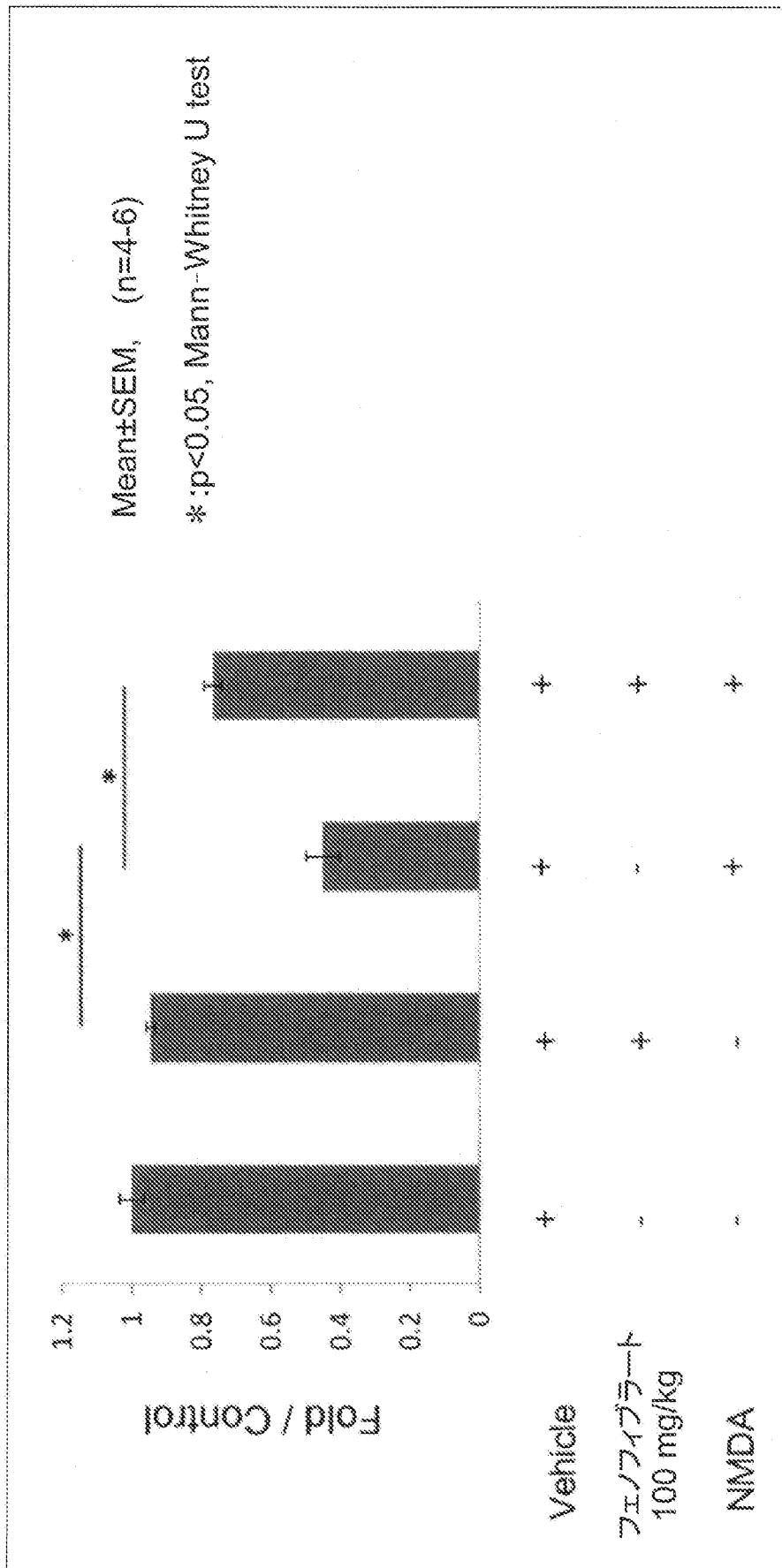
- [請求項1] (R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニストを有効成分とする緑内障の予防及び／又は治療剤。
- [請求項2] 緑内障が、正常眼圧緑内障である請求項 1 に記載の予防及び／又は治療剤。
- [請求項3] (R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニストを有効成分とする網膜神経節細胞死抑制剤。
- [請求項4] 緑内障の予防及び／又は治療薬として使用するための、(R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニスト。
- [請求項5] 緑内障が、正常眼圧緑内障である請求項 4 に記載の (R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニスト。
- [請求項6] 網膜神経節細胞死抑制剤として使用するための、(R) - 2 - [[3 - [N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれる P P A R α アゴニスト。

- [請求項7] 緑内障の予防及び／又は治療用製剤を製造するための、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストの使用。
- [請求項8] 緑内障が、正常眼圧緑内障である請求項7に記載の使用。
- [請求項9] 網膜神経節細胞死抑制用製剤を製造するための、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストの使用。
- [請求項10] 予防及び／又は治療を必要としている患者に、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストの有効用量を投与することを特徴とする緑内障の予防及び／又は治療方法。
- [請求項11] 緑内障が、正常眼圧緑内障である請求項10に記載の予防及び／又は治療方法。
- [請求項12] 予防及び／又は治療を必要としている患者に、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びフェノフィブラートから選ばれるPPAR α アゴニストの有効用量を投与することを特徴とする網膜神経節細胞死抑制方法。

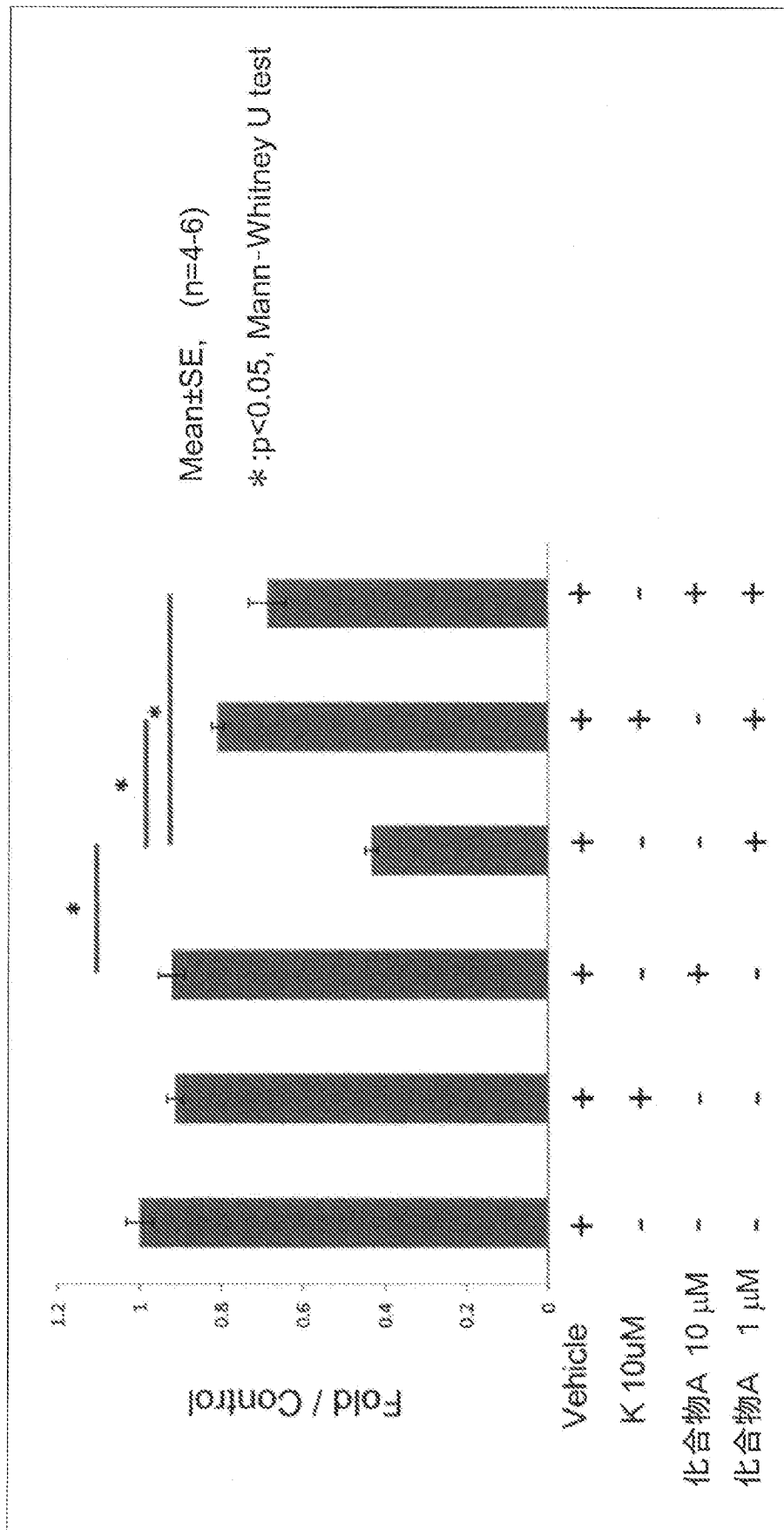
[図1]



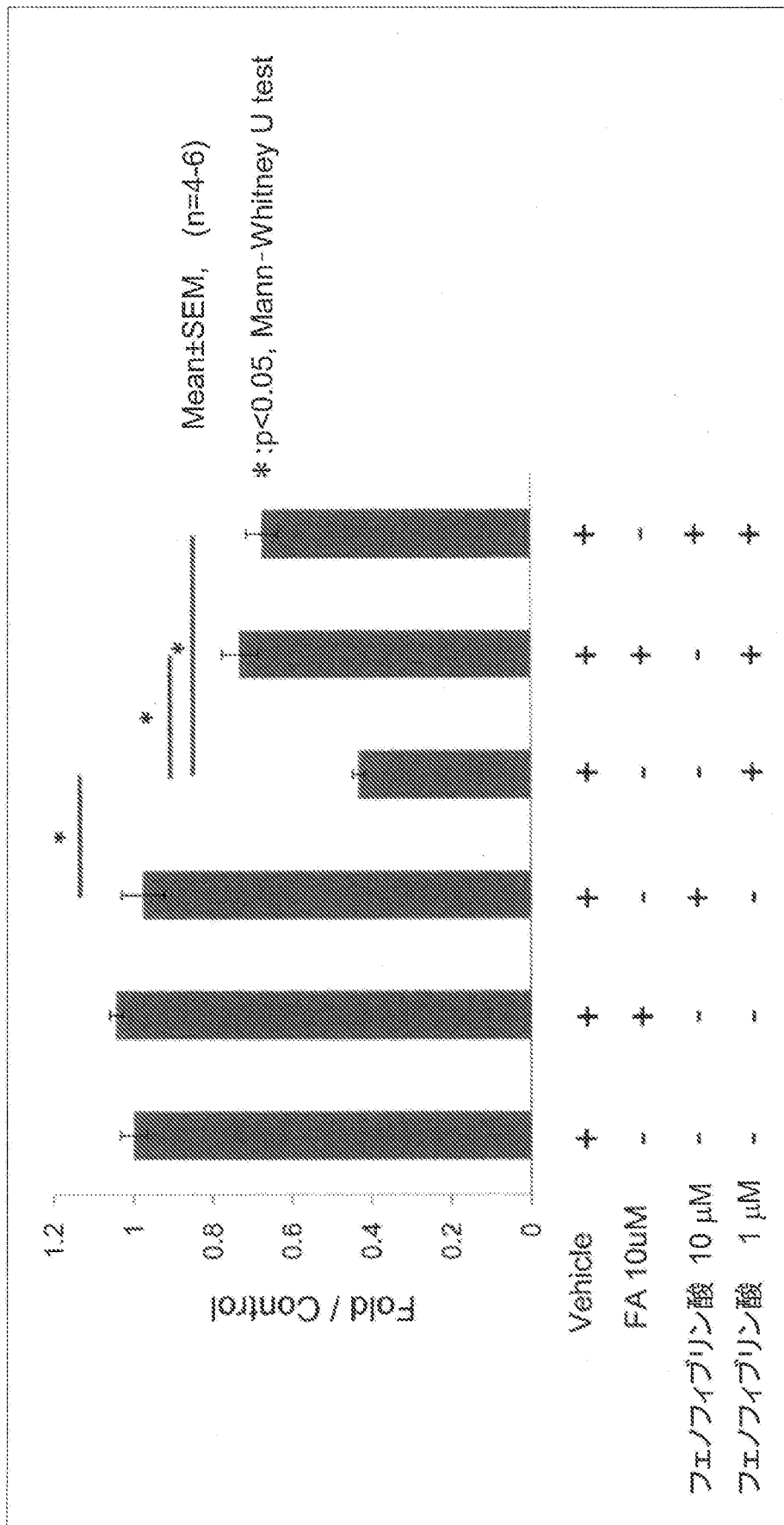
[図2]



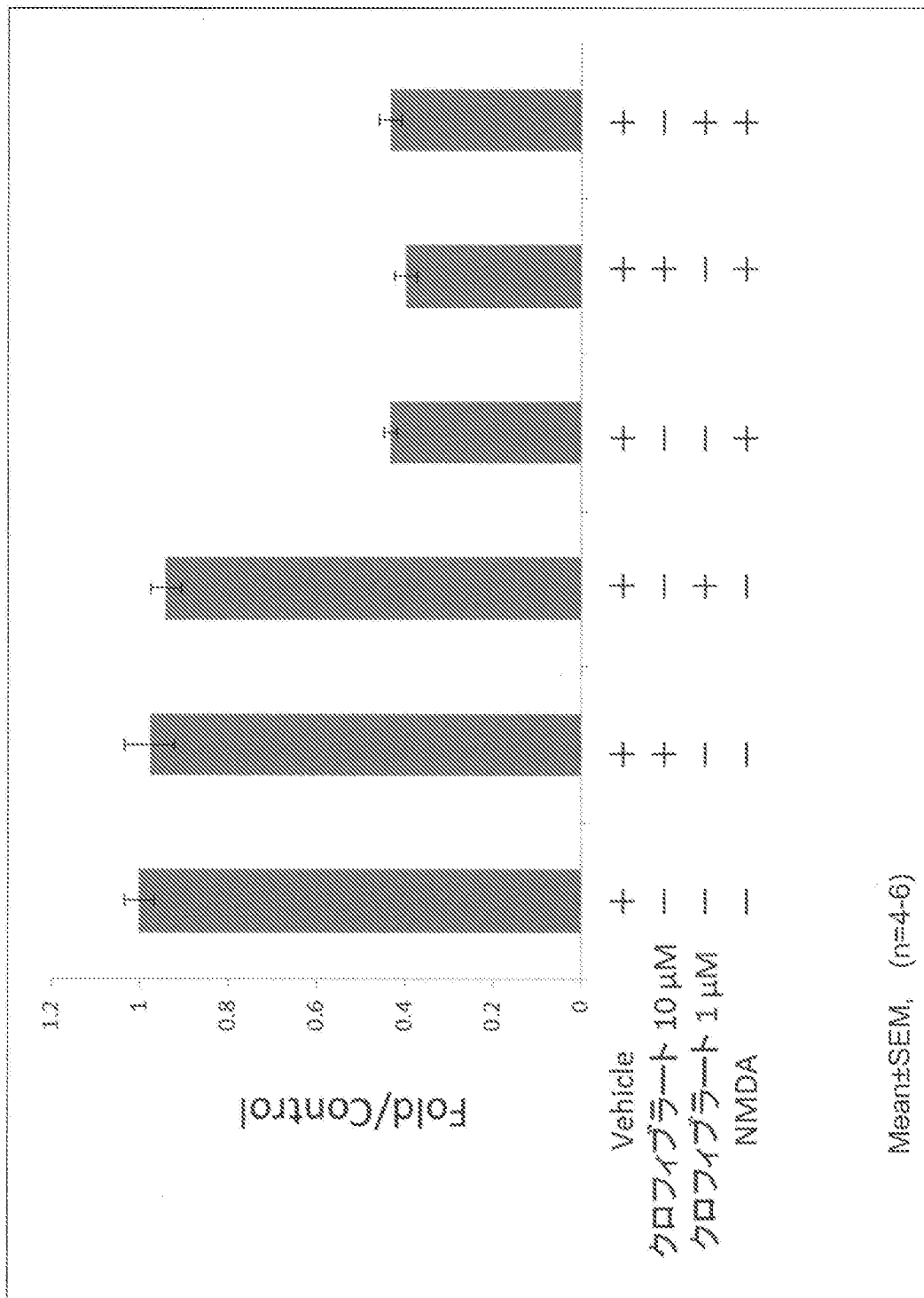
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/083543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/423(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61P27/06(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)

A61K31/423, A61K31/216, A61P27/06

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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(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	JP 2007-514783 A (Alcon, Inc.), 07 June 2007 (07.06.2007), claims; paragraphs [0003], [0045] & WO 2005/060542 A2 claims; page 2, 1st paragraph; page 19, 3rd paragraph & US 2005/0153927 A1 & EP 1694192 A & CA 2545777 A & CN 1993136 A	1, 4-7, 10 2, 3, 8, 9, 11, 12

☒ 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
10 January 2017 (10.01.17)

Date of mailing of the international search report
17 January 2017 (17.01.17)

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/JP2016/083543

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/023777 A1 (Kowa Co., Ltd.), 17 March 2005 (17.03.2005), claims; paragraph [0007]; example 85; test example 1 & EP 1661890 A1 claims; paragraph [0007]; example 85; test example 1 & US 2005/0101636 A1 & JP 2009-114185 A & CA 2535749 A & KR 10-2006-0119890 A & CN 1845905 A	4-6 1-3, 7-12
Y	Merck Manual 18th edition, Japanese language Edition, 25 April 2007 (25.04.2007), pages 944 to 951, page 944	2, 3, 8, 9, 11, 12
Y	Merck Manual 18th edition, Japanese language Edition, 25 April 2007 (25.04.2007), pages 1346 to 1363, page 1351	1-3, 7-12
Y	JP 2010-520201 A (Schering Corp.), 10 June 2010 (10.06.2010), claims & WO 2008/108958 A2 claims & US 2010/0144591 A1 & EP 2114402 A & CA 2679809 A & KR 10-2009-0127902 A & CN 101674827 A	1-3, 7-12
Y	JP 2009-529033 A (Actelion Pharmaceuticals Ltd.), 13 August 2009 (13.08.2009), claims & WO 2007/102127 A2 claims & US 2009/0062342 A1 & EP 1994026 A & CA 2642436 A & KR 10-2009-0008211 A & CN 101395149 A	1-3, 7-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/423(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61P27/06(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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/423, A61K31/216, 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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 Y	JP 2007-514783 A (アルコン インコーポレイテッド) 2007.06.07, 特許請求の範囲、段落 0003, 0045 & WO 2005/060542 A2(Claims, p2 第1段落、p19 第3段落) & US 2005/0153927 A1 & EP 1694192 A & CA 2545777 A & CN 1993136 A	1, 4-7, 10 2, 3, 8, 9, 11, 12
X Y	WO 2005/023777 A1 (興和株式会社) 2005.03.17, 特許請求の範囲、 段落 0007、実施例 85、試験例 1 & EP 1661890 A1(Claims、段落 0007、 Example 85, Test Example 1) & US 2005/0101636 A1 & JP 2009-114185 A & CA 2535749 A & KR 10-2006-0119890 A & CN 1845905 A	4-6 1-3, 7-12

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

10.01.2017

国際調査報告の発送日

17.01.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
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)

渡部 正博

4C

5801

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
Y	メルクマニュアル 第 18 版 日本語版, 2007. 04. 25, p944-951, p944	2, 3, 8, 9, 11, 12
Y	メルクマニュアル 第 18 版 日本語版, 2007. 04. 25, p1346-1363, p1351	1-3, 7-12
Y	JP 2010-520201 A (シェーリング コーポレーション) 2010. 06. 10, 特許請求の範囲 & WO 2008/108958 A2(Claims) & US 2010/0144591 A1 & EP 2114402 A & CA 2679809 A & KR 10-2009-0127902 A & CN 101674827 A	1-3, 7-12
Y	JP 2009-529033 A (アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド) 2009. 08. 13, 特許請求の範囲 & WO 2007/102127 A2(Claims) & US 2009/0062342 A1 & EP 1994026 A & CA 2642436 A & KR 10-2009-0008211 A & CN 101395149 A	1-3, 7-12