

(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12月22日(22.12.2016)



(10) 国際公開番号  
WO 2016/204239 A1

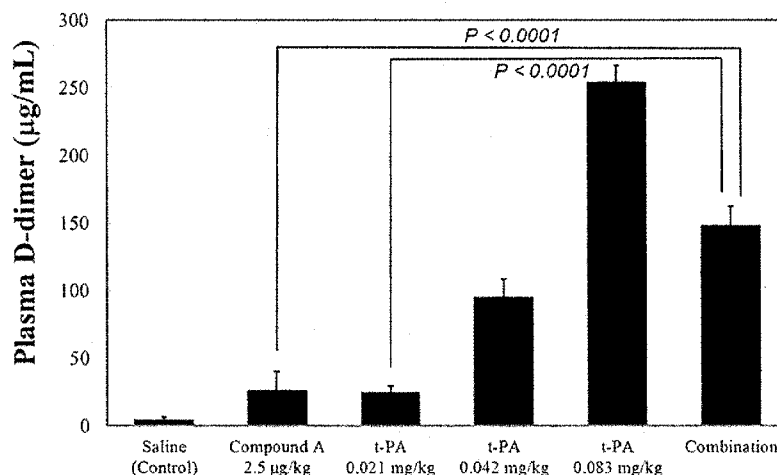
- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/4172 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 38/48 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/067963
- (22) 国際出願日: 2016年6月16日(16.06.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2015-121856 2015年6月17日(17.06.2015) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 野口 研吾(NOGUCHI, Kengo); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 伊藤 悠介(ITO, Yusuke); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 江戸 直子(EDO, Naoko); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 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, 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).

[続葉有]

(54) Title: COMBINATION OF TAFIa INHIBITOR WITH PLASMINOGEN ACTIVATOR

(54) 発明の名称: T A F I a 阻害剤とプラスミノゲンアクチベータの組み合わせ

[図2]



(57) Abstract: A medicinal composition for treating or preventing thrombosis, embolism and aftereffects thereof, characterized by comprising a specific TAFIa inhibitor and a plasminogen activator that are to be administered in combination. A method for treating or preventing thrombosis, embolism and aftereffects thereof, characterized by comprising administering a specific TAFIa inhibitor and a plasminogen activator in combination to a warm-blooded animal.

(57) 要約: 特定のT A F I a 阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わせられて投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防のための医薬組成物、並びに、特定のT A F I a 阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わせられて温血動物に投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防方法。



WO 2016/204239 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：

T A F I a 阻害剤とプラスミノゲンアクチベータの組み合わせ

### 技術分野

[0001] 本発明は、特定の T A F I a 阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防のための医薬組成物、並びに、特定の T A F I a 阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて温血動物に投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防方法に関する。

### 背景技術

[0002] 急性心筋梗塞、急性期脳梗塞、心原性塞栓、末梢動・静脈塞栓症等の血栓症・塞栓症の治療には、プラスミノゲンアクチベータを用いて血管を再開通させる血栓溶解療法が有効である。しかし、その一方で出血等の副作用が問題とされ、これを避けるために充分な量のプラスミノゲンアクチベータを投与できず、血栓・塞栓の溶解が不十分なため治療効果を上げられない場合もある。従って、プラスミノゲンアクチベータの投与量を上げることなく又は投与量を下げて、効果的に血栓・塞栓を溶解させる治療法が求められている。

非特許文献 1 及び 2 には、A c t i v a t e d T h r o m b i n - A c t i v a t a b l e F i b r i n o l y s i s I n h i b i t o r (以下、「T A F I a」という。) 阻害活性を示す化合物と、組織プラスミノゲンアクチベータ (t i s s u e p l a s m i n o g e n a c t i v a t o r、以下、「t - P A」という。) を併用した場合の抗血栓効果について記載されている。

特許文献 1 には、T A F I a 阻害活性を示す化合物群が開示されており、血栓症・塞栓症の治療薬として有用であることが示されている。また、該化合

物群は抗凝固薬、抗血小板薬、又は線溶に関わる酵素等と併用可能である旨が記載されている。

しかし、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータを併用した場合に、相乗的な線溶活性を示した試験結果や、その試験結果を示唆するような科学的根拠は記載されていない。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2011/115064号

### 非特許文献

[0004] 非特許文献1：Suzuki et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615

非特許文献2：Wang et al., Thrombosis and Haemostasis, 2007, 54-61

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防のための医薬組成物、並びに、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて温血動物に投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

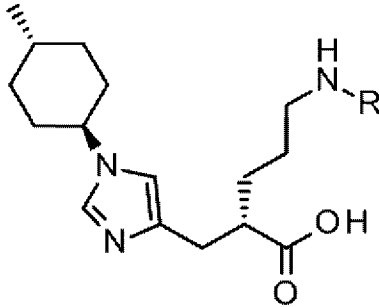
[0006] 本発明者らは、TAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータの併用効果を検討する目的で研究を行なった。その結果、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることにより、相乗的な線溶活性を示すことを見出した。

即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1)

式(1)

[0007] [化1]



(I)

[0008] [式中、Rは水素原子、〔(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ〕カルボニル基、〔1-(イソブチリルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、〔1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、{1-〔(シクロヘキシルカルボニル)オキシ〕エトキシ}カルボニル基、又は(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防のための医薬組成物。ここで該医薬組成物は、相乗的な線溶活性を示す。

(2)

線溶活性が血漿中のD-dimer値により算出される、(1)に記載の医薬組成物。

(3)

式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータがそれぞれ別異の製剤に有効成分として含有され同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(4)

式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータの双方が単一の製剤に有効成分として含有され投与されることを特徴とする、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(5)

プラスミノゲンアクチベータが組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)である、(1)～(4)のいずれか一つに記載の医薬組成物。

(6)

t-PAがアルテプラゼである、(5)に記載の医薬組成物。

(7)

プラスミノゲンアクチベータがウロキナーゼ(u-PA)である、(1)～(4)のいずれか一つに記載の医薬組成物。

(8)

Rが水素原子である、(1)～(7)のいずれか一つに記載の医薬組成物。

(9)

薬理上許容される塩がp-トルエンスルホン酸塩である、(8)に記載の医薬組成物。

(10)

Rが[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基である、(1)～(7)のいずれか一つに記載の医薬組成物。

(11)

Rが[(1R)-1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基である、(10)に記載の医薬組成物。

(12)

血栓症・塞栓症が、急性冠症候群；静脈血栓塞栓症；外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；炎症に関連する血管内の疾患；末梢血管障害に由来・関連する疾患；腫瘍に関連する疾患；又は、血栓・塞栓に起因する臓器の障害である、(1)～(11)のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## (13)

血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症；深部静脈血栓症、肺塞栓症；血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、若しくはバイパス手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；膝関節置換手術、若しくは股関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、若しくは播種性血管内凝固症候群（DIC）に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症（PAO）、動脈硬化、若しくは糖尿病に由来・関連する疾患；固形癌、若しくは血液癌に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、若しくは腎梗塞に起因する臓器の障害である、（12）に記載の医薬組成物。

## (14)

血栓症・塞栓症が、体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、（1）～（11）のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## (15)

血栓症・塞栓症が、医療機器との接触によって起こる疾患である、（14）に記載の医薬組成物。

## (16)

血栓症・塞栓症が、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、若しくは人工弁との接触によって起こる疾患である、（15）に記載の医薬組成物。

## (17)

血栓症・塞栓症が、心臓手術時の人工心肺装置、若しくは血液透析時の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、（14）に記載の医薬組成物。

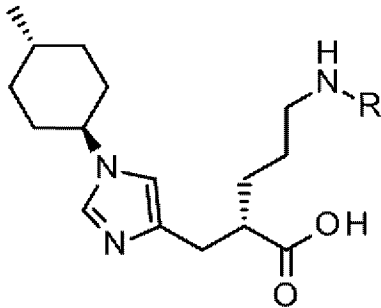
## (18)

血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、又は末梢動脈塞栓症である、（1）～（11）のいずれか一つに記載の医薬組成物。

(19)

式(1)

[0009] [化2]



(I)

[0010] [式中、Rは水素原子、〔(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ〕カルボニル基、〔1-(イソブチリルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、〔1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、{1-〔(シクロヘキシルカルボニル)オキシ〕エトキシ}カルボニル基、又は(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて温血動物に投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防方法。ここで該方法は、相乗的な線溶活性を示す。

(20)

線溶活性が血漿中のD-dimer値により算出される、(19)に記載の方法。

(21)

式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータがそれぞれ別異の製剤に有効成分として含有され同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、(19)又は(20)に記載の方法。

(22)

式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲン

アクチベータの双方が単一の製剤に有効成分として含有され投与されることを特徴とする、(19)又は(20)に記載の方法。

(23)

プラスミノゲンアクチベータが組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) である、(19)～(22)のいずれか一つに記載の方法。

(24)

t-PAがアルテプラゼである、(23)に記載の方法。

(25)

プラスミノゲンアクチベータがウロキナーゼ (u-PA) である、(19)～(22)のいずれか一つに記載の方法。

(26)

Rが水素原子である、(19)～(25)のいずれか一つに記載の方法。

(27)

薬理上許容される塩がp-トルエンスルホン酸塩である、(26)に記載の方法。

(28)

Rが[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基である、(19)～(25)のいずれか一つに記載の方法。

(29)

Rが[(1R)-1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基である、(28)に記載の方法。

(30)

血栓症・塞栓症が、急性冠症候群；静脈血栓塞栓症；外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；炎症に関連する血管内の疾患；末梢血管障害に由来・関連する疾患；腫瘍に関連する疾患；又は、血栓・塞栓に起因する臓器の障害である、(19)～(29)のいずれか一つに記載の方法。

(31)

血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症；深部静脈血栓症、肺塞栓症；血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、若しくはバイパス手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；膝関節置換手術、若しくは股関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、若しくは播種性血管内凝固症候群（DIC）に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症（PAO）、動脈硬化、若しくは糖尿病に由来・関連する疾患；固形癌、若しくは血液癌に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、若しくは腎梗塞に起因する臓器の障害である、（30）に記載の方法。

（32）

血栓症・塞栓症が、体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、（19）～（29）のいずれか一つに記載の方法。

（33）

血栓症・塞栓症が、医療機器との接触によって起こる疾患である、（32）に記載の方法。

（34）

血栓症・塞栓症が、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、若しくは人工弁との接触によって起こる疾患である、（33）に記載の方法。

（35）

血栓症・塞栓症が、心臓手術時の人工心肺装置、若しくは血液透析時の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、（32）に記載の方法。

（36）

血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、又は末梢動脈塞栓症である、（19）～（29）のいずれか一つに記載の方法。

（37）

温血動物がヒトである、(19)～(36)のいずれか一つに記載の方法。

## 発明の効果

[0011] 本発明によれば、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防のための医薬組成物、並びに、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて温血動物に投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防方法を提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0012] [図1]Control (生理食塩水) 群、化合物A (2.5  $\mu$ g/kg) 群、t-PA (0.083、0.042、0.021 mg/kg) 群、及び化合物A (2.5  $\mu$ g/kg) とt-PA (0.021 mg/kg) の併用群の各群7例の線溶活性 (D-dimer 値) を示した図である。

[図2]Control (生理食塩水) 群、化合物A (2.5  $\mu$ g/kg) 群、t-PA (0.083、0.042、0.021 mg/kg) 群、及び化合物A (2.5  $\mu$ g/kg) とt-PA (0.021 mg/kg) の併用群の各群7例の線溶活性 (D-dimer 値) の平均値 (標準誤差)、並びに、化合物A (2.5  $\mu$ g/kg)、t-PA (0.021 mg/kg) 単独投与群と併用群の比較 (P値) を示した図である。

[図3]化合物A (2.5  $\mu$ g/kg)、t-PA (0.021 mg/kg) 単独投与群と併用群の比較を二元配置分散分析 (two-way ANOVA) により示した図である。図中のプロットは個別値を、横線は各群7例の平均値を表す。

[図4]Control (生理食塩水) 群、u-PA (30 kU/kg) 群、化合物A (2.5  $\mu$ g/kg) 群、及びu-PA (30 kU/kg) と化合物A (2.5  $\mu$ g/kg) の併用群の各群8例の線溶活性 (D-dimer 値) を示した図である。

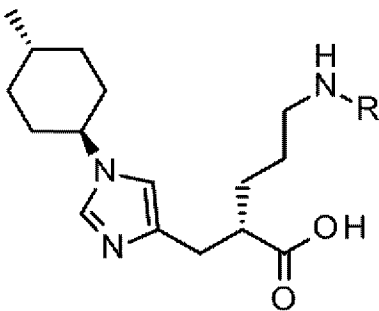
[図5] Control (生理食塩水) 群、u-PA (30kU/kg) 群、化合物A (2.5 μg/kg) 群、及びu-PA (30kU/kg) と化合物A (2.5 μg/kg) の併用群の各群8例の線溶活性 (D-dimer 値) の平均値 (標準誤差)、並びに、u-PA (30kU/kg)、化合物A (2.5 μg/kg) 単独投与群と併用群の比較 (P値) を示した図である。

[図6] u-PA (30kU/kg)、化合物A (2.5 μg/kg) 単独投与群と併用群の比較を二元配置分散分析 (two-way ANOVA) により示した図である。図中のプロットは個別値を、横線は各群8例の平均値を表す。

### 発明を実施するための形態

[0013] 本発明で使用する式 (I)

[0014] [化3]



(I)

[0015] で表される化合物は、国際公開第2011/115064号パンフレットに記載の方法又はそれに準ずる方法で製造可能である。

[0016] 式 (I) のうち、Rが水素原子で表される化合物、すなわち、(2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸は、TAF1a阻害活性を示す化合物である。該化合物は、国際公開第2011/115064号パンフレットに実施例15 (2S体) として記載されている。

[0017] 式 (I) のうち、Rが [(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エ

トキシ]カルボニル基、[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル基、{1-[シクロヘキシルカルボニル]オキシ}エトキシ]カルボニル基、(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基、及び[(1R)-1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基で表される化合物、すなわち、(2S)-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-5-( {[ (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)吉草酸、(2S)-5-( {[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル}アミノ)-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、(2S)-5-( {[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル}アミノ)-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、(2S)-5-[ ( {1-[シクロヘキシルカルボニル]オキシ}エトキシ)カルボニル)アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、(2S)-5-{ [(1-アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノ}-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、及び(2S)-5-( {[ (1R)-1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル}アミノ)-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸は、生体内で酵素や胃酸等による反応により、有効成分である(2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸に変換されるプロドラッグである。該化合物は、国際公開第2011/115064号パンフレットに実施例19、20、22、23、27及び32として記載されている。

[0018] 式(1)で表される化合物の薬理上許容される塩として、酸との酸付加塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩

等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

式(1)で表される化合物のRが水素原子の場合、薬理上許容される塩としては、ハロゲン化水素酸塩又はアリールスルホン酸塩が好ましく、塩酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩がより好ましく、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩が更により好ましく、p-トルエンスルホン酸塩が特に好ましい。

(2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・無水物は、国際公開第2011/115064号パンフレットに実施例40として記載されている。

[0019] また、塩基との塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチ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；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩；アルギニン塩等のアミノ酸塩；等を挙げることができる。

[0020] さらに、式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明で使用する化合物

又はその塩に含まれる。溶媒和物としては薬理上許容され得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましく、水和物がより好ましい。

[0021] 本発明で定義するプラスミノゲンアクチベータには、 $t-P A$ とウロキナーゼ（以下、「 $u-P A$ 」という。）の双方が含まれる。

$t-P A$ には、遺伝子組換え型組織プラスミノゲンアクチベータ（以下、「 $r t-P A$ 」という。）も含まれる。

[0022]  $r t-P A$ としては、天然型 $t-P A$ と同じアミノ酸配列を有するアルテプラゼ、半減期延長のために一部アミノ酸置換しているモンテプラゼ、パミテプラゼ、ナテプラゼ等が挙げられるが、これらはすべて本発明で定義する $t-P A$ に含まれる。

本発明において「組み合わされて投与される」とは、式（1）で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータがそれぞれ別々の製剤に有効成分として含有され同時に又は異なる時間に投与される場合と、式（1）で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが単一の製剤に有効成分として含有され投与される場合の双方を含む。

[0023] 式（1）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、経口用製剤であってもよく、非経口用製剤であってもよい。

経口用製剤としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。これら形態の医薬は、通常、一般式（1）で表される化合物又はその塩を主剤とし、薬学上許容される添加物としての希釈剤、賦形剤又は担体と混合された医薬組成物として調製される。上記に加え医薬組成物の調製は、任意の適切な薬学上許容される結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、湿潤剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

[0024] 非経口用製剤としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤等が挙げられる。これらの形態の医薬は、通常、式(1)で表される化合物又はその塩を主剤とし、薬学上許容される添加物としての希釈剤、賦形剤又は担体と混合された医薬組成物として調製される。上記に加え医薬組成物の調製は、任意の適切な薬学上許容される安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着香剤、ゲル化剤、中和剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤等から必要に応じて適宜選択したものを用いて、常法に従って行うことができる。

[0025] プラスミノゲンアクチベータは注射剤として用いられる。従って、式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩が注射剤として用いられる場合は、式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが単一の製剤に有効成分として含有され投与することができる。一方、式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩が注射剤以外の製剤として用いられる場合は、式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが別異の製剤に有効成分として含有され同時に又は異なる時間に投与する。

[0026] 式(1)で表される化合物の1回の投与量は、0.01~5000mgであり、0.1~1000mgが好ましく、1~200mgがより好ましい。

[0027] t-P Aを単独で使用する場合の1回の標準的な投与量は、アルテプラゼでは29万~43.5万I. U. /kg、ナテプラゼでは30万I. U. /kg、モンテプラゼでは27.5万I. U. /kg、パミテプラゼでは6.5万I. U. /kgである。また、u-P Aを単独で使用する場合の1回の標準的な投与量は、6万~24万U/dayである。

しかし、式(1)で表される化合物と併用することにより、これらのプラスミノゲンアクチベータの投与量を低減することができる。

また、標準的な投与量のプラスミノゲンアクチベータと式(1)で表され

る化合物を併用することで、プラスミノゲンアクチベータ単独投与よりも効果的に血栓・塞栓を溶解させることもできる。

[0028] 本発明において線溶活性は、公知の方法、例えば、血漿中のD-dimer値を測定することにより算出することができる。

本発明において「相乗的な線溶活性を示す」とは、二つの成分がそれぞれ単独で投与された場合の線溶活性の総和よりも有意に優れた線溶活性を示すことをいう。「相乗的な線溶活性を示す」ことは、例えば、二元配置分散分析(two-way ANOVA)により、確認することができる。

[0029] 本発明の医薬組成物及び方法は、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防に用いることができる。

[0030] 「血栓症・塞栓症」の具体的な例としては、急性冠症候群；静脈血栓塞栓症；外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；炎症に関連する血管内の疾患；末梢血管障害に由来・関連する疾患；腫瘍に関連する疾患；又は、血栓・塞栓に起因する臓器の障害を挙げることができる。より具体的な例としては、心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症；深部静脈血栓症、肺塞栓症；血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、若しくはバイパス手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；膝関節置換手術、若しくは股関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、若しくは播種性血管内凝固症候群(DIC)に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症(PAO)、動脈硬化、若しくは糖尿病に由来・関連する疾患；固形癌、若しくは血液癌に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、若しくは腎梗塞に起因する臓器の障害を挙げることができる。

[0031] 「血栓症・塞栓症」の他の具体的な例としては、体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患を挙げることができる。より具体的な例としては、医療機器との接触によって起こる疾患；又は、心臓手術時の人工心肺装置、若しくは血液透析時の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患を挙げることができる。

る。さらに具体的な例としては、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、若しくは人工弁との接触によって起こる疾患を挙げることができる。

[0032] 「血栓症・塞栓症」のより好ましい具体的な例としては、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、又は末梢動脈塞栓症を挙げることができる。

[0033] 本発明の方法は、温血動物（特に、ヒト）に用いることができる。

### 実施例

[0034] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、この方法に何ら限定されるものではない。

[0035] (実施例1)

t-P Aとの併用試験

#### 1. 投与液の調製

(1) (2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・無水物（以下、「化合物A (Compound A)」とする）を生理食塩水に溶解し、1.0mg/mLの溶液を調製した。さらに、生理食塩水を用いて0.0050mg/mLに希釈した。なお、化合物Aの投与量はフリー体換算（換算係数：0.6301）で表した。

(2) t-P A（アルテプラゼ（アクチバシン（登録商標）注600万）、協和発酵キリン株式会社）を添付の注射用水で60万IU/mLに調製した（これを1.0mg/mLと定義した）。さらに、生理食塩水を用いて0.17、0.083、及び0.042mg/mLに希釈した。

(3) 0.0050mg/mLの化合物A溶液を等量の生理食塩水、若しくは0.042mg/mLのt-P A溶液と混合し、それぞれ化合物A（2.5µg/kg）群、及び併用（Combination）群の投与液とした。0.17、0.083、及び0.042mg/mLのt-P A溶液は等量

の生理食塩水と混合し、それぞれ t - P A ( 0 . 0 8 3 、 0 . 0 4 2 、 及び 0 . 0 2 1 m g / k g ) 群の投与液とした。

(4) 10 mL 規格の組織因子 ( D a d e (登録商標) I n n o v i n (登録商標)、シスメックス株式会社) に 4 mL の生理食塩水を加え、組織因子溶液を調製した。

[0036] 2. ラットへの投与と線溶活性の測定

(1) 10 週齢の雄性 W i s t a r ラット (日本エスエルシー株式会社) を実験前日から絶食し、実験当日の朝の体重を基準に 7 匹ずつ C o n t r o l (生理食塩水) 群、化合物 A ( 2 . 5  $\mu$  g / k g ) 群、t - P A ( 0 . 0 2 1 、 0 . 0 4 2 、 及び 0 . 0 8 3 m g / k g ) 群、並びに化合物 A ( 2 . 5  $\mu$  g / k g ) と t - P A ( 0 . 0 2 1 m g / k g ) の併用群の 6 群に割付けた。

(2) 上記ラットに 100 m g / k g のチオペンタールナトリウム (ラボナール (登録商標)、田辺三菱製薬株式会社) を投与して麻酔をかけ、頸静脈から組織因子溶液を 7 . 5 m L / k g / h r で 20 分間持続投与した。組織因子の投与開始から 25 分後に各群の投与液を頸静脈から急速投与した。組織因子の投与開始から 45 分後に頸静脈から予めクエン酸を添加したシリンジに採血をし、遠心により血漿を調製した。血漿を f a c t o r d i l u e n t (三菱化学メディエンス) を用いて 20 倍希釈し、エルピアエース D - D ダイマー II を使い A C L T O P 500 C T S ( I n s t r u m e n t a t i o n L a b o r a t o r y ) で D - d i m e r 値を測定し、線溶活性の指標とした (図 1)。

[0037] 3. 統計学的解析

(1) 統計解析には M i c r o s o f t E x c e l 2003、及び S A S S y s t e m R e l e a s e 8.2 を用いた。

(2) 各群について D - d i m e r 値の基本統計量 (平均値及び標準誤差) を算出し、線溶活性の成績とした (表 1)。

[0038]

[表1]

群	N	D-dimer 値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
		平均値	標準誤差
Control (生理食塩水) 群	7	5.0	1.5
化合物A ( $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 群	7	26.4	13.6
t-PA ( $0.021\text{mg}/\text{kg}$ ) 群	7	25.0	4.9
t-PA ( $0.042\text{mg}/\text{kg}$ ) 群	7	95.2	13.4
t-PA ( $0.083\text{mg}/\text{kg}$ ) 群	7	254.7	11.5
化合物A ( $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) と t-PA ( $0.021\text{mg}/\text{kg}$ ) の 併用群	7	148.7	13.7

[0039] (3) 化合物A ( $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 群とControl (生理食塩水) 群の比較は、Studentのt検定により実施した。算出されたP値は四捨五入して小数点以下4桁まで示し、有意水準は両側5%とした。結果として、化合物A ( $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 群はControl (生理食塩水) 群に対して有意に優れた線溶活性 (D-dimer 値) を示さなかった ( $P=0.1431$ )。

(4) t-PA ( $0.021$ 、 $0.042$ 、及び $0.083\text{mg}/\text{kg}$ ) 群とControl (生理食塩水) 群の比較はパラメトリックDunnett検定により実施した。算出されたP値は四捨五入して小数点以下4桁まで示し、有意水準は両側5%とした。

結果として、t-PA ( $0.021\text{mg}/\text{kg}$ ) 群はControl (生理食塩水) 群に対して有意に優れた線溶活性 (D-dimer 値) を示さなかった ( $P=0.3080$ )。

一方、t-PA ( $0.042$ 、及び $0.083\text{mg}/\text{kg}$ ) 群はControl (生理食塩水) 群に対して有意に優れた線溶活性 (D-dimer 値) を示した ( $P<0.0001$ )。

(5) 化合物A ( $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 群、若しくはt-PA ( $0.021\text{m}$

g/kg) 単独投与群と、併用群の比較はパラメトリックDunnett検定により実施した。算出されたP値は四捨五入して小数点以下4桁まで示し、いずれも有意水準は両側5%とした。結果として、併用群はいずれの単独投与群よりも有意に優れた線溶活性(D-dimer値)を示した( $P < 0.0001$ ) (図2)。

(6) 化合物A ( $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 群、若しくはt-PA ( $0.021 \text{mg}/\text{kg}$ ) 単独投与群と、併用群の比較を二元配置分散分析(two-way ANOVA)により実施した。結果として、併用群に相乗的な線溶活性(D-dimer値)が認められた(図3)。

(7) Control (生理食塩水) 群、並びにt-PA ( $0.021$ 、 $0.042$ 、及び $0.083 \text{mg}/\text{kg}$ ) 群の個別データを用いて用量反応相関の直線回帰を行うことにより、併用群の線溶活性(D-dimer値)と等価の線溶活性(D-dimer値)を示すt-PA単独用量を逆推定した。結果として、化合物A ( $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) とt-PA ( $0.021 \text{mg}/\text{kg}$ ) の併用群の線溶活性(D-dimer値)は、t-PA ( $0.054 \text{mg}/\text{kg}$  (95%信頼区間: $0.049 \sim 0.058 \text{mg}/\text{kg}$ )) の線溶活性(D-dimer値)に相当すると逆推定された。

以上の結果から、線溶効果を出すために必要なプラスミノゲンアクチベータの投与量は、化合物Aと併用することにより、単独で投与された場合の36%~43%まで低減されることが示唆された。

#### [0040] (実施例2)

u-PAとの併用試験

#### [0041] 1. 投与液の調製

(1) u-PA (ウロキナーゼ注「フジ」(登録商標)60,000、わかもと製薬株式会社)を添付の注射用水で $90 \text{kU}/\text{mL}$ に調製した。

(2) 化合物Aを生理食塩水に溶解し、 $1.0 \text{mg}/\text{mL}$ の溶液を調製した。さらに、生理食塩水を用いて $0.0050 \text{mg}/\text{mL}$ に希釈した。なお、化合物Aの投与量はフリー体換算(換算係数: $0.6301$ )で表した。

(3) 適当な量の生理食塩水、 $90\text{ kU/mL}$ のu-PA溶液、及び $0.0050\text{ mg/mL}$ の化合物A溶液を混合し、それぞれu-PA ( $30\text{ kU/kg}$ ) 群、化合物A ( $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ ) 群、並びにu-PA ( $30\text{ kU/kg}$ ) と化合物A ( $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ ) の併用 (Combination) 群の投与液とした。

(4)  $10\text{ mL}$ 規格の組織因子 (Dade (登録商標) Innovin (登録商標)、シスメックス株式会社) に $5\text{ mL}$ の生理食塩水を加え、組織因子溶液を調製した。

#### [0042] 2. ラットへの投与と線溶活性の測定

(1)  $11$ 週齢の雄性Wistarラット (日本エスエルシー株式会社) を実験前日から絶食し、実験当日の朝の体重を基準に $8$ 匹ずつControl (生理食塩水) 群、u-PA ( $30\text{ kU/kg}$ ) 群、化合物A ( $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ ) 群、及びu-PA ( $30\text{ kU/kg}$ ) と化合物A ( $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ ) の併用群の $4$ 群に割付けた。

(2) 上記ラットに $100\text{ mg/kg}$ のチオペンタールナトリウム (ラボナール (登録商標)、田辺三菱製薬株式会社) を投与して麻酔をかけ、頸静脈から組織因子溶液を $7.5\text{ mL/kg/hr}$ で $20$ 分間持続投与した。組織因子の投与開始から $25$ 分後に各群の投与液を頸静脈から急速投与した。組織因子の投与開始から $45$ 分後に頸静脈から予めクエン酸を添加したシリンジに採血をし、遠心により血漿を調製した。血漿をfactor diluent (三菱化学メディエンス) を用いて $20$ 倍希釈し、エルピアエースD-DダイマーIIを使いACL TOP 500 CTS (Instrumentation Laboratory) でD-dimer値を測定し、線溶活性の指標とした (図4)。

#### [0043] 3. 統計学的解析

(1) 統計解析にはMicrosoft Excel 2010、及びSAS System Release 9.2.を用いた。

(2) 各群についてD-dimer値の基本統計量 (平均値及び標準誤差)

を算出し、線溶活性の成績とした（表2）。

[0044] [表2]

群	N	D-dimer値( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
		平均値	標準誤差
Control (生理食塩水) 群	8	24.2	5.2
u-PA (30 kU/kg) 群	8	67.5	17.9
化合物A (2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 群	8	103.8	17.0
u-PA (30 kU/kg) と 化合物A (2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) の併用群	8	214.0	8.5

[0045] (3) u-PA単独投与群とControl群との比較、化合物A単独投与群とControl群との比較、及び併用群とControl群との比較は、Studentのt検定により実施した。算出されたP値は四捨五入して小数点以下4桁まで示し、有意水準は両側5%とした。

結果として、u-PA単独投与群はControl群に対して有意に優れた線溶活性(D-dimer値)を示した( $P=0.0476$ )。また、化合物A単独投与群はControl群に対して有意に優れた線溶活性(D-dimer値)を示した( $P=0.0019$ )。さらに、併用群はControl群に対して有意に優れた線溶活性(D-dimer値)を示した( $P<0.0001$ )。

[0046] (4) u-PA単独投与群と併用群との比較、及び化合物A単独投与群と併用群との比較は、パラメトリックDunnett検定により実施した。算出されたP値は四捨五入して小数点以下4桁まで示し、有意水準は両側5%とした。

結果として、併用群はu-PA単独投与群に対して有意に優れた線溶活性(D-dimer値)を示した( $P<0.0001$ )。また、併用群は化合物A単独投与群に対して有意に優れた線溶活性(D-dimer値)を示した( $P<0.0001$ ) (図5)。

[0047] (5) u-P A単独投与群、化合物A単独投与群と併用群との比較を二元配置分散分析 (two-way ANOVA) により実施した。結果として、併用群に相乗的な線溶活性 (D-dimer値) が認められた (図6)。

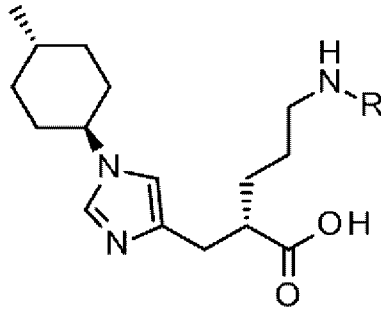
#### 産業上の利用可能性

[0048] 本発明により、特定のTAFIa阻害剤とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることにより、相乗的な線溶活性を示すことが示された。従って本発明の医薬組成物及び方法は、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防に有用である。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1)

[化1]



(I)

[式中、Rは水素原子、〔(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ〕カルボニル基、〔1-(イソブチリルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、〔1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、{1-〔(シクロヘキシルカルボニル)オキシ〕エトキシ}カルボニル基、又は(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防のための医薬組成物。ここで該医薬組成物は、相乗的な線溶活性を示す。

[請求項2] 線溶活性が血漿中のD-dimer値により算出される、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項3] 式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータがそれぞれ別異の製剤に有効成分として含有され同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

[請求項4] 式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータの双方が単一の製剤に有効成分として含有され投与されることを特徴とする、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

- [請求項5] プラスミノージェンアクチベータが組織プラスミノージェンアクチベータ (t-P A) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項6] t-P A がアルテプラゼである、請求項 5 に記載の医薬組成物。
- [請求項7] プラスミノージェンアクチベータがウロキナーゼ (u-P A) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項8] R が水素原子である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項9] 薬理上許容される塩が p-トルエンスルホン酸塩である、請求項 8 に記載の医薬組成物。
- [請求項10] R が [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル基である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項11] R が [(1 R) - 1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル基である、請求項 10 に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 血栓症・塞栓症が、急性冠症候群；静脈血栓塞栓症；外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；炎症に関連する血管内の疾患；末梢血管障害に由来・関連する疾患；腫瘍に関連する疾患；又は、血栓・塞栓に起因する臓器の障害である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一つに記載の医薬組成物。
- [請求項13] 血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症；深部静脈血栓症、肺塞栓症；血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、若しくはバイパス手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；膝関節置換手術、若しくは股関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、若しくは播種性血管内凝固症候群 (D I C) に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症 (P A O)、動脈硬化、若しくは糖尿病に由来・関連する疾患；固形癌、若しくは血液癌に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、若しくは腎梗塞に起因する臓器の障害である

、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

[請求項14] 血栓症・塞栓症が、体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

[請求項15] 血栓症・塞栓症が、医療機器との接触によって起こる疾患である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

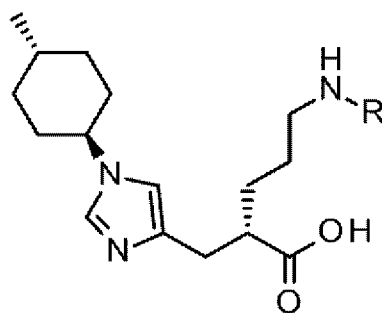
[請求項16] 血栓症・塞栓症が、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、若しくは人工弁との接触によって起こる疾患である、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

[請求項17] 血栓症・塞栓症が、心臓手術時の人工心肺装置、若しくは血液透析時の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

[請求項18] 血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、又は末梢動脈塞栓症である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

[請求項19] 式 ( I )

[化2]



( I )

[式中、Rは水素原子、〔(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ〕カルボニル基、〔1-(イソブチリルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、〔1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ〕カルボニル基、{1-〔(シクロヘキシルカルボニル)オキシ〕エトキシ}カルボニル基、又は(1-アセト

キシエトキシ) カルボニル基を示す。] で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータが組み合わされて温血動物に投与されることを特徴とする、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の治療又は予防方法。ここで該方法は、相乗的な線溶活性を示す。

[請求項20] 線溶活性が血漿中のD-dimer値により算出される、請求項19に記載の方法。

[請求項21] 式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータがそれぞれ別異の製剤に有効成分として含有され同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項19又は20に記載の方法。

[請求項22] 式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩とプラスミノゲンアクチベータの双方が単一の製剤に有効成分として含有され投与されることを特徴とする、請求項19又は20に記載の方法。

[請求項23] プラスミノゲンアクチベータが組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)である、請求項19~22のいずれか一つに記載の方法。

[請求項24] t-PAがアルテプラゼである、請求項23に記載の方法。

[請求項25] プラスミノゲンアクチベータがウロキナーゼ(u-PA)である、請求項19~22のいずれか一つに記載の方法。

[請求項26] Rが水素原子である、請求項19~25のいずれか一つに記載の方法。

[請求項27] 薬理上許容される塩がp-トルエンスルホン酸塩である、請求項26に記載の方法。

[請求項28] Rが[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基である、請求項19~25のいずれか一つに記載の方法。

[請求項29] Rが[(1R)-1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基である、請求項28に記載の方法。

- [請求項30] 血栓症・塞栓症が、急性冠症候群；静脈血栓塞栓症；外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；炎症に関連する血管内の疾患；末梢血管障害に由来・関連する疾患；腫瘍に関連する疾患；又は、血栓・塞栓に起因する臓器の障害である、請求項19～29のいずれか一つに記載の方法。
- [請求項31] 血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症；深部静脈血栓症、肺塞栓症；血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、若しくはバイパス手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；膝関節置換手術、若しくは股関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、若しくは播種性血管内凝固症候群（DIC）に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症（PAO）、動脈硬化、若しくは糖尿病に由来・関連する疾患；固形癌、若しくは血液癌に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、若しくは腎梗塞に起因する臓器の障害である、請求項30に記載の方法。
- [請求項32] 血栓症・塞栓症が、体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、請求項19～29のいずれか一つに記載の方法。
- [請求項33] 血栓症・塞栓症が、医療機器との接触によって起こる疾患である、請求項32に記載の方法。
- [請求項34] 血栓症・塞栓症が、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、若しくは人工弁との接触によって起こる疾患である、請求項33に記載の方法。
- [請求項35] 血栓症・塞栓症が、心臓手術時の人工心肺装置、若しくは血液透析時の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、請求項32に記載の方法。
- [請求項36] 血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、又は末梢動脈塞栓症である、請求項1

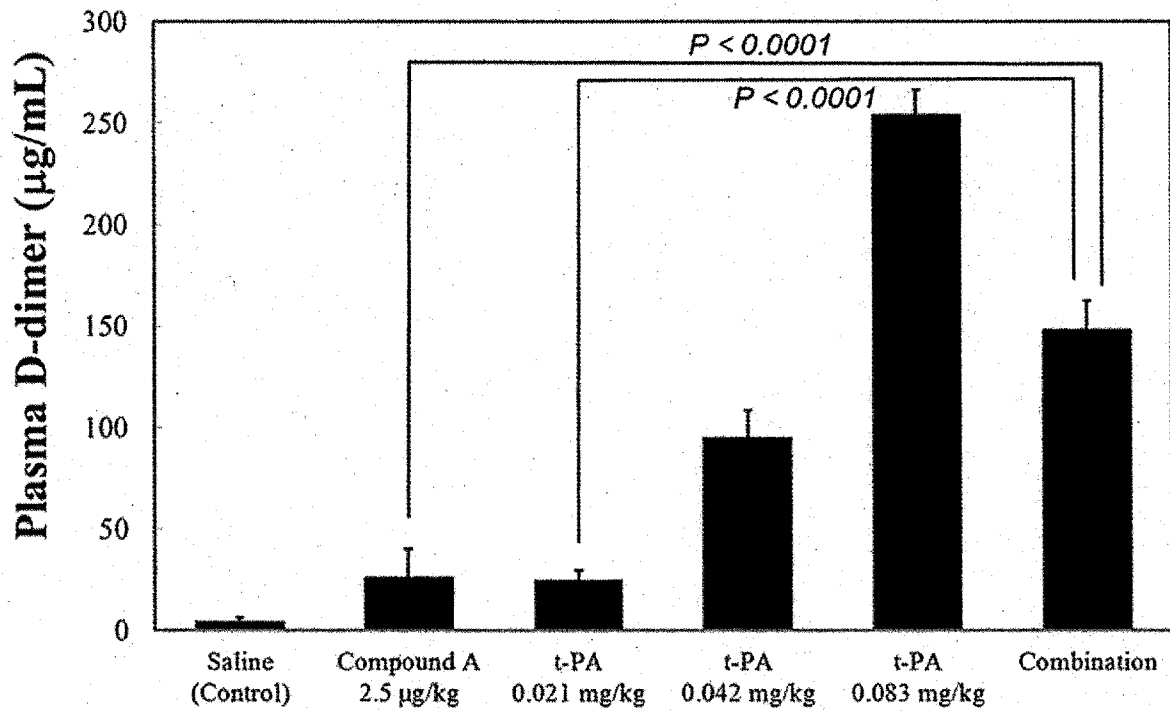
9～29のいずれか一つに記載の方法。

[請求項37] 温血動物がヒトである、請求項19～36のいずれか一つに記載の方法。

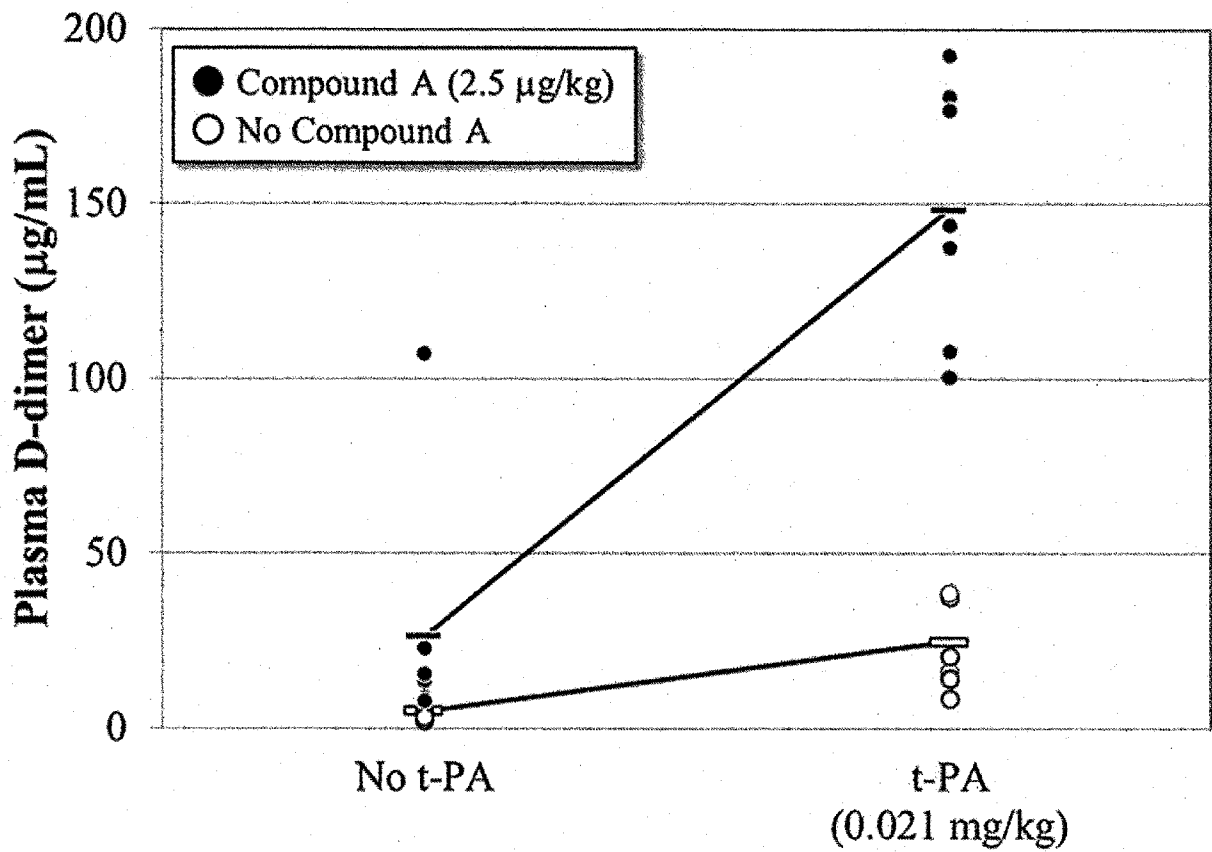
[圖1]

Plasma D-dimer level ( $\mu\text{g/mL}$ )					
Saline (Control)	Compound A 2.5 $\mu\text{g/kg}$	t-PA 0.021 mg/kg	t-PA 0.042 mg/kg	t-PA 0.083 mg/kg	Combination
4.4	8.6	38.4	66.0	255.2	100.6
3.4	13.6	16.4	46.4	205.4	180.8
3.2	9.0	8.4	84.4	225.8	108.0
4.8	15.6	37.6	108.6	280.2	192.8
2.0	8.0	20.8	108.2	285.4	137.6
13.8	107.2	38.8	157.6	250.6	177.0
3.2	23.0	14.4	95.4	280.0	144.2

[圖2]



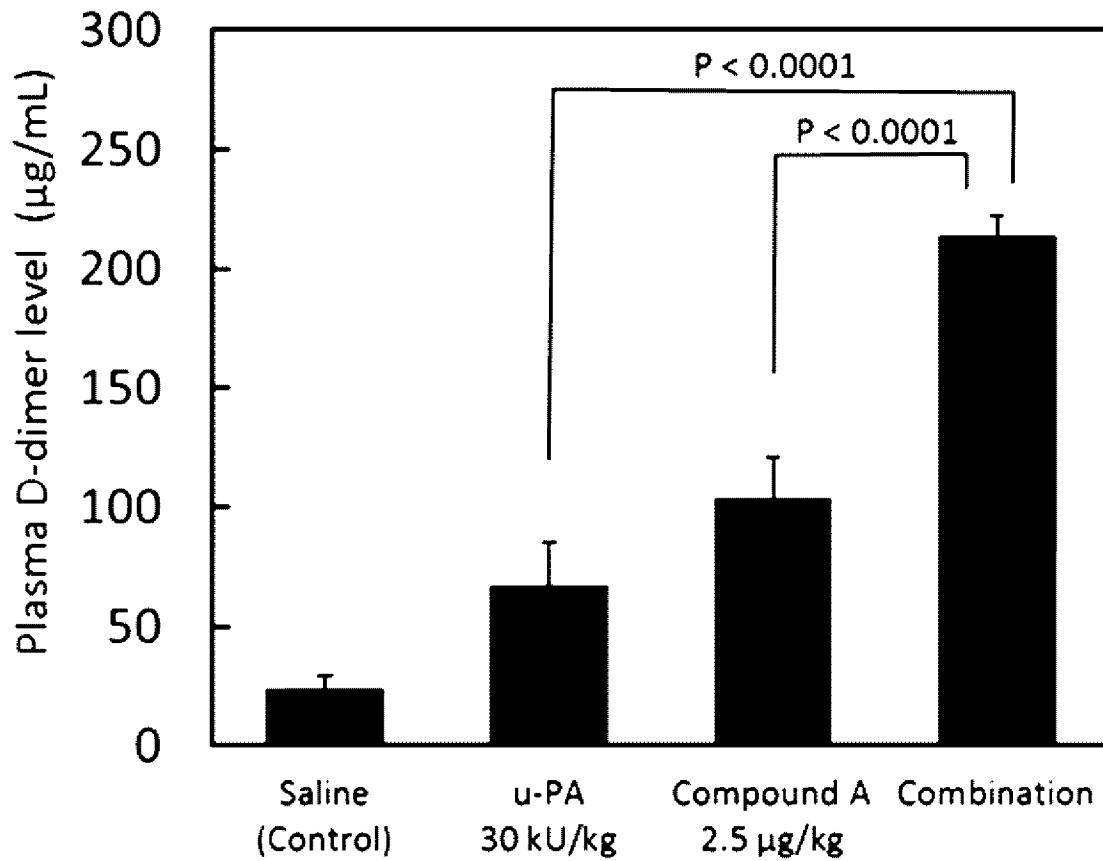
[図3]



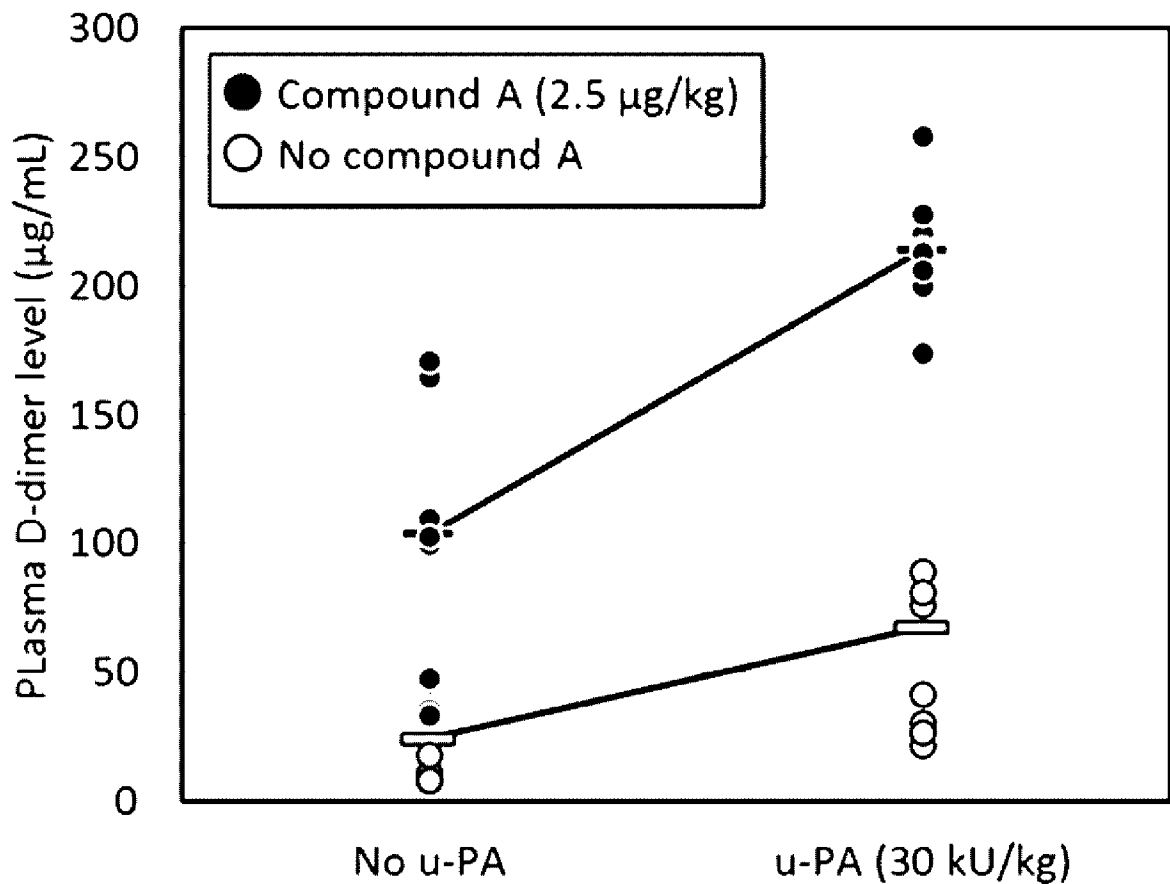
[図4]

Plasma D-dimer level ( $\mu\text{g/mL}$ )			
Saline (Control)	u-PA (30kU/kg)	Compound A (2.5 $\mu\text{g/kg}$ )	Combination
33.8	88.8	109.6	199.6
33.6	76.0	102.6	220.2
11.4	81.0	99.4	214.6
8.0	30.6	164.2	258.0
33.8	21.4	102.8	212.4
17.8	41.6	170.8	206.0
8.2	26.8	47.8	173.6
47.2	173.8	33.4	227.4

[圖5]



[圖6]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/067963

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K31/4172(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K38/48(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/4172, A61K31/4178, A61K38/48, A61P7/02, A61P43/00  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 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/115064 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 22 September 2011 (22.09.2011), claims 1, 63 to 69, 80; paragraphs [0004], [0007], [0010], [0191], [0652]; examples 15, 19, 20, 22, 23, 27, 32; test example 2 & US 2013/0022587 A1 paragraphs [0005], [0008], [0011], [0312], [0807]; examples 15, 19, 20, 22, 23, 27, 32; test example 2 & US 2014/0178349 A1 & JP 2015-164972 A & JP 5807006 B & EP 2548871 A1 & AU 2011228237 A & CA 2791505 A & SG 182767 A & CN 102803226 A & MX 2012008372 A & KR 10-2013-0028705 A & RU 2012144332 A & NZ 601658 A & TW 201136895 A & CO 6511269 A & KR 10-2016-0003325 A	1-6, 8-24, 26-37 1-37
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 08 August 2016 (08.08.16)		Date of mailing of the international search report 16 August 2016 (16.08.16)
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/JP2016/067963

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MUTCH, N.J. et al, Thrombus lysis by uPA, scuPA and tPA is regulated by plasma TAFI, J. Thromb. Haemost., 2003, Vol.1, No.9, pp.2000-2007, ISSN:1538-7933 Summary, Fig.2.	7,25
Y	SUZUKI, K. et al, Enhancement of fibrinolysis by EF6265 [(S)-7-amino-2-[[[(R)-2-methyl-1-(3-phenylpropanoylamino)propyl]hydroxyphosphinoyl]methyl]heptanoic acid], a specific inhibitor of plasma carboxypeptidase B, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol.309, No.2, pp.607-615, ISSN:0022-3565 ABSTRACT, Materials and Methods, paragraph of Reagents and Biochemical Assays, Fig.6.	1-6,8-24, 26-37
Y	BIRD, E. et al, Is exogenous tissue plasminogen activator necessary for antithrombotic efficacy of an inhibitor of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in rats?, Thromb. Res., 2007, Vol.120, No.4, pp.549-558, ISSN: 0049-3848 Abstract, Figure 3-4	1-6,8-24, 26-37
Y	WANG Y.X. et al, A novel inhibitor of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) - part II: enhancement of both exogenous and endogenous fibrinolysis in animal models of thrombosis, Thromb. Haemost., 2007, Vol.97, No.1, pp.54-61, ISSN:0340-6245 Summary, Figure 6	1-6,8-24, 26-37
Y	ISLAM, I. et al, 3-Mercaptopropionic acids as efficacious inhibitors of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa), Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, Vol.17, No.5, pp.1349-1354, ISSN:0960-894X Abstract, page 1353, left column, line 22 to right column, line 11, Table 2	1-6,8-24, 26-37
A	OSHIBUCHI, R. et al, Use of rt-PA(Alteplase) for Acute Cerebral Infarction, J. Jpn. Soc. Clin. Aneth., 2008, Vol.28, No.5, pp.807-813, ISSN:0285-4945 page 807, left column, lines 7 to 10	6,24

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/4172(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K38/48(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/4172, A61K31/4178, A61K38/48, A61P7/02, A61P43/00</p>														
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2016年													
日本国実用新案登録公報	1996-2016年													
日本国登録実用新案公報	1994-2016年													
<p>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）</p> <p>CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2011/115064 A1（第一三共株式会社）2011.09.22, 請求項1、63-69、80、段落[0004]、[0007]、[0010]、[0191]、[0652]、 実施例15、19、20、22、23、27、32、試験例2</td> <td>1-6, 8-24, 26-37</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>&amp; US 2013/0022587 A1 段落[0005]、[0008]、[0011]、[0312]、[0807]、 実施例15、19、20、22、23、27、32、試験例2 &amp; US 2014/0178349 A1 &amp; JP 2015-164972 A &amp; JP 5807006 B &amp; EP 2548871 A1 &amp; AU 2011228237 A &amp; CA 2791505 A &amp; SG 182767 A &amp; CN 102803226 A &amp; MX 2012008372 A &amp; KR 10-2013-0028705 A &amp; RU 2012144332 A &amp; NZ 601658 A &amp; TW 201136895 A</td> <td>1-37</td> </tr> </tbody> </table>			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	WO 2011/115064 A1（第一三共株式会社）2011.09.22, 請求項1、63-69、80、段落[0004]、[0007]、[0010]、[0191]、[0652]、 実施例15、19、20、22、23、27、32、試験例2	1-6, 8-24, 26-37	Y	& US 2013/0022587 A1 段落[0005]、[0008]、[0011]、[0312]、[0807]、 実施例15、19、20、22、23、27、32、試験例2 & US 2014/0178349 A1 & JP 2015-164972 A & JP 5807006 B & EP 2548871 A1 & AU 2011228237 A & CA 2791505 A & SG 182767 A & CN 102803226 A & MX 2012008372 A & KR 10-2013-0028705 A & RU 2012144332 A & NZ 601658 A & TW 201136895 A	1-37			
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	WO 2011/115064 A1（第一三共株式会社）2011.09.22, 請求項1、63-69、80、段落[0004]、[0007]、[0010]、[0191]、[0652]、 実施例15、19、20、22、23、27、32、試験例2	1-6, 8-24, 26-37												
Y	& US 2013/0022587 A1 段落[0005]、[0008]、[0011]、[0312]、[0807]、 実施例15、19、20、22、23、27、32、試験例2 & US 2014/0178349 A1 & JP 2015-164972 A & JP 5807006 B & EP 2548871 A1 & AU 2011228237 A & CA 2791505 A & SG 182767 A & CN 102803226 A & MX 2012008372 A & KR 10-2013-0028705 A & RU 2012144332 A & NZ 601658 A & TW 201136895 A	1-37												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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）</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&amp;」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「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	「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	「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	「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	「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）	「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	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献													
「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	「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													
「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	「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													
「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）	「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													
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献													
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>08.08.2016</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>16.08.2016</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁（ISA/J P）</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p>伊藤 清子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>3779</td> </tr> </table>	4C	3779										
4C	3779													

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
	& CO 6511269 A & KR 10-2016-0003325 A	
Y	MUTCH, N.J. et al, Thrombus lysis by uPA, scuPA and tPA is regulated by plasma TAFI, J. Thromb. Haemost., 2003, Vol.1, No.9, pp.2000-2007, ISSN:1538-7933 Summary、Fig.2.	7,25
Y	SUZUKI, K. et al, Enhancement of fibrinolysis by EF6265 [(S)-7-amino-2-[[[(R)-2-methyl-1-(3-phenylpropanoylamino)propyl]hydroxyphosphinoyl]methyl]heptanoic acid], a specific inhibitor of plasma carboxypeptidase B, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol.309, No.2, pp.607-615, ISSN:0022-3565 ABSTRACT、Materials and Methods の Reagents and Biochemical Assays の項、Fig.6.	1-6,8-24,26-37
Y	BIRD, E. et al, Is exogenous tissue plasminogen activator necessary for antithrombotic efficacy of an inhibitor of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in rats?, Thromb. Res., 2007, Vol.120, No.4, pp.549-558, ISSN:0049-3848 Abstract、Figure 3-4	1-6,8-24,26-37
Y	WANG Y.X. et al, A novel inhibitor of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) - part II: enhancement of both exogenous and endogenous fibrinolysis in animal models of thrombosis, Thromb. Haemost., 2007, Vol.97, No.1, pp.54-61, ISSN:0340-6245 Summary、Figure 6	1-6,8-24,26-37
Y	ISLAM, I. et al, 3-Mercaptopropionic acids as efficacious inhibitors of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa), Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, Vol.17, No.5, pp.1349-1354, ISSN:0960-894X Abstract、第 1353 ページ左欄第 22 行-同ページ右欄第 11 行、Table 2	1-6,8-24,26-37
A	OSHIBUCHI, R. et al, Use of rt-PA(Alteplase) for Acute Cerebral Infarction, J. Jpn. Soc. Clin. Aneth., 2008, Vol.28, No.5, pp.807-813, ISSN:0285-4945 第 807 ページ左欄第 7-10 行	6,24