(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
2012 年 8 月 9 日(09.08.2012)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/105610 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/499 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/052288

(22) 国際出願日: 2012 年 2 月 1 日(01.02.2012)

(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 2011-020270 2011 年 2 月 2 日(02.02.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 公立大学法人名古屋市立大学(**Public University Corporation Nagoya City University**) [JP/JP]; 〒4678601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄１ Aichi (JP). 株式会社三和化学研究所(**SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 Aichi (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小椋 祐一郎(**OGURA Yuichiro**) [JP/JP]; 〒4678601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄１ 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科内 Aichi (JP). 野崎 実穂(**NOZAKI Miho**) [JP/JP]; 〒4678601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄１ 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科内 Aichi (JP). 中島 淳志(**NAKAJIMA Atsushi**) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 日比 千尋(**HIBI Chihiro**) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(**HASEGAWA Yoshiki** et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目１番１号丸の内 ＭＹ ＰＬＡＺＡ（明治安田生命ビル） ９階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

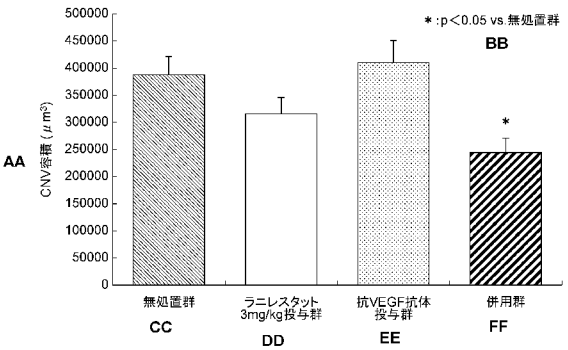
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,

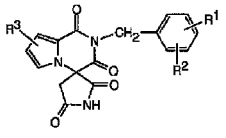
[続葉有]

(54) **Title**: MEDICINAL AGENT FOR PREVENTION OR TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH INTRAOCULAR NEOVASCULARIZATION AND/OR INTRAOCULAR VASCULAR HYPERPERMEABILITY

(54) 発明の名称 : 眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬

[図1]





(I)

AA Volume of CNV (μm^3)
BB P < 0.05 vs. untreated group
CC Untreated group
DD Group administered with 3 mg/kg of ranirestat
EE Group administered with anti-VEGF antibody
FF Group administered with combination

(57) **Abstract**: A medicinal agent for preventing or treating diseases associated with intraocular neovascularization and/or intraocular vascular hyperpermeability, comprising a combination of an anti-VEGF agent and a pyrrolo[1,2-a]pyrazine derivative represented by general formula (I) (wherein R^1 and R^2 may be the same as or different from each other and independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a trifluoromethyl group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a nitro group; and R^3 represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 抗ＶＥＧＦ薬と、一般式（Ｉ）：（式中、Ｒ１及びＲ２は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、Ｒ３は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩と、の組み合わせから構成される、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬。

WO 2012/105610 A1

QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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 ：

眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬

技術分野

[0001] 本発明は、抗ＶＥＧＦ薬と、特定のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体との組み合わせから構成される、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬に関するものである。

背景技術

[0002] 血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進には、血管内皮増殖因子（Ｖａｓｃｕｌａｒ　Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ：以下、ＶＥＧＦという。）の関与が最も大きい。近年、ＶＥＧＦについては、血管新生、血管透過性亢進、及び血管内皮細胞増殖などの生理作用に基づく種々の眼病変への関与が明らかにされている。

[0003] ＶＥＧＦをターゲットとした医薬（以下、抗ＶＥＧＦ薬という。）は、既に、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、網膜静脈分枝閉塞症（ＢＲＶＯ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）、糖尿病黄斑症、糖尿病網膜症、又は血管新生緑内障等の治療に広く臨床使用されている。抗ＶＥＧＦ薬として、ＶＥＧＦに関連する受容体拮抗薬、抗ＶＥＧＦ抗体、ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤、及び核酸医薬などが知られている。具体的には、ベバシズマブナトリウム、ソラフェニブ、スニチニブ、ペガプタニブナトリウム、ラニビズマブ及びアフリベルセプト（ＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ　ＥＹＥ）等がある。これらは一般に、眼科領域では、硝子体内注射剤として使用されている。

[0004] （３Ｒ）－２’－（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）スピロ［ピロリジン－３，４’（１’Ｈ）ピロロ［１，２－ａ］ピラジン］－１’，２，３’，５（２’Ｈ）－テトロン（ラニレスタット）は、アルドース還元酵素（ＡＲ）阻害剤である。当該化合物については、白内障、神経障害、腎症のよ

うな糖尿病性合併症の治療剤としての用途（特許文献１、特許文献２）が知られているが、血管新生抑制効果などは知られていない。アルドース還元酵素（ＡＲ）阻害剤のうち特定の種類のものついては、加齢黄斑変性、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症等に関する用途（特許文献３、４）が提案されている。

[0005] 抗ＶＥＧＦ薬については、他の治療剤との併用が知られている（特許文献５、６）。腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）との併用（特許文献７、８）、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤との併用（特許文献９）、降圧剤との併用（特許文献１０）が報告されている。さらに、抗ＶＥＧＦ薬である抗ＶＥＧＦアプタマーと、他の抗ＶＥＧＦ薬との併用（特許文献１１）が報告されている。しかし、抗ＶＥＧＦ薬とピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体との併用については未だ報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第２５１６１４７号公報

特許文献2：特許第３１５８１２８号公報

特許文献3：特開平１１－３１０５３８号公報

特許文献4：国際公開第２００８／０９３６９１号

特許文献5：特表２００７－５０５９３８号公報

特許文献6：特表２００７－５０５９３９号公報

特許文献7：特表２００４－５２９１４９号公報

特許文献8：特開２００９－２５６３７３号公報

特許文献9：特開２００９－１０２３５９号公報

特許文献10：特表２００８－５３７５３８号公報

特許文献11：特表２００５－５１１５７６号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患に広く臨床使用されている抗ＶＥＧＦ薬は、当該患者の硝子体内へ注射する投与形態がとられており、しかも頻回の硝子体内注射が必要とされている。

[0008] しかし、硝子体内注射は、患者及び医療機関側の精神的、肉体的、及び医療経済的な負担が大きいために、治療の中断を招く傾向がある。また、治療満足度の低い患者に対して投与量を増やすと、脳卒中等の副作用を引き起こし易くなる傾向がある。例えば、代表的な抗ＶＥＧＦ薬であるラニビズマブは、その半減期が短く、ヒトの硝子体内に注射されたときの消失半減期は９日と報告されている（ラニビズマブの添付文書）。そのことがラニビズマブの投与回数の増加に繋がっており、患者及び診療側の大きな負担となっている。

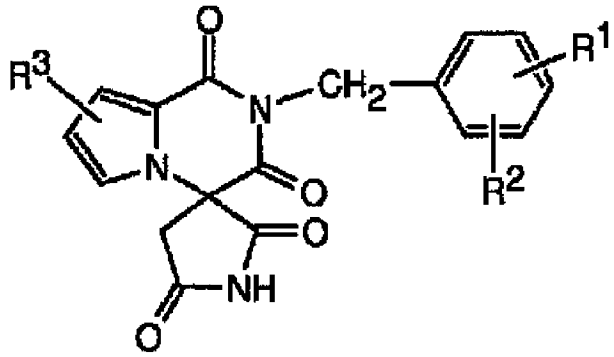
[0009] このことから、抗ＶＥＧＦ薬の臨床効果を高める方策、投与回数又は投与量を減らす方策が求められている。従って、本発明は、抗ＶＥＧＦ薬の用量及び投与回数を減らすこととその有効性を向上させることを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 上記課題に鑑み、本発明者らが鋭意研究を重ねた結果、抗ＶＥＧＦ薬と、下記一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを組み合わせることで、これらの目的を達成できることを見出し、当該発明を完成させた。即ち、本発明の主な構成は次のとおりである。

[0011] （１）抗ＶＥＧＦ薬と、一般式（Ｉ）：

[化1]



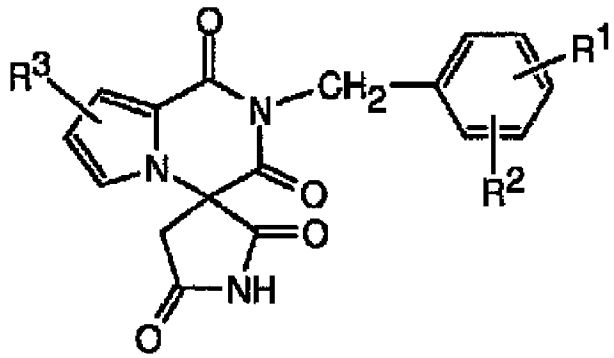
(I)

（式中、Ｒ[1]及びＲ[2]は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、Ｒ[3]は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。）

で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩と、の組み合わせから構成される、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬。

[0012] （２）一般式（Ｉ）：

[化2]



(I)

（式中、Ｒ[1]及びＲ[2]は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原

子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、R^3は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。）

で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含み、抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与される、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬。

［0013］（３）前記一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体が、（３Ｒ）－２’－（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）スピロ［ピロリジン－３，４’（１’Ｈ）ピロロ［１，２－ａ］ピラジン］－１’，２，３’，５（２’Ｈ）－テトロンである、（１）又は（２）に記載の医薬。

［0014］（４）前記抗ＶＥＧＦ薬が硝子体内注射剤である、（１）～（３）のいずれかに記載の医薬。

［0015］（５）前記硝子体内注射剤が、抗ＶＥＧＦ抗体、ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤、ＶＥＧＦ受容体拮抗薬、及びＶＥＧＦに関連する核酸医薬からなる群から選択される、（４）に記載の医薬。

［0016］（６）前記眼内血管新生及び/又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患が、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、網膜静脈分枝閉塞症（ＢＲＶＯ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）、糖尿病黄斑症、糖尿病網膜症及び血管新生緑内障からなる群から選択される、（１）～（４）のいずれかに記載の医薬。

［0017］（７）（２）に記載の医薬と、当該医薬を、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のために抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与するための方法が記載された説明書と、からなるキット。

発明の効果

［0018］　本発明の医薬は、抗ＶＥＧＦ薬が適用される眼疾患において、眼内血管新生抑制作用及び／又は眼内血管透過性亢進抑制作用を高め、それらの効果を持続させることができる。あるいは、抗ＶＥＧＦ薬の低用量化、薬力学的効果の増強、薬効持続性を高めることによる硝子体内注射間隔の延長、硝子体

内注射回数の減少、又は投与間隔の延長を可能にすることができる。また、一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体は、経口的に投与することができるので、使用しやすく、患者及び医療機関等に負担の少ない投与方法であるという利点がある。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]レーザー照射７日後の脈絡膜新生血管（以下、ＣＮＶという。）容積を示すグラフである。図中の「＊」は、危険率５％で有意な差があることを示す。

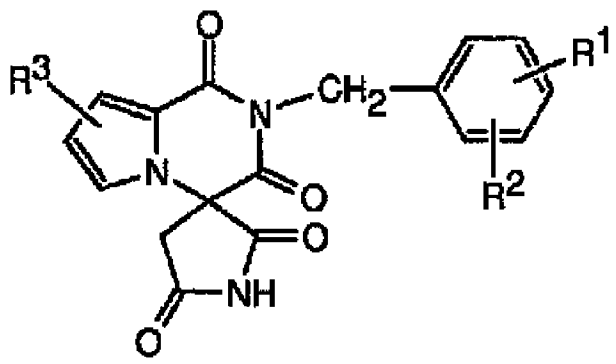
[図2]レーザー照射７日後のＣＮＶ容積を示すグラフである。図中の「＊＊＊」は、危険率０．１％で有意な差があることを示す。

発明を実施するための形態

[0020] 以下に、本発明の実施形態を更に詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0021] 本発明で使用される一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、アルドース還元酵素阻害活性を有する化合物であり、日本国特許第２５１６１４７号公報等に記載の合成方法に準じて製造することができる。

[0022] [化3]



(I)

[0023] 式中、Ｒ[1]及びＲ[2]は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原

子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、R^3は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。低級アルキル基としてはC_1～C_3アルキル基が好ましく、なかでもメチル基が好ましい。低級アルコキシ基としてはC_1～C_3アルコキシ基が好ましく、なかでもメトキシ基が好ましい。一般式（Ｉ）の化合物のなかでも、（３Ｒ）－２’－（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）スピロ［ピロリジン－３，４’（１’Ｈ）ピロロ［１，２－ａ］ピラジン］－１’，２，３’，５（２’Ｈ）－テトロンが好ましい。

[0024] 一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のために、抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与される。言い換えると、一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む医薬は、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の抗ＶＥＧＦ薬による予防又は治療の効果増強剤として用いられる。

[0025] 本発明に係る医薬は、更に言い換えれば、抗ＶＥＧＦ薬と、一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩と、の組み合わせから構成される医薬である。この医薬も、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のために投与される。

[0026] ＶＥＧＦは、脈管形成および血管新生に関与する一群の糖タンパクであり、加齢、虚血再灌流、炎症など様々な原因により産生される。ＶＥＧＦが血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦ受容体）に結合すると、血管内皮細胞が活性化する。活性化した血管内皮細胞が遊走及び増殖して、新生血管が形成される。また、ＶＥＧＦは血管透過性を亢進させ、出血、血液中の成分の漏出、滲出物の貯留を起こす。

[0027] 抗ＶＥＧＦ薬は、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）によるシグナル伝達経路を阻害する、又はＶＥＧＦの生物活性を阻害する。抗ＶＥＧＦ薬は、ＶＥＧ

Ｆの作用を減弱することにより、血管新生の促進抑制、血管透過性亢進抑制、及び血管内皮細胞増殖抑制等の薬理作用を示す。

[0028] 抗ＶＥＧＦ薬としては、抗ＶＥＧＦ抗体、ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤、ＶＥＧＦ受容体拮抗薬、ＶＥＧＦに関連する核酸医薬などが挙げられる。ＶＥＧＦ受容体拮抗薬は、ＶＥＧＦと拮抗し、ＶＥＧＦがＶＥＧＦ受容体に結合することを阻害する。抗ＶＥＧＦ抗体、ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤、及びＶＥＧＦに関連する核酸医薬の一部は、ＶＥＧＦと複合体を形成することにより、ＶＥＧＦとＶＥＧＦ受容体が結合することを阻害する。その他のＶＥＧＦに関連する核酸医薬は、ＶＥＧＦに関連するタンパク合成を阻害する。尚、抗ＶＥＧＦ抗体には、抗マウスＶＥＧＦ抗体を遺伝子組み換えによりヒト化した抗ＶＥＧＦ抗体、そのフラグメント、又はそれらのアミノ酸配列を一部改変したものが含まれる。ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤には、ヒト型ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が含まれる。

[0029] 抗ＶＥＧＦ抗体、ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤、ＶＥＧＦ受容体拮抗薬、及びＶＥＧＦに関連する核酸医薬等はすべて、ＶＥＧＦによるシグナル伝達を抑制する作用をもつ点で共通している。その他の抗ＶＥＧＦ薬として、ＶＥＧＦの産生及び／又は合成を直接抑制する薬剤などが考えられる。

[0030] ＶＥＧＦ　Ｌｉｇａｎｄ阻害剤の具体例としては、アフリベルセプト（ＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ　ＥＹＥ）がある。抗ＶＥＧＦ抗体の具体例としては、ベバシズマブナトリウム、ラニビズマブ、ソラフェニブ、及びスニチニブがある。ＶＥＧＦに関連する核酸医薬の具体例としては、アプタマー医薬であるペガプタニブナトリウム、及びｓｉＲＮＡであるＲＴＰ８０１ｉ－１４などがある。これらは硝子体内注射剤として使用されている。尚、ベバシズマブナトリウム、ラニビズマブ、及びＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ　ＥＹＥ等は、非選択的に全てのＶＥＧＦに幅広く結合することによりＶＥＧＦの受容体への結合を阻害する。これに対し、ペガプタニブナトリウムは、眼内の病的新生血管に最も関わりあるＶＥＧＦ１６５と選択的に結合する。

[0031] 一般式（Ｉ）のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその塩と、抗Ｖ

ＥＧＦ薬とを組み合わせて投与することにより発揮される薬効は、抗ＶＥＧＦ薬単独の投与により発揮される薬効と実質的に同一の範囲である。抗ＶＥＧＦ薬の主な薬理作用は、血管新生抑制作用及び血管透過性亢進抑制作用（浮腫抑制作用）である。それゆえ、抗ＶＥＧＦ薬の適応範囲とは、血管新生及び／又は血管透過性亢進を伴う眼疾患のことであって、本発明に係る医薬の一実施形態は、それらに対して有効である。

[0032] 眼内血管新生を伴う眼疾患としては、滲出型加齢黄斑変性（滲出型－ＡＭＤ）、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、血管新生緑内障、近視性脈絡膜新生血管、網膜色素変性、未熟児網膜症及び続発性脈絡膜新生血管等の眼内血管新生性疾患が挙げられる。

[0033] 本発明に係る医薬の別の実施形態は、眼内血管透過性亢進を伴う疾患に対しても有効な医薬である。眼内血管透過性亢進を伴う疾患としては、滲出型加齢黄斑変性（滲出型－ＡＭＤ）、網膜静脈分枝閉塞症（ＢＲＶＯ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）、糖尿病黄斑症、網膜色素変性、糖尿病網膜症、及び網膜光凝固法（汎網膜光凝固、格子状光凝固、Ｇｒｉｄ　Ｐａｔｔｅｒｎ凝固）による浮腫が挙げられる。眼内血管新生性疾患及び眼内血管透過性疾患は、これらに限定されるものではない。本発明に係る医薬は、これら抗ＶＥＧＦ薬の投与が有効と考えられる眼内血管新生性疾患及び眼内血管透過性亢進を伴う疾患に対し、相乗的な薬効を示す。

[0034] 加齢黄斑変性とは、黄斑の加齢に伴う変化によっておこる疾患で、脈絡膜から発生する新生血管（脈絡膜新生血管）の有無で「滲出型」と「萎縮型」に分類される。本発明に係る医薬は特に滲出型加齢黄斑変性に有効である。

[0035] 滲出型加齢黄斑変性は、黄斑部を中心とする部位に異常な新生血管（ＣＮＶ）が発生することによって起こる。これらの新生血管は、出血や滲出を生じ（血管透過性亢進）、視力に関係する黄斑部の組織変性をきたし、機能不全に陥らせ、組織を瘢痕化させることがある。ＶＥＧＦは眼内新生血管への関与が強いといわれている。

[0036] 糖尿病黄斑症とは、血管透過性亢進による黄斑浮腫で起こる黄斑部障害、毛細血管の閉塞又は色素上皮細胞の障害による黄斑部障害を総称する。主病変は黄斑浮腫である。黄斑浮腫を有する患者では眼内のＶＥＧＦ量が高値であること、またＶＥＧＦが極めて強い血管透過性亢進作用を有することから、ＶＥＧＦは糖尿病黄斑症の浮腫への関与が強いといわれている。

[0037] 網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）には、網膜静脈分枝閉塞症（ＢＲＶＯ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）がある。静脈閉塞によりＶＥＧＦが産生され、黄斑部を中心に浮腫および血管新生が形成される。ＲＶＯは、眼内血管新生及び/又は血管透過性亢進を伴う疾患の一つであり、ＶＥＧＦの関与が報告されている。

[0038] その他、中心性滲出性脈絡膜網膜症、網膜色素線条症、網膜色素上皮剥離、多発性脈絡膜炎、脈絡膜血管新生、未熟児網膜症などの網膜疾患の発症及び／又は進行にも、眼内新生血管や眼内血管透過性亢進が関与していると考えられている。

[0039] 本発明に係る医薬の有効成分として用いられる一般式（Ｉ）のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその塩、及び抗ＶＥＧＦ薬は、それぞれ別の複数の製剤に含まれていてもよいし、１つの製剤として同一の製剤に含まれていてもよい。「組み合わせから構成される医薬（組み合わせからなる医薬）」とは、複数の医薬又はその有効成分が、組み合わせて投与される医薬、言い換えれば、併用で投与される医薬である。

[0040] 投与する複数の有効成分が別々の複数の製剤に含まれる場合には、必ずしも、これら複数の製剤が同時に患者に投与される場合だけに限られない。このような併用投与によれば、一方の医薬（その有効成分）が血中有効濃度又は組織内有効濃度を維持していなくても併用効果を十分に引き出すことができるため、それぞれの薬物が血中有効濃度又は組織内有効濃度を維持している期間が重複するような投与方法でなくても良い。通常、それぞれの製剤は、それぞれの本来の投与方法に従って投与されるため、それらの投与は、同一回数となる場合もあり、異なる回数となる場合もある。

[0041] また、その有効成分は、それぞれ異なる投与形態をとることができる。すなわち、抗ＶＥＧＦ薬は硝子体内注射であり、一般式（Ｉ）で表されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体は経口剤という投与形態であるが、これらに限定されない。一般式（Ｉ）で表されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む医薬は、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の抗ＶＥＧＦ薬による予防又は治療の効果増強剤として、又は抗ＶＥＧＦ薬の効果持続剤として、用いられる。

[0042] 上記医薬の投与形態を例示すると、

（１）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを両方含む単一製剤の投与、

（２）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、

（３）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

（４）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

（５）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与、

（６）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での異なる投与間隔における投与、及び、

（７）抗ＶＥＧＦ薬と一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での異

なる投与間隔における投与が挙げられる。

[0043] 尚、（５）の投与形態としては、まず抗ＶＥＧＦ薬を投与し、一定時間経過後、次にラニレスタット等の一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体を投与する、という順序での投与、又はその逆の順序での投与を例示することができる。（６）又は（７）の投与形態としては、まず抗ＶＥＧＦ薬を投与し、次に抗ＶＥＧＦ薬を投与するまでの間、一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体を毎日投与する、という投与間隔での投与、又はまず一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体を毎日投与し、次に抗ＶＥＧＦ薬を投与し、その後引き続き前記ピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体を毎日投与する、という投与間隔での投与を例示することができる。

[0044] 本発明に係る医薬は、複数の有効成分が別々の複数の製剤に含まれるものであっても、１つの製剤として同一の製剤に含まれるものであっても、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、又はシロップ剤として、許容される用量形態で投与することができる。

[0045] 固形剤の場合には、製剤化に際して薬理学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。

[0046] 本発明に係る医薬の投与量は、抗ＶＥＧＦ薬又は一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体の通常の投与量に準じて、投与対象、投与ルート、対象疾患、剤形等により、適宜選択することができる。すなわち、一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体、特にラニレスタットの投与量は、症状、年齢、投与法、剤型等により異なるが、成人患者（体重６０ｋｇ）１人あたり、通常１０～１６０ｍｇ／日、好ましく

は４０～８０ｍｇ／日を１回又は数回に分けて連日投与する。経口投与する場合の投与量は、成人患者（体重６０ｋｇ）１人あたり、通常１０～１６０ｍｇ／日、好ましくは２０～８０ｍｇ／日、更に好ましくは、４０～８０ｍｇ／日である。

[0047] 抗ＶＥＧＦ薬の投与量は、薬物によって異なる。ベバシズマブナトリウムの投与量は、成人患者１人あたり、０．１ｍｇ／回～２．５ｍｇ／回の硝子体内投与である。ペガプタニブの投与量は、成人患者１人あたり、通常０．１ｍｇ／回～３ｍｇ／回、好ましくは０．３ｍｇ／回の硝子体内投与である。ラニビズマブの投与量は、成人患者１人あたり、通常０．１ｍｇ／回～０．５ｍｇ／回、好ましくは０．５ｍｇ／回の硝子体内投与である。ＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ　ＥＹＥの投与量は、成人患者１人あたり、通常０．１ｍｇ／回～４ｍｇ／回の硝子体内投与である。なお、抗ＶＥＧＦ薬の投与は、硝子体内投与の場合は１回/月から１回／２～３カ月の投与を基本とする。あるいは、病変が悪化もしくは再燃した場合には必要に応じて投与する。なお、この用法用量は、一般式（Ｉ）のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体等と組み合わせて投与しない場合の抗ＶＥＧＦ薬の一般的な用法用量であるが、抗ＶＥＧＦ薬を一般式（Ｉ）のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体等と組み合わせて投与する場合は、組み合わせによる効果増強を考慮して、適宜、抗ＶＥＧＦ薬の投与量を削減し、投与回数を減らすことができる。

[0048] 本発明の医薬は、一般式（Ｉ）のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体等を含む医薬と、該医薬を、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のために抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与するための方法が記載された説明書とから、キットを構成することもできる。キットの説明書には、一般式（Ｉ）のピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体等を含む医薬を抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与する場合の、用法及び用量等に関する説明文が記載されている。尚、その用法及び用量は、前述の通りである。

実施例

[0049] 本発明は、以下の実験例によって、さらに詳しく説明される。ただし、こ

れらは本発明を限定するものではない。本発明は、発明の趣旨を逸脱しない範囲で変化させた形態により実施することができる。

[0050] 本発明者らは、レーザー照射によって実験的に脈絡膜新生血管（ＣＮＶ）を誘導するマウスモデルを用いて、ＣＮＶ容積に対する有効性を評価した。ＣＮＶモデルは、レーザー照射による炎症惹起でマクロファージが遊走され、その結果としてＶＥＧＦが産生され、新生血管が発生し、血管透過性亢進がみられるモデルである。換言すれば、ＣＮＶモデルは、ＶＥＧＦを介する眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患に対する有効性を評価する実験モデルである。

[0051] 実験１：

方法

体重約２０ｇ（６週齢）の雄性Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウスの両眼にレーザーを照射（片眼当たり４～６スポット照射）して実験的にＣＮＶを誘導した。薬物は、後述のように、抗ＶＥＧＦ抗体、ラニレスタットそれぞれ単独、または両者の組み合わせにより投与した。ラニレスタットの用量は文献で用いられている通常用量である３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとした。抗ＶＥＧＦ抗体は、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社より購入した抗マウスＶＥＧＦ抗体を使用した。例数は１群当たり５匹とし以下の４群を設定した。

（ａ） 無処置群

（ｂ） ラニレスタット３ｍｇ／ｋｇ投与群：ラニレスタット３ｍｇ／ｋｇを１日１回強制経口投与（３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ）

（ｃ） 抗ＶＥＧＦ抗体投与群：抗ＶＥＧＦ抗体１ｎｇを硝子体内注射により投与

（ｄ） 併用群：抗ＶＥＧＦ抗体１ｎｇを硝子体内注射により投与+ラニレスタット投与（３ｍｇ／ｋｇを１日１回強制経口投与（３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ））

[0052] ラニレスタット投与はレーザー照射日（照射後２０～３０分）から照射７日後まで行った。抗ＶＥＧＦ抗体はレーザー照射直後に硝子体内注射により

投与した。レーザー照射終了後、通常飼育を７日間行い、その後眼球を摘出して脈絡膜中に発現したＣＮＶの容積を測定した。尚、ＣＮＶの誘導及び評価は以下の手順で行った。

[0053] ［レーザー照射による実験的ＣＮＶの誘導］

トリブロモエタノール０．３０ｍＬをマウス腹腔内に投与して麻酔した後、散瞳薬と局所麻酔薬を点眼した。その後、マウス両眼にレーザー光凝固装置（Ｌｕｍｅｎｉｓ）を用いてレーザー（波長５３２ｎｍ、出力２００ｍＷ、照射時間１００ｍｓ、スポットサイズ１００μｍ）を片眼に付き４～６発照射した。レーザー照射によりＣＮＶが発現し、その後容積が増大した。

[0054] ［ＣＮＶ容積評価］

レーザー照射７日後にトリブロモエタノール麻酔下で安楽死後、マウス左右眼球を摘出した。摘出した眼球を用いて、常法に従ってフラットマウントを作製した。ＣＮＶの染色はＦＩＴＣ-Ｇｒｉｆｆｏｎｉａ ｓｉｍｐｌｉｃｉｆｏｌｉａ ｉｓｏｌｅｃｔｉｎ-Ｂ４を用いて行った。ＣＮＶ容積は、ＣＮＶ近傍の画像を共焦点レーザー顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ ＬＳＭ５ Ｐａｓｃａｌ）で取り込み、画像解析ソフト（ＮＩＨ Ｉｍａｇｅ Ｊ）を用いて測定した。容積はμｍ^{3}で表した。

[0055] 結果

図１は、レーザー照射７日後の脈絡膜新生血管（ＣＮＶ）容積を示すグラフである。表１に無処置群を基準とした各群のＣＮＶ抑制率を示す。ラニレスタット投与群では、無処置群と比較してＣＮＶ容積の抑制効果がみられたものの有意差はなく、ＣＮＶ抑制率は１８．３％であった。抗ＶＥＧＦ抗体投与群では、無処置群と比較してＣＮＶ容積の抑制効果はみられなかった。一方、併用群では、無処置群と比較してＣＮＶ容積の有意な抑制効果がみられ（ｐ＜０．０５）、ラニレスタット投与群の２倍以上のＣＮＶ抑制率を示した。

[0056]

[表1]

試験群	CNV抑制率（%）
(b)ラニレスタット 3mg/kg 投与群	１８．３
(c)抗 VEGF 抗体投与群	－６．０
(d)併用群	３７．３

[0057] 考察

今回の成績は、抗ＶＥＧＦ抗体の血中濃度又は組織内濃度の低下により臨床効果が減弱又は消失した状態でラニレスタットを併用しても、効果が増強されることを示すものである。抗ＶＥＧＦ抗体の最大薬効を示す用量は１０ｎｇであるから、今回の実験は、抗ＶＥＧＦ薬の硝子体内濃度が１０分の１程度にまで低下した状態を想定している。このように抗ＶＥＧＦ薬の効果が減弱又は消失した状態でも、ラニレスタットを併用すれば、抗ＶＥＧＦ薬の効果を持続させることができる。併用による効果増強は、抗ＶＥＧＦ薬の効果の持続性、並びに効果減弱及び再燃による再投与までの間隔を延長させるので、抗ＶＥＧＦ薬の投与回数を減らすことに繋がる。

[0058] 今回の成績はまた、抗ＶＥＧＦ薬の投与量を減らした場合でもラニレスタットを併用すれば、効果が増強されることを意味するものである。この併用により、抗ＶＥＧＦ薬の投与量を１／１０程度まで減らすことが可能になり、抗ＶＥＧＦ薬の副作用の軽減につながることが期待される。

[0059] 即ち、今回の併用群における成績は、臨床的に治療効果が認められた抗ＶＥＧＦ薬の有効性をさらに高め、その結果として抗ＶＥＧＦ薬の再投与までの間隔の延長、すなわち効果の持続が可能であることを示唆する。また、現行の抗ＶＥＧＦ薬治療で効果が不十分な患者に対しても、併用により、優れた血管新生の抑制効果が期待できる。あるいは、抗ＶＥＧＦ薬の投与量を減らしても十分な治療効果をもたらすことが期待できる。

[0060] 尚、現在臨床使用されている抗ＶＥＧＦ抗体は、全てのＶＥＧＦアイソフォームを阻害する選択性のないヒト型の抗ＶＥＧＦ薬であるため、マウスに

は反応しない。今回実験に使用した抗マウスＶＥＧＦ抗体は、抗ヒトＶＥＧＦ抗体と同様に全てのＶＥＧＦアイソフォームを阻害することから、本試験における抗マウスＶＥＧＦ抗体の効果は、抗ヒトＶＥＧＦ抗体の臨床での効果に反映される。

[0061] 実験２：

方法

実験１と同様に、ＣＮＶを誘導する処置を施したマウスに、抗ＶＥＧＦ抗体、ラニレスタットをそれぞれ単独で、又はこれらを組み合わせて投与した。ラニレスタットの用量は文献で用いられている最大用量である１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとした。この用量は最大薬効を示す用量と考えられる。例数は１群当たり４匹とし以下の４群を設定した。

（ａ） 無処置群

（ｂ） ラニレスタット１０ｍｇ／ｋｇ投与群：ラニレスタット１０ｍｇ／ｋｇを１日１回強制経口投与（１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ）

（ｃ） 抗ＶＥＧＦ抗体投与群：抗ＶＥＧＦ抗体１ｎｇを硝子体内注射により投与

（ｄ） 併用群：抗ＶＥＧＦ抗体１ｎｇを硝子体内注射により投与+ラニレスタット１０ｍｇ／ｋｇを１日１回強制経口投与（１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ）

[0062] ラニレスタット投与は、レーザー照射日（照射後２０～３０分）から照射７日後まで行った。抗ＶＥＧＦ抗体はレーザー照射直後に硝子体内注射により投与した。実験１と同様にしてＣＮＶの容積を測定した。

[0063] 結果

図２は、レーザー照射７日後の脈絡膜新生血管（ＣＮＶ）容積を示すグラフである。表２に無処置群を基準とした各群のＣＮＶ抑制率を示す。ラニレスタット投与群では、無処置群と比較してＣＮＶ容積の顕著な抑制効果がみられ（ｐ＜０．００１）、そのＣＮＶ抑制率は３９．３％であった。抗ＶＥＧＦ抗体投与群では、無処置群と比較してＣＮＶ容積の有意な抑制効果はみられなかった。一方、併用群では、無処置群と比較してＣＮＶ容積の顕著な

抑制効果がみられ（ｐ＜０．００１）、そのＣＮＶ抑制率は５３．５％であった。

[0064] [表2]

試験群	CNV抑制率（%）
(b)ラニレスタット 10mg/kg 投与群	３９．３
(c)抗 VEGF 抗体投与群	１０．０
(d)併用群	５３．５

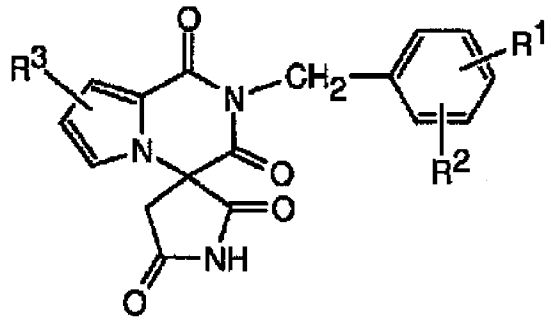
[0065] 考察

抗ＶＥＧＦ抗体とラニレスタットとの併用群は、ラニレスタット投与群よりＣＮＶ容積の抑制効果がみられた。ラニレスタット投与群は血管新生抑制に対する最大効果を示したと考えられるので、併用群はラニレスタットの最大効果を超える血管新生抑制効果を示したといえる。さらに、併用群では、効果が減弱した抗ＶＥＧＦ抗体にラニレスタットを併用して、ラニレスタットの最大効果を超える血管新生抑制効果を示している。血管新生を抑制する効果が得られたことから、血管透過性亢進を抑制する効果も得られることが強く示唆される。これらの結果は、ラニレスタットの用量を増やしても単独では達成できなかった効果を、併用により達成できたことを示している。このような最大薬効以上の効果は当業者の予測を超えたものである。

請求の範囲

［請求項1］ 抗ＶＥＧＦ薬と、一般式（Ｉ）：

［化1］



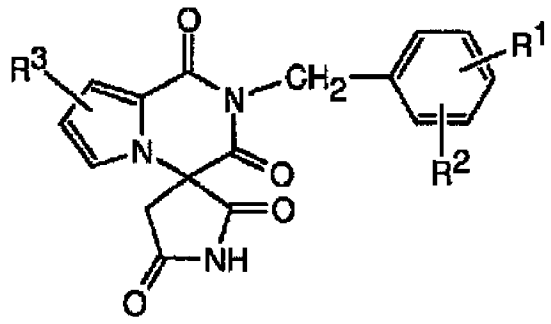
(I)

（式中、Ｒ[1]及びＲ[2]は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、Ｒ[3]は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。）

で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩と、の組み合わせから構成される、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬。

［請求項2］ 一般式（Ｉ）：

［化2］



(I)

（式中、Ｒ[1]及びＲ[2]は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハ

ロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、R^3は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。）

で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含み、抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与される、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のための医薬。

［請求項3］ 前記一般式（Ｉ）で示されるピロロ［１，２－ａ］ピラジン誘導体が、（３Ｒ）－２’－（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）スピロ［ピロリジン－３，４’（１’Ｈ）ピロロ［１，２－ａ］ピラジン］－１’，２，３’，５（２’Ｈ）－テトロンである、請求項１又は２に記載の医薬。

［請求項4］ 前記抗ＶＥＧＦ薬が硝子体内注射剤である、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬。

［請求項5］ 前記硝子体内注射剤が、抗ＶＥＧＦ抗体、ＶＥＧＦ Ｌｉｇａｎｄ阻害剤、ＶＥＧＦ受容体拮抗薬、及びＶＥＧＦに関連する核酸医薬からなる群から選択される、請求項４に記載の医薬。

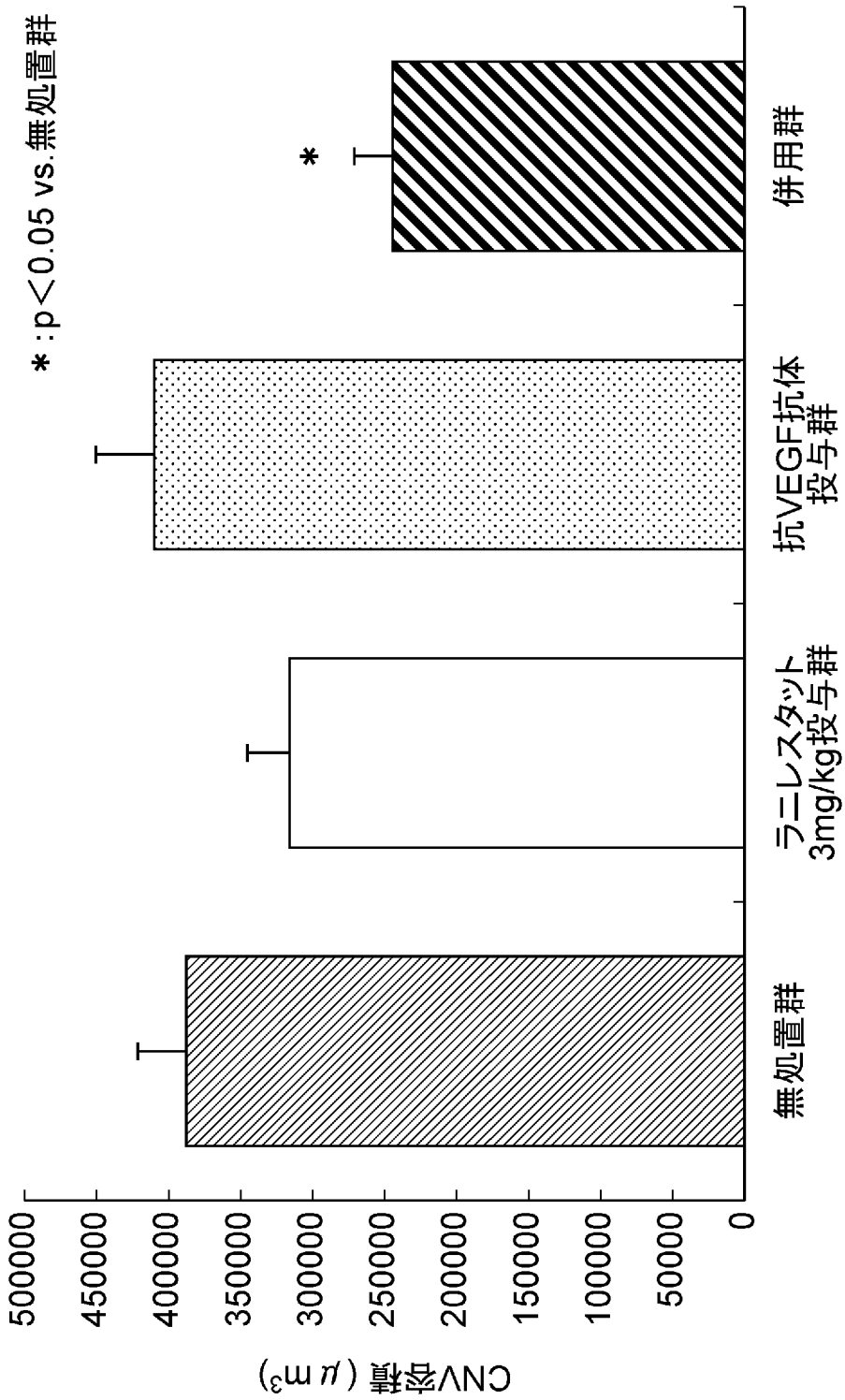
［請求項6］ 前記眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患が、加齢黄斑変性、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、糖尿病黄斑症、糖尿病網膜症及び血管新生緑内障からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬。

［請求項7］ 請求項２に記載の医薬と、

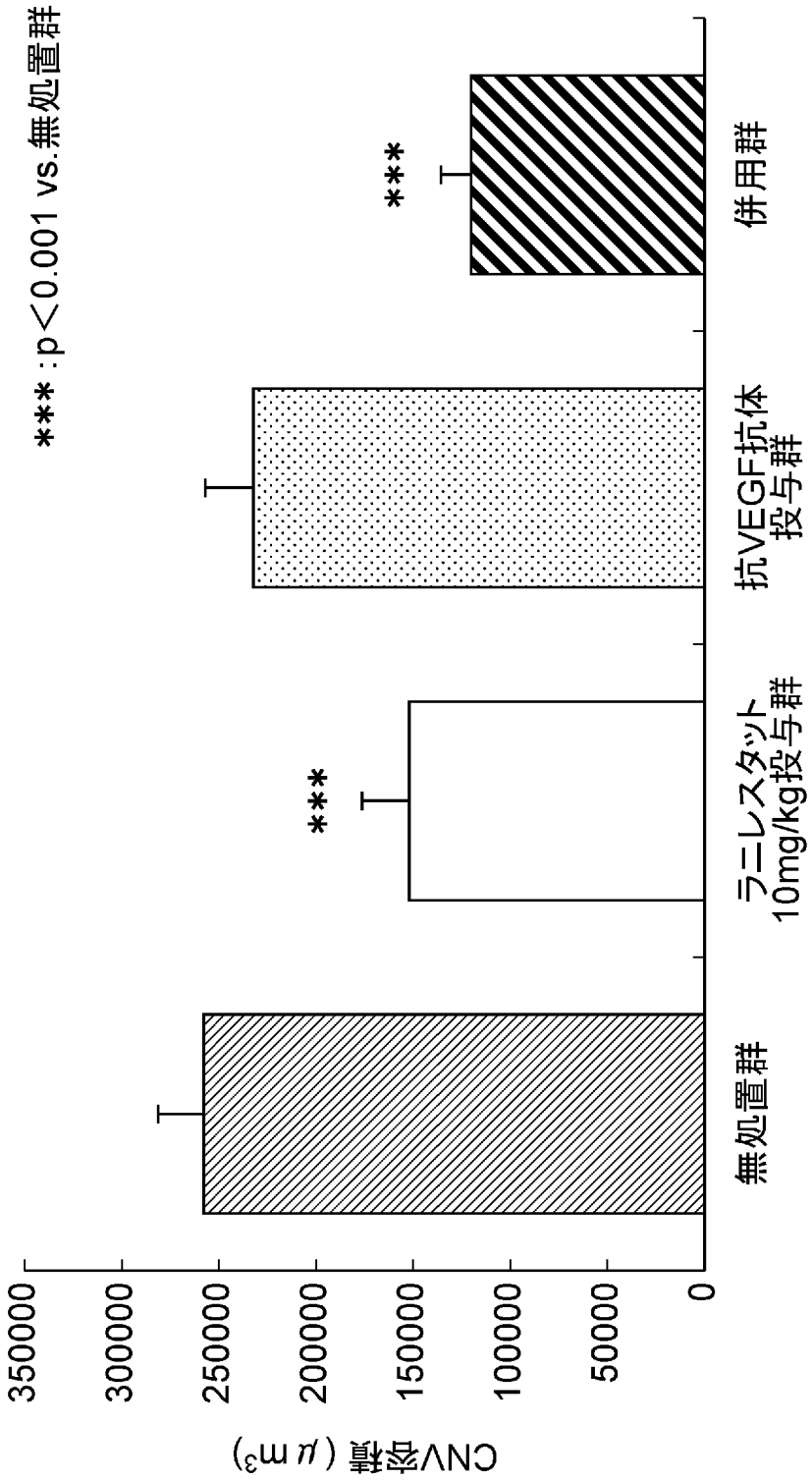
当該医薬を、眼内血管新生及び／又は眼内血管透過性亢進を伴う疾患の予防又は治療のために抗ＶＥＧＦ薬と組み合わせて投与するための方法が記載された説明書と、

からなるキット。

[図1]


＊：p＜0.05 vs.無処置群
CNV形積（μm³）
500000
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
＊
無処置群
ラニレスタット
3mg/kg投与群
抗VEGF抗体
投与群
併用群

[図2]


***:p<0.001 vs.無処置群
CNV容積（μm³）
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
***
***
無処置群
ラニレスタット
10mg/kg投与群
抗VEGF抗体
投与群
併用群

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/052288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/499(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P27/02*(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)
A61K31/499, A61K45/00, A61P9/00, A61P27/02

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 1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2010-509369 A (Genentech, Inc.), 25 March 2010 (25.03.2010), examples & US 2010/0111963 A1 & EP 2089059 A2 & WO 2008/063932 A2 & CA 2666709 A1 & AU 2007323925 A1	1-7
Y	JP 2008-520740 A (PTC Therapeutics, Inc.), 19 June 2008 (19.06.2008), claims; paragraphs [0067], [0238] & WO 2006065479 A2 & EP 1828195 A2 & CN 101119717 A & MX 2007006178 A1 & US 2008261956 A1	1-7

☒ 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	Date of mailing of the international search report
09 April, 2012 (09.04.12)	17 April, 2012 (17.04.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/052288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GIANNOUKAKIS, N., Drug evaluation: ranirestat- an aldose reductase inhibitor for the potential treatment of diabetic complications, Curr Opin Investig Drugs, 2006, Vol.7, No.10, p.916-23 See Introduction	1-7
Y	JP 3158128 B2 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February 2001 (09.02.2001), paragraphs [0046], [0050] to [0054]; examples & JP 6-192222 A	1-7
A	WO 2005/079792 A1 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 01 September 2005 (01.09.2005), paragraph [0009]; examples & EP 1723956 A1 & AU 2005215291 A1 & KR 2006126586 A & CN 1921853 A & US 2007299119 A1	1-7
A	WO 2005/072066 A2 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 11 August 2005 (11.08.2005), examples & EP 1719774 A2 & AU 2005207906 A1 & KR 2006126547 A & CN 1914211 A & JP 4014053 B2 & US 2007293556 A1	1-7
A	Yasuaki HATA et al., "Tonyobyo Gappeisho no Byori: Gankateki Gappeisho", Pathology and Clinical Medicine, 2006, vol.24, no.7, 727 to 733, entire text	1-7
A	Hitoshi TAKAGI, "Tonyobyo Momakusho to Bisho Kekkan Shogai", Vascular Biology & Medicine, 2002, vol.3, no.6, 597 to 606, entire text	1-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１２／０５２２８８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/499(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P27/02(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.　A61K31/499, A61K45/00, A61P9/00, A61P27/02

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　１９７１－２０１２年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１２年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１２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）

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2010-509369 A（ジェネンテック インコーポレイテッド）2010.03.25, 実施例等 & US 2010/0111963 A1 & EP 2089059 A2 & WO 2008/063932 A2 & CA 2666709 A1 & AU 2007323925 A1	1-7
Y	JP 2008-520740 A（ピーティーシー セラピューティクス，インコーポレイテッド）2008.06.19, 請求項、段落【0067】、【0238】等 & WO 2006065479 A2 & EP 1828195 A2 & CN 101119717 A & MX 2007006178 A1 & US 2008261956 A1	1-7

☑　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	国際調査報告の発送日
０９．０４．２０１２	１７．０４．２０１２

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｕ　４４９６
安藤　公祐
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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	GIANNOUKAKIS, N., Drug evaluation: ranirestat-an aldose reductase inhibitor for the potential treatment of diabetic complications, Curr Opin Investig Drugs, 2006, Vol.7, No.10, p.916-23 See Introduction	1-7
Y	JP 3158128 B2（大日本製薬株式会社）2001.02.09, 段落【0046】、【0050】-【0054】、実施例等 & JP 6-192222 A	1-7
A	WO 2005/079792 A1（株式会社三和化学研究所）2005.09.01, 段落【0009】、実施例等 & EP 1723956 A1 & AU 2005215291 A1 & KR 2006126586 A & CN 1921853 A & US 2007299119 A1	1-7
A	WO 2005/072066 A2（株式会社三和化学研究所）2005.08.11, 実施例等 & EP 1719774 A2 & AU 2005207906 A1 & KR 2006126547 A & CN 1914211 A & JP 4014053 B2 & US 2007293556 A1	1-7
A	畑快右ら, 糖尿病合併症の病理:眼科的合併症, 病理と臨床, 2006, Vol.24, No.7, 727-33 全文参照	1-7
A	高木均, 糖尿病網膜症と微小血管障害, 血管医学, 2002, Vol.3, No.6, 597-606 全文参照	1-7