(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4198988号
(P4198988)
(45)発行日　平成20年12月17日(2008.12.17)　(24)登録日　平成20年10月10日(2008.10.10)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| A61K　31/4164 | (2006.01) | A61K　31/4164 | |
| A61K　31/498 | (2006.01) | A61K　31/498 | |
| A61P　9/10 | (2006.01) | A61P　9/10 | |
| A61P　9/14 | (2006.01) | A61P　9/14 | |
| A61P　25/02 | (2006.01) | A61P　25/02 | 101 |

請求項の数 12　(全 13 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-538971 (P2002-538971)
(86)(22)出願日　平成13年11月1日 (2001.11.1)
(65)公表番号　特表2004-512378 (P2004-512378A)
(43)公表日　平成16年4月22日 (2004.4.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/046014
(87)国際公開番号　WO2002/036162
(87)国際公開日　平成14年5月10日 (2002.5.10)
審査請求日　平成16年10月26日 (2004.10.26)
(31)優先権主張番号　60/244,850
(32)優先日　平成12年11月1日 (2000.11.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　591018268
アラーガン、インコーポレイテッド
ＡＬＬＥＲＧＡＮ，ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国９２６１２カリフォルニア州アーヴィン、デュポン・ドライブ２５２５番
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100083356
弁理士　柴田　康夫
(72)発明者　ジェイムズ・エイ・バーク
アメリカ合衆国９２７０５カリフォルニア州サンタ・アナ、イースト・アバロン２４０９番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】眼の血管新生および神経傷害を処置するための方法および組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
脈絡膜血管新生（CNV）をレーザー処置した後の感覚網膜機能の低下を、そのような療法の血管閉塞処置効果を維持しながら軽減または除去する医薬組成物を製造するためのブリモニジンおよび／またはAGN960の使用であって、
前記組成物は、CNVを有する哺乳動物に、処置に効果的な量で投与され、
前記レーザー処置は、CNVの網膜部分へのレーザー照射によって行われ、
組成物投与およびレーザー照射の後における感覚網膜機能の量は、前記哺乳動物が組成物投与を伴うことなくレーザー照射に付されたときよりも大きい使用。
【請求項２】
ブリモニジンの請求項１に記載の使用。
【請求項３】
AGN960の請求項１に記載の使用。
【請求項４】
光活性剤がCNVにレーザー照射中に存在するように、処置に効果的な量の光活性剤がレーザー照射に先立って患者に投与される請求項１に記載の使用。
【請求項５】
前記組成物が、照射処置の前に眼組織内に局在化するように、レーザー照射に十分先立って投与される請求項１に記載の使用。
【請求項６】

前記組成物がレーザー照射の後に投与される請求項１に記載の使用。
【請求項７】
CNV処置における網膜の電磁照射によって引き起こされる損傷から眼神経組織を保護するための医薬組成物であって、
ブリモニジンおよび／またはAGN960を含有し、
組成物の投与なしに照射を行った後に見られる眼ニューロン細胞死と比較して、複数の眼ニューロンを細胞死から保護するのに効果的な量で患者の眼神経組織に送達する組成物。
【請求項８】
電磁照射がレーザー照射である請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
ブリモニジンを含有する請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
AGN960を含有する請求項７に記載の組成物。
【請求項１１】
照射処置の前に眼組織内に局在化するように、電磁照射に十分先立って投与する請求項７に記載の組成物。
【請求項１２】
電磁照射の後に投与する請求項７に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
（背景技術）
視力喪失は、加齢および眼の様々な状態に関連する一般的な問題である。特に問題となるのが、角膜、網膜または脈絡膜における望ましくない血管新生である。脈絡膜の血管新生は、出血および線維症をもたらし、黄斑変性、眼ヒストプラスマ症候群、近視、糖尿病網膜症および炎症性疾患を含む多数の認められている眼疾患において結果的に視力障害をもたらす。
【０００２】
老人性黄斑変性（AMD）は中高年における新たな失明の主原因であり、脈絡膜の血管新生が、この疾患患者における重度の視力障害の80％の原因となっている。この疾患の自然な経過は血管新生プロセスの結果的な休止および退行であるが、これと引き換えに、通常、網膜下線維症および視力障害が生じる。
【０００３】
AMDの従来の処置は、レーザー光凝固を使用して血管を閉塞することに頼っている。しかし、そのような処置は新生血管組織の熱的破壊を必要とし、網膜全層損傷と、中くらいおよび大きい脈絡膜血管に対する損傷を伴う。さらに、患者には、萎縮性傷痕および視覚暗点が残る。さらにまた、再発が普通であり、視覚の予後は良くない。
【０００４】
最近、従来の光凝固に付随する損傷を軽減しようとする様々な形態の光凝固が考案されている。例えば、経瞳孔温熱療法（TTT）では、低強度のレーザーが、大きい「スポット」（照射焦点）サイズおよび長い露光との組合わせで用いられて、脈絡膜の血管新生を閉じ、それにより黄斑変性を処置する。この手法は、従来の光凝固法の使用において見られる二次的な損傷の量を減少させると言われている。
【０００５】
光線力学的療法
血管新生の処置における最近の研究は、覆っている感覚網膜を保存するために、より選択的な血管閉鎖を生じさせるという目的を有している。1つのそのような方法は、光線力学的療法またはPDTと呼ばれる処置である。これは、新しい発達中の血管において損傷を生じさせるために、光感受性にされた組織に低強度の光を露光することに依拠する。PDTでは、光活性な化合物が投与され、特定の望ましくない組織に到達させられ、光活性化合物

によって吸収される光が次いでそこに照射される。これにより、光凝固が使用されたときに見られる、より広範囲の眼組織の損傷を伴うことなく、光活性化合物の場所のすぐ周りの組織の破壊または損傷がもたらされる。

【０００６】

眼における様々な状態の光線力学的療法が、様々な光活性な化合物を使用して、例えば、ポルフィリン誘導体、例えばヘマトポルフィリン誘導体およびフォトフリンポルフィマーナトリウムなど；「グリーンポルフィリン」、例えばベンゾポルフィリン誘導体（BPD），MAなど；そしてフタロシアニン類を使用して、この数十年間にわたって試みられている。様々な眼状態の光線力学的療法は、いくつかの状況では特定の患者の視力を実際に高めることが報告されている（米国特許第5,756,541号）。

【０００７】

しかしながら、一般には光凝固よりも安全ではあるが、PDTを行う際にはいくつかの危険が伴う。例えば、ベルトポルフィン（vertporfin）の全身的注射と組み合わせた低強度のレーザーが、現在、老人性黄斑変性を処置するための唯一の承認されたPDTである。しかし、様々な研究により、ベルトポルフィンを高用量（12mg／$m^2$および18mg／$m^2$）で使用することは、網膜の長期にわたる瘢痕形成または永続的な瘢痕形成、光受容細胞の慢性的な非存在、そして視神経の萎縮をもたらすことが明らかにされている。Reinke他、Ophthalmology、106；1915（1999年10月）（これは参考として本明細書中に組み込まれる）。より低濃度のベルトポルフィン（例えば、約6mg／$m^2$）では、PDTは、血管の成長および関連する浮腫をいくらか遅くするために有効であるが、処置は数ヶ月毎に必要であるようである。

【０００８】

さらに、PDTは一部の患者では明らかに効力がある一方で、この様式の処置では、理論的に期待されるよりも少ない割合の患者でしか、視力の向上、または視覚悪化の進行停止が報告されていない。この理由は、文献では明確に解明されていないが、PDTが誘導する感覚神経の損傷に関連しうる（これが効力を制限する）。

【０００９】

α－アドレナリン作動性受容体

ヒトのアドレナリン作動性受容体は、α－アドレナリン作動性受容体およびβ－アドレナリン作動性受容体の2つの広いクラスに分類されている膜内在性タンパク質である。両方のタイプは、カテコールアミン類のノルエピネフリンおよびエピネフリンが結合したときに末梢交感神経系の作用を媒介する。

【００１０】

ノルエピネフリンはアドレナリン作動性神経終末によって産生され、一方、エピネフリンは副腎髄質によって産生される。これらの化合物に対するアドレナリン作動性受容体の結合親和性が、その分類の1つの基礎となっている：α受容体は、エピネフリンよりも強く、そして合成化合物のイソプロテレノールよりもはるかに強くノルエピネフリンと結合する傾向がある。これらのホルモンの優先的な結合親和性は、β受容体については逆になる。多くの組織において、平滑筋収縮などの、α受容体の活性化によって誘導される機能的応答は、β受容体が結合することによって誘導される応答とは反対である。

後に、α受容体とβ受容体との機能的識別は、様々な動物源および組織源に由来するこれらの受容体の薬理学的特徴づけによってさらに強調され、そして精密化された。その結果、α－アドレナリン作動性受容体およびβ－アドレナリン作動性受容体は、$\alpha_1$、$\alpha_2$、$\beta_1$および$\beta_2$のサブタイプにさらに分割された。

【００１１】

$\alpha_1$受容体と$\alpha_2$受容体との機能的違いが認識されており、そしてこれらの2つのサブタイプの間において選択的な結合を示す化合物が開発されている。例えば、国際特許出願公開WO92／0073において、テラゾシンのR（＋）－エナンチオマーがアドレナリン作動性受容体の$\alpha_1$サブタイプに対して選択的に結合する能力が報告された。この化合物の$\alpha_1$／$\alpha_2$選択性が重要であるとして開示されたが、これは、$\alpha_2$受容体のアゴニスト刺激がエピネ

フリンおよびノルエピネフリンの分泌を阻害すると言われ、一方、$\alpha_2$受容体のアンタゴニスト性がこれらのホルモンの分泌を増大させると言われたからである。従って、フェノキシベンザミンおよびフェントラミンなどの非選択的なα－アドレナリン作動性遮断薬の使用は、$\alpha_2$アドレナリン作動性受容体を介する血漿カテコールアミンの濃度上昇および付随する生理学的結果（増大した心拍数および平滑筋収縮）のそれらの誘導によって制限されると言われた。

【００１２】

α－アドレナリン作動性受容体に関する一般的な背景については、Robert R. Ruffolo, Jr. 、α－Adrenoreceptors：Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology［α－アドレナリン受容体：分子生物学、生化学および薬理学］（Progress in Basic and Clinical Pharmacologyシリーズ、Karger、1991）（これは参考として本明細書中に組み込まれる）が注目される。この文献では、$\alpha_1$／$\alpha_2$サブクラス分類の基礎、分子生物学、シグナル伝達、アゴニストの構造－活性相関、受容体機能、およびα－アドレナリン作動性受容体親和性を示す化合物の治療的適用が調べられている。

【００１３】

動物組織由来のα受容体サブタイプのクローニング、配列決定および発現により、$\alpha_1$－アドレナリン受容体の$\alpha_{1A}$および$\alpha_{1B}$および$\alpha_{1D}$のさらなるクラスへのサブクラス分類がもたらされた。同様に、$\alpha_2$－アドレナリン受容体もまた、$\alpha_{2A}$、$\alpha_{2B}$および$\alpha_{2C}$の受容体に分類されている。それぞれの$\alpha_2$受容体サブタイプはそれ自身の薬理学的特異性および組織特異性を示すようである。これらのサブタイプの1つまたは複数に対してある程度の特異性を有する化合物は、所与の適用症に対して、現在用いられている$\alpha_2$受容体汎アゴニスト（クロニジンおよびブリモニジンなどの薬物）よりも特異的な処置剤でありうる。

【００１４】

（発明の開示）

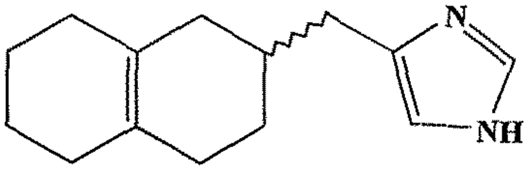
本発明は、光凝固およびPDTなどの現在の療法に付随する感覚神経機能の低下を包含する眼の血管新生を処置するための組成物および方法に関する。好ましい局面において、本発明は、光線力学的療法を行う改善された方法であって、α－アドレナリン作動性受容体調節剤から選択される神経保護剤の効果的な量で患者を処置することを含む方法に関する。好ましくは、α－アドレナリン作動性受容体調節剤はα－アドレナリン受容体アゴニストである。さらなる好ましい実施形態において、α受容体アゴニストは、$\alpha_2$受容体アゴニストであり、さらにより好ましくは$\alpha_{2B}$アゴニストおよび／または$\alpha_{2C}$アゴニストである。これらの薬剤は、示された受容体または受容体サブタイプに対して少なくとも選択的であり、そして特異的でさえあることが好ましい。

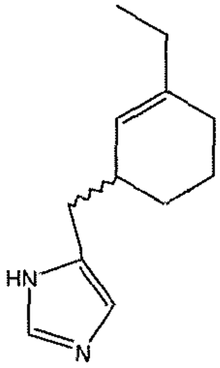
【００１５】

本発明はまた、脈絡膜血管新生（CNV）をレーザー処置した後の感覚網膜機能の低下を、そのような療法の血管閉塞処置効果を維持しながら軽減または除去するための方法に関する。この方法は、a）CNVを有する哺乳動物に、処置に効果的な量のα受容体アゴニストを投与する段階、b）CNVの網膜部分へのレーザー照射に前記哺乳動物を付す段階を含み、この場合、段階a）および段階b）の後における感覚網膜機能の量は、前記哺乳動物が段階a）を伴うことなく段階b）に付されたときよりも大きい。好ましい実施形態において、哺乳動物には、脈絡膜血管新生部分に蓄積することができ、かつレーザーと同じ波長の光にさらされたときに組織を破壊することができる薬学的に受容可能な光活性化色素の処置効果的な量が投与される。

【００１６】

これらの方法において、α－アドレナリン作動性受容体アゴニストは、好ましくは$\alpha_2$選択的アゴニストであり、さらにより好ましくは$\alpha_{2B}$選択的アゴニストおよび／または$\alpha_{2C}$選択的アゴニストであり、最も好ましくは$\alpha_{2B}$選択的アゴニストである。1つの好ましい実施形態において、$\alpha_2$選択的アゴニストは、ブリモニジンおよびクロニジンから選択される。

【００１７】
他のα$_{2B}$選択的化合物には、AGN960、AGN795およびAGN923が含まれる。AGN960の構造は本特許明細書中に示される。AGN795の構造は下記の通りである：
【化１】



AGN923の構造は下記の通りである：
【化２】



【００１８】
神経保護剤（α－アドレナリン作動性アゴニストなど）の「効果的な量」は、レーザー処置の光活性成分によって生じる網膜および視神経（例えば、光受容体、網膜神経節細胞および双極細胞、またはこれらのいずれか）のニューロンにおける細胞死の量を、神経保護剤による処置を受けずにレーザー処置を受ける類似する状況のCNV患者と比較して減少させるために効果的な量を意味する。
【００１９】
別の実施形態において、本発明は、光線力学的療法または光凝固療法を行う改善された方法であって、レーザー照射またはPDT処置の光活性成分によって引き起こされる損傷から網膜および視神経（例えば、光受容体）のニューロンを保護するために効果的な薬剤（神経保護剤）の効果的な量で患者を処置することを含む方法に関する。
この処置のさらなる利点は、レーザー処置が引き起こす浮腫およびさらなる血管形成（extravascularization of fluid）が低下することである。
【００２０】
神経保護剤の「効果的な量」は、CNV患者の網膜に新しい血管が形成される程度または速度を、神経保護剤を投与されない類似する状況のCNV患者と比較して低下させるために効果的なそのような薬剤の量を意味する。
【００２１】
第三の実施形態において、本発明は、光線力学的療法を行う改善された方法であって、効果的な量の神経保護剤で患者を処置すること、およびCNVの破壊を直接的または間接的に引き起こすのに十分なレーザー光をCNVに照射することを含む方法に関する。
【００２２】
別の好ましい局面において、本発明は、光線力学的療法を行う改善された方法であって、神経細胞を保護するためにある量の神経保護剤で患者を処置することを含み、それにより、PDTまたは光凝固の単独により得られるよりも、必要なPDT処置の間隔を延長させ、そして血管新生が関与するARMDおよび他の眼の症状（例えば、眼ヒストプラスマ症候群（OHS）および病因性近視）の進行を遅らせるようにする方法に関する。

神経保護活性を有するα－アドレナリン作動性アゴニストまたは別の薬剤がPDTまたは光凝固と一緒に使用されるとき、患者に投与されるそのような薬剤の量は効果的な神経保護量であることが好ましい。

【００２３】

神経保護剤の絶対的な投薬量の決定は、投与手段および送達手段および薬物の形態を含む多数の要因に依存する。硝子体内注射または網膜下注射などによる眼内送達薬剤の場合、投薬量は、好ましくは眼あたり約0．1μg～約100μgの範囲内であり、より好ましくは眼あたり約0．20μg～約50μgの範囲内であり、さらにより好ましくは眼あたり約0．5μg～約10μgの範囲内である。

【００２４】

神経保護剤は、網膜細胞および視神経細胞を薬剤にさらすために効果的な任意の手段によって送達することができる。従って、そのような薬剤は、例えば、静脈内注射、筋肉内注射もしくは皮下注射、または経口送達などによって全身的に送達することができる。あるいは、神経保護剤および／または血管新生阻害剤を、前眼房、後眼房もしくは硝子体腔などの眼内に直接注射することによって、または網膜下注射によって送達することができる。薬剤はまた、局所的に眼表面に送達することができる。

【００２５】

別の送達方法では、眼内インプラントを使用する神経保護剤の持続した送達が提供される。そのようなインプラントは、例えば、米国特許第5,443,505号、同第5,824,072号、同第5,766,242号、同第4,853,224号、同第4,997,652号、同第5,164,188号、同第5,632,984号および同第5,869,079号（これらは参考として本明細書中に組み込まれる）に開示される眼用のインプラントおよびインサートなどの、生分解性および／または生体適合性のインプラントまたはインサートであり得る。そのようなインプラントは、前眼房、後眼房もしくは前眼房などの眼房内に挿入することができ、または強膜、経脈絡膜腔、もしくは硝子体の外側の無血管域に埋め込むことができる。

【００２６】

本発明は、老人性黄斑変性（ARMD）、糖尿病網膜症、眼ヒストプラスマ症候群および病的近視などの状態に関連する眼内血管新生を処置するための方法および組成物に関する。本発明は、より詳細には、網膜の光凝固または光力学的療法（PDT）を神経保護剤（好ましくは、α－アドレナリン作動性アゴニスト）と組み合わせる処置方法に関する。好ましい実施形態において、薬剤は、$\alpha_2$選択的アゴニストであり、さらにより好ましくは$\alpha_{2B}$選択的アゴニストおよび／または$\alpha_{2C}$選択的アゴニストである。神経保護提供の種々の機構的手段を利用するために、神経保護α－アドレナリン作動性アゴニストを他の神経保護剤と組み合わせることもできる。

【００２７】

本発明のこの実施形態の好ましい局面において、神経保護剤は、療法の開始時に神経細胞保護に利用可能であるように、光凝固（TTTなど）またはPDT処置に十分に先立って患者に投与される。本発明の別の局面において、α－アドレナリン作動性受容体アゴニストは、光凝固処置後またはPDT処置後の適切なときに、そのような処置による神経死を抑制するために投与される。

【００２８】

そのような方法は、任意の光凝固法またはPDT処置（任意の光活性化合物を使用する）に適用することができる。そのような光活性な化合物には、米国特許第5,028,621号、同第4,866,168号、同第4,649,151号および同第5,438,071号に記載されるようなヘマトポルフィリンの誘導体が含まれる。様々なフェオホルビド類（pheophorbides）が、米国特許第5,198,460号、同第5,002,962号および同第5,093,349号に記載される。様々なバクテリオクロリン類が米国特許第5,171,741号および同第5,173,504号に記載され、ヘマトポルフィリン類の二量体および三量体が米国特許第4,968,715号および同第5,190,966号に記載される。他の可能な光活性化合物には、プルプリン類、メロシアニン類、およびポルフィセン類が含まれる。上記の特許はすべて参考として本明細書中に組み込まれる。当然のことではあ

るが、光活性な化合物の混合物を相互に組み合わせて使用することができる。
現在好ましい光活性な化合物はベルテポルフィン（verteporfin）（リポソームベンゾポリフィリン誘導体）である。この化合物は、現在、光線力学的療法に関連して脈絡膜血管新生の処置のために米国食品医薬品局によって承認されている唯一の光活性な薬剤である。

【００２９】
光活性な薬剤は、効果的な濃度が標的の眼組織に提供されるように製剤化される。光活性な薬剤は、標的の眼組織の特異的表面成分（細胞表面受容体など）に結合し得る特異的結合性リガンドにカップリングすることができ、または所望する場合には、より高濃度の光活性な薬剤を標的組織を送達するキャリアとともに製剤化することができる。例示的なリガンドとしては、受容体アンタゴニスト、または免疫グロブリン分子の可変領域を挙げることができる。

【００３０】
製剤の性質は、部分的には、投与様式および選択された光活性薬剤の性質に依存しうる。光活性化合物に対して適切であり、かつ光活性化合物と適合し得る任意の薬学的に受容可能な賦形剤（またはその組合せ）を使用することができる。従って、光活性化合物は、水性組成物として、経粘膜組成物もしくは経皮組成物として、または経口製剤として投与することができる。製剤としてはまた、リポソームを挙げることができる。光活性薬剤がグリーンポルフィリンである場合には特に、リポソーム組成物が特に好ましい。リポソーム製剤は、ある選択性でもってグリーンポルフィリンを血漿の低密度リポタンパク質成分に送達し、該成分が所望する部位に有効成分をより効果的に送達するキャリアとして作用すると考えられる。増大した数のLDL受容体が、血管新生に関連することが示されており、そして血液のリポタンパク質相内へのグリーンポルフィリンの分配を増大することによって、グリーンポルフィリンはより効果的に新生血管に送達されるようである。

【００３１】
選ばれた製剤に応じて、光活性化合物は様々な方法で送達することができる。例えば、送達は、経口、腹腔内、直腸または局所的（例えば、眼内への直接的な設置による）に行うことができる。あるいは、送達は、静脈内注射、筋肉内注射または皮下注射によって行うことができる。

【００３２】
光活性化合物の投薬量は、選ばれた特定の化合物（1つまたは複数）の活性、製剤、そして化合物がキャリアに結合されているかどうか、従って、上記に記載されるように特定の組織に化合物が標的化されるかどうかに従って変化させることができる。グリーンポルフィリンが使用されるとき、投薬量は、通常、体表面積1$M^2$あたり0．1mg～50mgの範囲内であり、より好ましくは、体表面積1$M^2$あたり約1mg～10mgまたは約2mg～8mgである。明らかなことではあるが、投薬量を決定するときに考慮されるべきパラメーターには、光照射の継続時間および波長、光照射により誘導される光化学反応の性質、そして色素－レーザー（dye－to－laser）時間が含まれる。

【００３３】
光照射は、光活性化合物がその標的組織に到達させられるように、光活性化合物が投与されてから十分な時間の経過後に行われる。選ばれた化合物（1つまたは複数）に適切な波長（1つまたは複数）で照射されたとき、化合物は励起状態になり、そして他の化合物と相互作用して、高反応性の中間体を形成し、この中間体が次いで標的の内皮組織を破壊し、血小板凝集および血栓形成を生じさせると考えられる。照射フルエンスは、処置される組織の深さ、および組織タイプなどの要因に依存して変化させることができ、一般には約25ジュール／$cm^2$～約200ジュール／$cm^2$の間である。放射照度は、典型的には約150mW／$cm^2$～約900mW／$cm^2$の間であるが、この範囲から少し変化させることもできる。
典型的には、光処置は、光活性な薬物を投与した約5分後に施される。好ましい実施形態において、光活性な薬物は静脈内投与される。

【００３４】

本発明の方法および組成物の他の成分（1つまたは複数）は神経保護α－アドレナリン作動性薬剤である。例示的な神経保護剤は、例外無く、$α_2$－アドレナリン作動性汎アゴニスト、例えばブリモニジンおよびクロニジンなど、そして$α_{2B}$選択的アゴニストおよび／または$α_{2C}$選択的アゴニスト、例えば米国特許第6,313,172号、国際特許出願公開WO0178703、同WO0178702、同WO0100586および同WO9928300に記載されるものなど（これらに限定されない）である。これらの特許および特許出願は本特許出願の出願人による所有であり、そして参考として本明細書中に組み込まれる。

【００３５】

本発明の好ましい局面において、α－アドレナリン作動性アゴニストを含む神経保護剤が、PDT処置中およびPDT処置後の眼を保護するために眼に投与される。本発明のさらにより好ましい実施形態において、神経保護剤は$α_2$選択的アゴニストである。本発明の最も好ましい実施形態において、化合物は$α_{2B}$選択的アゴニストである。

ブリモニジンは、神経保護活性を有することが報告されている。米国特許第5,856,329号およびYoles E. 他、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40：65（1999）には、ブリモニジンのこの性質が開示される。しかしながら、これらの参考文献はいずれも、ブリモニジンがCNVの処置において使用されることを何ら示唆していない。

【００３６】

本発明の神経保護α－アドレナリン作動性薬剤は、ニューロンを保護し、かつ／または光凝固処置もしくはPDT処置による血管新生を阻害するのに効果的である任意の様式で送達される。一般に、そのような薬剤は、薬剤が光療法の前に眼の神経組織に到達させられるように、レーザー処置に先立って投与される。これにより、薬剤は、神経細胞に対する即時的な保護作用を有することができる。しかしながら、そのような薬剤の血管新生阻害効果は、PDT処置と同時に、またはPDT処置の直後に投与されたときでさえ実現させることができる。

【００３７】

さらに、本発明の方法において有用なα－アドレナリン作動性薬剤は、眼細胞（視神経ニューロンおよび光受容体など）に対する薬物の標的化を促進するために、光活性化合物の様式と類似する様式で細胞表面標的化リガンド（抗体の一部、または免疫学的に活性なフラグメントなど）に結合させることができる。

【００３８】

神経保護α－アゴニスト剤は、経口送達するために、例えばカプセル、錠剤もしくは溶液中に、または静脈内注射、筋肉内注射もしくは皮下注射するために製剤化することができる。そのような製剤において、任意の好適な賦形剤を、有効成分を安定化させるために、そして特に静脈投与の場合には必要な電解質バランスを提供するために加えることができる。本発明の方法において使用されるα－アドレナリン作動性アゴニストはまた、坐薬として製剤化され得るか、または他の様式で直腸投与され得る。直腸への薬物投与に適切な製剤は当業者には十分に知られている。

【００３９】

なおさらなる実施形態において、α－アドレナリン作動性アゴニスト剤はリポソーム内に製剤化することができる。リポソームは細胞膜と融合することができ、従って、細胞表面および細胞内に存在する受容体に核酸を送達することができる。

【００４０】

上記に示されたように、本発明において使用される神経保護剤は、静脈内注射または筋肉内注射または皮下注射によるような全身的送達によって投与することができる。さらに、これらの薬剤は、薬物を含有する生体適合性および／または生分解性のインプラントもしくはインサート（上記に引用され、参考として組み込まれた特許に記載されるインプラントもしくはインサートなど）によって、または眼内への直接的な注射（例えば、硝子体内注射および／もしくは網膜下注射）によって、眼に直接的に送達することができる。あるいは、α－アドレナリン作動性薬剤は、点眼剤で眼表面に局所的に適用することができる。

【００４１】
そのような薬剤の処置に効果的な投薬量は、送達様式、ポリペプチドの特異的な活性、そして薬剤が配合される製剤を含む様々な要因に依存しうる。製剤および投与経路が決定されると、処置に効果的な量を決定することは、製薬分野では日常的であり、そしてヒト以外の霊長類およびウサギ（これらに限定されない）などの好適な動物モデルを使用して、過度な実験を行うことなく容易に決定することができる。

【００４２】
好ましくは、神経保護剤の投薬法は、活性な薬剤が処置期間を通して網膜細胞と接触したままにすることができるようにされる。従って、薬剤は、例えば、12週間にわたって1日に1回または2回で投与することができる。

【００４３】
実施例1
74歳の患者は右目の中心窩領域に「ウェット（wet）」老人性黄斑変性（ARMD）を示し、その状態は、光線力学的療法（PDT）に適することが見出される。予定された処置日の1週間前から、患者に、ブリモニジンの局所投薬を標準的な製剤で1日に2回施す。
予定されたPDT処置の当日、患者に、6mg／$M^2$のベルテポルフィンを投与する。注入開始15分後、患者に、600mW／$cm^2$の放射照度および50ジュール／$cm^2$の総フルエンスをアルゴン光レーザーから施す。
ブリモニジンの投与を、12週間の評価期間を通して2日毎に続ける。

【００４４】
神経の健康状態の評価を、網膜の目視検査および視力検査によって、処置の1週間後、4週間後、12週間後にアッセイする。網膜の患部領域は、PDT処置の1週間後において、白化せず（これは、認識可能な網膜損傷がないことを示す）、または浮腫がなく健康に見え、この傾向はモニター期間全期にわたって続く。同じ時点でのフルオレセイン血管造影は最小限の漏出を1週間後の処置組織において示し、この最小限の漏出はモニター期間全期にわたって続く。血管新生再発の証拠をPDT処置の12週間後に認めることができない。さらに、視神経軸索喪失の証拠を認めることができない。PDTおよびPEDFの組み合わせ処置の4週間後および12週間後の視力検査により、処置の結果として、認識できるほどの視力障害がないことが示される。

【００４５】
実施例2
局所的にブリモニジンを投与するのではなく、硝子体液内への注射によって罹患眼に生分解性の眼内インプラントを投与することを除いて、実施例1の場合と同じである。インプラントは、PDT処置の3日前に硝子体内注射によって眼内に設置し、PDT処置の10日後に再び投与する。網膜を12週間の評価期間の後で調べる。

【００４６】
神経の健康状態の評価を、網膜の目視検査および視力検査によって、処置の1週間後、4週間後、12週間後にアッセイする。網膜の患部領域は、PDT処置後の1週間後において、白化せず（これは、認識可能な網膜損傷がないことを示す）、健康に見え、この傾向はモニター期間全期にわたって続く。さらに、視神経軸索喪失の証拠を認めることができない。PDTおよびPEDFの組み合わせ処置の4週間後および12週間後の視力検査により、処置の結果として、認識できるほどの視力障害がないことが示される。

【００４７】
実施例3
体重が200グラム～400グラムのブラウン・ノルウェーラットをブリモニジンまたはAGN199960または生理的食塩水ビヒクルのいずれかで腹腔内（ｉ．ｐ．）処置した。1時間後、ラットの片側をPDT処置し、そして3時間～4時間後に網膜電位図検査法によって評価した。各処置群には4匹のラットが存在した。

【００４８】
PDTを下記のように行った。1滴の０．５％トロピカミドで各ラットの一方の眼に散瞳を誘導

した。その後、ラットをイソフランで麻酔し、そしてベルテポルフィンPDTのために、コヒーレントダイオードレーザー（689nm）に接続された細隙灯の前のプラットホームに置いた。ベルテポルフィンを6mg／$m^2$の用量で静脈内注射した。1分後、一方の眼の網膜を、視神経円板上方の上半球において、3mmサイズのスポット、50J／$cm^2$、600mW／$cm^2$で照射した。3時間後～4時間後、処置されたラットを再び散瞳させ、麻酔して、網膜電位図（ERG）を各眼で評価した。

【００４９】

ERGは、光刺激から生じる網膜活動のために生じる細胞集団の応答を測定することによって非侵襲的に得られる。フラッシュ光の刺激により刺激される最初の細胞は、網膜層外側の光受容体である。この応答は、a－波として測定される。シグナルが内側の網膜ニューロンに伝達されるに従い、b－波が生じる。a－波は光受容体の活動を反映し、b－波は光受容体および双極細胞の両方における活動を反映する。

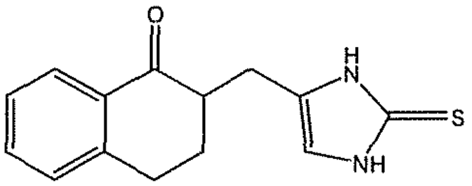
【００５０】

ERG試験に供する前に、ラットを15分間にわたり暗所に置いた（暗所順応させた）。2タイプのERG装置を使用して、下記の結果を得た。最初のブリモニジン実験では、各眼を別々に評価した。Grass光刺激装置を記録中の眼から10cmのところに置き、10ミリ秒続く単発白色フラッシュを発した。参照電極が下眼瞼に取り付けられた金の角膜環状電極により、網膜の応答を検出した。AGN199960実験の場合、Ganzfeldドームを使用して、単発フラッシュを生じさせ、そして高感度の複極式角膜電極を両眼に置き、従って、同時のERGを行うことができた。角膜に対する緩衝材（メチルセルロース）を各場合に使用し、応答を増幅し、コンピューターに保存した。報告される結果は、臨床的PDTにおいて最も影響されるERGパラメーターであると考えられるa－波の振幅である。下記において認めることができるように、PDTによって誘導される網膜の機能障害が、$\alpha_2$受容体汎アゴニスト（ブリモニジン）および選択的$\alpha_{2B}$受容体アゴニスト（AGN960）によって阻害された。

【００５１】

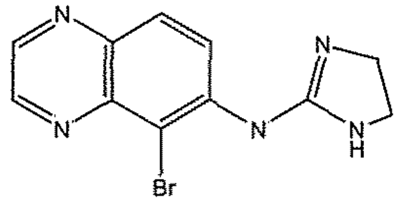
AGN960は下記の構造を有する：

【化３】



ブリモニジンは下記の構造を有する：

【化４】



【００５２】

【表１】

| 薬剤 | 用量 | N | a波の振幅（μV） PDT眼 | コントロール眼 | %コントロール |
|---|---|---|---|---|---|
| ビヒクル | 1mg／kg | 4 | 70±18 | 104±17 | 67±12 |
| ブリモニジン | 1000 μg／kg | 4 | 90±15 | 91±21 | 103±8* |
| ビヒクル | 1ml／kg | 4 | 120±12 | 228±17 | 53±3 |
| AGN960 | 300 μg／kg | 4 | 212±16 | 218±29 | 101±13* |

表1．ａ－波は光受容体の機能を反映する。動物は、示された薬剤またはビヒクルでPDTの1時間前にｉ．ｐ．処置した。＊＝ｐ≦０．05、対のないスチューデントｔ検定を利用した薬物処置動物とビヒクル処置動物との比較

【００５３】

実施例4

7羽の有色ウサギに0．5mlの0．2%ブリモニジン（アルファガン）または生理的食塩水のいずれかを一方の眼の球後に投与した。1時間後、動物を0．2mg／kgのベルテポルフィンの10分間の静脈内注入で処置し、10分後に、同じ眼を、下眼底において、689nmのダイオードレーザーで、50J／$cm^2$、600mW／$cm^2$、スポットサイズ1.5mmで照射した。

【００５４】

処置された眼は、その後、眼コヒーレンス断層撮影法で画像化した。この方法により、PDT後の下記の時点における網膜厚さの程度を得る：4時間、24時間、48時間、72時間。データを図1Aおよび図1Bに表す。これは、ブリモニジンが、PDTによってもたらされる損傷における網膜厚さ（網膜下嚢胞＋網膜）の増大を抑制したことを示している。

これらの実施例により、本発明のいくつかの実施形態が例示される。しかし、本発明は、特許請求の範囲によってのみ規定されることが理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【図１Ａ】　図1Aは、ブリモニジンが、生理的食塩水のコントロールと比較して、PDT後の網膜機能低下を阻害することを示す。

【図１Ｂ】　図1Bは、ブリモニジンがPDT後のCNVの除去面積に影響しないことを示す。

【図２Ａ】　図2Aは、アルファガン（Alphagan、登録商標）（ブリモニジン）がPDT非処置ウサギの眼における網膜厚さに影響しないことを示す。

【図２Ｂ】　図2Bは、ブリモニジンが、PDT処置後に現れる網膜厚さの増大（浮腫）を抑制することを示す。

【図１Ａ】

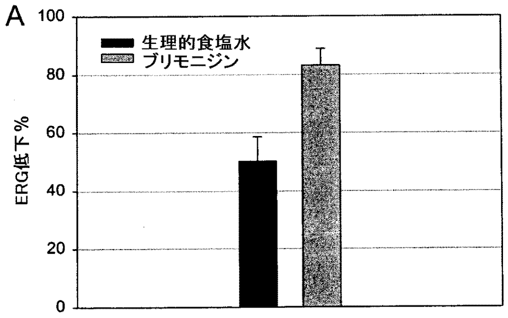



Fig. 1A

【図１Ｂ】

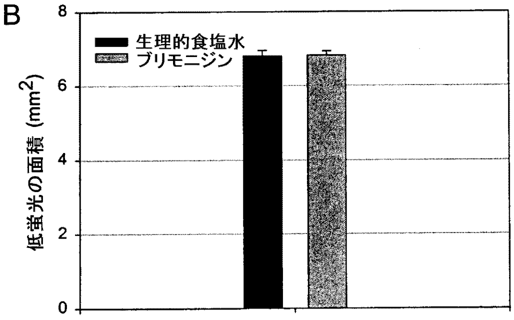



Fig. 1B

【図２Ａ】

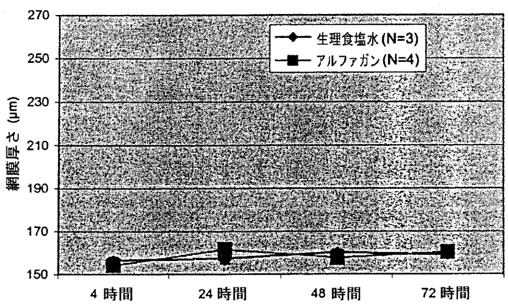



Fig. 2A

【図２Ｂ】

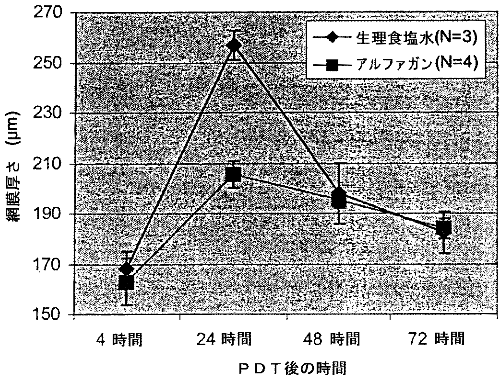



Fig. 2B

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| ***Ａ６１Ｐ　27/02*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ　27/02 | | |
| ***Ａ６１Ｐ　39/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ　39/00 | | |
| ***Ａ６１Ｐ　41/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ　41/00 | | |
| ***Ａ６１Ｐ　43/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ　43/00 | １０５ | |
| *Ｃ０７Ｄ 233/84* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ　43/00 | １１１ | |
| *Ｃ０７Ｄ 403/12* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ　43/00 | １２１ | |
| | | Ｃ０７Ｄ 233/84 | | |
| | | Ｃ０７Ｄ 403/12 | | |

(72)発明者　トン・リン
アメリカ合衆国９２６０６カリフォルニア州アーヴィン、フラッグストーン２番、ナンバー９３６
(72)発明者　ラリー・エイ・ウィーラー
アメリカ合衆国９２７１５カリフォルニア州アーヴィン、バレー・ビュー１８番
(72)発明者　ジェラルド・ダブリュー・デ・ブリーズ
アメリカ合衆国９２６５３カリフォルニア州ラグーナ・ヒルズ、ボーティスタ・ドライブ２５１４２番

審査官　小森　潔

(56)参考文献　国際公開第９７／００１３３９（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０２８３００（WO，Ａ１）
Ｋｏｒｅａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ，１９９９年，Ｖｏｌ．１３，Ｎｏ．２，ｐ７８－８４
Ｒｅｔｉｎａ，１９９３年，Ｖｏｌ．１３，Ｎｏ．４，ｐ３４５－３５２
Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　＆　Ｖｉｓｕａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９９年，Ｖｏｌ．４０，Ｎｏ．１，ｐ６５－７３

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K　31/00-45/08
CA(STN)
MEDLINE(STN)
REGISTRY(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)