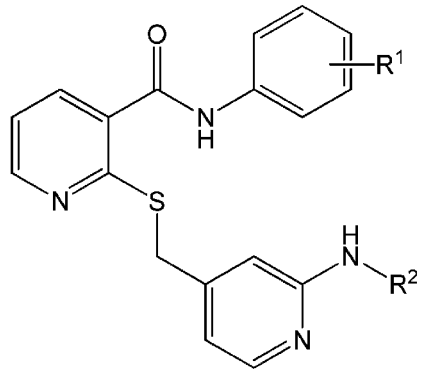
明　細　書

発明の名称 ： ポリエチレングリコール含有組成物

技術分野

[0001] 本発明は、式（１）：

[化1]



(1)

［式中、

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基又は１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示し、；

Ｒ[2]は水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル基又は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキルカルボニル基を示す］

で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物、並び当該化合物又はその塩を安定化する方法に関する。

背景技術

[0002] 特許文献１には、式（１）で表される化合物が、ＶＥＧＦ誘発ＨＵＶＥＣ増殖反応評価系を用いた試験系において細胞増殖阻害作用を示すこと、マウス担癌モデルを用いた試験系において腫瘍増殖抑制作用を示すこと、ラットアジュバント関節炎モデルを用いた試験系において足浮腫抑制作用を示すこと、ラット脈絡膜血管新生モデルを用いた試験系において脈絡膜血管新生阻

害作用を示すことが記載されている。さらに、それらの薬理作用から式（１）で表される化合物は、医薬として有用であり、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫などの疾患の予防または治療剤として期待されることが記載されている。

[0003] また、特許文献２には、式（１）で表される化合物の一つである、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩、その結晶、その結晶多形およびそれらの製造方法が記載されている。また、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩は、保存安定性に優れ、反復経口投与を行っても胃に鉱質沈着が認められないことが記載されている。

[0004] 一方、特許文献３～５には、受容体チロシンキナーゼ阻害化合物であるＮ－［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）尿素及びポリエチレングリコールを含有する眼科用組成物が開示されている。

[0005] また、特許文献６には、ラパマイシン及びポリエチレングリコールを含有する眼科用組成物が開示されている。

[0006] しかしながら、特許文献１～６には、式（１）で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物は記載されておらず、またポリエチレングリコールが、医薬組成物中の薬理活性化合物の安定性を向上することは一切記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：米国特許出願公開第２００７／０１４９５７４号明細書

特許文献2：米国特許出願公開第２０１２／０１１６０８８号明細書

特許文献3：国際公開ＷＯ２００７／０７６３５８号パンフレット

特許文献4：国際公開ＷＯ２００９／０１４５１０号パンフレット

特許文献5：国際公開ＷＯ２０１０／１０１９７１号パンフレット

特許文献6：米国特許第８３６７０９７号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、前記式（１）で表される化合物又はその塩（以下、「本化合物」ともいう）を含有する医薬組成物の開発段階で、本化合物を溶解した医薬組成物中では、本化合物の安定性が著しく低下することを見出した。

[0009] 本発明の課題は、本化合物を含有する医薬組成物であって、医薬組成物中の本化合物が安定であり、また医薬組成生物が本化合物の持続放出性を有する、医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者等は、上記課題を解決するために、本化合物を溶解させる溶媒（例えば、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド）について鋭意研究を行った結果、ポリエチレングリコールを用いた時に、医薬組成物中において本化合物が長期保存下でも高い残存率を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は、以下に関する。

（１）前記式（１）で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物。

（２）前記式（１）において、

R^1がC_{1-6}アルコキシ基又は１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；

R^2がC_{1-6}アルキルカルボニル基又は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す、上記（１）記載の医薬組成物。

（３）前記式（１）において、

R^1が１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基

を示し、；

R^2が１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す、上記（１）記載の医薬組成物。

（４）前記式（１）で表される化合物が、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドである、上記（１）記載の医薬組成物。

（５）ポリエチレングリコールの平均分子量が１００から２０００の範囲内である、上記（１）～（４）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（６）ポリエチレングリコールの平均分子量が２００から６００の範囲内である、上記（１）～（４）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（７）ポリエチレングリコールがＰＥＧ４００である、上記（１）～（４）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（８）前記医薬組成物中、ポリエチレングリコールの含有量が、７０～９９．９９％（ｗ／ｗ）である、上記（１）～（７）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（９）前記式（１）で表される化合物又はその塩の含有量が、０．０１～２０％（ｗ／ｖ）である上記（１）～（８）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（１０）眼疾患を予防又は治療するための上記（１）～（９）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（１１）眼疾患が加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症（radiation retinopathy）、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障又は増殖性硝子体網膜症（PVR）である上記（１０）記載の医薬組成物。

（１２）硝子体内投与用である上記（１０）又は（１１）に記載の医薬組成物。

（１３）１回につき、１～１００μＬ投与される上記（１２）記載の医薬組成物。

（１４）１週間に１回～３年に１回の間隔で投与される上記（１２）又は（１３）に記載の医薬組成物。

（１５）前記式（１）で表される化合物又はその塩をポリエチレングリコールに溶解させることによる前記式（１）で表される化合物又はその塩を安定化する方法。

（１６）前記式（１）で表される化合物が、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドである、上記（１５）記載の方法。

更に、本発明は、以下に関する。

（１７）前記式（１）において、

R^1がC_{1-6}アルコキシ基又は１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；

R^2がC_{1-6}アルキルカルボニル基又は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す、上記（１５）記載の方法。

（１８）前記式（１）において、

R^1が１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；

R^2が１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す、上記（１５）記載の医薬組成物。

（１９）長期保存用の、上記（１）～（１６）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（２０）持続放出用の、上記（１）～（１６）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0012] なお、前記（１）から（２０）の各構成は、任意に２以上を選択して組み

合わせることができる。

発明の効果

[0013] 本発明により、医薬組成物中の本化合物が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。また、本発明の医薬組成物は、本化合物の持続放出性を有し、長期間にわたって網脈絡膜血管透過性亢進モデルに対し有効であることから、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症（radiation retinopathy）、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性硝子体網膜症（PVR）等の予防又は治療剤として有用である。さらに、本発明の医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有するものである。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に、本発明について詳細に説明する。

本発明の医薬組成物は、前記式（１）で表される化合物又はその塩（本化合物）を含有する。

[0015] 「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0016] 「C_{1-6}アルキル基」とは炭素原子数１～６個の直鎖又は分枝のアルキル基を示し、炭素原子数が１～４個の直鎖又は分枝のアルキル基が好ましい。具体例としてメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、イソペンチル基などが挙げられる。

[0017] 「C_{1-6}アルコキシ基」とはヒドロキシル基の水素原子が前記C_{1-6}アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｎ－ペントキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

[0018] 「C_{1-6}アルキルカルボニル基」とはホルミル基の水素原子が前記C_{1-6}アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメチルカルボニル基（アセチ

ル基）、エチルカルボニル基、ｎ－プロピルカルボニル基、ｎ－ブチルカルボニル基、ｎ－ペンチルカルボニル基、ｎ－ヘキシルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基などが挙げられる。

[0019] 本発明でいう「１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された」とは、前記C_{1-6}アルキル基が、１個以上、置換可能な数以下の個数のハロゲン原子で置換されていることを示す。夫々のハロゲン原子は同一であっても異なってもよく、ハロゲン原子の個数は２又は３個の場合が好ましく、３個の場合が特に好ましい。

[0020] 本発明でいう「１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された」とは、前記C_{1-6}アルキル基が、１個以上、置換可能な数以下の個数のヒドロキシル基で置換されていることを示す。ヒドロキシル基の個数は１又は２個の場合が好ましく、１個の場合が特に好ましい。

[0021] また、本発明における本化合物は、エステル、アミドなどの誘導体も包含する。エステルの具体例としては、本化合物中のヒドロキシル基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したエステルが例示される。アミドの具体例としては、本化合物中のアミノ基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したアミドが例示される。

[0022] また、本化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0023] 本化合物に幾何異性体、互変異性又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0024] さらに本化合物に結晶多形が存在する場合は、結晶多形体も本発明の範囲に含まれる。

[0025] （ａ）式（１）で表される化合物の好ましい例として、式（１）において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

（ａ１）R^1はC_{1-6}アルコキシ基又は１個若しくは複数個のハロゲン原子

で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；及び／又は

（ａ２）R^2はC_{1-6}アルキルカルボニル基又は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す。

[0026] すなわち、式（１）で表される化合物において、上記（ａ１）及び（ａ２）から選択される１又は２以上の各組合せからなる化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。

[0027] （ｂ）式（１）で表される化合物のより好ましい例として、式（１）において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

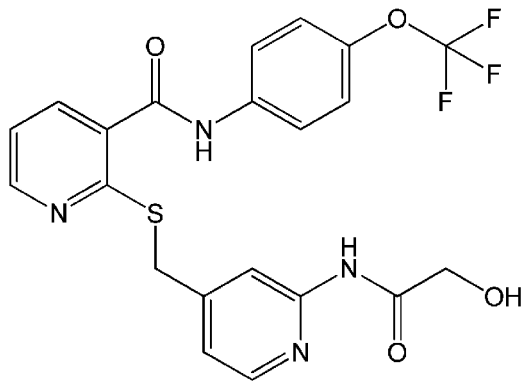
[0028] （ｂ１）R^1は１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；及び／又は

（ｂ２）R^2は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す。

[0029] すなわち、式（１）で表される化合物において、上記（ｂ１）及び（ｂ２）から選択される１又は２以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。また、その選択された条件は、（ａ）の条件と組み合わせることもできる。

[0030] （ｃ）式（１）で表される化合物の最も好ましい例としては、式（２）：

[化2]



(2)

で表される化合物（２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミド）又はその塩が挙げられる。

[0031] 本発明の医薬組成物に含有される、式（１）で表される化合物又はその塩は、米国特許出願公開第２００７／０１４９５７４号明細書に記載の方法等、当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0032] 本発明の医薬組成物において、式（１）で表される化合物の代わりに、Tafetinib、SIM-817378、ACTB-1003、Chiauranib、CT-53608、Cinnamon、chim4G8-SDIE、CEP-5214、IMC-1C11、CEP-7055、3-[5-[2-[N-(2-Methoxyethyl)-N-methylamino]ethoxy]-1H-indol-2-yl]quinolin-2(1H)-one、hF4-3C5、ZK-CDK、IMC-EB10、LS-104、CYC-116、OSI-930、PF-337210、JNJ-26483327、SSR-106462、R-1530、PRS-050、TG-02、SC-71710、SB-1578、AMG-191、AMG-820、Sulfatinib、Lucitanib hydrochloride、JNJ-28312141、Ilorasertib、PLX-5622、ARRY-382、TAS-115、Tanibirumab、Henatinib、LY-2457546、PLX-7486、FPA-008、NVP-AEE-788、cgi-1842、RAF-265、MK-2461、SG-00529、Rebastinib、Golvatinib、Roniciclib、BVT-II、X-82、XV-615、KD-020、Lestaurtinib、Delphinidin、Semaxanib、Vatalanib、OSI-632、Telatinib、Alacizumab pegol、ATN-224、Tivozanib、XL-999、Icrucumab、Foretinib、Crenolanib besylate、R-406、Brivanib、Pegdinetanib、TG-100572、Olaratumab、Fostamatinib disodium、BMS-690514、AT-9283、MGCD-265、Quizartinib、ENMD-981693、Famitinib、Anlotinib、Tovetumab、PLX-3397、Fruquintinib、(-)-Epigallocatechin、Midostaurin、NSC-706456、Orantinib、Cediranib、Dovitinib、XL-647、Motesanib、Linifanib、Brivanib、Cediranib、Apatinib、Fedratinib、Pacritinib、Ramucirumab、Intedanib、Masitinib、Elemene、Dihydroartemisinin、WS-1442、Itraconazole、Leflunomide、Dihydroartemisinin、Imatinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib及びPonatinibからなる群より選択されるチロシンキナーゼ阻害剤を用いても、本発明の効果が得られる。すなわち、医薬組成物中のそれらチロシンキナーゼ阻害剤が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。さらにその医薬組成物は、チロシンキナーゼ阻害剤の持続放出性を有し、長期間にわたって網脈絡膜血管透過

性亢進モデルに対し有効であり、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症（radiation retinopathy）、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性硝子体網膜症（PVR）等の予防又は治療剤として有用である。さらに、その医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有する。

[0033] 本発明の医薬組成物において、式（１）で表される化合物の塩は、医薬として許容される塩であれば特に制限されず、塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、１，２－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられ、アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられ、アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられ、金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、２－アミノエタノール、２，２－イミノビス（エタノール）、１－デオキシ－１－（メチルアミノ）－２－Ｄ－ソルビトール、２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメ

チル）－１，２－エタンジアミン等との塩が挙げられる。

[0034] 本発明の医薬組成物において、式（１）で表される化合物又はその塩の濃度は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限されないが、０．０１～２０％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．１～１５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．５～１２％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、１～１０％（ｗ／ｖ）がさらにより好ましく、１～８％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、１％（ｗ／ｖ）、１．５％（ｗ／ｖ）、２％（ｗ／ｖ）、２．５％（ｗ／ｖ）、３％（ｗ／ｖ）、３．５％（ｗ／ｖ）、４％（ｗ／ｖ）、５％（ｗ／ｖ）、６％（ｗ／ｖ）、７％（ｗ／ｖ）または８％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0035] 本発明の医薬組成物に含有される、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、エチレングリコールが重合したポリエーテルであり、化学式ＨＯ（CH_2CH_2O）$_n$Ｈで表され、ｎは重合数である。ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、市販されているものか、当該技術分野における通常の方法に従って製造されるものを用いることができる。

[0036] 本発明の医薬組成物において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、１００～２０００が好ましく、１００～１０００がより好ましく、１００～８００がさらに好ましく、２００～６００がもっと好ましく、４００～６００がさらにより好ましく、４００及び６００が特に好ましく、４００が最も好ましい。ポリエチレングリコールの具体例として、ＰＥＧ１００、ＰＥＧ２００、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、ＰＥＧ８００等が挙げられる。

[0037] 本発明の医薬組成物において、ポリエチレングリコールの含有量は、７０～９９．９９％（ｗ／ｗ）が好ましく、８０～９９．９％（ｗ／ｗ）がより好ましく、９０～９９．５％（ｗ／ｗ）がさらに好ましく、９２～９９．３％（ｗ／ｗ）が特に好ましく、９３～９９％（ｗ／ｗ）が最も好ましい。

[0038] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、界面活性剤、緩衝化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、高分子量重合体等を加えることができる。

[0039] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な界面活性剤、例えばカチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤を配合することができる。アニオン性界面活性剤の例としては、リン脂質等が挙げられ、リン脂質としてはレシチン等が挙げられる。カチオン性界面活性剤の例としては、アルキルアミン塩、アルキルアミンポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アシルアミノアルキル型アンモニウム塩、アシルアミノアルキルピリジニウム塩、ジアシロキシエチルアンモニウム塩、アルキルイミダゾリン、１－アシルアミノエチル－２－アルキルイミダゾリン、１－ヒドロキシルエチル－２－アルキルイミダゾリン等が挙げられる。アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩としては、ベンザルコニウム塩化物、セタルコニウム塩化物等が挙げられる。非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ビタミンＥ　ＴＰＧＳ等が挙げられる。

[0040] ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル４０等が挙げられる。

[0041] ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート８０、ポリソルベート６０、ポリソルベート４０、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート６５等が挙げられる。

[0042] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は１０～１００が好ましく、２０～８０がより好ましく、４０～７０が特に好ましく、６０が最も好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ

油の具体例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油１０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０等が挙げられる。

[0043] ポリオキシエチレンヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレンヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は５～１００が好ましく、２０～５０がより好ましく、３０～４０が特に好ましく、３５が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシル５ヒマシ油、ポリオキシル９ヒマシ油、ポリオキシル１５ヒマシ油、ポリオキシル３５ヒマシ油、ポリオキシル４０ヒマシ油等が挙げられる。

[0044] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、ポリオキシエチレン（１６０）ポリオキシプロピレン（３０）グリコール、ポリオキシエチレン（４２）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール、ポリオキシエチレン（５４）ポリオキシプロピレン（３９）グリコール、ポリオキシエチレン（１９６）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール、ポリオキシエチレン（２０）ポリオキシプロピレン（２０）グリコール等が挙げられる。

[0045] ショ糖脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル４０等が挙げられる。

[0046] ビタミンＥ　ＴＰＧＳは、トコフェロールポリエチレングリコール１０００コハク酸エステルともいう。

[0047] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、ε－アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。リン酸塩としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、ホウ酸塩としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナ

トリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられる。

[0048] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。

[0049] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0050] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

[0051] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェノール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

[0052] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な高分子量重合体を適宜配合することができる。高分子量重合体の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロ

ース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0053] 本発明の医薬組成物に添加剤を配合する場合の添加剤の濃度は、添加剤の種類などにより適宜調整することができるが、その総量としては０．０００１～２０％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．００１～１０％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０１～８％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．１～５％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、１～３％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0054] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な溶媒を適宜配合することができる。溶媒の例としては、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、エタノール等が挙げられる。

[0055] 本発明の医薬組成物に溶媒を配合する場合の溶媒の濃度は、溶媒の種類などにより適宜調整することができるが、その総量としては０．１～３０％（ｗ／ｖ）が好ましく、１～２０％（ｗ／ｖ）がより好ましく、１．５～１５％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、２～１０％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、３～７％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0056] 本発明の医薬組成物において、実質的に、式（１）で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールのみを含有する医薬組成物が好ましい。この場合、式（１）で表される化合物又はその塩の濃度は、０．０１～２０％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．１～１５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．５～１２％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、１～１０％（ｗ／ｖ）がさらにより好ましく、１～８％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、１％（ｗ／ｖ）、１．５％（ｗ／ｖ）、２％（ｗ／ｖ）、２．５％（ｗ／ｖ）、３％（ｗ／ｖ）、３．５％（ｗ／ｖ）、４％（ｗ／ｖ）、５％（ｗ／ｖ）、６％（ｗ／ｖ）、７％（ｗ／ｖ）または８％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0057] 本発明の医薬組成物は、経口でも、非経口でも投与することができる。本発明の医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されない。剤形としては、例えば、経口剤であれば、液剤、懸濁剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤が挙げられ、非経口剤であれば、注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤、点眼剤等が挙げられる。好ましくは、眼科用注射剤、点眼剤が挙げられ、より好ましくは眼科用注射剤が挙げられ、最も好ましくは硝子体内投与用注射剤が挙げられる。これらは当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0058] 本発明の医薬組成物は、その剤型に応じて適宜投与することができる。例えば眼科用注射剤の場合は、硝子体内、後強膜近傍、眼窩周囲、強膜と結膜の間に投与することができる。例えば、眼科用注射剤を硝子体内に投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば投与量に特に制限はないが、１回につき、１～１００μＬが好ましく、５～５０μＬがより好ましく、１０～３０μＬがさらに好ましく、１０μＬ、２０μＬまたは３０μＬが最も好ましい。本化合物の投与量では、０．００１～３０ｍｇ／ｅｙｅが好ましく、０．０１～１０ｍｇ／ｅｙｅがより好ましく、０．１～５ｍｇ／ｅｙｅがさらに好ましく、０．２～１．６ｍｇ／ｅｙｅが特に好ましく、０．２ｍｇ／ｅｙｅ、０．３ｍｇ／ｅｙｅ、０．４ｍｇ／ｅｙｅ、０．５ｍｇ／ｅｙｅ、０．６ｍｇ／ｅｙｅ、０．７ｍｇ／ｅｙｅ、０．８ｍｇ／ｅｙｅ、１ｍｇ／ｅｙｅ、１．２ｍｇ／ｅｙｅ、１．４ｍｇ／ｅｙｅまたは１．６ｍｇ／ｅｙｅが最も好ましい。

[0059] 本発明の医薬組成物を硝子体内に連続して投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば投与間隔に特に制限はないが、１週間に１回～３年に１回の間隔で投与されるのが好ましく、１週間に１回、２週間に１回、１カ月に１回、２カ月に１回、３カ月に１回、４カ月に１回、５カ月に１回、６カ月に１回、１年に１回、２年に１回又は３年に１回の間隔で投与されるのがより好ましく、２カ月に１回、３カ月に１回、４カ月に１回、５カ月に１回又は６カ月に１回の間隔で投与されるのが最も好ましい。また、投与間隔

は適宜変更することができる。

[0060] 本発明の組成物は医薬として有用であり、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症（radiation retinopathy）、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性硝子体網膜症（PVR）等の予防又は治療剤として用いることができる。

[0061] 以下に製剤例及び試験結果を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0062] 製剤例

以下に本化合物を用いた代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は組成物１００ｍＬ中の含量である。

[0063] 製剤例１

本化合物	０．０１～２０ｇ
ＰＥＧ４００	適量

[0064] 製剤例２

本化合物	０．０１～２０ｇ
ジメチルスルホキシド	０．１～３０ｇ
ＰＥＧ４００	適量

[0065] 製剤例３

本化合物	０．０１～２０ｇ
ポリソルベート２０	０．０００１～２０ｇ
ＰＥＧ４００	適量

[0066] 製剤例４

本化合物	０．０１～２０ｇ
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０	０．０００１～２０ｇ
ＰＥＧ４００	適量

[0067] 製剤例５

本化合物	０．０１～２０ｇ
ポリオキシル３５ヒマシ油	０．０００１～２０ｇ
ＰＥＧ４００	適量

[0068] なお、前記製剤例１～５における本化合物、ポリエチレングリコール、添加剤、溶媒の種類や配合量を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

[0069] １．安定性評価試験（１）

本発明の医薬組成物の安定性を検討した。

[0070] １－１．被験製剤の調製

上記式（２）で表される化合物（２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミド、以下、化合物Ａともいう；米国特許出願公開第２００７／０１４９５７４号明細書記載の方法に準じて調製した）０．１０ｇに、ポリエチレングリコール４００（ナカライテスク株式会社）を適量加えて全量を１０ｍＬとして撹拌溶解し、実施例１の製剤を調製した。

[0071] 実施例１の調製方法と同様の方法にて、表１に示す実施例２～４の製剤を調製した。ポリエチレングリコールは、ナカライテスク株式会社のものを使用した。

[0072] １－２．試験方法

被験製剤を３ｍＬガラスバイアル（Ｗｈｅａｔｏｎ）に０．４ｍＬ充填し、４０℃及び６０℃で、それぞれ３ヵ月及び４週間まで保存したときの、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて定量し、その残存率（％）を算出した。

[0073] １－３．試験結果及び考察

試験結果を表１に示す。

[0074]

[表1]

			実施例１	実施例２	実施例３	実施例４
化合物Ａ			0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ポリエチレングリコール400			適量	－	－	－
ポリエチレングリコール200			－	適量	－	－
ポリエチレングリコール300			－	－	適量	－
ポリエチレングリコール600			－	－	－	適量
全量			10mL	10mL	10mL	10mL
残存率(%)	60℃	2週	98.7	96.7	98.2	100.3
		4週	93.2	85.8	90.2	96.5
	40℃	1ヶ月	98.4	97.8	98.8	99.1
		2ヶ月	99.6	96.9	98.5	99.3
		3ヶ月	100.2	96.2	95.9	97.6

[0075] 表１から明らかなように、実施例１～４の製剤は、４０℃で３ヶ月及び６０℃で４週間高い残存率を維持した。特に、ポリエチレングリコール４００又はポリエチレングリコール６００を用いた場合に高い残存率を示した。以上から、本発明の組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

[0076] ２．安定性評価試験（２）

本発明の医薬組成物の安定性を検討した。

[0077] ２－１．被験製剤の調製

化合物Ａ０．６ｇ及び１２ｇに、ポリエチレングリコール４００（日油株式会社）を適量加えて全量を２４０ｍＬとして撹拌溶解し、実施例５及び６の製剤を調製した。

[0078] ２－２．試験方法

被験製剤を３ｍＬガラスバイアル（Ｗｈｅａｔｏｎ）に２ｍＬ充填し、２５℃で、それぞれ３ヵ月まで保存したときの、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて定量し、その残存率（％）を算出した。

[0079] ２－３．試験結果及び考察

試験結果を表２に示す。

[0080] [表2]

		実施例５	実施例６
化合物A		0.6g	12g
ポリエチレングリコール400		適量	適量
全量		240mL	240mL
残存率(%)	25℃，3ケ月	93.7	98.3

[0081] 表２から明らかなように、実施例５及び６の製剤は、２５℃で３ケ月高い残存率を維持した。以上から、本発明の組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

[0082] ３．安定性評価試験（３）

ジメチルスルホキシドや非イオン性界面活性剤を含有する本発明の組成物の安定性を検討した。

[0083] ３－１．被験製剤の調製

表３に示す実施例７は、化合物Ａ０．７５ｇに、ジメチルスルホキシド１．５０ｇとポリエチレングリコール４００　３２．１１ｇを加え、撹拌溶解した。また、実施例１の調製方法と同様の方法にて、表３に示す実施例８および９の製剤を調製した。ポリエチレングリコール４００は日油株式会社、ジメチルスルホキシドはナカライテスク株式会社、ポリソルベート２０は日光ケミカルズ株式会社、ポリオキシル３５ヒマシ油はＢＡＳＦのものを使用した。

[0084] ３－２．試験方法

被験製剤を２ｍＬガラスバイアル（塩谷硝子株式会社）に０．４ｍＬ充填し、６０℃で４週まで保存したときの、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて定量し、その残存率（％）を算出した。

[0085] ３－３．試験結果及び考察

試験結果を表３に示す。

[0086] [表3]

		実施例７	実施例８	実施例９
化合物A		0.75g	0.38g	0.37g
ジメチルスルホキシド		1.50g	－	－
ポリソルベート20		－	0.75g	－
ポリオキシル35ヒマシ油		－	－	0.75g
ポリエチレングリコール400		32.11g	適量	適量
全量		約30mL	15mL	15mL
残存率(%)	60℃，4週	84.7	75.9	75.3

[0087] 表３から明らかなように、実施例７～９の製剤は、６０℃で４週間高い残存率を維持した。以上から、本発明の組成物は、ジメチルスルホキシドや非イオン性界面活性剤を添加しても、優れた安定性を有することが確認された。

[0088] ４．動態試験

本発明の組成物の硝子体内投与後の動態を検討した。

[0089] ４－１．被験製剤の調製

化合物Ａ１００．５ｍｇに、ポリエチレングリコール４００（ナカライテスク株式会社）を１．８ｍＬ加えて撹拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール４００を適量加えて全量を２．０ｍＬとし、実施例１０の製剤を調製した。

[0090] 化合物Ａ５０．４ｍｇに、ポリエチレングリコール４００（ナカライテスク株式会社）を１．８ｍＬ加えて撹拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール４００を適量加えて全量を２．０ｍＬとし、実施例１１の製剤を調製した。

[0091] 濃グリセリン（花王株式会社）２．５ｇ、ポリソルベート８０（三洋化成工業株式会社）１．０ｇ、リン酸水素ナトリウム水和物（太平化学産業株式会社）１２ｇ、リン酸二水素ナトリウム（太平化学産業株式会社）１．２ｇ、ヒプロメロース（信越化学工業株式会社）０．００５ｇに注射用水（大塚製薬株式会社）約４００ｍＬを加え、撹拌溶解した。更に注射用水を加え５００ｍＬとしたものを懸濁液基剤とした。本化合物Ａ７５．３ｍｇに、懸濁

液基剤を５．０ｍＬ加えて撹拌懸濁し、比較例１の製剤を調製した。

[0092] ４－２．試験方法

被験製剤を日本白色種ウサギの眼の硝子体に注入した。このとき注入した溶液は周囲媒体に対して塊を形成した。注入の４、８、１２又は２８週後にウサギを標準的手順に従い安楽死させた。

[0093] 眼球を摘出した後、硝子体を分離し、ジルコニアビーズ２個（５ｍｍ）が入った５０ｍＬチューブ（風袋既知）の中に入れた。チューブの重量を測定後、メタノールを入れてＳｈａｋｅ Ｍａｓｔｅｒ Ａｕｔｏにて組織をホモジナイズ（１，１００ｒｐｍ、１０分間）した。遠心（３，０００ｒｐｍ、室温、１０分間）分離後、上清を硝子体マトリックス試料とした。調製した硝子体マトリックス試料は使用まで超低温冷凍庫で冷凍保存（設定温度：－８０°Ｃ）した。

[0094] 硝子体を採取したあと、網膜表面を生理食塩液で洗浄した。視神経乳頭付近の網脈絡膜を採取し、１０ｍｇ／ｍＬ フッ化ナトリウム含有２％ ギ酸０．５ｍＬおよびジルコニアビーズ２個（３ｍｍ）が入った２ｍＬチューブ（風袋既知）に入れた。網脈絡膜の入ったチューブの重量を測定した。Ｓｈａｋｅ Ｍａｓｔｅｒ Ａｕｔｏにてホモジナイズ（１，１００ｒｐｍ、１０分間）後、メタノール０．５ｍＬを加えて撹拌した。遠心（１１，０００ｒｐｍ、４℃、１０分間）し、上清を網膜脈絡膜マトリックス試料とした。使用まで超低温冷凍庫で冷凍保存（設定温度：－８０°Ｃ）した。

[0095] 硝子体内及びフッ化ナトリウムで分解防止処理した網膜脈絡膜組織中の化合物Ａの含量を内部標準を用いて高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計（ＨＰＬＣ／ＭＳ／ＭＳ）で決定した。硝子体内に観察された塊は硝子体部分に含まれた状態で分析した。

[0096] なお、各時間点で、それぞれのウサギの眼から得られた化合物Ａの残存率または濃度をそれぞれ加え、分析した眼の全数で割って化合物Ａの平均残存率または濃度を計算した。この実験では、各時間点で２匹のウサギの眼の平均（各時間点で３または４個の眼）を各時間点で表した。

[0097] 硝子体中の化合物Ａの残存率は、化合物Ａの濃度を測定後、濃度値に硝子体重量を乗じ、化合物Ａの投与量で割ることによって計算した。この測定値は、投与後組織採取時間における塊を含んだ硝子体中の化合物Ａの残存量を示している。

[0098] 網膜脈絡膜中の濃度は、測定した化合物Ａの量を算出した後、これに分析に用いた網膜脈絡膜の量で割ることによって計算した。この測定値は、硝子体組織から網膜脈絡膜に送達された化合物Ａの濃度を示している。

[0099] ４－３．試験結果及び考察

注入４週後、８週後、１２週後および２８週後の硝子体内に存在する化合物Ａの残存率（％）及び注入４週後の網脈絡膜中の化合物Ａの濃度（μｇ／ｇ）を表４に示す。

[0100] [表4]

		実施例１０	実施例１１	比較例１
化合物A		100.5mg	50.4mg	7.53g （換算値）
ポリエチレングリコール400		適量	適量	－
濃グリセリン		－	－	2.5g
リン酸水素ナトリウム水和物		－	－	12g
リン酸二水素ナトリウム		－	－	1.2g
ポリソルベート80		－	－	1.0g
ヒプロメロース		－	－	0.005g
注射用水		－	－	適量
全量		2.0mL	2.0mL	500mL
硝子体投与量		20μL (1.0mg/eye)	20μL (0.5mg/eye)	50μL (0.75mg/eye)
化合物A 硝子体内残存率 (%)	4週	73.3	71.9	15.8
	8週	54.9	54.1	－
	12週	56.0	－	8.8
	28週	－	22.2	－
化合物A 網膜脈絡膜濃度 (μg/g)	4週	1.45	0.716	0.102

[0101] 表４から明らかなように、実施例１０及び１１の製剤は、比較例１の製剤に比べ十分に高い硝子体内残存率及び網膜脈絡膜濃度を示した。以上から、本発明の組成物は、硝子体内に投与された時に優れた持続放出性を有するこ

とが確認された。

[0102] ５．薬理試験

ＶＥＧＦ誘発ウサギ網膜血管透過性亢進モデルを用いて、化合物Ａのポリエチレングリコール４００製剤の有用性を評価した。なおＶＥＧＦは、硝子体内投与により網脈絡膜の血管透過性を亢進させることが報告（Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(1):503-11.）されており、網膜／脈絡膜血管異常を伴う病態（例えば、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性など）の作製に汎用されている。

[0103] ５－１．被験製剤の調製

本化合物Ａ１．５ｇに、ポリエチレングリコール４００（日油株式会社）を１２ｍＬ加えて撹拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール４００を適量加えて全量を１５ｍＬとした。

[0104] ５－２．試験方法

（薬物投与方法）

ウサギに５％ケタミン注射液および２％キシラジン注射液の混合液（７：１）１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与して全身麻酔し、０．５％トロピカミド－０．５％塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた。その後、水晶体ならびに網膜を傷つけないよう２７Ｇ針を用いて、硝子体内に化合物Ａ溶液を５μＬ注入（＝０．５ｍｇ／ｅｙｅ）した。なお、基剤投与群のウサギには、ポリエチレングリコール４００を同様に投与した。

[0105] （ＶＥＧＦ誘発ウサギ網膜血管透過性亢進モデル作製方法）

薬物投与の２か月後、ウサギに５％ケタミン注射液および２％キシラジン注射液の混合液（７：１）１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与して全身麻酔し、０．５％トロピカミド－０．５％塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた。その後、水晶体ならびに網膜を傷つけないよう２７Ｇ針を用いて、硝子体内にＶＥＧＦ（５０μｇ／ｍＬ）を１０μＬ注入した。正常群のウサギにはＶＥＧＦの代わりにＰＢＳ（リン酸緩衝液）を同様に投与した。

[0106] （評価方法）

ＶＥＧＦ投与の２日後、ウサギに１０％フルオレセイン溶液を０．１ｍＬ／ｋｇ静脈内投与した。フルオレセイン投与２時間後、フルオロフォトメトリーにより硝子体中のフルオレセイン濃度を測定し、これを網膜血管透過性の指標とした。

[0107] その後、式１に従い、ＶＥＧＦが引き起こす網膜血管透過性亢進に対する、投与薬物の抑制率（％）を算出した。結果を表５に示す。なお、各群の例数は８であり、その平均値を抑制率算出に用いた。

[0108] ［式１］網膜血管透過性抑制率（％）＝（A_Y-A_Z）／（A_Y-A_X）×１００

A_X：基剤（＝ポリエチレングリコール４００）投与＋ＰＢＳ投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

A_Y：基剤（＝ポリエチレングリコール４００）投与＋ＶＥＧＦ投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

A_Z：化合物Ａ投与＋ＶＥＧＦ投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

[0109] [表5]

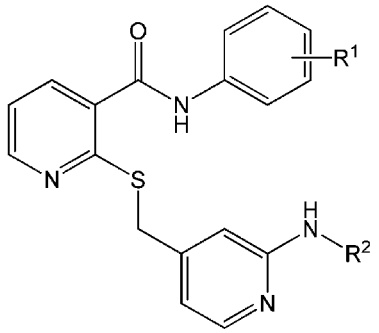
被験物質		抑制率(%)
化合物A	0.5mg/eye	95.3

[0110] 以上の結果から、化合物Ａのポリエチレングリコール４００製剤は、硝子体内投与の２か月後においてもＶＥＧＦ誘発の網膜血管透過性亢進に対して優れた抑制効果を有することが確認された。本発明の組成物は、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性などの網膜／脈絡膜血管異常が関与する後眼部疾患に対して長期間持続的に顕著な効果を有することが示された。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化3]



(1)

［式中、

R^1は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C_{1-6}アルキル基、１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基又は１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；

R^2は水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基又は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す］

で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物。

[請求項2] 式（１）において、

R^1がC_{1-6}アルコキシ基又は１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；

R^2がC_{1-6}アルキルカルボニル基又は１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す、請求項１記載の医薬組成物。

[請求項3] 式（１）において、

R^1が１個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルコキシ基を示し、；

R^2が１個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC_{1-6}アルキルカルボニル基を示す、請求項１記載の医薬組成物。

[請求項4] 式（１）で表される化合物が、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドである、請求項１記載の医薬組成物。

[請求項5] ポリエチレングリコールの平均分子量が１００から２０００の範囲内である、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項6] ポリエチレングリコールの平均分子量が２００から６００の範囲内である、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7] ポリエチレングリコールがＰＥＧ４００である、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 前記医薬組成物中、ポリエチレングリコールの含有量が、７０～９９．９９％（ｗ／ｗ）である、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9] 式（１）で表される化合物又はその塩の含有量が、０．０１～２０％（ｗ／ｖ）である、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 眼疾患を予防又は治療するための請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 眼疾患が加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症（radiation retinopathy）、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障又は増殖性硝子体網膜症（PVR）である、請求項１０記載の医薬組成物。

[請求項12] 硝子体内投与用である、請求項１０又は１１に記載の医薬組成物。

[請求項13] １回につき、１～１００μＬ投与される、請求項１２記載の医薬組

成物。

[請求項14] １週間に１回～３年に１回の間隔で投与される、請求項１２又は１３に記載の医薬組成物。

[請求項15] 式（１）で表される化合物又はその塩をポリエチレングリコールに溶解させることによる式（１）で表される化合物又はその塩を安定化する方法。

[請求項16] 式（１）で表される化合物が、２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドである、請求項１５記載の方法。