明　細　書

発明の名称 ： 網脈絡膜障害の抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩を有効成分として含有する網脈絡膜障害の抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 高齢化社会を迎えた我が国において、糖尿病網膜症、網膜剥離、加齢黄斑変性等の網膜硝子体疾患は、今後も失明原因としてその割合が上昇すると考えられる。網膜硝子体手術の発展や抗ＶＥＲＦ眼内注射製剤等の生物製剤の導入によって、以前は失明していたこれらの疾患の予後が改善されつつある。しかし、初期症例はともかく、長期間放置・反復する等の重症例の視機能予後は未だ芳しくない。たとえ手術によって網膜復位が得られても、また薬剤によって眼内新生血管の消退をはかることができたとしても、網膜細胞がすでに不可逆的な二次的ダメージを受けていれば、視細胞機能が低下する。眼はたとえ傷が治っても、視細胞機能が失われては全く意味をなさない器官である。したがって、網膜機能を正常に維持するためには、如何に少ないダメージで眼炎症とそれに引き続く二次的反応を制御できるかが重要である。

[0003] 眼炎症の沈静化あるいは進行に伴い、しばしば網膜上、網膜内又は網膜下のいずれかの組織において、網脈絡膜線維性瘢痕が形成され、視細胞機能に障害をもたらすことがある。網脈絡膜線維性瘢痕を構成する代表的な細胞成分として網膜色素上皮細胞並びに基質成分の一つであるコラーゲン、特にタイプＩコラーゲンが知られており、網脈絡膜線維性瘢痕の形成及び収縮によって網脈絡膜機能障害が生じる。そこで網膜色素上皮細胞等のコラーゲン、特にタイプＩコラーゲンの収縮を抑制し、組織構造の変形や崩壊を防ぐことは網脈絡膜障害に対して有効であると考えられる。

[0004] これまでに、レチノイン酸受容体（以下、「ＲＡＲ」ともいう）のアゴニストであるオールトランス－レチノイン酸又は４－［（５，６，７，８－テトラヒドロ－５，５，８，８－テトラメチル－２－ナフタレニル）カルバモイル］安息香酸を有効成分とする糖尿病性網膜症又は加齢黄斑変性の予防及び／又は治療のための医薬が開示されているが（例えば、特許文献１参照）、ＲＡＲのサブタイプであるＲＡＲα、ＲＡＲβに対する選択性を持たないため、網膜機能改善に対する各ＲＡＲサブタイプの寄与も不明である。一方で、ＲＡＲは、炎症、免疫及び構造細胞といった多くの細胞で、増殖、形態形成及び分化等の多様な作用に関与しており、また、ＲＡＲサブタイプの分布は、哺乳動物の組織及び器官によって差があることが確認されている。ＲＡＲの作用には、ＲＡＲαによるトリグリセリド上昇等の好ましくない作用もあるため、ＲＡＲのアゴニスト活性を有する化合物がサブタイプに対する特異性又は選択性を有することは、副作用リスクの低減につながることが期待される。以上より、強力な網脈絡膜障害抑制作用を有し、サブタイプ選択性に基づく高い安全性を持つＲＡＲアゴニストが求められている。

[0005] ＲＡＲγ選択的なアゴニストとしては（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸が、肺気腫、癌、及び皮膚疾患に有用であること（例えば、特許文献２参照）や、神経性疼痛に有用であること（例えば、特許文献３参照）が開示されている。しかしながら、（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩に関して網脈絡膜障害、特に網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮に対する薬理作用について検討した報告はなく、示唆する文献もない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：再表２００７／０３７１８８号公報

特許文献2：国際公開第２００２／０２８８１０号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００８／０５７９３０号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、網脈絡膜障害の抑制剤、特に網膜上、網膜内、網膜下のいずれかの組織における網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮の抑制剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 眼疾患、特に網膜硝子体疾患における網脈絡膜障害に有効な薬物を探索することは、眼分野において重要且つ興味深い課題である。本発明者は網脈絡膜障害、特に網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮の抑制に有効な薬物を探索すべく鋭意研究を行ったところ、ＲＡＲγ選択的なアゴニストである（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸が、マウス網膜色素上皮細胞を用いた薬理試験において、コラーゲン収縮抑制作用を示し、さらに、マウスにおいて網膜下瘢痕形成及び収縮の抑制作用を示したことから、上記安息香酸は網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮の抑制に対して優れた改善効果を発揮することを見いだし、本発明を完成した。

[0009] すなわち本発明は、［１］（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩を有効成分として含有する網脈絡膜障害の抑制剤や、［２］（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩が、（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビ

ニル）安息香酸又はその塩である、上記［１］記載の網脈絡膜障害の抑制剤や、［３］網脈絡膜障害が、網膜上、網膜内、又は網膜下のいずれかの組織における網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮である、上記［１］又は［２］記載の網脈絡膜障害の抑制剤や、［４］投与形態が点眼投与又は経口投与である、上記［１］～［３］のいずれか記載の網脈絡膜障害の抑制剤や、［５］剤型が、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤又はカプセル剤である、上記［１］～［４］のいずれか記載の網脈絡膜障害の抑制剤に関する。

発明の効果

[0010] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤の有効成分である（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩は、網膜色素上皮細胞、線維芽細胞、グリア細胞等のコラーゲン収縮を抑制することにより、網脈絡膜障害の抑制剤、特に網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮の抑制剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]マウス網膜色素上皮細胞を用いた場合の（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸（以下、「本件安息香酸」という場合がある。）の濃度（μＭ）とコラーゲン収縮（ディッシュ中のコラーゲンゲルの直径（ｍｍ））の関係を示すグラフである。図中、「＊」は、統計的に有意差（ｐ＜０．０５）があることを示す。

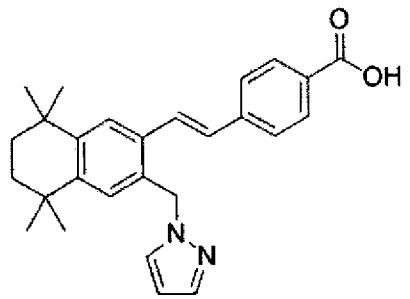
[図2]マウスの網膜下瘢痕モデル作製において、本件安息香酸を注入した場合の網膜下瘢痕形成の抑制効果を調べた結果を示す図である。図２Ａは、マクロファージ及び本件安息香酸５０μｇの注入から７日後に網膜下を観察した結果を示し、図２Ｂは、マクロファージ及び本件安息香酸１μｇ、５μｇ、５０μｇを注入した場合における、注入から７日後に網膜下の瘢痕領域を測

定した結果を示す。図中、「＊」は、統計的に有意差（ｐ＜０．０５）があることを示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤としては、以下の式（I）で表わされる本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩を有効成分とするものであれば特に制限されないが、本件安息香酸又はその塩を有効成分とすることが好ましく、また、本発明の他の態様としては、本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩を対象に投与することを特徴とする網脈絡膜障害の治療方法や、網脈絡膜障害の抑制剤として使用するための本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩や、本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩の、網脈絡膜障害の抑制剤の調製における使用を挙げることができる。

[0013] [化1]



(I)

[0014] 本発明において、網脈絡膜障害とは、網膜や脈絡膜における視細胞、神経節細胞、網膜色素上皮細胞及び上記各細胞から構成された組織に損傷が生じ、最終的には細胞死や組織機能障害をきたし、視力や視野などの視機能に異常をきたした状態にあるものをいい、例えば、網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮や、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症、網膜剥離、増殖硝子体網膜症、ぶどう膜炎、眼感染症、未熟児網膜症、新生血管黄斑症、網脈絡膜炎等の網膜硝子体疾患を好適に例示することができ、網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮を特に好適に例示することができる。

[0015] 本発明において、網脈絡膜瘢痕とは、眼炎症の沈静化あるいは進行に伴い、網膜上、網膜内並びに網膜下の損傷部位で生じた線維性結合組織、好まし

くは網膜下の損傷部位で生じた線維性結合組織であり、主に網膜色素上皮細胞、線維芽細胞、グリア細胞等とコラーゲンを始めとする細胞外マトリックスから構成された組織である。なお、上記網膜上とは網膜面の上をいい、網膜下とは、網膜と脈絡膜との間、脈絡膜内及び脈絡膜下をいう。また、網脈絡膜瘢痕の形成とは、眼炎症の沈静化あるいは進行に伴い、網膜上、網膜内並びに網膜下の損傷部位で線維性結合組織が形成されることをいい、網脈絡膜瘢痕の収縮とは、形成された網脈絡膜瘢痕が治癒する際に、網脈絡膜瘢痕の周辺の組織を引きつけて収縮することをいう。かかる網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮は一連に生じ、この網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮を抑制することにより、網脈絡膜瘢痕の黄斑部並びに周辺の組織の変形が生じて網脈絡膜機能に障害が生じることを防ぐことができる。

[0016] 本発明の網脈絡膜障害の治療剤の有効成分である本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩は、上記特許文献２に記載された方法に準じて製造することができるほか、市販品を購入することもできる。かかる市販品として、Shanghai Haoyuan Chemexpress社製　商品名：パロバロテンを例示することができる。

[0017] 本発明の網脈絡膜障害の治療剤の有効成分である本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩におけるエステルとしては、生体内における生理条件下で酵素等による反応により本件安息香酸に変換されるエステルであれば特に制限はなく、そのようなエステルとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、ヘキサノール若しくはドデカノール等の一級アルコールとのエステル；イソプロパノール、ｓ－ブタノール若しくは１－エチルプロパノール等の二級アルコールとのエステル；ｔ－ブタノール若しくは１－メチル－１－エチルプロパノール等の三級アルコールとのエステル；又は２－アミノエタノール等のアミノアルコールとのエステル等を好適に挙げることができる。

[0018] 上記のエステルは、公知の方法によって本件安息香酸又はその合成中間体から製造することができる。

[0019] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤の有効成分である本件安息香酸、そのエステル又はそれらの塩における塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、こうした塩には、（１）酸付加塩として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩；又は酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等の有機酸塩、或いは（２）塩基性塩として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又はトリエチルアミン塩若しくはグアニジン塩等の有機アミン塩等を好適に挙げることができる。

[0020] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤は、適宜の薬理学的に許容される添加剤と混合して製造される、軟膏剤（好ましくは、眼軟膏）、注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、吸入剤、シロップ剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤、ローション等の形態で、経口、又は非経口（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経気道投与、皮内投与又は皮下投与）で投与することができる。これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤又は希釈剤等の添加剤を使用して、周知の方法で製造される。

[0021] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤又は無機系賦形剤が挙げられる。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、α－デンプン若しくはデキストリン等のデンプン誘導体；結晶セルロース等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又はプルラン等が挙げられる。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸；又は硫酸カルシウム等の硫酸塩等が挙げられる。

[0022] 滑沢剤は、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステ

アリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス若しくはゲイロウ等のワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；Ｄ，Ｌ－ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム；無水珪酸若しくは珪酸水和物等の珪酸類；又は上記の賦形剤におけるデンプン誘導体等が挙げられる。

[0023] 結合剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール又は上記の賦形剤で示された化合物等が挙げられる。

[0024] 崩壊剤は、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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カルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドン；又はカルボキシメチルスターチ若しくはカルボキシメチルスターチナトリウム等の化学修飾されたデンプン若しくはセルロース誘導体等が挙げられる。

[0025] 乳化剤は、例えば、ベントナイト若しくはビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；又はポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

[0026] 安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾール等のフェノール類；チメロサール；無水酢酸；又はソルビン酸が挙げられる。

[0027] 矯味矯臭剤は、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパルテーム等の甘味料；クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸等の酸味料；又はメントール、レモンエキス若しくはオレンジエキス等の香料等が挙げられる。

[0028] 希釈剤は、通常希釈剤として使用される化合物であり、例えば、乳糖、マ

ンニトール、ブドウ糖、ショ糖、硫酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン又はこれらの混合物等が挙げられる。

[0029] 軟膏剤（好ましくは、眼軟膏）の場合は、白色ワセリン若しくは流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

[0030] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤は、上記の投与剤型に加えて、点眼剤も挙げられ、上記点眼剤は点眼投与することができる。添加剤として、等張化剤、緩衝剤、ｐＨ調節剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、保存剤（防腐剤）等を適宜配合することにより、周知の方法で製剤化することができる。また、ｐＨ調節剤、増粘剤、分散剤等を添加し、薬物を懸濁化させることによって、安定な点眼剤を得ることもできる。

[0031] 等張化剤としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール若しくはマンニトール等を挙げることができる。

[0032] 緩衝剤としては、例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸若しくはε-アミノカプロン酸等を挙げることができる。

[0033] ｐＨ調節剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

[0034] 可溶化剤としては、例えば、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、マクロゴール４０００等を挙げることができる。

[0035] 増粘剤及び分散剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアルコール；又はポリビニルピロリドン等を、また、安定化剤としては、例えば、エデト酸若しくはエデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

[0036] 保存剤（防腐剤）としては、例えば、汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリ

ウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、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若しくはクロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせて使用することもできる。

[0037] 点眼剤のｐＨは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、４．０～８．５に設定することが望ましい。

[0038] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤の投与量は、剤型、投与すべき患者の症状の軽重、年齢、体重、医師の判断等に応じて適宜変えることができるが、経口剤の場合、一般には、成人に対し１日あたり０．０１～５０００ｍｇ、好ましくは０．１～２５００ｍｇ、より好ましくは０．５～１０００ｍｇを１回又は数回に分けて投与することができる。また、点眼剤の場合には、０．０００００１～１０％（Ｗ／Ｖ）、好ましくは０．００００１～３％（Ｗ／Ｖ）、より好ましくは０．０００１～１％（Ｗ／Ｖ）の有効成分濃度のものを１日１回又は数回投与することができ、眼軟膏の場合には、０．０００１～１０％（Ｗ／Ｗ）、好ましくは０．０００１～３％（Ｗ／Ｗ）、より好ましくは０．００１～１％（Ｗ／Ｗ）の有効成分濃度のものを１日１回又は数回投与することができる。

[0039] 以下、実施例（試験例及び処方例）を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0040] （マウス網膜色素上皮細胞の３次元コラーゲンゲル収縮抑制試験）

マウス網膜色素上皮細胞を用い、Nishidaらの方法（Investigative Ophthalmology & Visual Science, 42, 1247-1253(2001)）に準じて、３次元コラーゲンゲル収縮に対する被験化合物の抑制効果を評価した。マウス眼球より網膜色素上皮細胞を含む、網膜下のシート状の色素上皮細胞を採取し、初期培養した。培養した細胞を０．０５％トリプシン－ＥＤＴＡにより培養スライドから剥離して回収し、血清無し培地（ＭＥＭ：製品番号１１０９５；Ｇｉｂｃｏ社製）で２回洗浄後、血清無し培地を加えて細胞懸濁液を作製した。タイプＩコラーゲン（３ｍｇ／ｍｌ：製品番号６３７－００６５３；新田ゼ

ラチン社製）、１０×ＭＥＭ、ｒｅｃｏｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎ ｂｕｆｆｅｒ（製品番号６３５－００７９１；新田ゼラチン社製）、細胞懸濁液（１．１×１０^{7}ｃｅｌｌｓ／ｍｌ ｉｎ ＭＥＭ）と水を、容量比７：１：１：０．２：１．８にて氷上で混合した。この混合液（０．５ｍｌ）を１％ＢＳＡでコートした培養ディッシュに播種し、３７℃で１時間インキュベーションしてコラーゲンゲルを作製した。次いで、ＴＧＦ－β２（Ｒ＆Ｄ社製）１ｎｇ／ｍｌ及び本件安息香酸を０、０．０１、０．１、１μＭ添加した血清無し培地をコラーゲンゲル上にそれぞれ０．５ｍｌ加えて３７℃でインキュベートし、ゲルの直径を２４時間後に測定した。コントロールとして血清無し培地のみを０．５ｍｌ加えて同様にインキュベートした。結果を図１に示す。

[0041] （結果）

図１より、本件安息香酸は、マウス網膜色素上皮細胞を用いた、ＴＧＦによるコラーゲンゲル収縮を抑制することがわかる。このことは、本件安息香酸がコラーゲンのターンオーバーに寄与し、網脈絡膜障害の抑制に有効であり、眼組織での炎症、出血、感染、手術、外傷等の後に起こる組織リモデリング、つまり、網膜組織線維化、網脈絡膜瘢痕形成及び収縮を抑制する作用があるということを示している。

実施例 2

[0042] （マウスの網膜下瘢痕形成の抑制試験）

マウスの網膜下瘢痕モデルを作製することにより、本件安息香酸が網膜下瘢痕形成の抑制効果を有するかを調べた。マウスにおける網膜下瘢痕モデルは、Young-joonらの方法（Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52, 6089-6095(2001)）に準じて以下に示す方法で作製した。

[0043] （マウスにおける網膜下瘢痕モデルの作製）

まず、マウスＣ５７ＢＬ／６（ＳＬＣ社より購入）の眼底後ろ極部に、１箇所レーザー照射（０．０５秒、２００ｍＷ、５３２ｎｍ）を行い、ブルッフ膜を破壊した。これにより、脈絡膜からの炎症細胞浸潤を可能にすると同

時に、網膜下にエアバブルを生じさせた。

[0044] 次に、毛様体扁平部から３３Ｇ針を刺入し、網膜下に４×１０^{7}ｍｌのチオグリコレート誘導腹腔マクロファージ０．５μｌ、及び、本件安息香酸１μｇ、５μｇ、又は５０μｇを注入した。コントロールとしては本件安息香酸注入なし（０μｇ）とした。

[0045] 上記マクロファージ及び本件安息香酸の注入から７日後に網膜下を観察すると共に、網膜下瘢痕領域を測定した。結果を図２に示す。

[0046] （結果）

図２Ａに示すように、本件安息香酸を５０μｇ注入した場合には、コントロールと比較して瘢痕の形成が抑制されていた。また、図２Ｂに示すように、本件安息香酸の注入量が増加するにつれて、瘢痕領域（線維化領域）が狭くなっており、本件安息香酸により網膜下瘢痕の形成及び収縮を抑制可能であることが明らかとなった。

実施例 3

[0047] ［処方例］

（処方例１）点眼剤

１００ｍｌ中

本件安息香酸	１００ｍｇ
塩化ナトリウム	８００ｍｇ
ポリソルベート８０	適量
リン酸水素二ナトリウム	適量
リン酸二水素ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

滅菌精製水に本件安息香酸及びそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合して点眼液を調製する。本件安息香酸等の添加量を変えることにより、濃度が０．０５％（Ｗ／Ｖ）、０．３％（Ｗ／Ｖ）、０．５％（Ｗ／Ｖ）又は１％（Ｗ／Ｖ）の点眼剤を調製できる。

[0048] （処方例２）眼軟膏

１００ｇ中

本件安息香酸	０．３ｇ
流動パラフィン	１０．０ｇ
白色ワセリン	適量

均一に溶融した白色ワセリン及び流動パラフィンに、本件安息香酸を加え、これらを十分に混合して後に徐々に冷却することで眼軟膏を調製する。本件安息香酸等の添加量を変えることにより、濃度が０．０５％（Ｗ／Ｗ）、０．１％（Ｗ／Ｗ）、０．５％（Ｗ／Ｗ）又は１％（Ｗ／Ｗ）の眼軟膏を調製できる。

[0049]（処方例３）錠剤

１００ｍｇ中

本件安息香酸	１ｍｇ
乳糖	６６．４ｍｇ
トウモロコシデンプン	２０ｍｇ
カルボキシメチルセルロースカルシウム	６ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	６ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．６ｍｇ

本件安息香酸、トウモロコシデンプン及び乳糖を混合機中で混合し、その混合物にカルボキシメチルセルロースカルシウム及びヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒し、得られた顆粒を乾燥後整粒し、その整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で打錠する。また、本件安息香酸等の添加量を変えることにより、１００ｍｇ中の含有量が０．１ｍｇ、１０ｍｇ又は５０ｍｇの錠剤を調製できる。

産業上の利用可能性

[0050] 本発明の網脈絡膜障害の抑制剤の有効成分である（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩は、網脈絡膜における網膜色素上皮細胞

、線維芽細胞、グリア細胞等におけるコラーゲン収縮を強力に抑制することにより、網脈絡膜障害の抑制剤、特に網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮の抑制剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] （Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩を有効成分として含有する網脈絡膜障害の抑制剤。

[請求項2] （Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸、そのエステル又はそれらの塩が、（Ｅ）－４－（２－｛３－［（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル｝ビニル）安息香酸又はその塩である、請求項１記載の網脈絡膜障害の抑制剤。

[請求項3] 網脈絡膜障害が、網膜上、網膜内、又は網膜下のいずれかの組織における網脈絡膜瘢痕の形成及び収縮である、請求項１又は２記載の網脈絡膜障害の抑制剤。

[請求項4] 投与形態が点眼投与又は経口投与である、請求項１～３のいずれか記載の網脈絡膜障害の抑制剤。

[請求項5] 剤型が、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤又はカプセル剤である、請求項１～４のいずれか記載の網脈絡膜障害の抑制剤。