

(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
2015年10月8日(08.10.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/152416 A1

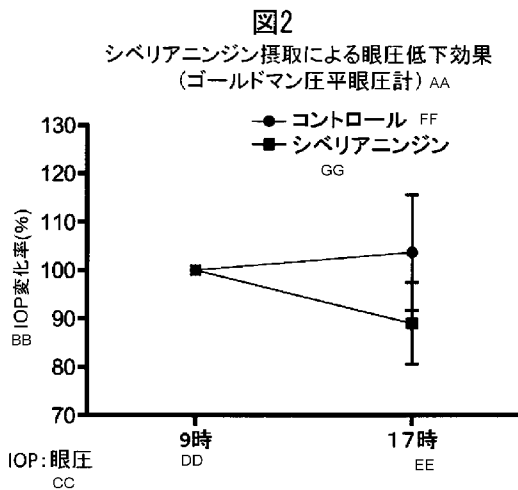
- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61K 36/254 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 36/54 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/060676
- (22) 国際出願日: 2015年4月3日(03.04.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-078084 2014年4月4日(04.04.2014) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東北大学(TOHOBU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 Miyagi (JP). 株式会社資生堂(SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 丸山 和一(MARUYAMA, Kazuichi); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 加治屋健太郎(KAJIYA, Kentaro); 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)内 Kanagawa (JP).

- 加治屋 美加(KAJIYA, Mika); 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル青和特許法律事務所 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, 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, 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),

[続葉有]

(54) Title: OCULAR HYPOTENSIVE AGENT

(54) 発明の名称: 眼圧降下剤



AA Ocular hypotensive effect by Siberian Ginseng intake (Goldmann applanation tonometer)
 BB Changing rate (%) in IOP
 CC IOP: intraocular pressure
 DD 9 o'clock
 EE 17 o'clock
 FF Control
 GG Siberian Ginseng

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel ocular hypotensive agent. The ocular hypotensive agent comprises a Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain 2) activator.

(57) 要約: 新規眼圧降下剤の提供。本発明は、Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain2) 活性化剤からなる、眼圧降下剤を提供する。



WO 2015/152416 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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：眼圧降下剤

技術分野

[0001] 本発明はTie2活性化（リン酸化）剤からなる、眼圧降下剤を提供する。

背景技術

[0002] 高齢化社会となった日本では、加齢に伴う眼疾患が増加している。現在、緑内障は中途失明の原因の第一位となり、潜在的な緑内障患者を含めるとわが国には400万人の患者がいることが推測されている。緑内障は40歳以上の約5%が罹患し、現在本邦において失明原因第一位の疾患である。緑内障は、視機能を司る網膜神経節細胞(Retinal ganglion cell; RGC)の障害に伴いRGCの菲薄化を生じ、その結果として視野障害を生じる視神経症である。RGCの障害の主な原因の一つは眼圧の上昇である。現状では唯一エビデンスのある眼圧下降治療により視野進行を遅らせることが緑内障治療の主流となっている。緑内障治療の中心となる方法は点眼薬や内服薬を用いて眼圧を低下させることである。しかしながら、緑内障において眼圧の低下に加え眼球の血行動態もまた重要であり、眼球血流循環の障害が緑内障を進行させることが報告されている。いずれにせよ病態に即した更なる新しい予防法や治療法の開発が望まれている。

[0003] 眼圧は、房水と呼ばれる眼内を循環する体液の一種により制御されている。眼には透過性の高い血管（脳血流閥門のような構造であり、透過性が低い）及びリンパ管が存在しないため、房水が栄養の供給を担っている。房水は毛様体で産生され、約90%以上がシュレム管を經由して眼外の静脈系へと流出する。シュレム管自体の組織解剖学的な研究は十分にされていないため、シュレム管のどのような機構を通じて房水の排出が行われているのかは未だ解明されていない。

[0004] 血管構造の安定化や血管新生に関与する因子としてアンジオポエチン（angiopoietin; Ang）が知られる。Angは血管内皮細胞に発現する受容体型チロシ

ンキナーゼTie (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain) -2を活性化させ、その機能を発揮することで知られる（非特許文献1）。Ang等のTie2活性化剤は、血管内皮細胞に発現するTie-2を介し、血管内皮細胞と、周皮細胞（ペリサイト）や血管平滑筋細胞のような血管壁細胞との接着を制御し、血管の構造的安定化に機能していることが理解されている（非特許文献2）。また、Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain 2) 活性化剤からなる、リンパ管の安定化剤が開示されており、該Tie2活性化剤が、アンジオポエチン1 (Ang-1)、ニッケイ (Cinnamomum) 属植物の抽出物、シベリアニンジン (Siberian Ginseng) 抽出物及びシリングアレシノールなどであることも開示されている。しかしながら、上記のとおり、そもそも眼内には透過性の高い血管もリンパ管も存在しないため、Tie-2と眼圧との関係が知られる由もない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2009/154237号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 163, 26-30 (2010)

非特許文献2：実験医学 Vol. 20, No.8 (2002), pp. 52-57

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、Tie2活性化（リン酸化）剤からなる、眼圧降下剤の提供にある。

課題を解決するための手段

[0008] 冒頭で述べたとおり、眼内圧は毛様体より産生・分泌される体液の一種である房水により調節される。房水の約90%はシュレム管を通じて排出されることまでは解明されているが、シュレム管自体の組織解剖学的な知見は得られておらず、房水流出機構は解明されていない。本発明者は、シュレム管の

生理学的・生化学的諸性質を調べたところ、シュレム管にはリンパ管と同様、Tie2が発現していることを見出した。この知見は全くの新規発見であり、また新規シュレム管内皮のマーカーになる可能性がある。この知見に基づき、Tie2活性化剤を投与してみたところ、コントロールと比較して眼圧が低下することを発見した。特に理論に拘束されるものではないが、これは、Tie2活性化剤の投与により、シュレム管におけるTie2が活性化され、房水が適切に排出されることによると考えられる。

[0009] 発明者らは、研究の結果、Tie2活性化剤の投与が、眼圧を低下させることを見出し、以下の発明を完成するに至った：

(1-1)Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain2) 活性化剤からなる、眼圧降下剤。

(1-2)前記Tie2活性化剤が、シュレム管におけるTie2を活性化する(1-1)に記載の眼圧降下剤。

(1-3)前記Tie2活性化剤が、シベリアニンジン (Siberian Ginseng) 及び／又はケイヒの抽出物である、(1-1)又は(1-2)に記載の眼圧降下剤。

(1-4)前記Tie2活性化剤が、シベリアニンジン (Siberian Ginseng) 及び／又はケイヒのアルコール抽出物である、(1-1)～(1-3)のいずれかに記載の眼圧降下剤。

(1-5)(1-1)～(1-4)のいずれかに記載の眼圧降下剤を含有する、組成物。

(1-6)(1-1)～(1-4)のいずれかに記載の眼圧降下剤を含有する、医薬組成物

。

(1-7)緑内障を予防及び／又は治療するための、(1-6)に記載の医薬組成物

。

(1-8)経口投与の剤型にある、(1-6)又は(1-7)に記載の医薬組成物。

(1-9)点眼剤の剤型にある、(1-6)又は(1-7)に記載の医薬組成物。

(2-1)眼圧低下のために使用するための、Tie2活性化剤。

(2-2)シュレム管におけるTie2を活性化する、(2-1)に記載のTie2活性化剤

。

(2-3)シベリアニンジン及び／又はケイヒの抽出物である、(2-1)又は(2-2)に記載のTie2活性化剤。

(2-4)シベリアニンジン及び／又はケイヒのアルコール抽出物である、(2-1)～(2-3)のいずれかに記載のTie2活性化剤。

(2-5)緑内障を予防及び／又は治療するための、(2-1)～(2-4)のいずれかに記載のTie2活性化剤。

(2-6)前記Tie2活性化剤が、経口で投与される、(2-1)～(2-5)のいずれかに記載のTie2活性化剤。

(2-7)前記Tie2活性化剤が、点眼剤として投与される、(2-1)～(2-5)のいずれかに記載のTie2活性化剤。

(3-1)眼圧低下を必要とする対象者にTie2活性化剤を投与することによる、眼圧低下方法。

(3-2)前記Tie2活性化剤が、シュレム管におけるTie2を活性化する、(3-1)に記載の方法。

(3-3)前記Tie2活性化剤が、シベリアニンジン及び／又はケイヒの抽出物である、(3-1)又は(3-2)に記載の方法。

(3-4)前記Tie2活性化剤が、シベリアニンジン及び／又はケイヒのアルコール抽出物である、(3-1)～(3-3)のいずれかに記載の方法。

(3-5)緑内障を予防及び／又は治療するための、(3-1)～(3-4)のいずれかに記載の方法。

(3-6)前記Tie2活性化剤が、経口で投与される、(3-1)～(3-5)のいずれかに記載の方法。

(3-7)前記Tie2活性化剤が、点眼剤として投与される、(3-1)～(3-5)のいずれかに記載の方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、Tie2活性化剤の投与により、シュレム管のTie2を活性化し、眼圧を低下させることができる。本発明によれば、Tie2活性化剤からなる眼圧降下剤を含有する医薬組成物やサプリメント等の食品組成物を、緑内

障を予防及び／又は治療するために用いることができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、シュレム管におけるTie2の発現状態を示す。図1Aは、眼の解剖学的模式図を示す。図1Bは、HE染色した眼球組織切片を示す(4倍)。図1Cは、図1Bを拡大したものを示し(10倍)、矢印はシュレム管を指す。図1Dは、同じ組織をanti-Tie2抗体で染色したものを示し、矢印はanti-Tie2抗体で染色されたシュレム管を指す。図1Eは、同じ組織をHoechstで核染色したものを示し、矢印はシュレム管を指す。

[図2]図2は、シベリアニンジン抽出物を朝9時に経口投与した場合の、9時と17時における眼圧を示す。

[図3]図3は、シベリアニンジン抽出物を午前8時に経口投与した場合の、各時間における眼圧を示す。

[図4]図4は、ケイヒ抽出物を朝9時に経口投与した場合の、9時と17時における眼圧を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 一つの態様では、本発明は、Tie2活性化剤からなる眼圧降下剤に関する。また、本発明は、Tie2活性化剤からなる眼圧降下剤を含有する医薬組成物やサプリメント等の食品組成物に関する。本発明の医薬組成物やサプリメント等の食品組成物は、極めて優れた眼圧降下作用を有するので、緑内障、高眼圧症の予防及び／又は治療するために用いることができる。これまでに知られている眼圧降下剤としては、交感神経刺激薬、交感神経遮断薬、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン関連薬、炭酸脱水素酵素阻害薬などがあるが、本発明のようにシュレム管におけるTie2を活性化することにより、房水の適切な排出を促す眼圧降下剤はこれまで知られていない。

[0013] Tie2の活性化剤は特に限定されるものではないが、アンジオポエチン1など、Tie2を活性化する活性を有することが周知のものや、ニッケイ (Cinnamomum) 属植物由来の抽出物、シベリアニンジン (Siberian Ginseng) 抽出物あるいはシリングアレシノール、エレウテロシドE (Eleutheroside)、エレウテロ

シドE 1といった、本発明者がその活性を有することを見出したものが挙げられる。なお、ここでいうTie2の活性化とはTie2をリン酸化することでその活性体（リン酸化Tie2）に変換できる能力をいう。

[0014] ニッケイ属はクスノキ目 (Lauraceae)、クスノキ科 (Lauraceae)の植物であり、300以上の種が存在し、例えばケイ (Cinnamomum cassia Blume)、クスノキ (C. camphora)、マルバニッケイ (C. daphnoides) シバニッケイ (C. doederleinii)、ヤブニッケイ (C. japonicum)、オガサワラヤブニッケイ (C. pseudo-pedunculatum)、ニッケイ (C. sieboldii)、シバヤブニッケイ (Cinnamomum x takushii)、セイロンニッケイ (C. verum)、シナモン (C. zeylanicum) が知られる。本発明におけるTie2活性化剤として好ましくはケイ (Cinnamomum cassia Blume)、特にケイの若枝であるケイシ（桂枝）又はケイヒ（桂皮）由来の抽出物が使用される。

[0015] シベリアニンジン (Siberian Ginseng) は、エゾウコギとも呼ばれ、ウコギ科に属する植物である。薬用部分は根皮であり、古くから漢方や生薬の原料として使われてきている。

[0016] 上記抽出物は常法により得ることができ、例えばその起源となる植物を抽出溶媒とともに常温又は加熱して浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水性溶媒、例えば水、生理食塩水、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、あるいは有機溶媒、例えばエタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン等のアルコール類、含水アルコール類、クロロホルム、ジクロルエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等を、それぞれ単独あるいは組み合わせて用いることができる。好ましくは、溶媒として水が使用される。上記溶媒で抽出して得られた抽出物をそのまま、あるいは例えば凍結乾燥などにより濃縮したエキスを使用でき、また必要であれば吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー（例えばアンバーライトXAD-2）のカラムにて吸着させた後、所望の溶媒で溶出し、さらに濃縮したものや

活性成分のみも使用することができる。

- [0017] 本発明の医薬組成物の投与形態は、経口、非経口、外用等であってよい。剤型としては、例えば錠剤、粉剤、カプセル剤、顆粒剤、エキス剤、シロップ剤等の経口投与剤、又は注射剤、点滴剤、点眼剤、若しくは坐剤等の非経口投与剤軟膏、クリーム、乳液、ローション等の外用剤を挙げることができる。食品組成物の投与形態としてはサプリメント、顆粒剤、ドリンク剤等を挙げることができる。
- [0018] 本発明の医薬組成物中や食品組成物中のTie2活性化剤の配合量は、用途に応じて適宜決定できるが、一般には剤全量中、0.0001~20.0モル%、好ましくは0.0001~10.0モル%である。
- [0019] また、本発明の医薬組成物中や食品組成物中には、例えば、通常の食品や医薬品に使用される賦形剤、防湿剤、防腐剤、強化剤、増粘剤、乳化剤、酸化防止剤、甘味料、酸味料、調味料、着色料、香料等を必要に応じて適宜配合することができる。
- [0020] 本発明の眼用医薬組成物は、その剤形に依存して慣用の医薬的に許容される担体を併用することができる。
- [0021] 本発明の眼用医薬組成物には、任意的に、糖質、電解質、アミノ酸、ビタミン、脂質、医薬品添加物、医薬品等の各種成分が配合されていてよい。そのような成分の例には、例えば、糖類、例えばグルコース、マルトース等、オリゴ糖、マンニトール、糖アルコール類、例えばソルビトール等；電解質、例えば塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、塩化カルシウム等；アミノ酸、例えばグリシン、アラニン等；ビタミン類、例えば塩酸チアミン、リン酸リボフラビンナトリウム、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸アミド、葉酸、ピオチン、ビタミンA、L-アスコルビン酸、 α -グリコシルアスコルビン酸等及びそれらの誘導体が挙げられ、必要に応じてこれらを適宜組合せて配合してよい。
- [0022] 本発明の眼用医薬組成物としては、通常使用される添加剤、例えば保存剤、例えばパラオキシ安息香酸メチル、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザ

ルコニウム等；安定化剤、例えばエデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等；緩衝剤、例えば硼砂、硼酸、炭酸水素ナトリウム等；増粘剤、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール、プルラン等；溶解補助剤、例えばポリソルベート80等；を配合してよい。

[0023] 本発明の眼用医薬組成物が緑内障治療又は予防薬として用いるときは、コリン系眼圧降下剤(例えばピロカルピン、縮瞳効果に優れたカルバコール等)、抗コリンステラーゼ(例えばデメカリウム、D.F.P.、エコチオフェート等)、縮瞳剤としてのサリチル酸フィゾスチグミン、塩酸ピロカルピン等、静注用高浸透圧剤としてのマンニトール、グリセリン、イソソルバイド等、点眼剤用防腐剤としてのクロロブタノール、ベンズアルコニウムクロリド、プロピルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、他の炎症疾患予防および治療に用いられるペニシリン、サルファ剤、クロラムフェニコール、コルチネゾン、クロルフェニラミン等を配合してもよい。

実施例

[0024] 次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

[0025] 実験1：シュレム管におけるTie2の発現

マウス眼球をパラホルムアルデヒド固定した後、6 μ mの凍結切片をスライドガラス上で作製した。一次抗体をanti-Tie2抗体(Santa Cruz Biotechnology、希釈倍率200倍)、2次抗体をAlexa Fluor594で標識されたanti-rabbit IgGにて発色した。蛍光顕微鏡(オリンパス)にて観察し、写真を取得した。

図1CはHE染色した眼球組織切片を拡大したものであり、矢印はシュレム管を指す。図1Dは同じ組織をanti-Tie2抗体で染色したものであり、矢印はanti-Tie2抗体で染色されたシュレム管を指す。シュレム管が染色されたことにより、シュレム管においてTie2が発現していることが分かる。

[0026] 実験2：眼圧測定試験1(シベリアニンジン)

対象者はゴールドマン圧平眼圧計にて両眼の眼圧が22mmHg以下、かつ細隙

灯顕微鏡検査および眼底検査にて明らかな異常を認めず、眼圧・眼球血流に影響を及ぼす眼疾患・手術歴の既往や高血圧症や糖尿病などの全身疾患の既往、喫煙歴、点眼薬・内服歴のない成人の健常者とする。Tie2活性化剤として、シベリアニンジンの根を30%エタノールで抽出したシベリアニンジン抽出物（アスク薬品）であるシベリア人参粉末を使用した。

サンプルサイズを20名（男女各10名）と予測し、全対象者についてシベリア人参粉末を投与する。洗い流し期間を1ヶ月以上あげ、3回の内服と前後における眼圧や血圧、脈拍、レーザースペックル検査を行う。主要エンドポイントは眼圧の低下であり、副次エンドポイントはレーザースペックルフローグラフィにより計測された眼球血流の増加である。これらエンドポイントに対しシベリア人参粉末について統計解析（ANOVA）をおこなった。

図2は、摂取時（午前9時）と17時における眼圧を示す。シベリア人参粉末摂取後、3時間程度で眼圧の低下が見られ、8時間程度持続した。なお、コントロールはシベリア人参粉末を摂取していない同一の対象者とし、眼圧の測定はシベリア人参粉末の摂取日とは異なる日に行った。

[0027] 実験3：眼圧測定試験2（シベリアニンジン）

内服時を午前8時とし、非接触型眼圧計により眼圧を測定した以外は、実験2と同様の条件を用いた。

図3は、各時間における眼圧を示す。シベリア人参粉末摂取後、10時間程度まで眼圧の低下が見られた。

[0028] 実験4：眼圧測定試験（ケイヒ）

対象者はゴールドマン圧平眼圧計にて両眼の眼圧が22mmHg以下、かつ細隙灯顕微鏡検査および眼底検査にて明らかな異常を認めず、眼圧・眼球血流に影響を及ぼす眼疾患・手術歴の既往や高血圧症や糖尿病などの全身疾患の既往、喫煙歴、点眼薬・内服歴のない成人の健常者とする。Tie2活性化剤として、ケイヒの樹皮を30%エタノールで抽出したケイヒエキスパウダー（日本粉末薬品株式会社）を使用した。

サンプルサイズを8名（女性5名・男性3名）とし、全対象者について午前

9時を投与時刻としてケイヒエキスパウダーを100mg摂取させ（市販のミネラルウォーターとともに：商品名；い・ろ・は・す）（登録商標）、ゴールドマン圧平眼圧計により眼圧を測定した。洗い流し期間を1ヶ月以上あげ、1回の内服と前後における眼圧や血圧、脈拍、レーザースペックル検査を行った。主要エンドポイントは眼圧の低下であり、副次エンドポイントはレーザースペックルフローグラフィにより計測された眼球血流の増加である。これらエンドポイントに対しケイヒ粉末について統計解析（ANOVA）をおこなった。

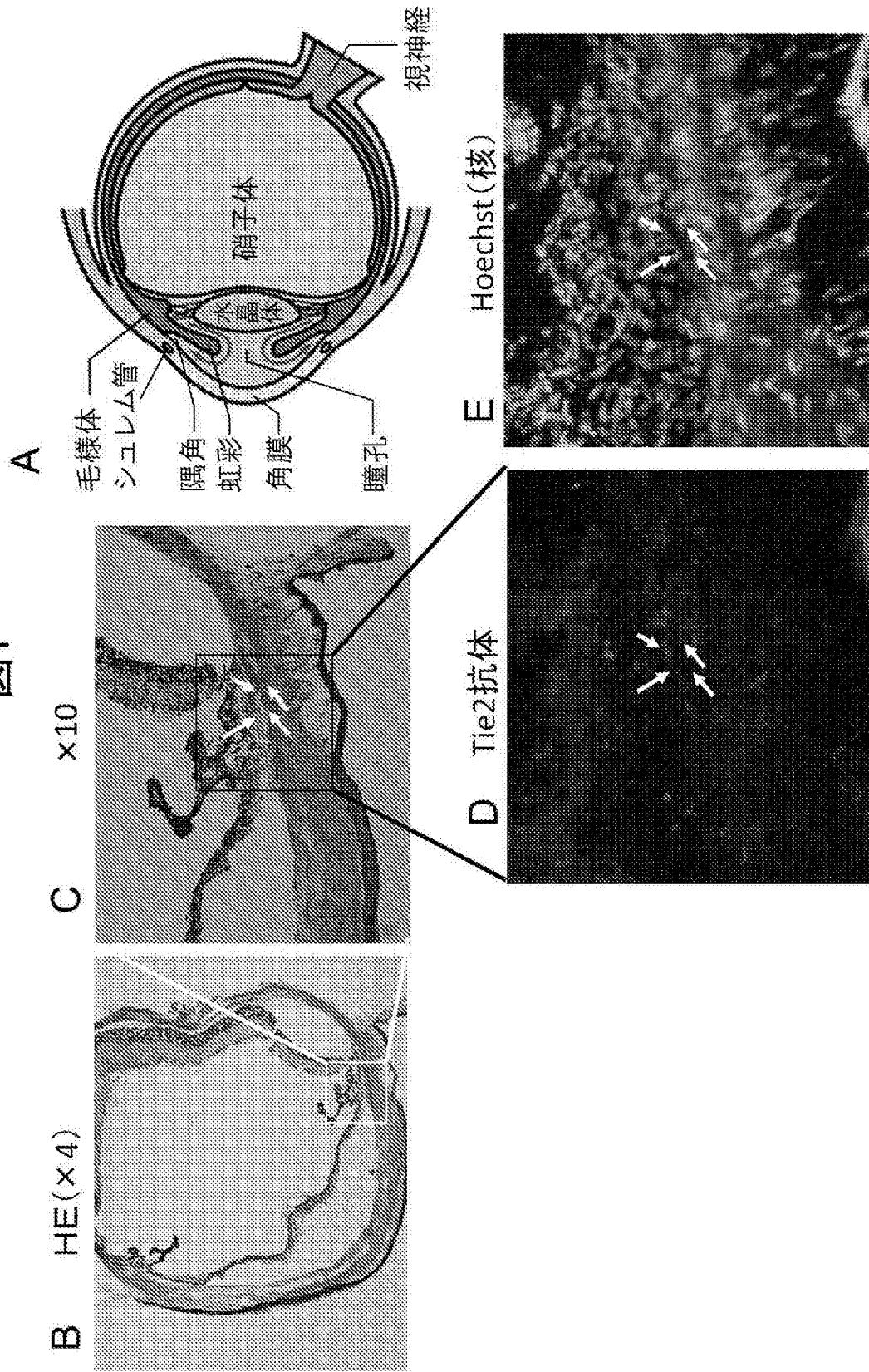
図4は、各時間における左眼の眼圧を示す。ケイヒ粉末摂取後、3時間で有意に眼圧の減少が見られた。このような眼圧の低下は、ケイヒ粉末摂取後10時間程度まで見られた。なお、コントロールはケイヒ粉末を摂取していない同一の対象者とし、眼圧の測定はケイヒ粉末の摂取日とは異なる日に行った。

請求の範囲

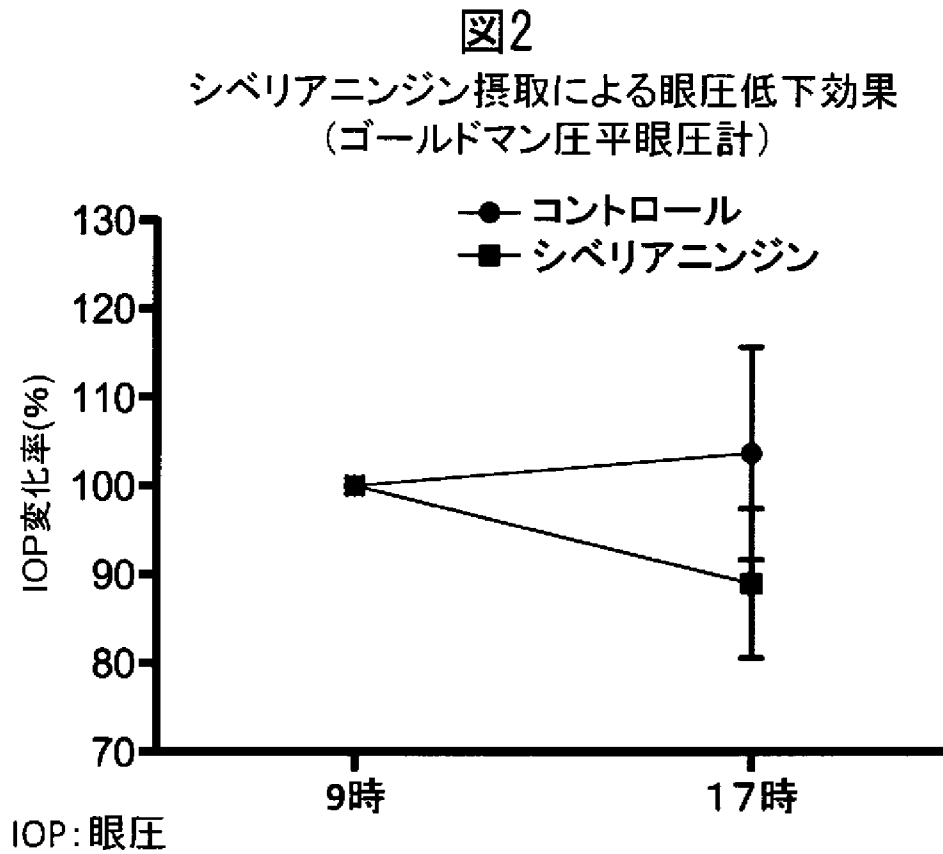
- [請求項1] Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain2) 活性化剤からなる、眼圧降下剤。
- [請求項2] 前記Tie2活性化剤が、シュレム管におけるTie2を活性化する、請求項1に記載の眼圧降下剤。
- [請求項3] 前記Tie2活性化剤が、シベリアニンジン (Siberian Ginseng) 及び／又はケイヒの抽出物である、請求項1又は2に記載の眼圧降下剤。
- [請求項4] 前記Tie2活性化剤が、シベリアニンジン (Siberian Ginseng) 及び／又はケイヒのアルコール抽出物である、請求項1～3のいずれか一項に記載の眼圧降下剤。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれか一項に記載の眼圧降下剤を含有する、組成物。
- [請求項6] 請求項1～4のいずれか一項に記載の眼圧降下剤を含有する、医薬組成物。
- [請求項7] 緑内障を予防及び／又は治療するための、請求項6に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 経口投与の剤型にある、請求項6又は7に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 点眼剤の剤型にある、請求項6又は7に記載の医薬組成物。

[図1]

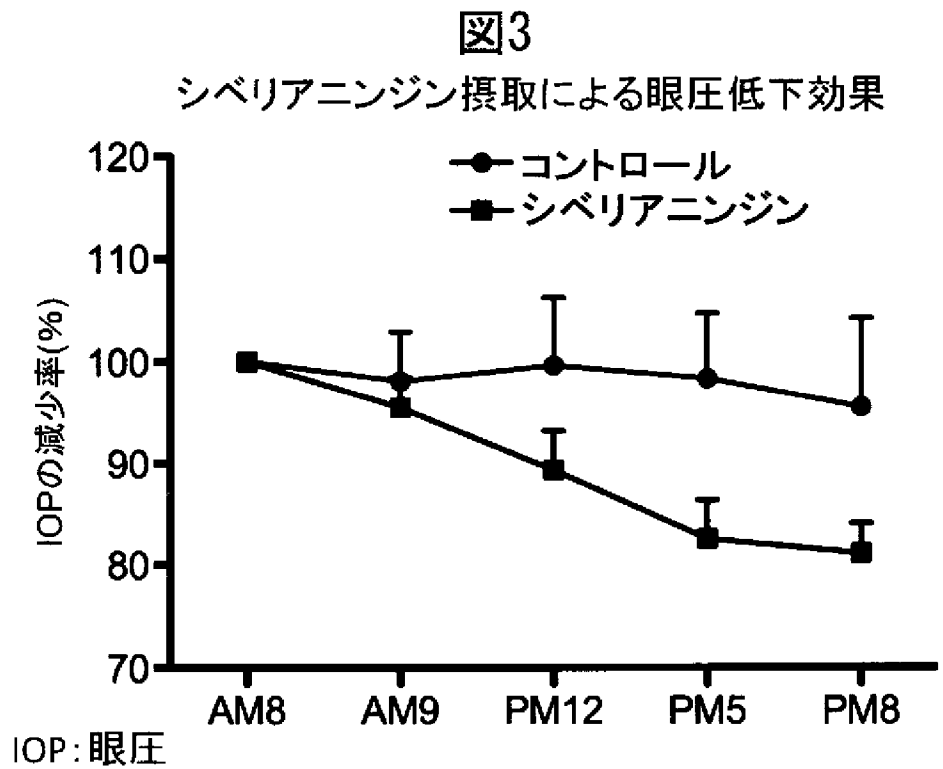
図1



[図2]

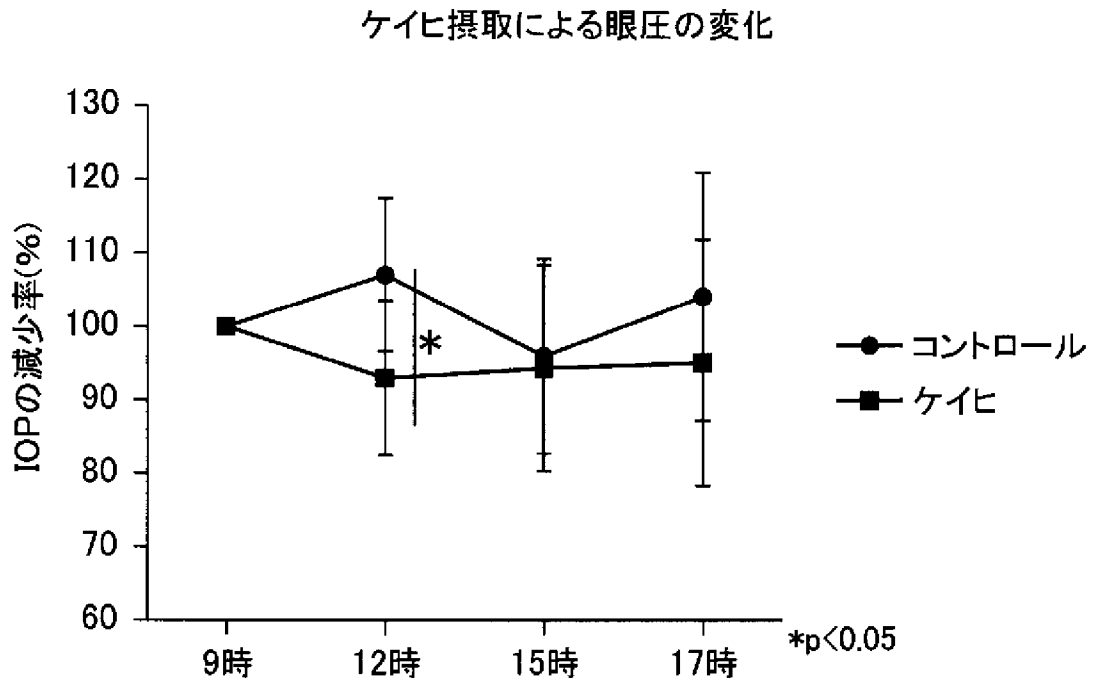


[図3]



[図4]

図4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/060676

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K36/254(2006.01)i, A61K36/54(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K45/00, A61K36/254, A61K36/54, A61P27/06, 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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), CiNii, Ichushi WEB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/154237 A1 (Shiseido Co., Ltd.), 23 December 2009 (23.12.2009), claims; paragraphs [0014], [0018], [0020] & JP 2012-107041 A & JP 4970594 B & US 2011/0091584 A1 & EP 2319537 A1 & EP 2526955 A1 & CN 102056630 A & HK 1152866 A & KR 10-2011-0027659 A & TW 201010740 A & TW 201233402 A & CN 102813689 A & ES 2517491 T	1-6, 8, 9
X	JP 2005-68014 A (Yugen Kaisha Nonogawa Shoji), 17 March 2005 (17.03.2005), claims 1, 4; paragraph [0016] (Family: none)	1-6, 8, 9

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
17 June 2015 (17.06.15)

Date of mailing of the international search report
30 June 2015 (30.06.15)

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/JP2015/060676

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-89385 A (Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 April 2001 (03.04.2001), claim 1; paragraphs [0012], [0009] (Family: none)	1-6, 8, 9
X Y	JP 2000-319191 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 November 2000 (21.11.2000), claims 1, 5; test examples; table 1; paragraph [0036] (Family: none)	5, 6, 8, 9 1-9
Y	JP 2-502635 A (The General Hospital Corp.), 23 August 1990 (23.08.1990), claim 24; examples 11, 12; fig. 8, 9A & US 5500230 A & WO 1988/005306 A1 & EP 341264 A & EP 583821 A1 & DE 3856401 D & CA 1319099 A & AT 191145 T	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/060676

Subject to be covered by this search:

Claim 1 relates to an ocular hypotensive agent that comprises as an active ingredient a compound defined by a desired property "Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain 2) activator".

Although claim 1 involves all compounds having such a property, the matter disclosed within the meaning of PCT Article 5 is merely a slight portion of claimed compounds and is therefore considered to lack the support by the disclosure in the description within the meaning of PCT Article 6.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope of compounds having the above property "Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain 2) activator" could be specified. Thus, claim 1 also fails to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

Therefore, the search was practiced on the relationship between Tie2 activity and ocular tension lowering and ocular hypotensive agents comprising, as an active ingredient, the extract that are specifically described in the description and specified in claims 3 and 4.

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K36/254(2006.01)i, A61K36/54(2006.01)i, A61P27/06(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. A61K45/00, A61K36/254, A61K36/54, A61P27/06, 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>1971-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2015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	1971-2015年	日本国実用新案登録公報	1996-2015年	日本国登録実用新案公報	1994-2015年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2015年													
日本国実用新案登録公報	1996-2015年													
日本国登録実用新案公報	1994-2015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>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), CiNii, 医中誌WEB (Ichushi WEB)</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 2009/154237 A1 (株式会社資生堂) 2009.12.23, 特許請求の範囲、段落 [0014], [0018], [0020] & JP 2012-107041 A & JP 4970594 B & US 2011/0091584 A1 & EP 2319537 A1 & EP 2526955 A1 & CN 102056630 A & HK 1152866 A & KR 10-2011-0027659 A & TW 201010740 A & TW 201233402 A & CN 102813689 A & ES 2517491 T </td> <td>1-6, 8, 9</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 2009/154237 A1 (株式会社資生堂) 2009.12.23, 特許請求の範囲、段落 [0014], [0018], [0020] & JP 2012-107041 A & JP 4970594 B & US 2011/0091584 A1 & EP 2319537 A1 & EP 2526955 A1 & CN 102056630 A & HK 1152866 A & KR 10-2011-0027659 A & TW 201010740 A & TW 201233402 A & CN 102813689 A & ES 2517491 T	1-6, 8, 9						
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 2009/154237 A1 (株式会社資生堂) 2009.12.23, 特許請求の範囲、段落 [0014], [0018], [0020] & JP 2012-107041 A & JP 4970594 B & US 2011/0091584 A1 & EP 2319537 A1 & EP 2526955 A1 & CN 102056630 A & HK 1152866 A & KR 10-2011-0027659 A & TW 201010740 A & TW 201233402 A & CN 102813689 A & ES 2517491 T	1-6, 8, 9												
<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>「&」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>17.06.2015</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>30.06.2015</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>春田 由香</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>	<table border="1"> <tr> <td>4U</td> <td>4147</td> </tr> </table>	4U	4147										
4U	4147													

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
X	JP 2005-68014 A (有限会社野々川商事) 2005.03.17, 請求項1, 4, 段落【0016】 (ファミリーなし)	1-6, 8, 9
X	JP 2001-89385 A (小林製薬株式会社) 2001.04.03, 請求項1, 段落【0012】, 【0009】 (ファミリーなし)	1-6, 8, 9
X	JP 2000-319191 A (武田薬品工業株式会社) 2000.11.21, 請求項1, 5, 試験例, 表1, 段落【0036】 (ファミリーなし)	5, 6, 8, 9
Y		1-9
Y	JP 2-502635 A (ザ・ゼネラル・ホスピタル・コーポレーション) 1990.08.23, 請求項24, 実施例11, 12, 第8, 9A図 & US 5500230 A & WO 1988/005306 A1 & EP 341264 A & EP 583821 A1 & DE 3856401 D & CA 1319099 A & AT 191145 T	1-9

<調査の対象について>

請求項1は、「Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain2) 活性化剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする眼圧降下剤に関するものである。そして、請求項1は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「Tie2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain2) 活性化剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求項1は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、Tie2 活性と眼圧降下との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求項3、4に特定されている抽出物を有効成分とする眼圧降下剤について行った。