

(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 9 月 3 日(03.09.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/129451 A1

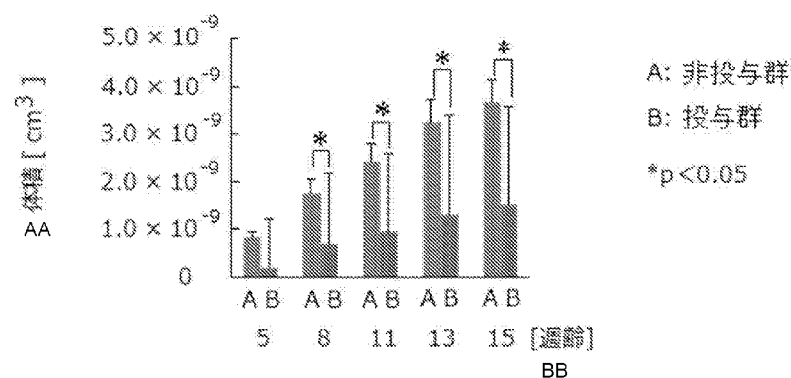
- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 19/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/053658
- (22) 国際出願日: 2015 年 2 月 10 日(10.02.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-033916 2014 年 2 月 25 日(25.02.2014) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東京大学(THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 大庭 伸介(OHBA, Shinsuke); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 鄭 雄一(TEI, Yuichi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 山本 健一(YAMAMOTO, Kenichi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 前田 祐二郎(MAEDA, Yujiro); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 廣田 浩一, 外(HIROTA, Koichi et al.); 〒1510053 東京都渋谷区代々木 1-2-4-10 T S ビル 4 階 山の手合同国際特許事務所 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PATHOLOGY PROGRESSION INHIBITOR FOR SPINAL LIGAMENT OSSIFICATION

(54) 発明の名称: 脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤

[図2]



A Untreated group
B Treated group
AA Volume
BB Age in weeks

(57) Abstract: Provided is a pathology progression inhibitor that is for spinal ligament ossification and that comprises a vitamin H₂ antagonist.

(57) 要約: ヒスタミンH₂受容体拮抗剤を含む脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤である。

WO 2015/129451 A1

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： 脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 異所性石灰化は、軟組織における石灰化物質の沈着として定義され、異所性骨化とも呼ばれる。原因としては、外傷性、神経性、遺伝性に分けられる。根本的な治療法はなく、非ステロイド抗炎症剤や局所的な放射線治療などの対症療法が一般的に行われている。

[0003] 脊柱靱帯骨化症 (Ossification of spine ligament (OSL)) は、骨化した靱帯の部分により、後縦靱帯骨化症 (Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL))、黄色靱帯骨化症 (Ossification of yellow ligament (OYL))、前縦靱帯骨化症 (Ossification of anterior longitudinal ligament (OALL)) に分類されている。

[0004] 後縦靱帯骨化症は、厚生労働省から難病に指定されており、脊柱を縦に走る後縦靱帯の骨化が脊柱管の狭窄を引き起こした結果、脊髓または脊髓から分枝する神経が圧迫されて神経障害を引き起こす病気である。前記後縦靱帯骨化症に対しては、圧迫された神経の保護を目的とした保存的療法が第一選択であり、神経症状が強い場合は、手術的に骨化部位の除去や脊柱管拡大を図るが、手術侵襲が問題となる。

また、後縦靱帯骨化症は、黄色靱帯骨化症、及び前縦靱帯骨化症を合併しやすいことも問題となる。

[0005] これまでに、後縦靱帯骨化症については、疾患モデルマウスである *ttw* マウス (例えば、非特許文献 1 から 2 参照) を用いた様々な研究がなされて

いる。

しかしながら、前記保存的療法や手術に代わる有用な手段は、未だ提供されていないのが現状である。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Okawa A et al., Nat Genet 19 : 271-273、1998年

非特許文献2: Hirakawa H et al., J Orthop Sci 9 : 591-597、2004年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制することができる脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 前記課題を解決するため、本発明者らは鋭意検討した結果、驚くべきことに、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などの治療に用いられているヒスタミン H_2 受容体拮抗剤が、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制することができることを見出し、本願発明を完成するに至った。

[0009] 本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

＜1＞ ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤を含むことを特徴とする脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤である。

＜2＞ 脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制する方法であって、個体に、前記＜1＞に記載の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤を投与することを特徴とする方法である。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制することができる脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、試験例1で撮影したマイクロCT像である。

[図2]図2は、試験例1において、異所性骨化巣の体積を評価したグラフである。

[図3]図3は、試験例1の非投与群のマウス（15週齢）の骨密度数値像である。

[図4]図4は、試験例2における7週齢のマウスのマイクロCT像である。

発明を実施するための形態

[0012] （脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤）

本発明の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤を少なくとも含み、必要に応じて更にその他の成分を含む。

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制するために用いられる。

本発明において、脊柱靱帯骨化症の病状の進行の抑制には、異所性骨化巣の発達を抑制することや、骨化部位の外科的摘出後の再発を抑制することが含まれる。

[0013] <ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤>

前記ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤は、ヒスタミン H_2 受容体を競合的に拮抗するものであり、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などの治療に用いられている。

前記ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ファモチジン、ラニチジン、ニザチジン、シメチジン、ロキサチジン、ラフチジンなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

前記ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤の中でも、ファモチジン、ラニチジン、ニザチジン、シメチジン、ロキサチジンが好ましく、ファモチジン、シメチジ

ンがより好ましい。

[0014] 前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤は、塩の態様であってもよい。

前記塩としては、薬理学的に許容され得る塩であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0015] 前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤は、化学合成したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。

[0016] 前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤は、有効成分のみからなる態様であってもよいし、その他の成分を含む態様であってもよい。

[0017] 前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤における前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤そのものであってもよい。

[0018] <その他の成分>

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤におけるその他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、薬理学的に許容され得る担体などが挙げられる。

前記薬理学的に許容され得る担体としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプンなどが挙げられる。

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤における前記その他の成分の含有量としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0019] <脊柱靱帯骨化症>

脊柱靱帯骨化症は、脊柱に関する靱帯の骨化症をいう。前記脊柱靱帯骨化症は、骨化した靱帯の部分により、後縦靱帯骨化症、黄色靱帯骨化症、前縦靱帯骨化症に分類される。

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、後縦靱帯骨化症の病状の進行の抑制に好適に用いることができる。

[0020] <使用>

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、単独で使用されてもよいし、他の成分を有効成分とする医薬と併せて使用されてもよい。また、前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、他の成分を有効成分とする医薬中に配合された状態で使用されてもよい。

[0021] <剤形>

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤の剤形としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、液状、粉末状、カプセル状、錠剤状などの剤形とすることができる。これらの剤形の前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、常法に従い製造することができる。

[0022] <投与>

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤の投与方法、投与量、投与時期、及び投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0023] 前記投与方法としては、例えば、前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤の剤形などに応じて適宜選択することができ、経口又は非経口で投与することができる。

[0024] 前記投与量としては、特に制限はなく、投与対象個体の年齢、体重、体質、症状、他の成分を有効成分とする医薬や薬剤の投与の有無など、様々な要因を考慮して適宜選択することができる。

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤の1日当たりの投与量は、例えば、前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤の有効成分の量として、体重1 g当たり、0.5 μg～16 μgとすることができる。

[0025] 前記投与時期としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0026] 前記投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、特にヒトが好適に挙げられる。

[0027] 前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を

抑制することができるので、脊柱靱帯骨化症に伴う病態の予防にも好適に用いることができる。前記脊柱靱帯骨化症に伴う病態としては、例えば、知覚障害、運動障害などが挙げられる。

[0028] 前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、従来の外科的治療に代わる、非侵襲的な内科的手段となり得る。

[0029] (脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制する方法)

前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤は、個体に投与することにより、個体における脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制することができる。したがって、本発明は、個体に前記脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤を投与することを特徴とする、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制する方法にも関する。

実施例

[0030] 以下に試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの試験例に何ら限定されるものではない。

[0031] (試験例 1)

<モデル動物>

後縦靱帯骨化症の疾患モデルマウスである *t t w* マウスを用意した (日本クレア株式会社製)。前記 *t t w* マウスは、*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1)* 遺伝子に点変異を有し、骨膜や靱帯の異所性骨形成のため、脊柱管の狭窄性病変を 100% 自然発症する。特に大後頭孔を含む上位頸椎部に異所性骨形成が観られる (Okawa A et al., Nat Genet 19:271-273、1998 年、Hirakawa H et al., J Orthop Sci 9:591-597、2004 年参照)。

[0032] <試験>

前記 *t t w* マウスを以下の 2 群に分け、脊柱靱帯骨化症の病状の進行を調べた。

(1) ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤投与群 ($n = 8$)

ヒスタミンH₂受容体拮抗剤として、塩酸ファモチジン（S i g m a - A l d r i c h社製）を用いた。前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤の1日当たりの投与量は、前記t t wマウスの体重1 g当たり0. 6 6 7 μ gとした。前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤は、マウスの平均飲水量を基に、前記投与量となるように給水瓶に添加し、4週齢から15週齢までの11週間、経口投与した。

（2） ヒスタミンH₂受容体拮抗剤非投与群（n = 8）

前記ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群において、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤を非投与とした以外は、同様にして飼育した。

[0033] 各個体につき、投与1週間後（5週齢）、4週間後（8週齢）、7週間後（11週齢）、9週間後（13週齢）、11週間後（15週齢）に、実験動物用3DマイクロX線CT R__mCT2（株式会社リガク製）を用いて、上位頸椎レベルの異所性骨化巣のマイクロCT撮影を行った。結果を図1に示す。

図1の結果から、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群（以下、「投与群」と称することがある）では、上位頸椎レベルの異所性骨化巣（矢印部参照）の発達が、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤非投与群（以下、「非投与群」と称することがある）よりも抑制されていることが確認された。

[0034] また、撮影したマイクロCTデータを基に、ボリュームレンダリング機能で3D表示画像を作成し、3次元画像解析ソフトTRI／3D-BON（ラトックシステムエンジニアリング株式会社製）を用いて、第1頸椎及び第2頸椎の後縦靱帯部の異所性骨化の観察及び定量的評価を行った。

異所性骨化巣の体積を評価した結果を図2に示し、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤非投与群のt t wマウス（15週齢）の骨密度数値像を図3に示す。

図2の結果から、投与群（B）では、非投与群（A）に対して有意に（p < 0. 05）、異所性骨化巣の体積が小さいことが確認された。

図3の結果から、矢印部の骨密度数値が高く、非投与群では、異所性骨化が生じていることが確認された。

[0035] 以上の結果から、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤であるファモチジンを投与することにより、上位頸椎レベルにおける経時的な異所性骨化巣の発達を抑制することができることが確認された。

[0036] (試験例2)

試験例1において、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群のヒスタミンH₂受容体拮抗剤及び投与量を以下のように変更した以外は、試験例1と同様にして試験した。

- ・ ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群－1

ヒスタミンH₂受容体拮抗剤として、ラニチジン（和光純薬工業株式会社製）を用い、1日当たりの投与量を、前記t t wマウスの体重1 g当たり5.003 μgとした。

- ・ ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群－2

ヒスタミンH₂受容体拮抗剤として、シメチジン（和光純薬工業株式会社製）を用い、1日当たりの投与量を、前記t t wマウスの体重1 g当たり13.340 μgとした。

- ・ ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群－3

ヒスタミンH₂受容体拮抗剤として、ニザチジン（L K T L a b o r a t o r i e s社製）を用い、1日当たりの投与量を、前記t t wマウスの体重1 g当たり5.003 μgとした。

- ・ ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群－4

ヒスタミンH₂受容体拮抗剤として、ロキサチジン（和光純薬工業株式会社製）を用い、1日当たりの投与量を、前記t t wマウスの体重1 g当たり2.501 μgとした。

[0037] 投与3週間後（7週齢）の各群のマウスについて、実験動物用3DマイクロX線C T R__m C T 2（株式会社リガク製）を用いて、上位頸椎レベルの異所性骨化巣のマイクロC T撮影を行った。結果を図4に示す。

図4の結果から、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤投与群では、いずれの群においても、上位頸椎レベルの異所性骨化巣の発達が、ヒスタミンH₂受容体拮抗

剤非投与群よりも抑制されていることが確認された。

[0038] 以上の結果から、ファモチジン以外のヒスタミン H_2 受容体拮抗剤を用いた場合にも、上位頸椎レベルにおける経時的な異所性骨化巣の発達を抑制することができることが確認された。

[0039] したがって、ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤を投与することにより、後縦靱帯骨化症の病状の進行を抑制することができ、また、骨化部位を外科的に摘出した後の再発を抑制し得る可能性も示唆された。

[0040] 本発明の態様としては、例えば、以下のものなどが挙げられる。

<1> ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤を含むことを特徴とする脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤である。

<2> 脊柱靱帯骨化症が、後縦靱帯骨化症である前記<1>に記載の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤である。

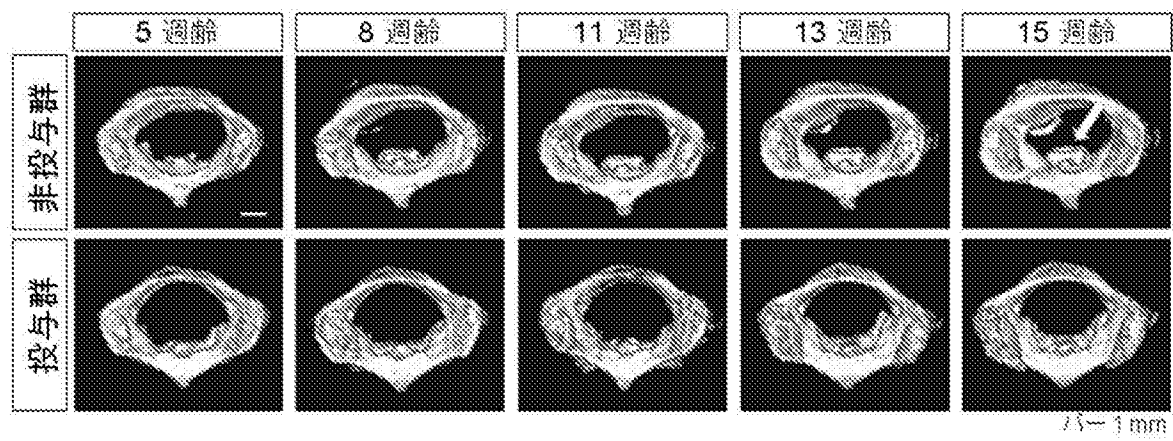
<3> ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤が、ファモチジン、ラニチジン、ニザチジン、シメチジン、及びロキサチジンからなる群から選択される少なくとも1種である前記<1>から<2>のいずれかに記載の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤である。

<4> 脊柱靱帯骨化症の病状の進行を抑制する方法であって、個体に、前記<1>から<3>のいずれかに記載の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤を投与することを特徴とする方法である。

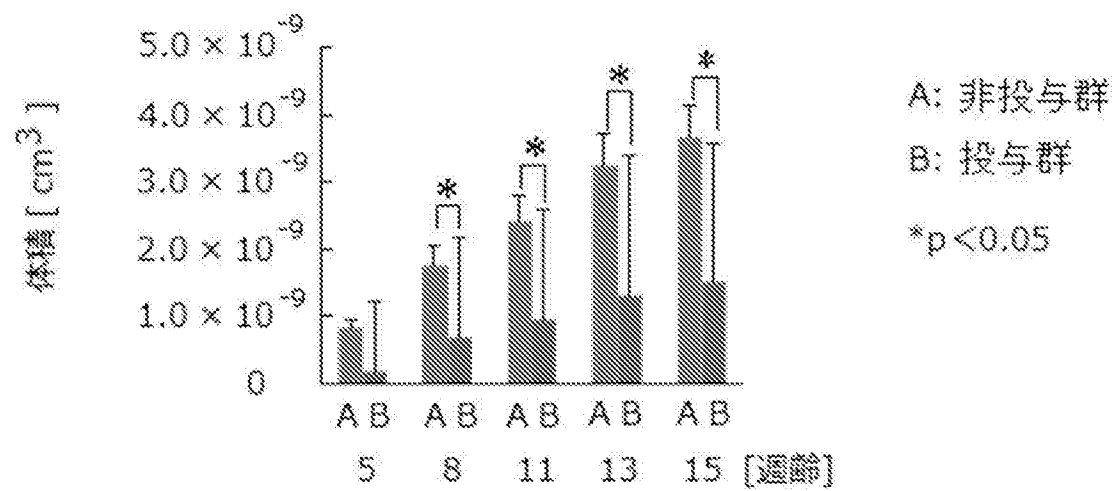
請求の範囲

- [請求項1] ヒスタミンH₂受容体拮抗剤を含むことを特徴とする脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤。
- [請求項2] 脊柱靱帯骨化症が、後縦靱帯骨化症である請求項1に記載の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤。
- [請求項3] ヒスタミンH₂受容体拮抗剤が、ファモチジン、ラニチジン、ニザチジン、シメチジン、及びロキサチジンからなる群から選択される少なくとも1種である請求項1から2のいずれかに記載の脊柱靱帯骨化症の病状進行抑制剤。

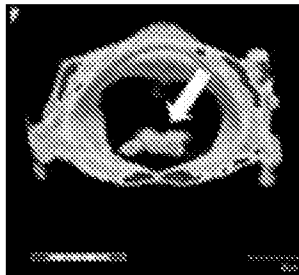
[図1]



[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i,
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i, A61P19/04(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, A61K31/341, A61K31/4164, A61K31/426, A61K31/4453, A61P19/04

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Toyohiro FUJIWARA, "Tekiogai Shiyo Joho A La Carte Dai 20 Kai Sekkai Chinchakusei Kenban'en", The Pharmaceuticals monthly, 2007, 49(12), 1933 to 1937, page 138, left column, 3rd paragraph to right column, 1st paragraph	1, 3 1-3
Y	Hajime YAMASHITA, "Sekkai Chinchakusei Kenban'en ni Taisuru H2 Juyotai Kikkoyaku Famotidine Heiyo ni yoru Soki Kaizen Koka no Kento", Prog Med, 2004, 24(8), 2013 to 2017, page 134, left column, 3rd paragraph to right column, 2nd paragraph	1-3
Y	Fujio HIGUCHI et al., "Case report of calcinosis who responded to cimetidine", Seikei Geka, 1995, 46, 1549 to 1554, page 1550, right column, 2nd paragraph, fig. 3	1-3

☒ 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
08 April 2015 (08.04.15)

Date of mailing of the international search report
28 April 2015 (28.04.15)

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/JP2015/053658

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-225988 A (Glaxo Group Ltd.), 14 August 1992 (14.08.1992), examples & US 5221688 A & GB 9009240 A & EP 454449 A1	1-3

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i, A61P19/04(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（I P C））

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/341, A61K31/4164, A61K31/426, A61K31/4453, A61P19/04

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTplus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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
X Y	藤原豊博, 適応外使用情報アラカルト 第 20 回 石灰沈着性腱板炎, 月刊薬事, 2007, 49(12), 1933-7 第 138 頁左欄 3 段落-同頁右欄 1 段落等	1, 3 1-3
Y	山下肇, 石灰沈着性腱板炎に対する H2 受容体拮抗薬ファモチジン併 用による早期改善効果の検討, Prog Med, 2004, 24(8), 2013-7 第 134 頁左欄 3 段落-同頁右欄 2 段落等	1-3

☒ 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

0 8 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

安藤 公祐

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

4 4 9 6

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	樋口富士男ら, cimetidine が効を奏した石灰沈着症, 整形外科, 1995, 46, 1549-54 第 1550 頁右欄 2 段落、図 3 等	1-3
Y	JP 4-225988 A (グラクソ、グループ、リミテッド) 1992.08.14, 実 施例等 & US 5221688 A & GB 9009240 A & EP 454449 A1	1-3