

(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
2018年2月22日(22.02.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/034351 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/19 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)

〒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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/029685

(22) 国際出願日: 2017年8月18日(18.08.2017)

(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 2016-160588 2016年8月18日(18.08.2016) JP

(71) 出願人: 国立大学法人東北大学 (TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 Miyagi (JP).

(72) 発明者: 下川 宏明 (SHIMOKAWA, Hiroaki); 〒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). 佐藤公雄 (SATO, Kimio); 〒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). 黒澤 亮 (KUROSAWA, Ryo);

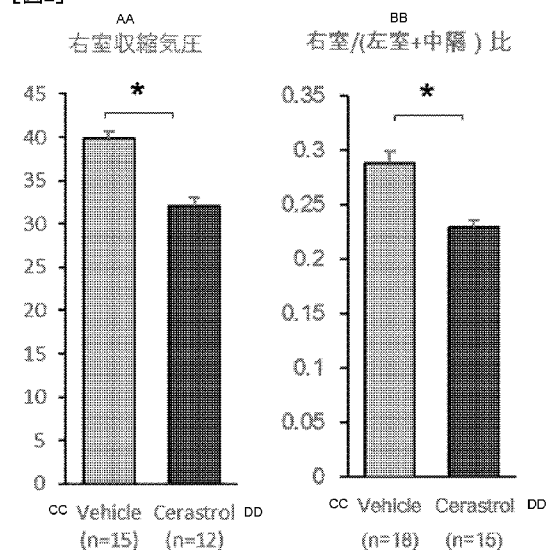
(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜T N Kビル Osaka (JP).

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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.

(54) Title: PREVENTATIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR PULMONARY HYPERTENSION INCLUDING CRUDE DRUG COMPONENT

(54) 発明の名称: 生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤

[図2]



AA Right ventricular systolic pressure
BB Right ventricle/(left ventricle + septum) ratio
CC Vehicle
DD Cerastrol

(57) Abstract: The present invention addresses the issue of providing a novel preventative or therapeutic agent for pulmonary hypertension, that has, as an effective component thereof, a compound hitherto unknown for the therapeutic effect thereof on pulmonary hypertension. The present invention provides a preventative or therapeutic agent for pulmonary hypertension, containing cerastrol or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明が解決すべき課題は、これまで肺高血圧症の治療効果について知られていなかった化合物を有効成分とする新規の肺高血圧症予防又は治療剤を提供することである。本発明は、セラストロール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤を提供する。

(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).

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：生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、肺高血圧症の予防又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] 肺高血圧症は、心臓から肺に血液を送る肺動脈の血圧が高くなり心臓及び肺の機能に障害をもたらす疾患であり、一般に「高血圧」と言われる症状とは全く異なる疾患である。また、肺高血圧症は致死性の高い重篤な疾患であるため、その治療法の開発が急がれている。

[0003] 従来、肺高血圧症の治療としては、カテーテルで血管を広げる治療、血栓を取り除く外科手術等の処置がされているが、より侵襲性の低い治療法が望まれている。また、投薬治療としては、血管拡張剤等が知られているが（非特許文献1等）、かかる治療法で救えない患者は依然として多く、さらなる肺高血圧症治療剤の開発が強く望まれている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：J Clin Invest. 2012;122(12): 4306-4313

非特許文献2：Annals of the Rheumatic Diseases 2015 Jun;74(6):1078-86.

非特許文献3：European Journal of Clinical Investigation 39 (9): 819-827.

非特許文献4：Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 25 (7): 1341-1357.

非特許文献5：Blood 113 (17): 4027-4037

非特許文献6：Vascular Health and Risk Management 2013;9 401-428

非特許文献7：Circ Res. 2007;101:224-226

非特許文献8：Cardiovascular Research 71 (2006) 331-341

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、これまで肺高血圧症の治療効果について知られていなかった化合物を有効成分とする新規の肺高血圧症予防又は治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] かかる状況の下、本発明者らは数千種類の化合物について検討した結果、生薬成分であるセラストロール又はその塩が、肺高血圧症の原因の一つと言われる、肺動脈平滑筋細胞の異常増殖を抑制すること、及び肺高血圧症の予防及び治療効果を有することを見出した。本発明は、かかる新規の知見に基づくものである。

[0007] 従って、本発明は、以下の項を提供する：

項 1. セラストロール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0008] 項 2. 経口投与剤の形態で用いられる、項 1 に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0009] 項 3 - 1. セラストロール又はその塩の有効量を投与することを含む、肺高血圧症を予防又は治療する方法。

[0010] 項 3 - 2. セラストロール又はその塩の投与が経口投与により行われる、項 3 - 1 に記載の方法。

[0011] 項 4 - 1. 肺高血圧症の予防又は治療剤を製造するための、セラストロール又はその塩の使用。

[0012] 項 4 - 2. 肺高血圧症の予防又は治療剤が経口投与剤である、項 4 - 1 に記載の使用。

[0013] 項 5 - 1. 肺高血圧症の予防又は治療に使用するためのセラストロール又はその塩。

[0014] 項 5 - 2. 経口投与による肺高血圧症の予防又は治療に使用するための項 5 - 1 に記載のセラストロール又はその塩。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、これまで肺高血圧症の治療効果について知られていなかった化合物であるセラストロール又はその塩を有効成分として用いることによって、新規の肺高血圧症予防又は治療剤を提供することができる。

[0016] ここで、本発明の有効成分であるセラストロールは、漢方薬として用いられてきた雷公藤（タイワンクロヅル（*Tripterygium wilfordii*）の根を加工した生薬）に含まれる多種多様な成分のうちの一つである。雷公藤は、関節の痛み、腫れ及び炎症の治療に用いられてきており、また、関節リウマチ患者に対する効果についても報告がある（非特許文献2）。また、セラストロールについては、抗炎症作用（非特許文献3）、抗酸化作用（非特許文献4）及び抗癌作用（非特許文献5）に関する報告がある。しかし、雷公藤及びセラストロールが肺高血圧症の予防又は治療効果を有することはこれまで一切報告されていない。従って、上記本発明の驚くべき効果は、当業者が従来技術から予想し得ないものである。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]実施例1におけるIn vitro試験の結果を示す。

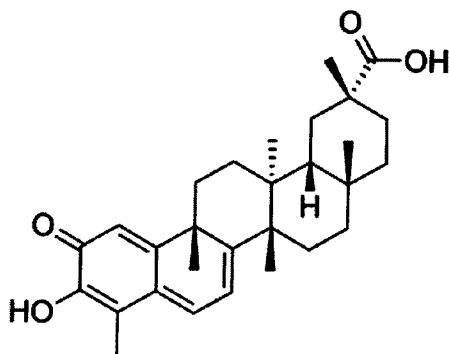
[図2]実施例2において測定した肺高血圧症モデル動物における右室収縮期圧、右室／（左室＋中隔）重量比に対するセラストロールの影響を示す。図中、＊は、t検定において $p < 0.05$ であることを示す。

発明を実施するための形態

[0018] 肺高血圧症の予防又は治療剤

本発明は、セラストロール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤を提供する。本発明の有効成分であるセラストロール [celastrol : CAS No. 34157-83-0、（トリプテリン：(2R, 4aS, 6aS, 12bR, 14aS, 14bR)-10-ヒドロキシ-2, 4a, 6a, 9, 12b, 14a-ヘキサメチル-11-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 11, 12b, 13, 14, 14a, 14b-テトラデカヒドロピセン-2-カルボン酸（(2R, 4aS, 6aS, 12bR, 14aS, 14bR)-10-hydroxy-2, 4a, 6a, 9, 12b, 14a-hexamethyl-11-oxo-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 11, 12b, 13, 14, 14a, 14b-tetradecahydronicene-2-carboxylic acid）] は、下記構造を有する公知の物質である：

[0019] [化1]



[0020] 本発明の有効成分であるセラストロールの塩は、酸付加塩と塩基との塩を包含する。酸付加塩の具体例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、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、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の酸性アミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。

[0021] 本発明の有効成分であるセラストロール及びその塩は、水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物もまた本発明の有効成分である化合物に包含される。

[0022] 溶媒和物を形成する溶媒としては、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸等の有機酸、酢酸エチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン等のケトン類、DMSO（ジメチルホルムアミド）等が例示される。

[0023] 本発明においては、本発明の有効成分であるセラストロール又はその塩そのものを肺高血圧症の予防又は治療剤として用いても、薬学的に許容される各種担体（例えば、等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤

、抗酸化剤、溶解補助剤、粘稠化剤等）と組み合わせた医薬組成物として用いてもよい。

[0024] 等張化剤としては、例えば、グルコース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等の無機塩類等が挙げられる。

[0025] キレート剤としては、例えば、エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、エデト酸カルシウム等のエデト酸塩類、エチレンジアミン四酢酸塩、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸等が挙げられる。

[0026] 安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0027] pH調節剤としては、例えば、塩酸、炭酸、酢酸、クエン酸等の酸が挙げられ、さらに水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属酢酸塩、クエン酸ナトリウム等のアルカリ金属クエン酸塩、トロメタモール等の塩基等が挙げられる。

[0028] 防腐剤としては、例えば、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エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクォード、ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられる。

[0029] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール等が挙げられる。

[0030] 溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、ブドウ糖、プロピレングリコール、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、D-マンニトール等が挙げられる。

[0031] 粘稠化剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

[0032] また、上記医薬組成物は、セラストロール又はその塩以外に、肺高血圧症の予防又は治療作用を有するとされている化合物をさらに含んでもよい。肺高血圧症の予防又は治療作用を有することが知られている化合物としては、例えば、プロスタサイクリン製剤（エポプロステノール等）、PDE5阻害薬（タダラフィル等）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン等）が挙げられる。

[0033] また、本発明においては、タイワンクロヅルの根を加工した生薬である雷公藤自体又は当該雷公藤に上記各種担体を加えた組成物を肺高血圧症の予防又は治療剤として用いてもよい。

[0034] 医薬組成物の実施形態において、組成物中のセラストロール又はその塩の含有量は特に限定されず、セラストロールの含有量換算で、例えば、90質量%以上、70質量%以上、50質量%以上、30質量%以上、10質量%以上、5質量%以上、1質量%以上等の条件から適宜設定できる。

[0035] 製剤形態は、特に限定されず、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口投与剤；注射剤（静脈注射、筋肉注射、局所注射等）、含嗽剤、点滴剤、外用剤（軟膏、クリーム、貼付薬、吸入薬）、座剤等の非経口投与剤等の各種製剤形態を挙げることができる。上記製剤形態のうち、好ましいものとしては、例えば、経口投与剤（錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等）、外用剤（吸入薬、軟膏、クリーム、貼付薬等）等が挙げられる。

[0036] 本発明において、セラストロール又はその塩の投与量は、投与経路、患者

の年齢、体重、症状等によって異なり一概に規定できないが、セラストロールの投与量として、成人に対する1日投与量が通常、約5000mg以下、好ましくは約1000mg以下、より好ましくは500mg以下になる量とすればよい。セラストロール又はその塩の投与量の下限も特に限定されず、例えば、セラストロールの投与量として、成人に対する1日投与量が通常、1mg以上、好ましくは10mg以上、より好ましくは100mg以上の範囲で適宜設定できる。1日1回投与する場合は、1製剤中にこの量が含まれていればよく、1日3回投与する場合は、1製剤中にこの3分の1量が含まれていればよい。

[0037] 本発明の肺高血圧症の予防又は治療剤は、哺乳動物等の患者に投与される。哺乳動物としては、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ等が挙げられる。

[0038] 尚、非特許文献6には、セラストロールによるNOX1、NOX2、NOX4、NOX5といったNADPHオキシダーゼ（NOX）の活性の阻害効果について評価されている。また、非特許文献7には、NOXが肺高血圧症に関与している可能性が示唆されている。

[0039] しかし、一般的に、ある疾患の発生、進行には、多種多様な因子が関与していることが多いため、1つの因子を遮断しても所望の治療効果が得られるとは限らない。従って、単にある疾患に関与することが知られている因子を当該疾患を治療するための標的とした治療を試みても、必ずしも好ましい結果が得られていない。また、NOXの活性の阻害効果が知られている化合物は多種多様にあり、それらの化合物は異なる構造及び機能を有する。実際、非特許文献8には、NOX阻害剤が血管平滑筋の細胞増殖に影響を及ぼさなかった、という結果が報告されている。さらに、本発明の対象疾患である肺高血圧症については、その原因が十分には明らかにされていない。従って、セラストロール又はその塩が肺高血圧症の予防又は治療に有効であったという本発明者らの見出した新たな知見は、従来技術から予想し得ないものである。

[0040] また、本発明の肺高血圧症の予防又は治療剤は、少なくとも肺動脈平滑筋細胞の異常増殖を抑制することにより肺高血圧症、特に肺動脈性肺高血圧症等を予防、治療する。従って、本発明は、セラストロール又はその塩を含む肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制剤も提供する。肺動脈平滑筋細胞の異常増殖抑制剤の有効成分、製剤形態、投与量等は、肺高血圧症の予防又は治療剤と同様である。

[0041] 以下に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

実施例

[0042] 実施例 1

セラストロールによる肺高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞（IPAH-PASMC）の増殖抑制能を評価した。具体的には、まず、day-1に10%FBS培地（DMEMにFBSを10%添加）に懸濁した特発性肺動脈性肺高血圧症患者由来の肺動脈平滑筋細胞（IPAH-PASMC）を、5万cell/mlで66 μ lずつ96 well plateに細胞播種を行った。細胞播種24時間後（当該時点をday0とする）に終濃度0.001 μ M、0.01 μ M、0.1 μ M、1 μ M、5 μ Mになるよう、0.003 μ M、0.03 μ M、0.3 μ M、3 μ M、15 μ Mのセラストロールを1%DMSOを含む10%FBS溶液で33 μ lずつ各wellに添加した。コントロールには、セラストロールに代えて、1%DMSOを含む10%FBSを33 μ l添加した。day0（セラストロールの添加直前）にCellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay（promega）を用いてMTT assayを行いcell viabilityを確認した。さらにセラストロール添加の48時間後のday2に再びMTT assayを行い、cell viabilityの変化をみることで、細胞増殖抑制効果を評価した。結果を図1に示す。

[0043] 図1に示すように、セラストロールの48時間刺激によって、特発性肺動脈性肺高血圧症患者由来の肺動脈平滑筋細胞の細胞増殖抑制効果を認めた。

[0044] 実施例 2

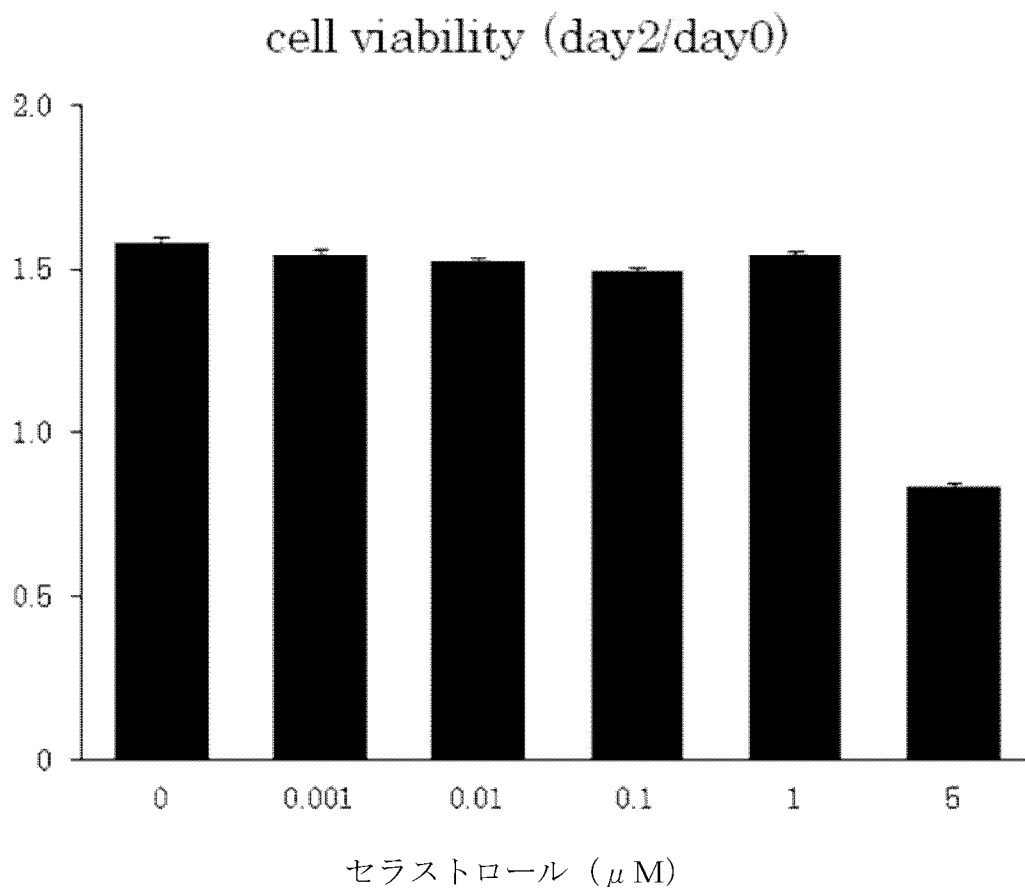
次に、in vivoで、セラストロールによる肺高血圧症の治療効果を評価した。具体的には、低酸素誘発肺高血圧モデルマウスに対しセラストロールの影

響を検討した。マウスは、9週齢C57BL/6雄性マウス(n=18) に対して8-12%酸素濃度の低酸素チャンバーで28日間飼育することで肺高血圧モデルを作製した。セラストロール群に対しては、セラストロールをDMSOに溶解した後、PBSで希釈しDMSO終濃度1.2%としたPBS溶液を低酸素チャンバーでの飼育開始日から28日間、1mg/kg/2日となるよう腹腔内注射した。Vehicle 群については、セラストロールに代えてDMSO終濃度1.2%としたPBS溶液を同様の量、静脈注射した。低酸素チャンバーで28日間飼育後に殺処分し、圧力カテーテル1.2F(米国トランスソニック・サイセンス社)により右室収縮期圧を測定した。また、ホルマリン固定後に右室と左室を切り分けることにより右室／(左室+中隔)重量比を測定した。そしてこれらの結果から、肺高血圧症の程度を評価した。図2に示すように、セラストロール 治療群はコントロール群に比べ、右室収縮気圧と右室／(左室+中隔)重量比の増悪を抑制し、低酸素誘発肺高血圧症の発症を抑制する示唆する結果であった。

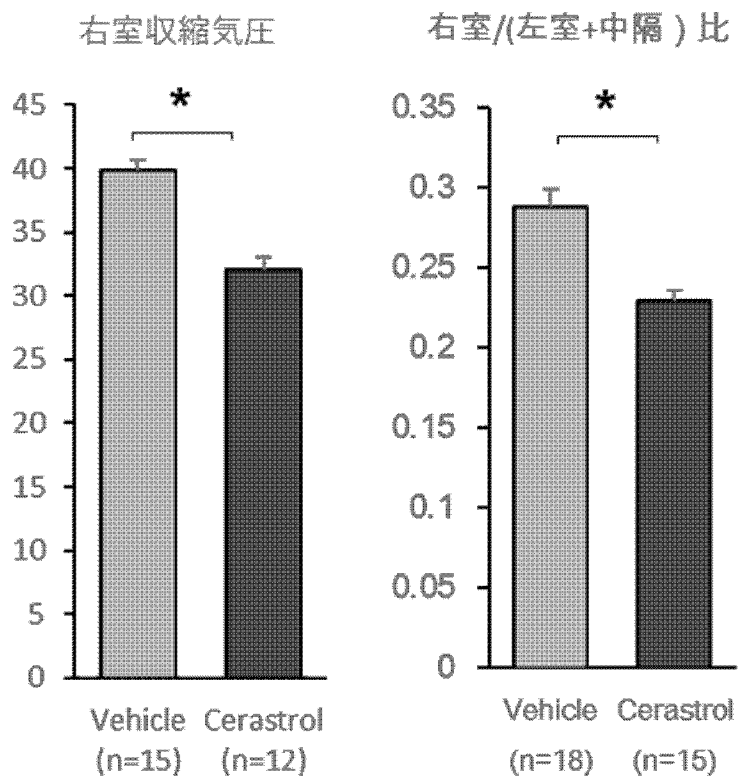
請求の範囲

- [請求項1] セラストロール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤。
- [請求項2] 経口投与剤である、請求項1に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。
- [請求項3] セラストロール又はその塩の有効量を投与することを含む、肺高血圧症を予防又は治療する方法。
- [請求項4] 肺高血圧症の予防又は治療剤を製造するための、セラストロール又はその塩の使用。
- [請求項5] 肺高血圧症の予防又は治療に使用するためのセラストロール又はその塩。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/029685

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/19(2006.01)i, A61K36/185(2006.01)i, A61P9/12(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)

A61K31/19, A61K36/185, A61P9/12

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DIEBOLD, A. Becky et. al., NOX2 As a Target for Drug Development: Indications, Possible Complications, and Progress, ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING, 2015, Vol.23, No.5, pp.375-405, ISSN 1523-0864, particularly, title, column of 'Abstract', page 390, left column to right column, column of 'Celastrol', fig. 1, 2, page 377, left column, 'Overview of the NOX2 enzyme', page 381, right column, column of 'Pulmonary hypertension', table 2	1-5
Y	JAQUET, Vincent et. al., NADPH oxidase (NOX) isoforms are inhibited by celastrol with a dual mode of action, British Journal of Pharmacology, 2011, Vol.164, pp.507-520, ISSN 0007-1188, particularly, 'Abstract', fig. 1 to 6	1-5

☒ 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
06 September 2017 (06.09.17)

Date of mailing of the international search report
19 September 2017 (19.09.17)

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/JP2017/029685

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2015/0297670 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION), 22 October 2015 (22.10.2015), claims 1, 7; paragraphs [0025], [0026]; examples 1, 2 (Family: none)	1-5
A	NISBET, E. Rachel et. al., The Role of NADPH Oxidase in Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2009, Vol.40, pp.601-609, ISSN 1044-1549, particularly, 'Abstract', fig. 7	1-5
A	LIU, Q. John et. al., Hypoxic pulmonary hypertension: role of superoxide and NADPH oxidase (gp91phox), Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol., 2006, Vol.290, pp.L2-L10, ISSN 1040-0605, particularly, 'Abstract', fig. 1 to 7	1-5
A	FRESQUET, Fleur et. al., Role of reactive oxygen species and gp91phox in endothelial dysfunction of pulmonary arteries induced by chronic hypoxia, British Journal of Pharmacology, 2006, Vol.148, pp.714-723, ISSN 0007-1188, particularly, 'Abstract', fig. 6	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/19(2006.01)i, A61K36/185(2006.01)i, A61P9/12(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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/19, A61K36/185, A61P9/12

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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
Y	DIEBOLD, A. Becky et. al., NOX2 As a Target for Drug Development: Indications, Possible Complications, and Progress, ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING, 2015, Vol.23, No.5, pp.375-405, ISSN 1523-0864, 特に表題、「Abstract」欄、第390頁左欄～右欄「Celastrol」欄、図1、2、第377頁左欄「Overview of the NOX2 enzyme」、第381頁右欄「Pulmonary hypertension」欄、表2	1-5

☑ 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

06.09.2017

国際調査報告の発送日

19.09.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
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)

参鍋 祐子

4U

6112

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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	JAQUET, Vincent et. al., NADPH oxidase (NOX) isoforms are inhibited by celastrol with a dual mode of action, British Journal of Pharmacology, 2011, Vol.164, pp.507-520, ISSN 0007-1188, 特に「Abstract」、図1～6	1-5
Y	US 2015/0297670 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 2015.10.22, Claims 1, 7, [0025], [0026], Examples 1, 2 (ファミリーなし)	1-5
A	NISBET, E. Rachel et. al., The Role of NADPH Oxidase in Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2009, Vol.40, pp.601-609, ISSN 1044-1549, 特に「Abstract」、図7	1-5
A	LIU, Q. John et. al., Hypoxic pulmonary hypertension: role of superoxide and NADPH oxidase (gp91phox), Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol., 2006, Vol.290, pp.L2-L10, ISSN 1040-0605, 特に「Abstract」、図1～7	1-5
A	FRESQUET, Fleur et. al., Role of reactive oxygen species and gp91phox in endothelial dysfunction of pulmonary arteries induced by chronic hypoxia, British Journal of Pharmacology, 2006, Vol.148, pp.714-723, ISSN 0007-1188, 特に「Abstract」、図6	1-5