

(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 3 月 12 日(12.03.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/034008 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/073359
- (22) 国際出願日: 2014 年 9 月 4 日(04.09.2014)
- (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 2013-184192 2013 年 9 月 5 日(05.09.2013) JP
- (71) 出願人: 大塚製薬株式会社(OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 分部 浩和(WAKEBE, Hirokazu); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 柴森 雅文(SHIBAMORI, Masafumi); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 中島 貴子(NAKASHIMA, Takako); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 小池 正己(KOIKE, Masami); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 鮫島 睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町 8 番 1 号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, 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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: USE OF REBAMIPIDE FOR LOCAL HEMOSTASIS

(54) 発明の名称: レバミピドの局所止血用途

(57) Abstract: Provided is a local hemostatic agent for suppressing bleeding caused by a physical damage of a mucosa, said local hemostatic agent comprising rebamipide or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、レバミピドまたはその医薬的に許容される塩を有効成分とする、物理的粘膜損傷による出血を抑えるための局所止血剤を提供する。



WO 2015/034008 A1

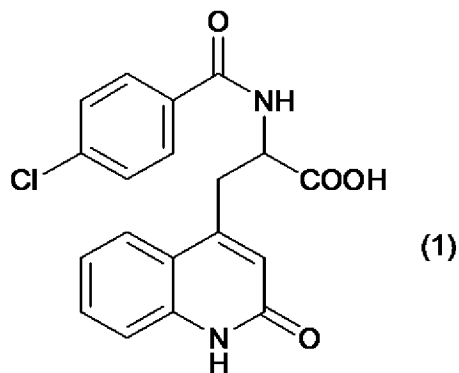
明 細 書

発明の名称：レバミピドの局所止血用途

技術分野

[0001] 本発明は、カルボスチリル化合物またはその塩を有効成分とする物理的粘膜損傷による出血の局所止血剤、さらに詳しくは、下式（１）：

[化1]



で示される化合物またはその塩を有効成分とする、物理的粘膜損傷による出血の局所止血剤に関する。

背景技術

[0002] 上記の式（１）で示されるカルボスチリル化合物は、一般名レバミピド〔化学名：（２ＲＳ）－２－（４－クロロベンゾイルアミノ）－３－（２－オキソー１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）プロパン酸〕として知られおり、その製法は特許文献１に記載されており、それらが抗潰瘍剤として有用であることが記載されている。また、特許文献２にはレバミピドが胃炎治療剤として有用であることが記載されており、更に種々の疾患の治療にも有用であることが記載されている（特許文献３～５）。いずれも、レバミピドは主には経口投与のような全身投与で用いられており、上記胃炎治療の場合においても、胃の炎症患部に薬物を局所的に散布して治療するものではない。また、特許文献６にはレバミピドが眼疾患治療剤として有用であることが記載されており、点眼剤として局所投与でも用いられてはいるが、その効能はドライアイ改善などであり、止血目的ではない。

[0003] 近年の医療技術の進歩により、腹腔鏡や内視鏡を用いる方法が発達してきている。これらの方法は、開腹手術に比べ患者への侵襲が少なく、多くの患者に選択される治療法となっている。

腹腔鏡や内視鏡を用いる処置には、生検、摘除、切除、剥離などがあり、いずれの術式においても、術中の一過性の出血は必発である。

[0004] 術中の止血は、損傷部位の一時的な治癒目的から必要であり、また術野の視野確保のためにも必要である。また、術後の出血を予防するために、術中に切除後剥離面を十分に止血処理することが必要な場合もある。

止血方法としては、クリップなどを用いる機械的止血法、高周波凝固やアルゴンプラズマ凝固などの熱凝固法、エタノールや高張Na-エピネフィリンなどの局所注射法、およびトロンビンやアルギン酸ナトリウムなどの薬剤を散布する方法などがある。

上記の機械的止血法は大量に出血した場合の措置であるため、少量の出血には不向きである。また、機械的止血法、熱凝固法等で使用される医療器具は高価であるといった問題を有する。

[0005] 内視鏡等の処置における一過性の少量の出血には、最も簡易な手段である、トロンビンやアルギン酸ナトリウムなどの薬剤を散布する方法が用いられている。しかしながら、トロンビンの至適pHは7付近であるため、胃で使用する場合には、適宜胃酸を中和する必要がある。さらにトロンビンの原料は牛または人血液であるため、感染症のリスクがある。また、アルギン酸ナトリウムについては患部を覆って止血するという物理的なメカニズムで作用していると考えられ、また、これを有効成分とするアルロイドG内用液5%（共成製薬（株））が市販されているが、その色は緑色であるため、術野が見えにくくするといった問題があり、さらに、下痢、便秘といった副作用も有する。このような問題を有するものの、内視鏡等における消化管の一過性の出血に対して汎用されている方法は、その簡便さからトロンビンおよびアルギン酸ナトリウムの散布のみである。

患者の状態や出血する箇所に応じて、薬剤を適宜選択できるよう、特に止

血のメカニズムが異なるような、薬剤の種類の増加が医療現場において強く望まれていた。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特公昭63－35623号公報
特許文献2：特開平3－74329号公報
特許文献3：特開平6－211662号公報
特許文献4：特開平7－101862号公報
特許文献5：特開平8－12578号公報
特許文献6：特開平9－301866号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、物理的粘膜損傷による出血、特に消化管（口腔、咽頭、食道、胃、小腸、大腸、および肛門など）における機械的な物理的粘膜損傷による出血の局所止血剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、上記の式（1）で示されるカルボスチリル化合物であるレバミピドが、意外にも、内視鏡等の処置における機械的な物理的粘膜損傷による出血を止血する作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0009] すなわち、本発明は以下のとおりである。
- 項1．レバミピドまたはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む局所止血剤。
- [0010] 項2．液剤である項1の局所止血剤。
- [0011] 項3．有効成分が0.05重量％～50重量％含まれる項2の局所止血剤。
- [0012] 項4．水溶液で溶解、希釈して使用することを特徴とする項1の局所止血

剤。

[0013] 項 5. 出血部位に直接散布されることを特徴とする、項 1～4 のいずれかに記載の局所止血剤。

[0014] 項 6. 止血が機械的な物理的粘膜損傷による出血を抑えることを特徴とする、項 1～5 のいずれかに記載の局所止血剤。

[0015] 項 7. 該機械的な物理的粘膜損傷が消化管における物理的粘膜損傷である、項 6 に記載の局所止血剤。

[0016] 項 8. 局所止血剤を製造するための、レバミピドまたはその医薬的に許容される塩の使用。

[0017] 項 9. 局所出血を抑えるために使用されるレバミピドまたはその医薬的に許容される塩。

[0018] 項 10. 局所出血を有する患者に、治療上有効量のレバミピドまたはその医薬的に許容される塩を局所投与することを特徴とする、出血を抑える方法。

発明の効果

[0019] 本発明にかかる局所止血剤は、物理的粘膜損傷、例えば、内視鏡等を用いる処置における機械的な物理的粘膜損傷による出血の局所止血剤として有用である。

特に、本発明にかかる局所止血剤は、物理的粘膜損傷による、通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血（例えば、抜歯後の出血、手術中の消化管（口腔、咽頭、食道、胃、小腸、大腸、および肛門など）からの出血など）の局所止血剤として使用され得る。

[0020] さらに、本発明にかかる局所止血剤は、物理的粘膜損傷による出血の局所止血効果を提供しつつ、その有効成分であるレバミピドが有する他の効果（抗潰瘍剤、胃炎治療効果、腸粘膜障害保護効果、ウレアーゼ阻害効果、およびインターロイキン-8 阻害効果など）もあわせて提供し得る。

発明を実施するための形態

[0021] 本発明にかかる局所止血剤は、レバミピドまたはその医薬的に許容される

塩を有効成分として含み、適宜 1 または 2 以上の医薬的に許容される担体と共に、液剤の形態に通常の方法で調製される。ここでの液剤の形態は、溶液、懸濁液、乳濁液など出血患部に直接散布、あるいは内視鏡等による処置（粘膜切除）部位および／またはその周囲へ施術前または施術後に局所注射などして投与できる液性があればよく、好ましくは溶液、懸濁液である。

加えて、使用前に水溶液で希釈してから使用する液剤も本発明の局所止血剤に含まれる。ここで水溶液としては、精製水、生理食塩水、緩衝液等が挙げられ、これらに希釈させて使用できる。

[0022] また、局所使用に際し、使用前に水溶液で溶解、希釈してから使用できるような固形の組成物も本発明の局所止血剤に含まれ、水溶液（精製水、生理食塩水、緩衝液等）に溶解、希釈、懸濁、乳濁等させて使用できる。

[0023] 本発明にかかる局所止血剤の投与は、内視鏡等を用いる処置において機械的に物理的損傷を受けた局所（特に粘膜など）に、散布、噴霧または灌注して投与する方法、あるいは内視鏡等による処置（粘膜切除）部位および／またはその周囲へ施術前または施術後に局所注射して投与する方法等が挙げられる。

また、本発明の一つの態様として、直接患部に散布できるような固形の組成物であってもよく、例えば粉末等の投与形態である本発明にかかる局所止血剤を出血箇所散布する方法が挙げられる。

[0024] また、消化管への局所投与については、別の態様として、経口投与または経肛門投与により、本発明にかかる局所止血剤を出血した粘膜に接触させることもできる。該経口投与に用いられる本発明にかかる局所止血剤の製剤形の例には、液剤、エリキシル剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、散剤、錠剤、シロップ剤、トローチ剤などの、通常使用される経口投与製剤が挙げられる。該経肛門投与の製剤形の例には、通常使用される経肛門投与製剤、例えば、坐剤が挙げられる。また、口腔内、咽頭部の出血については、上記の経口投与製剤に加え、含嗽薬などの製剤も有効である。これらの製剤の製造については、例えば本明細書の先行技術文献に記載の方法

にあるような常法に従って製造することができる。

[0025] 上記レバミピドの医薬的に許容される塩としては、生理的または薬学的に許容される種々の塩が使用できる。例えば、一般的な塩基である、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トロメタモール（トリス〔ヒドロキシメチル〕アミノメタン）、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、メグルミン等と共に形成した塩が挙げられる。

[0026] 本発明の液剤に含まれる担体／添加剤は、通常用いられる医薬的に許容されるものであれば特に限定されないが、例えば、

溶剤（例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、グリセリンなど）；

溶解補助剤（例えば、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、トロメタモール（トリス〔ヒドロキシメチル〕アミノメタン）、メグルミンなど）；

懸濁化剤（例えば、カルメロース、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、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン、プルロニック、ポリソルベート80など）；

等張化剤（例えば、ブドウ糖、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、ショ糖、塩化カリウムなど）；

緩衝剤（例えばリン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、ホウ酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、酢酸、酢酸ナトリウム、イプシロン-アミノカプロン酸、グルタミン酸ナトリウムなど）；

pH調整剤（例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸など）；

溶解剤（例えばメグルミン）などが使用され得る。

[0027] さらに、本願発明にかかる液体製剤は、

防腐剤（例えば、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、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、チメロサル、フェニルエチルアルコール）；

抗酸化剤（例えば、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸など）；

着色剤（例えば、食用色素、 β -カロテンなど）；

甘味剤（例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビア）などの添加物をさらに含む。

本願発明にかかる液体製剤は滅菌処理されることが望ましい。

液体製剤のpHは、約3～約11が好ましく、約4.5～約9.5がさらに好ましく、約5.5～約8.5が最も好ましい。

[0028] 本発明にかかる局所止血剤に含有されるレバミピドまたはその医薬的に許容される塩の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常当該製剤の組成物に対して約0.05重量%～約70重量%である。液剤の場合は、好ましくは約0.05重量%～約50重量%、さらに好ましくは約0.1重量%～約20重量%、さらに好ましくは約0.2重量%～約10重量%である。使用前に水溶液で溶解、希釈してから使用できるような固形の組成物の場合も、溶解、希釈して得られる液剤は、これらの濃度となる。

[0029] 本発明の薬物の投与量は、投与方法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常レバミピドまたはその医薬的に許容される塩の量は1日当たり体重1kg当たり0.01～50mg、好ましくは3～5mgであるので、それらを考慮して製剤中のレバミピドまたはその医薬的に許容される塩の濃度および局所の散布量を定めるのがよい。

レバミピドまたはその医薬的に許容される塩は、投与単位が明確な製剤の場合、好ましくは、投与単位あたり0.1～3000mg、好ましくは0.5～300mgの量で組成物中に含まれる。

本発明にかかる局所止血剤は1回または2～数回に分けて投与されうる。

[0030] 本発明における「物理的粘膜損傷による出血」とは、粘膜病変によって引き起こされる出血以外の粘膜からの出血を意味し、例えば、開腹手術、ならびに腹腔鏡または内視鏡等を用いる処置において必然的にまたは偶発的に生じる出血や抜歯処置に伴う出血のような、機械的な物理的損傷による出血などが挙げられる。

[0031] 本発明における「出血を抑える」とは、出血を止めること、出血量を減少させることを意味する。さらに、本願発明における「出血を抑える」とは、物理的粘膜損傷からの再出血を予防すること、および通常の結紮による止血を補助することも含み得る。

[0032] 本発明における「治療上有効量」とは、所望の止血効果を提供するのに十分な薬剤の量を意味する。必要とされる量は、患者の年齢および健康状態、およびその薬剤の投与形態などに応じて、患者ごとに変化し得る。

実施例 1

[0033] 以下、製剤例および薬理実験を挙げて、本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0034] 製剤例 1

レバミピド	10.0	g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0	g
注射用水	適宜	
計	100.0	mL

上記各成分を注射用水に溶解あるいは懸濁する。

[0035] 製剤例 2

レバミピド	1.0	g
無水リン酸一水素ナトリウム	0.57	g
リン酸二水素カリウム	0.36	g
注射用水	適宜	
計	100.0	mL

上記各成分を注射用水に溶解あるいは懸濁する。

[0036] 製剤例 3

レバミピド	1.0	g
メグルミン	0.55	g
D-マンニトール	4.2	g
注射用水	適宜	
計	100.0	mL

上記各成分を注射用水に溶解あるいは懸濁する。

[0037] 製剤例 4

レバミピド	1.0	g
ヒアルロン酸ナトリウム	0.4	g
塩化ナトリウム	0.9	g
リン酸二水素ナトリウム	適量	
リン酸水素ナトリウム水和物	適量	
注射用水	適宜	
計	100.0	mL

上記各成分を注射用水に溶解あるいは懸濁する。

[0038] 薬理試験

レバミピドの止血効果を調べるため、胃を装着したリューサイトチャンバー内へ投与し、血色素の測定を行って胃の出血部位に対する評価を行った。

薬理試験 1

(被験化合物液の調製)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC、シグマアルドリッチジャパン) を注射用水 ((株) 大塚製薬工場) を用いて 1 w/v % 濃度となるように調製した (1 % HPMC)。

レバミピド (大塚製薬 (株)) を適量量りとり、メノウ乳鉢に入れて磨砕し、1 % HPMC を用いて 2、4 および 10 w/v % 濃度となるように調製した。

(粘膜採取およびサンプルの採取)

試験前日から絶食した雄性Crl:CD(SD)ラットに4%ペントバルビタール1 mL/kgを腹腔内投与して麻酔をかけ、開腹し、十二指腸と胃の幽門部の境界部を結紮した。胃を大湾に沿って切開し、内容物を洗浄後、リユーサイトチャンバーに装着した。胃体の粘膜部を内視鏡用生検鉗子(Boston Scientific、2.8mm)を用いて採取し、出血させた。出血させた直後に、レバミピド溶液または懸濁液0.5 mLと人工胃液(0.1 N HCL、和光純薬工業(株))0.5 mLを投与し、10分間放置した。Normal群及びControl群には、1%HPMC 0.5 mLと人工胃液(0.1 N HCL、和光純薬工業(株))0.5 mLを投与し、10分間放置した。

その後、添加液を回収し、さらに生理食塩液((株)大塚製薬工場)1 mLでチャンバー内を洗浄し、洗浄溶液を回収した。この回収液をサンプルとし、血色素を測定した。(各群5頭)

(血色素の測定)

ドデシル硫酸ナトリウム(和光純薬工業(株))を、注射用水((株)大塚製薬工場)を用いて1 w/v%濃度となるように調製した(以下、1%SDS)。

1%SDS 1 mLに回収液サンプル1 mLを加えた後、約100℃、5分間加温し、血色素を抽出した。その後、遠心機(5417R、エッペンドルフ社)を用いて遠心分離(12,000 rpm、室温、10分間)後、上清を回収して、分光光度計(U-3010、日立ハイテクノロジーズ)を用いて410 nmでの吸光度を測定した。

試験結果を表1に示した。

[表1]

表 1

群	出血の有無	投与量 (mL/body)	最終レバミピド濃度 ^{a)}	血色素量 (mean±S.D.)
N o r m a l	無	0.5	0	0.001 ± 0.000
C o n t r o l	有	0.5	0	0.064 ± 0.004 **
レバミピド2%	有	0.5	1	0.041 ± 0.009
レバミピド4%	有	0.5	2	0.038 ± 0.013
レバミピド10%	有	0.5	5	0.040 ± 0.004 ##

a) : チャンバー内のレバミピドの最終濃度 (%)

N o r m a l 群に対して有意差あり (** : $P < 0.01$)

C o n t r o l 群に対して有意差あり (## : $P < 0.01$)

レバミピド投与群では止血効果が認められた。

[0039] 薬理試験 2

(被験化合物液の調製)

リン酸緩衝剤粉末 (1/15 mol/L、pH 7.0、和光純薬工業 (株)) に注射用水を加え、1/15 mol/L、pH 7.0 となるように調製した (1/15 M リン酸バッファー)。

レバミピド (大塚製薬 (株)) を適量量りとり、1.0 w/v % 濃度となるように 1/15 M リン酸バッファーを加えて、超音波処理した。その後、1/15 M リン酸バッファーを用いて 0.4 % および 0.2 % となるように段階希釈した。

(粘膜採取およびサンプルの採取)

薬理試験 1 と同様の方法でラットの胃をリユースサイトチャンバーに装着し、出血させた。出血させた直後に、レバミピド溶液または懸濁液 1 mL を投与し、10 分間放置した。N o r m a l 群及び C o n t r o l 群には、1/15 M リン酸バッファー 1 mL を投与し、10 分間放置した。

その後、添加液を回収し、さらに生理食塩液 ((株) 大塚製薬工場) 1 mL でチャンバー内を洗浄し、洗浄溶液を回収した。この回収液をサンプルとし、血色素を測定した。(各群 5 頭)

(血色素の測定)

薬理試験 1 と同様の方法で測定した。

試験結果を表 2 に示した。

[表2]

表 2

群	出血の有無	投与量 (mL/body)	最終レバミ ピド濃度 ^{a)}	血色素量 (mean±S.D.)
N o r m a l	無	1	0	0.000 ± 0.000
C o n t r o l	有	1	0	0.044 ± 0.006**
レバミピド 0. 2 %	有	1	0.2	0.030 ± 0.009
レバミピド 0. 4 %	有	1	0.4	0.019 ± 0.004 ##
レバミピド 1. 0 %	有	1	1.0	0.023 ± 0.003 #

a) : チャンバー内の最終濃度 (%)

N o r m a l 群に対して有意差あり (** : $P < 0. 01$)

C o n t r o l 群に対して有意差あり (# : $P < 0. 05$ 、## : $P < 0. 01$)

レバミピド投与群では止血効果が認められた。

請求の範囲

- [請求項1] レバミピドまたはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む局所止血剤。
- [請求項2] 液剤である請求項1の局所止血剤。
- [請求項3] 有効成分が0.05重量%～50重量%含まれる請求項2の局所止血剤。
- [請求項4] 水溶液で溶解、希釈して使用することを特徴とする請求項1の局所止血剤。
- [請求項5] 出血部位に直接散布されることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の局所止血剤。
- [請求項6] 止血が機械的な物理的粘膜損傷による出血を抑えることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の局所止血剤。
- [請求項7] 該機械的な物理的粘膜損傷が消化管における物理的粘膜損傷である、請求項6に記載の局所止血剤。
- [請求項8] 局所止血剤を製造するための、レバミピドまたはその医薬的に許容される塩の使用。
- [請求項9] 局所出血を抑えるために使用されるレバミピドまたはその医薬的に許容される塩。
- [請求項10] 局所出血を有する患者に、治療上有効量のレバミピドまたはその医薬的に許容される塩を局所投与することを特徴とする、出血を抑える方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/073359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4704(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P7/04(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)

A61K31/4704, A61K9/08, A61P1/04, A61P7/04

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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.
Y	Shunji FUJIMORI et al., Tokushu: Ima ya Joshiki Shocho Naishikyo - Capsule to Balloon Naishikyo no Saishin Chishiki "[NSAIDs Kiinsei Shocho Shikkan ni Taisuru Naishikyo-teki Approach] Capsule Naishikyo ni yoru NSAIDs Kiinsei Shocho Shogai no Kaimei", Endoscopia Digestiva, 25 October 2008 (25.10.2008), vol.20, no.10, pages 1553 to 1559, page 1553, paragraph of 'Introduction', page 1557, right column to page 1558, left column, paragraph of 'VI. NSAIDs Shocho Shogai ni Taisuru Yoboho no Kento'	1-9

☒ 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

09 October, 2014 (09.10.14)

Date of mailing of the international search report

21 October, 2014 (21.10.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/073359

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 2010-507566 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 March 2010 (11.03.2010), claim 1; paragraph [0001] & WO 2008/050896 A1 & US 2010/0029714 A1 & EP 2077840 A & AU 2007309968 A & CA 2665024 A & CN 101528229 A & SG 0175628 A & RU 2009119717 A & KR 10-2009-0073248 A & TW 0822936 A & AR 063366 A & MY 0148303 A & NZ 0576224 A & HK 1133188 A & IL 0197950 D	1-9
A	WO 2012/128394 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27 September 2012 (27.09.2012), claims & US 2014/0010882 A1 & EP 2688552 A & AU 2012232062 A & CA 2829107 A & CN 103429224 A & MX 2013010971 A & SG 0193391 A & KR 10-2014-0020289 A & TW 1244718 A & AR 085527 A & CO 6801754 A	1-9
A	JP 2011-524854 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 September 2011 (08.09.2011), claims & WO 2009/154304 A2 & US 2011/0124682 A1 & EP 2285413 A & AU 2009261101 A & CA 2725487 A & CN 102099056 A & MX 2010013733 A & RU 2011101713 A & KR 10-2011-0027786 A & TW 1006800 A & AR 072212 A & CO 6280502 A & NZ 0589517 A & HK 1149496 A & IL 0209329 D & DK 2285413 T & HR 20120644 T & SI 2285413 T & ES 2389583 T & PT 2285413 E	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/073359

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention of claim 10 pertains to treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4704(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P7/04(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. A61K31/4704, A61K9/08, A61P1/04, A61P7/04

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 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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
Y	藤森俊二 外 11 名, 特集: 今や常識 小腸内視鏡—カプセルとバルーン内視鏡の最新知識 “ [NSAIDs 起因性小腸疾患に対する内視鏡的アプローチ] カプセル内視鏡による NSAIDs 起因性小腸障害の解明”, 消化器内視鏡, 2008. 10. 25., Vol. 20, No. 10, P. 1553-1559 第 1553 頁の『はじめに』の項、第 1557 頁右欄～第 1558 頁左欄の『VI. NSAIDs 小腸障害に対する予防法の検討』の項	1-9

☒ 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 9 . 1 0 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

2 1 . 1 0 . 2 0 1 4

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）

中尾 忍

4 U

3 9 5 5

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

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	JP 2010-507566 A (大塚製薬株式会社) 2010. 03. 11, 請求項 1、段落【0001】 & WO 2008/050896 A1 & US 2010/0029714 A1 & EP 2077840 A & AU 2007309968 A & CA 2665024 A & CN 101528229 A & SG 0175628 A & RU 2009119717 A & KR 10-2009-0073248 A & TW 0822936 A & AR 063366 A & MY 0148303 A & NZ 0576224 A & HK 1133188 A & IL 0197950 D	1-9
A	WO 2012/128394 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2012. 09. 27, CLAIMS & US 2014/0010882 A1 & EP 2688552 A & AU 2012232062 A & CA 2829107 A & CN 103429224 A & MX 2013010971 A & SG 0193391 A & KR 10-2014-0020289 A & TW 1244718 A & AR 085527 A & CO 6801754 A	1-9
A	JP 2011-524854 A (大塚製薬株式会社) 2011. 09. 08, 【特許請求の範囲】 & WO 2009/154304 A2 & US 2011/0124682 A1 & EP 2285413 A & AU 2009261101 A & CA 2725487 A & CN 102099056 A & MX 2010013733 A & RU 2011101713 A & KR 10-2011-0027786 A & TW 1006800 A & AR 072212 A & CO 6280502 A & NZ 0589517 A & HK 1149496 A & IL 0209329 D & DK 2285413 T & HR 20120644 T & SI 2285413 T & ES 2389583 T & PT 2285413 E	1-9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 0 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 0に係る発明は、治療による人体の処置に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則第39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。