

(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
2024年6月13日(13.06.2024)



(10) 国際公開番号
WO 2024/122467 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/198 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/043142
- (22) 国際出願日: 2023年12月1日(01.12.2023)
- (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 2022-194619 2022年12月6日(06.12.2022) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人 新潟大学 (NIIGATA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9502181 新潟県新潟市西区五十嵐二の町 8 0 5 0 番地 Niigata (JP). デンカ株式会社 (DENKA COMPANY

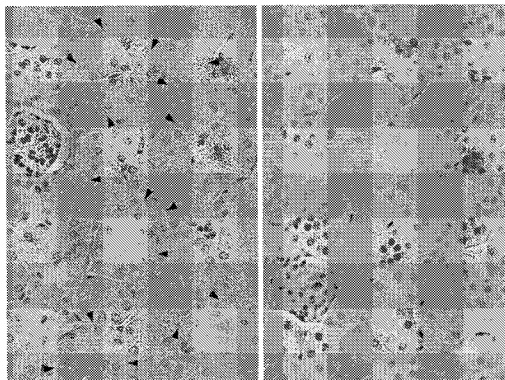
LIMITED) [JP/JP]; 〒1038338 東京都中央区日本橋室町二丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者: 齋藤 亮彦 (SAITO, Akihiko); 〒9518510 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 7 5 7 番地 国立大学法人新潟大学 大学院医歯学総合研究科 (医学系) 内 Niigata (JP). 後藤 佐和子 (GOTO, Sawako); 〒9518510 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 7 5 7 番地 国立大学法人新潟大学 大学院医歯学総合研究科 (医学系) 内 Niigata (JP). 細島 康宏 (HOSOJIMA, Michihiro); 〒9518510 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 7 5 7 番地 国立大学法人新潟大学 大学院医歯学総合研究科 (医学系) 内 Niigata (JP). 蒲澤 秀門 (KABASAWA, Hideyuki); 〒9518510 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 7 5 7 番地 国立大学法人新潟大学 大学院医歯学総合研究科 (医学系) 内 Niigata

(54) Title: SUPPRESSION OF RENAL DISORDER INDUCED BY CYCLODEXTRIN

(54) 発明の名称: シクロデキストリン誘発腎障害の抑制

[図7]



対照群 (障害所見/空胞形成あり) シラスタチン投与群 (空胞形成なし)
AA BB

AA Control group (disorder finding/with vacuole formation)
BB Cilastatin administration group (no vacuole formation)

(57) Abstract: The present invention addresses one problem of providing a means for suppressing renal disorders induced by cyclodextrin or a derivative thereof. The present invention uses cilastatin and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明の課題の一つは、シクロデキストリン又はその誘導体により誘発される腎障害を抑制するための手段を提供することである。本発明は、シラスタチン又は薬学的に許容されるその塩を用いる。

[続葉有]

(JP). 平山 ▲吉▼朗 (HIRAYAMA, Yoshiaki);
〒1038338 東京都中央区日本橋室町二丁目 1
番 1 号 デンカ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 山本 修, 外 (YAMAMOTO, Osamu et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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：シクロデキストリン誘発腎障害の抑制

技術分野

[0001] 本発明は、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制に関する。

背景技術

[0002] シクロデキストリン（以下、「CD」とも記載する）の内、天然型のシクロデキストリンは、グルコピラノース6分子、7分子、及び8分子からなる環状オリゴ糖であり、通常それぞれ α -CD、 β -CD、及び γ -CDと呼ばれる。これらはドーナツ型の立体構造をとるが、分子内で隣接するグルコピラノース分子のC2-及びC3-ヒドロキシル基の水素結合が大開口部、C6-ヒドロキシル基が小開口部に位置することで、酸素結合が空洞の内部で近接し、当該内部が電子に富む疎水性となる。CDは空洞の大きさに合った大きさの疎水性化合物などをゲスト分子として取り込み、ゲスト分子と共に包接複合体を形成することができる。この疎水性の空洞の大きさは、CDを形成するグルコピラノース分子の数により決まる。

[0003] CDやその誘導体によるゲスト分子の包接は、溶解性改善、安定化、油状・低融点物質の粉体化、揮散防止、矯味・矯臭、局所刺激性の軽減、バイオアベイラビリティの改善などの目的で、食品、医薬品、化粧品、工業等など様々な領域で応用されている。

[0004] 例えば、特許文献1には、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン誘導体を用いて薬物の薬物動態又はバイオアベイラビリティを改善する技術が記載されており、特許文献2や3では、薬物を可溶化又は安定化させるために、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン誘導体がいわれている。

[0005] 一方で、シクロデキストリン又はその誘導体に関しては毒性の問題が報告されている。例えば、シクロデキストリン誘導体が配合された医薬の添付文

書（非特許文献1）には、当該誘導体が腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こす恐れがあることが記載されている。

[0006] シラスタチンは、近位尿細管細胞に発現するメガリンに結合する薬剤に対してメガリン受容体上で拮抗することで、いくつかの薬剤による腎障害を抑制できることが報告されている（非特許文献2、特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：WO2020/069138

特許文献2：WO2008/133982

特許文献3：US2002/0192273

特許文献4：WO2019/208777

非特許文献

[0008] 非特許文献1：ノクサフィル点滴静注300mg添付文書、MSD、2021年12月改定（第5版）

非特許文献2：Horiら、Journal of the American Society of Nephrology、2017年、第28巻、第1783－1791

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の課題は、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害を抑制するための新たな手段を提供することである。

[0010] 本発明の別の側面において、本発明の課題は、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みを抑制するための新たな手段を提供することである。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、シラスタチンが、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制

に有効であることを見出した。また、シラスタチンが、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みも抑制することも見出した。

[0012] 本発明は以下の態様を包含するが、それらに限定されない。

1. 有効成分としてシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制剤。
2. 前記シクロデキストリン又はその誘導体が、 β -シクロデキストリン又はその誘導体である、1に記載の抑制剤。
3. 前記 β -シクロデキストリン又はその誘導体が、メチルー β -シクロデキストリン、ジメチルー β -シクロデキストリン、トリメチルー β -シクロデキストリン、部分メチル化 β -シクロデキストリン、エチルー β -シクロデキストリン、ジエチルー β -シクロデキストリン、トリエチルー β -シクロデキストリン、(2-ヒドロキシエチル)- β -シクロデキストリン、(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、(3-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、(2, 3-ジヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、(2-ヒドロキシイソブチル)- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、グルコシル- β -シクロデキストリン、およびマルトシル- β -シクロデキストリンからなる群から選択される、2に記載の抑制剤。
4. 注射剤の形態である、1～3のいずれか一項に記載の抑制剤。
5. シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩と、シクロデキストリン又はその誘導体とを含む、医薬組成物。
6. 有効成分としてシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みの抑制剤。

発明の効果

[0013] 本発明は、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害を抑制することができる。

[0014] シクロデキストリン又はその誘導体は、メガリンを介して腎組織に取り込まれて、腎障害を生じるものと考えられる。本発明においては、シラスタチ

ンが、メガリンとシクロデキストリン又はその誘導体との結合を抑制し、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みを抑制して、腎障害を抑制するものと考えられる。

[0015] なお、本明細書において腎障害に関して使用される「抑制する」との用語は、症状を全く発現させないこと、当該症状を軽減すること等を意味する。そして、前記「軽減」は、前記症状の発現量を低減させること、発生した症状を低減させること、及び発生した症状を完全に消失させることを含む。本明細書では、疾患の症状を全く発現させないか、又は発現量を低減することを「予防」と称する。また、「抑制する」ための医薬を「抑制剤」と称する。「抑制」に関するこれらの説明は、適宜修正の上、取り込みの「抑制」にも適用される。

[0016] 本発明の上記の効果は、医薬品業界において非常に有用である。

[0017] 例えば、シクロデキストリン又はその誘導体の配合が必須である医薬品の製剤化においては、シクロデキストリン又はその誘導体による腎障害がその配合量を制限する可能性がある。しかしながら、シラスタチンを併用すれば、腎障害を回避しつつより多くの量のシクロデキストリン又はその誘導体の配合が可能となる。このため、本発明は、医薬品の開発を促進する効果が期待できる。例えば、有効成分の難溶性の問題のために、腎への影響を無視できない配合量のシクロデキストリン又はその誘導体が必要となる状況において、腎への影響を回避しつつ、高用量のシクロデキストリン又はその誘導体を含有する医薬品の開発が容易となる。したがって、現在未知の難溶性の有効成分であっても臨床応用の可能性が広がる。

[0018] また、本発明により腎障害の懸念が低下すれば、腎機能に不安のある患者を含むあらゆる患者に対してシクロデキストリン又はその誘導体を含有する医薬品による薬剤治療の機会を確保することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、HPβCDの腎近位尿細管上皮細胞へのメガリン依存性の取り込みを示す蛍光顕微鏡画像である。

[図2]図2は、SBECDの腎近位尿細管上皮細胞へのメガリン依存性の取り込みを示す蛍光顕微鏡画像である。

[図3]図3は、HPβCDの腎近位尿細管上皮細胞への取り込みに対するシラスタチンの抑制効果を示す蛍光顕微鏡画像である。

[図4]図4は、SBECDの腎近位尿細管上皮細胞への取り込みに対するシラスタチンの抑制効果を示す蛍光顕微鏡画像である。

[図5]図5は、HPβCDの腎取り込み（腎皮質内層部）に対するシラスタチンの抑制効果（定量的評価）を示すグラフである。

[図6]図6は、SBECDの腎取り込み（腎皮質内層部）に対するシラスタチンの抑制効果（定量的評価）を示すグラフである。

[図7]図7は、HPβCDにより誘発される腎障害に対するシラスタチンの抑制効果を示すPAS染色画像である。

[図8]図8は、SBECDにより誘発される腎障害に対するシラスタチンの抑制効果を示すPAS染色画像である。

[図9]図9は、HPβCDにより誘発される腎障害に対するシラスタチンの抑制効果（PAS染色画像の定量的評価）を示すグラフである。

[図10]図10は、SBECDにより誘発される腎障害に対するシラスタチンの抑制効果（PAS染色画像の定量的評価）を示すグラフである。

[図11]図11は、HPβCDにより誘発される腎障害に対するシラスタチンの抑制効果（生化学的腎障害マーカーの定量的評価）を示すグラフである。

[図12]図12は、SBECDにより誘発される腎障害に対するシラスタチンの抑制効果（生化学的腎障害マーカーの定量的評価）を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0020] （シラスタチン）

本発明においてはシラスタチン又はその薬学的に許容される塩を用いる。

[0021] シラスタチンは、 $(Z)-7-[[(R)-2-Amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[[[(S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]-2-h$

e p t e n o i c a c i d のことである。確認的に記載するが、シラスタチンが水和物を生成する場合には、水和物を用いる場合も本発明の範囲に含まれる。

[0022] シラスタチンの薬学的に許容される塩の例は、アルカリ金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばマグネシウム塩、カルシウム塩；亜鉛塩、アルミニウム塩；有機アミン塩、例えばコリン塩、エタノールアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジベンジルアミン塩、フェネチルベンジルアミン塩、プロカイン塩、モルホリン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、ピペラジン塩、N-エチルピペリジン塩；アンモニウム塩；塩基性アミノ酸塩、例えばリジン塩、アルギニン塩；等が挙げられる。特に好ましい塩は、シラスタチンナトリウムである。確認的に記載するが、薬学的に許容される塩の範囲には、塩水和物も含まれる。

[0023] シラスタチン又はその薬学的に許容される塩は、例えば市販品を用いるか、又はそれ自体公知の方法若しくは公知の方法に準じる方法によって製造又は入手することができる。

[0024] (シクロデキストリン又はその誘導体)

本明細書において用いられる用語「シクロデキストリン」は、($\alpha-1$, 4) 結合型 α -D-グルコピラノース単位で構成される非修飾型の環状オリゴ糖を指す。その例は、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、及び γ -シクロデキストリンである。

[0025] 本明細書において用いられる用語「シクロデキストリン誘導体」は、シクロデキストリン分子中の α -D-グルコピラノース単位の 2 位、3 位、及び 6 位に存在する水酸基のうちの一つ以上が化学的に修飾された化合物を意味する。当該誘導体には、薬学的に許容可能な塩の形態をとった誘導体も含まれる。

[0026] 本発明において用いられるシクロデキストリン又はその誘導体は、好ましくは、 β -シクロデキストリン又はその誘導体であり、より好ましくは、メ

チルー β -シクロデキストリン、ジメチルー β -シクロデキストリン、トリメチルー β -シクロデキストリン、部分メチル化 β -シクロデキストリン（RM- β -CD: randomly methylated β -cyclodextrin）、エチルー β -シクロデキストリン、ジエチルー β -シクロデキストリン、トリエチルー β -シクロデキストリン、（2-ヒドロキシエチル）- β -シクロデキストリン、（2-ヒドロキシプロピル）- β -シクロデキストリン、（3-ヒドロキシプロピル）- β -シクロデキストリン、（2, 3-ジヒドロキシプロピル）- β -シクロデキストリン、（2-ヒドロキシイソブチル）- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、グルコシル β -シクロデキストリン、およびマルトシル β -シクロデキストリンからなる群から選択され、より好ましくは、（2-ヒドロキシプロピル）- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンからなる群から選択される。

[0027] シクロデキストリン又はその誘導体は、例えば市販品を用いるか、又はそれ自体公知の方法若しくは公知の方法に準じる方法によって製造又は入手することができる。

[0028] （腎障害の抑制剤）

一態様において、本発明は、有効成分としてシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制剤である。当該シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩、及びシクロデキストリン又はその誘導体、ならびにその好ましい例および具体例は、上記したとおりである。

[0029] 本発明の抑制剤は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害を抑制するのに有効な量で含有する。成人に対するシラスタチン又はその塩の1日当たりの投与量の例は、1.0～2.0 g、又は1.0～1.5 gである。その投与量が当該範囲となるよう、当該抑制剤を、1回で、又は数回に分けて投与することができる。また、隔日投与、隔々日投与等の間歇投与も用いることがで

きる。

[0030] 当該腎障害は、シクロデキストリン又はその誘導体によってメガリンを介して誘発され得る。メガリンの生体内における主要な発現部位は、腎近位尿細管上皮細胞（主に、管腔側膜）であると考えられるため、本発明は、近位尿細管上皮細胞障害やそれに派生する腎障害を抑制するために特に有用である。

[0031] 当該腎障害には、浸透圧性腎症、浸透圧性腎障害、腎症、腎障害、腎炎、腎不全、腎臓病、急性腎症、急性腎障害、急性腎炎、急性腎不全、急性腎臓病、慢性腎症、慢性腎障害、慢性腎炎、慢性腎不全、慢性腎臓病、尿細管（性）腎症、尿細管（性）腎障害、尿細管（性）腎炎、尿細管（性）腎不全、尿細管（性）腎臓病、尿細管間質（性）腎症、尿細管間質（性）腎障害、尿細管間質（性）腎炎、尿細管間質（性）腎不全、尿細管間質（性）腎臓病、閉塞性腎症、閉塞性腎障害、閉塞性腎炎、閉塞性腎不全、閉塞性腎臓病、急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎血管れん縮、急性尿細管壊死が含まれる。

[0032] 医薬品にシクロデキストリン又はその誘導体が配合される理由は、薬剤中の生理活性成分の難溶性などにあるが、シクロデキストリン又はその誘導体の本質は包接物の形成にある。包接によりもたらされる特性は、難溶性物質の溶解性改善以外にも、包接物質の安定性の向上などがある。従って、現在あるいは将来において、さまざまな生理活性物質を含む医薬品の製剤化の目的でシクロデキストリン又はその誘導体が配合されることが合理的に想定される。それらの医薬品においても、本発明は腎障害の抑制剤となり得る。

[0033] さらに、添加剤としてではなく、生体内の脂質代謝異常を背景とするライソゾーム病やアルツハイマー病の治療における有効成分としてのシクロデキストリン又はその誘導体の利用も開発段階にある（Oryら、Lancet、2017年、第390巻、第1758-1768頁；www.ClinicalTrials.gov NCT03624842 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05>

607615)。本発明は治療目的でのシクロデキストリン又はその誘導体の投与による腎障害の抑制剤ともなりうる。

[0034] (医薬組成物)

本発明は、ある態様では医薬組成物であり、当該組成物は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩と、シクロデキストリン又はその誘導体とを含む。

[0035] 当該組成物が含むシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩、及びシクロデキストリン又はその誘導体、ならびにその具体例と好ましい例は、上記したとおりである。

[0036] また、当該組成物に含まれるシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩の含有量や投与量は、抑制剤に関する上記と同様である。

[0037] シクロデキストリン又はその誘導体は、薬物の可溶化又は安定化、特定の薬効の発現などの幅広い目的で用いられる。したがって、本発明の組成物中におけるシクロデキストリン又はその誘導体の含有量や、その投与量は、その使用目的に応じて、公知の情報にもとづいて当業者が適切に決定することができる。成人に対するシクロデキストリン又はその誘導体の1日当たりの投与量の例は、0.1～5000mg/kg、又は0.1～3000mg/kgである。

[0038] 本発明の医薬組成物は、一日当たり1回で、又は数回に分けて投与することができる。また、隔日投与、隔々日投与等の間歇投与も用いることができる。

[0039] 本発明の医薬組成物は、他の有効成分を含有してもよい。そのような有効成分の例は、ポサコナゾール、ポリコナゾール、レムデシビル、イトラコナゾール、レテルモビル、カルフィルゾミブなどがあるが、これらに限定されるものではない。

[0040] また、近年、脂質の細胞内異常蓄積を呈する遺伝病であり、そしてライソゾーム病の一種でもあるニーマンピック病Type C (NPC) の治療薬として、ヒドロキシプロピル-β-CD自体の薬効についての臨床開発が進行

中である（Oryら、Lancet、2017年、第390巻、第1758－1768頁）。

[0041] また、アルツハイマー病（AD）には、脳の部位へのコレステロールの蓄積、脳脊髄液中のタウ濃度の上昇、脳内のアミロイド斑などNPCとの生物学的類似性が認められているが、ADに対する治療薬としてのヒドロキシプロピル-β-CDの臨床開発も進行中である（www.ClinicalTrials.gov NCT03624842 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05607615> 2022年11月現在）。

[0042] このように、シクロデキストリン又はその誘導体を添加剤ではなく、有効成分として利用する医薬品の開発が今後進行する可能性があるが、その際にも、シクロデキストリン又はその誘導体による腎障害が生じる可能性がある。

[0043] したがって、本発明の医薬組成物の好ましい例は、NPCの治療のための医薬組成物である。また、本発明の医薬組成物の別の好ましい例は、ADの治療のための医薬組成物である。

[0044] （腎組織へのCD又はその誘導体の取り込みの抑制剤）

本発明は、一態様において、有効成分としてシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みの抑制剤に関する。

[0045] シラスタチンは、シクロデキストリン又はその誘導体とメガリンとの結合を直接的または間接的に阻害するものと考えられる。この阻害効果が、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みの抑制、さらには腎障害の抑制につながるものと考えられる。

[0046] 本発明の抑制剤は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を有効量で含有する。当該有効量は、本発明の腎障害の抑制剤に関して上記した量等を参考にして定めることができる。

[0047] （剤形）

本発明の抑制剤及び組成物の形態は、特に限定されないが、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、チュアブル剤等の固形剤、溶液剤、シロップ剤等の液剤、注射剤、又はスプレー剤等の形態とすることができる。好ましい形態は、注射剤である。

[0048] (他の成分)

本発明の抑制剤及び組成物は、製剤上の必要に応じて、薬学的に許容され得る担体を含んでもよい。担体としては、例えば、賦形剤、溶剤が挙げられる。本発明の抑制剤に含まれてもよいさらなる成分の例は、結合剤、pH調整剤、崩壊剤、キレート剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、無痛化剤、防腐剤、抗酸化剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、着色剤である。

[0049] 賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール等の糖類；でんぷん類；結晶セルロース等のセルロース類等の有機系賦形剤；リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム、カオリン等の無機系賦形剤等が挙げられる。溶剤としては、精製水、生理的食塩水等が挙げられる。結合剤としては、 α 化デンプン、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、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ナトリウム、結晶セルロース、D-マンニトール、トレハロース、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。pH調整剤としては、塩酸、水酸化ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、化学修飾されたセルロースやデンプン類、アルギン酸等が挙げられる。キレート剤としては、エデト酸カルシウム2ナトリウム水和物、エデト酸カルシウムナトリウム水和物等が挙げられる。溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤あるいは乳化剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、アラビアゴム、ゼラチン、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、

ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース類；ポリソルベート類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、糖類、グリセリン、尿素等が挙げられる。安定化剤としては、ポリエチレングリコール、デキストラン硫酸ナトリウム、その他のアミノ酸類等が挙げられる。無痛化剤としては、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、塩酸プロカイン等が挙げられる。防腐剤としては、パラオ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、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

[0050] 本発明の抑制剤又は組成物が注射剤である場合、前記注射剤の形態は、有効成分などが予め溶解された形態であってもよく、又は用時溶解される固体形態であってもよい。これらの注射液は、液全体の質量を基準として、例えば、0.001～10質量%、0.01～5質量%、又は0.1～1質量%のシラスタチン又はその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含むことが好ましい。抑制剤が用時溶解される固体形態である場合には、当該抑制剤中のシラスタチン又はその薬学的に許容され得る塩の含有量の例は、0.001～100質量%、0.001～99.9質量%、又は0.01～90質量%である。注射剤とする場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、通常用いられるものを用いればよいが、例えば、生理食塩水、注射用蒸留水、ブドウ糖水溶液、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）のような水性媒体、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のような有機媒体、又はこれらの混合物が挙げられる。

[0051] 好ましい態様において、本発明の抑制剤及び組成物は、イミペネムを含まない。

[0052] また、別の好ましい態様において、本発明の抑制剤及び組成物は、炭酸水

素ナトリウムなどの炭酸水素塩を含まない。

[0053] (方法及び使用)

本発明の抑制剤は、別の側面では、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩の、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制、又は腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みの抑制における使用である。シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩、シクロデキストリン又はその誘導体、及び腎障害、ならびにそれらの具体例と好ましい例は、上記したとおりである。当該使用は、さらに、シクロデキストリン又はその誘導体の投与と組み合わせてもよい。シクロデキストリン又はその誘導体は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩と同時に、別々に又は時間間隔をおいて投与することができる。例えば、シクロデキストリン又はその誘導体は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩の投与と同時、その投与前、もしくはその投与後に投与してもよいし、又はそれらの二つ以上を組合せてもよい。

[0054] また、本発明の抑制剤は、別の側面では、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制、又は腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みの抑制のための方法であって、それを必要とする対象に、有効量のシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩、シクロデキストリン又はその誘導体、及び腎障害、ならびにそれらの具体例と好ましい例は、上記したとおりである。当該方法は、さらに、有効量のシクロデキストリン又はその誘導体を当該対象に投与することを含んでもよい。シクロデキストリン又はその誘導体は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩と同時に、別々に又は時間間隔をおいて投与することができる。例えば、シクロデキストリン又はその誘導体は、シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩の投与と同時、その投与前、もしくはその投与後に投与してもよいし、又はそれらの二つ以上を組合せてもよい。

[0055] 前記併用投与において、個々の成分又は薬剤は、分割された又は単一の製

剤で投与することができる。

[0056] シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩及びシクロデキストリン又はその誘導体の有効量又は投与量は、本発明の抑制剤や医薬組成物に関する上記の説明にもとづいて定めることができる。

[0057] 本明細書において、種々の抑制を必要とする対象は、たとえば、腎障害の症状を有するか、又は有するリスクのある対象、およびシクロデキストリン又はその誘導体投与前に当該症状が存在し、シクロデキストリン又はその誘導体の投与が禁忌とされる対象である。当該対象は、好ましくは哺乳動物、例えば、ヒト；マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ロバ、イヌ、ネコ等の家畜；又は他の実験動物であり、特にヒトが好ましい。

[0058] (数値範囲)

明確化のために記載すると、本明細書において下限値と上限値によって表されている数値範囲は、それら下限値及び上限値を含む。

実施例

[0059] 以下に実施例に基づい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。

[0060] (材料)

本実施例における試験では、以下の材料を用いた。

[0061] (1) 試験動物

新潟大学で繁殖・飼育している腎特異的メガリンノックアウト (KO) マウス (腎特異的コンディショナルメガリンノックアウトマウス) として、 $Ndr g1 - CreER^{T2} / +$ $megalin\ lox / lox$ を用い、その同腹個体 [$megalin\ (lox / lox)$; $Cre (-)$] を対照 (コントロール) として用いた。

[0062] 野生型マウスとして、C57BL/6J (Charles River Laboratories Japan, Yokohama, Japan) を用いた。

[0063] (2) 試薬類

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HPβCD) については、日本の東京化成工業株式会社の製品 (Hydroxypropyl-β-cyclodextrin、H0979) を購入した。スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリン (SBECD) については、米国、Med Chem Express社の製品 (SBE-β-CD (sulfobutyl ether β-cyclodextrin), No. HY-17031) を購入した。

[0064] 蛍光標識CDも購入した。具体的には、フルオレセイン化HPβCDについては、ハンガリー、CycloLab社の製品 (6-deoxy-6-[(5/6)-fluoresceinylothioureido]-HPBCD、CY-F-2005.1) を購入し、ローダミン化SBECDについては、ハンガリー、CycloLab社の製品 (Rhodamine labeled sulfobutylated-BCD sodium salt、CY-RL-2041.2) を購入した。

[0065] シラスタチンについては、イタリアのACS DOBFAR社の製品 (CILASTATIN SODIUM (sterile)) を購入した。

[0066] (試験例1) 腎組織へのCDの取り込みのメガリン依存性

腎組織中へのCDの取り込みがメガリンに依存するかどうかを、腎特異的メガリンノックアウト (KO) マウス及び対照 (コントロール) マウスに対して蛍光標識CDを投与して検証した。

[0067] (1) 方法

フルオレセイン化HPβCDの生理食塩水溶液 (1 mg / 2 mL)、又はローダミン化SBECDの生理食塩水溶液 (1 g / 2 mL) の100 μLを、腎特異的コンディショナルメガリンKOマウス、および同腹対照 (コントロール) マウス (いずれも雄性12-14週齢) に対し、尾静脈より投与した。

[0068] ローダミン化SBECDについては、標識化効率が1%未満であることが

メーカー説明書に示されており、そのため、その必要用量がフルオレセイン化HP β CDと異なった。

投与30分後に両腎を摘出、右腎について以下の手順で顕微鏡観察試料を作成した。

- ・腎茎を含む3 mm厚の切片を作成
- ・4% PFA (paraformaldehyde/phosphate buffer (Fuji film Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan))で一晩浸透固定
- ・PBSに10–30分間浸漬
- ・15%スクロース液に組織が沈むまで浸漬
- ・30%スクロース液に組織が沈むまで浸漬
- ・OCTコンパウンド (Sakura Finetek Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan) に浸漬
- ・液体窒素で凍結して−80℃に保管
- ・クライオウルトラマイクローム (Leica CM1850; Leica Biosystems, Nussloch, Germany) を用いて4 μ m厚に薄切
- ・4% PFAを用いて10分間蒸気固定
- ・蛍光顕微鏡 (BZ-X810; Keyence, Osaka, Japan) を用いて観察

[0069] (2) 結果

図1及び図2に、蛍光顕微鏡観察画像を示す。図1はフルオレセイン化HP β CDを用いて得られた結果であり、図2は、ローダミン化SBEC β CDを用いて得られた結果である。

[0070] いずれにおいても対照マウス組織近位尿細管においてはCDの取り込みを示す蛍光強度が見られ(図1及び2中に矢頭で示された部分)、腎特異的メガリンKOマウスでは取り込みは認めなかった。このことから、CDの取り

込みがメガリンに依存することが明らかになった。

[0071] (試験例2) 腎組織へのCD取り込みのシラスタチンによる抑制

腎組織へのCDの取り込みがシラスタチン投与により抑制されるかどうかを、野生型マウスを使って検証した。

[0072] (1) 方法-1 (動物投薬、試料作成)

野生型マウス (C57BL/6J、雄性10-12週齢) に対して、以下の条件で薬剤を投与した。試薬は全て生理食塩水に溶解した。

a) ローダミン化SBECD溶液 (1g/2mL) 100 μ L (約2g/kg) + 生理食塩水 100 μ L

b) ローダミン化SBECD溶液 (1g/2mL) 100 μ L (約2g/kg) + シラスタチン溶液 (イタリアACSD社製) 100 μ L (400mg/kg)

c) フルオレセイン化HP β CD溶液 (1mg/2mL) 100 μ L (約2mg/kg) + 生理食塩水 100 μ L

d) フルオレセイン化HP β CD溶液 (1mg/2mL) 100 μ L (約2mg/kg) + シラスタチン溶液 100 μ L (400mg/kg)

上記のa) ~ d) のいずれかを尾静脈投与し、30分後に腎切片のSBECDの取り込みを評価した。

[0073] (2) 方法-2 (CD取り込みの定量的評価)

CDの取り込みは近位尿細管セグメント(S)2-3が主として含まれる皮質内層に強く認められる。蛍光顕微鏡BZ-X810 (KEYENCE) を使用して、皮質内層部 (S2-S3) について1例あたり5視野の写真を撮影した (倍率 400倍、サイズ 960×760 pixel)。

[0074] また、BZ-X800 Analyzer (BZ-H4A) のハイブリットセルカウンター (BZ-H4C) を使用して、CD取り込み部分の面積率を計測した。

[0075] (3) 結果-1

図3にフルオレセイン化HP β CDを用いた試験の蛍光顕微鏡観察画像を

示し、図4にローダミン化SBECDを用いた試験の蛍光顕微鏡観察画像を示す。いずれにおいても、シラスタチン併用マウス近位尿細管においてCDの取り込みを示す蛍光が抑制されており、CDの取り込みがシラスタチンにより抑制されることが確認できた。

[0076] (4) 結果－2

図5にフルオレセイン化HPβCDを用いた試験の結果を示し、図6にローダミン化SBECDを用いた試験の結果を示す。

[0077] S2－3領域において、CDの取り込みを上述の通り定量的に評価したところ、シラスタチン投与群では対照群に比較して有意差をもってCDの取り込みが抑制されていた。このことから、シラスタチンは腎組織へのCDの取り込みを抑制することが明らかになった。

[0078] (試験例3) CDにより誘発されるマウス腎障害のシラスタチンによる抑制

シラスタチンによる腎障害抑制効果を、CD投与マウスにより検証した。

[0079] (1) 方法－1 (動物投薬、試料作成)

野生型マウス (雄性10－12週齢) から、常法により左腎を摘出した。

[0080] その2週間後から、下記条件のいずれかで薬剤を連続7日間腹腔内投与した (摂食・摂水)。

a) SBECD溶液 100μL (500mg/kg) + シラスタチン溶液 100μL (400mg/kg)

b) SBECD溶液 100μL (500mg/kg) + 生理食塩水 100μL

c) HPβCD溶液 50μL (2000mg/kg) + シラスタチン溶液 50μL (400mg/kg)

d) HPβCD溶液 50μL (2000mg/kg) + 生理食塩水 50μL

[0081] (2) 方法－2 (PAS染色による病理組織学的評価)

次に、投与後の動物から右腎を摘出した。組織学的評価を行うため、摘出

した右腎から、腎茎の部分を含む3mm厚の切片を作成し、それを4% paraformaldehyde phosphate bufferで固定後、マイクロトーム (REM-710; Yamato Kohki Industrial Co., Ltd.) で4μm厚に薄切し、得られた薄片に Periodic acid-Schiff (PAS) 染色を行い、顕微鏡観察によりシラスタチン投与効果を評価した。

[0082] (3) 方法-3 (PAS染色画像の定量的評価)

文献 (Andreas Linkermann et al., J Am Soc Nephrol (2013) 24: 1545-1557) の方法に従って、PAS染色による病理観察の定量的な評価を行った。

[0083] 各群の腎臓について方法-2に準じてPAS染色試料を作成後、1試料あたり皮質部分について、顕微鏡を用いて5視野又は6視野を撮影 (200倍) した。1視野あたり尿細管20個を観察し、空胞形成がみられる尿細管の割合を求めた。

[0084] (3) 方法-3 (生化学的腎障害マーカーによる定量的評価)

代謝ケージを使用して蓄尿を行い、上記の右腎の摘出前に各動物を解剖し、解剖時に下大静脈から血液を採取した。採取した血液を、室温、800gで30分間遠心し、血清を分離、回収した。得られた尿・血清は、解析まで-80℃で保存した。尿NAGとCrの測定を株式会社SRLに、血中尿素窒素 (BUN) と血清Crの測定をオリエンタル酵母工業株式会社に依頼し、シラスタチンによる腎障害抑制効果を評価した。

[0085] (4) 結果-1

図7にHPβCDを用いた試験の結果を示し、図8にSBEC Dを用いた試験の結果を示す。PAS染色による病理組織学的評価では、対照群では近位尿細管上皮細胞の空胞化を認めるが (図7及び8中に矢頭で示された部分)、シラスタチン投与群では空胞化が抑制されていた。

[0086] (5) 結果-2

図9にHPβCDを用いた試験、図10にSEBC Dを用いた試験におけ

るPAS染色画像の定量的評価による結果を示す。対照群に比してシラスタチン投与群では、空胞を含む尿細管の割合が有意に抑制されていた。

[0087] (6) 結果－3

図11にHPβCDを用いた試験における生化学的腎障害マーカーによる定量的評価の結果を示す。対照群に比してシラスタチン投与群では障害マーカーであるBUN、血清Crの上昇が有意に抑制されていた。

[0088] 図12にSBEC Dを用いた試験における生化学的腎障害マーカーによる定量的評価の結果を示す。対照群に比してシラスタチン投与群では障害マーカーである尿中NAGの上昇が有意に抑制されていた。

[0089] これらの知見から、シラスタチンは、HPβCDおよびSBEC Dなどのシクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害に対して保護的に働くことが明らかになった。

産業上の利用可能性

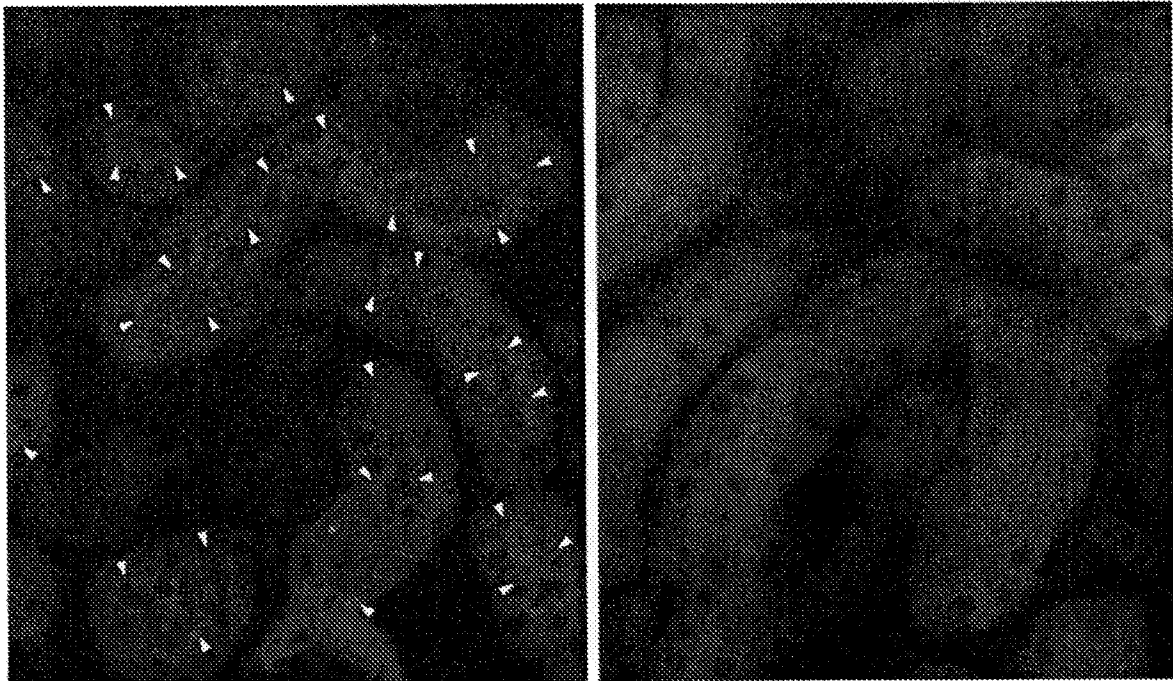
[0090] 本発明により、シクロデキストリン又はその誘導体を添加剤、あるいは有効成分として含有する医薬品において、腎障害を抑制することが可能となり、そしてシクロデキストリン又はその誘導体を含有する医薬品による薬剤治療の機会を確保することが可能となる。

[0091] さらに、有効成分の難溶性の問題のために腎への影響を無視できない配合量のシクロデキストリン又はその誘導体が必要となる状況において、本発明は、シクロデキストリン又はその誘導体による腎への影響を回避し、その結果、医薬品の開発が促進される。

請求の範囲

- [請求項1] 有効成分としてシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、シクロデキストリン又はその誘導体によって誘発される腎障害の抑制剤。
- [請求項2] 前記シクロデキストリン又はその誘導体が、 β -シクロデキストリン又はその誘導体である、請求項1に記載の抑制剤。
- [請求項3] 前記 β -シクロデキストリン又はその誘導体が、メチルー β -シクロデキストリン、ジメチルー β -シクロデキストリン、トリメチルー β -シクロデキストリン、部分メチル化 β -シクロデキストリン、エチルー β -シクロデキストリン、ジエチルー β -シクロデキストリン、トリエチルー β -シクロデキストリン、(2-ヒドロキシエチル)- β -シクロデキストリン、(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、(3-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、(2, 3-ジヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、(2-ヒドロキシイソブチル)- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、グルコシル β -シクロデキストリン、およびマルトシル β -シクロデキストリンからなる群から選択される、請求項2に記載の抑制剤。
- [請求項4] 注射剤の形態である、請求項1～3のいずれか一項に記載の抑制剤。
- [請求項5] シラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩と、シクロデキストリン又はその誘導体とを含む、医薬組成物。
- [請求項6] 有効成分としてシラスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、腎組織へのシクロデキストリン又はその誘導体の取り込みの抑制剤。

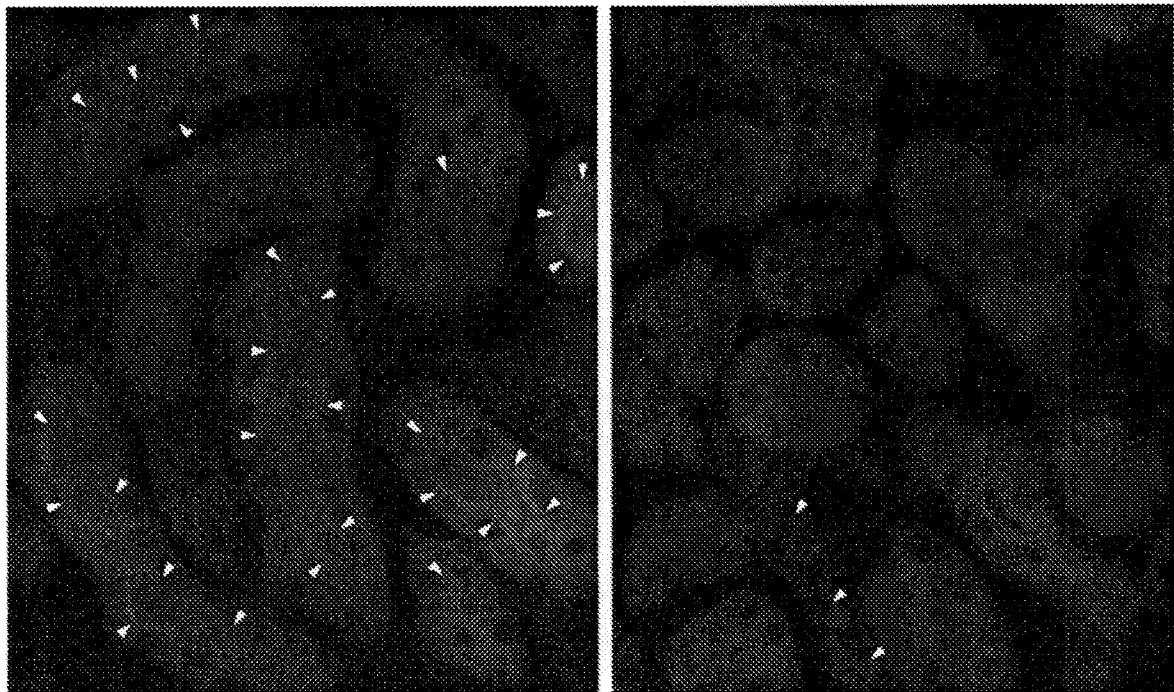
[図1]



対照マウスへ投与

腎特異的メガリンKOマウスへ投与

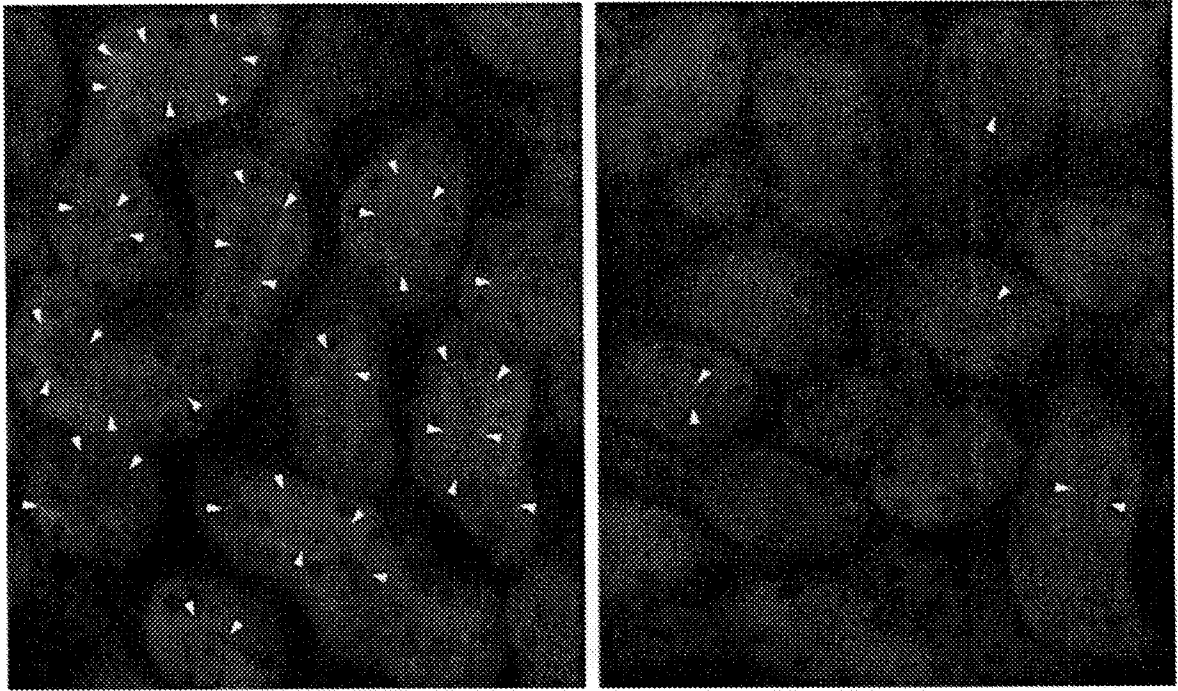
[図2]



対照マウスへ投与

腎特異的メガリンKOマウスへ投与

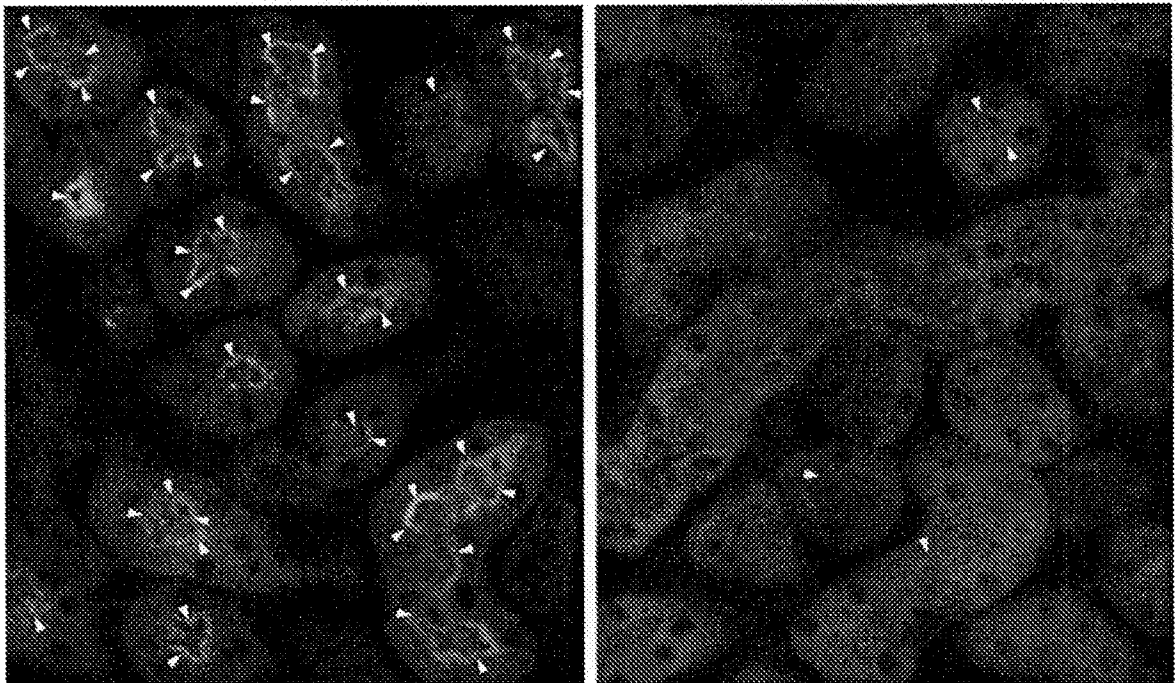
[図3]



対照（生食投与）マウス

シラスタチン投与マウス

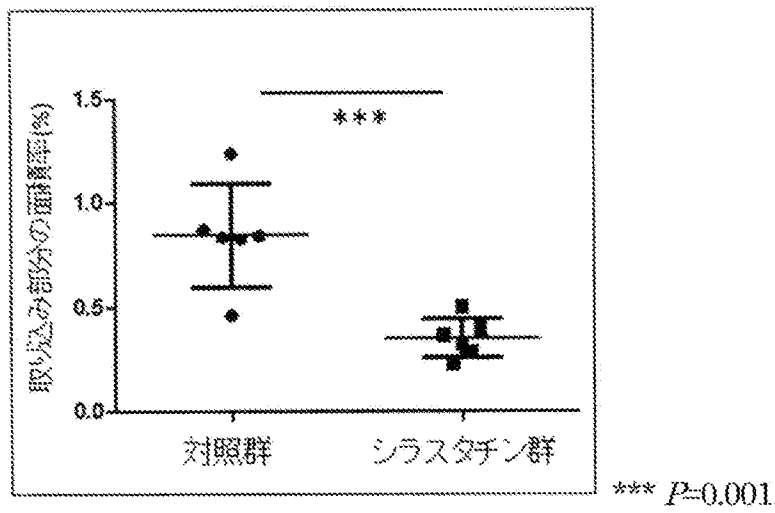
[図4]



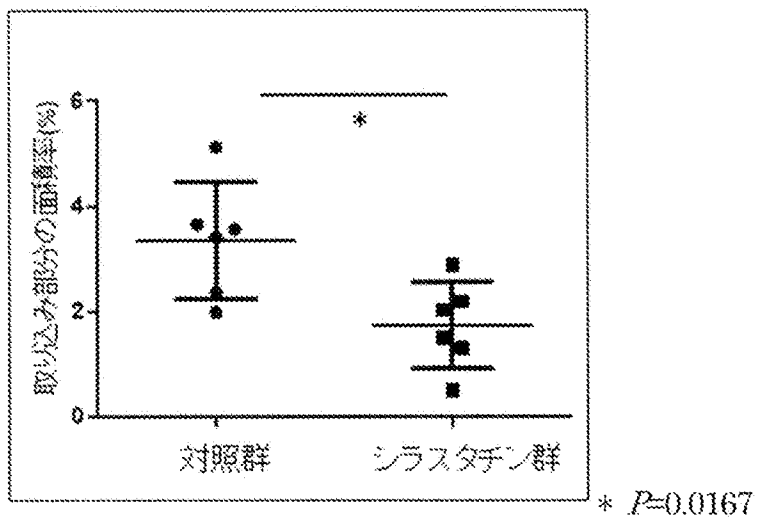
対照（生食投与）マウス

シラスタチン投与マウス

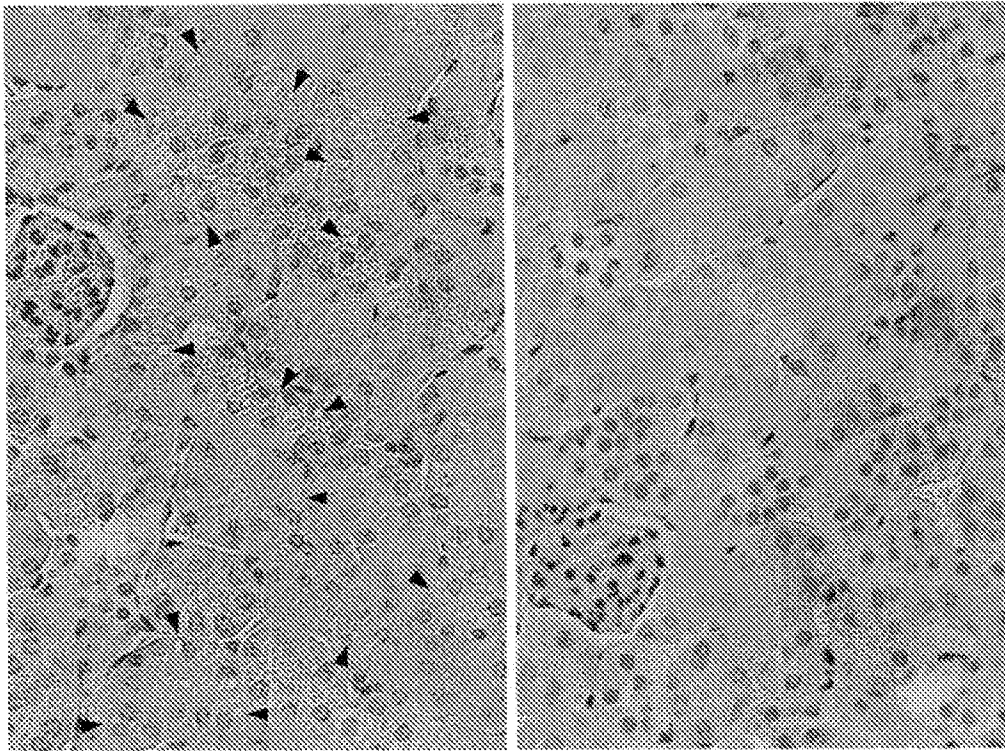
[図5]



[図6]

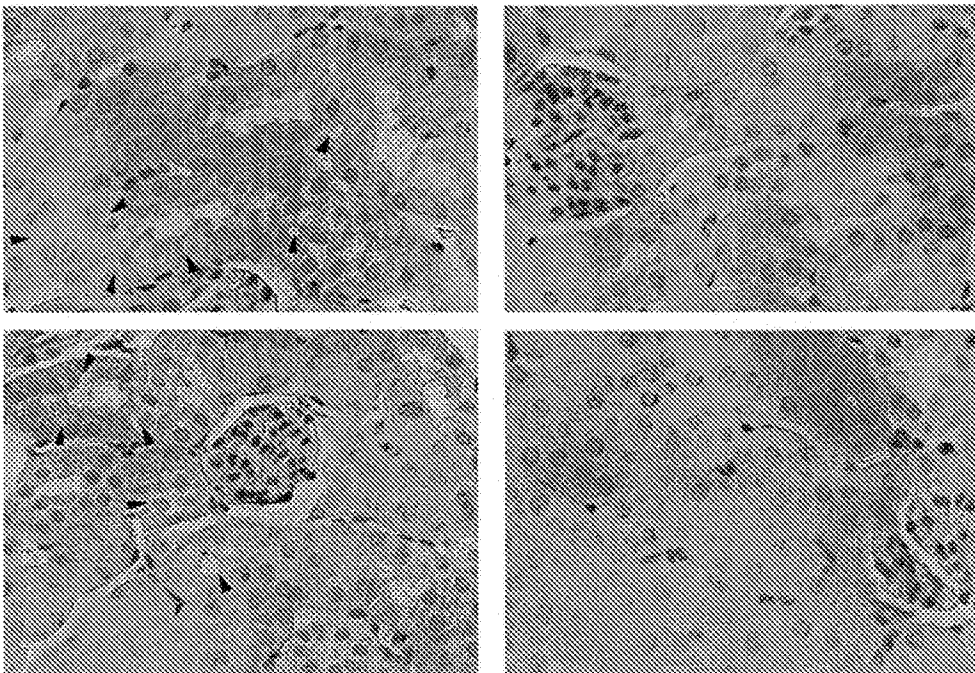


[図7]



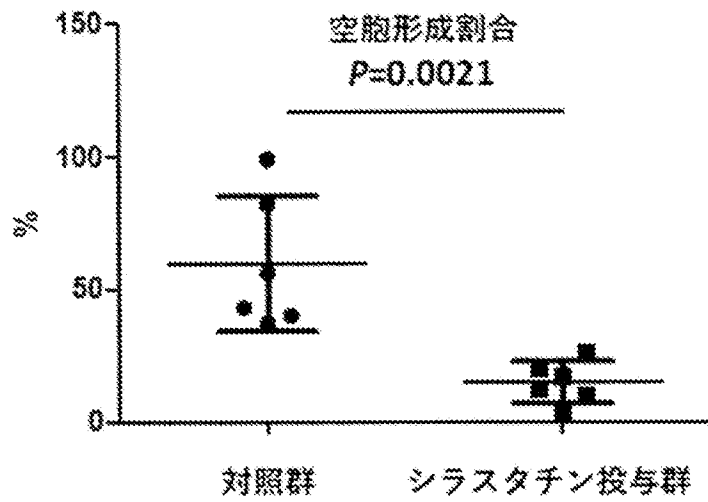
対照群（障害所見／空胞形成あり） シラスタチン投与群（空胞形成なし）

[図8]

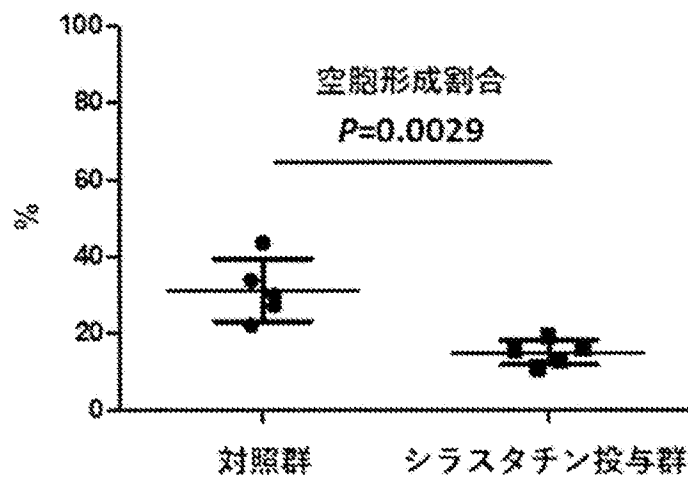


対照群（障害所見／空胞形成あり） シラスタチン投与群（空胞形成なし）

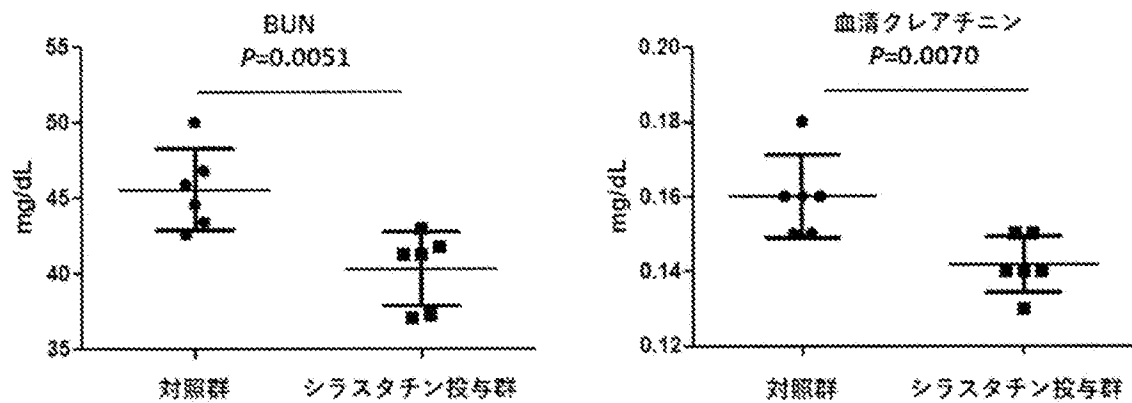
[図9]



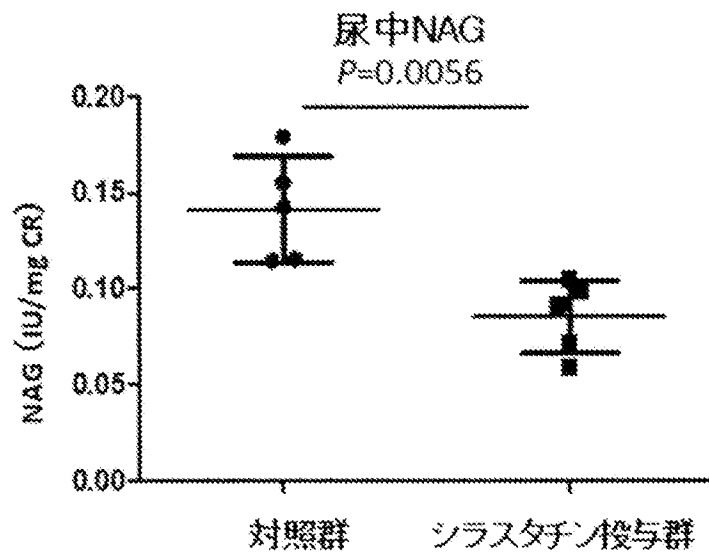
[図10]



[図11]



[図12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/043142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61K 31/198**(2006.01)i; **A61K 31/724**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i

FI: A61K31/198; A61P13/12; A61K31/724

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)

A61K31/198; A61K31/724; A61P13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/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	WO 2015/111666 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 30 July 2015 (2015-07-30) claims, paragraphs [0019]-[0022], examples	1-6
Y	HORI, Yoshihisa et al. Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity. Journal of the American Society of Nephrology. 2017, vol. 28, pp. 1783-1791 in particular, Abstract, Results, Discussion	1-6
Y	STELLA, Valentino J. et al. Cyclodextrins: Their Future in Drug Formulation and Delivery. Pharmaceutical Research. 1997, vol. 14, no. 5, pp. 556-567 in particular, Abstract, pp. 563-565, "SAFETY ISSUES ASSOCIATED WITH THE USE OF CYCLODEXTRINS"	1-6
Y	ELSAKKA, Elsayed G. E. et al. Megalin, a multi-ligand endocytic receptor, and its participation in renal function and diseases: A review. Life Sciences. 29 August 2022, vol. 308, article no.120923 in particular, Abstract, 5. Megalin functions, fig. 2	1-6



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
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "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

13 February 2024

Date of mailing of the international search report

20 February 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/043142**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/069138 A1 (AXSOME THERAPEUTICS, INC.) 02 April 2020 (2020-04-02) claims, pp. 1, 5, 2nd paragraph to p. 6, 2nd paragraph, table 2, p. 48, 6th paragraph from the top, examples 1-5	5
A	SHIOTANI, K et al. Cyclodextrin sulfates in parenteral use: protection against gentamicin nephrotoxicity in the rat. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 1995, vol. 3, no. 3, pp. 139-151	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/043142

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2015/111666	A1	30 July 2015	US	2016/0324813	A1	
				claims, paragraphs [0079]- [0085], examples			
				EP	3097912	A1	
				CA	2937311	A1	
				KR	10-2016-0110399	A	
WO	2020/069138	A1	02 April 2020	US	2023/0285306	A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/198(2006.01)i; A61K 31/724(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i FI: A61K31/198; A61P13/12; A61K31/724		
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）） A61K31/198; A61K31/724; A61P13/12 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 1971-2024年 日本国実用新案登録公報 1996-2024年 日本国登録実用新案公報 1994-2024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 (JDreamII); Cplus/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	WO 2015/111666 A1 (味の素株式会社) 30.07.2015 (2015-07-30) 請求の範囲, 段落0019~0022, 実施例	1-6
Y	HORI, Yoshihisa et al., Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity, Journal of the American Society of Nephrology, 2017, Vol.28, pp.1783-1791 特に, Abstract, Results, Discussion	1-6
Y	STELLA, Valentino J. et al., Cyclodextrins: Their Future in Drug Formulation and Delivery, Pharmaceutical Research, 1997, Vol.14, No.5, pp.556-567 特に, Abstract, p.563-565, "SAFETY ISSUES ASSOCIATED WITH THE USE OF CYCLODEXTRINS"	1-6
Y	ELSAKKA, Elsayed G.E. et al., Megalin, a multi-ligand endocytic receptor, and its participation in renal function and diseases: A review, Life Sciences, 2022.08.29, Vol.308, Article No.120923 特に, Abstract, 5. Megalin functions, Figure 2	1-6
☒ 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、一般的技术水準を示すもの "D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 "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 "I" 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抵触するものではなく、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 13.02.2024	国際調査報告の発送日 20.02.2024	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 榎本 佳予子 4C 9638 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

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	WO 2020/069138 A1 (AXSOME THERAPEUTICS, INC.) 02.04.2020 (2020 - 04 - 02) 請求の範囲, 1 ページ, 5 ページ第2段落～6 ページ第2段落, 表2, 4 8 ページ上から6 段目, 実施例 1 ～ 5	5
A	SHIOTANI, K et al., Cyclodextrin sulfates in parenteral use: protection against gentamicin nephrotoxicity in the rat, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1995, Vol.3, No.3, pp.139-151	1-6

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/043142

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2015/111666	A1	30.07.2015	US	2016/0324813	A1	
				特許請求の範囲，段落 0 0			
				7 9 ～ 0 0 8 5，実施例			
				EP	3097912	A1	
				CA	2937311	A1	
				KR	10-2016-0110399	A	
WO	2020/069138	A1	02.04.2020	US	2023/0285306	A1	