(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-504705
(P2024-504705A)
(43)公表日　令和6年2月1日(2024.2.1)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4745(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4745	４Ｂ０１８
Ａ６１Ｐ	*15/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	４Ｃ０８６
Ａ２３Ｌ	*33/105 (2016.01)*	Ａ２３Ｌ	33/105	

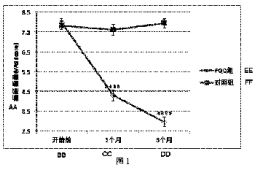
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全19頁）

(21)出願番号　特願2023-544270(P2023-544270)
(86)(22)出願日　令和4年1月20日(2022.1.20)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月20日(2023.7.20)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/072881
(87)国際公開番号　WO2022/166599
(87)国際公開日　令和4年8月11日(2022.8.11)
(31)優先権主張番号　202110140223.8
(32)優先日　令和3年2月2日(2021.2.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523275536
広州濾同有梧生物科技有限公司
中華人民共和国 ５１０６３０ 広東省広州市黄埔区広州高新技術産業開発区科学城攬月路３号広州国際企業孵化器Ｇ区Ｇ１０５房
(74)代理人　100095407
弁理士　木村 満
(74)代理人　100132883
弁理士　森川 泰司
(74)代理人　100148633
弁理士　桜田 圭
(74)代理人　100147924
弁理士　美恵 英樹
(72)発明者　郭 凌
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＱＱ及びその誘導体の新規な使用

(57)【要約】
ＰＱＱ及びその誘導体の新規な使用に関する。ＰＱＱは、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び月経異常を効果的に緩和又は治療することができる。ＰＱＱの投与による治療を受けている患者において、１．月経痛の緩和率が１００％に達することができ、２．毎月の月経出血の平均持続日数が約２週間から約１週間に減少し、正常な平均レベルに回復することができ、３．毎月の経血量が平均で３０％より多く減少し、基本的に正常な平均レベルに回復することができ、４．２名の続発性月経困難症による長年不妊患者が、３ヶ月の治療期間中に妊娠したことが分かる。
【選択図】図１



AA　Dysmenorrhea index (VAS Score)
BB　Before administration
CC　One month after administration
DD　Three months after administration
EE　PQQ group
FF　Control group

【特許請求の範囲】
【請求項１】
疾患を予防、緩和又は治療するための組成物の製造における、ピロロキノリンキノン及びその誘導体の使用であって、前記疾患は、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び／又はその随伴症、月経異常から選択されることを特徴とする、前記の使用。
【請求項２】
続発性月経困難症の随伴症が続発性月経困難症による不妊症であり、
月経異常が、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含むことを特徴とする、請求項１に記載の使用。
【請求項３】
前記経血量の異常な増加とは、経血量が女性の正常な経血量より５０％を超えることを指し、
前記月経の出血持続日数の異常な増加とは、月経の出血持続日数が８日以上であることを指すことを特徴とする、請求項２に記載の使用。
【請求項４】
ピロロキノリンキノンの誘導体が、生体内で消化または代謝されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、請求項１に記載の使用。
【請求項５】
ピロロキノリンキノンの誘導体が、消化管内で加水分解されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、請求項４に記載の使用。
【請求項６】
ピロロキノリンキノンの誘導体が、その薬学的又は食品学的に許容される塩、Ｃ２～Ｃ６のエステル、アミド、水和物、結晶、共結晶又は溶媒和物であることを特徴とする、請求項４に記載の使用。
【請求項７】
ピロロキノリンキノンを基準として、その経口使用量が、原発性月経困難症又は続発性月経困難症の予防の場合、約５　ｍｇ／日～約１０　ｍｇ／日であり、軽度月経困難症の改善又は治療の場合、約１５　ｍｇ／日～約２０　ｍｇ／日であり、中度月経困難症の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約３０　ｍｇ／日であり、重度月経困難症の改善又は治療の場合、約２５　ｍｇ／日～約１００　ｍｇ／日であり、月経異常の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約５０　ｍｇ／日であることを特徴とする、請求項１に記載の使用。
【請求項８】
前記組成物が食品、サプリメント又は医薬品であることを特徴とする、請求項１に記載の使用。
【請求項９】
前記組成物がさらに、薬学的または食品学的に許容される添加物を含むことを特徴とする、請求項１に記載の使用。
【請求項１０】
前記添加物が、担体、溶媒、酸化防止剤、防腐剤から選択される少なくとも１種であることを特徴とする、請求項９に記載の使用。
【請求項１１】
原発性月経困難症、続発性月経困難症及び／又はその随伴症、月経異常から選択される疾患を予防、緩和又は治療するための方法であって、前記治療方法は、患者を診断し、原発性月経困難症、続発性月経困難症又は月経異常を患うことを確認すること、該患者に予防、緩和又は治療量のピロロキノリンキノン又はその誘導体のうちの少なくとも１種を投与することを含み、
好ましくは、ピロロキノリンキノンを基準として、その経口使用量が、原発性月経困難症又は続発性月経困難症の予防の場合、約５　ｍｇ／日～約１０　ｍｇ／日であり、軽度

月経困難症の改善又は治療の場合、約１５　ｍｇ／日～約２０　ｍｇ／日であり、中度月経困難症の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約３０　ｍｇ／日であり、重度月経困難症の改善又は治療の場合、約２５　ｍｇ／日～約１００　ｍｇ／日であり、月経異常の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約５０　ｍｇ／日であることを特徴とする、方法。

【請求項１２】

続発性月経困難症の随伴症が続発性月経困難症による不妊症であり、

月経異常が、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含むことを特徴とする、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

使用者は、予防、緩和又は治療した後に、

妊娠が可能になること、

月経困難症は、好ましくは痛みの評価スケールの平均スコアが１ポイント以上低下するか、又は疼痛レベルが１段階低下するまで緩和されること、

経血量は女性の正常な経血量より５０％以下、４０％以下、３０％以下、好ましくは１０％以下越えるまで低減されること；より好ましくは正常な平均出血量になること、

月経の出血持続日数は１０日以下、好ましくは９日以下、８日以下、７日以下に短縮されること、

のうちの少なくとも１つを達成することができることを特徴とする、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】

ピロロキノリンキノンの誘導体が、生体内で消化または代謝されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、請求項１１に記載の方法。

【請求項１５】

ピロロキノリンキノンの誘導体が、消化管内で加水分解されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

ピロロキノリンキノンの誘導体が、その薬学的又は食品学的に許容される塩、Ｃ２～Ｃ６のエステル、アミド、水和物、結晶、共結晶又は溶媒和物であることを特徴とする、請求項１４に記載の方法。

【請求項１７】

ピロロキノリンキノン又はその誘導体の使用回数が１日１回であることを特徴とする、請求項１１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、既存の化合物の新規な使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

月経困難症（ｄｙｓｍｅｎｏｒｒｈｅａ）とは最も一般的な婦人科症状の一つであり、月経前後または月経の期間中に下腹部痛や膨満感がおこり、腰酸またはその他の不快感を伴い、症状が日常生活に支障をきたすものを指す。月経困難症は原発性月経困難症と続発性月経困難症の２種類に分けられる。原発性月経困難症は生殖器官の器質的病変が認められない月経困難症をいい、続発性月経困難症とは、骨盤の器質的病変等による月経困難症をいう。月経困難症の病因はまだ完全的に解明されていない。一般的に、続発性月経困難症の発症原因、対処方法は原発性月経困難症とは異なると考えられている。下腹部痛、腹部膨満感、肛門部痛、性交痛など、様々な痛みとして現れることが多い。

【０００３】

多くの哺乳動物は規則正しい月経周期を持っておらず、しかも潜伏月経を主としており

、ヒトの続発性月経困難症の病態とはほとんど比較できない。一部の霊長類にも月経が存在するが、続発性月経困難症の症状は見られなかった。結果として、続発性月経困難症の薬物の開発過程において、実際に有用な動物モデルが欠如し、その薬物開発が制限されている。既存の論文でも、月経困難症動物や細胞モデルにおける実験結果は、ヒトに適用する場合、ほとんど効果がないことが明らかになっている。例えば、Ｄｕｒａｋ、Ｙｉｌｄｉｒｉｍ、ｅｔ ａｌ．（「Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｖｉｔａｍｉｎ Ｃ ｏｎ ｔｈｅ ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌｌｙ ｉｎｄｕｃｅｄ ｅｎｄｏｍｅｔｒｉｏｔｉｃ ｃｙｓｔｓ．」Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｂｓｔｅｔｒｉｃｓ ａｎｄ Ｇｙｎａｅｃｏｌｏｇｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ３９．７（２０１３）：１２５３－１２５８）には、「ビタミンＣの補充により、用量依存性的に子宮内膜症性嚢胞の体積と重量を著しく減少させた」ということが指摘されている。しかしながら、ビタミンＣの補充はヒトの月経困難症に緩和作用がなく、治療作用は言うまでもないことが知られている。

【０００４】

現在、特に有効な月経困難症治療薬はない。伝統的な月経困難症治療薬は、ホルモン系薬物が主であった。しかし、ホルモンまたはホルモン様療法は、限定されないが、不妊症を含む重度の副作用を伴うため、その適用範囲が制限される。

【０００５】

ピロロキノリンキノン（Ｐｙｒｒｏｌｏｑｕｉｎｏｌｉｎｅ Ｑｕｉｎｏｎｅ、以下、「ＰＱＱ」という）はトリカルボン酸キノン系化合物であり、ＣＡＳ Ｎｏ．７２９０９－３４－３であり、ＩＵＰＡＣ名称は４，５－ｄｉｏｘｏ－１Ｈ－ｐｙｒｒｏｌｏ［２，３－ｆ］ｑｕｉｎｏｌｉｎｅ－２，７，９－ｔｒｉｃａｒｂｏｘｙｌｉｃ ａｃｉｄである。ＰＱＱは、様々な食材に広く存在している。ＰＱＱの食材における含有量は約３．６５～６１ｎｇ／ｇであり、野菜のパセリ、ピーマン、果物のキウイ、パパイヤ、飲み物の緑茶、ウーロン茶、人々がよく食べる豆腐において、ＰＱＱの含有量はすべて約３０ｎｇ／ｇである。ＰＱＱでは、微生物、植物、動物及びヒト細胞に刺激を与えて、急速的に成長させることができる；体内の余分なフリーラジカルを除去し、酸化損傷から生体を保護する；アセトアルデヒドの酢酸への酸化速度を促進して体内のアセトアルデヒドの含有量を低下させることによって、飲酒による肝臓への毒性損傷を軽減することが期待されていることが明らかになった。ＣＮ１１０８７０８６６Ａには、急性高山病と急性高山病による低酸素損傷を予防・治療するための医薬の製造におけるピロロキノリンキノンの使用が開示されている。ＣＮ１１０１５１７６４Ａには、ピロロキノリンキノンがリポ多糖による動物線維芽細胞・腸管炎症反応を軽減することができることが開示されている。ＣＮ１０６２６５７３０Ａには、腫瘍多剤耐性の逆転におけるピロロキノリンキノン（ＰＱＱ）の使用が開示されている。ＣＮ１０５９６３２９７Ａには、化学療法後の補助治療におけるピロロキノリンキノンの使用が開示されている。ＣＮ１０３１９１１１５Ａには、糖尿病足治療及び／又は改善におけるピロロキノリンキノンの使用が開示されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

（技術的な手段）

本発明の目的は、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び続発性月経困難症による不妊症、月経異常を予防・治療するための薬物の製造におけるＰＱＱの使用を提供することにある。

【０００７】

本発明について、以下のとおり詳説する。

【０００８】

本発明の第１の形態は、

疾患を予防、緩和又は治療するための組成物の製造における、ピロロキノリンキノン及びその誘導体の使用であって、前記疾患は、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び／又はその随伴症、月経異常から選択される、前記の使用を提供する。

【０００９】
いくつかの例では、続発性月経困難症の随伴症は、続発性月経困難症による不妊症である。
【００１０】
いくつかの例では、月経異常は、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含む。
【００１１】
いくつかの例では、前記経血量の異常な増加とは、経血量が女性の正常な経血量より５０％を超えることを指す。
【００１２】
いくつかの例では、前記月経の出血持続日数の異常な増加とは、月経の出血持続日数が８日以上であることを指す。
【００１３】
いくつかの例では、ピロロキノリンキノンの誘導体は、生体内で消化または代謝されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体である。
【００１４】
いくつかの例では、ピロロキノリンキノンの誘導体は、消化管内で加水分解されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体である。
【００１５】
いくつかの例では、ピロロキノリンキノンの誘導体は、その薬学的又は食品学的に許容される塩、Ｃ２～Ｃ６のエステル、アミド、水和物、結晶、共結晶又は溶媒和物である。
【００１６】
いくつかの例では、ピロロキノリンキノンを基準として、その経口使用量は、
原発性月経困難症又は続発性月経困難症の予防の場合、約５　ｍｇ／日～約１０　ｍｇ／日であり、
軽度月経困難症の改善又は治療の場合、約１５　ｍｇ／日～約２０　ｍｇ／日であり、
中度月経困難症の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約３０　ｍｇ／日であり、
重度月経困難症の改善又は治療の場合、約２５　ｍｇ／日～約１００　ｍｇ／日であり、
月経異常の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約５０　ｍｇ／日である。
【００１７】
いくつかの例では、前記組成物は食品、サプリメント又は医薬品である。
【００１８】
いくつかの例では、前記組成物はさらに、薬学的または食品学的に許容される添加物を含む。
【００１９】
いくつかの例では、前記添加物は、担体、溶媒、酸化防止剤、防腐剤から選択される少なくとも１種である。
【００２０】
本発明の第２の形態は、
原発性月経困難症、
続発性月経困難症及び／又はその随伴症、
月経異常から選択される疾患を予防、緩和又は治療するための方法であって、
患者を診断し、原発性月経困難症、続発性月経困難症又は月経異常を患うことを確認し、
該患者に予防、緩和又は治療量のピロロキノリンキノン又はその誘導体のうちの少なくとも１種を投与（経口又は注射等）する、ことを特徴とする方法を提供する。
【００２１】
いくつかの例では、ピロロキノリンキノンを基準として、その経口使用量は、
原発性月経困難症又は続発性月経困難症の予防の場合、約５　ｍｇ／日～約１０　ｍｇ／日であり、

軽度月経困難症の改善又は治療の場合、約１５　ｍｇ／日～約２０　ｍｇ／日であり、
中度月経困難症の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約３０　ｍｇ／日であり、
重度月経困難症の改善又は治療の場合、約２５　ｍｇ／日～約１００　ｍｇ／日であり、
月経異常の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約５０　ｍｇ／日である。

【００２２】

いくつかの例では、ピロロキノリンキノン又はその誘導体の使用量は、個々の患者の状態、例えば、体重、疾患の重症度を含むが、これらに限定されない状態に応じて適宜調節される。

【００２３】

いくつかの例では、続発性月経困難症の随伴症は続発性月経困難症による不妊症である。

【００２４】

いくつかの例では、月経異常は、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含む。

【００２５】

いくつかの例では、患者は、予防、緩和または治療した後に、
１）　妊娠が可能になること、
２）　月経困難症は、好ましくは痛みの評価スケールの平均スコアが１ポイント以上低下するか、又は疼痛レベルが１段階低下するまで緩和されること、
３）　経血量は女性の正常な経血量より５０％以下、４０％以下、３０％以下、好ましくは１０％以下越えるまで低減されること；より好ましくは正常な平均出血量になること、
４）　月経の出血持続日数は１０日以下、好ましくは９日以下、８日以下、７日以下に短縮されること、
のうちの少なくとも１つを達成することができる。

【００２６】

ＷＨＯの基準に準拠して、痛みの評価スケールや疼痛レベルが決定される。

【００２７】

いくつかの例では、続発性月経困難症の随伴症は続発性月経困難症による不妊症である。

【００２８】

いくつかの例では、月経異常は、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含む。

【００２９】

いくつかの例では、前記経血量の異常な増加とは、経血量が女性の正常な経血量より５０％を超えることを指す。

【００３０】

いくつかの例では、前記月経の出血持続日数の異常な増加とは、月経の出血持続日数が８日以上であることを指す。

【００３１】

いくつかの例では、ピロロキノリンキノンの誘導体は、生体内で消化または代謝されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体である。

【００３２】

いくつかの例では、ピロロキノリンキノンの誘導体は、消化管内で加水分解されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体である。

【００３３】

いくつかの例では、ピロロキノリンキノンの誘導体は、その薬学的又は食品学的に許容される塩、Ｃ２～Ｃ６のエステル、アミド、水和物、結晶、共結晶又は溶媒和物である。

【発明の効果】

【００３４】

ＰＱＱは、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び月経異常を効果的に予防、緩和又は治療することができることが、本発明者らの研究において意外にも見出された。

【００３５】

いくつかの例では、ＰＱＱの投与による治療を受けている患者において、１．月経痛の緩和率が１００％に達することができ、２．毎月の月経出血の平均持続日数が約２週間から約１週間に減少し、正常な平均レベルに回復することができ、３．毎月の経血量が平均で３０％超減少して、基本的に正常な平均レベルに回復することができ、４．２名の続発性月経困難症による長年不妊患者が、３ヶ月の治療期間中に妊娠したことが分かる。

【図面の簡単な説明】

【００３６】

【図１】続発性月経困難症の治療における月経痛指数（ＶＡＳ　ｓｃｏｒｅ）の変化状況を示す図である。

【図２】月経異常（月経不順）患者の治療における月経の出血持続日数の変化状況を示す図である。

【図３】月経異常（月経不順）患者の治療における生理用ナプキン使用量の変化状況を示す図である。

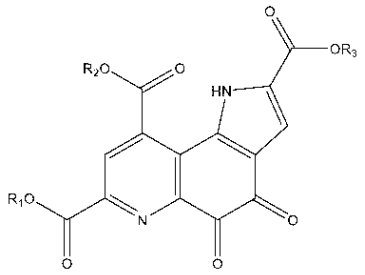
【発明を実施するための形態】

【００３７】

本発明において、化合物の薬学的または食品学的に許容される誘導体は、特にその簡単な誘導体、特にその低級エステル、低級エーテル、低級アルキル置換体、薬用塩、低級アミドのうちの１種、すなわち炭素数１～６、好ましくは２～６、２～４のカルボン酸、アルコール、アミンと親化合物とが縮合して得られる誘導体を指す。特に、上記ピロロキノリンキノンの誘導体は、以下の一般式を有する。

【００３８】

【化１】



【００３９】

式中、Ｒ１～Ｒ３は同一又は異なるが、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６の炭化水素基、天然アミノ酸残基、Ｎａ、Ｋ、Ｌｉ等の薬学的に許容される基から選択される。

【００４０】

化合物の薬学的に許容される薬用塩は、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ、Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ、ａｎｄ　Ｕｓｅ、Ｐ．Ｈｅｉｎｒｉｃｈ　Ｓｔａｈｌ（Ｅｄｉｔｏｒ）、Ｃａｍｉｌｌｅ　Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｅｄｉｔｏｒ）、ＩＳＢＮ：３－９０６３９－０２６－８、Ｈａｒｄｃｏｖｅｒ、３８８　ｐａｇｅｓ、Ａｕｇｕｓｔ　２００２に記載されている方法など、一般的な化学方法によって親化合物から合成することができる。一般的に、これらの塩は、水もしくは有機溶媒もしくは両者の混合液中で化合物の遊離塩基・遊離酸から反応させることにより製造することができ、通常、エチルエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水媒体が使用される。

【００４１】

酸付加塩は、様々な酸（無機酸、有機酸）により製造することができる。酸付加塩の例は、酸から製造される塩を含み、前記酸は、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸（例えばＬ－アスコルビン酸）、Ｌ－アスパラギン酸、ベン

ゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセチルアミノ安息香酸、ブタン酸、（＋）カンファー酸、カンファースルホン酸、（＋）－（１Ｓ）－カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、ヘキサン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ラウリル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエチルスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトン酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、Ｄ－グルコン酸、グルクロン酸（例えばＤ－グルクロン酸）、グルタミン酸（例えばＬ－グルタミン酸）、α－ケトグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、（＋）－Ｌ－乳酸、（±）－ＤＬ－乳酸、乳糖酸、マレイン酸、リンゴ酸、（－）－Ｌ－リンゴ酸、マロン酸、（±）－ＤＬ－マンデル酸、メチルスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１、５－ジスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフテン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、Ｌ－ピログルタミン酸、サリチル酸、４－アミノ－サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（＋）－Ｌ－酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、吉草酸、アシル化アミノ酸及び陽イオン交換樹脂からなる群から選択される。

【００４２】

ＰＱＱは、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び月経異常を効果的に緩和又は治療することができることが、本発明者らの研究において意外にも見出された。

【００４３】

いくつかの例では、ＰＱＱの投与による治療を受けている患者において、１．月経痛の緩和率が１００％に達することができ、２．毎月の月経出血の平均持続日数が約２週間から約１週間に減少し、正常な平均レベルに回復することができ、３．毎月の経血量が平均で３０％超減少し、基本的に正常な平均レベルに回復することができ、４．２名の続発性月経困難症による長年不妊患者が、３ヶ月の治療期間中に妊娠したことが分かる。具体的には、以下のとおり説明する。

【００４４】

原発性月経困難症患者の治療：

実験人数：１００人、すでに原発性月経困難症と診断され、実験群と対照群は各50名であった。

実験方法：実験群：ＰＱＱ製剤を経口投与、対照群：プラセボを経口投与した。実験期間：３ヶ月で、月経痛の状況を聞き、記録した。

【００４５】

実験結果：

実験群：実験開始前と比較して、月経痛指数の改善者数は１００％であった。

対照群：実験開始前と比較して、月経痛指数の改善者数は２０％未満であり、改善程度の平均値が実験群より低かった。

【００４６】

【表１】

原発性月経困難症改善者数の割合（自己評価）		
評価時間	PQQ 群（50 名）	対照群（50 名）
1 ヶ月	98%	12%
3 ヶ月	100%	16%

【００４７】

対照群と比較して、実験群では、薬物が原発性月経困難症を治療する作用があり、顕著な統計学的意義を有することが証明された。

【００４８】

続発性月経困難症患者の治療：

実験人数：１００人、すでに続発性月経困難症と診断され、実験群と対照群は各50名であった。
実験方法：実験群：ＰＱＱ製剤を経口投与、対照群：プラセボを経口投与した。実験期間：３ヶ月で、月経痛及び妊娠の状況を聞き、記録した。
【００４９】
実験結果：
実験群：実験開始前と比較して、月経痛指数の改善者数は１００％であった。妊娠した例数は、二人であった。
対照群：実験開始前と比較して、月経痛指数の改善者数は５％未満であり、改善程度の平均値が実験群よりはるかに低く、妊娠した患者がなかった。
【００５０】
【表２】

続発性月経困難症改善者数の割合		
評価時間	PQQ 群（50 名）	対照群（50 名）
1 ヶ月	82%	8%
3 ヶ月	100%	4%

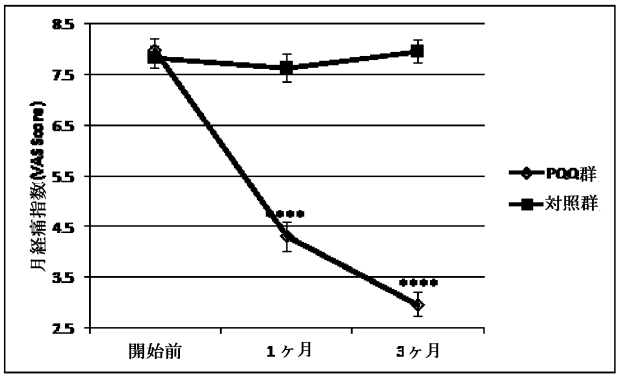
【００５１】
対照群と比較して、実験群では、薬物が続発性月経困難症を治療する作用があり、顕著な統計学的意義を有することが証明された。
【００５２】
以下のとおり、ＶＡＳスケールにて月経痛指数を測定し、すなわち患者は自分が感じた痛みの強さに基づいて、痛みの強さと心理的不快感の程度を自己評価した。
０点：痛みが無い；
１～３点：軽い痛み；
４～６点：中等度の痛み；
７～９点：強い痛み；
１０点：耐えられないほどの痛みがある（即ち激痛）。
【００５３】
平均月経痛指数変化を図１に示す。この図から、ＰＱＱ群の月経痛指数が有意に低下したのに対して、対照群の月経痛指数は有意な変化がなかったことが分かる。ＰＱＱ製剤の経口投与により続発性月経困難症が顕著に改善されることが証明された。
【００５４】
月経異常患者の治療：
実験人数：１００人、すでに月経異常と診断され、実験群と対照群は各50名であった。
実験方法：実験群、ＰＱＱ製剤を経口投与、対照群：プラセボを経口投与した。実験期間：３ヶ月で、月経期間の状況を測定し記録した（月経の出血持続日数を記録し、生理用ナプキンの数をカウントし、生理用ナプキンの重量を秤量した。）。
【００５５】
実験結果：
実験結果を図２及び図３に示す。図２及び図３から明らかなように、実験群では、実験開始前と比較して、月経の出血持続日数：毎月の月経の出血持続日数が２週間から約１週間に低減し、経血量：毎月の経血量が平均で３０％超減少したのに対し、対照群では、実験開始前と比較して、月経の出血持続日数が有意な変化がなく、経血量が有意な改善がなかった。
【００５６】
対照群と比較して、実験群では、薬物が月経異常を治療する作用があり、顕著な統計学的意義を有することが証明された。

【００５７】
（付記）
（付記１）
疾患を予防、緩和又は治療するための組成物の製造における、ピロロキノリンキノン及びその誘導体の使用であって、前記疾患は、原発性月経困難症、続発性月経困難症及び／又はその随伴症、月経異常から選択されることを特徴とする、前記の使用。
【００５８】
（付記２）
続発性月経困難症の随伴症が続発性月経困難症による不妊症であり、
月経異常が、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含むことを特徴とする、付記１に記載の使用。
【００５９】
（付記３）
前記経血量の異常な増加とは、経血量が女性の正常な経血量より５０％を超えることを指し、
前記月経の出血持続日数の異常な増加とは、月経の出血持続日数が８日以上であることを指すことを特徴とする、付記２に記載の使用。
【００６０】
（付記４）
ピロロキノリンキノンの誘導体が、生体内で消化または代謝されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、付記１に記載の使用。
【００６１】
（付記５）
ピロロキノリンキノンの誘導体が、消化管内で加水分解されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、付記４に記載の使用。
【００６２】
（付記６）
ピロロキノリンキノンの誘導体が、その薬学的又は食品学的に許容される塩、Ｃ２～Ｃ６のエステル、アミド、水和物、結晶、共結晶又は溶媒和物であることを特徴とする、付記４に記載の使用。
【００６３】
（付記７）
ピロロキノリンキノンを基準として、その経口使用量が、原発性月経困難症又は続発性月経困難症の予防の場合、約５　ｍｇ／日～約１０　ｍｇ／日であり、軽度月経困難症の改善又は治療の場合、約１５　ｍｇ／日～約２０　ｍｇ／日であり、中度月経困難症の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約３０　ｍｇ／日であり、重度月経困難症の改善又は治療の場合、約２５　ｍｇ／日～約１００　ｍｇ／日であり、月経異常の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約５０　ｍｇ／日であることを特徴とする、付記１に記載の使用。
【００６４】
（付記８）
前記組成物が食品、サプリメント又は医薬品であることを特徴とする、付記１に記載の使用。
【００６５】
（付記９）
前記組成物がさらに、薬学的または食品学的に許容される添加物を含むことを特徴とする、付記１に記載の使用。
【００６６】
（付記１０）
前記添加物が、担体、溶媒、酸化防止剤、防腐剤から選択される少なくとも１種である

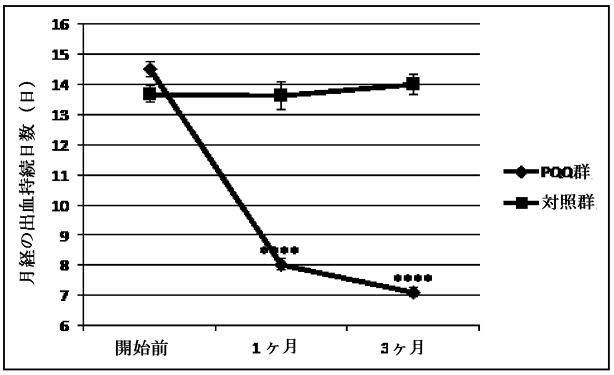
ことを特徴とする、付記９に記載の使用。
【００６７】
（付記１１）
原発性月経困難症、続発性月経困難症及び／又はその随伴症、月経異常から選択される疾患を予防、緩和又は治療するための方法であって、前記治療方法は、患者を診断し、原発性月経困難症、続発性月経困難症又は月経異常を患うことを確認すること、該患者に予防、緩和又は治療量のピロロキノリンキノン又はその誘導体のうちの少なくとも１種を投与することを含み、
好ましくは、ピロロキノリンキノンを基準として、その経口使用量が、原発性月経困難症又は続発性月経困難症の予防の場合、約５　ｍｇ／日～約１０　ｍｇ／日であり、軽度月経困難症の改善又は治療の場合、約１５　ｍｇ／日～約２０　ｍｇ／日であり、中度月経困難症の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約３０　ｍｇ／日であり、重度月経困難症の改善又は治療の場合、約２５　ｍｇ／日～約１００　ｍｇ／日であり、月経異常の改善又は治療の場合、約２０　ｍｇ／日～約５０　ｍｇ／日であることを特徴とする、方法。
【００６８】
（付記１２）
続発性月経困難症の随伴症が続発性月経困難症による不妊症であり、
月経異常が、経血量の異常な増加、月経の出血持続日数の異常な増加、及び３５日より長い月経の周期のうちの少なくとも１種を含むことを特徴とする、付記１１に記載の方法。
【００６９】
（付記１３）
使用者は、予防、緩和又は治療した後に、
妊娠が可能になること、
月経困難症は、好ましくは痛みの評価スケールの平均スコアが１ポイント以上低下するか、又は疼痛レベルが１段階低下するまで緩和されること、
経血量は女性の正常な経血量より５０％以下、４０％以下、３０％以下、好ましくは１０％以下越えるまで低減されること；より好ましくは正常な平均出血量になること、
月経の出血持続日数は１０日以下、好ましくは９日以下、８日以下、７日以下に短縮されること、
のうちの少なくとも１つを達成することができることを特徴とする、付記１１に記載の方法。
【００７０】
（付記１４）
ピロロキノリンキノンの誘導体が、生体内で消化または代謝されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、付記１１に記載の方法。
【００７１】
（付記１５）
ピロロキノリンキノンの誘導体が、消化管内で加水分解されてピロロキノリンキノンを得ることができる誘導体であることを特徴とする、付記１４に記載の方法。
【００７２】
（付記１６）
ピロロキノリンキノンの誘導体が、その薬学的又は食品学的に許容される塩、Ｃ２～Ｃ６のエステル、アミド、水和物、結晶、共結晶又は溶媒和物であることを特徴とする、付記１４に記載の方法。
【００７３】
（付記１７）
ピロロキノリンキノン又はその誘導体の使用回数が１日１回であることを特徴とする、付記１１に記載の方法。

【図面】

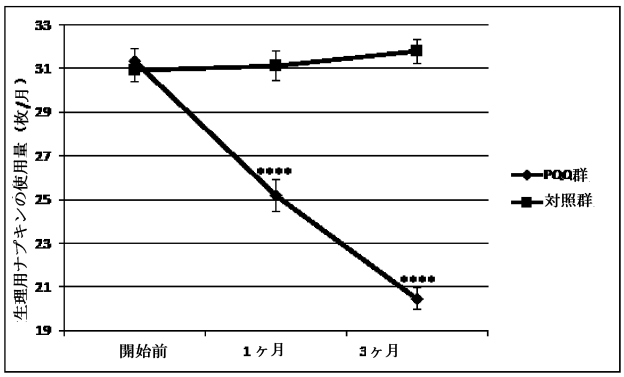
【図１】


月経痛指数(VAS Score)
8.5
7.5
6.5
5.5
4.5
3.5
2.5
開始前
1ヶ月
3ヶ月
****
****
PQQ群
対照群

【図２】


月経の出血持続日数（日）
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
開始前
1ヶ月
3ヶ月
****
****
PQQ群
対照群

【図３】


生理用ナプキンの使用量（枚/月）
33
31
29
27
25
23
21
19
開始前
1ヶ月
3ヶ月
****
****
PQQ群
対照群

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/072881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 36/534(2006.01)i; A61P 15/00(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)

C07D;A61K;A61P

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

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

WPI, STN, EPODOC, CNPAT, CNKI, 万方, WANFANG: 广州沪同有梧生物科技, 郭凌, 张筱文, 吡咯喹啉醌, 吡咯并喹啉奎宁, 三羧酸醌, 痛经, 月经, 经期, 原发性, 继发性, 子宫, 内膜异位, 内异症, 不孕, 不育, 怀孕, pyrroloquinoline, quinone, PQQ, dysmenorrhea, adenomyosis, infertility, pregnancy, 72909-34-3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104856996 A (NANJING SHUPENG BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 26 August 2015 (2015-08-26) abstract, and description, paragraphs [0001]-[0023]	1-17
X	CN 105853502 A (SHENZHEN TAISHENGYUAN HEALTH INDUSTRY CO., LTD.) 17 August 2016 (2016-08-17) abstract, and description, paragraphs [0001]-[0010]	1-17
A	CN 102665707 A (IASOMAI AB) 12 September 2012 (2012-09-12) abstract, and description, paragraphs [0001]-[0008]	1-17
A	RUCKER, R. et al. "Potential Physiological Importance of Pyrroloquinoline Quinone" *Alternative Medicine Review,* Vol. 14, No. 3, 31 December 2009 (2009-12-31), pp. 268-277	1-17

☐ 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	Date of mailing of the international search report
01 April 2022	**19 April 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/072881

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.: **11-17**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claims 11-17 is "a method for preventing, alleviating, or treating a disease", relates to a living human or animal body, and belongs to a method for preventing or treating a disease. The present report is formed on the basis of a pharmaceutical use.

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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/072881

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104856996	A	26 August 2015	WO	2016173435	A1	03 November 2016
				US	2018140596	A1	24 May 2018
				US	2021137915	A1	13 May 2021
CN	105853502	A	17 August 2016		None		
CN	102665707	A	12 September 2012	ES	2382167	T3	06 June 2012
				AT	536870	T	15 December 2011
				EP	2305238	A1	06 April 2011
				CN	106974900	A	25 July 2017
				DK	2305238	T3	26 March 2012
				AU	2010299801	A1	19 April 2012
				CN	107007584	A	04 August 2017
				US	2012238627	A1	20 September 2012
				JP	2013505916	A	21 February 2013
				WO	2011036265	A1	31 March 2011
				RU	2012116441	A	27 October 2013
				PL	2305238	T3	31 July 2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/072881

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 36/534(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D;A61K;A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI, STN, EPODOC, CNPAT, CNKI, 万方, 广州泸同有梧生物科技, 郭凌, 张筱文, 吡咯喹啉醌, 吡咯并喹啉奎宁, 三羧酸醌, 痛经, 月经, 经期, 原发性, 继发性, 子宫, 内膜异位, 内异症, 不孕, 不育, 怀孕, pyrroloquinoline, quinone, PQQ, dysmenorrhea, adenomyosis, infertility, pregnancy, 72909-34-3

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104856996 A (南京舒鹏生物科技有限公司) 2015年8月26日 (2015-08-26) 说明书摘要和说明书第[0001]-[0023]段	1-17
X	CN 105853502 A (深圳市太生源健康产业有限公司) 2016年8月17日 (2016-08-17) 说明书摘要和说明书第[0001]-[0010]段	1-17
A	CN 102665707 A (伊亚索梅股份公司) 2012年9月12日 (2012-09-12) 说明书摘要和说明书第[0001]-[0008]段	1-17
A	RUCKER, R. 等. "Potential Physiological Importance of Pyrroloquinoline Quinone" Alternative Medicine Review, 第14卷，第3期，2009年12月31日 (2009-12-31)，第268-277页	1-17

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年4月1日	2022年4月19日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 李伟 电话号码 86-(010)-53962165

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/072881

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 11-17
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求11-17的主题为“一种预防、缓解或治疗疾病的方法”，均涉及有生命的人体或动物体，属于疾病的预防或治疗方法。本报告是基于制药用途的基础上做出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/072881

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	104856996	A	2015年8月26日	WO	2016173435	A1	2016年11月3日
				US	2018140596	A1	2018年5月24日
				US	2021137915	A1	2021年5月13日
CN	105853502	A	2016年8月17日		无		
CN	102665707	A	2012年9月12日	ES	2382167	T3	2012年6月6日
				AT	536870	T	2011年12月15日
				EP	2305238	A1	2011年4月6日
				CN	106974900	A	2017年7月25日
				DK	2305238	T3	2012年3月26日
				AU	2010299801	A1	2012年4月19日
				CN	107007584	A	2017年8月4日
				US	2012238627	A1	2012年9月20日
				JP	2013505916	A	2013年2月21日
				WO	2011036265	A1	2011年3月31日
				RU	2012116441	A	2013年10月27日
				PL	2305238	T3	2012年7月31日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

中華人民共和国 ５１０６３０ 広東省広州市黄埔区広州高新技術産業開発区科学城攬月路３号広州国際企業孵化器Ｇ区Ｇ１０５房

(72)発明者 張 筱文

中華人民共和国 ５１０６３０ 広東省広州市黄埔区広州高新技術産業開発区科学城攬月路３号広州国際企業孵化器Ｇ区Ｇ１０５房

Ｆターム（参考） 4B018 LB10 MD18 MD52 MD53 MD58 MD59 ME14 MF01

4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZC51